

# RELAXANTS MUSCULARS

## MONITORITZACIÓ DEL BLOQUEIG NEUROMUSCULAR

Dr. Jaume Roigé  
Hospital General Vall d'Hebron Barcelona.  
10.01.05

Ha plogut molt des de la utilització de la tubocurarina com a fàrmac curaritzant, de forma empírica i sense conèixer a fons els mecanismes exactes d'acció. Avui, els bloquejants neuromusculars són fàrmacs imprescindibles en l'arsenal anestesiològic. La seva administració produeix uns efectes que fan que el pacient estigui lliurat de forma absoluta a les mans de l'anestesiòleg. Per tant és imprescindible el coneixement dels mecanismes d'acció dels nous bloquejants neuromusculars, així com les diferents característiques farmacocinètiques i farmacodinàmiques de cada un d'ells.

Al segle 15 es va descobrir algunes tribus de Sud Amèrica que utilitzaven fletxes emmetzinades. La primera descripció la va fer Sir Walter Raleigh en el seu llibre "Discovery of the Large, Rich and Beautiful Empire of Guayana", publicat al 1596. La primera descripció del verí la va fer Alexander von Humboldt en el llibre "Reise in die Aequinoctial-Gegenden des neuen Continents" (Journey in the Equinoctial Region of the New Continent publicat al 1860. Descrivia com els nadius del que avui és la Guayana Britànica produïen aquesta substància de la planta anomenada Bejuco de Mavacure que pertanyia al gènere Strychnos. Von Humboldt va trobar que la substància tenia efectes letals quan entrava en contacte amb la sang. Al 1850 Claude Bernard va fer els clàssics experiments amb curare a la granota. Finalment Harold Griffith i Enid Johnson, el 23 de Janer de 1942, dos anestesiòlegs canadencs, van publicar les primeres experiències clíniques amb el curare "intocostrin". Van presentar 25 anestèsies generals usant intocostrin en apendicectomies, colecistectomies, laparotomies, legrat, hemorroides, colostomia i nefrectomia. Segons les seves paraules, conclouen: "*curare may prove to be a drug which will occasionally be of great value, and will give us a means of providing the surgeon rapidly with excellent muscular relaxation at critical times during certain operations*".

### 1. MECANISMES D'ACCIÓ.

Els mecanismes neurofisiològics de la contracció muscular tenen lloc en la placa motora. La placa motora està formada per l'axó motor al final del qual s'amagatzemen vesícules d'acetilcolina, la fenedura sinàptica, en la que hi ha l'acetilcolinesterasa, i la fibra muscular en la que hi ha els receptors postsinàptics d'acetilcolina. L'acetilcolina es sintetitza en l'axó motor a partir de la colina i l'acetilcolina A sota la influència de la colinoacetiltransferasa. L'acetilcolina s'emmagatzema en la terminació axonal en forma de vesícules. L'arribada d'un potencial d'acció nerviós produeix l'alliberació d'altres quantitats d'acetilcolina a l'espai sinàptic, produint un "**potencial de placa**", EPP, que despolaritza la placa motora i dona lloc a un potencial d'acció muscular que es propaga per tota la fibra muscular ocasionant l'acoblament actina miosina i la contracció muscular.

S'han identificat, al menys, 3 tipus de receptors d'acetilcolina, 2 postsinàptics i 1 presinàptic. Dels receptors postsinàptics n'hi ha uns "**extrasinàptics postsinàptics**", d'escassa proporció en els músculs normals, que es produeixen en els músculs paralitzats o poc estimulats (ex: enguixats, enllitats) i no tenen relació amb la inervació. Tenen un temps de vida mitja molt més curt que els sinàptics (10-30 hores vs. 7-14 dies), són més sensibles als agonistes que als antagonistes i mantenen els canals iònics oberts tres vegades més temps que els sinàptics. Això fa, per exemple, que la succinilcolina pugui provocar sortides massives de potassi. Els receptors sinàptics són els pròpiament implicats en la transmissió neuromuscular. Tenen forma de canal, que s'obre a l'interactuar amb l'acetilcolina, la qual es metabolitza en qüestió de milisegons per l'acetilcolinesterasa. Existeix un excés de receptors i també s'allibera acetilcolina en excés, el que representa un "**factor de seguretat**", de manera que a eliminació de la resposta muscular té lloc a la punta de la corba dosi resposta. Existeixen, també, uns **receptors presinàptics** que estan implicats en l'estimulació repetida, en el manteniment del to del múscul estriat, produint un *feed back* positiu en l'alliberament de més acetilcolina.

La depressió de la resposta de fasciculació es considera deguda principalment al bloqueig dels receptors postsinàptics. Per una altra banda, el desenvolupament d'una desaparició progressiva de la resposta al *tren de quatre* o a l'estimulació tetànica es considera un signe de l'efecte sobre els receptors presinàptics. Els efectes presinàptics necessiten dosis menors de relaxants i són més lents. Els efectes postsinàptics són dosi dependent i el seu inici solo ser més ràpid.

## 2. FISCOQUÍMICA

Els bloquejants neuromusculars es caracteritzen per tenir a la seva molècula 2 nitrògens quaternaris separats per una distància determinada. Barlow (1948) i Paton (1948) en estudis independents van concloure que a mesura que la longitud de la cadena de carboni augmentava, l'activitat bloquejadora s'incrementava, arribant a un pic en la cadena de 10 carbonis i posteriorment disminuïa. La distància òptima entre els 2 nitrògens quaternaris era aproximadament 1 nanòmetre.

## 3. TIPUS DE RELAXANTS MUSCULARS

Les dues vies per bloquejar l'acció de l'acetilcolina a la unió neuromuscular és ocupar el receptor per un agent que no té cap efecte de despolarització però evita l'accés de l'acetilcolina (**antagonista o competitiu**), o causant una despolarització prolongada que fa esdevenir el receptor insensible (**agonista o no competitiu**). En aquest cas, l'estimulació de les plaques motores terminals causen fasciculacions dels múscles de tot el cos que poden provocar dolor muscular en el postoperatori o pujada plasmàtica brusca del potassi que pot ser perillosa en algunes circumstàncies.

L'únic agent despolaritzant és la succinilcolina o suxametoní, de curta durada i ràpid inici d'acció. Avui no es considera vàlida pel manteniment de la relaxació. S'utilitza per la intubació però avui podem aconseguir el mateix efecte amb no despolaritzants i cada cop està més en desús. Els principals problemes de la succinilcolina són:

- ? Fasciculacions
- ? Dolor muscular postoperatori
- ? Reaccions al·lèrgiques
- ? Augment de la PIO
- ? Augment de la PIC
- ? Hipercalcèmia
- ? Hipertèrmia maligna
- ? Acció prolongada en pacients amb dèficit de pseudocolinesterasa.

L'ús repetit o prolongat de la succinilcolina pot comportar la conversió d'un bloqueig despolaritzant en un no despolaritzant, que s'anomena "**bloqueig dual**", "**mixt**", "**desensibilitzant**" o "**bloqueig de fase II**". Aquest sol durar com un bloqueig no despolaritzant però pot ser imprevisible.

La succinilcolina és metabolitzada per la colinesterasa plasmàtica. En els pacients amb dèficit de colinesterasa plasmàtica es pot prolongar el bloqueig durant hores. En aquest cas, l'intent de revertir el bloqueig amb una anticolinesterasa pot empitjorar el cas encara més.



braç. El flux sanguini de l'òrgan determina la rapidesa (Golal 1976). Per produir el bloqueig neuromuscular, la succinilcolina només necessita ocupar el 20% dels receptors a diferència dels no despolaritzants que necessiten el 80%. L'increment de dosi accelera l'inici, però això té un sostre.

La dosi de "**purga**", "**priming**", "**cebado**", accelera l'inici. La majoria dels relaxants poden veure accelerat el seu inici utilitzant la tècnica de la *priming dose*. Aquesta consisteix en administrar un 10% de la dosi i als 4 minuts la dosi restant. Això es basa en el marge de seguretat ("*safety margin*") segons el qual la dosi de purga bloquejaria un 60-70% dels receptors, sense produir un bloqueig clínic n mesurable.

També podem millorar les condicions d'intubació augmentant la dosi de relaxant o invertint la seqüència (**timing principle**: priming-relaxant-hipnòtic). Per la succinilcolina i pel rocuroni no té sentit la priming donat el seu ràpid inici. Pel mivacuri tampoc, donada la seva ràpida metabolització.

A diferència de la priming, se'n diu **precurarització** a la dosi de no despolaritzant que s'administra per evitar les fasciculacions de la succinilcolina.

## 5. DURACIÓ D'ACCIÓ

La duració d'acció és el temps transcorregut des del final de la injecció del relaxant muscular fins que apareixen signes de recuperació. La **duració clínica (Dur 25)** és el temps transcorregut fins a la recuperació del 25% de l'alçada del twitch i la **duració farmacològica (dur 90)** fins a la recuperació del 90% o bé l'assoliment d'un TR de 07-08. Segons la duració els relaxants poden ser d'acció curta, intermitja o llarga.

A l'augmentar la dosi inicial, s'incrementa la durada, especialment amb vecuroni, rocuroni i rapacuroni. La combinació de dos fàrmacs no despolaritzants sol incrementar de forma imprevisible l'acció bloquejant.

El manteniment d'una relaxació es realitza o bé administrant bolus repetits o bé en forma de perfusió. Els fàrmacs de llarga durada presenten més variabilitat en la resposta i per tant no és aconsellable administrar-los en perfusió continua. L'ús de fàrmacs de llarga durada per intervencions llargues, avui està pràcticament substituït per la perfusió de fàrmacs intermitjos. La perfusió contínua de succinilcolina està obsoleta pel risc de desenvolupar un bloqueig de fase II. Els halogenats solen potenciar els relaxants musculars en un 30-40%, pel que caldrà tenir-ho en compte en la seva durada d'acció.

## 6. METABOLISME I ELIMINACIÓ

El vecuroni s'elimina de forma inalterada per la bilis en un 90% i la resta per hidròlisi. El rocuroni en un 50% per la bilis i la resta per hidròlisi. L'atracuri segueix la via de Hoffman en un 60% i un 40% hidròlisi. El cisatracuri segueix la via de Hoffman en un 80%. El producte de la degradació la laudanosina que s'ha descrit neurotòxic en animals d'experimentació a altes dosis encara que no en clínica humana. El mivacuri és metabolitzat per les esterases plasmàtiques, reacció molt ràpida.

Aquests perfils fan que el rocuroni i el vecuroni tinguin molta més dependència hepàtica que els altres.

## 7. TIPUS DE PACIENTS

En els pacients amb insuficiència hepàtica, el vecuroni i el rocuroni poden tenir una acció prolongada. No tant en mivacuri, atracuri i cisatracuri. La **insuficiència renal** interfereix poc amb els actuals relaxants. La **hipoproteïnèmia** no afecta de forma important l'acció dels relaxants neuromusculars, donat que aquests no es fixen a les proteïnes en una gran proporció (30-80%). En els pacients **molt vells** (circulació enlentida, alteració de la funció renal i hepàtica) l'inici d'acció pot estar enlentit i la duració i recuperació allargades. Els **neonats i lactants** tenen les plaques motores immadures (marge de seguretat disminuït) pel que són més sensibles. Aquest efecte es pot veure compensat per un major volum de distribució. En general la durada és més llarga i la recuperació més lenta. A partir d'**1 any** la placa motora és madura. La bona irrigació muscular i l'alt volum de distribució farà que l'inici d'acció sigui més ràpid però la duració i la recuperació més curta. La **obesitat** no té influència, però existeix el risc de sobredosi al calcular el pes en funció de la massa greixosa.

## 8. EFECTES CARDIOVASCULARS

Els relaxants musculars poden produir alteracions cardiovasculars per diferents mecanismes:

1. Pel bloqueig ganglionar, deprimint l'impuls simpàtic provocant hipotensió i taquicàrdia (d-tubocurarina)
2. Pel bloqueig dels receptors muscarínics colinèrgics en el cor, produint vagolisis i per tant taquicàrdia (pancuroni).
3. Estimulació vagal produint bradicàrdies i arítmies (succinilcolina)
4. Bloqueig de la recaptació de noradrenalina en les sinapsis simpàtiques produint taquicàrdia (pancuroni, rocuroni)
5. Secundari a la alliberació d'histamina que provoca prurit, vasodilatació, eritema, hipotensió i broncoconstricció (mivacuri i atracuri).

El vecuroni, atracuri, cisatracuri i mivacuri no tenen una acció hemodinàmica directa. El rocuroni pot produir una estimulació vagolítica del 9% a dosis habituals que es considera positiva per contrarrestar els efectes vagotònics dels hipnòtics.

Parlem de "**marge de seguretat terapèutica**" a la relació entre la dosi necessària i la dosi per produir els efectes indesitjables. Si el vecuroni té un marge de 60-80 vegades, vol dir que la dosi terapèutica queda molt lluny de la que produeix alteracions cardiovasculars.

## 9. LLIBERACIÓ D'HISTAMINA

La alliberació d'histamina per part de mastòcits i basòfils és un efecte comú a la injecció d'un fàrmac. La concentració normal en sang és de  $< 1\text{ng}\cdot\text{ml}^{-1}$ . A partir de  $3\text{-}5\text{ ng}\cdot\text{ml}^{-1}$  pot aparèixer rubor i picor a la pell i hipotensió. L'alliberació d'histamina per acció directa del fàrmac sobre els mastòcits produirà una reacció anafilactoide i quan aquesta estigui mediada per una immunoreacció a anticòs IgE es tracta d'una reacció anafilàctica (típica en l'atracuri). Caldrà, per tant, tenir en compte la història prèvia del malalt quan triem un relaxant, història d'al·lèrgia, atòpia o asma. Pot ser útil la premedicació amb antagonistes H1 i H2, i l'administració lentament dels relaxants.

## 10. RECUPERACIÓ

El temps de recuperació es defineix com el temps (min) necessari per passar d'un bloqueig del 25% al 75%. Reb el nom d' **índex de recuperació**. Es considera que una recuperació adequada es situa al 90-95 del T1 o del 0,7-0,8% del TR (T4/T1). La **reversió** és la restauració farmacodinàmica de la funció neuromuscular amb els inhibidors de la colinesterasa plasmàtica tipus neostigmina o edrofoní. Els índex de recuperació dels relaxants de durada intermitja se situa entre els 10-15 min, els de llarga durada (pancuroni) 45 min i els de curta, 6-7 min.

La reversió del bloqueig neuromuscular s'ha de realitzar en una recuperació del 10-20% del TOF o un recompte de TOF entre 2 i 3 respostes. El rapacuroni es pot revertir sense respostes i el mivacuri no necessita reversió donada la curta durada. La recuperació de la funció neuromuscular es pot valorar de diferents maneres. Unes són clíniques: elevació del cap, extensió de la cama, força inspiratòria suficients ( $>40\text{ cm H}_2\text{O}$ ), capacitat de tossir, deglutir, tancar el puny. L'altre, mitjançant l'estimulador perifèric, amb un T4/T1  $> 0,7\text{-}0,8$  o mitjançant el test visual del DBF (**double burst stimulation o estimulació de doble ràfaga**).

## 11. INTERACCIONS

Els relaxants musculars poden veure's potenciats pels inhalatoris en un 30-40% pel que caldrà ajustar les dosis, sobretot en perfusió contínua. Alguns antibiòtics, betabloquejants i antagonistes del calci poden potenciar els efectes dels relaxants. En malalties neuromusculars els nous relaxants es poden utilitzar a dosis baixes (30-40%) de les habituals però és necessari una estreta monitorització neuromuscular.

## 12. MONITORITZACIÓ

La monitorització de la relaxació muscular consisteix en la observació i quantificació de la resposta muscular a l'estimulació del nervi perifèric que l'inerva. Per raons pràctiques s'utilitza l'estimulació del nervi cubital i es mesura la resposta de l'adductor del polze.

La **resposta simple (twitch)** és una contracció màxima d'un múscul causat per una simple estimulació elèctrica supramàxima del nervi que inerva aquest múscul. Una **estimulació supramàxima** és aquella estimulació que supera en un 20.-25% la necessària per produir una resposta màxima. **Amortiment o "fade, fading"** és la disminució de la contracció muscular amb cada següent estímul. És degut a la pèrdua del *feed-back* positiu degut al bloqueig dels receptors presinàptics dels no despolaritzants. L'amortiment es veu a freqüències altes o en el tètanus. És típica dels relaxants musculars no despolaritzants. Aquest fenomen es veu clarament amb l'estimulació tren-de-quatre (train of four TOF) i tètanus.

Els masseters, músculs faringis i diafragmàtics són més sensibles als relaxants, per tant l'inici i la recuperació són més ràpids que a la mà.

### Patrons d'estimulació:

1. **TWITCH SIMPLE (single twitch)**. Aplicació d'estímuls elèctrics supramàxims a un nervi motor a una freqüència entre 1 i 0,1 Hz. S'utilitza per monitoritzar l'inici. Cal tenir un valor de referència abans de l'administració del relaxant.
2. **TREN DE QUATRE (train-of-four TOF)**. Aplicació de quatre estímuls supramàxims en 2 segons (2 HZ). És el més útil. No cal tenir el valor de referència.
3. **ESTIMULACIÓ TETÀNICA**. No s'utilitza de rutina. Consisteix en l'aplicació d'estímuls molt ràpids (50 ó 100 Hz) durant 5 segons i l'observació posterior de l'amortiment. És dolorós.

4. **COMPTE POSTETÀNIC (postetànic count PCT)**: Consisteix en l'aplicació de diversos estímuls simples després d'un tètanus. Serveix per mesurar el grau de profunditat d'un bloqueig del 100%.
5. **ESTÍMUL DE DOBLE RÀFAGA (double burst stimulation DBS)**. Consisteix en dues estimulacions tetàniques curtes, separades per 750 mil·lisegons. És útil per detectar visualment la recuperació del bloqueig.

#### TIPUS DE MONITORITZACIÓ

1. **MECANOMIOGRAFIA**. Mesura la força del múscul estimulat
2. **ACCELEROMETRIA**. Mesura l'acceleració equivalent originada per la contracció dels músculs.
3. **ELECTROMIOGRAFIA**. Mesura la diferència de potencial de la corrent que acompanya a la contracció muscular.

#### 13. BIBLIOGRAFIA

1. Alvarez Gómez. relajantes musculares en anestesia y terapia intensiva. ELA 1996. Madrid
2. Barash PG. Clinical anesthesia. Lippincott-Raven 1996. 2 Ed. Philadelphia.
3. Bowman WC. Prejunctional and postjunctional cholinceptors at the neuromuscular junction.
4. Bowman WC, Prior C, Marshall IG. Presynaptic receptors in the neuromuscular junction. Ann NY Acad Sc 1990; 604: 69-81.
5. Bowman WC, Marshall IG, Gibb AJ, Harbome AJ. Feedback control of transmitter release at the neuromuscular junction. Trends Pharmacof Sci 1988; 9: 16-20.
6. Crul JF. Relajantes Musculares. Respuestas a cuestiones prácticas. 2 edició. ORGANON TEKNIKA. Holanda 1998.
7. McCarthy MP, Stroud RM. Conformational states of the nicotinic acetylcholine receptor from Torpedo californica induced by the binding of agonists, antagonists, and local anesthetics: equilibrium measurements' using tritium-hydrogen exchange. Biochemistry 1989; 28:40-48.
8. Pollard BJ. Applied neuromuscular pharmacology. Oxford University Press 1994. Oxford
9. Ronald D Miller. Anesthesia. Ediciones Doyma. 1994. Barcelona.
10. Viby-Mogensen. J. Anesthesia, Ed RD Miller, Churchill Livingstone. Third edition; Cap 36: p 1209-1226.