

Interacción farmacológica de los bloqueadores neuromusculares con fármacos de uso anestésico

Neuromuscular-blocking drugs interaction with drugs used in anesthesiology

Idoris Cordero Escobar

Hospital Clínico Quirúrgico "Hermanos Ameijeiras". La Habana, Cuba.

RESUMEN

Introducción: Se entiende por interacción farmacológica la capacidad que tiene un fármaco de alterar los efectos farmacológicos de otro que se administre simultáneamente.

Objetivo: Realizar una revisión actualizada de la interacción farmacológica de los bloqueadores neuromusculares con fármacos de uso frecuente en el ámbito anestésico.

Desarrollo: Los mecanismos de interacción medicamentosa son variados y se complican cuando se trata de modificaciones sobre las propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas de cada medicamento. Los bloqueadores neuromusculares (BNM) son fármacos que se utilizan para relajar la musculatura estriada y garantizar la intubación traqueal, la ventilación y producir un plano quirúrgico suficiente para que el cirujano pueda realizar de forma adecuada el procedimiento quirúrgico. Muchos medicamentos interactúan con los BNM y con frecuencia potencian el efecto relajante muscular. Esto resulta de importancia clínica en el caso de antibióticos, anestésicos inhalatorios, litio y ciclosporina.

Conclusiones: El anestesiólogo moderno debe tener suficientes conocimientos teóricos sobre las diferentes interacciones medicamentosas que se pueden presentar en el perioperatorio. Los bloqueadores neuromusculares pueden interactuar con fármacos de uso común por los pacientes o por el anestesiólogo, por lo que es necesario el diagnóstico precoz y el tratamiento adecuado para evitar las complicaciones.

Palabras clave: bloqueadores neuromusculares; interacción farmacológica; complicaciones.

ABSTRACT

Introduction: Drug interaction is understood as the ability of a drug for altering the pharmacological effects of another simultaneously administered.

Objective: To carry out an updated review about the drug interaction of neuromuscular-blocking drugs with others frequently used in the anesthesiological field.

Findings: The mechanisms of drug interaction are varied and are complicated in cases of modifications on the pharmacokinetical and pharmacodynamical properties of each medicine. Neuromuscular-blocking drugs (NMBs) are used to relax the striated musculature and to ensure tracheal intubation, ventilation. They produce a sufficient surgical plane in order for the surgeon to perform the surgical procedure properly. Many medications interact with NMBs and often potentiate the muscle relaxant effect. This is of clinical importance in the case of antibiotics, inhalational anesthetics, lithium and cyclosporine.

Conclusions: Modern anesthesiologists must have sufficient theoretical knowledge about different drug interactions that may occur during the perioperative period. Neuromuscular-blocking drugs can interact with others commonly used by patients or by the anesthesiologists, a reason why early diagnosis and appropriate treatment are necessary to avoid complications.

Keywords: neuromuscular-blocking drugs; drug interaction; complications.

INTRODUCCIÓN

Conceptualmente, la interacción medicamentosa involucra cualquier efecto que aparezca con la administración de más de un fármaco.¹ La interacción medicamentosa es la capacidad que tiene un fármaco de alterar los efectos farmacológicos de otro que se administre simultáneamente.²

*Paladino*¹ publicó que siempre que se asocien dos o más medicamentos en un paciente es posible esperar un efecto diferente al obtenido cuando se usan estos fármacos independientemente. Estos efectos pueden ser beneficiosos o adversos. En algunas situaciones las interacciones medicamentosas pueden ser beneficiosas, como en el caso de los agentes inhalados que cursan con buena relajación muscular y disminuyen los requerimientos de las dosis de bloqueantes neuromusculares (BNM); pero en la mayoría de los casos las interacciones son peligrosas.^{3,4}

La predicción de una interacción medicamentosa no es fácil, pues se presentan una serie de factores que pueden modificar esta situación como son: el tipo de medicamento, tiempo de uso, enfermedad concomitante, edad del paciente, función cardíaca, alteraciones genéticas, nivel de inducción enzimática, entre otras.⁴

Constituye el objetivo de este artículo realizar una revisión actualizada de la interacción farmacológica de los bloqueadores neuromusculares con fármacos de uso frecuente en el ámbito anestesiológico.

DESARROLLO

Los mecanismos de interacción medicamentosa son variados; algunos podrán tener trascendencia clínica mientras que otros no.¹⁻³ Estos pueden clasificarse en: farmacéuticas, farmacocinéticas o farmacodinámicas.

Interacciones farmacéuticas: La interacción medicamentosa se puede producir fundamentalmente por incompatibilidad por situaciones físicas, químicas y biológicas que afectan a cada uno de los medicamentos involucrados especialmente durante la administración del fármaco, el sitio de transporte y distribución, el sitio de acción, el metabolismo y la eliminación. Por ejemplo, la disolución de la succinilcolina con solución salina fisiológica.²⁻⁴

Interacciones farmacocinéticas: Se refieren a la interferencia de un fármaco en los procesos de absorción, distribución, metabolismo y excreción de otro.³ Esto puede modificar la concentración en sangre del fármaco y por tanto la disponibilidad de la droga activa para llegar a ponerse en contacto con los receptores. De esta forma, la falla renal prolonga la vida media de los BNM por estar disminuida la capacidad de excreción, por la presencia de hipoproteinemia y por existir mayor cantidad de droga libre.

Interacciones farmacodinámicas: Resultan de la administración de dos o más fármacos con efectos similares u opuestos, que conlleva a la modificación de la respuesta por un mecanismo a nivel de receptores, enzimas u otros.³ Es decir, existe modificación en la magnitud del efecto de un fármaco por interacciones a nivel del receptor o el efector por otro.¹

Las interacciones pueden ocurrir cuando el primer fármaco usado interfiera con la farmacocinética de otro de su misma clase. Por otros fármacos que interfieren con la droga que se está administrando o porque el fármaco que se administró interfiera con la farmacocinética de otras drogas.³

Un gran porcentaje de los pacientes que requieren anestesia en algún tipo de procedimiento quirúrgico consumen paralelamente una variedad de medicamentos para diferentes enfermedades que, en determinado momento, pueden ser un peligro latente para su vida durante el proceso anestésico.

En el entorno anestesiológico, desde la consulta preanestésica es frecuente identificar que los pacientes reciben un número determinado de fármacos que no necesariamente están relacionados con el procedimiento anestésico quirúrgico. Por eso, las interacciones medicamentosas pueden alcanzar relevancia clínica durante el perioperatorio, tras el uso de agentes anestésicos dentro de los que se encuentran como coadyuvantes los relajantes musculares.

La posibilidad que una interacción medicamentosa ocurra en el perioperatorio aumenta de forma proporcional al número de fármacos que recibe el paciente. *Sánchez Arredondo*³ publicó que cuando un paciente utiliza 6 fármacos, la probabilidad de interacción farmacológica es aproximadamente 5 %, ³ mientras que *Franco Yepes*⁴ señaló que se incrementa a 10 % en aquellos pacientes que reciben entre 6 y 8 medicamentos y es mayor de 40 % cuando se recibe entre 10 y 20 medicamentos diferentes.

Por lo tanto, el tema de las interacciones medicamentosas es relevante y actual debido a que los pacientes reciben un promedio elevado de medicamentos por prescripción facultativa sin desprestigiar las que el paciente se automedica.²

Los bloqueadores neuromusculares (BNM) son fármacos que se utilizan para relajar la musculatura estriada y garantizar la intubación traqueal, la ventilación y producir un plano quirúrgico suficiente para que el cirujano pueda realizar de forma adecuada el procedimiento quirúrgico.

Muchos medicamentos interactúan con los BNM y con frecuencia potencian el efecto relajante muscular. Esto resulta de importancia clínica en el caso de antibióticos, anestésicos inhalatorios, litio y ciclosporina. Se puede producir dificultad en la reversión del bloqueo con los bloqueadores de los canales de calcio y la polimixina. Otros como la fenitoína, carbamazepina y litio pueden provocar resistencia a los BNM. Existen compuestos que tienen la capacidad de producir relajación muscular por su propia acción, o de forma aditiva o sinérgica. Por ello, el riesgo de la interacción potencial con los BNM es permanente.³

Se pueden presentar, además, una serie de efectos metabólicos dentro de los que se pueden señalar:⁴

Efecto aditivo: Efecto combinado de dos sustancias, que es igual a la suma de cada agente independiente.

Efecto sinérgico: Efecto combinado de dos agentes, es mayor que cada uno independiente.

Efecto potenciación: Es el aumento de la acción o efecto de un agente al ser administrado con otro medicamento que no posee acción a ese nivel.

Efecto antagónico: Interferencia que se produce por la acción de un fármaco en presencia o competencia de otro.

Mecanismos desconocidos: Una serie de mecanismos que producen alteraciones farmacológicas, cuyos mecanismos son desconocidos. Por ejemplo, la necesidad de disminución de la CAM de los agentes inhalados cuando se usan de forma concomitantemente con los BNM.

Estas interacciones clínicamente importantes se pueden producir cuando se asocian BNM.⁵ La interacción clínicamente significativa entre los BNM no despolarizantes y los despolarizantes, probablemente se deba al bloqueo de los receptores nicotínicos (RnACh) presinápticos lo que conlleva a una disminución de la movilización y liberación de la acetilcolina ACh.^{6,7}

La sinergia entre los BNM no despolarizantes es posible resulte de los mecanismos sobre los RnACh postsinápticos, de modo tal que la asociación de algunos de ellos puede prolongar su acción y aumentar el tiempo de duración total del bloqueo. Así, los agentes volátiles potencian la acción de los BNM al afectar la sensibilidad de la placa motora postsináptica, además de tener efectos sobre la función presináptica del RnACh.^{6,7}

Se ha descrito que el pancuronio potencia la acción disrrítmica del halotano por un mecanismo que disminuye la sensibilidad de la ACh a nivel del receptor de membrana.⁸

Si se administra succinilcolina después de un bloqueante neuromuscular no despolarizante, se prolongará el inicio de acción de la succinilcolina; sin embargo, cuando se administra después de un no despolarizante succinilcolina su efecto se

prolonga. Además, así sucede cuando se emplea durante la recuperación del pancuronio o seguida de la reversión por neostigmina.⁶

La succinilcolina se metaboliza por la butirilcolinesterasa (BuChE). Ciertos inhibidores como la neostigmina se utilizan para revertir la actividad de los relajantes no despolarizantes. Si se aplica durante el bloqueo de fase I (contracciones), el inhibidor potencia y prolonga la actividad de la succinilcolina a través de la inhibición de su metabolismo, mientras que si aplica en la fase II (relajación) revierte la actividad del relajante.⁹

Cualquier fármaco o enfermedad que disminuya la concentración plasmática de la colinesterasa puede prolongar el bloqueo inducido por succinilcolina.

Otros medicamentos pueden actuar potenciando la acción de los relajantes musculares. Entre ellos se pueden citar:

Antibióticos: Se ha descrito por algunos autores¹⁻⁷ que los antibióticos modifican el bloqueo neuromuscular por diversos mecanismos.

Aminoglucósidos: Son los que mayores efectos producen. Dentro de ellos la estreptomina, gentamicina, amikacina, kanamicina, neomicina, clindamicina, polimixina A y B y la tobramicina. Su mecanismo de acción se basa en que todos interfieren la entrada de calcio a nivel presináptico. De esta forma, bloquean el mecanismo de liberación de ACh, disminuye su secreción local y la posterior estimulación del receptor nicotínico (RnACh) y así, inducen el bloqueo neuromuscular.^{3,6}

Tetraciclinas: Prolongan el bloqueo por un mecanismo de quelación del calcio. Las polimixinas, lincosamina y clindamicina, además del bloqueo presináptico, actúan a nivel postsináptico al bloquear directamente el receptor. Se ha descrito que la lincomicina y la clindamicina bloquean físicamente los canales abiertos de calcio y que la clindamicina es más potente como bloqueador que la lincomicina.^{3,6}

Otros antibióticos: Actúan en la membrana presináptica o postsináptica. Los antibióticos que no tienen ninguna actividad sobre la unión neuromuscular son las penicilinas, las cefalosporinas y el cloramfenicol.⁶

Anestésicos generales y locales: Todos los agentes anestésicos generales volátiles y los anestésicos locales en altas dosis potencian el efecto de los bloqueadores neuromusculares no despolarizantes.

Anestésicos volátiles: Fundamentalmente el enflorano y el halotano actúan tanto por acción central, periférica como a nivel postsináptico. Estos compuestos acortan el tiempo de apertura del canal iónico y parecen generar cierta desensibilización de este, así como disminución de la liberación de ACh a nivel muscular.^{3,6} Se señala que disminuyen el gasto cardíaco consecuentemente por la distribución de los fármacos a los tejidos.² El efecto del atracurio y cisatracurio se incrementa de forma significativa durante la anestesia con sevorano.¹⁰

Anestésicos locales: Altas dosis de anestésicos locales prolongan el tiempo de acción de ambos grupos de relajantes musculares por reducción de la formación y de la liberación neuronal de ACh, por depresión de la conducción nerviosa, por depresión de la movilización y liberación de ACh, reducción de la duración de la apertura del canal del RnACh postsináptico y por reducción de la contracción muscular.^{5,6} Los anestésicos locales influyen en la transmisión neuromuscular y potencian el efecto del

rocuronio.¹¹ La lidocaina aumenta el bloqueo producido por el rocuronio, pues se ha identificado su acción a nivel presináptico.^{11,12}

Antagonistas de los canales de calcio: Los bloqueadores de los canales de calcio potencian la acción de los bloqueadores no despolarizantes, posiblemente por la reducción de la entrada del calcio a la terminal nerviosa.^{3,5,7}

Esta prolongación de la duración total del bloqueo puede llevar a una parálisis prolongada e insuficiencia respiratoria, especialmente cuando se asocia el verapamilo con el pancuronio.⁸

Su interacción resulta controvertida toda vez que algunos investigadores han concluido que ellas por sí mismas producen relajación neuromuscular, otros que potencian la presencia de contracturas musculares y en otros que no interactúan con estos fármacos.¹³

Nifedipina: Tiene efectos sobre la respuesta muscular, así como una posible interacción con los BNM en el diafragma de ratas. Incrementa el bloqueo neuromuscular producido atracurio y cistracurio. Estudios electrofisiológicos demostraron la existencia de una acción presináptica, así como ausencia de despolarización de la fibra muscular.¹³

Beta bloqueadores: En general, todos los fármacos que actúan a nivel del los β bloqueadores disminuyen el depuramiento hepático de varios medicamentos por disminución directa del flujo hepático sanguíneo y potencian el bloqueo neuromuscular. El propranolol disminuye la liberación de potasio por la succinilcolina en la célula muscular.⁸

Antiarrítmicos: Potencian el bloqueo neuromuscular producido por relajantes despolarizantes y no despolarizantes.⁸

Quinidina: Aumenta el bloqueo de los BNM no despolarizantes y de la succinilcolina.³

Procainamida: Incrementan el tiempo de relajación muscular por bloquear principalmente los canales del RnACh.⁶

Diuréticos: Los diuréticos en general, potencian la acción de los bloqueadores neuromusculares no despolarizantes.³ Se ha observado que este efecto se debe a una mejor acción de los BNM no despolarizantes, posiblemente por un efecto directo a nivel de la unión neuromuscular.⁸

Furosemida: Tiene efectos bimodales, es decir, su efecto está relacionado con la dosis que se administre. Dosis bajas inhiben las proteinkininas y dosis altas inhibe la fosfodiesterasa. El aumento del calcio en la terminal nerviosa es mediado por la fosforilación del canal dependiente del AMPc, por tanto, los inhibidores de la fosfodiesterasa aumentan la liberación de ACh y antagonizan el bloqueo competitivo.^{5,7,8}

Tiazidas y ácido etacrínico: Potencian los efectos de los BNM, posiblemente por alterar el volumen de distribución y el balance electrolítico secundario a la diuresis.⁶

Citostáticos: Los citostáticos en general, prolongan el efecto de los relajantes despolarizantes.^{3,7}

Ciclofosfamida: Tiene acción inhibitoria de las pseudocolinesterasas, así aumenta el tiempo de acción de la succinilcolina e incrementa la apnea postoperatoria.⁶

Sales de litio: El litio se utiliza como parte del tratamiento de la enfermedad bipolar y se señala que interactúa con los BNM. El mecanismo es controversial. Se señala que por sí solo no compromete la transmisión neuromuscular; sin embargo, incrementa la resistencia al efecto del atracurio y el cisatracurio. No se ha demostrado ninguna acción directa sobre la fibra muscular, pero sí aparecen cambios en el potencial de acción miniatura que indica acción presináptica.^{3,5,14}

La administración de sales de litio prolonga el BNM producido por succinilcolina, al parecer por inhibición de la síntesis de ACh. También se ha demostrado prolongación del tiempo de duración total del pancuronio, pero aún no se ha establecido el mecanismo.^{3,8}

Inmunosupresores: Potencia la acción de los relajantes despolarizantes y no despolarizantes.

Ciclosporina: Potencia la acción de los relajantes neuromusculares no despolarizantes.³

Azatriopina: Prolonga el tiempo de duración total del bloqueo neuromuscular.⁷

Sulfato de magnesio: El magnesio tiene un marcado efecto inhibitorio sobre la liberación ACh, por lo que aumenta significativamente el bloqueo neuromuscular de la d-tubocurarina, mivacurium, rocuronio y vecuronio.^{4,5}

Salbutamol: Existen datos que confirman la potencialización del pancuronio y vecuronio con este fármaco.^{3,6-8}

Drogas antiepilépticas: Los anticonvulsivantes producen resistencia a los relajantes musculares.

Carbamacepina y fenitoína: Su ingesta crónica produce resistencia relativa a los relajantes no despolarizantes y aceleran la recuperación de los efectos inducidos por los bloqueadores neuromusculares.^{3,5} Sin embargo, las interacciones clínicamente importantes se encuentran de forma individual para cada BNM.⁸ La administración crónica de fenitoína incrementa el aclaramiento plasmático de rocuronio desde 0,26 to 0,75 L min⁻¹, pero no tiene efecto sobre el k(e0).¹⁵⁻¹⁷

El clonazepam y zonisamida asociados al uso de anticonvulsivantes, incrementan las concentraciones plasmáticas de fenitoína y actúan como cofactores a la resistencia de los BNM. La fenitoína utilizada por tiempo prolongado induce resistencia al vecuronio.⁵ El fenobarbital produce inducción enzimática e incremento del bloqueo neuromuscular con rocuronio *in vivo* potencializado por el fenobarbital.¹⁸

Bloqueadores de los receptores anti H₂: Se describe que los bloqueadores de los receptores histaminérgicos (anti H₂) tienen un potente efecto colinérgico e interactúan con los BNM. Altas concentraciones de cimetidina y ranitidina poseen acción intrínseca neuromuscular, además de un efecto competitivo del calcio a nivel presináptico.^{8,19}

Ranitidina: Revierte la profundidad del bloqueo, con un mecanismo semejante a la acción de los anticolinesterásicos (neostigmina) en ratas. Inhibe las acetilcolinesterasa, más potencialmente la pseudocolinesterasa (butirilcolinesterasa), con la cual se degrada la succinilcolina. Se ha publicado que revierte el bloqueo de la galamina en ratas.

Cimetidina: Potencia tanto el bloqueo de la succinilcolina como el del atracurio, por un mecanismo no determinado. Dosis de 150 mg oral no afecta la acción del atracurio y el vecuronio.

Famotidina: Existen pocas publicaciones acerca del efecto de la famotidina sobre los relajantes musculares. No obstante, se plantea que tiene poco efecto anticolinesterásico; sin embargo, se ha publicado interacción *in vitro* con incremento del bloqueo neuromuscular del pancuronio y la d-tubocurarina.¹⁹

La metoclopramida es una droga antiemética que inhibe las concentraciones de la colinesterasa plasmáticas, de esta forma aumenta el efecto del mivacurio cuando se administra en infusión continua.²⁰

Los organofosforados, la propanidina y el bambuterol deprimen la actividad de la colinesterasa y prolongan la duración del bloqueo neuromuscular.^{7,8,21,22} Los metabolitos de los alquilantes actúan directamente en la unión neuromuscular en forma similar al curare, inhiben la acetilcolinesterasa y potencia y prolonga la acción de la succinilcolina.

Cuando un paciente recibe inhibidores de la colinesterasa, se expone al aumento de los niveles de ACh pero las drogas antimuscarínicas bloquean la adaptación celular a este aumento. Por lo tanto, cuando estos pacientes dejan la medicación de los agentes anticolinérgicos, sus receptores se exponen al aumento de la acetilcolina que pudiera provocar convulsiones.^{9,23}

El etanol tiene efectos tanto a nivel del receptor pre como postsináptico. Además, se ha planteado su efecto sobre la transmisión neuromuscular en el ratón y la interacción con los bloqueadores no despolarizantes.²⁴

Sugammadex es una γ -cyclodextrina con alta afinidad para revertir la acción del bloqueo neuromuscular inducido por rocuronio y vecuronio por un mecanismo de encapsulación. De 300 drogas estudiadas solo tres: flucloxacilina, ácido fusídico y toremifeno tuvieron una potencial interacción con el sugammadex. De los tres, se planteó que la flucloxacilina tuvo un retraso significativo en la recuperación del bloqueo con sugammadex para lograr un TOF ratio de 0.9; sin embargo, otros estudios no encontraron evidencias relevantes de interacción.²⁵

Además de las interacciones con los receptores muscarínicos, existen otros mecanismos por los cuales los BNM pueden potenciar la broncoconstricción por liberación de histamina. Se señala que el rapacuronio en un modelo *in vivo* en conejillos de indias, produjo un mecanismo de interacción perjudicial con los receptores muscarínicos de las vías respiratorias, mientras que el gantacurio no demostró ningún efecto broncoconstrictor.²⁶

Además, la disfunción hepática, renal, el desequilibrio ácido-base, la hipotermia y las enfermedades neurológicas pueden modificar el perfil de los BNM. La respuesta en la inducción del bloqueo se puede ver alterada en pacientes críticos y cancerosos.

Se concluye que el anestesiólogo moderno tiene suficientes conocimientos teóricos sobre las interacciones medicamentosas más importantes en general, debe tener presente las posibles interacciones que pueden producir los bloqueadores neuromusculares, pues pueden inducir un bloqueo neuromuscular impredecible en la práctica diaria.

Conflicto de intereses

La autora declara que no existe conflicto de intereses.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Paladino MA. Interacciones farmacológicas. ¿Qué hacemos con las drogas que está tomando el paciente antes de la anestesia?. [citado 30 ago 2011]. Disponible en: <http://profesional.medicinatv.com/fmc/paladino4/interacciones.asp>
2. Villalonga Morales JA. Interacciones medicamentosas y anestesia. [citado 23 ago 2011]. Disponible en: <http://www.feea.net>
3. Sánchez Arredondo CM. Relajantes musculares y sus interacciones. *Fármacos*. 2002;15(2):25-33.
4. Franco Yepes HD. Interacciones farmacológicas en anestesia. [citado 29 ago 2011]. Disponible en: [http://es.Scribd.com/doc/577719528/Cap5-Interacciones farmacológicas-en-anestesia](http://es.Scribd.com/doc/577719528/Cap5-Interacciones-farmacologicas-en-anestesia)
5. Ostergaard D, Engbaek J, Viby-Mogensen J . Adverse reactions and interactions of the neuromuscular blocking drugs. *Med Toxicol Adverse Drug Exp* . 1989;4(5):351-68.
6. Ariza de Arteaga M. Unión neuromuscular y relajantes musculares. [citado 25 ago 2011]. Disponible en: <http://www.anestesianet.com/unal/rnm.htm>
7. Feldman S, Karalliedde L . Drug interactions with neuromuscular blockers. *Drug Saf* . 1996;15(4):261-73.
8. Flores Martínez LU. Interacciones farmacológicas en anestesiología. [citado 30 ago 2011] Disponible en: <http://www.slideshare.net/wilderhagen/interacciones-farmacologicas-en-anestesiologia>
Presentation Transcript
9. Cammu G . Interactions of neuromuscular blocking drugs. *Acta Anaesthesiol Belg* . 2001;52(4):357-63.
10. Amin AM, Mohammad MY, Ibrahim MF. Comparative study of neuromuscular blocking and hemodynamic effects of rocuronium and cisatracurium under sevoflurane or total intravenous anesthesia. *Middle East J Anesthesiol* . 2009;20(1):39-51.

11. Braga Ade F, Carvalho VH, Braga FS, Rodrigues-Simioni L, Loyola YC, Potério GB . Influence of local anesthetics on the neuromuscular blockade produced by rocuronium: effects of lidocaine and 50% enantiomeric excess bupivacaine on the neuromuscular junction. *Rev Bras Anesthesiol* . 2009;59(6):725-34.
12. Loyola YC, Braga Ade F, Potério GM, Sousa SR, Fernandes SC, Braga FS. Influence of lidocaine on the neuromuscular block produced by rocuronium: study in rat phrenic-diaphragmatic nerve preparation. *Rev Bras Anesthesiol* 2006;56(2):147-56.
13. Sousa SR, Braga Ade F, Potério GM, Braga FS, Loyola YC, Fernandes SC. Influence of nifedipine on the neuromuscular block produced by atracurium and cisatracurium: study in rat phrenic-diaphragmatic nerve preparation. *Rev Bras Anesthesiol* . 2006;56(2):157-67.
14. Fernandes SC, Braga AF, Braga FS, Loyola YC, Souza SR, Barcelos CC. Influence of lithium on the neuromuscular blockade produced by atracurium and cisatracurium: study on rat phrenic nerve-diaphragm preparations. *Rev Bras Anesthesiol* . 2007;57(3):289-300.
15. Kira S. Resistance to vecuronium induced muscle relaxation in a patient with mental retardation receiving phenytoin for chronic anticonvulsant therapy. *Masui* . 2011;60(1):80-3.
16. Fernández-Candil J, Gambús PL, Trocóniz IF, Valero R, Carrero E, Bueno L, Fábregas N. Pharmacokinetic-pharmacodynamic modeling of the influence of chronic phenytoin therapy on the rocuronium bromide response in patients undergoing brain surgery. *Eur J Clin Pharmacol* . 2008;64(8):795-806.
17. Soriano SG. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of vecuronium in children receiving phenytoin or carbamazepine for chronic anticonvulsant therapy. *Br J Anaesth*. 2001;86:223-9.
18. Fernandes SC, Oshima Franco Y, Mantovani M, Rodrigues Simioni L. Phenobarbital influence on neuromuscular block produced by rocuronium in rats. *Acta Cir Bras*. 2008 [citado 2 ago 2011];23(4). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1590/S0102-86502008000400008>
19. Tripathi CB, Bhatt JD, Panchakshari UD, Hemavathi KG, Gulati OD. Interaction between H2-receptor blocker and neuromuscular blockers in vitro. *Indian J of Pharmacol*. 2002;34:189-93.
20. El Ayass N, Hendrickx P. Decreased mivacurium infusion rate and delayed neuromuscular recovery after metoclopramide: a randomized double blind placebo-controlled study. *Eur J Anaesthesiol*. 2005;22(3):197-201.
21. Sterling E, Winstead S, Fahy BG. Guide to neuromuscular blocking agents. *Anesthesiology News Special Edition*. New York:Mac Mahon Publisher; 2007. p. 25-30.
22. Bentué-Ferrer D, Tribut O, Polard E, Allain H. Interacciones farmacológicas clínicamente significativas de los inhibidores de la colinesterasa: Una guía para neurólogos. *Drugs*. 2005;17(13):947-63.

23. Ostergaard D. The influence of drug-induced low plasma cholinesterase activity on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of mivacurium. *Anesthesiology*. 2000;92:1581-7.
24. Searl TJ, Silinsky EM. Post-junctional interactions between neuromuscular blocking agents and ethanol at the mouse neuromuscular junction. *Br J Pharmacol*. 2010;161(3):659-67.
25. Zwiers A, Van den Heuvel M, Smeets J, Rutherford S. Assessment of the potential for displacement interactions with sugammadex: a pharmacokinetic-pharmacodynamic modelling approach. *Clin Drug Investig* . 2011;31(2):101-11.
26. Sunaga H, Zhang Y, Savarese JJ, Emala CW. Gantacurium and CW002 do not potentiate muscarinic receptor-mediated airway smooth muscle constriction in guinea pigs. *Anesthesiology*. 2010;112(4):892-99.

Recibido: 22 de diciembre de 2017.

Aprobado: 30 de enero 2018.

Idoris Cordero Escobar. Hospital Clínico Quirúrgico "Hermanos Ameijeiras". La Habana, Cuba. Correo electrónico. ice@infomed.sld.cu