



Carrera de Posgrado de Especialización en Anestesiología
Facultad de Ciencias Médicas
Universidad Nacional de Rosario

Farmacología Aplicada a la Anestesiología

Dr. Luciano Cortiñas

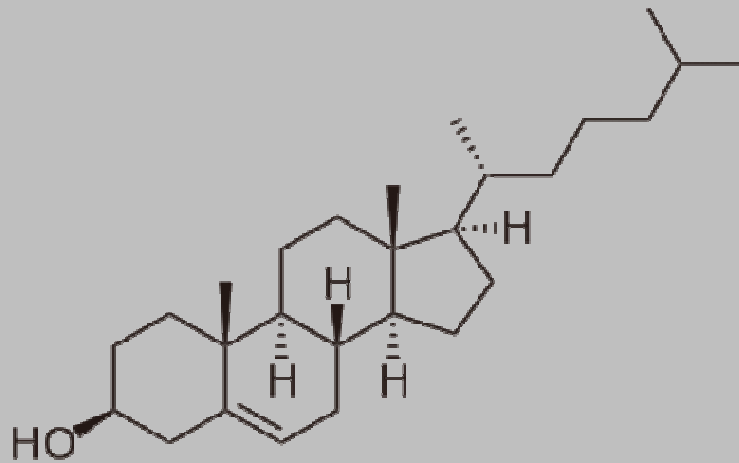
Relajantes Musculares de acción periférica

Relajantes Musculares de acción periférica

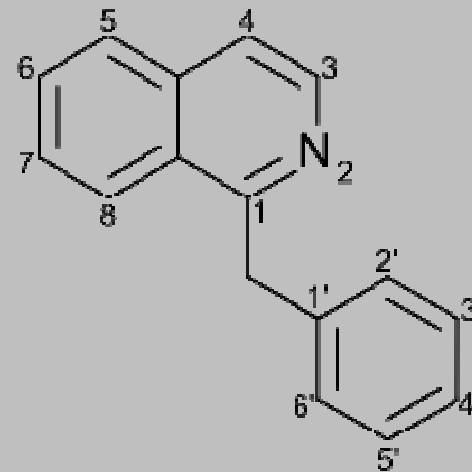
- ✓ Estructura química.
- ✓ Propiedades físico-química.
- ✓ Relación estructura actividad.
- ✓ Farmacología clínica.
- ✓ Metabolismo y eliminación.

RNM no despolarizantes

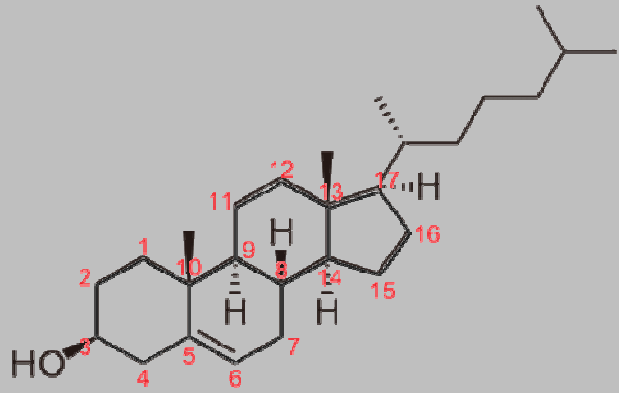
Amino esteroides



Bencilisoquinolinas



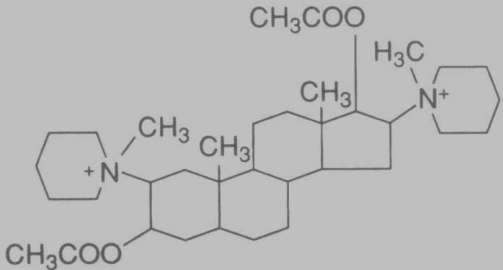
Esteroides



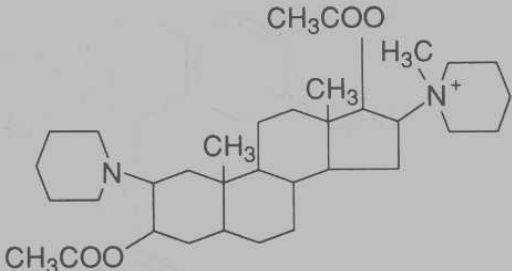
Colesterol

Núcleo esteroidal

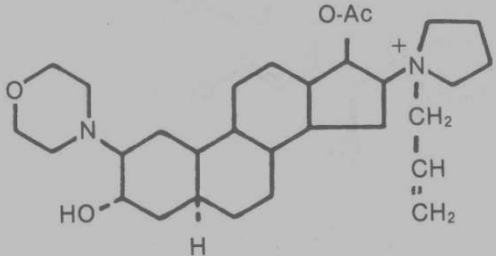
Pancuronio



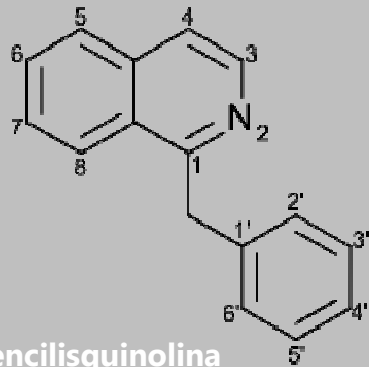
Vecuronio



Rocuronio



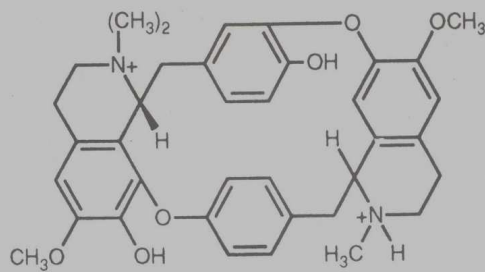
Bencilisoquinolinas



Bencilisoquinolina

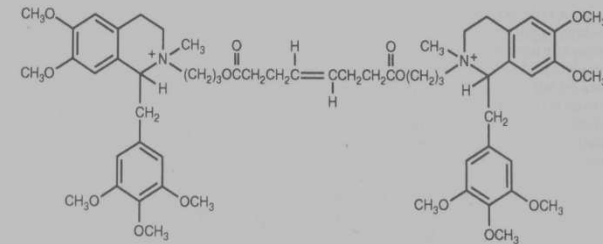


Cadena de carbono

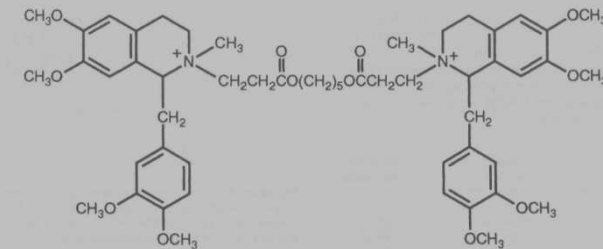


D-Tubocurarina

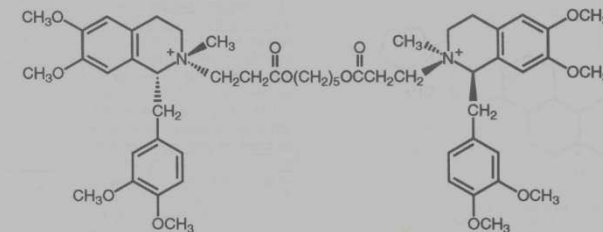
Mivacurio



Atracurio

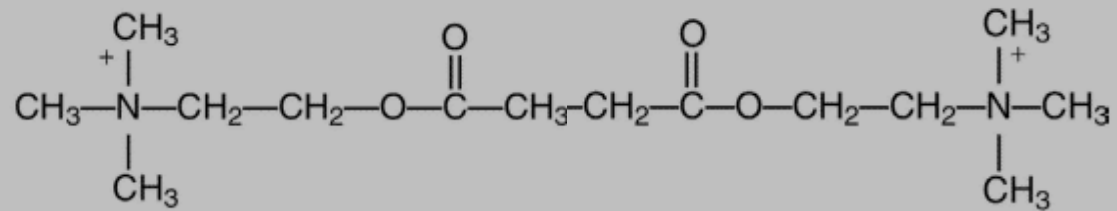


Cisatracurio

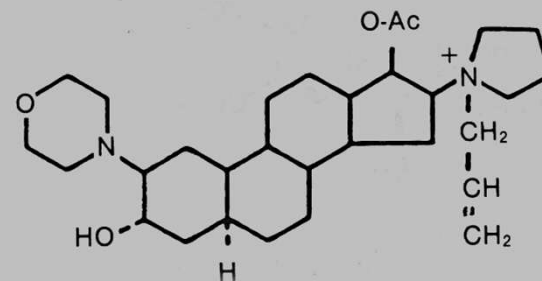
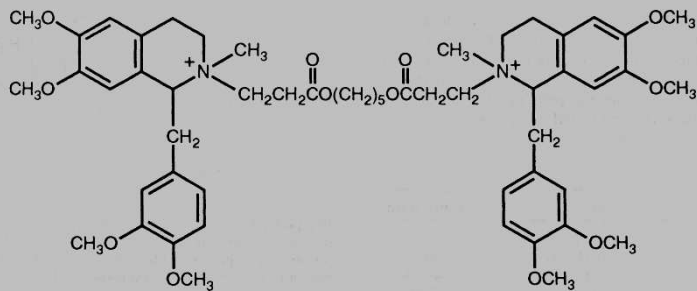
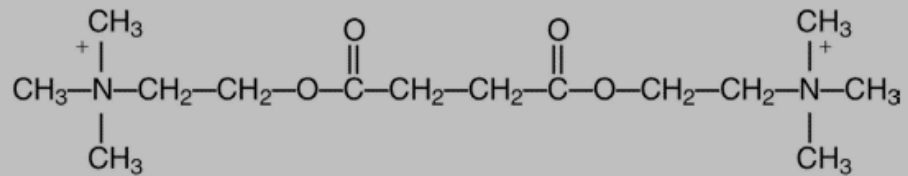


RNM despolarizantes

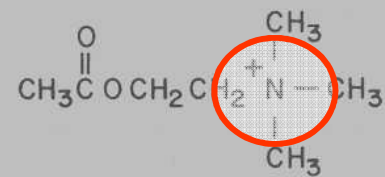
Succinilcolina



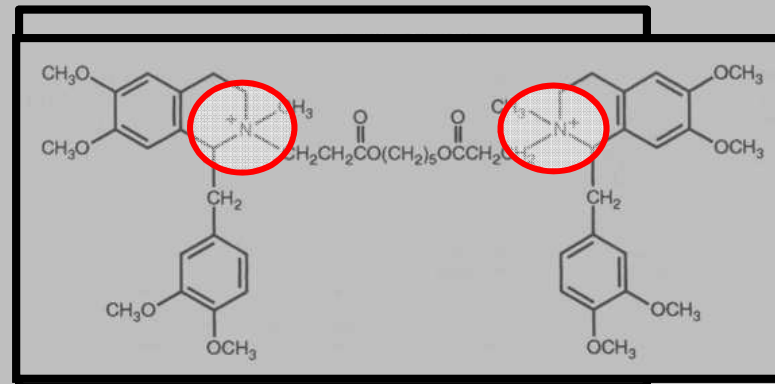
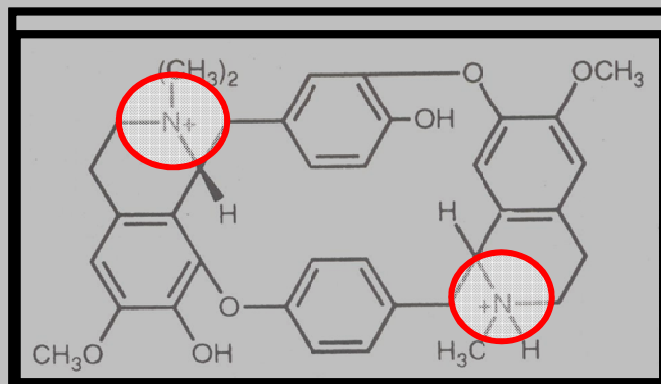
Relajantes neuromusculares



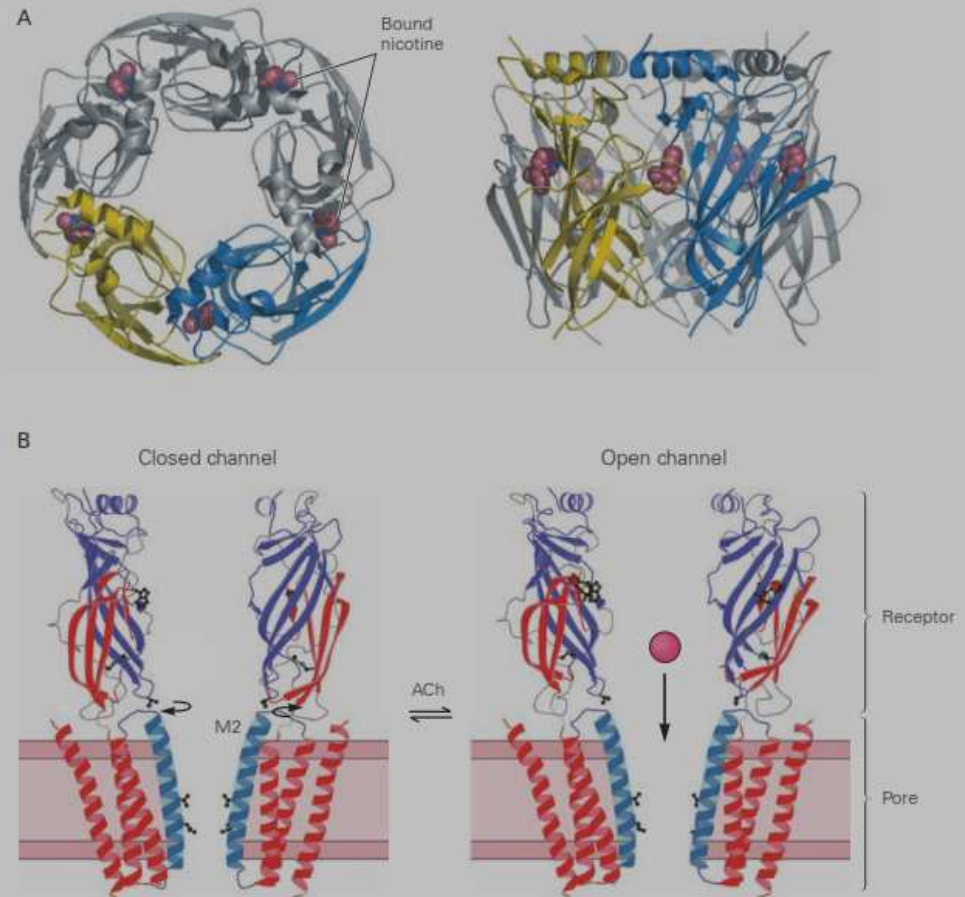
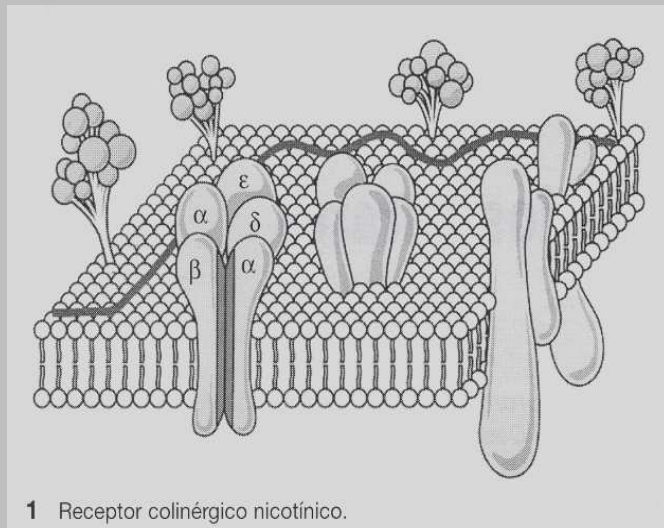
Estructura Físico-química



Acetilcolina



Receptores Nicotínicos



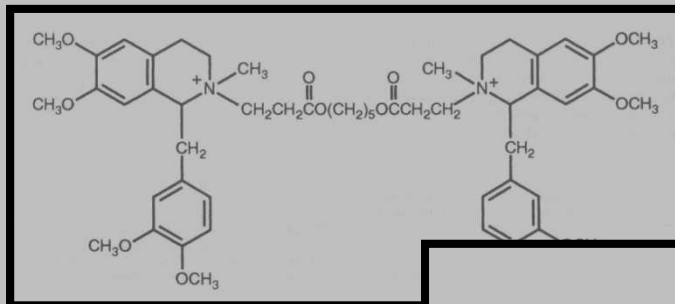
- Densidad alcanzada en las crestas de los pliegues. Aprox. 10.000 / μm^2 .

Estructura Físico-química

- ✓ Los RNM son compuestos de **amonio cuaternario**.
- ✓ La mayoría de los RNM contienen dos cargas positivas.
- ✓ El segundo átomo de nitrógeno puede encontrarse en forma terciaria (Vecuronio, Rocuronio).
- ✓ Pueden tener tres átomos de nitrógeno cuaternario (Gallamina).
- ✓ Su **alta hidrosolubilidad** depende del grado de ionización a PH fisiológico y de los grupos portadores de oxígeno.
- ✓ Grupos portadores de oxígeno: *enlaces ésteres* (Succinilcolina, Atracurio) - *grupo acetato* (Pancuronio, Rocuronio, Vecuronio) - *grupos hidroxilo* (dTC, Alcuronio) - *grupos metoxi* (dTC, Doxacurio, Mivacurio, Atracurio)

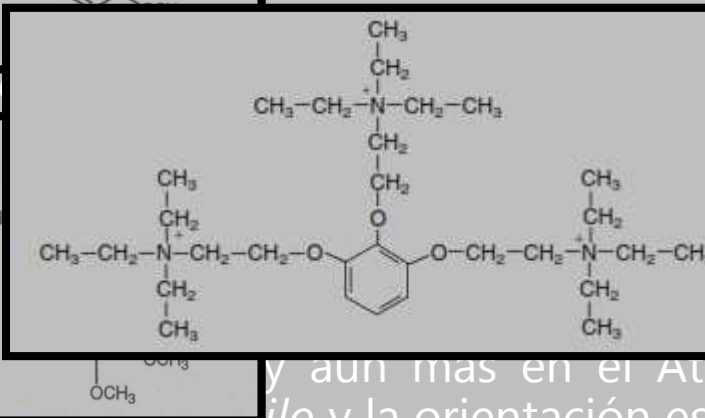
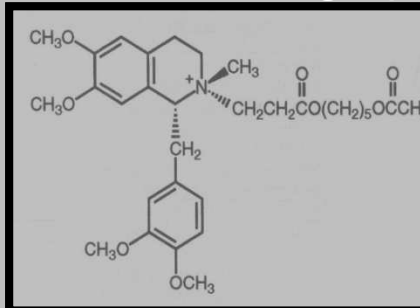
Relación estructura-actividad

- ✓
- ✓
- ✓
- ✓
- ✓
- ✓



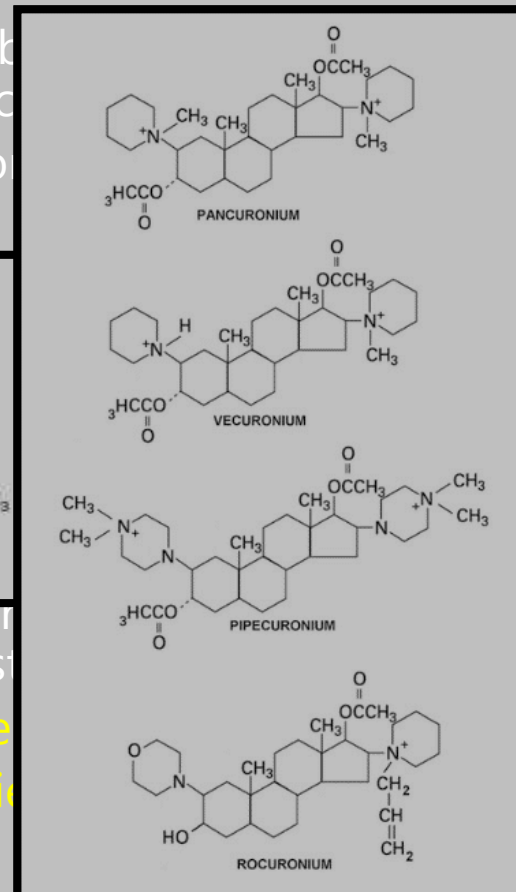
azadino) produce b
 curonio) - 18 A (Atrac
) vagolítico) es impo

eliminando el grup



y aun mas en el Atr
 electrones de los grupos carboxilo y la orientación es

- ✓ La estructura del puente es el principal determinante
- ✓ Los compuestos con escasa potencia tienen un comi



Clasificación

✓ RNM despolarizantes: Succinilcolina

✓ RNM no despolarizantes:

Esteroides:

Pancuronio

Pipecuronio

Vecuronio

Rocuronio

Benzilisoquinolinas:

D-tubocurarina

Metocurina

Doxacurio

Mivacurio

Atracurio

Cisatracurio

Otros:

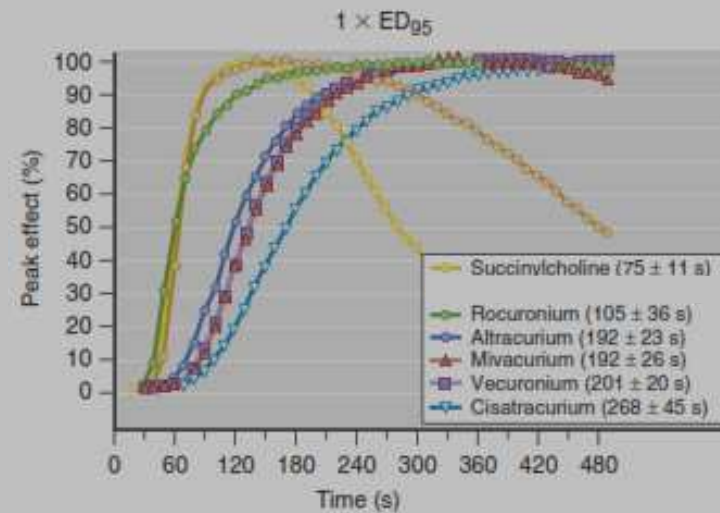
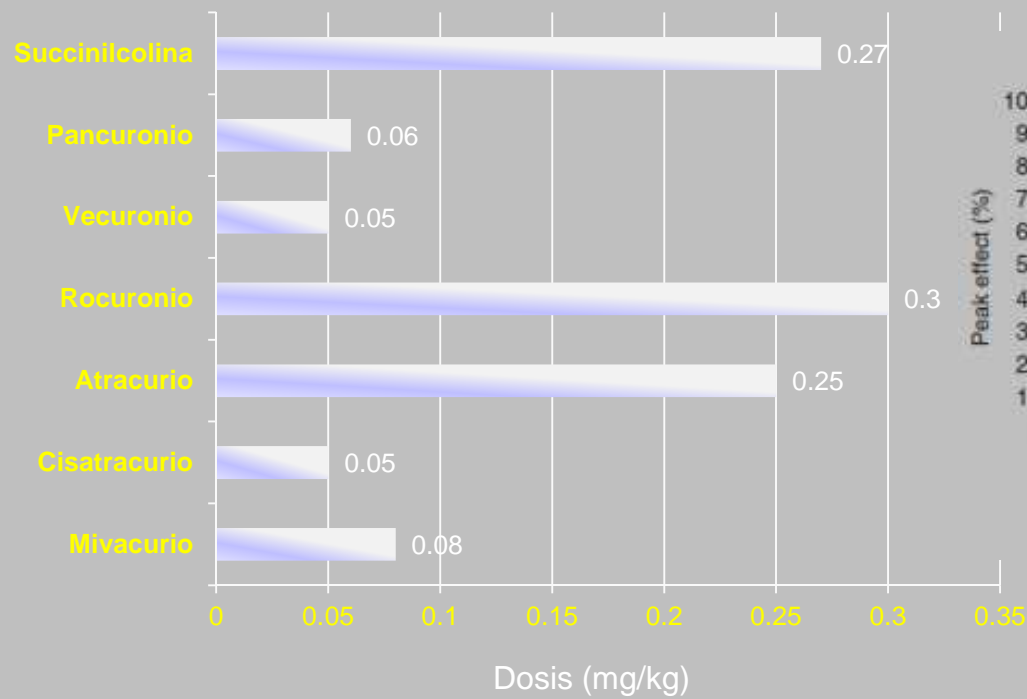
Gallamina

Alcuronio

Fazadinio

DE 95

(Dose causing on average 95% suppression of neuromuscular response)



RNM despolarizantes

✓ Estructura Físico-química:

- Dos moléculas de acetilcolina, unidas por un grupo metil acetato.
- Bicuaternario, la distancia entre los amonios cuaternarios es de 14 A.
- Muy hidrosoluble, se degrada con la luz, el calor y el PH alcalino.
- Conservar entre 4° y 10° C, en ampollas color ámbar.
- Peso molecular 544 Daltons.

Succinilcolina

✓ Mecanismo de acción:

- Se une a las subunidades alfa del receptor nicotínico activándolo.
- Produce un potencial de placa similar a la acetilcolina.
- Induce una desensibilización del receptor de acetilcolina.

✓ Farmacocinética y Metabolismo:

- Su farmacocinética difícil de establecer con exactitud.
- Velocidad de hidrólisis 100 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$.
- Vida media de eliminación 3-4 minutos.
- Metabolizada por la pseudocolinesterasa.
- Metabolito activo: succinilmonocolina.
- Otros: ácido succínico y colina.

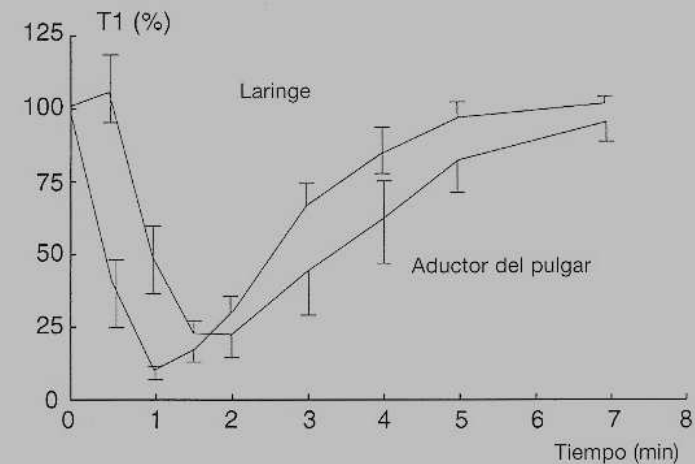
Succinilcolina

✓ Farmacología clínica:

- La DE90 para el aductor del pulgar es de 0,26 mg/kg.
- Los halogenados y el óxido nítrico potencian este efecto.
- La precurarización con RMND reduce la potencia de la succinilcolina.
- El bloqueo se produce en forma más rápida y dura menos tiempo en los músculos centrales de la vía aérea que en los músculos periféricos.
- Los aductores de la laringe son los más sensibles a la succinilcolina, el masetero tiene una sensibilidad comparable al aductor del pulgar, y el diafragma es más resistente que el aductor del pulgar.

Succinilcolina

- Con un 1 mg/kg. se paraliza completamente el aductor del pulgar en 60 seg.
- Comienza a descurarizarse a los 4-8 min.
- Se recupera en un 90% a los 6-13 min.
- Con 0,5 mg/kg. se paraliza completamente los músculos laríngeos en 54 segundos y el aductor del pulgar en 100 seg.
- Es posible intubar en condiciones adecuadas aunque el aductor del pulgar no se encuentre totalmente paralizado.



Succinilcolina

● Bloqueo en fase I:

- Respuesta muscular sostenida a estimulación tetánica de 50 Hz.
- Falta de facilitación posttetánica.
- Cociente T4 / T1 mantenido durante la estimulación por TDC.
- Potenciación del bloqueo por drogas anticolinesterasa.
- Antagonización parcial por los RMND.
- Recuperación rápida.

● Bloqueo en fase II:

- Respuesta muscular no sostenida a la estimulación tetánica.
- Facilitación posttetánica.
- Cociente T4 / T1 inferior al 50%.
- Inhibición del bloqueo por drogas anticolinesterasa.
- Se produce taquifilaxia.
- Recuperación se prolonga.

Clasificación

Los RNM no despolarizantes también se los puede clasificar según su duración de acción:

Corta:

Mivacurio

Intermedia:

Atracurio
Cisatracurio
Vecuronio
Rocuronio

Prolongada:

D-tubocurarina
Metocurina
Doxacurio
Pancuronio
Pipecuronio
Gallamina
Alcuronio

RNM no despolarizantes

✓ Acción corta:

- **Comienzo de acción:** 2-3 min.
- **Duración clínica:** 12-15 min. / **95% recuperación:** 25-35 min.

✓ Acción intermedia:

- **Comienzo de acción:** 2-3 min.
- **Duración clínica:** 30-60 min. / **95% recuperación:** 45-75 min.

✓ Acción prolongada:

- **Comienzo de acción:** 3-6 min.
- **Duración clínica:** 80-120 min. / Es preferible la reversión sistemática.

Margen de seguridad

<i>Márgenes de seguridad autonómicos aproximados de los RNM no despolarizantes (a)</i>			
Fármacos	Vago [a]	Ganglios simpáticos [b]	Liberación de histamina [c]
Compuestos benzilisoquinolinicos			
d-tubocurarina	0,6	2	0,6
Metocurina	3	16	2
Doxacurio	> 50	> 100	> 4
Atracurio	16	40	2,5
Mivacurio	> 50	> 100	3
Cis-atracurio	> 50	> 50	ninguno
Compuestos esteroideos			
Pancuronio	3	> 250	ninguno
Vecuronio	20	> 250	ninguno
Pipecuronio	25	> 100	ninguno
Rocuronio	3	> 100	ninguno
Otros			
Alcuronio	3	4	ninguno
Gallamina	0,6	> 100	ninguno

a - número de múltiplos de la DE95 para el bloqueo neuromuscular necesario para producir efecto secundario autónomo
b - en el gato
c - en seres humanos

(>5) Efecto secundario ausente en la practica clínica.

(3 o 4) Efecto secundario débil o ligero.

(2 o 3) Efecto moderado.

(1 o <) Efecto fuerte o relevante.

RNM no despolarizantes

✓ Mecanismo de acción:

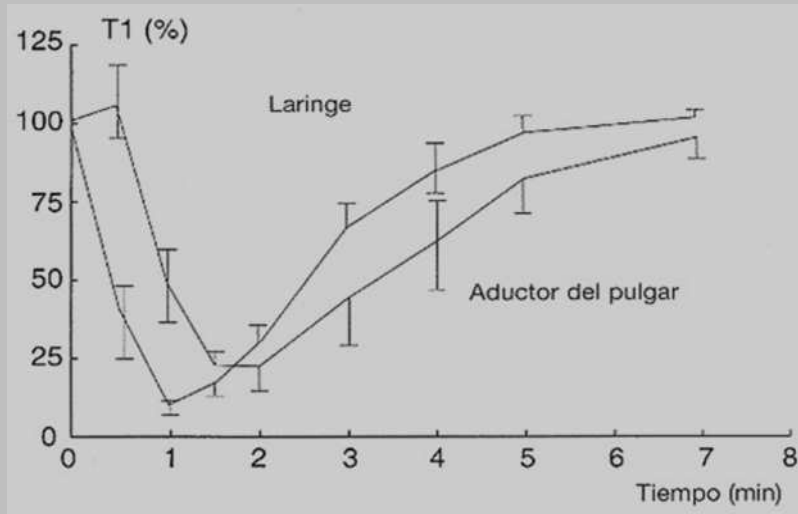
- **Efectos postsinápticos:** Antagonismo competitivo de los RN.
- **Efectos presinápticos:** Inhibición de la liberación de acetilcolina por bloqueo de los RN.

✓ Margen de seguridad:

- Presencia de más receptores de los necesarios para alcanzar el umbral para la propagación del potencial de acción.
- Ej. en el músculo tibial posterior del gato se necesita bloquear el 92% de los receptores para lograr un bloqueo completo.
- **La curarización se produce dentro de un margen relativamente estrecho de porcentaje de ocupación de los receptores.**

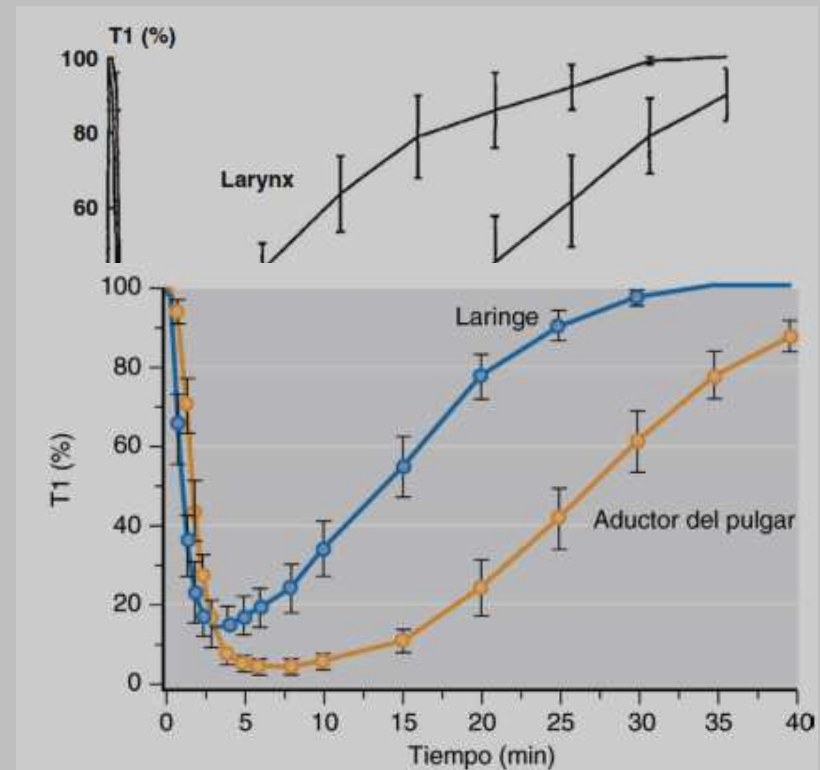
Patron de relajación

RNM despolarizantes



0,5 mg/kg. Succinilcolina.

RNM no despolarizantes



RNM no despolarizantes

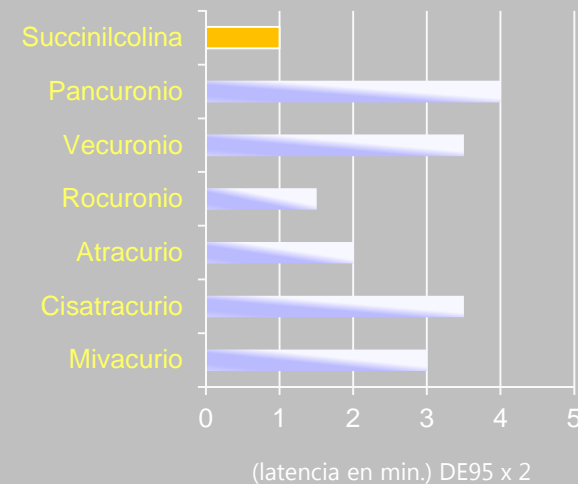
Influencia de los parámetros farmacocinéticos y farmacodinámicos.

✓ Latencia de instauración:

- Parámetros hemodinámicos.
- Potencia de la molécula.
- ($t_{1/2} k_{EO}$).
- **Depende dosis total.**

✓ Duración de acción:

- Velocidad de eliminación.
- Redistribución.



RM no despolarizantes

✓ Dosis inicial:

- **Para intubación traqueal:** 2-3 veces la DE95.
- **Intubación con succinilcolina / sin RM:** $< \text{o} = \text{DE95}$.

✓ Porque 2 o 3 veces la DE95 ?:

- Menor latencia de intubación.
- Mejor calidad de intubación.
- Menor lesión en cuerdas vocales (42% a 8%).
- Menor incidencia de ronquera (44% a 16%).
- Mayor estabilidad hemodinámica (menor plano de intubación).
- Sin RNM, hay 3 a 4 veces mas incidencia de Cormack 3 o 4.
- **Mayor incidencia de intubación dificultosa (12% vs 1%).**

RM no despolarizantes

✓ Dosis de mantenimiento:

- **RM acción prolongada:** aprox. 10% de la dosis inicial.
- **RM acción intermedia y corta:** aprox. 25% de la dosis inicial.
- **Cuando hay clara evidencia de recuperación.**
- **En perfusión continua:** RM de acción intermedia y corta.

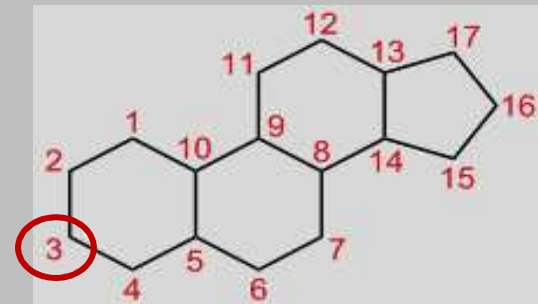
✓ Dosis de impregnación:

- **Cebado:** 20% de la DE95. 2 a 4 min. Previo a dosis total.

Pancuronio

Características:

- Anillo esteroide rígido unido a dos mitades similares a la acetilcolina.
- Duración de acción prolongada.
- Elevada potencia.
- No libera histamina.
- Propiedad vagolítica débil o ligera.
- Leve aumento de la FC, TA, GC.
- Amplio aclaramiento renal (80%).
- Metabolismo hepático: 10-20%.
- Metabolito activo: 3 OH Pancuronio.
- Acumulación en I. renal y hepática.



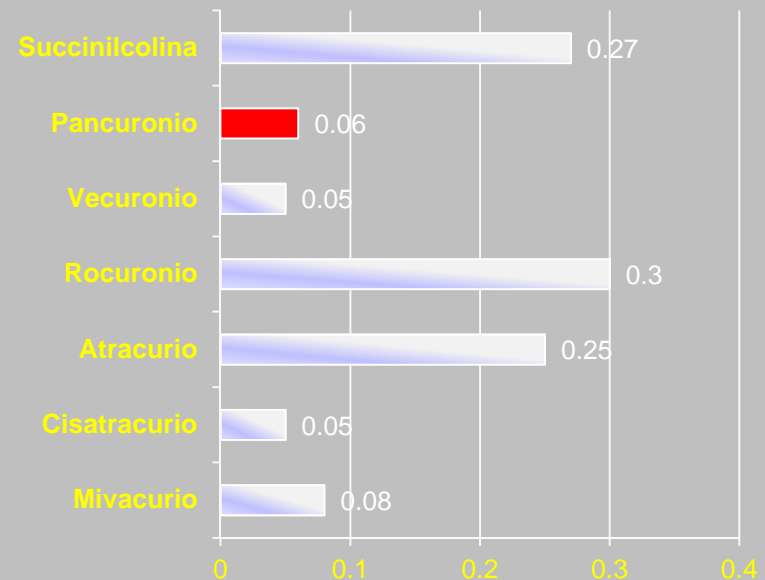
Desacetilación en posición 3

3 OH Pancuronio. 50% efecto miorrelajante.
Cinética similar al pancuronio.

Pancuronio

Farmacología clínica:

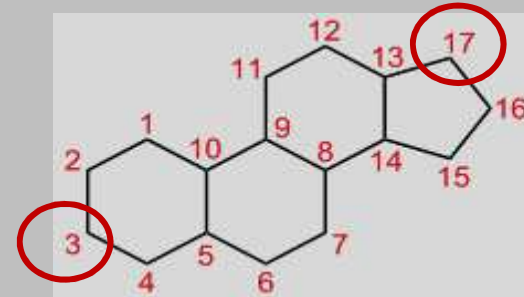
- **DE 95:** 0,06-0,07 mg/kg.
- **Intubación:** 0,08-0,12 mg/kg.
- **(N2O / O2):** 0,05-0,06 mg/kg.
- **Halogenado:** 0,03 mg/kg.
- **Mantenimiento:** 0,01-0,015 mg/kg.
- **T $\frac{1}{2}$ β :** 110 a 140 min.
- **Efecto clínico:** 60-120 min.



Vecuronio

Características:

- Ausencia del grupo metilo en posición 2.
- Duración de acción intermedia.
- Potencia mayor que el Pancuronio.
- Propiedad vagolítica ausente a dosis clínica. Hasta 8 veces la DE95.
- Dos vías metabólicas: hígado y riñón.
- Metabolismo hepático: 30-40%.
- Metabolito activo: 3-OH Vecuronio.
- Alternativa en insuficiencia renal.



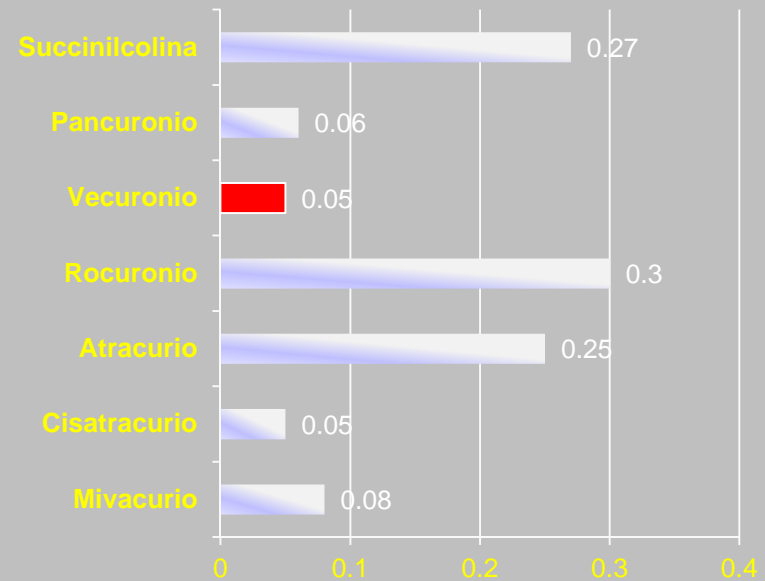
Desacetilación en posición 3 y 17

3 OH Vecuronio. 80% efecto miorelajante.
3-17 OH Vecuronio. 60 veces menos efecto.

Vecuronio

Farmacología clínica:

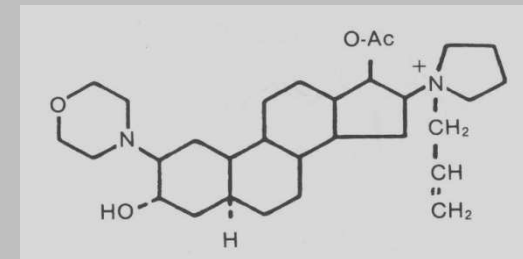
- **DE 95:** 0,05 mg/kg.
- **Intubación:** 0,1-0,2 mg/kg.
- **(N2O / O2):** 0,05 mg/kg.
- **Halogenado:** 0,03 mg/kg.
- **Mantenimiento:** 0,01-0,02 mg/kg.
- **Perfusión:** 0,8-2,0 µg/kg/min.
- **T ½ β:** 116 min.
- **Efecto clínico:** 45-90 min.



Rocuronio

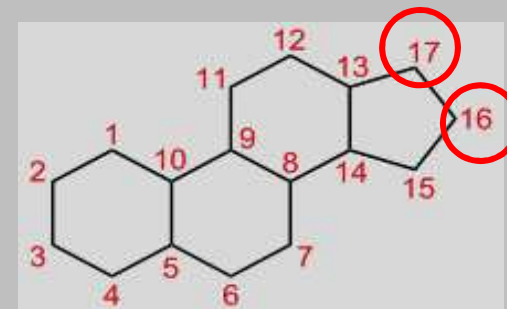
Características:

- Reemplazo del grupo acetato por un grupo hidroxilo en el anillo A.
- Duración de acción intermedia.
- Potencia 7-8 veces < Vecuronio.
- Propiedad vagolítica débil o ligera, evidente en altas dosis.
- A mayor dosis, menor latencia de instauración.
- Dos vías de eliminación: hígado y riñón.
- La cinética se alarga en Insuficiencia renal o hepática grave.



Eliminación sin metabolizar:

- . 70% en bilis.
- . 30% en orina.

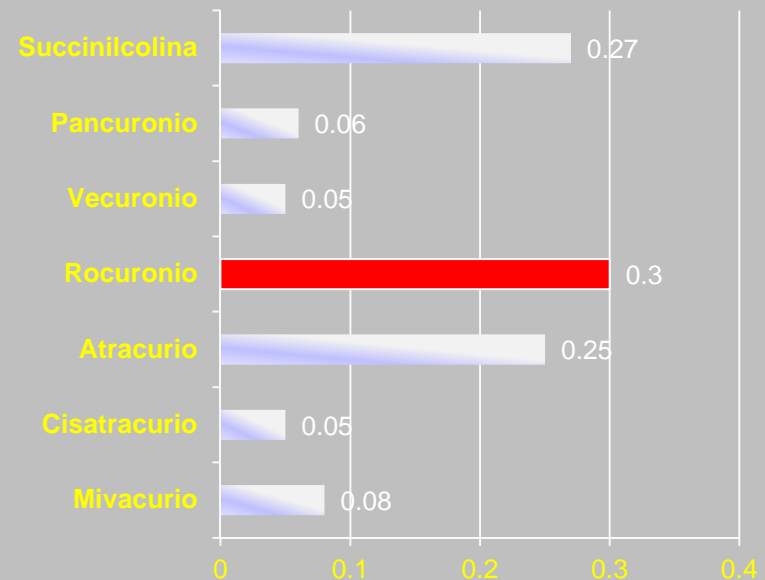


17 OH-rocuronio y 16 N-desacetilrocuronio. Muy débil efecto miorelajante. Se encuentra escasa cantidad.

Rocuronio

Farmacología clínica:

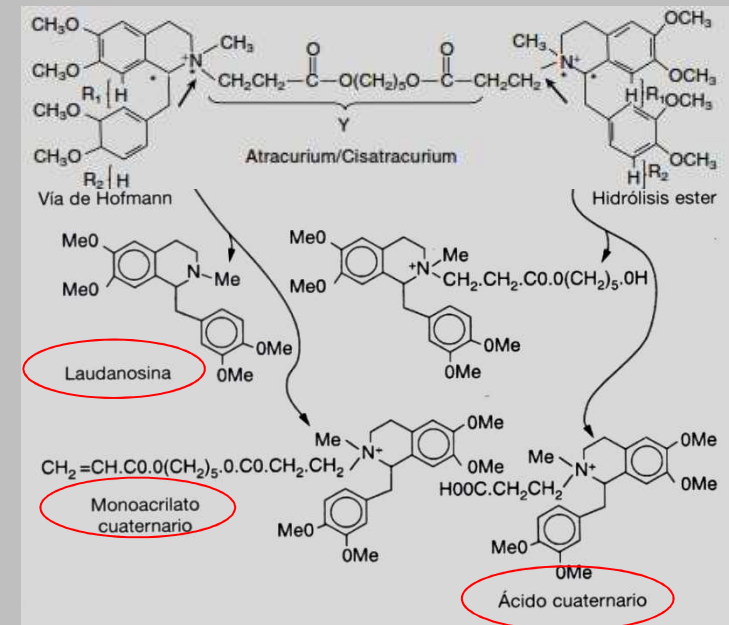
- **DE 95:** 0,3-0,4 mg/kg.
- **Intubación:** 0,6-1,0 mg/kg.
- **(N2O / O2):** 0,3-0,4 mg/kg.
- **Halogenado:** 0,2-0,3 mg/kg.
- **Mantenimiento:** 0,1-0,15 mg/kg.
- **Perfusión:** 8-12 µg/kg/min.
- **T ½ β:** 131 min.
- **Efecto clínico:** 45-75 min.
- A mayor dosis, menor latencia y mayor efecto clínico.



Atracurio

Características:

- Es un diéster benzilisoquinolínico.
- Duración de acción intermedia.
- Libera histamina en inyección rápida, a dosis clínica. Inyectar en 30-60 seg.
- Sin efecto vagolítico ni ganglionar.
- Metabolismo: *no enzimático*. Vía de Hoffman e Hidrolisis éster.
- Eliminación: Hoffman e Hidrolisis 90%, por orina 10%.
- Metabolito principal: Laudanosina. Puede producir excitación en SNC.



Vía de Hofman: . Laudanosina (60%)
. Monoacrilato

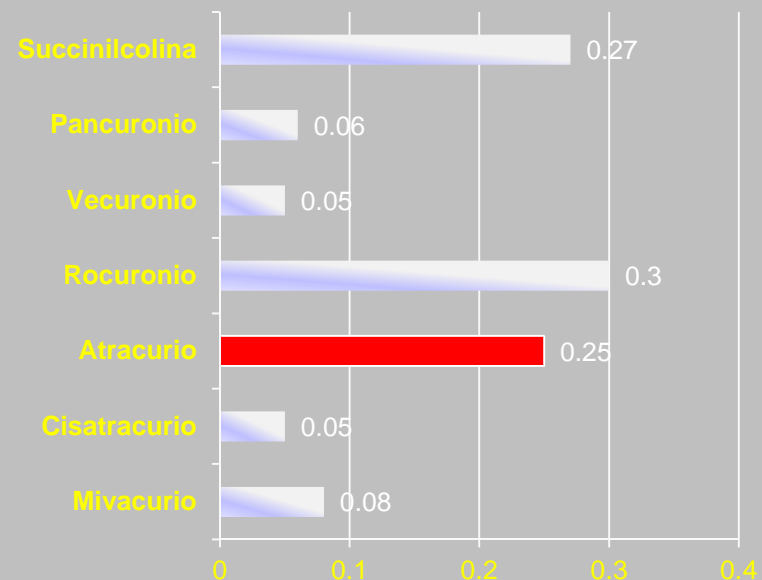
Hidrólisis éster: . Ácido cuaternario.
. Alcohol cuaternario.

Atracurio

Farmacología clínica:

- **DE 95:** 0,25 mg/kg.
- **Intubación:** 0,5-0,6 mg/kg.
- **(N2O / O2):** 0,3-0,4 mg/kg.
- **Halogenado:** 0,2-0,3 mg/kg.
- **Mantenimiento:** 0,1-0,15 mg/kg.
- **Perfusión:** 4-12 µg/kg/min.
- **T ½ β:** 20 min.
a PH de 7,4.
- **Efecto clínico:** 30-45 min.

Hofmann: la degradación se multiplica por 4 cuando el PH pasa de 6,9 a 7,6.



Cisatracurio

Características:

- Es un estereoisómero del Atracurio.
- Duración de acción intermedia.
- Potencia: 3-4 veces > Atracurio.
- No libera histamina a dosis clínicas.
- Índice de seguridad cardiovascular mucho más amplio que el atracurio.
- Metabolismo: *no enzimático*. Vía de Hoffman e Hidrolisis éster.

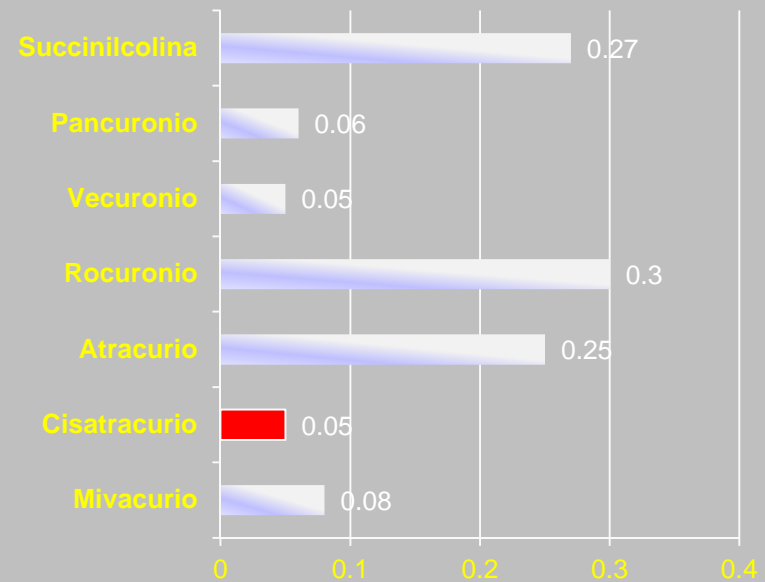
Hofmann: el acumulo de laudanosina es 3 veces menor en dosis equipotentes.

La eliminación por **esterasas** tiene un papel limitado.

Cisatracurio

Farmacología clínica:

- **DE 95:** 0,05 mg/kg.
- **Intubación:** 0,15-0,2 mg/kg.
- **(N2O / O2):** 0,05 mg/kg.
- **Halogenado:** 0,03-0,04 mg/kg.
- **Mantenimiento:** 0,01-0,02 mg/kg.
- **Perfusión:** 1-2 µg/kg/min.
- **T ½ β:** 22-25 min.
- **Efecto clínico:** 40-75 min.



Mivacurio

Características:

- Es un diéster bencilisoquinolínico.
- Duración de acción corta.
- Libera histamina a una dosis clínica, y disminuye con una inyección lenta.
- Metabolismo: pseudocolinesterasa, a el 70-88% de la succinilcolina.
- Duración de la parálisis, 2-2,5 veces la de la succinilcolina.
- Ausencia de efectos acumulativos.
- Se alarga el efecto en Insuficiencia renal y hepática graves (*cis-cis*).

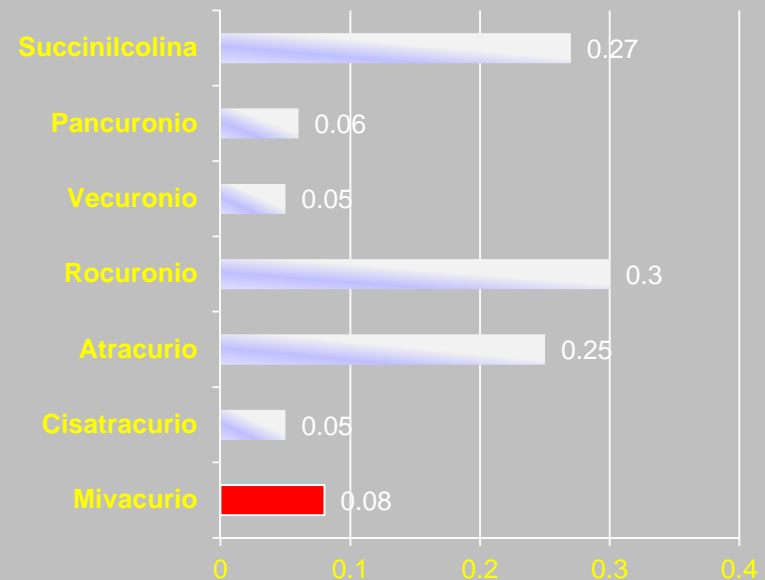
Isómeros cis-trans y tans-trans tienen alto Clearance y bajo VD.

Isómeros cis-cis: bajo Clearance y largo T 1/2. Comparable a los BNMND de acción intermedia.

Mivacurio

Farmacología clínica:

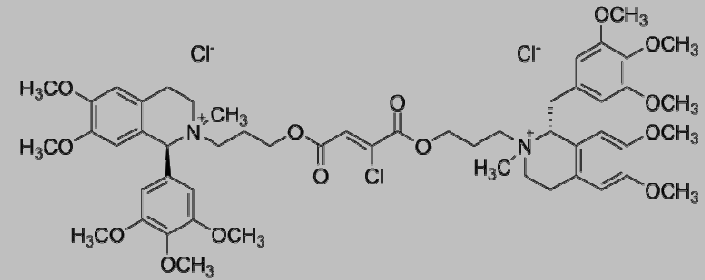
- **DE 95:** 0,07-0,08 mg/kg.
- **Intubación:** 0,2-0,25 mg/kg.
- **(N₂O / O₂):** 0,1 mg/kg.
- **Halogenado:** 0,08 mg/kg.
- **Mantenimiento:** 0,05-0,1 mg/kg.
- **Perfusión:** 3-15 µg/kg/min.
- **Efecto clínico:** 15-20 min.
- **Isómeros:** *cis-cis, cis-trans, trans-trans.*
- Inyección lenta.



Gantacurio

Farmacología clínica en humanos:

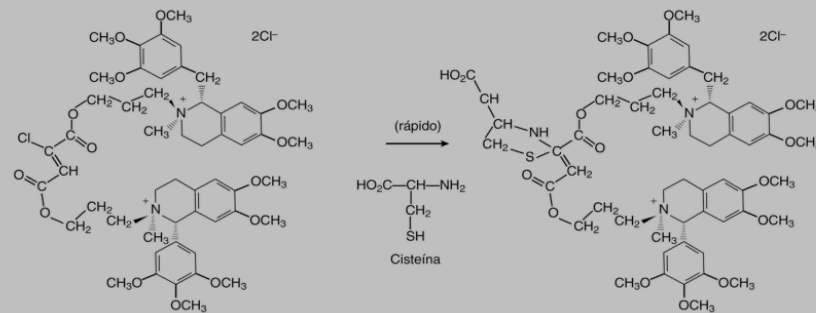
- **Estructura:** Chlorofumarates (nueva clase)
- **DE 95:** 0,19 mg/kg.
- **Latencia de bloqueo del 90%:** 1,3-2,1 min. (Según dosis).
- **Duración del efecto clínico:** 4,7-10,1 min. (Según dosis administrada).
- Efectos cardiovasculares significativos (reducción TA 17%) recién se vieron con dosis de 3-4 DE95. Sugestivos de liberación de histamina.
- Algunos voluntarios que recibieron dosis 4 veces la DE95 mostraron niveles altos de histamina, indicador de histaminoliberación.
- **Conclusiones:**
 - Rápido comienzo de acción y duración ultracorta.
 - Recuperación rápida, predecible e independiente de la dosis.
 - Dosis menores a 2,5 de la DE95, parecen libres de efectos adversos, y parecen capaces de producir curarización en 60 a 90 segundos.



Gantacurio

■ Eliminación:

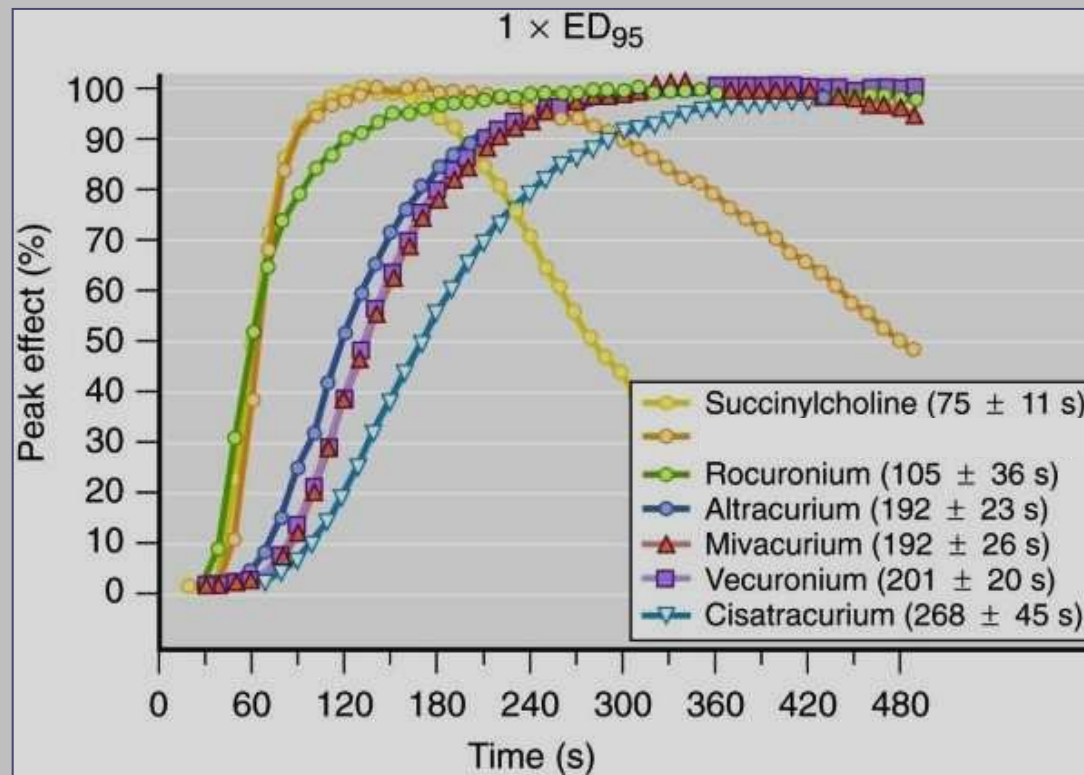
- Dos vías de eliminación no enzimática.
- Hidrólisis del enlace éster (más lenta).
- Captación del aminoácido L-cisteína (la cisteína sustituye a la Clorina). Acelerado por la administración exógena de L-cisteína.



■ CW002:

- Derivado del Gantacurio, actualmente en estudio.
- Acción intermedia.
- Dosis iniciales en estudios, no mostraron histaminoliberación.
- Se metaboliza por L-cisteína (igual al Gantacurio).

DE 95



<i>Droga</i>	<i>DE95 (mg/kg)</i>	<i>Latencia</i>	<i>Duración</i>	<i>Metabolismo</i>	<i>Elim. Renal</i>	<i>Elim. Hepatica</i>
Pancuronio	0,07	3-6 min	60-120 min	Higado 10-20 %	85%	15%
Vecuronio	0,05	2-3 min	45-90 min	Higado 30-40 %	40-50 %	50-60 %
Rocuronio	0,3	1,5-2 min	45-75 min	NO	~ 40 %	~ 60 %
Atracurio	0,25	2-3 min	30-45 min	Eliminación de Hoffman	10-40 %	0
Cisatracurio	0,05	2-3 min	40-75 min	Eliminación de Hoffman	0 (?)	0 (?)
Mivacurio	0,08	2-3 min	15-20 min	Pseudocolinesterasa 90-95%	< 5 %	0