



1. NOMBRE DEL PRINCIPIO ACTIVO (DCI)

NEOSTIGMINA

2. VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Vía intravenosa (IV), intramuscular (IM) y subcutánea (SC)

3. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Grupo farmacoterapéutico: Parasimpaticomiméticos
Código ATC: N07AA.01

3.1. Farmacodinamia

La neostigmina es un compuesto de amonio cuaternario sintético con actividad anticolinesterásica. Se une reversiblemente a la enzima acetilcolinesterasa inhibiéndola e impidiendo con ello su acción hidrolítica sobre la acetilcolina. Dicha interferencia prolonga la permanencia del neurotransmisor en el espacio sináptico potenciando así su efecto agonista sobre los receptores nicotínicos y muscarínicos. Como resultado, se genera una respuesta colinérgica generalizada que incluye: miosis, incremento del tono intestinal y músculo-esquelético, constricción bronquial y de los uréteres, bradicardia, aumento de la secreción salivar y sudoración.

Se ha descrito también un efecto colinomimético directo sobre el músculo esquelético.

Al incrementar la disponibilidad y actividad de la acetilcolina en la unión mioneural la neostigmina facilita la transmisión del impulso nervioso y revierte el efecto de los bloqueantes neuromusculares no despolarizantes.

Se formula como sal bromuro para su administración por vía oral y como sal metilsulfato para administración intravenosa, intramuscular y subcutánea.

3.2. Farmacocinética

Luego de su administración por vía intramuscular como metilsulfato de neostigmina genera concentraciones plasmáticas pico en aproximadamente 30 minutos y una acción farmacológica apreciable a los 20-30 minutos que persiste por 2.5-4 horas.





Se une a proteínas plasmática en un 15-25% y exhibe un volumen de distribución de 0.12-1.4 L/kg. No penetra con facilidad la barrera hematoencefálica y se desconoce si se excreta en la leche materna o si atraviesa la placenta.

Es metabolizada por enzimas microsomales hepáticas y por hidrólisis mediada por colinesterasas. Se elimina por la orina en un 50% como neostigmina inalterada y 30% como metabolitos. Su vida media de eliminación es de 47-60 minutos tras la administración IV y de 51-90 minutos con su administración IM.

3.3. Información pre-clínica sobre seguridad

No se han desarrollado estudios a largo plazo en animales para evaluar el potencial carcinogénico de la neostigmina. Tampoco se han estudiado sus efectos sobre la reproducción y la fertilidad.

Las pruebas de mutagenicidad realizadas (ensayo *in vitro* de mutagénesis bacteriana de Ames y ensayos *in vivo* de micronúcleos de ratón y de aberración cromosómica en células ováricas de hamster chino) mostraron resultados negativos.

4. INDICACIONES

Metilsulfato de neostigmina:

- Tratamiento sintomático de la miastenia gravis.
- Antídoto en el bloqueo neuromuscular no despolarizante.
- Distensión intestinal (íleo paralítico).
- Retención urinaria post-operatoria.

5. POSOLOGÍA

5.1. Dosis usual

Tratamiento sintomático de la miastenia gravis

- Adultos: 0.5-2.5 mg IM ó SC, con dosis subsiguientes ajustadas a la respuesta clínica del paciente (dosis diaria total máxima: 5-20 mg).
- Niños: 0.04 mg/kg IM ó SC cada 2-4 horas, según se requiera.

Antídoto en el bloqueo neuromuscular no despolarizante

- Adultos: 50-70 mcg/kg IV en 60 segundos, con repeticiones según se requiera





(dosis máxima: 5 mg). A objeto de prevenir los efectos adversos muscarínicos se recomienda la administración IV previa (algunos minutos antes) de 0.6-1.2 mg de atropina, con cada dosis de neostigmina.

- Niños: 40 mcg/kg IV en 60 segundos, con repeticiones según se requiera (dosis máxima: 2.5 mg). A objeto de prevenir los efectos muscarínicos se recomienda la administración IV previa (algunos minutos antes) de 0.02 mg/kg de atropina, con cada dosis de neostigmina

Distensión intestinal (íleo paralítico)

- Adultos: 0.5 mg IM ó SC, con repeticiones según se requiera.

Retención urinaria post-operatoria

- Adultos: 0.5 mg IM ó SC. Si no se obtiene respuesta (micción) en 60 minutos el paciente debe ser cateterizado. Una vez vaciada la vejiga, repetir la dosis (0.5 mg) cada 3 horas por, al menos, 5 dosis.

5.2. Dosis máxima diaria

Las dosis usuales establecidas. El uso de dosis mayores no genera beneficio adicional alguno desde el punto de vista terapéutico y, por el contrario, podría ocasionar efectos adversos.

5.3. Dosis en pacientes especiales

- **Insuficiencia renal:** No se requieren ajustes de dosificación.
- **Insuficiencia hepática:** No se requieren ajustes de dosificación.
- **Ancianos:** No se requieren ajustes de dosificación.

5.4. Modo de empleo o forma de administración

Administración por vía subcutánea, intramuscular e intravenosa directa.

Administrar por vía IV en un lapso no menor 60 segundos. Se puede diluir en un volumen pequeño (10 ml) de solución salina.





6. REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas de la neostigmina, por lo general, son las que cabe esperar de una estimulación parasimpática exagerada (excepto las de naturaleza inmunológica). Se han reportado con porcentajes de incidencia y severidad variables:

- **Trastornos gastrointestinales:** Náusea; vómito; sialorrea; dolor abdominal; peristalsis aumentada; diarrea; flatulencia.
- **Trastornos renales y urinarios:** Frecuencia urinaria incrementada; incontinencia urinaria.
- **Trastornos cardiovasculares:** Hipotensión; arritmias cardíacas (bradicardia, bloqueo aurículo-ventricular; taquicardia), alteraciones del electrocardiograma, síncope; paro cardíaco.
- **Trastornos del sistema nervioso:** Mareos; cefalea; disartria; decaimiento; insomnio; pérdida de conciencia; convulsiones; crisis colinérgica.
- **Trastornos respiratorios:** Aumento de la secreción bronquial; broncoespasmo; disnea; depresión respiratoria; paro respiratorio.
- **Trastornos músculo-esqueléticos:** Calambres musculares; debilidad muscular; bloqueo neuromuscular prolongado; artralgia; escalofrío post-operatorio.
- **Trastornos oculares:** Miosis; lacrimación; hiperemia conjuntival.
- **Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:** Diaforesis; prurito; erupción; urticaria.
- **Trastornos del sistema inmunológico:** Reacciones alérgicas; anafilaxia.

7. INTERACCIONES

7.1. Con medicamentos, alimentos y bebidas

- La atropina antagoniza los efectos muscarínicos de la neostigmina.
- La neostigmina antagoniza el efecto de los bloqueantes neuromusculares no despolarizantes (como tubocurarina, pancuronio y similares). Con bloqueantes neuromusculares despolarizantes (como succinilcolina), por el contrario, el efecto podría incrementarse y/o prolongarse.





- Agentes que interfieren con la transmisión neuromuscular (como: antiarrítmicos, antibióticos aminoglucósidos y anestésicos locales e inhalados) podrían revertir el efecto colinérgico de la neostigmina a nivel muscular y comprometer su eficacia antimiasténica.

7.2. Interferencia con pruebas de laboratorio

No se han descrito.

8. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

8.1. Generales

- El aumento del tono vagal producido por la neostigmina puede generar disminución de la presión arterial y de la frecuencia cardíaca, lo cual podría resultar riesgoso en pacientes con hipotensión o bradicardia pre-existentes, así como en presencia de enfermedad coronaria o arritmias cardíacas. Se recomienda usar con precaución en tales circunstancias.
- Debido al riesgo de broncoconstricción y aumento de las secreciones bronquiales asociado al efecto colinérgico de la neostigmina, se recomienda usar con precaución extrema en pacientes con historia o presencia de asma bronquial o enfermedad pulmonar obstructiva.
- Dado que por su efecto vagotónico la neostigmina puede incrementar la secreción de ácido gástrico, se debe usar con precaución en pacientes con úlcera péptica.
- En situaciones que impliquen el empleo de dosis elevadas de neostigmina se debe acompañar el tratamiento con la administración previa o conjunta (en jeringas separadas) de atropina IV para minimizar el riesgo de reacciones muscarínicas adversas.
- En pacientes con anastomosis ileorrectal reciente la peristalsis inducida por la neostigmina podría provocar la ruptura de la anastomosis y la salida del contenido intestinal.
- Usar con precaución en pacientes con epilepsia, hipertiroidismo, vagotonía y, en general, cualquier condición que pudiese agravarse por un aumento de la actividad colinérgica.





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

- Dado que la neostigmina aumenta las contracciones del músculo liso, se debe evitar su empleo en pacientes con obstrucción del tracto urinario, obstrucción intestinal o peritonitis.

8.2. Embarazo

Dado que no se ha evaluado experimentalmente el potencial teratogénico o fetotóxico de la neostigmina y que no existen estudios clínicos adecuados que demuestren su seguridad en mujeres embarazadas, su uso durante la gestación debe limitarse a situaciones de real necesidad y que el balance riesgo/beneficio justifique.

Su empleo por vía IV en embarazos a término se asocia a un riesgo incrementado de irritabilidad uterina e inducción de parto prematuro.

8.3. Lactancia

Dado que no se conoce si la neostigmina se excreta en la leche materna, ni se dispone de información sobre su seguridad durante la lactancia, su empleo en ese período dependerá de la valoración del balance riesgo/beneficio.

9. CONTRAINDICACIONES

- Hipersensibilidad a la neostigmina y/o a los constituyentes de la fórmula.
- Obstrucción intestinal.
- Obstrucción del tracto urinario.
- Peritonitis.

10. SOBREDOSIS

10.1. Signos y síntomas

La sobredosis de neostigmina puede dar lugar a una crisis colinérgica con manifestaciones que incluyen: náusea, vómito, diarrea, sialorrea, hiperhidrosis, lacrimación, hipersecreción bronquial, miosis, hipotensión, bradicardia o taquicardia, cardioespasmo, broncoespasmo, incoordinación, calambres, fasciculación, debilidad y parálisis muscular. Pueden ocurrir fatalidades debidas a paro cardíaco o parálisis respiratoria y edema pulmonar.

10.2. Tratamiento

Mantenimiento de la vía aérea permeable y, en caso necesario, ventilación mecánica o con oxígeno. Algunos casos podrían requerir traqueostomía,





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

aspiración bronquial y drenaje postural. Se debe suspender de inmediato la neostigmina y proceder a la administración de atropina 1-4 mg por vía IV, con repeticiones cada 5 a 30 minutos (según necesidad) hasta control de la sintomatología.

En pacientes con miastenia gravis (en quienes es más factible una sobredosificación con neostigmina), la presencia de debilidad muscular por un agravamiento de la patología o crisis miasténica, podría generar confusión y dificultar su diferenciación de una crisis colinérgica, la cual cursa también con debilidad muscular. Esta circunstancia debe ser manejada con extrema precaución debido a que el tratamiento de ambas condiciones es radicalmente diferente. Mientras la crisis miasténica requiere la intensificación de la terapia anticolinesterasa, la crisis colinérgica obliga a suspender la neostigmina y tratar al paciente con atropina. Una equivocación en tal sentido puede provocar consecuencias graves en el paciente.

TEXTOS DE EMPAQUE Y ETIQUETA

USO HOSPITALARIO

Vía de administración: Intravenosa, intramuscular y subcutánea.

Indicaciones y Posología: A juicio del facultativo.

Advertencias:

- Producto de uso delicado que debe ser administrado bajo estricta vigilancia médica.
- Antes de administrar este producto, leer el prospecto interno.

CON PRESCRIPCIÓN FACULTATIVA



Gobierno Bolivariano
de Venezuela

Ministerio del Poder Popular
para la Salud

Instituto Nacional de Higiene
"Rafael Rangel"

