



**UNIVERSIDAD  
NACIONAL  
AUTONOMA  
DE MEXICO**

Facultad de Medicina



**FACULTAD DE MEDICINA**

**DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

**REVISIÓN BIBLIOGRAFICA DE BLOQUEADORES  
NEUROMUSCULARES**

**TESIS DE POSGRADO PARA OBTENER EL TITULO DE MEDICO  
ESPECIALISTA EN ANESTESIOLOGIA**

**PRESENTA: DRA. MARIA DE LOURDES SANCHEZ REYES**

**DIRECTOR DE TESIS: DR. FERNANDO PRADO PLASCENCIA**

**CIUDAD UNIVERSITARIA, MEXICO, D.F. JUNIO 2014**



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

## **INDICE**

INTRODUCCION	P.3
OBJETIVO E HISTORIA	P.4
ANATOMIA Y FISIOLOGIA DE LA UNION NEUROMUSCULAR	P.5
EL RECEPTOR NICOTINICO DE LA ACETILCOLINA	P.10
CLASES DE BLOQUEO NEUROMUSCULAR	P.13
BLOQUEO NO COMPETITIVO	P.13
BLOQUEO DUAL DE FASE II O POR DESENSIBILZACION	P.14
BLOQUEO COMPETITIVO O NO DESPOLARIZANTE	P.15
RELAJANTES MUSCULARES	P.16
CLASIFICACION DE LOS RELAJANTES MUSCULARES	P.17
TIPO DE RELAJANTES MUSCULARES DESPOLARIZANTES	P.17
RELAJANTES MUSCULARES NO DESPOLARIZANTES	P.19
INTERACCIONES DE LOS BLOQUEADORES NEUROMUSCULARES	P.26
MONITOREO DEL BLOQUEO NEUROMUSCULAR	P.28
PATRONES DE ESTIMULACION	P.29
INDICACIONES PARA EL USO DE RELAJANTES MUSCULARES	P.34
PACIENTES DE URGENCIAS MEDICAS	P.37
EFFECTOS ADVERSOS DE LAS DROGAS NO DESPOLARIZANTES	P.39
EFFECTOS ADVERSOS CARDIOVASCULARES DE LOS BNM	P.40
BLOQUEO NEUROMUSCULAR EN GRUPOS PARTICULARES DE PACIENTES	P.42
RECOMENDACIONES PARA EL USO PROLONGADO DE BNM	P.46
REVERSION DE LA REALJACION MUSCULAR	P.47
AGENTES ANTICOLINESTERASICOS DE USO EN ANESTESIA	P.49
CONCLUSIONES	P.50
REFERENCIAS	P.52

## **INTRODUCCIÓN**

El bloqueo neuromuscular es un procedimiento comúnmente utilizado en la práctica médica, especialmente en anestesiología y reanimación y durante el tratamiento de pacientes en estado crítico, para paralizar los grupos musculares esqueléticos y facilitar la intubación endotraqueal, para conseguir condiciones de relajación óptimas durante el acto quirúrgico, para permitir la ventilación controlada, o para procedimientos diversos en medicina de urgencias. Aunque es un procedimiento habitual, no está exento de riesgos y la correcta utilización de los fármacos que lo producen requiere conocer cuáles son las alternativas terapéuticas, sus indicaciones, así como los mecanismos de control, monitorización y reversión del mismo, si procede.

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 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. Los bloqueantes neuromusculares son sustancias inicialmente naturales, hoy sintéticas, capaces de producir parálisis muscular actuando en la unión neuromuscular, donde bloquean la transmisión del impulso nervioso y por tanto la contracción muscular.

Estos fármacos son utilizados en las Unidades de Cuidados Intensivos fundamentalmente para facilitar la ventilación mecánica en aquellos enfermos críticos, con fallo respiratorio severo en los que no es suficiente la sedación. Además los nuevos métodos de soporte respiratorio en el tratamiento del SDRA (PCV, IRV, Hipercapnia Permisiva, Membrana Extracorporea) han aumentado el uso de estos fármacos ya que son métodos que exigen una gran adaptación del enfermo al ventilador lo cual no siempre se consigue sólo con sedación.

El uso frecuente de los BNM en enfermos críticos, puso de manifiesto que en este contexto, además de sus efectos beneficios, también pueden ocasionar importantes efectos indeseables, entre ellos se

debe destacar, por sus implicaciones posteriores la debilidad muscular prolongada, tema muy controvertido en la última década. Estos efectos secundarios han condicionado su uso más restringido. Además es fundamental a la hora de administrar un BNM en un enfermo crítico, seleccionar aquel fármaco que suponga el máximo beneficio minimizando los riesgos.

Debe tenerse en cuenta que estos fármacos se administran a pacientes que pueden presentar disfunciones orgánicas y suelen estar recibiendo tratamiento con múltiples drogas que pueden presentar interacciones con los BNM. El BNM ideal debería ser de inicio rápido, duración intermedia y predecible para uso en perfusión continua, no presentar efectos cardiovasculares deletéreos ni en el sistema nervioso autónomo, no producir liberación de histamina, metabolismo independiente de función renal o hepática y tener metabolitos inactivos. En el momento actual todos los nuevos BNM intentan aproximarse lo más posible al BNM ideal.

## **OBJETIVO**

El objetivo del presente documento es describir las recomendaciones para un adecuado manejo del bloqueo neuromuscular y de su reversión, así como del uso de los fármacos utilizados para tal fin, en los ámbitos de actuación del área quirúrgica (incluyendo procedimientos diagnósticos, terapéuticos), en unidades de cuidados críticos así como en urgencias, para mejorar la seguridad y bienestar del paciente.

## **HISTORIA**

La historia 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 platyphyllum* y *Erythrina americana*.

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 una bolsa de reservorio mediante una traqueotomía; 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 Dtubocurarina 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 anesthesiólogos 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.

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.

## **ANATOMÍA Y FISIOLOGÍA 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 pos sináptica.

El músculo esquelético está innervado 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 innervadas 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 Oacetiltransferasa (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  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{Mg}^{2+}$  e  $\text{H}^+$ , 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  $\text{Ca}^{2+}$  –operados por voltaje– y de esta manera se eleva la concentración de  $\text{Ca}^{2+}$  en la terminal nerviosa. El  $\text{Ca}^{2+}$  que entra a la terminal nerviosa se combina con la calmodulina. La calmodulina es una proteína dependiente del  $\text{Ca}^{2+}$ , 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, 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  $\text{Ca}^{2+}$  e inversamente con la concentración extracelular de  $\text{Mg}^{2+}$ .

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 mili voltio.

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



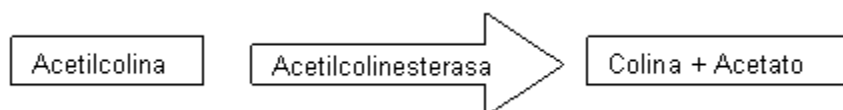
amplitud, capaces de iniciar una onda de despolarización en la fibra muscular. El PPT es generado por la sumatoria eléctrica de muchos PMPT descargados sincrónicamente de las zonas activas.

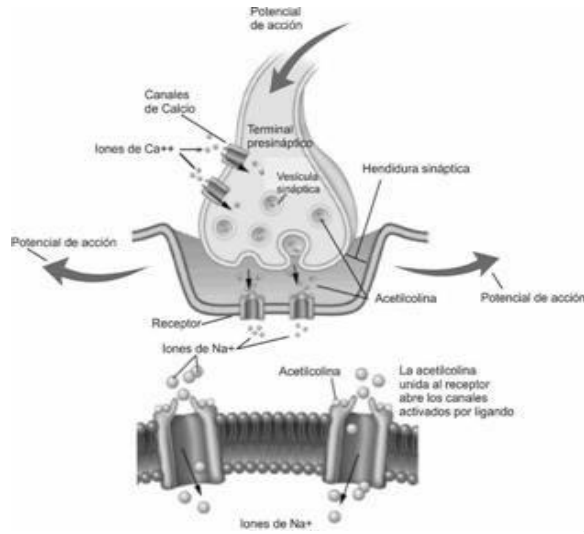
Una vez que se libera, una molécula de acetilcolina se une a cada una de las dos subunidades de los receptores nicotínicos de la membrana pos sináptica. La acetilcolina tiene un grupo amonio cuaternario de carga positiva, que es atraído por el sitio del receptor, de carga negativa. La compuerta de estos 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  $\text{Na}^+$  y sale  $\text{K}^+$ . Al entrar el  $\text{Na}^+$  se despolariza la membrana de la célula muscular (Fig. 2). Esta despolarización local lleva a la activación de los canales de  $\text{Na}^+$  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  $\text{Ca}^{2+}$ . La liberación de grandes cantidades de  $\text{Ca}^{2+}$  del retículo sarcoplásmico produce la contracción muscular. La transducción de la señal eléctrica de la superficie de la membrana muscular a la liberación de  $\text{Ca}^{2+}$  intracelular del retículo sarcoplásmico se conoce como el acoplamiento excitación-contracción.

Cuando se libera, aproximadamente el 50% de la acetilcolina debe ser removida rápidamente para que ocurra la re polarización. 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 pos sináptica.

La enzima desdobla 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.

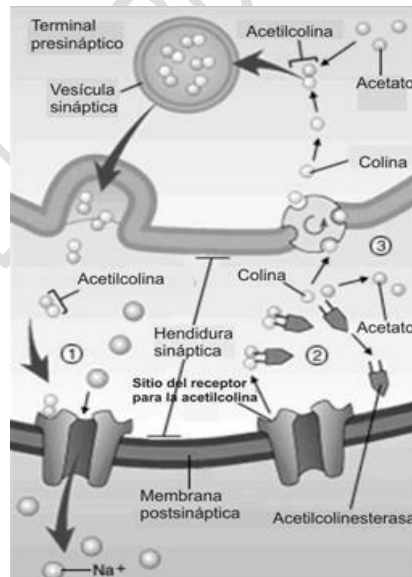
La acetilcolinesterasa está presente en todos los sitios donde la acetilcolina funciona como neurotransmisor.





**Fig. 1 Función de la unión neuromuscular**

La llegada del potencial de acción al terminal presináptico causa la apertura de los canales del  $\text{Ca}^{2+}$ , que son dependientes de voltaje. El aumento de la permeabilidad de la membrana para el  $\text{Ca}^{2+}$  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  $\text{Na}^+$  al interior de la membrana muscular. El aumento de la permeabilidad del  $\text{Na}^+$  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  $\text{Na}^+$ . 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 pre sináptico 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 pre sinápticos que se encuentran en la terminal nerviosa y dos receptores pos sinápticos en el músculo, que según su ubicación se clasifican en intrasinápticos y extra sinápticos (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 extra sinápticos: 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 extra sinápticos 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 pre sinápticos: Hay suficiente evidencia de la existencia de receptores nicotínicos en la membrana pre sináptica con morfología diferente a los receptores pos sinápticos, pero en vez de proporcionar retroalimentación positiva y aumentar la cantidad de acetilcolina disponible para ser liberada, es probable que funcionen movilizándolo y aumentando la síntesis del neurotransmisor. Por tanto, la acetilcolina aumenta su propia síntesis y movilización.

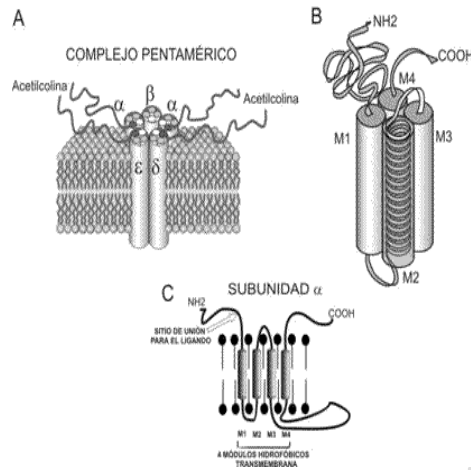
El bloqueo de estos receptores por agentes no despolarizantes es la causa del debilitamiento de la respuesta al estímulo tetánico y al tren de cuatro. Se ha concluido que los receptores pre sinápticos están implicados en el debilitamiento pos tetánico porque la bungarotoxina, un bloqueante pos sináptico 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.

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 pre sinápticos.

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 extraconjugal contiene 5 subunidades: dos  $\alpha$ , una  $\beta$ , una  $\gamma$  y una  $\delta$ , mientras que el receptor desarrollado o adulto está formado por dos subunidades  $\alpha$ , una  $\beta$ , una  $\gamma$  y una  $\epsilon$  (Fig. 3). Sólo las subunidades  $\alpha$  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  $\alpha$  bungarotoxina. Todas las subunidades tienen una conformación geométrica molecular muy semejante, y vistas en conjunto tienen una estructura en forma de embudo.

## 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: ( $2\alpha$ ,  $1\beta$ ,  $1\delta$  y  $1\epsilon$ ). 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 NH<sub>2</sub> de dos subunidades hace parte de dos sitios de unión diferentes para la acetilcolina. Estos sitios están ubicados en las interfaces de las subunidades  $\epsilon\alpha$  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  $\alpha$  con sus terminales NH<sub>2</sub> y COOH en la superficie extracelular de la membrana bilipídica. Entre los dos terminales la subunidad  $\alpha$  formada por los 4 dominios helicoidales (M1, M2, M3, y M4) que abarcan toda la membrana muscular.

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.

Cada receptor tiene dos sitios de unión para el ligando, que están ubicados en la conexión de las subunidades  $\alpha$ - $\epsilon$  y  $\alpha$ - $\delta$ . 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  $\alpha$  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. 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 reposo.

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  $\text{Na}^+$  y  $\text{K}^+$ .

### **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  $\alpha$  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.

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 DESENSIBILIZACION**

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  $\alpha$  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, fenitoína 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 postetánica	-	+
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.

## **TIPOS DE 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.

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

Efectos Metabólicos: el nivel de K<sup>+</sup> 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.

Hipertemia 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 succinil-monocolina (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.

## **PIPECURONIO**

Bloqueante neuromuscular no despolarizante de estructura aminoesteroidea de acción más prolongada que el pancuronio, pero no está relacionado con efectos cardiovasculares ni liberación de histamina. Es ligeramente más potente que el pancuronio con una dosis de intubación de aproximadamente 0.05 mg/kg.

Su inicio de acción es lento alrededor de 4-5 min. Su duración es de 60-120 min. Un 20% de la droga se metaboliza en el hígado por desacetilación, el 80% se elimina sin cambios por el riñón al igual que sus metabolitos, por tanto su duración de acción se prolonga en pacientes con insuficiencia renal. La experiencia en UCI con el pipecuronio es muy limitada.

El Pipecuronio es un BNM no despolarizante de acción larga que a pesar de no presentar efectos cardiovasculares ni liberación de histamina, no suele utilizarse en UCI, quizá por su acción demasiado larga.

## **DOXACURIO**

Es un bloqueante neuromuscular de la familia de las benzilisoquinolinas. Es el BNM no despolarizante más potente, con una dosis de intubación de 0,03 mg/kg. Es también el de inicio más lento con un

tiempo de inicio de 5-10 min, después de una dosis de intubación. Su duración de acción es también larga aproximadamente 100-160 min. Su metabolización hepática es mínima y se elimina en su práctica totalidad sin cambios en orina y bilis. Su efecto es prolongado en pacientes con insuficiencia renal y menos en pacientes con insuficiencia hepática.

El doxacurio no tiene efectos cardiovasculares y tiene un mínimo efecto en la liberación de histamina, a pesar de esto su larga acción y poco predecible duración de acción pueden ser un problema para su uso en UCI. El doxacurio es un BNM de duración muy larga y de efecto poco predecible lo cual no es muy adecuado en enfermos críticos, no obstante algunos autores lo recomiendan para uso en bolo dados sus pocos indeseables en comparación con el pancuronio. En pacientes con insuficiencia renal se debe disminuir la dosis.

## **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 ester 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.

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**

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 laudonosina 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 laudonosina 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 150 µg/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 30 µg/kg cada 20 minutos aproximadamente, o en infusión continua a 1.5 µg/kg/minuto.

## **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  $\mu\text{g}/\text{kg}$  tiene una duración de 10 minutos. La dosis recomendada es de 150  $\mu\text{g}/\text{kg}$ . Dosis de 200  $\mu\text{g}/\text{kg}$  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  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{minuto}$  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  $\mu\text{g}/\text{kg}$  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  $\mu\text{g}/\text{kg}$ ). Dosis de infusión: 5 - 10  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{minuto}$ . 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**

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  $\mu$ g/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 sustitución 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.).

La dosis de intubación recomendada es 1.5 mg/k. 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 DE LOS BLOQUEADORES NEUROMUSCULARES**

### **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 fenitoína 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  $\text{Ca}^{2+}$  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  $\text{Ca}^{2+}$  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 extra oculares 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 H<sub>2</sub>O.
- Calidad de los movimientos ventilatorios: deben ser suaves, efectivos, sin jadeos.
- Presión de CO<sub>2</sub> 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

## 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.

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  $\text{Ca}^{2+}$  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  $\text{Ca}^{2+}$  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 pos tetánico.
- Bloqueo parcial, competitivo: Debilitamiento pos tetánico.
- Bloqueo parcial, no competitivo: No hay debilitamiento pos tetánico.

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.

#### 4.- Doble ráfaga.

Es un estímulo tetánico doble. Se identifica en inglés como DBS, o Doble Burst Stimulation. 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.

#### 5.-Cuenta pos tetánica.

En bloqueos musculares muy profundos la evaluación no es posible con TDC ni con estímulo único. Es posible cuantificar este bloqueo mediante un cuenta posttetánica (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 reaparición 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.

## **INDICACIONES PARA EL USO DE RELAJANTES MUSCULARES**

### **Intubación endotraqueal.**

La succinilcolina tiene un inicio de acción muy rápido, pero su uso se limita sólo para la intubación de pacientes con presencia de residuos gástricos, de otra forma se utilizan drogas no despolarizantes. Aunque su lentitud en actuar hace que los anestesiólogos tomen control gradual de la ventilación hasta que el bloqueo sea máximo.

El relajante muscular no despolarizante más parecido a la succinilcolina respecto a su tiempo de acción es el rocuronio aunque su tiempo de duración es similar al del vecuronio.

### **Procedimientos quirúrgicos cortos**

Antes de la aparición del atracurio, cisatracurio y el vecuronio, los procedimientos quirúrgicos menores a 30 minutos se dificultaban desde el punto de vista de la relajación, se subsanaba este defecto administrando dosis más pequeñas de D-tubocurarina para que la duración de su acción sea menor, pero retrasaba el inicio de acción de esta droga.

Otra alternativa era la de administrar bolos de succinilcolina repetidamente lo que resultaba en variaciones del grado de bloqueo y aumentaba el riesgo de efectos colaterales. La introducción del mivacurio ha demostrado ser la más útil a este respecto, la velocidad de inicio de acción es similar a la del atracurio pero su recuperación es dos a tres veces más rápida.

### **Procedimientos quirúrgicos largos**

Las drogas no despolarizantes de acción larga como la d-tubocurarina, el pancuronio, el pipecuronio y el doxacuronio son más efectivas en procedimientos que duran más de 90 minutos aunque a veces se requieren dosis repetidas de estas drogas en procedimientos que duran varias horas.

Una alternativa más satisfactoria puede ser la administración de relajantes de acción corta como el atracurio o su isómero en infusión continua, empleando drogas con efecto anticolinesterásico una vez detenida la infusión, se recomienda en este tipo de procedimientos una monitorización neuromuscular.

### **En Unidades de Terapia Intensiva**

Usados ocasionalmente en adición a los analgésicos y sedantes para mantener una oxigenación adecuada en pacientes sometidos a ventilación mecánica. Estas drogas son particularmente importantes en el manejo de pacientes con síndrome de distress respiratorio del adulto.

Antiguamente se empleaban dosis repetidas de agentes como el pancuronio, el costo de la droga era bajo, pero en pacientes con falla orgánica la recuperación del bloqueo neuromuscular era lenta lo que retrasaba el proceso de weaning y desconexión del ventilador mecánico, un efecto similar ocurría con el vecuronio por la acumulación del 3-desacetilvecuronio su metabolito activo.

El atracurio y su isómero han demostrado ser útiles en el manejo de pacientes críticos, no se ha encontrado evidencia que demuestre retraso en la recuperación cuando se las administra por infusión continua incluso por días, lo que hace inefectiva esta técnica es el elevado costo de las drogas comparándola con el uso de bolos de pancuronio sumados al potencial efecto colateral de la laudanosina.

Estudios sobre el cisatracurio en pacientes críticos reportan que la velocidad de recuperación es casi idéntica a la del atracurio con concentraciones de laudanosina plasmática mucho menores.

Los BNM son fármacos que se utilizan en pacientes críticos, estos suelen presentar disfunciones orgánicas así como alteraciones electrolíticas o del equilibrio ácido-base y habitualmente reciben tratamiento con múltiples drogas. Todas estas circunstancias pueden interferir con la farmacocinética y farmacodinámica de los BNM bien potenciando o antagonizando el efecto de los BNM.

Las principales indicaciones de los BNM en las Unidades de Cuidados Intensivos son:

1.- Facilitar la ventilación mecánica, especialmente en pacientes con SDRA, cuando se emplean técnicas de ventilación no convencional, que exigen una completa adaptación del enfermo al ventilador y aún con métodos convencionales siempre que la función respiratoria y hemodinámica lo demande. En esta situación los BNM favorecen el intercambio gaseoso al anular el trabajo respiratorio, con lo que se mejora la compliance, además se puede reducir la presión en vías aéreas y la incidencia de barotrauma.

2. - Disminución del Consumo de Oxígeno en pacientes con Insuficiencia respiratoria aguda y transporte de oxígeno crítico.

3. - En pacientes con traumatismo craneoencefálico (TCE), para facilitar el control de la presión intracraneal. Esta indicación ha estado últimamente cuestionada en relación con la publicación de algún trabajo en el que se mostraba un aumento significativo de la morbilidad (estados vegetativos, neumonía, sepsis) en aquellos enfermos con bloqueo neuromuscular, no obstante alguno de estos trabajos son retrospectivos y no recogen el modo de administración de los BNM ni la monitorización de los mismos. Actualmente los BNM no suelen utilizarse de forma sistemática en paciente con TCE, pero no se cuestiona su uso en aquellos pacientes ventilados en los que a pesar de dosis adecuadas de sedación y otras medidas antihipertensión endocraneal permanecen con un aumento severo de la presión intracraneal, así como en aquellas maniobras que puedan suponer aumento de la presión intracraneal.

4. - Estado Asmático. El uso de BNM suele ser el último recurso para intentar controlar la presión en vía aérea, especialmente elevada en estos pacientes, con el peligro de barotrauma que esto conlleva. Además el bloqueo neuromuscular es útil para facilitar la hipoventilación controlada. Deben utilizarse el

menor tiempo posible dado el alto riesgo de complicaciones derivadas del uso conjunto de BNM y corticoides, piedra angular, estos últimos del tratamiento estado asmático, fundamentalmente la miopatía esteroidea.

5. – Estado Epiléptico. Los BNM son útiles para controlar la excesiva actividad muscular existente en estos enfermos. Pueden utilizarse con la misma finalidad en pacientes con tétanos, hipertermia maligna o síndrome neuroléptico maligno. Estas indicaciones no presentan discusión cuando no pueden ser controladas con un tratamiento específico (anticonvulsivantes, sedantes, magnesio, dantroleno o bromocriptina).

6. - Facilitar procedimientos diagnósticos.

7. - Pacientes con gran compromiso del transporte de oxígeno, para intentar disminuir el consumo de oxígeno.

8. - Pacientes seleccionados que deberían permanecer inmóviles (proteger una intervención quirúrgica o artefacto vascular).

### **PACIENTES DE URGENCIAS MÉDICAS**

El relajante muscular de elección en la intubación de urgencias es la succinilcolina que por su rápida acción y su breve duración nos permite una gran seguridad de manejo.

Sin embargo, y dado que puede estar implicada en el desarrollo de complicaciones graves, como hipertemia maligna, edema pulmonar en niños, aumento de catecolaminas plasmáticas, respuestas imprevisibles en caso de distrofia muscular, e hipercalemia con paro cardíaco, desde hace años se intenta conseguir un relajante neuromuscular no despolarizante, es decir, competitivo, que partiendo de las dos ventajas ya enumeradas de la succinilcolina, obvie sus posibles efectos nocivos.

El vecuronio ha conseguido abrirse camino en estos últimos años en el campo de la emergencia extra hospitalaria gracias a que posee mínimos efectos secundarios y cortos tiempos de acción aunque, sin embargo, no ha conseguido desplazar a la succinilcolina en la intubación de urgencia.

La comercialización en este año de un nuevo producto, rocuronio, abre nuevos horizontes, tanto por su rapidez de inicio (comparable a succinilcolina), como por su duración media y sus prácticamente nulos

efectos secundarios, que nos deben permitir con una única dosis el tratamiento integral (intubación y transporte hasta el centro hospitalario) del paciente crítico.

Los bloqueantes neuromusculares incorporados han añadido posibilidades de uso más seguro y más individualizado. El rocuronio está sustituyendo a la succinilcolina en muchos procedimientos y solo resta que el futuro nos confirme las expectativas del mismo en el medio extra hospitalario.

### **Intubación Endotraqueal o Endoscopías**

- 1.-Compliance torácica disminuida (SDRA).
- 2.-Atores, tos e hipo a pesar de sedación adecuada.
- 3.-PIC elevada o potencialmente elevada.
- 4.-Respiraciones inapropiadas e insuprimibles (Hiperventilación neurogénica, hipercapnea permisiva para evitar barotrauma en el SDRA, asma y otras condiciones).
- 5.-Tétanos.
- 6.-Estatus epiléptico.
- 7.-Estatus asmático.
- 8.-Envenenamiento con estricnina.

Otras:

- Reducir demandas metabólicas de la respiración
- Procedimientos en los cuales la movilización sea peligrosa para el paciente (oxigenación extracorpórea, instalación de vías, transporte o procedimientos radiológicos).

## EFFECTOS ADVERSOS DE LAS DROGAS NO DESPOLARIZANTES

### Efectos cardiovasculares

Las drogas no despolarizantes tienen la capacidad de producir efectos sobre los receptores muscarínicos y los nicotínicos situados fuera de la unión neuromuscular, estos efectos comunes en las drogas más antiguas incluyen la hipotensión y la taquicardia debido al bloqueo muscarínico, el bloqueo gangliónico ocurre con uso de grandes dosis de D-tubocurarina.

El atracurio, el cisatracurio y el vecuronio no poseen efectos cardiovasculares directos, las drogas nuevas según fueron creadas, evitaban presentar estos efectos colaterales aunque el rocuronio tiene aún un efecto vagolítico.

La liberación de histamina puede llevar a vasodilatación, hipotensión y taquicardia compensadora, la mayoría de estos efectos ocurren con los compuestos bencilquinolínicos, en especial la tubocurarina y el atracurio, aunque están ausentes en los amino esteroides. El mivacurio estimula la liberación de histamina tanto como el atracurio, aunque el cisatracurio y el doxacurio no poseen estos efectos.

Bloqueo gangliónico	Estimulación simpática	Efecto vagolítico	Estimulación vagal	Liberación de histamina
D-tubocurarina Metocurina Alcuronio	Galamina Pancuronio	Galamina Alcuronio Pancuronio Rocuronio	Succinilcolina	D-tubocurarina Galamina Succinilcolina Alcuronio Atracurio Mivacurio



## **EFFECTOS ADVERSOS CARDIOVASCULARES DE LOS BLOQUEADORES NEUROMUSCULARES**

### **Miopatía del paciente crítico**

Una fracción de pacientes con falla orgánica múltiple que reciben ventilación mecánica por varios días tienen una recuperación de la respuesta muscular disminuida, la cual puede tomar hasta varias semanas, esta condición está más relacionada con el uso de drogas aminoesteroideas sobre todo si son utilizadas junto a corticoides, varios factores son responsables de esta miopatía, entre ellos, la inmovilidad, alteraciones metabólicas y uso de terapias multifarmacias, es poco probable que sea causada sólo por el uso de drogas bloqueadoras del impulso neuromuscular.

Se observa en algunos pacientes críticos después de recibir BNM durante tiempo prolongado. Es un tema objeto de múltiples publicaciones sobre todo después del trabajo de Segredo en 1992, en el que aprecia una debilidad muscular prolongada en pacientes que habían recibido Vecuronio durante tiempo prolongado y además tenían prácticamente todos ellos insuficiencia renal.

Desde entonces numerosos trabajos han apoyado la relación entre la utilización de BNM no despolarizantes aminoesteroideos y cuadros de debilidad muscular prolongada, especialmente en pacientes con insuficiencia renal.

Estos cuadros pueden ser potenciados por el uso conjunto de corticoides. En los últimos años se ha publicado algún caso aislado de debilidad tras la utilización de Atracurio y algunos autores consideran que este menor número de casos con el Atracurio puede ser debido en parte a un menor uso del mismo aunque actualmente se ha generalizado su utilización sobre todo en Europa y los casos publicados de debilidad muscular prolongada son mínimos.

Otro punto controvertido respecto a la relación entre debilidad muscular prolongada y uso de BNM es el papel real que juegan estos en esta debilidad y si se trata tan sólo de un bloqueo neuromuscular prolongado en pacientes con disfunciones orgánicas que interfieren la eliminación de los mismos o bien, si ellos por sí mismos tienen efecto tóxico, potenciando la polineuropatía propia del enfermo crítico o favoreciendo el desarrollo de miopatía.

En relación con la prolongación de acción de los BNM en pacientes con disfunciones orgánicas, situación frecuente en enfermos críticos, se está subrayando en los últimos tiempos la necesidad de monitorización estrecha de las dosis de BNM para evitar sobredosificaciones, siendo considerado por la inmensa mayoría de autores, como requisito indispensable la utilización, en las Unidades de Cuidados Intensivos, de neuroestimuladores periféricos para mantener un grado de bloqueo óptimo con la mínima dosis necesaria.

Así pues en el paciente crítico la presencia de debilidad muscular prolongada, aun en presencia de tratamiento con BNM puede estar en relación con:

1. - Polineuropatía del enfermo crítico frecuente en pacientes sépticos
2. - Polineuropatía y Utilización de BNM
3. - Miopatía debida a sepsis, BNM y corticoides, estos presentan clínica y electrofisiológicamente signos de miopatía primaria con pérdida de los filamentos de miosina

La debilidad muscular prolongada es un problema realmente importante pues supone dependencia de la ventilación mecánica, por ello es necesario hacer el diagnóstico basándose en la clínica y en los hallazgos electrofisiológicos.

La polineuropatía del enfermo crítico se manifiesta clínicamente por debilidad de las extremidades y disminución o abolición de los reflejos tendinosos, con sensibilidad conservada de modo que el estímulo algésico puede desencadenar gesto facial de dolor, lo cual puede servir para diferenciar la polineuropatía del bloqueo muscular prolongado, el cual también afecta a los músculos craneales, no apreciándose entonces gesto de dolor. No obstante la exploración física con frecuencia es poco fiable, por lo que deben utilizarse estudios electrofisiológicos.

Los hallazgos característicos en la polineuropatía son de forma precoz (5 días) una disminución de la amplitud del potencial de acción, posteriormente (al cabo de 1-3 semanas) aparecen potenciales de fibrilación y ondas puntiagudas positivas como signos de denervación. La biopsia muscular muestra fibras atróficas diseminadas típicas de la denervación aguda o una atrofia agrupada, característica de la denervación de más larga evolución.

Algunos de estos pacientes presentan una moderada elevación de CPK. Puede haber necrosis de fibras musculares que sugiere miopatía asociada, secundaria a la sepsis y al uso de corticoides.

La sepsis puede inducir fundamentalmente una polineuropatía de la enfermedad crítica que da lugar a una denervación del músculo y luego en combinación con los corticoides y los BNM a una miopatía. Si el paciente sobrevive de la sepsis, se produce siempre recuperación del problema neuromuscular aunque puede requerir varias semanas.

La debilidad muscular prolongada puede deberse simplemente al defecto de transmisión neuromuscular en especial en presencia de insuficiencia renal. En pacientes sépticos puede encontrarse también una miopatía primaria por caquexia o atrofia muscular por desuso y que también debe tenerse en cuenta a la hora del diagnóstico diferencial de una debilidad muscular prolongada.

Una complicación rara de la infección es la necrosis de fibras musculares panfascicular con debilidad generalizada súbita y aumento de CPK, ocasionalmente mioglobinuria. La recuperación suele ser bastante rápida y espontánea.

En resumen en el estudio de pacientes críticos con debilidad muscular que dificulta la desconexión de la ventilación mecánica es importante realizar una revisión de la historia clínica en relación con sepsis y empleo de fármacos como los BNM y los corticoides. La determinación de CPK constituye un índice aproximado del grado de destrucción de las fibras musculares, de hecho, algunos autores abogan por la realización de determinaciones frecuentes de CPK en aquellos enfermos que reciben tratamiento con bloqueantes neuromusculares. Puede ser necesario además la realización de una biopsia muscular. Un mismo paciente puede presentar una combinación de los trastornos antes descritos.

## **BLOQUEO NEUROMUSCULAR EN GRUPOS PARTICULARES DE PACIENTES**

### **Pacientes ancianos**

La acción de las drogas bloqueadoras del impulso neuromuscular puede ser más prolongada en pacientes ancianos debido a que la función hepática y renal disminuye con la edad.

La eliminación del plasma de la D-tubocurarina, metocurina, vecuronio y rocuronio también está disminuida en este grupo de pacientes. El mivacurio también está afectado en su eliminación, probablemente por una reducción plasmática de los niveles de colinesterasa.

El clearance de atracurio por la reacción de Hofmann no está afectada. Debido a que el gasto cardíaco puede estar disminuido en los pacientes ancianos, la distribución de la droga hasta la placa neuromuscular puede estar disminuida así como su inicio de acción.

### **Pacientes con Insuficiencia renal**

Se ha reportado desde 1963 que en pacientes con falla renal la acción de los bloqueadores neuromusculares inicialmente en pacientes que recibieron galamina pero también se la describió en pacientes que recibieron pancuronio, d-tubocurarina y vecuronio.

Se ha establecido que la alteración del clearance de creatinina además del volumen corporal aumentado por el edema forman parte importante del retraso en la recuperación del efecto.

El atracurio y su isómero cis, han demostrado ser los más efectivos para el manejo anestésico de pacientes con falla renal, su farmacodinamia y farmacocinética no están alteradas en estos pacientes, debido a las múltiples vías de eliminación que posee esta droga y tan sólo el 10% de la droga es eliminada por vía renal en 24 horas por lo que el riesgo de bloqueo neuromuscular residual es muy bajo.

El pipecuronio y el doxacuronio no deben ser administrados en estos pacientes porque estas drogas tienen un clearance renal muy disminuido, la actividad de la colinesterasa plasmática está disminuido en pacientes con insuficiencia renal por lo que la acción del mivacurio está prolongada, el rocuronio no se afecta con la disfunción renal pero debido al aumento de volumen distribuido en pacientes con insuficiencia renal la distribución de la droga y la vida media de ésta son mayores.

Porcentaje de la dosis de relajantes musculares administrada dependiente del riñón para su eliminación:

60-90%	40-60%	25-40%	Menos de 25%
Pancuronio Pipecuronio Doxacurio	D-tubocurarina	Vecuronio Rocuronio	Succinilcolina Mivacurio Atracurio Cisatracurio

### **Pacientes con patología hepática**

Dado que los pacientes con insuficiencia hepática retienen líquidos hay un aumento en la resistencia a los efectos de los bloqueadores neuromusculares, cuando el efecto deseado se alcanza la acción de las drogas metabolizadas o excretadas por el hígado tienen un mayor tiempo de acción.

La farmacodinamia y la farmacocinética del atracurio en pacientes con cirrosis así como del cisatracurio es similar a la de los pacientes sanos. El doxacurio puede ser utilizado en procedimientos largos como en transplantes hepáticos sólo si la función renal es normal. El mivacurio tiene efectos prolongados porque la acción de la colinesterasa sérica está disminuida.

Los pacientes con obstrucción de la vía biliar extrahepática deben ser relajados preferentemente con atracurio, cisatracurio o doxacurio. La galamina, actualmente en desuso, se excreta a través de la vía biliar.

### **Pacientes con patología cardiovascular**

La droga de elección en este tipo de pacientes es el Vecuronio debido a que esta droga no posee efectos cardiovasculares. Otras drogas como el pipecuronio o el doxacuronio pueden ser utilizadas en cirugías cardíacas como by-pass sólo si se toma en cuenta una ventilación asistida luego de la cirugía.

### **Pacientes con alteraciones neuromusculares**

La succinilcolina está totalmente contraindicada en este tipo de pacientes dado el riesgo de hipercalemia y el síndrome de hipertermia maligna. Los pacientes con distrofia miotónica pueden

presentar contracciones severas luego de la administración de succinilcolina impidiendo la intubación endotraqueal. Drogas no despolarizantes en dosis bajas pueden ser utilizadas en estos pacientes pero se recomienda el uso de monitorización neuromuscular.

Los pacientes con miastenia gravis tienen una resistencia a la succinilcolina, pero la sensibilidad a las drogas no despolarizantes está aumentada, el atracurio, el cisatracurio y el vecuronio puede administrarse en dosis pequeñas reestableciendo el bloqueo con el uso de drogas anticolinesterasa.

Se cree que además de la succinilcolina, la D-tubocurarina y la galamina pueden causar hipertermia maligna, mientras que las otras drogas tienen mucho más reducida la incidencia de ese efecto.

### **Pacientes con lesiones térmicas**

A las 48 horas de haber sufrido una quemadura, se desarrollan receptores nicotínicos, por lo que la administración de succinilcolina puede causar una salida masiva de potasio desde las células musculares, se han reportado concentraciones de potasio plasmático de hasta 13 mEq/L que produjeron arritmias y paro cardiaco, por lo que la succinilcolina no debe ser administrada en este tipo de pacientes.

Se han reportado aumento de la resistencia a las drogas no despolarizantes en pacientes con quemaduras severas probablemente debido al aumento de receptores nicotínicos.

### **Pacientes con actividad de la colinesterasa reducida**

Niveles plasmáticos disminuidos de colinesterasa pueden afectar la tasa en la que el mivacurio o la succinilcolina son metabolizadas, se ha descrito que en pacientes heterocigotos la duración del efecto de la succinilcolina es de hasta 30 minutos comparado con los 7 a 10 minutos en pacientes sanos. En los pacientes homocigotos, el bloqueo dura hasta 3 horas.

La concentración plasmática de la actividad de la colinesterasa puede también estar reducida en mujeres embarazadas y cirróticos, así como en insuficientes renales, pacientes con cáncer, enfermedades del colágeno e hipotiroidismo.

## **RECOMENDACIONES PARA EL USO PROLONGADO DE BNM**

1. - Usar BNM sólo en pacientes en los que está estrictamente indicado. El paciente debe estar perfectamente sedado y analgesiado.

2. - Siempre monitorización del grado de bloqueo neuromuscular con los neuroestimuladores periféricos y la técnica del TOF.

3. - Medidas generales: Protección de extremidades, cambios posturales, movilizaciones pasivas, frecuente lubricación de los ojos, profilaxis antitrombotica. Puede ser útil monitorizar CPK.

4. - Evitar el uso conjunto de corticoides y BNM aminoesteroides.

5. - Algunos autores recomiendan suspender diariamente la infusión de BNM, a una hora determinada, para evaluar la función neuromuscular y la necesidad de restaurar el tratamiento con BNM.

Si está indicado se inicia nuevamente la perfusión a la misma dosis, sin precisar bolo. En algunos pacientes esta práctica puede suponer un riesgo alto de complicaciones.

6. - Seleccionar el agente bloqueante más adecuado en función de la situación clínica del paciente, buscando siempre el máximo beneficio con los mínimos riesgos:

a.- El pancuronio puede ser útil, dado su bajo coste, en pacientes hemodinámicamente estables y sin disfunción orgánica, utilizado en forma de bolos. No debe usarse en perfusión continua.

b.- El doxacurio, dada su larga duración de acción y al estar desprovisto de efectos cardiovasculares puede estar indicado en pacientes inestables, utilizado en forma de bolo.

c. - En enfermos críticos inestables, sin disfunción renal o hepática, es preferible el uso de BNM en perfusión continua pudiendo utilizarse el vecuronio, evitando su utilización combinada con corticoides.

d.- En pacientes inestables con disfunción orgánica, deben utilizarse los BNM con eliminación órgano independiente, esto es el atracurio y el cisatracurio. Este último está especialmente indicado si la liberación de histamina puede ser un inconveniente.

e.- En función de los conocimientos y experiencias actuales con BNM, el cisatracurio puede ser un bloqueante neuromuscular ideal para uso en UCI, ya que al ser un bloqueante cuya eliminación es órgano independiente no se produce acumulación en pacientes con disfunción orgánica.

Además no libera histamina y al ser más potente que el atracurio las dosis necesarias son mucho menores y por tanto los niveles de laudanosina plasmáticos mucho menores.

## **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  $\geq 50$  cm H<sub>2</sub>O.
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.

### **CONCLUSIONES**

Existen dos filosofías que guían el uso de los relajantes musculares una de estas ha sido apoyada por Gray et al. en la Ciudad de Liverpool Inglaterra, esta técnica consiste en la administración de óxido nítrico, el oxígeno y grandes dosis de Relajantes Musculares para anestesiarse a los pacientes quirúrgicos los cuales con esta técnica tendrán amnesia. Sin embargo, en algunas ocasiones los pacientes recuerdan, parcial o totalmente lo que sucede en el quirófano durante su intervención incluyendo conversaciones mantenidas por el personal médico. La conciencia o semi inconciencia de dichos pacientes ha sido descrita en una editorial de cirugía donde se describe el caso de una paciente femenina por cierto, de profesión médica cuya atención requirió de la aplicación de anestesia general para realizarle una cesárea, la paciente refiere haberse mantenido completamente despierta durante todo el acto quirúrgico. En especial refirió o señaló, que cuando se movió se le administro más relajante muscular (PANCURONIO), en lugar de más anestesia .

Esta técnica totalmente inapropiada de administrar relajante muscular en lugar de anestésicos o hipnóticos cuando un paciente manifiesta movimientos como una respuesta al dolor es, desgraciadamente una práctica frecuente. En muchas ocasiones se le otorga cierta validez sobre todo en aquellos pacientes que cursan con una inestabilidad en su sistema circulatorio.

En mi opinión, los relajantes musculares son en muchas ocasiones mas utilizados en este tipo de situaciones debido a que las concentraciones o dosis de los fármacos hipnóticos o analgésicos no son ajustados al estado físico de cada paciente en particular .Así mismo Cullen y Larson, señalan que es evidente que los relajantes musculares cuando se administran inadecuadamente en ciertas

circunstancias favorecen las condiciones quirúrgicas óptimas para el cirujano ya que el paciente se mantiene inmóvil , pero desafortunadamente se ha comprobado que este uso inadecuado de los relajantes musculares indica que el paciente se encuentra paralizado pero no anestesiado , circunstancia satisfactoria tanto para el cirujano como para el anestesiólogo pero indiscutiblemente inadmisible para el paciente .

Otra referencia de Cullen y Larson apoya la filosofía sobre la administración de los relajantes musculares que indica “Los relajantes musculares utilizados para suplir las deficiencias en el tratamiento anestésico global, así como en la prevención o tratamiento del laringoespasma, del movimiento como respuesta al dolor y de la hipotensión como consecuencia de una sobredosis de analgésicos o hipnóticos para cada paciente en particular supone una utilización ineficaz e inapropiada de estos valiosos coadyuvantes de la anestesia.”

Por lo tanto, los relajantes musculares deben considerarse como parte de la anestesia y como sustituto de ella.

Lo ideal es administrarlos y correlacionar el estado del paciente por ejemplo, que no presente movimiento, hipertensión, taquicardia, lagrimeo ni gesticulación y mantenerlo con monitorización de la función neuromuscular, de esta manera se evitaría administrarle grandes dosis de relajantes neuromusculares y por lo tanto disminuiría en forma drástica la incidencia de parálisis prolongada y o insuficiente reversión. A pesar de estas consideraciones se desconoce que proporción de receptores deben estar disponibles o cuan sensible ha de ser una prueba para asegurar una fuerza muscular adecuada que no provoque una obstrucción respiratoria.

En conclusión, el anestesiólogo debe usar tantas pruebas como le sean posibles, con la intención de asegurar la disponibilidad de los receptores adicionales necesarios para vencer una obstrucción respiratoria y principalmente usar la dosis mas baja posible que permita una adecuada relajación para la procedimiento quirúrgico, el uso racional de los relajantes musculares depende de la experiencia del anestesiólogo que los administra es su obligación conocer la farmacología de los mismos y tener un método que le permita valorar el grado y la duración de la primera dosis para que se evite sobre dosificación. Si un paciente se encuentra bien anestesiado no es necesario abolir totalmente la respuesta contráctil o la respuesta en tren de cuatro estímulos en un neuroperiférico, es muy probable que la dosis de repetición debería ser de una tercera a una quinta parte de la inicial. Siguiendo estas directrices se evitaría un bloqueo neuromuscular que no pueda antagonizarse.

## **REFERENCIAS**

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

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

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 transmission *Nobel Lecture, December 11, 1957*

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

Hayes NV, Bennett AF, Baines AJ. Selective Ca<sup>2+</sup>(+)-dependent interaction of calmodulin with the head domain of synapsin 1. *Biochem. J.* (1991) 275, *Biochem. J.* (1991) 275, 93–97

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

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

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.

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

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.

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

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

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

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

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

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

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

Larach MG, Locallio AR, Allen GC, *et al* A clinical grading scale to predict malignant hyperthermia susceptibility. *Anesthesiology* 1994; 80:771-9.

Jaffe RS, Gronert GA. Neuromuscular disorders and muscle relaxants. *Clinical neuroanesthesia*, New York: Churchill livingstone 1991:351-77.

Brukl SJ, Silverman DG, Intraoperative use of muscle relaxants. *Anesth Clin North Am* 1993;11:325-44.

Larijani GE, Bartkowski RR *et al*. Clinical pharmacology of pipecuronium bromide. *Anesth Analg* 1989; 68:734-9.

Wiklund RA, Rosenbaum SH, *Anesthesiology First part*, *New Eng J Med*, 1997;337(16):1132-41.

Wiklund RA, Rosenbaum SH, *Anesthesiology Second part*, *New Eng J Med*, 1997;337(17):1215-19.

L. Gramstad, P. Lilleaasen. Neuromuscular blocking effects of atracurium, vecuronium y pancuronium during bolus and infusion administration. *Br J Anaesth* 1985;57:1052-1059

J Savarese, M. Gargarian, R. Scott et al. Efficacy of atracurium as a continuous infusion. Br J Anaesth 1986;58:555

S. Williams. Review of atracurium by continuous iv infusion. Br J Anaesth 1986;58:551-554

P. Yate, P. Flynn, R. Arnold et al. Clinical experience and plasma laudanosine concentrations during the infusion of atracurium in the intensive therapy unit. Br J Anaesth 1987;59:211-217

C. Parker, J. Jones, J. Hunter. Disposition of infusion of atracurium and its metabolite laudanosine in patients in renal and respiratory failure in a ITU. Br J Anaesth 1988;61:531-40

C. Parker, J. Hunter. Pharmacokinetics of atracurium and laudanosine in patients with cirrhosis. Br J Anaesth 1989;62:177-183

V. Segredo, M. Matthay, M. Sharma et al. Prolonged neuromuscular blockade after long-term administration of vecuronium in two critically ill patients. Anesthesiology 1990; 72: 556-570

C. Gwinnutt, J. Eddleston, D. Edwards et al. Concentrations of atracurium and laudanosine in cerebrospinal fluid and plasma in three intensive care patients. Br J Anaesth 1990; 65: 829-832

L. Brian. Partridge, H. Jerome. Abrams, Carl Bazemore, Roy Rubin. Prolonged neuromuscular blockade after long-term infusion of vecuronium bromide in the intensive care unit. Critical Care Medicine 1990; 18: 1177-1179

J. Hansen-Flaschen, S. Brazinsky, C. Basile et al. Use of sedating drugs and neuromuscular blocking agents in patients requiring mechanical ventilation for respiratory failure. Jama 1991; 26: 2870-2875

S. H. Subramony, Don E. Carpenter, Seshadri Raju, Marietta Pride. Myopathy and prolonged neuromuscular blockade after lung transplant. Critical Care Medicine 1991; 19 : 1580-1587

A. Rossiter, P. Souney, S. Mc Gowan et al. Pancuronium induced prolonged neuromuscular blockade. Crit Care Med 1991; 19: 1583-1587

Beth A. Vaderheyden, H. Neal Reynolds, Kevin B. Gerold, Tullio Emanuele. Prolonged paralysis after long-term vecuronium infusion. Critical Care Medicine 1992; 20: 304-307

M. Hirano, E. C. Raps, C Minetti, L. Lennihan, N. P. Libbey, E. Bonilla, A. P. Hays. Acute quadriplegic myopathy: A complication of treatment with steroids, nondepolarizing blocking agents or both. Neurology 1992; 42: 2087

V. Segredo, J. Caldwell, M. A. Matthay et al. Persistent paralysis in critically ill patients after long-term administration of vecuronium. N Engl J Med 1992; 327:524-528

D. Griffin, N. Fairman, D. Coursin et al: Acute myopathy during treatment of status asthmaticus with corticosteroids and steroidal muscle relaxants. Chest 1992; 102: 510-514

G. Benzing, K. Bove. Sedating drugs and neuromuscular blockade during mechanical ventilation. Jama 1992; 267:1775

D. Isenstein, D. Venner, J. Duggan. Neuromuscular blockade in the intensive care unit. Chest 1992;102:1258-1266

H. Klessing, H. Geiger, M. Murray et al. A national survey on the practice patterns of anesthesiologist intensivists in the use of muscle relaxants. Crit Care Med 1992;20: 1341-1345

R. Mirakhur. Newer neuromuscular blocking drugs. An overview of their clinical pharmacology and therapeutic use. Drugs 1992;44: 182-199

A. P. Weeler. Sedation, analgesia, and paralysis in the intensive care unit. Chest 1993;104:566-577

H. Rafkin, J. Hoyt. Vecuronium in the intensive care unit: A comparison of continuous infusion and intermittent boluses. Crit Care Med 1993;21: S 217

D. Coursin, M. Murray, Scuder Pet et al. An evaluation of doxacurium and pancuronium in a multicenter, randomized, double-blind study in the critically ill. Crit Care Med 1993;21: S 263

B. J. Pollard. Neuromuscular agents in intensive care. Intensive Care Med 1993;19: S36- S39



J. Viby-Mogensen. Monitoring neuromuscular function in the Intensive Care Unit. *Intensive Care Med* 1993;19: S74-S79

C. F. Bolton. Neuromuscular complications of sepsis. *Intensive Care Med* 1993; 19: S58-S63

Sharon M. Watling, Joseph F. Dasta. Prolonged paralysis in intensive care unit after the use of neuromuscular blocking agents: A review of the literature. *Critical Care Medicine* 1994;22 : 884-893

Jeffery S. Vender. Sedation, analgesia and neuromuscular blockade in critical care: An overview. *New Horizons*. 1994; 2: 2-7

Richard C. Prielipp, Douglas B. Coursin. Applied pharmacology of common neuromuscular blocking agents in critical care. *New Horizons* 1994; 2: 34-37

John W. Hoyt. Persistent Paralysis in Critically ill patients after the use of neuromuscular blocking agents. *New Horizons* 1993; 2: 48-55

Judy E. Davidson. Neuromuscular blockade: Indications, peripheral nerve stimulation, and other concurrent interventions. *New Horizons* 1994; 2: 75-84

John K. Hsiang, Randall M. Chesnut, Catherine B. Crisp et al. Early routine paralysis for intracranial pressure control in severe injury: Is it necessary?. *Critical Care Medicine* 1994;22: 1471-1476

Scott W. Branney, James B. Haenel, Frederick A. Moore et al. Prolonged paralysis with atracurium infusion: A case report. *Critical Care Medicine* 1994; 22: 1699-1701

Jennifer M. Hunter. New neuromuscular blocking drugs. *The New England Journal of Medicine* 1995; 22: 1691-1699

Barry A. Shapiro, Jonathan Warren, Andrew B. Egol et al. Practice parameters for sustained neuromuscular blockade in the adult critically ill patient: An executive summary. *Critical Care Medicine* 1995;23: 1601-1605

Michael J. Murray, Douglas B. Coursin, Phillip E. Scuderi et al. Double-blind, randomized, multicenter study of doxacium vs pancuronium in intensive care unit patients who require neuromuscular blocking agents. *Critical Care Medicine* 1995; 23: 450-458

M. A. Estecha Foncea, C. A. De la Cruz Perez, C. Chamorro Jambrina, M. A. Romera Ortega. Uso racional de los bloqueantes neuromusculares en la Unidad de Cuidados Intensivos. *Medicina Intensiva* 1995; 19: 371-378

Robert N. Sladen. Neuromuscular blocking agents in the Intensive Care Unit: a Two-edged sword (editorials). *Critical Care Medicine* 1995; 23: 423-427

Rodger E. Barnette, David J. Fish. Monitoring neuromuscular blockade in the critically ill (Letters to the Editor). *Critical Care Medicine* 1995; 23: 1790-1791

Richard C. Prielipp, Douglas B. Coursin, Phillip E. Scuderi et al. Comparison of the infusion requirements and recovery profiles of vecuronium and cisatracurium in Intensive Care Unit patients. *Anesth Analg* 1995; 81:3-12

A. J. Pearson, N. J. N. Harper, B. J. Pollard. The infusion requirements and recovery characteristics of cisatracurium or atracurium in intensive care patients. *Intensive Care Medicine*. 1996; 22: 694-698

A. M. De Wolf, J. A. Freeman, V. L. Scott et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of cisatracurium in patients with end-stage liver disease undergoing liver transplantation. *British Journal of Anaesthesia* 1996; 76: 624-628

Marcie A. Rubin, Nicholas Sadovnikoff. Neuromuscular blocking agents in the Emergency Medicine 1996; 4: 193-199

Julian Bion, Richard C. Prielipp, David Bihari et al. Cisatracurium in intensive care. *Current Opinion in Anaesthesiology* 1996;9(suppl1): S47-S51

Karin S. Khuenl-Brady, Harald J. Sparr, Ursula Waibel. Neuromuscular blocking agents in the Intensive Care Unit: A Two-Edged Sword. (Letters to the Editor). *Critical Care Medicine* 1996; 24: 717

J. J. Savarese, H. Deriaz, H. Mellinghoff, E. G. Pavlin, M. D. Sokoll. The pharmacodynamics of cisatracurium in healthy adults. *Current Opinion Anaesthesiology* 1996; 9 (Suppl1): S16-S22

J. J. Savarese, J. Viby-Mogensen, D. Reich, H. Van Aken. The haemodynamic profile of cisatracurium. *Current Opinion Anaesthesiology* 1996; 9(Supply1):S36-S41

D. F. Kisor, V. D.Schmidt, W. A. Wargin, et al. Importance of the organ-independent elimination of cisatracurium. *Anesthesia Analg* 1996; 83: 1065-1071

A. H. Boyd, N. B. Eastwood, C. J. R. Parker, J. M. Hunter. A comparison of the pharmacodynamics and pharmacokinetics of an infusion of cisatracurium or atracurium in critically ill patients undergoing mechanical ventilation in the intensive therapy unit. *Br J Anaesth* 1996; 76: 382-388

Robert J. Colosimo, John V. Levon. Cisatracurium. The newest nondepolarizing neuromuscular blocking. *P&T* 1997: 23-29

J. C. Lopez Rivas, M. Garcia Viada, J. Serrano Molina. Bloqueantes neuromusculares. Recomendaciones para su uso en Unidades de Transporte Asistido. *Emergencias* 1997; 9: 103- 107