



**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

- **Introducción**
- **Clasificación**
- **Propiedades / Relación estructura actividad**
- **Farmacocinética / Farmacodinámica**
- **Farmacología clínica**
- **Metabolismo y eliminación**

# Relajantes Musculares de acción periférica

- DE95
- Margen de seguridad
- Margen de seguridad autonómico

# Como podemos utilizar los fármacos

	Farmacéutica	Farmacocinética	Farmacodinámica
Hipnóticos	Bolos / Infusión	Modelos (Marsh)	Monitoreo (EEG)
Analgésicos	Bolos / Infusión	Modelos (Minto)	Monitoreo (ANI)
BNM	Bolos / Infusión	Modelos (Wierda)	Monitoreo (RNM)

# RNM cronología del desarrollo

## Desde 1940:

- 1942 D-tubocurarina
- 1948 Gallamina
- 1949 Decametonio
- 1950 Metocurina
- 1951 Succinilcolina
- 1967 Pancuronio
- 1972 Fazadinio

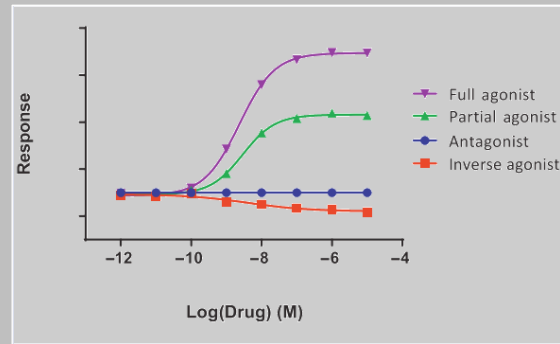
## A partir de 1980:

- 1980 Pipecuronio
- 1984 Atracurio
- 1984 Vecuronio
- 1988 Doxacurio
- 1994 Mivacurio
- 1995 Rocuronio
- 1996 Cisatracurio
- 2000 Rapacuronio
- 2008 Gantacurio

# RNM como los clasificamos?

## Despolarizantes

- Produce una despolarización persistente de la placa motora
- Son agonistas

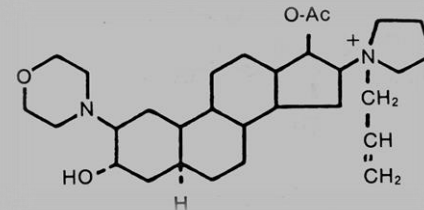
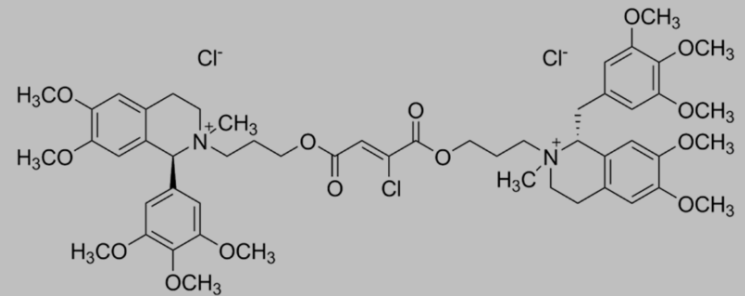
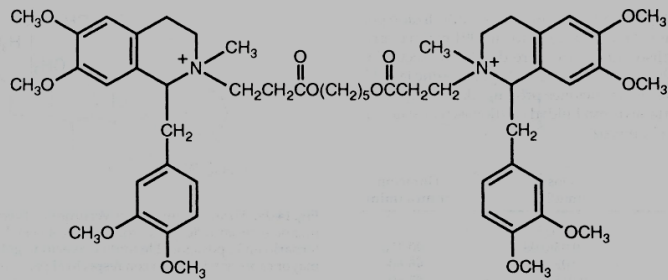
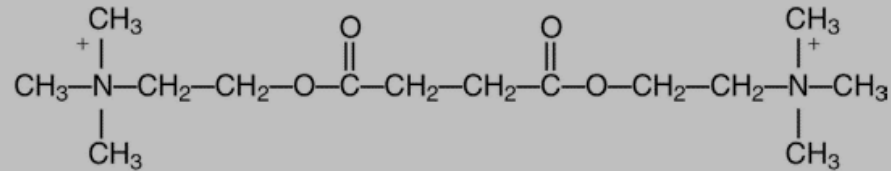


## No Despolarizantes

- Produce un bloqueo competitivo de los receptores en la placa motora
- Son antagonistas



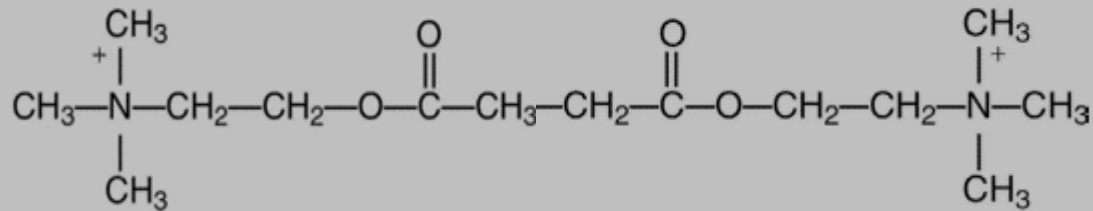
# Estructura química





# RNM despolarizantes

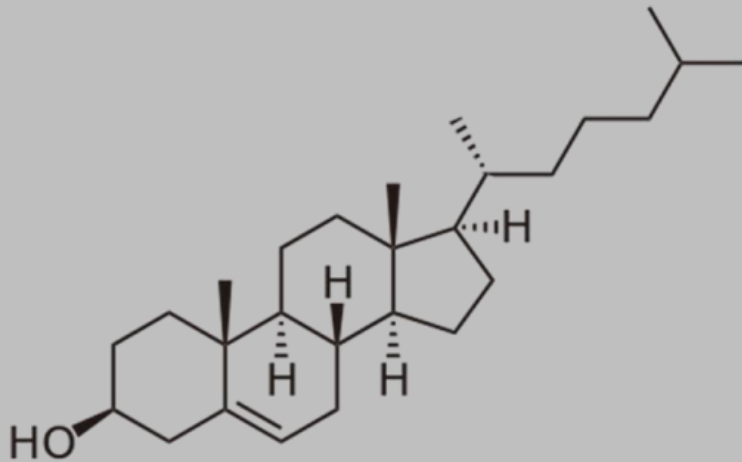
## Succinilcolina



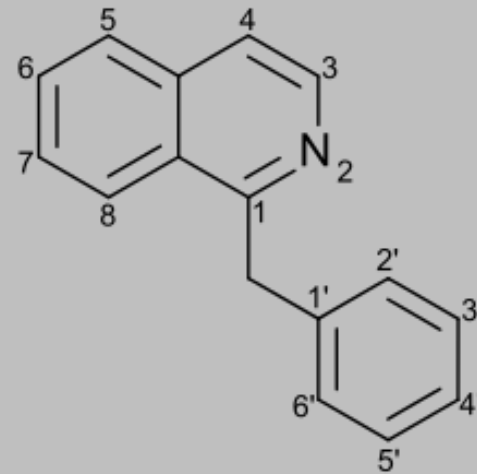
## Acetilcolina

# RNM no despolarizantes

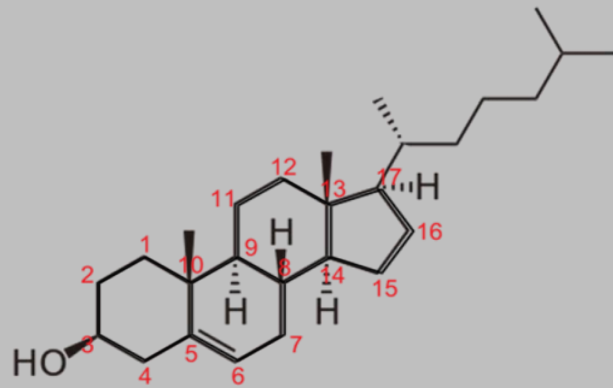
Amino esteroides



Bencilisoquinolinas



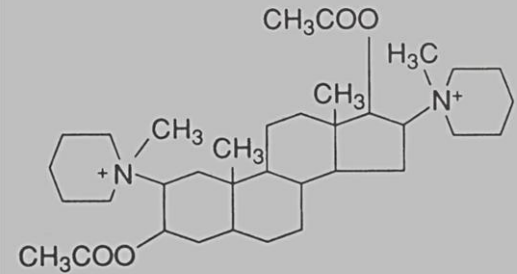
# Esteroides



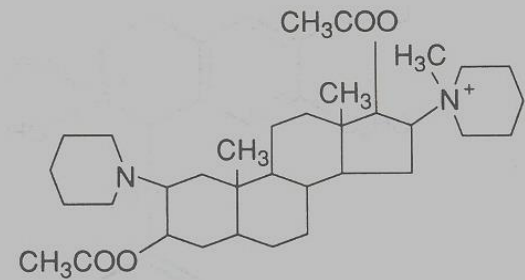
Colesterol

Núcleo  
esteroidal

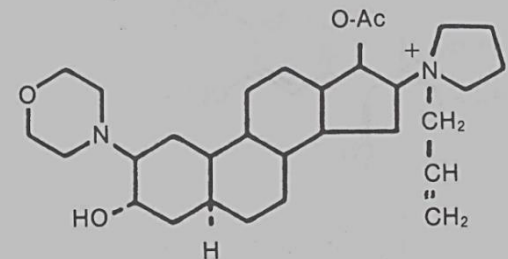
Pancuronio



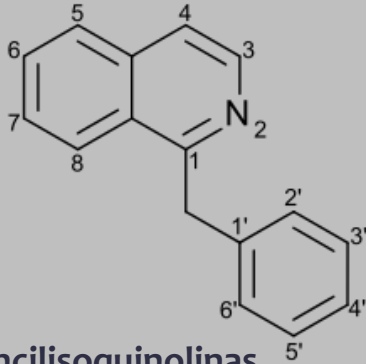
Vecuronio



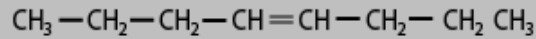
Rocuronio



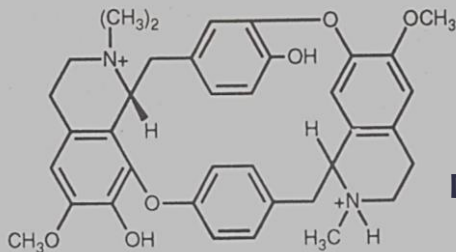
# Bencilisoquinolinas



**Bencilisoquinolinas**  
(fusión de anillo de Benceno + anillo Piridina)

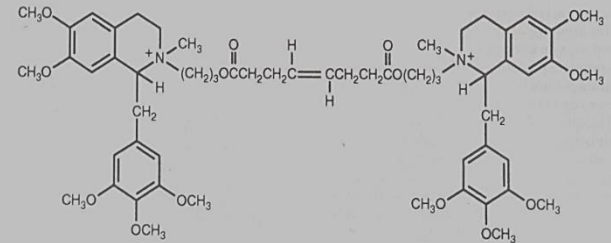


**Cadena de carbono**

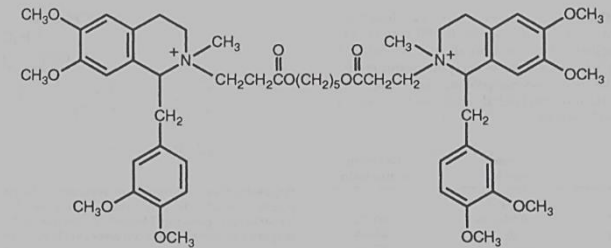


**D-Tubocurarina**

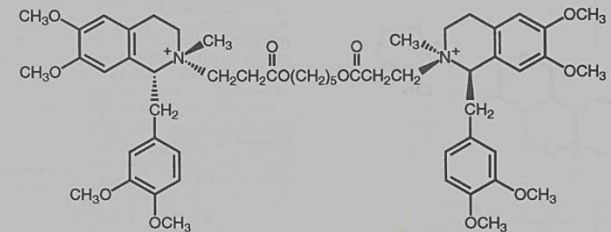
**Mivacurio**



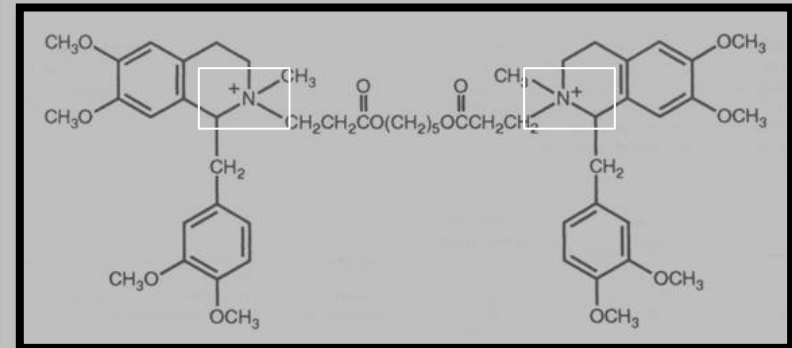
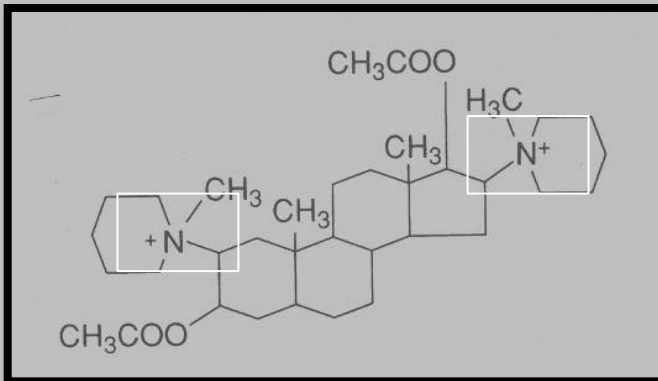
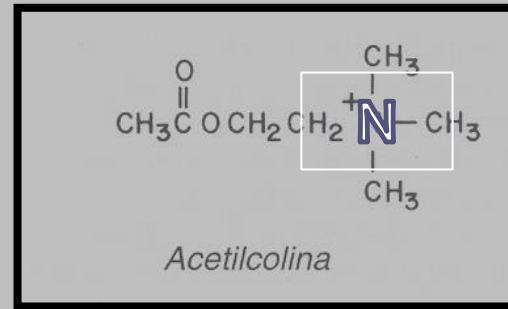
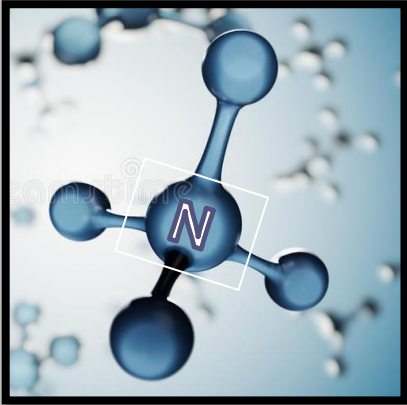
**Atracurio**



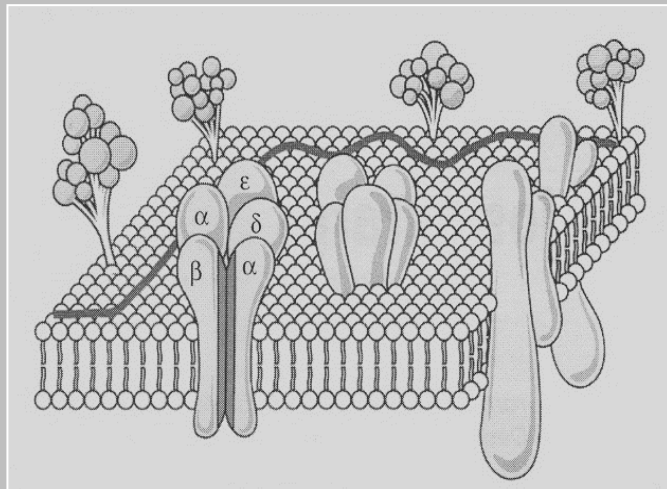
**Cisatracurio**



# Mecanismo de acción

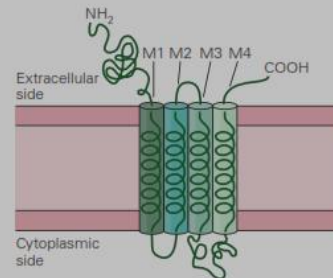


# Receptores Nicotínicos

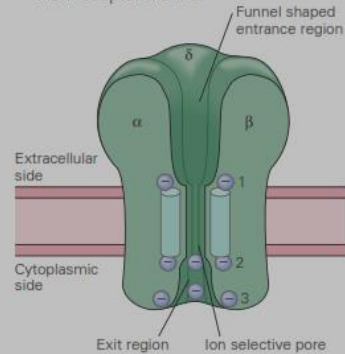


- α2, β, δ, ε
- α2, β, δ, γ
- α3, β2

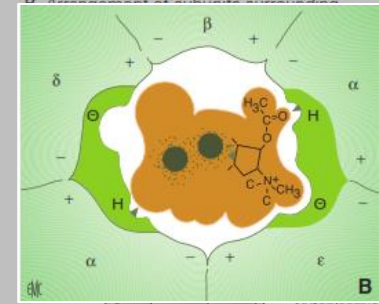
A A single subunit in the ACh receptor-channel



C Functional model of ACh receptor-channel

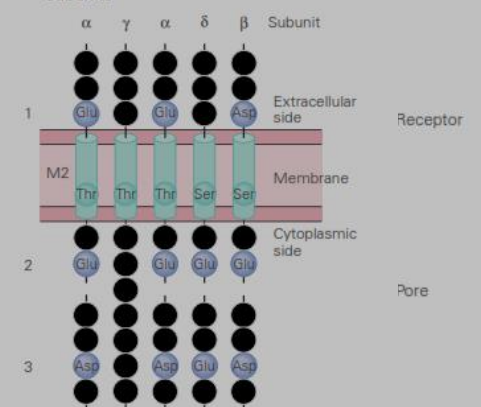


B Assessment of subunit arrangement



Farmacologia de los curares. EMC. 2017

D Amino acid sequence of channel subunits

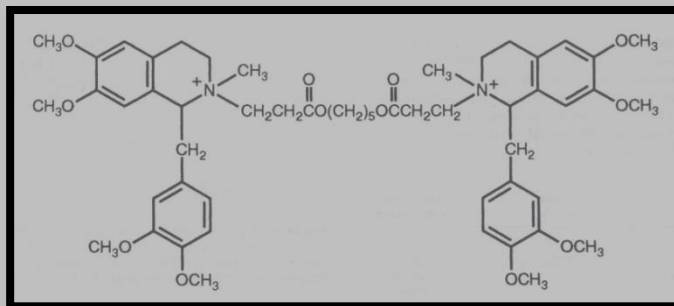
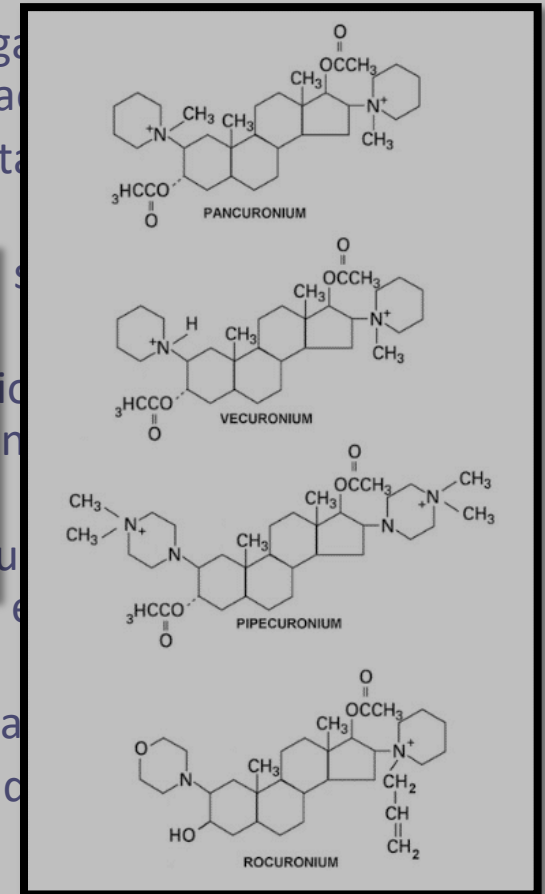
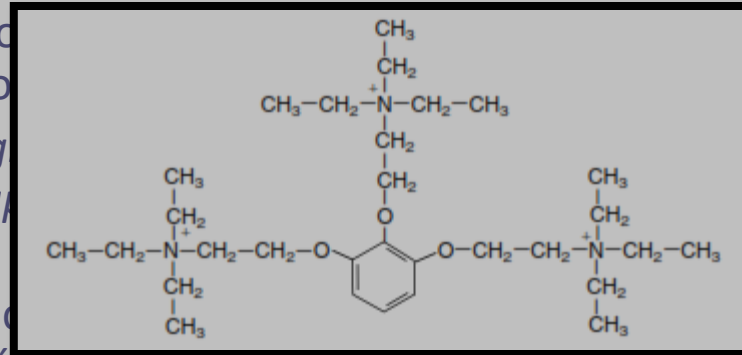


Principle of Neural Science. Fifth Edition. 2013

Densidad alcanzada en las crestas de los pliegues aprox. 10.000 /  $\mu\text{m}^2$

# Relación estructura-actividad

- Distancia interiónica: 8 Å (Fazadinio) produce bloqueo gástrico mínimo a 10 Å (Pancuronio) - 18 Å (Atracurio) - 21 Å (Mivacurio)
- El bloqueo muscarínico (efecto vagolítico) es importante en los derivados tricuaternarios (Gallamina)
- El efecto vagolítico se potencia al tener un *grupo metilo* de posición 3 en el anillo piperidínico
- El reemplazo del *grupo metilo* por un *grupo metoxi* (Rocuronio) y la sustitución del *grupo metilo* por un *grupo metoxi* (Rocuronio)
- La histaminoliberación se potencia al tener un *grupo metoxi* (Rocuronio) y aún más en el Atracurio por el retiro de *grupo metoxi* *carboxilo* y la orientación estereoquímica



principal determinante de la potencia tienen un comienzo con

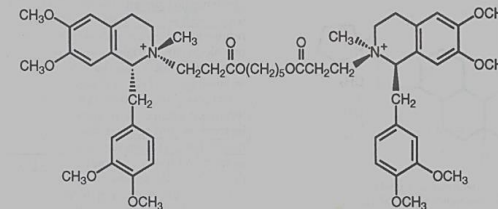
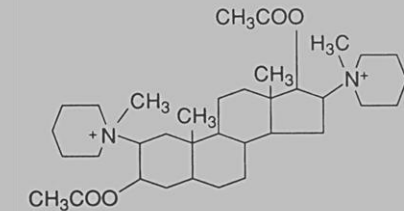
# Relación estructura-actividad

## Falsos conceptos

- Es indispensable la presencia de dos nitrógenos cuaternarios
- La distancia interiónica debe ser entre 1,2 a 1,4 nm
- La presencia de anillos heterocíclicos entre ellas facilita el bloqueo

## Algunos conceptos aceptados

- La estereoquímica del compuesto
- La presencia de grupos funcionales
- El grado de hidro o lipofilicidad
- El diseño molecular, para reducir los efectos secundarios





# Clasificación general

- **RNM despolarizantes:**

Succinilcolina

- **RNM no despolarizantes:**

**Esteroides:**

Pancuronio

Vecuronio

Rocuronio

**Bencilisoquinolinas:**

Mivacurio

Atracurio

Cisatracurio

**Clorofumaratos:**

Gantacurio

# DE<sub>95</sub>

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

**TABLE 27.3** Dose-Response Relationships of Nondepolarizing Neuromuscular Blocking Drugs in Human Subjects

	<b>ED<sub>50</sub> (mg/kg)</b>	<b>ED<sub>90</sub> (mg/kg)</b>	<b>ED<sub>95</sub> (mg/kg)</b>	<b>References</b>
<b>LONG-ACTING</b>				
Pancuronium	0.036 (0.022-0.042)	0.056 (0.044-0.070)	0.067 (0.059-0.080)	98, 103
<i>d</i> -Tubocurarine	0.23 (0.16-0.26)	0.41 (0.27-0.45)	0.48 (0.34-0.56)	103
<b>INTERMEDIATE-ACTING</b>				
Rocuronium	0.147 (0.069-0.220)	0.268 (0.200-0.419)	0.305 (0.257-0.521)	98, 104-106
Vecuronium	0.027 (0.015-0.031)	0.042 (0.023-0.055)	0.043 (0.037-0.059)	103
Atracurium	0.12 (0.08-0.15)	0.18 (0.19-0.24)	0.21 (0.13-0.28)	103
Cisatracurium	0.026 (0.015-0.031)	—	0.04 (0.032-0.05)	107-109, 371
<b>SHORT-ACTING</b>				
Mivacurium	0.039 (0.027-0.052)	—	0.067 (0.045-0.081)	9, 110-112
<b>ULTRASHORT-ACTING</b>				
Gantacurium	0.09	—	0.19	100

# 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 Å
- 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
- 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



Imagen: Prof. Thomas Caceci

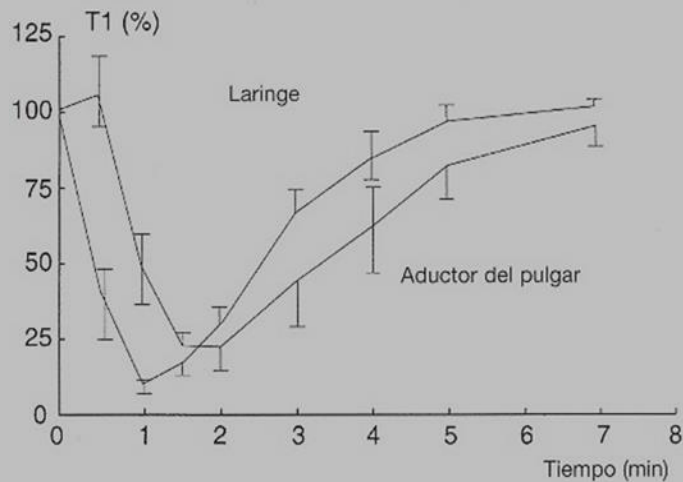
# Succinilcolina

## ○ Farmacología clínica:

- La DE95 para el aductor del pulgar es de 0,27 mg/kg
- Los halogenados y el óxido nítrico potencian este efecto
- La precurarización con RMND reduce su potencia
- El bloqueo se produce en forma más rápida y dura menos tiempo en los músculos centrales de la vía aérea
- 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

# Patron de relajación: Succinilcolina

- Con 0,5 mg/kg. se paraliza completamente los músculos laríngeos en 54 segundos y el aductor del pulgar en 100 seg.
- 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.
- Es posible intubar en condiciones adecuadas aunque el aductor del pulgar no se encuentre totalmente paralizado.



# RNM no despolarizantes

Los RNM no despolarizantes se los puede clasificar según grupo químico o duración de acción:

**TABLE 27.2** Classification of Nondepolarizing Neuromuscular Blockers According to Duration of Action (Time to T1 = 25% of Control) after Twice the Dose Causing on Average 95% Suppression of Neuromuscular Response

	CLINICAL DURATION			
	Long-acting (>50 min)	Intermediate-acting (20-50 min)	Short-acting (10-20 min)	Ultrashort-acting (<10 min)
Steroidal compounds	Pancuronium	Vecuronium Rocuronium		
Benzylisoquinolinium compounds	<i>d</i> -Tubocurarine	Atracurium Cisatracurium	Mivacurium	
Asymmetric mixed-onium fumarates		CW 002		Gantacurium

# RNM no despolarizantes

## Acción ultracorta:

- **Comienzo de acción:** 1,5 min.
- **Duración clínica:** < 10 min.

## 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:

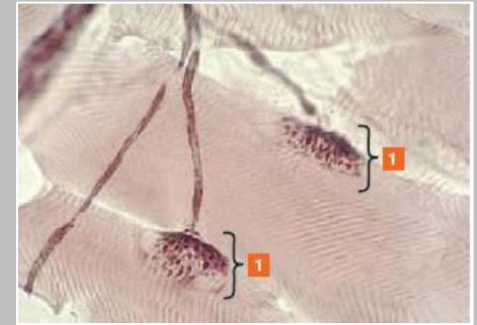
- **Comienzo de acción:** 3-6 min.
- **Duración clínica:** 80-120 min. / Es preferible la reversión sistemática.



# 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.

# Margen de seguridad autonómico

**TABLE 27.9** Approximate Autonomic Margins of Safety of Nondepolarizing Neuromuscular Blockers

Drugs	Vagus*	Sympathetic Ganglia*	Histamine Release†
<b>BENZYLISOQUINOLIUM COMPOUNDS</b>			
Mivacurium	>50	>100	3.0
Atracurium	16	40	2.5
Cisatracurium	>50	>50	None
<i>d</i> -Tubocurarine	0.6	2.0	0.6
<b>STEROIDAL COMPOUNDS</b>			
Vecuronium	20	>250	None
Rocuronium	3.0-5.0	>10	None
Pancuronium	3.0	>250	None

- >5 Efecto secundario ausente en la practica clínica
- 3-4 Efecto secundario débil o ligero
- 2-3 Efecto moderado
- 1-< Efecto fuerte o relevante

# RNM no despolarizantes

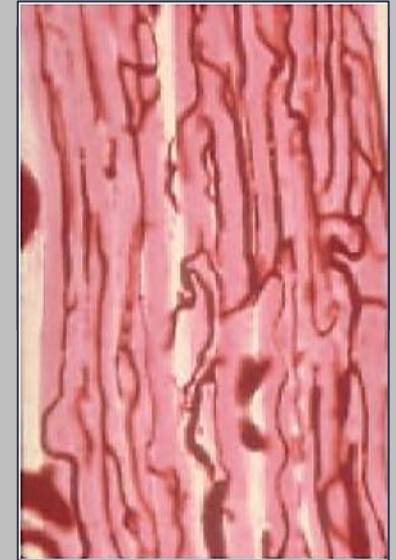
Influencia de los parámetros farmacocinéticos y farmacodinámicos

## Latencia de instauración:

- Parámetros hemodinámicos
- Potencia de la molécula
- ( $t_{1/2} KeO$ )
- Depende dosis total

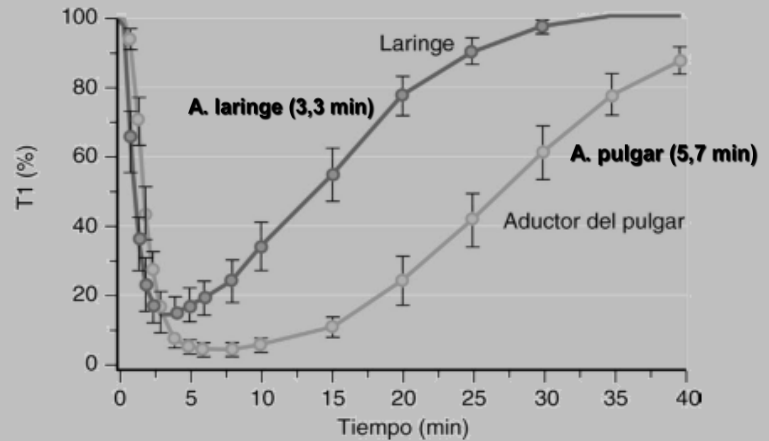
## Duración de acción:

- Velocidad de eliminación
- Redistribución



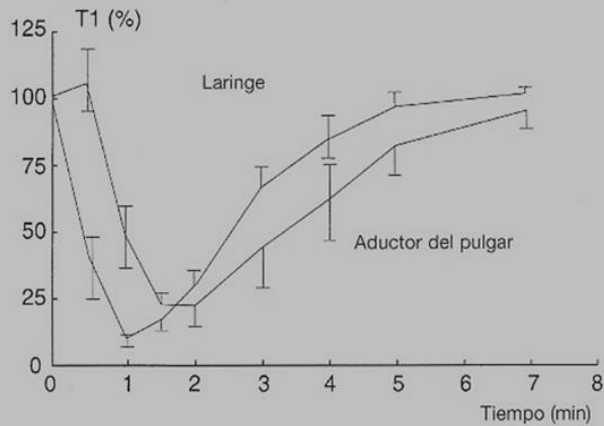
Músculo: 40% del peso magro

# Patron de relajación



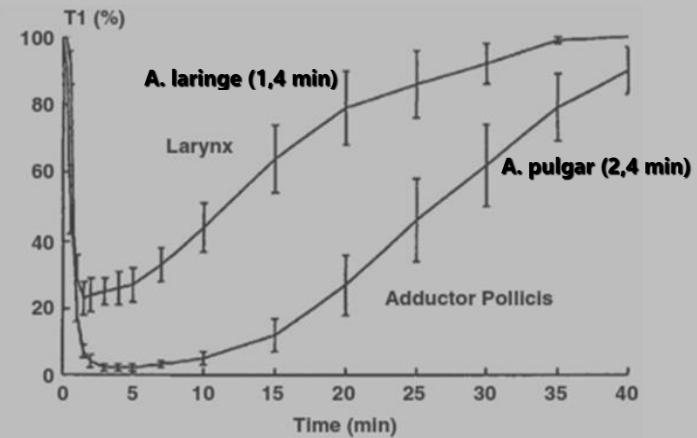
0,07 mg/kg. Vecuronio

# RNM despolarizantes



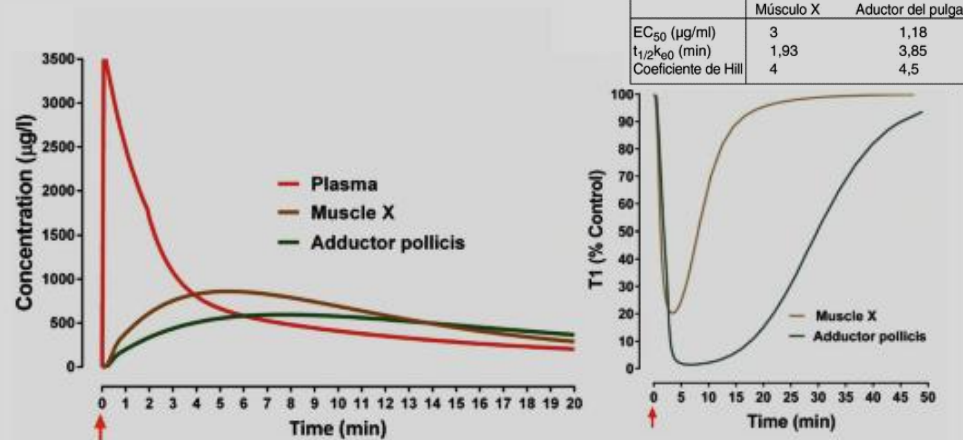
0,5 mg/kg. Succinilcolina

# RNM no despolarizantes

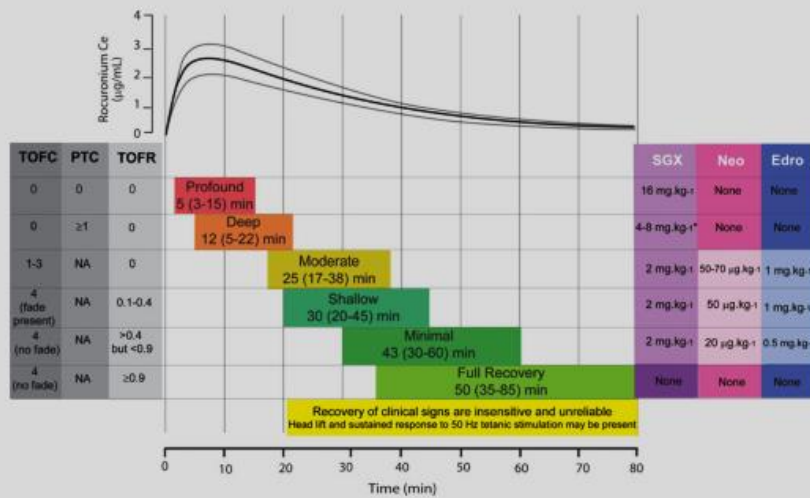


0,5 mg/kg. Rocuronio

# Patron de relajación: Rocuronio



Rocuronio 0,45 mg/kg



(Modelos)

(Monitoreo)

Rocuronio 0,6 mg/kg

# RM no despolarizantes

## Dosis inicial:

- Para intubación traqueal: 2-3 veces la DE95
- Intubación con succinilcolina / sin RM:  $< 0 = DE95$

## 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

# **RM no despolarizantes**

**Farmacología clínica**

**Metabolismo**

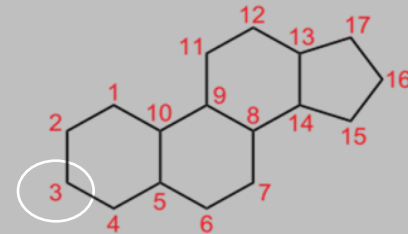
**Eliminación**



# 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

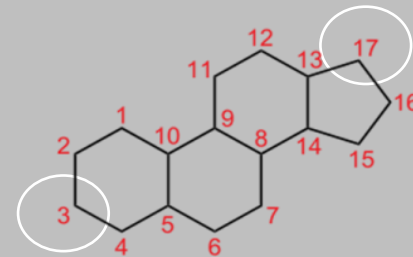
## Farmacología clínica:

- **DE 95:** 0,06-0,07 mg/kg.
- **Intubación:** 0,08-0,12 mg/kg.
- **(N<sub>2</sub>O / O<sub>2</sub>):** 0,05-0,06 mg/kg.
- **Halogenado:** 0,03 mg/kg.
- **Mantenimiento:** 0,01-0,015 mg/kg.
- **T ½ 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 en dosis clínica. Inclusive 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

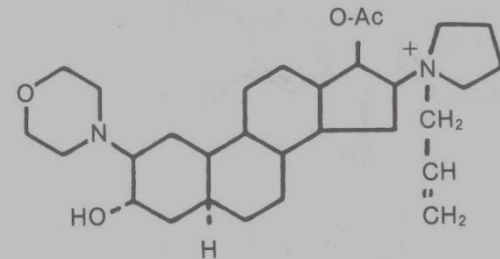
## Farmacología clínica:

- **DE 95:** 0,05 mg/kg.
- **Intubación:** 0,1-0,2 mg/kg.
- **(N<sub>2</sub>O / O<sub>2</sub>):** 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  $\frac{1}{2}$   $\beta$ :** 116 min.
- **Efecto clínico:** 45-90 min.

# Rocuronio

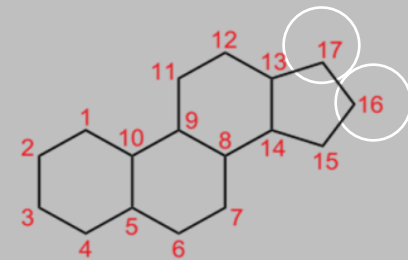
## Características:

- 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.
- Latencia de instauración comparable a la succinilcolina.
- 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

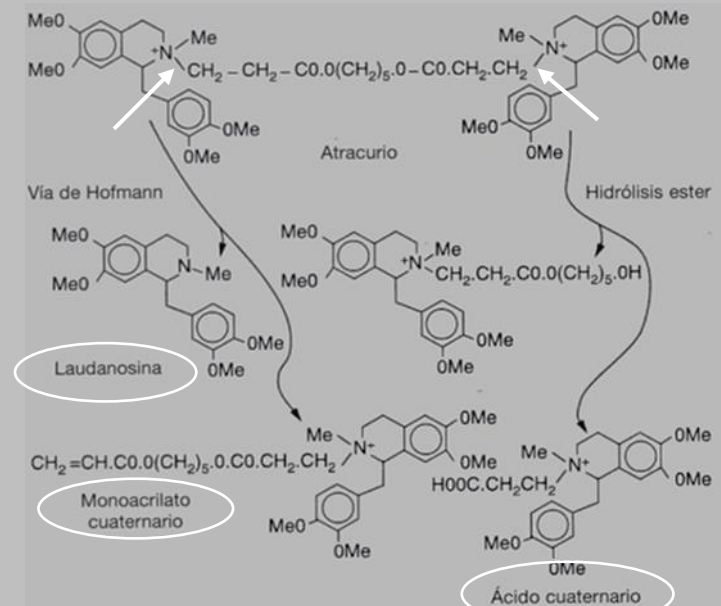
## Farmacología clínica:

- **DE 95:** 0,3-0,4 mg/kg.
- **Intubación:** 0,6-1,0 mg/kg.
- **(N<sub>2</sub>O / O<sub>2</sub>):** 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 a dosis clínica. Inyección lenta, 30-60 seg.
- Sin efecto vagolítico ni ganglionar.
- Metabolismo: *no enzimático*. Vía de Hoffman e Hidrolisis éster.
- Eliminación: Vía de 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.
- **(N<sub>2</sub>O / O<sub>2</sub>):** 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.

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



# Cisatracurio

## Características:

- Es un estereoisómero del Atracurio (1R cis-1'R cis).
- Duración de acción intermedia.
- Potencia: 3-4 veces > Atracurio.
- No libera histamina a dosis clínicas.
- Índice de seguridad cardiovascular más amplio que el atracurio.
- Metabolismo: *no enzimático*. Vía de Hoffman e Hidrolisis éster.

**Vía de Hofmann:** el acumulo de laudanosina es 3 veces menor en dosis equipotentes debido a su mayor potencia.

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

# Cisatracurio

## Farmacología clínica:

- **DE 95:** 0,05 mg/kg.
- **Intubación:** 0,15-0,2 mg/kg.
- **(N<sub>2</sub>O / O<sub>2</sub>):** 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 dosis clínica, disminuye con 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.
- **(N<sub>2</sub>O / O<sub>2</sub>):** 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:** Chlorofumaratos (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).

Efectos cardiovasculares (reducción TA 17%) con dosis de 3-4 DE95. Sugestivos de liberación de histamina.

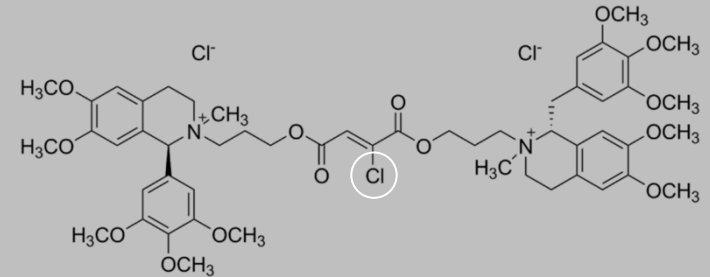
Voluntarios que recibieron dosis 4 veces la DE95 mostraron niveles altos de histamina, indicador de histaminoliberación.

## Conclusiones:

Rápido comienzo de acción y duración ultracorta.

Recuperación rápida, predecible e independiente de la dosis.

Dosis menores a 2,5 DE95 parecen libres de efectos adversos, y capaces de producir curarización en 60 a 90 segundos.

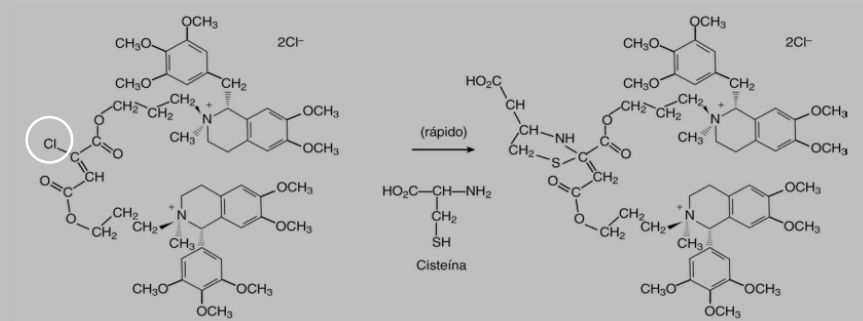


# Gantacurio

## Eliminación:

Dos vías de eliminación no enzimática.

- Hidrólisis del enlace éster (más lenta).
- Captación del aminoácido L-cisteína (la cisteína sustituye a la Clorina).



## CW002:

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

# Cinética comparada según DE 95

