

UNIÓN NEUROMUSCULAR Y RELAJANTES MUSCULARES

Dra. MARGARITA ARIZA DE ARTEAGA
Profesora Asociada

INTRODUCCIÓN

El advenimiento de los bloqueadores neuromusculares (BNM) a las técnicas anestésicas permitió ajustar el grado de relajación muscular en forma independiente de la profundidad anestésica, facilitó las técnicas quirúrgicas, evitó la necesidad de mantener planos muy profundos de anestesia y, por tanto, el uso de altas concentraciones de anestésicos volátiles que contribuía en gran medida a aumentar la tasa de mortalidad por causas anestésicas. Al comienzo, el uso de D-tubocurarina incrementó la tasa de mortalidad seis veces [\[1\]](#) debido a la relajación residual de los músculos respiratorios en el periodo postoperatorio, pero la ventilación mecánica y la reversión del bloqueo neuromuscular con anticolinesterásicos redujo considerablemente la mortalidad.

La introducción de nuevos BNM de latencia corta y diferentes vidas medias de eliminación ha permitido el uso racional de estos medicamentos de acuerdo con las necesidades quirúrgicas y las indicaciones del paciente, sin aumentar los costos ni los tiempos de cirugía.

HISTORIA

La historia escrita del curare comienza a partir del descubrimiento de América. Se sabe que en el siglo XV los indígenas suramericanos de la cuenca del río Amazonas lo usaban para envenenar las puntas de las flechas para la cacería de los animales que consumían como alimento, puesto que éstas no afectaban a las personas que ingerían la carne. El veneno lo transportaban en tubos de bambú –de ahí el nombre de tubocurarina–, en calabazas y en vasijas de barro. En Europa se conoció esta sustancia a través de los escritos de Sir Walter Raleigh en 1596 en el libro "Discovery of the Large, Rich and Beautiful Empire of Guiana".

Alexander von Humboldt identificó en 1807 la *Strychnos toxifera* (Bejuco de Mavacure), aunque después se comprobó que otras especies del mismo y de distinto género contenían sustancias tóxicas semejantes: *Strychnos letalis* –al este del Amazonas–, *Chondodendron tomentosum* (Curare o Pereira Brava) –al oeste del Amazonas–, *Chondodendron platiphyllum* y *Erythrina americana* [\[2\]](#).

La primera información sobre el efecto paralizante del curare sobre los músculos respiratorios fue suministrada por Sir Benjamin Brodie, quien en 1812 experimentó con el curare y mostró que la ventilación artificial mantenía con vida a los animales curarizados. En 1825, Charles Waterton describió su experimento con curare en un asno inflando los pulmones del animal con un fuelle mediante un traqueostoma; de este modo lo mantuvo con vida artificialmente mientras el efecto del curare estuvo presente.

En 1850 el fisiólogo francés Claude Bernard estableció las bases científicas de los relajantes musculares al mostrar que el curare actuaba sobre la unión neuromuscular bloqueando el impulso de los nervios motores. Inyectó curare en el saco linfático de la rana y observó un efecto paralizante del músculo, pero la conducción nerviosa estaba intacta y la estimulación eléctrica sobre el músculo no estaba alterada. El experimento de Bernard sirvió como base para descubrir que el efecto del bloqueo neuromuscular del curare ocurría en la placa motora terminal.

En 1900, Jacob Pal descubrió que los anticolinesterásicos podían revertir la acción relajante del curare.

Rudolf Boehm, de Leipzig, aisló la curarina y entregó la preparación al cirujano Arthur Lāwen, quien la utilizó por primera vez en anestesia en 1912 para una cirugía abdominal utilizando ventilación con presión positiva. Sin embargo, este descubrimiento cayó en el olvido y no fue sino 30 años después que se reinició su utilización.

El siguiente paso importante fue el descubrimiento de la estructura química de la d-tubocurarina por King en 1935, de donde derivan los nuevos relajantes musculares. Un año después, West usó extractos purificados de estas plantas en el tratamiento de tres pacientes con tétanos. En 1938 Bennet sugirió el uso del medicamento para electrochoques.

En 1941 el Laboratorio Squibb produjo una preparación de curare llamada "Intocostrin". En 1942, Griffith y Johnson, dos anestesiólogos canadienses, usaron este medicamento en 25 pacientes para investigar los aspectos clínicos del curare.

En 1947 Daniel Bovet (Premio Nobel de Fisiología -1957) obtuvo el primer derivado sintético que llamó gallamina. A ésta siguieron pronto otros compuestos. En 1948 se sintetizó el decametonio. En 1949 Bovet sintetizó la succinilcolina y fue utilizada en clínica por primera vez en 1951 en varios países de Europa [\[3\]](#).

En 1958 se describió el alcuronio, que fue utilizado en el hombre por primera vez en 1961; el pancuronio se

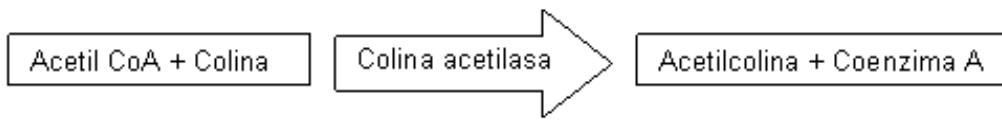
sintetizó en 1964 y se usó clínicamente en 1966; el vecuronio fue introducido en 1979; el atracurium en 1980, el mivacurium en 1993 y el rocuronium en 1994 [4].

ANATOMÍA Y FISIOLÓGÍA DE LA UNIÓN NEUROMUSCULAR

La transmisión nerviosa tiene lugar en una estructura especializada del músculo esquelético llamada unión neuromuscular o placa motora terminal. El mecanismo de la transmisión neuromuscular consiste en la liberación de acetilcolina, y su unión a los receptores nicotínicos de la membrana postsináptica.

El músculo esquelético está inervado por nervios motores mielinizados. Se sabe que el interior de una fibra nerviosa motora tiene un potencial eléctrico de cerca de 70 mV más negativo que el exterior del nervio, y que si esta diferencia alcanza un valor umbral se genera un potencial de acción que viaja a lo largo del axón y finalmente causa la contracción del músculo que inerva. A medida que el axón de la neurona motora se aproxima a la placa terminal pierde su placa de mielina y se divide en numerosos filamentos no mielinizados, cada uno de los cuales inerva una fibra muscular. Sólo una fibra nerviosa llega a una placa terminal (no hay convergencia) sin embargo, puede haber considerable divergencia puesto que varias placas terminales pueden ser inervadas por un mismo nervio. El filamento nervioso no mielinizado se subdivide en botones terminales que se invaginan en los pliegues de la membrana muscular subyacente llamados hendiduras subneurales que incrementan el área de la superficie en la que actúa el transmisor sináptico. El espacio entre la terminal nerviosa y la fibra muscular se denomina hendidura sináptica, que tiene una amplitud de 20-30 nanómetros (nm). Los impulsos nerviosos son transmitidos por medio de un transmisor químico, la acetilcolina, que es también el neurotransmisor de todas las fibras autonómicas preganglionares.

La acetilcolina se sintetiza en la mitocondria de la terminal nerviosa a partir de la acetilcoenzima A y la colina en una reacción catalizada por la enzima colina O-acetiltransferasa (colina acetilasa). La acetilcoenzima A es sintetizada en las mitocondrias y la colina es reciclada de la hendidura sináptica hacia la terminal nerviosa, tras la hidrólisis de la acetilcolina a colina y acetato, haciéndola disponible para la síntesis de nueva acetilcolina.



Las moléculas de acetilcolina junto con adenosín trifosfato (ATP), proteoglicanos y iones de Ca^{2+} , Mg^{2+} e H^+ , son almacenadas en vesículas de unos 40 nm de diámetro en el Aparato de Golgi del cuerpo de las neuronas motoras de la médula espinal, que migran hacia la unión neuromuscular por transporte microtubular. Las vesículas están agrupadas en el axoplasma terminal en forma de bandas transversas llamadas zonas activas. En las terminaciones nerviosas de una sola placa terminal hay aproximadamente 1000 zonas activas donde existen cerca de 300,000 vesículas. Un cuanto representa el contenido de acetilcolina de una vesícula presináptica, que almacena 5.000 a 10.000 moléculas.

Cuando el potencial de acción que viaja por el axón de una neurona motora llega a la terminal presináptica, se produce la apertura de los canales de Ca^{2+} –operados por voltaje– y de esta manera se eleva la concentración de Ca^{2+} en la terminal nerviosa. El Ca^{2+} que entra a la terminal nerviosa se combina con la calmodulina. La calmodulina es una proteína dependiente del Ca^{2+} , esencial para el proceso de la regulación de la exocitosis de acetilcolina en la terminal nerviosa. La calmodulina interactúa con una de las proteínas íntimamente relacionadas con el proceso de exocitosis, la sinapsina I, [5] que en estado desfosforilado inmoviliza las vesículas al unirse con ellas. Las sinapsinas son un grupo de proteínas de la vesícula de acetilcolina, que las une al citoplasma y evita su movilización. La fosforilación de la sinapsina I por la proteína CaM-kinasa II (dependiente del calcio y la calmodulina) anula su afinidad por las vesículas sinápticas e induce el desplazamiento y fusión de las vesículas de acetilcolina hacia la membrana de la terminal nerviosa produciéndose así la exocitosis de la acetilcolina hacia la hendidura sináptica (Fig 1). El número de cuantos liberados se incrementa considerablemente con los impulsos nerviosos aferentes, varía directamente con la concentración extracelular de Ca^{2+} e inversamente con la concentración extracelular de Mg^{2+} .

La liberación de acetilcolina ocurre espontáneamente cuando la célula nerviosa está en reposo, liberándose en forma aleatoria uno o más cuantos de acetilcolina a la hendidura sináptica; este fenómeno produce diminutas espigas de despolarización llamadas potenciales miniatura de placa terminal (PMPT), que tienen una duración de pocos milisegundos y una amplitud entre 0.5 y 1 milivoltio. Además de la liberación espontánea que ocurre en forma permanente, la acetilcolina se libera cuando un potencial de acción presináptico alcanza la terminal nerviosa y se liberan 100 a 200 cuantos de acetilcolina, que son los que originan los potenciales de placa terminal (PPT) –de 15 a 20 mV de amplitud–, capaces de iniciar una onda de despolarización en la fibra muscular. El PPT es generado

por la sumatoria eléctrica de muchos PMPT descargados sincrónicamente de las zonas activas.

Una vez que se libera, una molécula de acetilcolina se une a cada una de las dos subunidades de los receptores nicotínicos de la membrana postsináptica. La acetilcolina tiene un grupo amonio cuaternario de carga positiva, que es atraído por el sitio del receptor, de carga negativa. La compuerta de estos receptores es activada por un ligando, en este caso, la acetilcolina. Un ligando es una señal química que ocupa un lugar específico en el receptor. La activación del receptor por la acetilcolina da origen a un cambio conformacional de éste, que da lugar a la rápida apertura del canal iónico por el que entra Na^+ y sale K^+ . Al entrar el Na^+ se despolariza la membrana de la célula muscular (Fig. 2). Esta despolarización local lleva a la activación de los canales de Na^+ vecinos, que amplifican y propagan los potenciales de acción a toda la superficie de la fibra muscular y hacia los túbulos transversos donde existe una alta densidad de canales de Ca^{2+} . La liberación de grandes cantidades de Ca^{2+} del retículo sarcoplásmico produce la contracción muscular. La transducción de la señal eléctrica de la superficie de la membrana muscular a la liberación de Ca^{2+} intracelular del retículo sarcoplásmico se conoce como el acoplamiento excitación-contracción [6].

Cuando se libera, aproximadamente el 50% de la acetilcolina debe ser removida rápidamente para que ocurra la repolarización. La hidrólisis es llevada a cabo en menos de un milisegundo por la enzima acetilcolinesterasa, que se encuentra en la terminal nerviosa unida a la membrana postsináptica. La enzima desdobra la acetilcolina en ión acetato y colina; esta última no actúa como transmisor del impulso nervioso. La rápida actividad de la enzima impide que la acetilcolina reaccione más de una vez con el receptor y evita la acumulación de la acetilcolina en la unión neuromuscular. La disociación de la acetilcolina en sus componentes ocasiona el cierre del canal. La acetilcolinesterasa está presente en todos los sitios donde la acetilcolina funciona como neurotransmisor⁸.

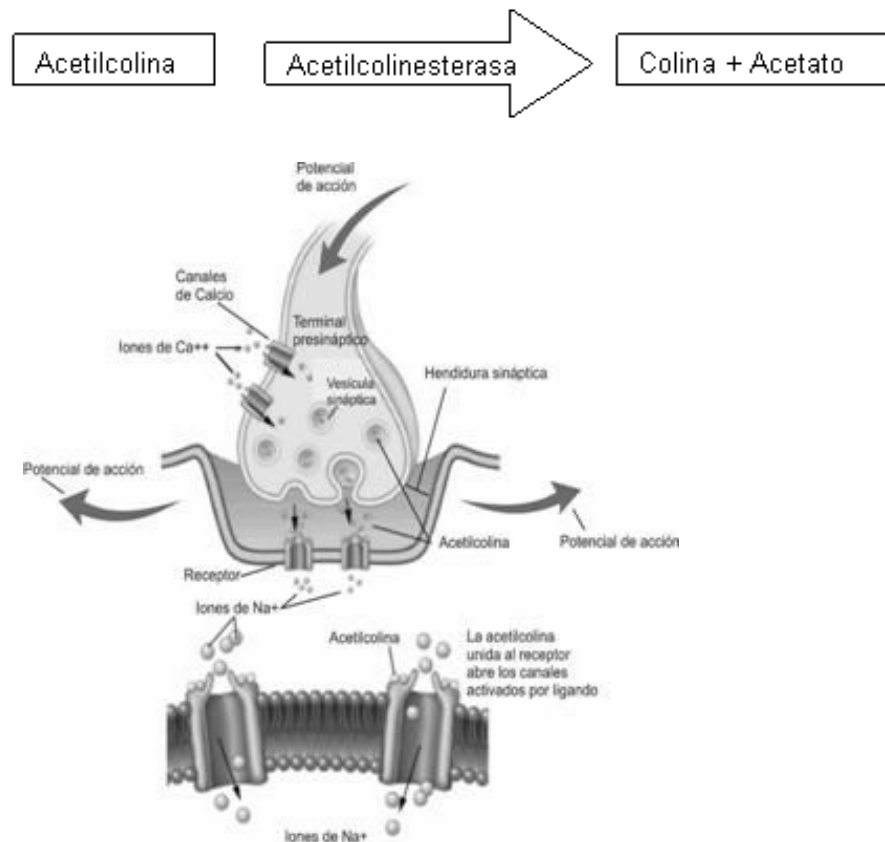


Fig. 1 Función de la unión neuromuscular

La llegada del potencial de acción al terminal presináptico causa la apertura de los canales del Ca^{2+} , que son dependientes de voltaje. El aumento de la permeabilidad de la membrana para el Ca^{2+} permite un aumento de la concentración de dicho ión en el terminal presináptico, que ocasiona la migración de las vesículas de acetilcolina hacia la membrana presináptica y su fusión con ella, liberando así las moléculas de acetilcolina en la hendidura sináptica. La unión de la acetilcolina al sitio que les corresponde en el receptor de la membrana postsináptica de la fibra muscular permite la apertura del canal contenido en el receptor, que permite el paso de Na^+ al interior de la membrana muscular. El aumento de la permeabilidad del Na^+ ocasiona la despolarización de la membrana postsináptica una vez que se alcance el umbral que desencadena el potencial de acción postsináptico. (Modificado de Seeley R., Stephens T. y Tate P. *Anatomy & Physiology*. McGraw-Hill, 2000)

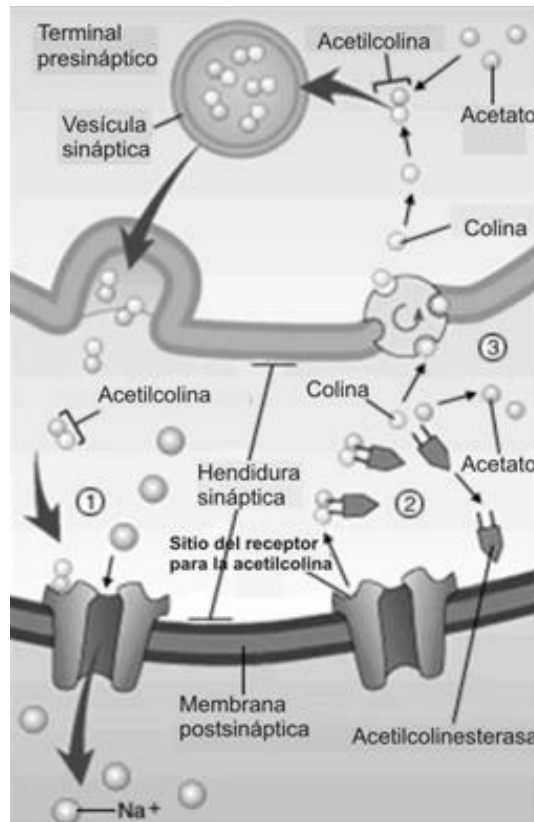


Fig. 2. Ciclo de la acetilcolina en la unión neuromuscular

Cuando la acetilcolina entra a la hendidura sináptica se une a sus receptores en la membrana postsináptica y ocasiona la apertura de los canales de Na^+ . La acetilcolina es rápidamente degradada por la acetilcolinesterasa presente en la hendidura sináptica a colina y ácido acético. La colina entra nuevamente al terminal presináptico para ser reutilizada en la formación de acetilcolina y el ácido acético es captado por otras clases de células. (Modificado de Seeley R., Stephens T. y Tate P. *Anatomy & Physiology*, McGraw-Hill, 2000)

Entre los compuestos que pueden inhibir la síntesis y liberación de acetilcolina están el hemicolinio, que inhibe la síntesis de acetilcolina, la toxina botulínica que inhibe la liberación del neurotransmisor porque bloquea la fusión entre las vesículas del terminal sináptico y la membrana periférica, los antagonistas del calcio que bloquean los canales de calcio al nivel presináptico necesarios para el movimiento de contracción, los aminoglicósidos que bloquean la liberación de acetilcolina por algún mecanismo de interacción con el proceso de exocitosis o por antagonismo del calcio.

EL RECEPTOR NICOTÍNICO DE LA ACETILCOLINA

Se han identificado receptores de acetilcolina en músculo esquelético, el sistema nervioso central y periférico, y en los ganglios del sistema nervioso autónomo. Se conocen al menos tres tipos de receptores en la unión neuromuscular: los receptores presinápticos que se encuentran en la terminal nerviosa y dos receptores postsinápticos en el músculo, que según su ubicación se clasifican en intrasinápticos y extrasinápticos (también conocidos como unionales y extraunionales). Se acepta que los receptores preunionales son de tipo muscarínico y nicotínico. La densidad de los receptores es aproximadamente de 50 millones por cada placa motora.

Receptores extrasinápticos: Estos sufren una involución progresiva luego del nacimiento; desaparecen aproximadamente a los 20 meses, siempre que no haya lesiones nerviosas, falta de movimiento o miopatías que determinen su permanencia por más tiempo. Los receptores extrasinápticos aun cuando no están usualmente presentes en el músculo de adultos normales, son importantes en la medida en que aparecen en los músculos que reciben una estimulación nerviosa menor que la normal. Estos receptores inmaduros están presentes también en infantes, neonatos y pacientes con déficit neuronal, son mucho más sensibles que los intrasinápticos a los agentes despolarizantes pero menos sensibles a los agentes no despolarizantes y por lo tanto estos pacientes pueden tener una respuesta anormal a estos relajantes.

Receptores presinápticos: Hay suficiente evidencia de la existencia de receptores nicotínicos en la membrana

presináptica con morfología diferente a los receptores postsinápticos, pero en vez de proporcionar retroalimentación positiva y aumentar la cantidad de acetilcolina disponible para ser liberada, es probable que funcionen movilizando los depósitos y aumentando la síntesis del neurotransmisor. Por tanto, la acetilcolina aumenta su propia síntesis y movilización. El bloqueo de estos receptores por agentes no despolarizantes es la causa del debilitamiento de la respuesta al estímulo tetánico y al tren de cuatro [7]. Se ha concluido que los receptores presinápticos están implicados en el debilitamiento posttetánico porque la a bungarotoxina, un bloqueante postsináptico puro, no lo produce. La liberación de acetilcolina normalmente disminuye durante la estimulación de alta frecuencia porque los depósitos disminuyen más rápido de lo que pueden reponerse [8]. Sin embargo, esto no tiene consecuencias debido al margen de seguridad. Fisiológicamente, el requerimiento de acetilcolina para la estimulación repetida sugiere que hay un gran exceso de neurotransmisor almacenado en la terminal nerviosa, suficiente quizá para 10^4 estímulos. En otras palabras, la cantidad de acetilcolina liberada durante el estímulo de alta frecuencia es más que suficiente para despolarizar la placa motora. Durante el bloqueo parcial esta reducción de la cantidad de neurotransmisor produce debilitamiento, o sea una progresiva reducción de la respuesta muscular con cada estímulo. Además, la presencia de RMND acentúa la reducción de la liberación de acetilcolina con estímulos de alta frecuencia produciendo más debilitamiento. Este efecto es mediado probablemente por los receptores presinápticos [9].

RECEPTOR NICOTÍNICO DE ACETILCOLINA

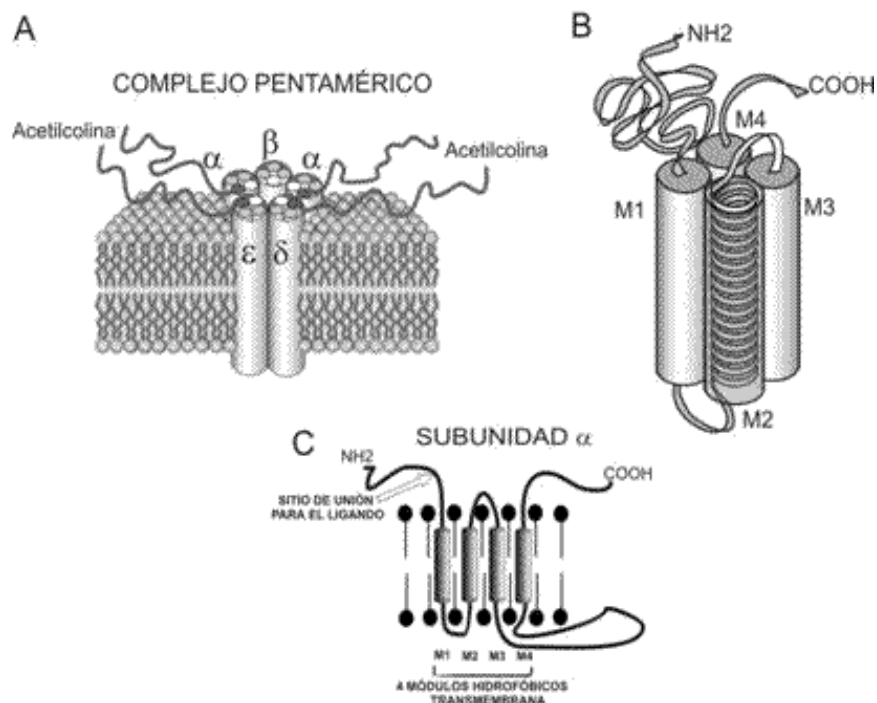


Fig. 3. Composición de las unidades del receptor nicotínico de la acetilcolina en la superficie de la placa terminal del músculo estriado

Este receptor es una proteína intrínseca de la membrana con 5 subunidades diferentes: (2α , 1β , 1ϵ y 1δ). Cada subunidad contiene 4 dominios helicoidales (M1 a M4). El dominio M2 forma el poro del canal. (A) La estructura pentamérica del receptor del músculo. El terminal NH₂ de dos subunidades hace parte de dos sitios de unión diferentes para la acetilcolina. Estos sitios están ubicados en las interfaces de las subunidades 2α y $\delta\alpha$. El dominio M2 de cada subunidad recubre el canal iónico. (B) Ensamblaje de los cuatro dominios que forman una subunidad. (C) Esquema abierto de una subunidad α con sus terminales NH₂ y COOH en la superficie extracelular de la membrana lipídica. Entre los dos terminales la subunidad α formada por los 4 dominios helicoidales (M1, M2, M3, y M4) que abarcan toda la membrana muscular.

Receptores postsinápticos: El receptor es un pentámero compuesto por 5 subunidades proteicas dispuestas en forma circular que forman un canal iónico en el centro; cada subunidad contiene 4 dominios denominados M1, M2, M3 y M4. El receptor fetal y el extrañional contiene 5 subunidades: dos a, una b, una g y una d, mientras que el receptor desarrollado o adulto está formado por dos subunidades a, una b, una g y una e (Fig. 3). Sólo las subunidades a contienen la secuencia que reconoce la acetilcolina, aunque los mismos sitios pueden ser ocupados también por antagonistas reversibles como la dTC, e irreversibles como la a bungarotoxina. Todas las subunidades tienen una conformación geométrica molecular muy semejante, y vistas en conjunto tienen una estructura en forma de embudo. Cada uno de los dominios tiene forma helicoidal en algunos segmentos, unidos entre sí por cadenas proteicas en forma de asa. Los dominios M2 de cada una de las 5 subunidades se disponen de tal forma que se unen en el centro del receptor para formar el canal iónico.

El receptor nicotínico de la acetilcolina existe en 3 estados funcionales: cerrado, abierto y desensibilizado; en el estado abierto conduce iones y cuando está cerrado o desensibilizado no los conduce. Durante el ciclo de transición entre uno y otro estado los receptores, estando en estado de reposo, se unen a dos moléculas de acetilcolina y se isomerizan al estado abierto; si continua la unión con la acetilcolina u otro ligando agonista, se desensibilizan y el canal permanece cerrado. El papel de la desensibilización en la transmisión colinérgica en condiciones fisiológicas es incierto, pero es evidente bajo algunas condiciones patológicas y en la neurotransmisión con otros neurotransmisores. [\[10\]](#)

Cada receptor tiene dos sitios de unión para el ligando, que están ubicados en la conexión de las subunidades α -e y α -d. La forma del canal es más amplia en el vestíbulo extracelular y se estrecha hasta tomar dimensiones iónicas en su base. Los residuos proteicos esenciales para la selectividad iónica se encuentran en las capas más cercanas al extremo que está en contacto con el citoplasma del segmento M2.

La unión de las dos moléculas de acetilcolina con los dos sitios del receptor de las dos subunidades α ocasiona un cambio en la conformación geométrica del receptor, que es responsable tanto de la selectividad por determinados iones como de la apertura de la compuerta del canal después de la unión con el ligando [\[11\]](#). Aunque el canal está cerrado en los estados de reposo y de desensibilización, la evidencia indica que la estructura en ambos estados es diferente, siendo más amplia la compuerta en el estado desensibilizado que en el de reposo⁶. La ausencia de acetilcolina en los sitios de unión hace que las cinco subunidades se acoden para cerrar el canal en la cara interna de la membrana, y la presencia de este ligando hace que las subunidades se rectifiquen para abrir paso a los iones de Na^+ y K^+ .

CLASES DE BLOQUEO NEUROMUSCULAR

El conocimiento de la fisiología de la placa motora y los receptores nicotínicos son la base para la comprensión de los diferentes tipos de bloqueo neuromuscular. Estos son:

- (1) Bloqueo no competitivo, despolarizante o de Fase I
- (2) Bloqueo competitivo o no despolarizante
- (3) Bloqueo dual, de Fase II o de desensibilización

BLOQUEO NO COMPETITIVO, DESPOLARIZANTE O DE FASE I

El bloqueo despolarizante ocurre cuando dos moléculas de succinilcolina, o bien una de succinilcolina y otra de acetilcolina, se unen a las dos subunidades α del receptor. De esta manera la succinilcolina imita la acción de la acetilcolina ocasionando la despolarización de la membrana postsináptica. Inicialmente, la despolarización genera un potencial de acción que ocasiona contracciones musculares asincrónicas que clínicamente se observan como fasciculaciones. Puesto que la succinilcolina no es destruida por la acetilcolinesterasa y su hidrólisis es más lenta que la de la acetilcolina, el estado de despolarización persiste hasta cuando el agente sea eliminado de la unión neuromuscular. La interrupción de la transmisión nerviosa en la unión neuromuscular ocurre porque la membrana despolarizada no responde a la acetilcolina que se sigue liberando. La repolarización de la célula muscular no es posible hasta que la colinesterasa plasmática (pseudocolinesterasa) hidrolice la molécula de succinilcolina, por tanto, el bloqueo despolarizante ocasiona la apertura sostenida del canal del receptor. Se necesita que las moléculas de succinilcolina ocupen sólo el 20% de los receptores de acetilcolina para que se establezca un bloqueo neuromuscular (BNM) del 95%. El canal abierto en forma sostenida y la despolarización de la membrana postsináptica permiten el paso de K^+ hacia el exterior, ocasionando un aumento de la concentración del K^+ sérico de aproximadamente 0.5 mEq/L [\[12\]](#).

El bloqueo despolarizante se potencia al administrar anticolinesterásicos puesto que éstos inhiben tanto la acetilcolinesterasa como la pseudocolinesterasa, impidiendo así el metabolismo de la succinilcolina. Cuando se administra un relajante muscular no despolarizante después de la succinilcolina, el resultado es el antagonismo del bloqueo neuromuscular despolarizante, aunque esta acción no es lo suficientemente efectiva para producir movimiento muscular, pero sí se observa con el estimulador de nervio periférico.

La hiperkalemia, la hipermagnesemia y la hipotermia potencian la acción de los agentes despolarizantes, mientras que la hipokalemia y la hipomagnesemia reducen su actividad.

El número de dibucaína: la dibucaína es un anestésico local no utilizado en clínica que inhibe la colinesterasa plasmática y se usa para detectar la presencia de una variante genética anormal de pseudocolinesterasa (pseudocolinesterasa atípica). Esta variante anormal responde a la dibucaína en forma diferente que la pseudocolinesterasa normal. El número de dibucaína significa el porcentaje de actividad de la colinesterasa plasmática inhibida por la dibucaína. La pseudocolinesterasa normal es inhibida en un 80% mientras que la variante lo es en un 20%. En consecuencia, un paciente con número de dibucaína de 70 – 80 tiene una pseudocolinesterasa normal (homocigota típica). Un paciente con número de dibucaína de 20 – 30 tiene una pseudocolinesterasa homocigota atípica y presenta una respuesta prolongada a la administración de succinilcolina (4-8 horas). (Anesthesia, Miller, p. 420-1) Números intermedios indican variantes heterocigotas.

BLOQUEO DUAL, DE FASE II, O POR DESENSIBILIZACIÓN

Se manifiesta como la transformación de un bloqueo de fase I a fase II. Durante la exposición prolongada del receptor a un agonista, tal como la acetilcolina o la succinilcolina, los receptores se desensibilizan y no es posible la apertura del canal. Si la desensibilización tiene lugar por la administración de succinilcolina a dosis altas –ya sea por bolos repetidos o por infusión–, tiene lugar el bloqueo de fase II, que se caracteriza por la prolongación de bloqueo neuromuscular más allá del tiempo previsto para el metabolismo de la succinilcolina, y porque las respuestas musculares al estímulo eléctrico son similares a las del bloqueo no despolarizante. Lo mismo que éste, puede ser revertido con anticolinesterásicos, pero los efectos de la neostigmina en presencia de actividad atípica de la colinesterasa plasmática son impredecibles y pueden llevar a intensificación del bloqueo. El bloqueo de fase II puede ser potenciado por los agentes anestésicos inhalatorios. El mecanismo de transición de Fase I a Fase II está aún en estudio. Este tipo de bloqueo también se observa cuando el paciente presenta actividad atípica de la colinesterasa plasmática.

BLOQUEO COMPETITIVO O NO DESPolarIZANTE

Este tipo de bloqueo resulta de la administración de un relajante muscular no despolarizante (RMND). El relajante muscular tiene un mecanismo de acción competitivo con la acetilcolina al unirse a una de las subunidades de los receptores nicotínicos de la membrana postsináptica, pero no activa los receptores. La despolarización es inhibida y el canal iónico permanece cerrado.

La ocupación del 70% de los receptores por un relajante muscular no despolarizante no produce evidencia de bloqueo neuromuscular, según lo indica la respuesta muscular a un estímulo único con el estimulador de nervio periférico. Sin embargo, la ocupación de más del 80% de los receptores bloquea la transmisión neuromuscular. Esto confirma el amplio margen de seguridad de la transmisión neuromuscular y constituye la base para el monitoreo del bloqueo neuromuscular. El factor de seguridad consiste en un exceso de receptores que garantiza la formación de un potencial de placa terminal suficiente para propagar un potencial de acción. Para iniciar un potencial de acción muscular (PAM) deben abrirse como mínimo entre un 5% y un 20% de los canales de la unión neuromuscular. Gracias al factor de seguridad, la amplitud del PPT debe ser menor que el 70% de su valor inicial para que el relajante muscular bloquee la propagación del potencial de acción.

Entre los factores que aumentan el bloqueo neuromuscular con los RMND están: hipotermia, acidosis respiratoria, hipokalemia, hipocalcemia, hipermagnesemia, función adrenocortical reducida, pacientes gravemente enfermos. También algunas drogas tales como anestésicos volátiles; antibióticos aminoglicósidos, clindamicina, estreptomina, polimixina A y B, anestésicos locales; antiarrítmicos cardíacos como lidocaina, quinidina, procainamida, bloqueantes de los canales de calcio; diuréticos de asa, furosemida, azatioprina, tiazidas; magnesio; litio, clorpromazina, fenitofina y bloqueantes ganglionares.

Las penicilinas, el cloramfenicol y las cefalosporinas no producen alteraciones del bloqueo neuromuscular. La disminución del flujo sanguíneo y el shock de cualquier etiología aumentan el tiempo de latencia y prolongan la acción de los RMND.

Reducen la magnitud del bloqueo neuromuscular no despolarizante los siguientes factores: hiperkalemia, hipertermia, quemaduras de más del 35%, paresia o hemiplejía.

La evaluación del BNM depende de los patrones característicos de respuesta a las diferentes clases de relajantes musculares, que se presentan en la siguiente tabla (ver monitoreo de la RNM):

	Despolarizantes	No despolarizantes
Fasciculaciones	+	-
Respuesta tetánica	No se debilita	Se debilita
Facilitación posttetánica	-	+
Anticolinesterásicos	Potencian el bloqueo	Revierten el bloqueo
Dosis adicional de RMND	Antagonismo	Potenciación
Dosis repetidas	Pueden inducir Bloqueo de Fase II	No alteraciones

RELAJANTES MUSCULARES

Todo paciente que requiera relajación muscular debe estar primero bajo el efecto de hipnóticos y analgésicos para evitar la ansiedad y el dolor, ya sea para ventilación mecánica o para cirugía.

CLASIFICACIÓN DE LOS RELAJANTES MUSCULARES

Los relajantes musculares se clasifican en despolarizantes y no despolarizantes de acuerdo con su acción en los receptores. El único relajante despolarizante en uso es la succinilcolina. Los relajantes musculares no despolarizantes (RMND) son amonios cuaternarios, que se clasifican en dos grandes grupos: los esteroideos y las benzilisoquinolinas.

RELAJANTES MUSCULARES DESPOLARIZANTES

SUCCINILCOLINA (Suxametonio)

Es el relajante muscular de menor tiempo de latencia –de 30 a 60 seg–; es ideal para facilitar la intubación endotraqueal y para procedimientos quirúrgicos cortos; la duración de su acción es de 2 a 6 minutos después de la administración de 1 mg/kg. La succinilcolina imita la acción de la acetilcolina en la unión neuromuscular pero la hidrólisis es mucho más lenta. Por tanto, la despolarización es prolongada y se produce el bloqueo neuromuscular. A diferencia de los RMND su acción no puede ser revertida y la recuperación es espontánea, mediante la pseudocolinesterasa plasmática. Los anticolinesterásicos tales como la neostigmina potencian el bloqueo neuromuscular. La succinilcolina se administra en la inducción de la anestesia, después de que el paciente pierda la conciencia. En adultos, la administración de una dosis única puede causar taquicardia, pero con dosis repetidas puede ocurrir bradicardia; en niños la bradicardia se observa con la primera dosis. Con dosis mayores a 2 mg/kg o dosis repetidas puede desarrollarse un bloqueo dual, que se traduce en parálisis prolongada y es causado por la transformación del bloqueo de fase I en bloqueo de fase II. Para confirmar el diagnóstico de bloqueo dual o de fase II se puede utilizar edrofonio. Los individuos con miastenia gravis son resistentes a la succinilcolina pero pueden desarrollar bloqueo dual. La parálisis muscular prolongada puede ocurrir también cuando existe colinesterasa plasmática atípica. La ventilación mecánica debe continuar hasta cuando se restaure la función muscular espontánea. La dosis es de 1-2 mg/kg IV. La administración de una pequeña dosis (10%) de un RMND (pretratamiento) es profiláctica de las fasciculaciones inducidas por succinilcolina y, posiblemente, para las mialgias postoperatorias. Un meta-análisis concluyó que el pretratamiento con varios RMND, una benzodiazepina o un anestésico local reducían en un 30% la incidencia de mialgias al administrarse 3 minutos antes de la succinilcolina. El pretratamiento más usado era con 0.07 mg/kg d-tubocurarina, y que 0.05 mg/kg de rocuronio previenen también las fasciculaciones [13].

CONTRAINDICACIONES: quemaduras recientes, trauma medular con paraplejia o cuadriplejia entre los días 2 y 100 después de la lesión; hiperkalemia, trauma muscular severo, insuficiencia renal, colinesterasa plasmática atípica e historia familiar de hipertermia maligna. Debe ser usada con precaución en enfermedades musculares puesto que existe propensión a la hipertermia maligna.

VENTAJAS: el tiempo de latencia es el más corto de todos los relajantes musculares conocidos hasta la fecha, por tanto es muy útil y no ha podido ser reemplazado para la inducción de secuencia rápida en caso de tener que dar anestesia a un paciente con estómago lleno.

EFFECTOS ADVERSOS: Cardiovasculares: la succinilcolina puede causar bradicardia, especialmente si es la segunda dosis, o más. Los niños son más susceptibles a desarrollar esta complicación.

EFFECTOS METABÓLICOS: el nivel de K⁺ se incrementa en 0.5 mEq/l (1 mmol/l); por tanto, es necesario tener precaución en los pacientes hiperkalémicos.

AUMENTO DE LA PRESIÓN INTRAOCULAR E INTRACRANEANA: se produce un aumento de estas presiones inmediatamente después de la administración de succinilcolina, por tanto, debe evitarse en pacientes con heridas de globo ocular y en trauma o tumores intracraneanos.

RELAJACIÓN MUSCULAR PROLONGADA: en casos de colinesterasa plasmática atípica o bloqueo dual.

HIPERTERMIA MALIGNA: la succinilcolina puede estimular la aparición de hipertermia maligna en los pacientes

susceptibles. Esta entidad es una alteración autosómica dominante del músculo esquelético ocasionada por una deficiencia del receptor de rianodina, responsable del control del flujo de calcio en el músculo esquelético. La presentación clínica de esta miopatía son hipertermia, metabolismo muscular acelerado, acidosis metabólica, contracturas, taquicardia y muerte, si no es tratada oportunamente con el relajante muscular postsináptico dandroleno.

MIALGIAS: las fasciculaciones producidas por este medicamento antes de la relajación muscular causan dolor muscular generalizado en el periodo postoperatorio.

METABOLISMO: La succinilcolina es metabolizada en 5 a 10 minutos por la colinesterasa plasmática a succinilmonocolina (cuyas propiedades relajantes musculares despolarizantes son clínicamente insignificantes) y en un paso posterior, sufre hidrólisis alcalina más lentamente en el plasma a ácido succínico y colina, ambos inactivos. Cerca del 10% del medicamento se excreta inmodificado en la orina.

DECAMETONIO

Es un agonista de los receptores colinérgicos postsinápticos, al igual que la acetilcolina, el carbacol y la succinilcolina. No es destruido por la colinesterasa plasmática, por lo cual tiene un efecto más prolongado que la succinilcolina. En la actualidad no se emplea en clínica.

RELAJANTES MUSCULARES NO DESPOLARIZANTES

Después de la administración intravenosa la debilidad muscular progresa rápidamente a parálisis flácida. Los músculos pequeños como los extraoculares y los de los dedos se afectan primero que los de los miembros, el cuello y el tronco. Posteriormente se relajan los músculos intercostales y por último el diafragma. La recuperación de la función ocurre en orden inverso.

Los relajantes musculares no despolarizantes se clasifican en dos categorías farmacológicas:

1. Benzilisoquinolinas: derivados de la d-Tubocurarina. Pueden causar liberación de histamina a dosis terapéuticas. No tienen efectos vagolíticos.
D-Tubocurarina, Alcuronio, Cis-atracurio, Atracurio, Mivacurio, Doxacurio
2. Aminoesteroides: derivados del pancuronio. No liberan histamina. El pancuronio tiene efecto vagolítico.
Pancuronio, Vecuronio, Rocuronio, Pipecuronio, Rapacuronio

Una segunda clasificación depende de la duración de su acción:

- Muy corta (< 8 min): Rapacuronio
- Corta (8 – 20 min): Mivacurio
- Intermedia (20 – 50 min): D-Tubocurarina, atracurio, cis-atracurio, vecuronio, rocuronio
- Larga (> 50 min): Pancuronio, pipecuronio, doxacurio

En la tabla se presentan algunos de los relajantes de uso común. La dosis efectiva 95 (DE95) es la dosis media para producir una depresión de la respuesta muscular del 95% (bloqueo neuromuscular) en el músculo aductor del pulgar. La dosis estándar de intubación se toma como 2 veces la DE95 para paralizar el diafragma y la musculatura de la vía aérea.

Droga	DE95 (MG/KG)	Latencia	Duración	Metabolismo	Elim. renal	Elim. hepática
Mivacurio	0.08	2 – 3 min	15 – 20 min	Pseudocolinesterasa 95 – 99%	< 5%	0
Rocuronio	0.3	1.5 – 2 min	30 – 60 min	No	~ 40%	~60%
Vecuronio	0.056	2 – 3 min	60 – 75 min	Hígado 30 – 40%	40 – 50%	50 – 60%
Pancuronio	0.07	3 – 6 min	60 – 100 min	Hígado 10 – 20%	85%	15%
Atracurio	0.26	2 – 3 min	45 – 60 min	Elim. de Hoffman + hidrólisis éster	10 – 40%	0

Cis-atracurio	0.05	2 – 3 min	45 – 60 min	Elim. de Hoffman + hidrólisis éster	0 (?)	0 (?)
---------------	------	-----------	-------------	-------------------------------------	-------	-------

D-tubocurarina: Es el ejemplo clásico de los antagonistas competitivos en la unión neuromuscular. Es una benzilisoquinolina. El bloqueo de los receptores colinérgicos no es selectivo sobre la unión neuromuscular y el bloqueo de los ganglios autónomos simpáticos produce hipotensión. Puede liberar histamina a dosis de uso corriente. Produce bloqueo simpático. La aparición de drogas que no tienen estos efectos secundarios ha limitado el uso de la d-Tubocurarina a la precurarización para reducir en un 30% la incidencia de fasciculaciones y mialgias causadas por la succinilcolina.

La dosis de precurarización es de 0.07 mg/kg. Tiempo de latencia: 3 – 5 minutos. Produce un bloqueo neuromuscular profundo a dosis de 0.3 mg/kg, con una duración de 70 - 90 minutos.

Atracurio: El besilato de atracurio es un relajante muscular del tipo de las benzilisoquinolinas con duración de acción intermedia. El atracurio experimenta un extenso metabolismo seguido a la inyección intravenosa, con menos del diez por ciento excretado sin cambios en la orina. El atracurio es metabolizado por dos mecanismos diferentes: la eliminación de Hoffman y la hidrólisis éster, siendo la laudanosina el metabolito de ambas reacciones. La **eliminación de Hoffman** es una degradación espontánea no enzimática a temperatura y pH fisiológicos, que ocurre en el nitrógeno cuaternario del lado alifático de la molécula de atracurio y cis-atracurio. La hidrólisis éster es mediada por esterasas no específicas no relacionadas con la colinesterasa plasmática. Ambas vías para la eliminación son independientes de la función renal y hepática, hecho que permite su uso en pacientes con deterioro en la función de estos órganos. El atracurio se relaciona con reacciones adversas en un 0.01-0.02 % de los pacientes; la mayoría se deben a liberación de histamina. Los efectos adversos incluyen anafilaxia, hipotensión (2%), vasodilatación, flushing (5%), taquicardia (2%), disnea, broncoespasmo (0.2%), laringoespasmo, rash y urticaria (0.1%). La laudanosina, de excreción renal, ocasiona convulsiones a concentraciones altas; por este motivo se deben evitar infusiones por largo tiempo en pacientes con enfermedad renal [14].

Su duración corta y la escasez de efectos cardiovasculares secundarios hace del atracurio una droga adecuada para pacientes con falla renal y hepática, enfermedad cardiovascular y cirugía ambulatoria.

Dosis: 0.3 -0.6mg/kg. Duración de la acción: 30 minutos. Dosis suplementarias: 5 a 10 mg. Dosis de infusión: 5-10 µg/kg/min. Ampollas de 50 mg.

Cis-atracurio: El cis-atracurio es uno de los isómeros del atracurio. Pertenece a las benzilisoquinolinas. Produce menos liberación de histamina que el atracurio, por tanto ocasiona menos efectos secundarios hemodinámicos a dosis elevadas. Es más potente y la duración de su acción es ligeramente mayor que la del atracurio. El cisatracurio es metabolizado en el plasma por la vía de Hoffman, independientemente de la función hepática y renal. La vía metabólica mediada por las esterasas plasmáticas tiene un papel limitado. La vida media de degradación del cis-atracurio en el plasma es de 29 minutos. Los metabolitos terminales son la laudanosina y un alcohol sin efecto relajante. El cisatracurio es de 4 a 5 veces más potente que el atracurio. Utilizado en infusión durante 24 horas la concentración de laudanosina es de 3 a 4 veces menor que con el atracurio a dosis equipotentes. La vida media de eliminación es de 22 - 25 minutos. A dosis DE95 la liberación de histamina es muy inferior al atracurio.

La dosis recomendada para la intubación es 150mg/kg. Esta dosis produce una iniciación de la relajación similar al vecuronio y atracurio, pero de mayor duración. La dosis de mantenimiento de la curarización puede ser en bolos de 30mg/kg cada 20 minutos aproximadamente, o en infusión continua a 1.5 mg/kg/minuto [15].

Mivacurio:, es una benzilisoquinolina, tiene duración de acción corta. Es metabolizado por la colinesterasa plasmática. No se asocia con actividad vagolítica ni bloqueo ganglionar. Puede ocurrir liberación de histamina, especialmente en inyección rápida. La neostigmina acelera la recuperación de la curarización por mivacurio. El mivacurio produce liberación de histamina, como el atracurio. La dosis en bolos de 100 mg/kg tiene una duración de 10 minutos. La dosis recomendada es de 150 mg/kg. Dosis de 200 mg/kg tienen una duración de 15-20 minutos. El tiempo de latencia disminuye aumentando la dosis. Infusión: El mivacurio es el curare de elección en infusión continua por estar desprovisto de efectos acumulativos. Las dosis para la infusión son de 6 - 8 mg/kg /minuto con monitoreo de la curarización.

Rocuronio: ejerce su efecto a los 2 minutos; es el RMND de latencia más rápida. Es un aminoesteroide de acción intermedia. Tiene mínimos efectos de liberación de histamina y cardiovasculares; a dosis altas tiene moderada actividad vagolítica. Es captado por el hígado para ser eliminado por la bilis no metabolizado. Menos del 30% se encuentra en la orina. La vida media de eliminación es de 131 minutos. Un metabolito del Rocuronio, el 17-desacetil rocuronio, rara vez se ha encontrado en el plasma o en la orina después de una dosis de 0.5 mg/kg a 1.0 mg/kg, con o sin infusión subsecuente hasta por 12 horas. Este metabolito tiene una actividad bloqueante muscular aproximada de 1/20 de la del rocuronio.

Una dosis de 600 mg/kg permite buenas condiciones de intubación en 60 - 90 s con una duración clínica de 30 minutos. Mantenimiento: Bolos de 1/4 de la dosis inicial (150 mg/kg). Dosis de infusión: 5 - 10 mg/kg/minuto. Es indispensable la monitorización de la relajación.

Pancuronio: es un relajante muscular aminoesteroideo, no despolarizante de larga acción. Compite con la

acetilcolina en los receptores nicotínicos de la unión neuromuscular. Antagoniza competitivamente los receptores autonómicos colinérgicos y causa estímulo del sistema nervioso simpático y bloqueo vagal cardíaco selectivo. Produce una elevación del 10 al 15% en la frecuencia cardíaca, la presión arterial media y el gasto cardíaco. No libera histamina. En pacientes con isquemia miocárdica se debe evitar la taquicardia. El prolongado tiempo de latencia de 3 - 4 minutos limita su utilidad para la intubación endotraqueal. Generalmente se usa para la ventilación mecánica prolongada en las unidades de cuidados intensivos, o en cirugías de larga duración.

Dosis: 0.1 mg/kg. Dosis de intubación: 0.15 mg/kg. Duración: 40 – 60 minutos.

La excreción es renal en un 80% sin cambios en la estructura, y biliar en un 5 – 10% sin cambios. La degradación es por desacetilación hepática en un 10 a 40%. La vida media de eliminación es 2.4 horas.

Vecuronio: El vecuronio es un relajante muscular esteroideo derivado del pancuronio, de duración intermedia. No produce liberación de histamina y no tiene efectos cardiovasculares. El vecuronio ha sido propuesto para la curarización en el insuficiente renal severo por su eliminación predominantemente hepática. Es metabolizado en el hígado por desacetilación. La eliminación renal tiene un papel menos importante. Se elimina del 20 al 30 % por la orina. La vida media de eliminación del vecuronio es de 116 minutos con una duración de acción comparable al atracurio.

Debe utilizarse en el shock, pacientes coronarios, hipertensión arterial y en alérgicos. En pacientes con insuficiencia hepática y colestasis debe utilizarse con prudencia y siempre con monitorización. La liberación de histamina es casi nula. A dosis 10 veces superiores a las curarizantes no tiene efectos gangliopléjicos. No tiene efectos simpaticomiméticos. Los efectos hemodinámicos son discretos. Se han descritos casos de bradicardia importantes en la inducción posiblemente por la utilización de altas dosis de opiáceos.

Dosis: Adulto: 0.07 – 0.1 mg/kg. Produce una duración de unos 40 minutos. Mantenimiento: Bolos de 1/4 de la dosis inicial. Infusión: 1 - 2 mg/kg/minuto. Se recomienda el uso de monitoreo de la curarización. El vecuronio es fácilmente antagonizado por la neostigmina.

Rapacuronio: es el único RMND que tiene corto tiempo de latencia y corta a intermedia duración de acción. Su tiempo de latencia es muy similar al de la succinilcolina, y la duración de acción es comparable a la del mivacurio. Las reacciones adversas son el broncoespasmo en los adultos, taquicardia en los niños, y la hipotensión en los ancianos. Puede ser revertido precozmente a partir de un bloqueo profundo, lo que le da una duración clínica similar a la succinilcolina. Aunque ha sido diseñado para reemplazar a la succinilcolina, no hay problema para usarlo como agente único con dosis de repetición, teniendo en cuenta que se transforma en un relajante con espectro de duración intermedia.

Representa una alternativa verdadera para la substitución definitiva de la succinilcolina en aquellos procedimientos que requieren de un corto de inicio de acción (estómago lleno, cesárea, heridas perforantes oculares etc.), y para usar como relajante único en procedimientos que requieren de un corto período de relajación (reducción ortopédica de fracturas y luxaciones, electroshock, etc.) [16].

La dosis de intubación recomendada es 1.5 mg/kg. El tiempo de latencia es 55 a 70 s. La recuperación espontánea con T1 del 25% (Primera contracción: 25% del control) es de 14 min y el intervalo T1 25% - TDC = 0.8 toma 19 minutos. Si se requieren tiempos de recuperación más cortos se debe revertir con anticolinesterásicos.

INTERACCIONES

Antibióticos

Los antibióticos que potencian el bloqueo neuromuscular son estreptomina, gentamicina, kanamicina, neomicina, clindamicina, polimixina A y B, y tetraciclina. Los aminoglucósidos reducen la liberación de la acetilcolina de las terminales presinápticas al competir por el Ca^{2+} y, por tanto, este efecto se puede revertir con cloruro o gluconato de Ca^{2+} ; la tetraciclina causa los mismos efectos debido a la quelación del Ca^{2+} ; la lincomicina y la clindamicina bloquean físicamente los canales abiertos. 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.

Anestésicos locales y antiarrítmicos

Estos agentes potencian la acción de los dos grupos de relajantes musculares.

Los mecanismos son: la reducción de la liberación neuronal de acetilcolina, la estabilización de la membrana postsináptica y se cree que la reducción de la duración del estado abierto del canal.

Los mecanismos de acción de la fenitofina son similares a los de los anestésicos locales.

La procainamida y la quinidina potencian la acción de los bloqueantes neuromusculares posiblemente por estabilizar la membrana postsináptica.

Los bloqueantes de los canales del calcio potencian la acción de los relajantes musculares posiblemente por la reducción de la entrada del Ca^{2+} a la terminal nerviosa.

Diuréticos

La furosemida tiene efectos de acuerdo con la dosis: a dosis bajas inhibe las protein-quinasas y a dosis altas inhibe la fosfodiesterasa. El aumento del Ca^{2+} 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 acetilcolina y antagonizan el bloqueo competitivo.

La furosemida tiene efectos bimodales: a dosis bajas potencian la dTC y a altas dosis antagonizan la liberación de acetilcolina. Estos efectos son clínicamente significativos.

Las tiazidas y el ácido etacrínico también potencian los efectos de los relajantes musculares, posiblemente por la alteración del volumen de distribución y el balance electrolítico secundarios a la diuresis.

MONITOREO DEL BLOQUEO NEUROMUSCULAR

El monitoreo de la función neuromuscular tiene las siguientes utilidades: (a) administración de la dosis óptima individual de relajantes musculares y sus antídotos, (b) administración de estos medicamentos en el momento adecuado e identificar el momento de revertir su acción, (c) identificación del tipo de relajante en caso de bloqueo residual. Por tanto, se evita la sobredosis, se previene el riesgo de subdosificación –que puede ser de graves consecuencias en neurocirugía o en cirugía de cámara anterior del globo ocular abierta, entre otras–, permite administrar el anticolinesterásico en el momento adecuado, se utiliza menor cantidad de medicamento, se evita el riesgo de relajación prolongada, y en consecuencia la recuperación es más rápida.

1) El monitoreo clínico es el punto de partida cualitativo para determinar el grado de relajación. Éste tipo de monitoreo utiliza pruebas con movimientos musculares voluntarios que evalúan el estado de relajación. Los músculos extraoculares son los últimos en recuperarse de los efectos de los relajantes musculares, mientras que diafragma es el primer músculo que se recupera puesto que sólo necesita tener libres el 10% de los receptores para contraerse.

El examen clínico debe incluir:

- Apertura ocular
- Reflejos laríngeos y rechazo al tubo endotraqueal
- Fuerza al apretar la mano del anesthesiólogo durante 5 a 10 seg
- Capacidad para levantar activamente la cabeza
- Profundidad de la inspiración forzada
- Efectividad de la tos
- Cuantificación de la presión negativa inspiratoria al ocluir la entrada de gas al balón; ésta debe ser al

menos de 20 cm de H₂O

- Calidad de los movimientos ventilatorios: deben ser suaves, efectivos, sin jadeos
- Presión de CO₂ en gas espirado

2) El monitoreo instrumental de la función neuromuscular consiste en la aplicación de corriente eléctrica sobre el territorio de un nervio periférico para provocar un potencial de acción; el grado de la respuesta muscular evocada por la corriente cuantifica en forma aproximada la cantidad de receptores unidos al relajante muscular. Para que las respuestas obtenidas sean confiables y repetibles, el estímulo debe reunir ciertas características: forma rectangular, duración inferior al periodo refractario e intensidad supramáxima.

Bajo anestesia se utilizan las respuestas evocadas con el estimulador de nervio periférico. Cuando se estimula el nervio cubital, la intensidad requerida no excede los 50 mA, pero si la distancia entre el electrodo y el nervio está aumentada por obesidad o edema, la resistencia estará aumentada, y se necesitarán intensidades entre 50 y 70 mA. La posición de los electrodos sobre la piel puede modificar la respuesta motora debido a la distancia del trayecto del nervio. Los electrodos deben contener gel electroconductor.

Al estimular un nervio es conveniente que la respuesta observada corresponda a un solo músculo. Los nervios más utilizados son el cubital, cuyo estímulo ocasiona la contracción del músculo aductor del pulgar; el nervio facial, que permite la contracción del músculo orbicular de los párpados; si la posición requerida por la cirugía impide el monitoreo de estos nervios también se pueden utilizar el tibial posterior, el poplíteo lateral, el mediano, y otros nervios periféricos de trayecto superficial.

PATRONES DE ESTIMULACION

1- Estímulo único

Se realiza con estímulos eléctricos de forma rectangular, de intensidad supramáxima (15 - 30% mayor que el estímulo máximo que hace que todas las fibras se contraigan) y de 200 ms de duración. Un estímulo supramáximo aplicado a un nervio motor evoca la contracción del músculo inervado por tal nervio. La cantidad de movimiento en respuesta a un estímulo supramáximo se conoce como la "altura del control", que debe ser medida antes de administrar relajantes musculares. Después de administrar la dosis de relajante, el grado de relajación muscular se lee como un porcentaje de la altura de los estímulos sucesivos con respecto al control.

La contracción muscular se restablece cuando el 70% de los receptores están ocupados por el relajante muscular, por tanto, la sensibilidad del estímulo único es baja y no es útil en la práctica clínica (Fig 4).



Fig. 4. Estímulo único. Es un estímulo aislado, que aplicado con intervalos mínimos de 10 segundos, puede indicar la tendencia de la relajación muscular. Al aumentar la intensidad del bloqueo se reduce la amplitud de la respuesta.

2- Tren de cuatro (TDC):

Este patrón está indicado para evaluar el inicio, la intensidad y la recuperación del bloqueo neuromuscular. Consiste en grupos de cuatro pulsos supramáximos de 200 ms de duración, cada 0.5 s (2Hz).

El grado de relajación se determina cuando se compara la amplitud de la primera respuesta con la de la segunda, tercera y cuarta. El debilitamiento de la respuesta (reducción de la amplitud del movimiento) proporciona la base para evaluar el grado de relajación al establecer la relación de la cuarta respuesta con respecto a la primera T4/T1

(Fig. 5). La cuarta respuesta (T4) desaparece a una profundidad de bloqueo de aproximadamente 75% (altura de la primera respuesta: 25% del control).

La tercera respuesta (T3) desaparece a una profundidad de bloqueo de aproximadamente 80% (altura de la primera respuesta: 20% del control). La segunda respuesta (T2) desaparece a una profundidad de bloqueo de aproximadamente 90% (altura de la primera respuesta: 10% del control).

La primera respuesta (T1) desaparece a una profundidad de bloqueo del 100% (altura de la primera respuesta 0%, bloqueo intenso).

Número de estímulos (de un tren de cuatro)	Grado de relajación (% de receptores ocupados)
0	100%
1	95%
2	90%
3	85%
4	<75%

Se define como cociente TDC ($T4/T1$) a la altura de la cuarta respuesta dividida por la altura de la primera de un mismo TDC. Cuando el valor es menor a 0,6 (60%), existen signos clínicos de debilidad muscular como ptosis palpebral, dificultad para tragar y en la fonación; con valores mayores de 0,7 (70%) el paciente puede abrir los ojos, tragar, toser, levantar la cabeza, apretar la mano, sacar la lengua, levantar los miembros inferiores, etc.

El TDC es una técnica simple utilizada para el monitoreo del uso de RMND (relajantes musculares no despolarizantes). Los prematuros (< 32 semanas) tienen valores menores de TDC que los recién nacidos de término y, hasta el mes de vida, la altura de la cuarta respuesta del TDC es del 95%, posiblemente por inmadurez de la unión neuromuscular. También se utiliza para diferenciar el bloqueo despolarizante del no despolarizante: en el primer caso no hay desvanecimiento de las 4 respuestas, sino que éstas conservan la misma altura; en el segundo, sí se observa desvanecimiento de las respuestas.

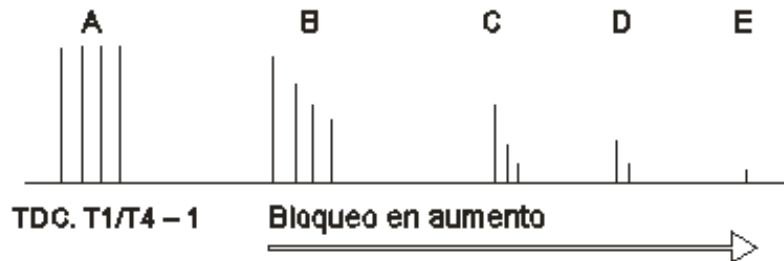


Fig 5. En **A** los 4 estímulos tienen la misma amplitud ($T1/T4 = 1$), lo que indica que no hay bloqueo neuromuscular. En **B** hay agotamiento de la respuesta, bloqueo parcial: $T1/T4 = 0.5$, o sea que menos del 75% de los receptores están ocupados por el RMND. En **C** se observan 3 respuestas, o sea que el 85% de los receptores están ocupados; en **D** hay 2 respuestas: el 90% están ocupados y en **E** el 95% están ocupados. Si no se observa ninguna respuesta, el 100% de los receptores están ocupados por el RMND.

El TDC no requiere una respuesta control, ya que el cociente TDC ($T4/T1$) en ausencia de bloqueo neuromuscular es de 1. El número de respuestas evocadas por los cuatro estímulos puede determinar la profundidad del bloqueo. Con respuestas inferiores al 20% de estímulo único o ausencia de T1 no se debe intentar la reversión de los RMND con anticolinesterásicos si se ha administrado un relajante muscular de duración intermedia. Si el RM es de larga duración, no se deberá iniciar la reversión farmacológica hasta que aparezcan tres respuestas del TDC.

3- Estímulo Tetánico

El estímulo tetánico (ET) consiste en un estímulo eléctrico repetitivo a una frecuencia de 50 o 100 Hz durante 5

segundos (Fig. 6). Esta alta frecuencia genera una gran demanda de acetilcolina en la sinapsis neuromuscular, agotando los depósitos del neurotransmisor. Durante el ET el Ca^{2+} entra al nervio en grandes cantidades –que no alcanzan a ser excretadas en la misma proporción–, acumulándose, por tanto, en la terminal nerviosa. Puesto que es el Ca^{2+} el que activa la liberación del neurotransmisor, un estímulo normal aplicado a un nervio después de un ET libera una gran cantidad de acetilcolina. La facilitación o potenciación posttetánica –fenómeno en el que los estímulos repetidos inducen una mayor liberación del neurotransmisor, que permanece durante segundos o minutos–, condicionada por un estímulo tetánico previo, es propia de un bloqueo no despolarizante. Durante el ET los depósitos de neurotransmisor en las vesículas se agotan y la transmisión cesa. Cuando el número de receptores disponibles es escaso por estar ocupados por otro agonista, por ejemplo, un relajante muscular no despolarizante, la respuesta al tétanos no puede mantener su intensidad inicial y aparece el debilitamiento tetánico que se manifiesta como la incapacidad de sostener la forma de la onda rectangular en la contracción tetánica como respuesta al ET.

Los patrones de respuesta muscular son los siguientes:

- | | |
|-----------------------------------|------------------------------------|
| • Normal | no hay debilitamiento posttetánico |
| • Bloqueo parcial, competitivo | debilitamiento posttetánico |
| • Bloqueo parcial, no competitivo | no hay debilitamiento posttetánico |

El bloqueo dual se diagnostica por desarrollarse en cinco etapas:

1. Bloqueo despolarizante típico
2. Estado de taquifilaxia
3. Inhibición de Wedensky (debilitación de la respuesta tetánica)
4. Estado de fatiga y potenciación posttetánica
5. Bloqueo no despolarizante típico

En consecuencia, el ET es un patrón que sirve para diferenciar el tipo de relajante muscular utilizado para el bloqueo: (1) Si no hay bloqueo neuromuscular o si éste es de tipo despolarizante, la contracción se mantiene mientras dure el estímulo y (2) El decaimiento de la contracción muscular ante un estímulo tetánico es indicativo de un bloqueo no despolarizante.

Si entre dos estímulos tetánicos transcurre un tiempo inferior a los 6 min, éste interfiere con los patrones de estimulación de estímulo simple, TDC o doble ráfaga, causando interpretaciones erróneas del estado del bloqueo. Este estímulo es muy doloroso si se practica al paciente no anestesiado. La potenciación posttetánica puede observarse con cualquier método de cuantificación.

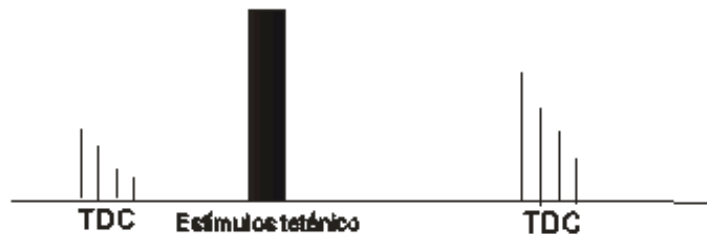


Fig. 6. Si se ha administrado un RMND, la respuesta posterior a un estímulo tetánico tendrá mayor amplitud que el estímulo previo al mismo. Este fenómeno se denomina facilitación posttetánica.

4- Doble ráfaga

Es un estímulo tetánico doble. Se identifica en inglés como DBS, o Doble Burst Stimulation (Fig.7) Consiste en dos

ráfagas cortas de estímulos tetánicos (50 Hz por 60 milisegundos) separadas entre sí por 750 milisegundos. Resulta mucho más fácil observar la fatiga en forma clínica cuando se usa la doble ráfaga que cuando se usa el TDC porque la respuesta observada será la de dos contracciones musculares separadas. La doble ráfaga tetánica es el patrón de estimulación empleado para detectar bloqueo neuromuscular residual, siendo el patrón más sensible para tal fin: la especificidad es del 96%. Si no se detecta diferencia entre la magnitud de las dos repuestas evocadas, esta situación corresponde a un índice T4/T1 superior a 0.7, lo que a su vez se ha correlacionado con una recuperación del bloqueo no despolarizante suficiente para que la fuerza de contracción muscular se haya recuperado totalmente.

En un músculo no relajado, las dos contracciones son cortas, de igual fuerza, mientras que si está relajado, la segunda respuesta es más débil (hay debilitamiento). Hay factores que pueden alterar la respuesta: (1) la hipotermia inferior a 36° C produce una disminución significativa de las respuestas en todas las modalidades de estímulos, por tanto, el paciente parece estar más relajado de lo que realmente está. (2) el edema de los tejidos y (3) la obesidad, que pueden hacer necesario el uso de electrodos de aguja.

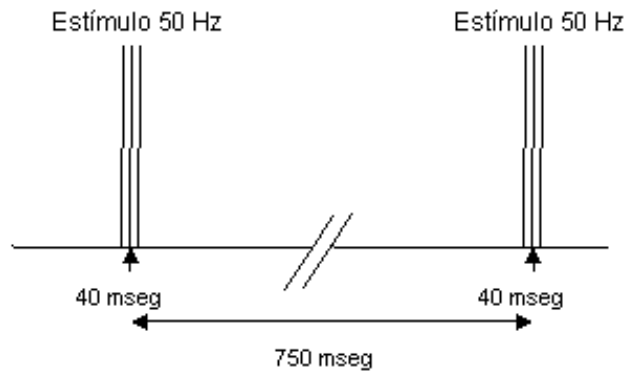


Fig. 7. En la doble ráfaga se compara la amplitud de dos estímulos tetánicos de 40 ms de duración, separados 750 ms. Si existe acción de un RMND la amplitud del segundo estímulo estará reducida.

5. Cuenta posttetánica

En bloqueos musculares muy profundos la evaluación no es posible con TDC ni con estímulo único. Es posible cuantificar este bloqueo mediante una cuenta posttetánica [17] (CPT).

La CPT consiste en: (1) Un estímulo único de 1 Hz, y se espera un minuto; (2) Un estímulo tetánico de 50 Hz durante 5 segundos; (3) Tres segundos de latencia; (4) Una serie de estímulos únicos de 1 Hz por un minuto y se cuenta el número de contracciones musculares. Esta cuenta de contracciones únicas permite calcular el tiempo de reparación de la contracción muscular de acuerdo con el relajante muscular administrado, de la siguiente manera: una cuenta de 2 sugiere que no habrá respuestas al TDC antes de 35 minutos para pancuronio, 7-8 minutos para atracurio y vecuronio; una cuenta de 5 indica ausencia de respuestas al TDC en los siguientes 10 – 15 minutos. Una CPT de 7 a 10 indica que la aparición de la primera respuesta del tren de cuatro está a punto de ocurrir.

Este es el mejor método para monitorear y asegurar la relajación muscular en pacientes que requieren parálisis completa como en microcirugía, cirugía oftálmica y neurocirugía.

REVERSIÓN DE LA RELAJACIÓN MUSCULAR

La reversión espontánea de los relajantes musculares ocurre cuando el medicamento se separa del receptor nicotínico por redistribución, metabolismo y difusión. La reversión de los RMND se puede acelerar con los inhibidores de la enzima acetilcolinesterasa, neostigmina o edrofonio que antagonizan el bloqueo no despolarizante. Al disminuir la hidrólisis de acetilcolina se aumenta la concentración del neurotransmisor en la hendidura sináptica desplazando los relajantes musculares de los receptores.

Los anticolinesterásicos tienen efectos nicotínicos —que son los que se buscan para revertir los relajantes musculares—, pero también tienen efectos muscarínicos que siempre se deben antagonizar. Estos efectos son: bradicardia, broncoespasmo, aumento de las secreciones traqueobranquiales, aumento del tono y las secreciones intestinales y aumento de la sudoración. En los pacientes con tono vagal aumentado, como ancianos, niños y deportistas los anticolinesterásicos se deben administrar con monitoreo cuidadoso de la frecuencia cardíaca. Los anticolinesterásicos están contraindicados en pacientes con asma, EPOC, y trastornos de la conducción cardíaca. Para antagonizar los efectos muscarínicos se utilizan anticolinérgicos como la atropina o el glicopirrolato en mezcla con el anticolinesterásico, o administrados previamente. La mezcla es ampliamente usada puesto que el tiempo de latencia de la atropina es menor y el del glicopirrolato semejante al del anticolinesterásico. Al administrarse con neostigmina, la dosis de atropina es de 15 µg/kg y la del glicopirrolato es de 7 µg/kg. La mezcla

glicopirrolato-neostigmina ocasiona menos taquicardia que la atropina-neostigmina.

Para la reversión farmacológica se debe tener en cuenta lo siguiente:

- 1- Farmacocinética y farmacodinamia del agente bloqueante neuromuscular
- 2- Tiempo del bloqueo (duración administración del relajante)
- 3- Profundidad del bloqueo
- 4- Balance térmico
- 5- Estado ácido-base del paciente y trastornos hidroelectrolíticos
- 6- Estado físico del paciente (patología)
- 7- Fármacos asociados (interacciones medicamentosas)

Normas para la reversión de los RMND

1. Todos los RMND deben ser revertidos farmacológicamente antes de la extubación, con la posible excepción del mivacurio.
2. Los signos clínicos más confiables para diagnosticar la adecuada restauración de la función neuromuscular son: sostener la cabeza elevada durante 5 segundos, capacidad de apretar la mano de otra persona durante 5 seg, contracción sostenida de los maseteros, presión negativa inspiratoria ≥ 50 cm H₂O.
3. El bloqueo no puede ser revertido si no hay contracciones visibles con el TDC
4. La reversión no debe intentarse antes de que existan al menos 2 contracciones visibles con el TDC.
5. El signo más confiable de reversión muscular adecuada es cuando no hay debilitamiento detectable de la contracción, en el monitoreo con doble ráfaga.

AGENTES ANTICOLINESTERASICOS DE USO EN ANESTESIA

Neostigmina: Es la droga específica para la reversión de los agentes no despolarizantes. Actúa en el primer minuto de su administración y su efecto dura 20 a 30 minutos. La neostigmina se debe administrar antes o con atropina o glicopirrolato para evitar los efectos muscarínicos de los anticolinesterásicos, como aumento de las secreciones traqueobronquiales, bradicardia, salivación y otros del sistema gastrointestinal.

Dosis: 0.05 – 0.07 mg/kg IV (máximo 5 mg) con atropina 0.01 mg/kg o con glicopirrolato 0.08 – 0.1 mg/kg. Nombre comercial: Prostigmina®. Existe una preparación que contiene 2.5 mg de neostigmina con 0.5 mg de glicopirrolato por mililitro (Robinul®), para administrar 0.02 ml/kg.

Edrofonio: Es un inhibidor muy débil y de acción muy corta que se une de manera electrostática y reversible con el sitio aniónico de la acetilcolinesterasa. Esto hace que la magnitud y duración de su efecto sea menor. Es útil para diagnosticar la miastenia gravis y evaluar la terapia, y para diagnosticar el bloqueo dual con succinilcolina. Se puede utilizar para la reversión de los relajantes musculares, pero su uso no es común.

Dosis: 0.5 – 0.7 mg/kg IV, después o con sulfato de atropina 0.01 mg/kg.

Piridostigmina: Es cuatro veces menos potente que la neostigmina y se usa principalmente para el tratamiento de la miastenia gravis. Sin embargo, en presentación parenteral se puede utilizar para la reversión del bloqueo neuromuscular no despolarizante. Puede usarse también en el tratamiento de la intoxicación con escopolamina.

REFERENCIAS

[1] Beecher, HK, Todd, DP. A Study of deaths associated with anaesthesia and surgery. Ann Surg. 1954, 140:2-34

[2] Fresquet Febrer, J.L. Del medicamento natural al medicamento de síntesis. El siglo XIX, En: José Martínez Calatayud (Coord), Ciencias farmacéuticas, del amuleto al ordenador. Valencia, Fundación Universitaria San Pablo CEU, pp.69-87, 1998)

[3] Bovet, Daniel. The relationships between isosterism and competitive phenomena in the field of drug therapy of the autonomic nervous system and that of the neuromuscular transmisión *Nobel Lecture, December 11, 1957*

[4] Rushman, GB, Davies, NJH, Atkinson, RS Intravenous Drugs in Anaesthesia, en A Short History of Anaesthesia, Editorial Butterworth Heinemann, Oxford, 1996.

[5] Hayes NV, Bennett AF, Baines AJ. Selective Ca²⁺(+)-dependent interaction of calmodulin with the head domain of synapsin 1. *Biochem. J.* (1991) 275, *Biochem. J.* (1991) 275, 93–97

[6] Naguib, M *et al.* Advances in Neurobiology of the Neuromuscular Junction. *Anesthesiology* 2002 Vol 96: 202-231.

[7] Puura, Arto; Speeding up the Course of the Neuromuscular Block. *Acta Universitatis Tamperensis* 817, Academic Disertation, Finlandia, 2001.

[8] Bowman WC, Physiology and pharmacology of neuromuscular transmission, with special reference to the possible consequences of prolonged blockade. *Intens Care Med* 19:45-53; 1993.

[9] Marshall IG, Prior C: Update on the acetylcholine receptor and the neuromuscular junction. *Ballière's Clin Anaesthesiol* 8:299, 1994

[10] Wilson, GG, Karlin, A. Acetylcholine receptor channel structure in the resting, open and desensitized states probed with the substituted-cysteine-accessibility method. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2001, Vol 98, Issue 3, 1241-1248.

[11] P.-J. Corringer *et al.* (2000). Nicotinic receptors at the amino acid level. *Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 40:431- 458.

[12] Stoelting, RK. *Pharmacology and Physiology in Anesthetic Practice*. New York, JB Lippincott, 2ª edición, 1991; 174.

[13] Motamed, C., *et al.* Rocuronium prevents succinylcholine-induced fasciculations. *Can J Anaesth* 1997 / 44: 12 / 1262-1268

[14] Savarese JJ, Basta SJ, Ali HH *et al.*: Neuromuscular and cardiovascular effects of BW33A [atracurium] in patients under halothane anesthesia. *Anesthesiology* 57:A262, 1982.

[15] Meistelman C, Debaene B *et Donati F.* Farmacologie des curares. *Enc. Med Chir (Elsevier, Paris), Anesthesie-Reanimation*, 36-355-10, 1998,24p

[16] Bustamante Bozzo, C. Rapacuronio. *Revista Chilena de Anestesia*. Octubre de 2000.

[17] Ali HA, Savarese JJ: Monitoring of Neuromuscular Function. *Anesthesiology*, 45: 216-246,1976.

VOLVER A PUBLICACIONES

OPINE SOBRE NUESTROS

Ultima Modificación: 28 abril 2003

[\[Principal\]](#) [\[Quienes somos\]](#) [\[Historia\]](#) [\[Ubicación\]](#) [\[Programas\]](#) [\[Docentes\]](#) [\[Residentes\]](#) [\[Gremio\]](#) [\[Normatividad\]](#) [\[Casos\]](#) [\[Eventos\]](#)
[\[Foro\]](#) [\[Enlaces\]](#) [\[Publicaciones\]](#)