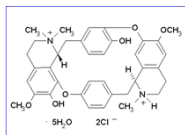
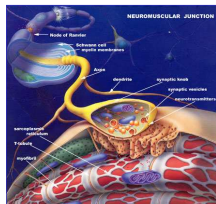


FARMACOLOGÍA

BLOQUEADORES NEUROMUSCULARES Y ANTIESPÁSTICOS

Prof. Miguel Morales Segura

mmorales@med.uchile.cl



BLOQUEADORES NEUROMUSCULARES

- Usados durante procedimientos quirúrgicos, para causar parálisis.
- No tienen efecto a nivel del sistema nervioso central.

d-tubocurarina, pancuronio, vecuronio y succinilcolina.

ESPASMOLÍTICOS - ANTIESPÁSTICOS

- Reducen la espasticidad en una variada gama de condiciones neurológicas.
- La mayoría actúan a nivel central.

Fármacos:

Baclofeno, clomezanona, ciclobenzaprina, y **diazepam**.

Actúan a nivel periférico.: Toxina Botulinica y Dantroleno

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.

USO DE BLOQUEADORES NEUROMUSCULARES (BNM)

Indicación Principal en pacientes críticos:

Facilitar el manejo de la ventilación mecánica: desde facilitar la intubación endotraqueal, hasta permitir una mejor tolerancia al respirador, al PEEP y a las altas presiones de la vía aérea que pueden alcanzarse en el SDRA.

PEEP: Presión positiva al final de la espiración
SDRA: síndrome de dificultad respiratoria agudo

BLOQUEADORES NEUROMUSCULARES

- Usados durante procedimientos quirúrgicos, para causar parálisis.
- No tienen efecto a nivel del sistema nervioso central.
- No son anestésicos

Fármacos:

d-tubocurarina, pancuronio, vecuronio, atracurio, mivacurio y succinilcolina.

BLOQUEADORES NEUROMUSCULARES CLASIFICACIÓN POR MECANISMO DE ACCIÓN

1. NO DESPOLARIZANTES O COMPETITIVOS

d-tubocurarina, pancuronio, vecuronio, atracurio, mivacurio, rocuronio

2. DESPOLARIZANTES

succinilcolina

Bloqueo fase I (despolarizante)

Bloqueo fase II (desensibilización)

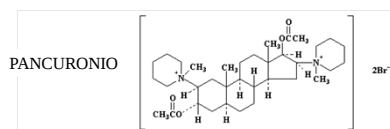
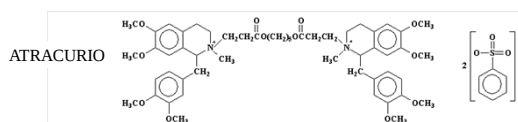
SECUENCIA DE PARÁLISIS FLACCIDA

- 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 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 |


BLOQUEADORES COMPETITIVOS
 FARMACOCINÉTICA

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

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

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

Los que más dependen están menos indicados y viceversa.

Un ejemplo:

PANCURONIO (Pavulón)

Cinco veces más potente que d-tubocurarina

- Induce apnea alrededor de 0,04-0,08 mg/Kg.
- Tiempo de latencia: 60 a 90 seg.
- Duración de efecto máximo: 25 a 40 min.
- La segunda dosis debe ser de 1/5 a 1/10 de la primera dosis.
- Presentación farmacéutica: ampollas de 4mg/2ml.

BLOQUEADORES COMPETITIVOS EFECTOS CARDIOVASCULARES

- Disminuye PA y FC:
 - Bloqueo ganglionar.
 - Bloqueo muscarínico.
 - Liberación de *histamina*.
- SEGURIDAD:
Amplia separación entre dosis BNM y aquella que produce efectos CV.

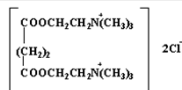
BLOQUEADORES COMPETITIVOS REVERSIÓN DEL EFECTO BLOQUEANTE NEUROMUSCULAR

- Se utilizan fármacos **anticolinesterásicos**.
Sulfato de neostigmina *iv* + atropina *iv* ***
- También se usa Piridostigmina y edrofonio

***Ver anexos

BLOQUEADORES DESPOLARIZANTES (NO COMPETITIVOS)

SUCCINILCOLINA



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 $\xrightleftharpoons[\text{colinesterasa plasmática}]{\text{rápida}}$ succinilmonocolina + colina

2) succinilmonocolina $\xrightleftharpoons[\text{colinesterasa plasmática}]{\text{lenta, enzimas hepáticas}}$ ácido succínico + colina

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.
- $T_{\text{máx}}$ 2 minutos.
- Duración bloqueo 5 minutos.
- Apnea transiente a $T_{\text{máx}}$.
- Infusión continua: mayor duración bloqueo.

USO: Intubación Traqueal

BLOQUEADORES DESPOLARIZANTES

FÁRMACO TIPO: *SUCCINILCOLINA*

CONTRAINDICACIONES

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

EFFECTOS ADVERSOS

SUCCINILCOLINA

1. Bradicardia.
2. ARRITMIAS.
3. Fasciculaciones.
4. Aumento de la presión intraocular.
5. Liberación de histamina.
6. Potencial desarrollo de *hipertermia maligna*.
(uso de Dantroleno)

BLOQUEADORES NEUROMUSCULARES

USO CLÍNICO

1. Intubación de la tráquea.
2. Relajación muscular en intervenciones quirúrgicas.
3. Endoscopia.
4. Facilitar respiración mecánica.
5. Terapia electroconvulsiva.
6. Arreglo de fracturas.

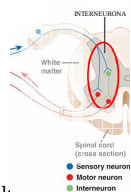
ANTIESPASTICOS

ESPASTICIDAD

- Aumento exagerado del tono muscular.
- Ocurre con el incremento en la liberación de aminoácidos excitatorios desde las interneuronas.

Principales neurotransmisores en la médula espinal:

- **Acetilcolina**
- Aminoácidos: **GABA** y **Glicina** (inhibitorios)
- Glutamato** y **Aspartato** (excitatorios).



ACCIONES FARMACOLÓGICAS

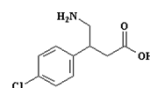
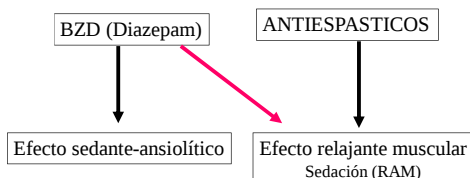
(Cloromezanona, ciclobenzaprina, baclofeno)

- Deprimen los reflejos espinales polisinápticos.
- No alteran la conducción neuronal
- No alteran la transmisión neuromuscular
- No alteran la excitabilidad muscular.
- Disminuyen el tono de la musculatura estriada o esquelética.
- Inhiben los movimientos voluntarios al actuar a nivel del SNC.

Excepciones:
Dantroleno, y BOTOX

RELAJACIÓN MUSCULAR-SEDACIÓN

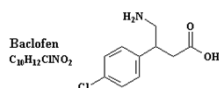
Es conocido el hecho que sedantes y ansiolíticos, como las benzodiazepinas (diazepam), también presentan efectos relajantes musculares.



BACLOFENO

Mecanismos de Acción:

- Agonista del receptor GABA_B (presináptico)
- Deprime conducción mono y polisináptica en médula espinal y SNC.
- Disminuye liberación de glutamato y aspartato en terminal presináptico reduce la entrada de Ca⁺⁺ al terminal.



BACLOFENO

- Se absorbe bien por vía oral, con un tmáx de unas 2 horas.
- Se elimina sin metabolizar, por orina, en el 70-80 %
- Tiene una semivida de 3-4 horas.

BACLOFENO

•INDICACIONES DE USO

Alivio sintomático del espasmo muscular esquelético provocado por:

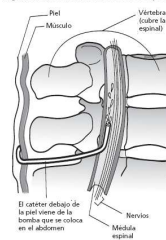
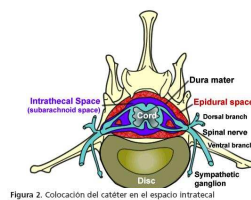
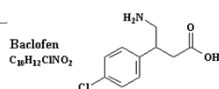
- Esclerosis múltiple
- Mielopatías de diferente etiología:
Infecciosa, Degenerativa, Traumática, Neoplásica.
- Espasticidad muscular de origen cerebral, especialmente en la parálisis cerebral.
- Puede ser de poca utilidad en enfermos con lesiones cerebrales.

BACLOFENO

Particularmente útil:

Reduce la frecuencia e intensidad de los espasmos flexores y extensores que resultan dolorosos o perturbadores, sean espontáneos o provocados por estímulos externos.

Esclerosis múltiple
Paraplejia
Cuadriplejia con lesiones de médula por traumatismo



Bomba de Baclofen
(Neurocirugía)

BACLOFENO**RAMs**

Por dosificación elevada o por un rápido incremento de la dosis.

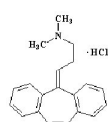
•Puede inducir somnolencia, náuseas, vómitos, confusión, fatiga, hipotonía, vértigos, hipotensión, euforia, alucinaciones, depresión, cefalea, tinnitus, parestesias, dificultad en la locución, diarrea o estreñimiento, temblor, insomnio, alteraciones visuales, reacciones alérgicas cutáneas, prurito, trastornos urinarios, insuficiencia hepática.

•También se puede observar un efecto paradójico de aumento de la espasticidad.

Ancianos: más propensos a mostrar RAMs.

**BACLOFENO
INTERACCIONES**

- Con depresores del SNC o alcohol se incrementa la sedación.
- Los tricíclicos aumentan su potencia miorrelajante.
- Aumentan los efectos de antihipertensivos.

**CICLOBENZAPRINA**

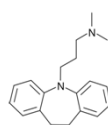
Estructura tricíclica (como los Antidepresivos tricíclicos)

***Mecanismo de acción:**

- Supraespinal., Disminuye descarga motoneuronas
- Aumenta liberación de NA en Locus ceruleus*

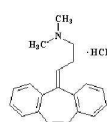
***Farmacocinética:**

- Buena absorción oral.
- Inactivación hepática.
- 98% de unión a proteínas



Imipramina

*Can J Physiol Pharmacol. 1981 Jan;59(1):37-44

**CICLOBENZAPRINA*****RAMs:**

- Somnolencia (40%).
- Sequedad bucal (25%, efecto anticolinérgico).
- Vértigo.
- Ataxia

***Contraindicaciones:**

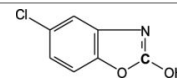
- Glaucoma.
- Retención urinaria.
- Pacientes con antidepresivos tricíclicos.
- Pacientes tratados con IMAOs

Can J Physiol Pharmacol. 1981 Jan;59(1):37-44

CICLOBENZAPRINA**USOS:**

- Contracturas músculo-esqueléticas,
- Tortícolis, desgarro muscular, distensión.
- Patología músculoarticular postraumática o postoperatoria.
- Se utiliza en la fisioterapia de rehabilitación.
- Fibromialgia

- Inicio: 60 min
- Duración: 4 a 6 horas
- t 1/2: 2 a 3 horas
- Dosis : 10 mg/3 veces al día

-Clorzoxazona (Fenarol)***Mecanismo de acción:**

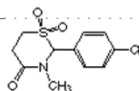
- Inhibe reflejos mono y polisinápticos.

***Farmacocinética:**

- Absorción rápida.
- Inactivación hepática.

***RAM:**

- Sedación.
- Mareos.
- Cefaleas.
- Hepatotoxicidad reconocida → administrado por más de 45 días.

CLORMEZANONA

- Deprime reflejos polisinápticos a nivel de la médula espinal.
- Inhibición periférica a nivel de la unión neuromuscular.

INDICACIONES

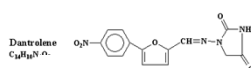
- Alivio del espasmo muscular doloroso en la tortícolis, lumbago y en enfermedades neurológicas.
- Tratamiento breve de estados emocionales agudos caracterizados por tensión y ansiedad.

RAMs

- Náuseas, mareo, vértigo, sedación.
- Rash cutáneo, urticaria, eritema ampollar, edema.
- Depresión.

CLORMEZANONA**CONTRAINDICACIONES**

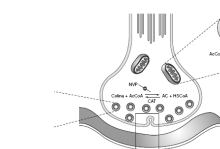
- Hipersensibilidad.
- Estados depresivos, tendencias suicidas.
- Uso simultáneo de otros depresores del SNC.

**DANTROLENO**

Especialmente útil en pacientes cuya espasticidad requiere una cuidadosa atención primaria a causa de contracciones musculares graves y prolongadas.

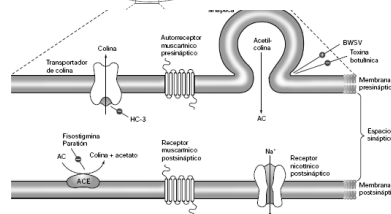
No es adecuado en pacientes ambulatorios.

Profilaxis y tratamiento de la **hipertermia maligna**.
(aumento exagerado del metabolismo con ciclos fútiles de energía, liberando calor en el músculo esquelético).

BOTOX: TOXINA BOTULINICA

Origen: Clostridium botulinum

Mecanismo:
Bloquea la secreción de ACh uniéndose a la sinaptobrevina

**BOTOX: TOXINA BOTULINICA**

- Uso cosmético,
- Distonías: ej.
Distonía cervical (desorden neuromuscular que involucra cabeza y cuello)
- Espasticidad
- Blefaroespasm (contracción involuntaria del músculo ocular)
- Hiperhidrosis Axilar, palmar,

Otros usos de la toxina botulínica tipo A,

- Incontinencia urinaria (se inyecta en esfínter uretral)
- Fisura anal
- Desórdenes espásticos asociados con lesiones o enfermedades del sistema nervioso central incluyendo trauma, esclerosis múltiple, daño cerebral
- Distonía focal que afectan los carrillos, cara, mandíbula, cuerda vocal
- Dolor temporomandibular
- Neuropatía diabética

BOTOX: TOXINA BOTULINICA

MONALISA DESPUES DE 1 SEMANA EN NUEVA YORK



Before

After

ANEXOS

(COMPLEMENTAN EL ESTUDIO)

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

INTERACCIONES DE LOS BNM

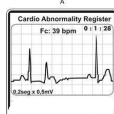
Ansiolíticos	Anticolinérgicos	Antiarrítmicos
- Benzodiacepinas	- Neostigmina	- Quinidina
- Clorpromazina	- Edrofonio	- Procainamida
Antibióticos	- Piridostigmina	Beta Bloqueadores
- Aminoglucósidos	Anticonvulsivantes	- Propranolol
- Polimixinas	- Fenitoína	- Ecotipato
- Colistina	- Carbamacepina	Antagonistas del Ca²⁺
- Lincosaminas	- Ácido Valproico	- Verapamil
- Metronidazol	Antieméticos	- Nifedipina
- Tetraciclina	- Droperidol	Bloq. Ganglionares
- Vancomicina	- Metoclopramida	- Trimetartan
- Penicilina	- Ondasentron	- Hexametonio
- Cefalosporinas	Corticoesteroides	- Pentolinio
Antirreumáticos	Hipnóticos	Agonistas Adrenérgicos
- Penicilamina	- Tiopental	- Salbutamol (β_2)
- Cloroquina	- Propofol	- Clonidina (α_2)
Iones	- Ketamina	- Epinefrina
- K ⁺	- Etomidato	- Efedrina
- Ca ²⁺	Broncodilatadores	Vasodilatadores
- Mg ²⁺	- Aminoofilina	- Nitroglicerina
- Litio	- Teofilina	Inmunosupresores
Narcóticos	Diuréticos	- Ciclosporina
- Fentanilo	- Furosemida	- Azatioprina
- Morfina	- Manitol	- Ciclofosfamida

Asociación anticolinérgico + atropina
puede provocar arritmias.

ARRITMIAS

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

Bigeminismo: extrasístole → latido sinusal



Técnicas para evitar o prevenir arritmias por el uso simultáneo de
Atropina + anticolinérgico

- Hiperventilación, para producir una alcalosis respiratoria
- Administración de la atropina antes de la neostigmina
- Administración simultánea de atropina y neostigmina
- Lenta administración de neostigmina y atropina en proporción 2,5:1
- Mezcla comercial de neostigmina y glucopirrolato en proporción 5:1
- Mantención de una oxigenación adecuada durante la reversión

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.

APLICACIÓN DE BOTOX

Generalmente la toxina botulínica se inyecta sin necesidad de anestesia general, se puede emplear anestesia local en la vejiga, se realiza por vía endoscópica, con un equipo que se llama cistoscopio (una cámara de video que se introduce a la vejiga),

En esfínter se inyectan aproximadamente 100 Unidades de Botox

En vejiga entre 200 a 300 unidades de Botox.

Es un procedimiento ambulatorio (no requiere hospitalización) y los riesgos de la inyección son mínimos.

La duración del efecto puede ir de seis a nueve meses en promedio.

“Creemos que el uso de clormezanona y fármacos similares debe hacerse con gran cautela y ojalá evitarlos en el adulto mayor que tiende a tener una polifarmacia por comorbilidad. En nuestro medio es muy poco conocida, incluso por el especialista, la aparición de esta reacción y necesita mayor difusión”.

Marcelo Miranda C, Pablo Venegas F,
Marianne Kagi G.
Departamento de Neurología,
Hospital Clínico de la Universidad de Chile.

Referencia: Rev Méd Chile 2002; 130: 707 -708
Síndrome confusional agudo asociado al uso de Clormezanona

¿COMO ACTUA EL BOTOX?

