

BLOQUEANTES NEUROMUSCULARES. RECOMENDACIONES PARA SU USO EN UNIDADES DE TRANSPORTE ASISTIDO (UVI-MÓVIL)

J. C. López Rivas, M. García Viada*, J. Serrano Molina**

*Dispositivo de Emergencias del Servicio Especial de Urgencias 061. Insalud de Madrid.

**Servicio de Farmacología Clínica. Hospital Universitario «Virgen Macarena». Sevilla.

Neuromuscular blocking agents. Recommendations for their use in medicalized transport units (Mobile ICUs)

Introducción

Desde la introducción de la d-tubocurarina en la práctica anestésica por Griffith y Johnson en 1942¹ hasta nuestros días, los relajantes neuromusculares (RM) han sido fármacos de los que se han podido beneficiar miles de pacientes atendidos tanto por los servicios de anestesia y reanimación como por las unidades de cuidados intensivos.

El interés creciente en los últimos años por este grupo de sustancias, así como los avances en farmacocinética y conocimientos de la transmisión neuromuscular han llevado, no sólo a la obtención de nuevos RM más específicos (vecuronio, rocuronio)²⁻⁵, sino también con eliminación más independiente de mecanismos hepáticos o renales. Por ejemplo, el atracurio se convierte en metabolitos menos activos por degradación espontánea y por la butirilcolinesterasa plasmática, por lo que en pacientes con función renal comprometida es de elección al no prolongarse su vida media. El mivacurio es aún más sensible a la hidrólisis por butirilcolinesterasa, por lo que es el de acción más breve entre los RM no despolarizantes^{6,7}.

Nuestra intención es exponer las características básicas de los principales RM, para poder utilizarlos de forma segura todos aquellos profesionales de Urgencias y Emergencias Extrahospitalarias que en

algún momento de su práctica habitual se vean en la necesidad de emplearlos.

Concepto

Los RM son sustancias inicialmente naturales, hoy sintéticas, capaces de producir parálisis muscular reversible con paro respiratorio completo y abolición de todos los reflejos protectores de las vías aéreas.

Clásicamente, y en función del tipo de bloqueo neuromuscular ejercido a nivel de la sinapsis neuromuscular, se distinguen dos tipos de bloqueos^{1,3,8}.

Bloqueo despolarizante, que tiene lugar cuando el fármaco imita la acción de la acetilcolina (AC); de modo que una vez fijado, activa el receptor colinérgico nicotínico, lo que conduce a la despolarización de la placa terminal y de la membrana muscular adyacente, persistiendo la despolarización de la placa terminal y la inexcitabilidad de la membrana muscular. Es necesario tan sólo un 10% de receptores ocupados por el fármaco para despolarizar la unión neuromuscular, ocurriendo ésta a nivel postsináptico en el mismo momento en que se une el fármaco al receptor^{9,10}. Característicamente produce fasciculación muscular breve seguida de relajación. La reversión del bloqueo por los relajantes despolarizantes es difícil farmacológicamente. En casos de colinesterasa atípica en que se prolonga el bloqueo es preciso mantener la respiración asistida y, en ocasiones, transfundir plasma con colinesterasa fresca.

Bloqueo no despolarizante o competitivo, que se basa en la competencia pura y reversible entre moléculas

Correspondencia: Juan Carlos López Rivas. C/ Quinta del Praderón, 25. 28260 Galapagar (Madrid).

TABLA I. Características de los principales Relajantes Neuromusculares

RM	Suxametonio	Pancuronio	Atracurio	Vecuronio	Rocuronio	Mivacurio
Despolarizante	Sí	No	No	No	No	No
Indicaciones	Intubación rápida	Mantenimiento del bloqueo neuromuscular	Mantenimiento Intubación	Mantenimiento Intubación	Intubación rápida	Intubación y mantenimiento corto
Tiempo de intubación	30/60 Segundos	5 Minutos	2 Minutos	4 Minutos	1 Minuto	1,8/4 Minutos
Duración de acción	5/10 Minutos	60 Minutos	40 Minutos	30 Minutos	35 Minutos	12/18 Minutos
Efectos indeseables o secundarios	Hiperpotasemia Estimulación vagal Fasciculaciones ↑ Presión intracraneal ↑ Presión intragástrica	Taquicardia Hipertensión Acumulación en insuficiencia renal	Bradicardia Hipotensión Broncoespasmo Rubor			Alguna liberación histamina
Hipertermia maligna	+++	+	+	+	+	+/-
Contra-indicaciones	Hipertermia maligna Hiperpotasemia Lesiones abiertas oculares digitalizados	Cardiópatas	Precaución en alergias asma			Precaución en alergias asma

las antagonistas y la AC para la ocupación de la zona de fijación de ésta. Es necesario ocupar más del 80% de los receptores antes de que la transmisión neuromuscular se vea afectada^{9,10}. La reversión del bloqueo por este grupo de fármacos puede ser precisa cuando éste dura más de lo conveniente, una vez finalizada la intervención y en casos de sobredosificación. Se recurre a la administración de un anticolinesterásico reversible, neostigmina o fisostigmina, al que puede asociarse atropina u otro vagolítico para contrarrestar efectos excesivos de activación colinérgica periférica.

Todos los RM que se utilizan en nuestro medio, así como los recientemente introducidos, tratan de una u otra forma de ajustarse a los principios y características enumeradas en 1975 por Saravase y Kitz¹¹, sobre las propiedades que debe reunir el RM ideal: ser un agente no despolarizante, de comienzo de acción rápido, acción selectiva a nivel de la unión neuromuscular y no liberador de histamina; poseer un índice de recuperación rápi-

do, carecer de efectos acumulativos, ser independiente de metabolización vía hepática o renal y carecer sus productos de degradación de acción relajante o cardiovascular. Estos autores creían además en la necesidad de disponer de tres tipos de RM: uno de acción breve (5-10 minutos), otro intermedio (20-30 min.) y otro de mayor tiempo de acción (>45 min.) para cubrir todas las necesidades que planteaba la práctica anestésica.

No obstante, en el medio extrahospitalario, donde la utilización de estos fármacos se reduce a la intubación de urgencias, mantenimiento de la adaptación a la ventilación mecánica o como tratamiento coadyuvante en el estatus epiléptico o el tétanos, creemos que disponiendo de sustancias encuadradas en los dos primeros grupos se puede manejar perfectamente cualquier situación clínica que se presente. Además, con los nuevos fármacos existentes o sus combinaciones, es posible no sólo reducir el tiempo de inicio de acción, sino también prolongar el bloqueo en aquellos casos en que sea necesario¹²⁻¹⁴.

TABLA II. Dosificación y empleo en situaciones especiales de los RM (1)

RM	(2) Suxametonio	(3) Pancuronio	(4) Atracurio	(5) Vecuronio	(6) Rocuronio	(7) Mivacurio
Dosis	0,5/1 mg/kg (IV) Intubación	2-3 mg/kg (IV) Mantenimiento	20/40 mg/kg Mantenimiento 0,3/0,6 Intubación	0,075/0,085 Mantenimiento 0,08/0,10 Intubación	0,6 mg/kg Intubación	0,15 mg/Kg Intubación y Mantenimiento
Observaciones	No se recomienda en perfusión	De elección en asmáticos. Requiere frigorífico	De elección en insuficiencia renal. Requiere frigorífico	De elección si contraindicación suxametonio: de (1. ^a) (2. ^a) elección		
				De elección en inestabilidad hemodinámica		
<i>Potencian sus efectos:</i>						
Hipotermia Deshidratación Hiperpotasemia Quinidina Lincaína		Acidosis. Deshidratación. Antiarrítmicos. Disminución de K, Na, Ca. Aumento de Mg. Enf. neuromusculares. Hipotermia. Barbitúricos. Furosemida. Nitroglicerina. Aminoglucósidos. Clindamicina. Metronidazol. Calcioantagonistas.				
<i>Reducen sus efectos:</i>						
Diazepam Hipercapnia Hipopotasemia		Quemados. Corticoides. Azatioprina. Manitol. Xantinas				

(1) La tubocurarina (Curanina, Tubocurarina), y gallamina (Miowas G) no las consideramos de elección actualmente. (2) Anectine, Mioflex. (3) Pavulón. (4) Tracrium. (5) Norcurón. (6) Esmerón. (7) Mivacrón.

Desde el punto de vista práctico y basándonos en la experiencia de los profesionales que desarrollan su labor en la Emergencia Extrahospitalaria, a las anteriores características se pueden añadir las siguientes: que su preparación sea de fácil manejo, su actividad no se reduzca cuando se conserva a temperatura ambiente, sus efectos indeseables o secundarios sean mínimos y su coste económico aceptable.

Principales relajantes neuromusculares

Succinilcolina

Aunque es más conocida así, su nombre genérico actual es suxametonio. Es el único bloqueante despolarizante disponible y está indicado en la intubación

rápida. Puede producir hiperpotasemia, estimulación vagal (bradicardia, salivación, hipotensión, miosis, lagrimeo), que se puede evitar con el uso previo de atropina.

Produce fasciculaciones, aumento de la presión intracraneal y la presión intragástrica. Puede dar lugar a un síndrome de hipertermia maligna (taquicardia, cianosis o taquipnea, rigidez de maseteros durante la intubación y fiebre); efectos prolongados en caso de colinesterasa anómala (los niveles de colinesterasa pueden estar disminuidos en el último trimestre del embarazo, insuficiencia hepática, ayuno, carcinomas, hipotiroidismo, quemados y shock)¹⁵. Está contraindicada en caso de sospecha de hipertermia maligna, presencia de hiperpotasemia y lesiones abiertas del globo

ocular. En pacientes tratados con digital puede presentar el riesgo de arritmias ventriculares^{2-4, 16}.

Dosis de intubación 0,5-1 mg/kg I.V. Inicio de acción en 30-60 segundos. Duración de acción 10 minutos. Ver tablas I y II.

Pancuronio

RM no despolarizante. Indicado en el mantenimiento del bloqueo neuromuscular. A nivel cardiovascular produce taquicardia y elevación de la presión arterial mediadas por una acción vagolítica que bloquea los receptores muscarínicos cardíacos y liberador de catecolaminas por estimulación simpática a dicho nivel^{17, 18}.

Tras su administración se metaboliza vía hepática en un 30%, con excreción biliar en un 11% y vía renal entre un 40-90%.

Está contraindicado en cardiópatas por las razones antes señaladas. Dosis de mantenimiento de 2-3 mg/Kg I. V. Inicio de acción lento, de 2 a 5 minutos. Duración de acción entre 45-60 minutos^{2-4, 16}. Ver tablas I y II.

Atracurio

RM no despolarizante indicado tanto para las maniobras de intubación como las de mantenimiento del bloqueo neuromuscular. Puede producir bradicardia e hipotensión dosis-dependiente (no a dosis inferiores de 0,5 mg/kg).

Libera histamina, pudiendo dar rubor, hipotensión y broncoespasmo. Su metabolismo es por degradación espontánea (hidrólisis plasmática), por lo que hay un mínimo riesgo de acumulación. No precisa reajustes en caso de insuficiencia hepática o renal.

Dosis de intubación: 0,3-0,6 mg/kg. Dosis de mantenimiento: 30-40 mg/h. (en perfusión). Inicio de acción a los 2 minutos, con una duración de acción intermedia de 20-40 minutos^{2-4, 16, 19, 20}. Ver tablas I y II.

Vecuronio

RM no despolarizante. Indicado en intubación y mantenimiento del bloqueo neuromuscular. Produce efectos cardiovasculares mínimos. No libera histamina. Metabolismo y excreción fundamentalmente hepatobiliar, con una pequeña fracción del 3,5% que se elimina vía renal, por lo que es necesario reajuste de dosis en casos de insuficiencia hepática o renal. Dosis de intubación 0,08-0,10 mg/kg.

Dosis de mantenimiento de 0,075-0,085 mg/kg/h. Inicio de acción de aproximadamente 2-4 minutos. Duración de acción intermedia de unos 20-30 minutos^{2, 3, 14, 16}. Ver tablas I y II.

Rocuronio

RM no despolarizante, indicado en intubación rápida. Efectos cardiovasculares mínimos. Puede ser útil en pacientes con contenido gástrico residual. No es liberador de histamina²¹. Metabolismo similar a vecuronio²².

Dosis de intubación 0,6 mg/kg. Inicio de acción de 0,7 a 1 minuto, con una duración de acción intermedia de 31-67 minutos²²⁻³³. Ver tablas I y II.

Mivacurio

RM no despolarizante de acción corta indicado en la intubación rutinaria y en procedimientos cortos que requieran relajación muscular. Las dosis recomendadas en bolo (0,15 mg/kg en 5-15 segundos) pueden producir liberación de histamina con rubor facial en el 20% de los pacientes, y disminución de la presión arterial en menos del 1%, pero la administración de dosis inferiores a 0,2 mg/kg o dosis de 0,2 a 0,25 mg/kg administradas durante 30-60 segundos minimiza la posibilidad de efectos cardiovasculares.

Es metabolizado por las colinesterasas plasmáticas, y su duración de acción puede prolongarse en pacientes con carencia de esta enzima. Dosis de intubación 0,15-0,25 mg/kg. Inicio de acción 2-3 minutos. Duración de acción 16-23 minutos³⁴⁻³⁶. Ver tablas I y II.

Discusión

El relajante muscular de elección en la intubación de urgencias, y más utilizado hasta hoy, es la succinilcolina, que por su rapidez de acción y su breve duración nos permite una gran seguridad de manejo.

Sin embargo, y dado que puede estar implicada en el desarrollo de complicaciones graves, como hipertermia maligna, edema pulmonar en niños, aumento de catecolaminas plasmáticas, respuestas imprevisibles en casos de distrofia muscular, e hiperkaliemia con paro cardíaco; desde hace años se intenta conseguir un relajante neuromuscular no despolarizante, es decir, competitivo, que partiendo de las dos ventajas ya enumeradas de la succinilcolina, obvie sus posibles efectos nocivos.

El vecuronio ha conseguido abrirse camino en estos últimos años en el campo de la Emergencia Extrahospitalaria gracias a poseer mínimos efectos secundarios y cortos tiempos de acción aunque, sin embargo, no ha conseguido desplazar a la succinilcolina en la intubación de Urgencia.

La comercialización en este año de un nuevo producto, rocuronio, abre nuevos horizontes, tanto por su rapidez de inicio (comparable a succinilcolina), como por su duración media y sus prácticamente nulos efectos secundarios, que nos deben permitir con una única

dosis el tratamiento integral (intubación y transporte hasta el centro hospitalario) del paciente crítico.

Los bloqueantes neuromusculares incorporados en los últimos años han añadido posibilidades de uso más seguro y más individualizado. El rocuronio está sustituyendo crecientemente a la succinilcolina en muchos procedimientos y solo resta que el futuro nos confirme las expectativas del mismo en el medio extrahospitalario.

Bibliografía

1. Miller RD. Pharmacokinetics of competitive muscle relaxants. *Br J Anaesth* 1982; 54: 181-182.
2. Coyle JP, Cullen DJ. Fármacos anestésicos en cuidados intensivos. En: Kofke WA, Levy JH. Procedimientos de cuidados intensivos posoperatorios del Massachusetts General Hospital. Ed. Salvat, Barcelona. 1990: 641-661.
3. Bitetti J. Bloqueo neuromuscular. En: Firestone LL, Lebowitz PW, Cook CE. Procedimientos de anestesia clínica del Massachusetts General Hospital. Ed. Salvat, Barcelona. 1991: 221-240.
4. González Pons F, Palomeque M. Relajantes musculares y anestésicos. En: Ginestal RJ. Libro de texto de cuidados intensivos. Ed. Arán, Madrid. 1991: 1224-1241.
5. Alvarez Gómez JA, Estellés ME, Fabregat J et al. Pharmacodynamics of rocuronium bromide in adult patients. *Eur J Anaesthesiol* 1994; Suppl. 9: 37-40.
6. Bevan DR. Newer neuromuscular blocking agents. *Pharmacol Toxicol* 1994; 74: 3-9.
7. Hunter JM. Muscle relaxants in renal disease. *Acta Anaesthesiol Scand* 1994; 102 Suppl: 2-5.
8. Miller RD, Savarese JJ. Farmacología de los relajantes musculares y de sus antagonistas. Miller. Anestesia. Doyma S.A. Barcelona. 1988: 827-876.
9. Collins VJ. Anestesiología. Anestesia general y regional. 3.^a Ed. McGraw-Hill. Interamericana. México 1996; Vol. II 29-32: 821-1072.
10. Serrano JS. Fármacos bloqueantes neuromusculares, en Velázquez. Farmacología. 16.^a Ed. Velasco A, Lorenzo P, Serrano JS y Andrés-Trelles F (Eds.). Interamericana. McGraw-Hill. Barcelona. 1993: 255-265.
11. Saravase JJ, Kitz RJ. Does clinical Anesthesia need new neuromuscular blocking agents? *Anesthesiology* 1975; 42: 237-238.
12. Tang J, Joshi GP, White PF. Comparison of rocuronium and mivacurium to succinylcholine during outpatient laparoscopic surgery. *Anesth Analg* 1996; 82 (5): 994-998.
13. Koh KF, Chen FG. Rapid tracheal intubation with atracurium: the timing principle. *Can J Anaesth* 1994; 41 (8): 688-693.
14. Huemer G, Schwaz S, Gilly H et al. Pharmacodynamics, pharmacokinetics, and intubation conditions after priming with three different doses of vecuronium. *Anesth Analg* 1995; 80 (3): 538-542.
15. Tolmie JD, Joyce TH, Mitchell GD. Succinylcholine danger in the burned patient. *Anesthesiology* 1967; 28: 467-470.
16. Gómez Alvarez P. Sedación y analgesia en la UCI pediátrica. En: Ruza F. Tratado de cuidados intensivos pediátricos. Ed. Norma, 2.^a Ed. Madrid. 1993; 84-102.
17. Mishina S, Yamamura T. Anaphylactoid reaction to pancuronium. *Anesth Analg* 1984; 63: 865-866.
18. Bonet MC. A propos d'un cas d'anaphylaxie à pancuronium. *Cahiers Anesthesiol* 1986; 34: 253-255.
19. Antakli MC et al. Etude clinique de l'atracurium. *Cahier Anesthesiol* 1985; 33: 599-601.
20. Kent Ap, Parker CJR, Hunter JM. Pharmacokinetics of atracurium and laudanosine in the elderly. *Br J Anaesth* 1989; 63: 661-666.
21. Levy JH, Davis GK, Duggan J et al. Determination of the hemodynamics and histamine release of rocuronium (Org 9426) when administered in increased doses under N2O/O2-sulfentanil anesthesia. *Anesth Analg* 1994; 78: 318-321.
22. Hunter JM. New neuromuscular blocking drugs. *New Engl J Med* 1995; 332: 1691-1699.
23. Alvarez Gómez JA, Fabregat J, Estellés ME y cols. Rapidez de intubación de un nuevo bloqueador neuromuscular. Bromuro de rocuronio (Org. 9426). *Rev Esp Anesthesiol Reanim* 1994; 41 (1): 3-6.
24. Cooper RA, Mirakhur RK, Maddineni VR. Neuromuscular effects of rocuronium bromide (Org. 9426) during fentanyl and halothane anaesthesia. *Anaesthesia* 1993; 48: 103-105.
25. Rocuronio. Un nuevo bloqueador neuromuscular. *Med Letter Ed. Española*, 1994; 16: 91-92.
26. Prien T, Zahn P, Menges M et al. 1 x ED90 dose of rocuronium bromide: tracheal intubation conditions and time-course of action. *Eur J Anaesthesiol* 1995; Suppl. 11: 85-90.
27. Agoston S. Onset time and evaluation of intubating conditions: rocuronium in perspective. *Eur J Anaesthesiol* 1995; Suppl. 11: 31-37.
28. Crul JF, Vandelleghem V, Buyse L et al. Rocuronium with alfentanil and propofol allows intubation within 45 seconds. *Eur J Anaesthesiol* 1995; Suppl. 11: 11-112.
29. Dubois MY, Lea DE, Kataria B et al. Pharmacodynamics of rocuronium with and without prior administration of succinylcholine. *J Clin Anesth* 1995; 7 (1): 44-48.
30. De Mey JC, Debrock M, Rolly G. Evaluation of the onset and intubation conditions of rocuronium bromide. *Eur J Anaesthesiol* 1994; Suppl. 9: 37-40.
31. Tryba M, Zorn A, Thole H et al. Rapid sequence orotracheal intubation with rocuronium: a randomized double-blind comparison with suxametonium-preliminary communication. *Eur J Anaesthesiol* 1994; Suppl. 9: 44-48.
32. Hofmockel R, Benad G, Kabbt A. Mechanomyographische und elektromyographische untersuchungen zur endotrachealen intubation mit zwei verschieden rocuronium-dosierungen. *Anaesthesiol Reanim* 1994; 19: 144-148.
33. Püringer FK, Khuenl-Brady KS, Koller J et al. Evaluación de las condiciones de intubación endotraqueal de rocuronio (Org. 9426) y succinilcolina en pacientes ambulatorios. *Anesth Analg* 1992; 75: 37-40.
34. Mivacurio. Un nuevo bloqueador neuromuscular. *Med Letter (Ed. Española)*, 1992; 16: 118.
35. Wierda JM, Hommes FD, Nap HJ et al. Time course of action and intubating conditions following vecuronium, rocuronium and mivacurium. *Anaesthesia* 1995; 50: 393-396.
36. Van der Broeck L, Hommes FD, Nap HJ et al. Rocuronium and mivacurium-induced neuromuscular block and intubating conditions: a comparison with vecuronium. *Eur J Anaesthesiol* 1995; Suppl. 11: 27-30.