

BOLETÍN CIME

Centro de Información sobre Medicamentos



Hospital de Pediatría
Garrahan

BLOQUEANTES NEUROMUSCULARES

El uso de bloqueantes neuromusculares (BNM) en terapia intensiva sigue siendo controversial, debido a las complicaciones y efectos adversos (debilidad adquirida en la UCI, duración prolongada de la ventilación mecánica, trombosis y tromboembolismo y parálisis consciente) asociados con el uso de los mismos.

Las recomendaciones realizadas en este boletín, al igual que la mayoría de las encontradas en la bibliografía sobre la utilización de BNM, no son indicaciones absolutas, y la terapia debe adaptarse a las características de cada paciente. Es posible que las recomendaciones individuales basadas en evidencia de una población de pacientes específica puedan no ser generalizables a una mayor población de cuidados críticos.

El uso de BNM (medicamento de alto riesgo) requiere un protocolo apropiado que incluya manejo de la ventilación mecánica, analgesia, sedación, cuidados de enfermería y equipos para controlar el grado de bloqueo neuromuscular.

	ATRACURIO*	PANCURONIO	ROCURONIO	VECURONIO
Grupo terapéutico	Bloqueantes neuromusculares no despolarizantes			
Mecanismo de acción	Actúan en la placa motora, interfiriendo con la acción postsináptica de la acetilcolina. Compiten con la acetilcolina por la unión a la sub-unidad alfa del receptor nicotínico, actuando como antagonistas competitivos reversibles, lo que provoca el cierre del canal iónico y la inhibición del flujo de iones a través del mismo. De esta manera la membrana plasmática no se despolariza, resultando en parálisis flácida.			
Farmacodinamia°	Inicio de acción: 3-5 min. Duración de acción: 20-35 min.	Inicio de acción: 2-3 min. Duración de acción: 60-100 min.	Inicio de acción: 1-2 min. Duración de acción: 20-35 min.	Inicio de acción: 3-4 min. Duración de acción: 20-35 min.
Farmacocinética°	Vd: Niños: 0,13-0,21 L/kg. Adultos: 0,1 L/kg. Unión a proteínas: 82% Metabolismo: Degradación no enzimática e hidrólisis en sangre por esterasas plasmáticas. Vida media: 16-20 min. Excreción: Biliar y renal .	Vd: 0,24-0,28 L/kg Unión a proteínas: 87% Metabolismo: 80 % renal, 10-20% hepático. Vida media: 89-161 min. Puede duplicarse en falla renal y en obstrucción biliar o cirrosis hepática. Excreción: Biliar (11%), renal (40%).	Vd: Niños: 0,21-0,3 L/kg. Adultos: 0,22-0,26 L/kg, Disfunción renal: 0,34 L/kg, Disfunción hepática: 0,53 L/kg. Unión a proteínas: 30% Metabolismo: 33% renal, 75% hepático. Vida media: Eliminación alfa: 1-2 min. Eliminación beta: Niños: 24-108 min. Adultos: 84-144 min. Disfunción hepática: 258 min. Disfunción renal: 144 min. Excreción: Biliar (70%), renal (30%) sin cambios.	Vd: < 1 año: 0,36 L/kg. Niños: 0,2 L/kg. Adultos: 0,27 L/kg. Unión a proteínas: 60-80%. Metabolismo: 10-50% renal, 30-50% hepático. Vida media: < 1 año: 65 min Niños: 41 min. Adultos: 65 a 75 min. Excreción: Biliar (50%), renal (25%). La tasa de eliminación está reducida en disfunción hepática, pero no en disfunción renal.

	ATRACURIO*	PANCURONIO	ROCURONIO	VECURONIO
Indicaciones	<p>Sugerimos usar la dosis más baja de BNM requerida para lograr los efectos clínicos deseados y para lograr el grado de inmovilidad necesario.</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ Indicaciones de uso de BNM en las siguientes situaciones: <ul style="list-style-type: none"> ■ Intubación endotraqueal (uso FDA). En vía aérea dificultosa: Rocuronio. ■ Tratamiento del tórax leñoso. ■ Tetania. ■ Hipotermia controlada para el manejo de temblores. ■ Cierre diferido de pared abdominal y/o torácica. ■ Indicaciones relativas de uso de BNM en las siguientes situaciones <ul style="list-style-type: none"> ■ El uso en pacientes con lesión cerebral aguda y presión intracraneana elevada. ■ El uso rutinario para el tratamiento de la hipotermia post PCR. ■ Síndrome de Distrés Respiratorio Agudo: hay evidencia controversial sobre su uso en infusión continua, en el caso de utilizarse, solo al inicio por 48hs en infusión continua con sedación profunda y un protocolo de movilización temprana para pacientes con PaO₂/Fio₂ menor a 150. ■ Sugerencias para aquellos pacientes que reciben BNM: <ul style="list-style-type: none"> ■ El uso de EEG para la medición de la sedación profunda en pacientes que reciban BNM. ■ La sedación y la analgesia deben ser adecuadas al estado de conciencia previa y durante el uso de BNM. ■ Recibir un régimen de movilización temprana. ■ Es mandatorio el uso rutinario de oclusión de párpados y lubricación ocular para la prevención de abrasiones corneales. ■ Utilizar peso corporal ideal o peso corporal ajustado al calcular las dosis de agentes bloqueantes neuromusculares para pacientes obesos. ■ Interrumpir el uso de BNM al final de la vida o cuando se retire el soporte vital. ■ Tratar de evitar o utilizar dosis menores de BNM en pacientes con Miastenia Gravis. ■ En el contexto de disfunción renal y/o hepática, es prudente evitar el uso de BNM aminoesteroides (pancuronio, rocuronio, vecuronio) 			
Dosis°	<p>Niños y adultos: Inicial: 0,3-0,5 mg/kg/dosis. Mantenimiento (20-45 min. luego de la dosis inicial): 0,08-0,1 mg/kg/dosis cada 15-25 min según necesidad o IC: 0,3-2,5 mg/kg/hora. No requiere ajuste de dosis en disfunción renal y hepática. Ajuste en obesidad: calcular según peso corporal ideal. Ajuste en bypass cardíaco con hipotermia: 50% de la dosis. Ajuste de dosis por uso concomitante de anestésicos inhalados: 66% dosis.</p>	<p>Niños: 0,1 mg/kg/dosis (0,08-0,15 mg/kg/dosis) Adolescentes y adultos: 0,1 mg/kg/dosis (0,04-0,15 mg/kg/dosis). Ajuste de dosis en disfunción renal: -TFG 10-50 ml/min: 50% de la dosis. -TFG < 10 ml/min: no usar. TRRC: 50% de la dosis. -HD, DP: No usar. Uso excepcional: IC: 0.03-0.2 mg/kg/hora. Ajuste en obesidad: calcular según PCa con co:0.25.</p>	<p>Niños, adolescentes y adultos: 0,5 mg/kg/dosis (0,45-0,6 mg/kg/dosis). Secuencia de intubación rápida: 0,6-1,2 mg/kg. No requiere ajuste de dosis en disfunción renal. Uso excepcional: IC: 0.3-1 mg/kg/hora. Ajuste en obesidad: calcular según PCa con co:0.25</p>	<p>Niños, adolescentes y adultos: 0,1 mg/kg/dosis. No requiere ajuste de dosis en disfunción renal. Reducir la dosis en pacientes con cirrosis o colestasis. Uso excepcional: IC: 0.02-0,06 mg/kg/hora. Ajuste en obesidad: calcular según peso corporal ideal.</p>
<p>El uso prolongado de BNM estimula una mayor expresión de los receptores de acetilcolina dentro de la unión neuromuscular, lo que requiere dosis más altas para mantener un bloqueo neuromuscular clínico estable.</p>				

	ATRACURIO*	PANCURONIO	ROCURONIO	VECURONIO
Efectos adversos	<p>Parálisis consciente, úlcera de córnea (los pacientes deben tener indicación de protección ocular), debilidad persistente.</p> <p>Efectos de la inmovilidad prolongada: osteopenia, hipotensión ortostática, disminución de la resistencia muscular, atrofia muscular y contracturas, anquilosis articular, pérdida de la integridad de la barrera cutánea (úlceras por decúbito), catabolismo, polineuropatía.</p>			
	<p>Cardiovascular: bradiarritmia, hipertensión, hipotensión, isquemia, taquiarritmias.</p> <p>Relacionado con la liberación de histamina: enrojecimiento, eritema, prurito, urticaria, broncoespasmo, vasodilatación, hipotensión y taquicardia compensatoria.</p> <p>Dermatológicas (ya mencionadas).</p> <p>Inmunológicas: Anafilaxia (raro) e hipersensibilidad (reacción histaminoide).</p> <p>Neurológicas: Convulsiones.</p> <p>Respiratorias: Sibilancias y aumento de secreciones bronquiales</p>	<p>Cardiovascular: Colapso circulatorio, edema, aumento del gasto cardíaco, taquicardia, hipertensión por estimulación simpática y efecto vagolítico.</p> <p>Dermatológicas: Rash, eritema, picazón.</p> <p>Gastrointestinal: Salivación excesiva.</p> <p>Hepático: Hiperbilirrubinemia en el recién nacido.</p> <p>Local: Sensación de quemazón por la vía.</p> <p>Respiratorias: Broncoespasmo, apneas, disnea</p>	<p>Cardiovascular: Hipotensión transitoria, hipertensión, arritmias, taquicardia, anormalidad en el ECG.</p> <p>Dermatológicas: Rash, prurito.</p> <p>Gastrointestinal: Vómitos, náuseas.</p> <p>Inmunológicas: Anafilaxia, hipersensibilidad.</p> <p>Local: Edema y dolor en el sitio de inyección.</p> <p>Respiratorias: Hipertensión pulmonar, puede aumentar la resistencia vascular pulmonar (24%). En valvulopatías, riesgo de incremento de la resistencia vascular pulmonar, broncoespasmo, asma.</p> <p>Otras: Hipertermia maligna, hipo.</p>	<p>Cardiovascular: Bradicardia, colapso circulatorio, edema, rubicundez.</p> <p>Dermatológicas: Urticaria, rash, prurito.</p> <p>Inmunológicas: anafilaxia, reacción de hipersensibilidad.</p> <p>Respiratorias: Broncoespasmo, insuficiencia respiratoria, apnea.</p>
Contraindicaciones	<p>Parálisis consciente, úlcera de córnea (los pacientes deben tener indicación de protección ocular), debilidad persistente. Efectos de la inmovilidad prolongada: osteopenia, hipotensión ortostática, disminución de la resistencia muscular, atrofia muscular y contracturas, anquilosis articular, pérdida de la integridad de la barrera cutánea (úlceras por decúbito), catabolismo, polineuropatía.</p>			
Precauciones	<p>Reducir dosis inicial y administrar más lento en pacientes en los que la liberación de histamina podría ser potencialmente peligrosa (por ejemplo: enfermedad cardiovascular, antecedente de reacciones anafilactoides, asma)</p>	<p>Pacientes con falla renal, pacientes cardiopatas.</p>	<p>Pacientes con hipertensión pulmonar</p>	<p>Pacientes con falla hepática.</p>
Condiciones clínicas que afectan la profundidad de bloqueo neuromuscular	<p>POTENCIACIÓN:</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ Anormalidades electrolíticas (hiponatremia, hipocalcemia, hipopotasemia, hipofosfatemia e hipermagnesia). ■ Acidosis metabólica y respiratoria. ■ Enfermedades neuromusculares (miastenia gravis, distrofia muscular, entre otras). ■ Hipotermia. ■ Insuficiencia renal y hepática. ■ Porfiria aguda intermitente. 			

	ATRACURIO*	PANCURONIO	ROCURONIO	VECURONIO
	ANTAGONISMO: <ul style="list-style-type: none"> ■ Anormalidades electrolíticas (hipercalcemia e hiperpotasemia). y respiratoria. ■ Alcalosis metabólica. ■ Diabetes mellitus. ■ Insuficiencia hepática con ascitis. ■ Lesiones desmielinizantes. ■ Neuropatía periférica. ■ Quemaduras. 			
Interacciones	Potencian los efectos bloqueantes: Anestésicos inhalatorios y locales, anfotericina B (secundario a la hipokalemia), aminoglucósidos, betabloqueantes, bloqueantes de los canales cálcicos, ciclofosfamida, ciclosporina, clindamicina, colistín, dantroleno, furosemida, ketamina, litio, magnesio, manitol, metronidazol, minociclina, nitroglicerina, óxido nítrico, quinidina, tetraciclina, tiazidas, vancomina.			
	Antagonizan los efectos bloqueantes: Aminofilina, azatioprina, barbitúricos, cafeína, calcio, carbamacepina, corticoides (administración crónica), fenitoína, mercaptopurina, teofilina.			
		Con digoxina aumenta el riesgo de arritmia cardíaca.	Con anestésicos locales pueden aumentar el intervalo QT.	
Teratogenicidad y lactancia	Embarazo: Categoría C (FDA). No existen estudios controlados sobre su utilización en mujeres embarazadas. Estudios en ratas y conejos han reportado embriotoxicidad. Debe ser administrado sólo si el beneficio potencial justifica el riesgo de daño en el feto. Lactancia: Se desconoce si pasa a la leche materna.			
Antagonistas	Neostigmina: Dosis: 0,03-0,07 mg/kg/dosis. Dosis máxima: 5 mg. Administración: Sin diluir en push IV de al menos 1 min.			
	Edrofonio (NO disponible en el hospital): Dosis: 0,1-1,4 mg/kg/dosis. Administración: Sin diluir en push IV de al menos 1 min. Dosis máxima total: 40 mg. Administrar 0,02 mg/kg de atropina, antes o durante la administración del inhibidor de la acetilcolinesterasa para prevenir los efectos muscarínicos.			
			Sugammadex: Dosis: 4 mg/kg/dosis. Administración: Sin diluir en push IV de 10 seg. Desarrollado como antagonista específico de rocuronio, también presenta afinidad por otros BNM. Probado para revertir el bloqueo por vecuronio.	
Conservación/ Administración	Conservación: 2-8 °C. A Temperatura ambiente (TA): 14 días. Administración: IV rápida sin diluir o en al menos 1 min en pacientes con historia de reacciones mediadas por histamina. No se recomienda la administración IM. IC: 0,2-0,5 mg/mL en Dx5%, SF. La dilución es estable por 24 hs a TA.	Conservación: 2-8°C. A Temperatura ambiente (TA): 6 meses. Administración: IV rápida sin diluir. No se recomienda la administración IM. IC: Hasta 5 mg/mL en SF, Dx5% o RL. La dilución es estable por 24 hs a TA.	Conservación: 2-8°C. A Temperatura ambiente (TA): 60 días (vial intacto), 30 días (vial abierto). Administración: IV rápida sin diluir. No se recomienda la administración IM. IC: 0,01 a 0,8 mg/mL en SF, Dx5% o RL. La dilución es estable por 48 hs a TA.	Conservación: TA Preparación: Reconstituir con agua calidad inyectable hasta una concentración final de 1 mg/ml. Administración: IV rápida sin diluir. No se recomienda la administración IM. IC: 0,1 a 0,2 mg/mL en SF, Dx5% o RL. Máximo: 1mg/mL. La dilución es estable por 24 hs a TA.

	ATRACURIO*	PANCURONIO	ROCURONIO	VECURONIO
Compatibilidades e incompatibilidades	No mezclar con soluciones alcalinas. Compatibilidad con propofol variable según concentración y formulación.	No mezclar con soluciones alcalinas.	No mezclar con soluciones alcalinas.	No mezclar con soluciones alcalinas.
Presentación y costo	10 mg/mL. Ampolla 5 mL: \$ 2.600	2 mg/mL. Ampolla 2 mL: \$ 570	10 mg/mL. Ampolla 5 mL: \$3.000 Suggamadex: 100 mg/mL Ampolla 2 mL: \$12.200	Liofilizado 10 mg. F/A: \$2.800

*En el Hospital de Pediatría JP Garrahan, solo disponible para quirófano.

°Información variable en la bibliografía revisada.

Abreviaturas: BNM: bloqueantes neuromusculares, co: cofactor, DX5%: dextrosa 5%, HD: hemodiálisis, DP: diálisis peritoneal, FA: frasco ampolla, FDA: Food & Drug Administration, IC: infusión continua, IM: intramuscular, hs: horas, kg: kilogramo, min: minuto, mg: miligramos, L: litros, mL: mililitros, PCa: peso corporal ajustado, RL: Ringer lactato, TFG: tasa de filtrado glomerular, TRRC: terapia de reemplazo renal continuo, SF: solución fisiológica, TA: temperatura ambiente, UCI: unidad de cuidados intensivos, Vd: volumen de distribución.

Bibliografía:

1. Taketomo CK, Hodding JH, Krauss DM. Pediatric Dosaje Handbook. Lexi-Comp Inc. Hudson, Ohio, 22nd Ed; 2015.
2. Micromedex, Inc 2021
3. Jennifer M. Hunter. MB. New neuromuscular blocking drugs. The New England Journal of Medicine Vol. 332 No. 25. 5 October 2015.
4. George H Meakin MD FRCA. Neuromuscular blocking drugs in infants and children. Continues Education in Anesthesia, Critical Care & Pain, Vol 7, Number 5 2007.
5. Toni Magorian MD, K.B Flannery, Ronald D Miller MD. Comparison of Rocuronium, Succinylcholyne, and Vecuronium for the rapid-sequence induction of anesthesia in adults patients. Anesthesiology 79:913-918, 1993.
6. J.M.K.H Wierda, O.A.Meretoja, T. Tavainen and J.H. Proost. Pharmacokinetics and Pharmacokinetic-dynamic modeling of rocuronium in infants and children. British Journal of Anesthesia 1997; 78: 690-695.
7. M. Eikermann, I. Hunkermoller, L. Peine, W. Ambruster, B Stegen, J Huseng, J Peters. Optimal Rocuronium dose for intubation during inhalation induction with sevoflurane in children British Journal of Anesthesia 89 (2); 277-81 2002.
8. Maik Honsel, Cristina Giugni, Joe Brierley. Limited professional guidance and literature are available to guide the safe use of neuromuscular block in infants. Acta Pædiatrica. 2014 103, pp. e370–e373.
9. Michael J. Murray. Clinical practice guidelines for sustained neuromuscular blockade in the adult critically ill patient: 2016 update. AM J Health-Syst Pharm Vol 74, number 2, January 15, 2017.
10. Papazian L, Forel JM, Gacouin A et al. Neuromuscular blockers in early acute respiratory distress syndrome. N Engl J Med. 2010; 363:1107-16.
11. The National Heart, Lung, and Blood Institute PETAL Clinical Trials Network Early Neuromuscular Blockade in the Acute Respiratory Distress Syndrome. N Engl J Med. 2019;380:1997-2008.
12. Heidi A. B. Smith et al. 2022 Society of Critical Care Medicine Clinical. Practice Guidelines on Prevention and Management of Pain, Agitation, Neuromuscular Blockade, and Delirium in Critically Ill Pediatric Patients With Consideration of the ICU Environment and Early Mobility. Pediatric Critical Care Medicine. February 2022 • Volume 23 • Number 2

AUTORAS: Kijko I*, Belleri F*, Keshishian C°, Castagnotti I°, Cinqui G*

*Área de Farmacia, °Área de Terapia Intensiva

REVISORES:

Selandari J° Galván E°

°Área de Terapia Intensiva