

**UNIVERSIDAD CATÓLICA DE
SANTIAGO DE GUAYAQUIL**

**FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
ESCUELA DE GRADUADOS**

**TESIS DE GRADO
PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL TÍTULO DE:
ESPECIALISTA EN ANESTESIOLOGÍA Y REANIMACIÓN**

**TEMA:
“REVERSIÓN DEL ATRACURIUM CON DOSIS RESIDUALES
DE NEOSTIGMINE MONITOREADA CON TOF WATCH”**

**AUTOR:
DR. JARAMILLO MENDOZA KAROL RODRIGO**

**DIRECTOR DE TESIS:
DR. GINO FLORES MIRANDA**

**GUAYAQUIL- ECUADOR
2010**

DEDICATORIA

A Dios, guía y protector, colmándome de bendiciones y perseverancia, haciendo que mi sacrificio sea entregado con amor hacia el prójimo.

A los pacientes; por permitir y confiar que sus vidas sean entregadas a mis manos.

A mi esposa y mi hijo que a la distancia siempre están conmigo, a quienes dedico mis triunfos; dándome impulso para salir adelante.

A mis padres, quienes me inculcaron que la vida no tiene límites, que se pueden alcanzar todos los objetivos trazados.

A mi hermano y mi sobrino, por ese aliento constante para que nunca me rinda, con el ideal del día de mañana poder ser parte de un equipo médico.

A mi tía Betty, por su preocupación y apoyo que nunca me han faltado.

AGRADECIMIENTO

A la Universidad Católica, por darme la oportunidad de destacar.

A los Hospitales de la Honorable Junta de Beneficencia, por facilitarme espacio para desarrollar mis habilidades y destrezas día a día.

Al Dr. Gino Flores Miranda, al Dr. José Rumba y al Dr. Eduardo Guzmán, por sus conocimientos impartidos en mi formación.

Al Dr. Bosco Mendoza García, por inculcarme y enseñarme anestesiología.

Al Dr. Estuardo Reinoso Pin, por enseñarme bloqueos en pediatría, manejo del dolor y sobre todo formar mi carácter para ser cada día mejor.

ÍNDICE

Parte preliminar	
Dedicatoria y agradecimiento.....	2
Índice.....	3
Resumen.....	4
Summary.....	5
Parte principal	
Introducción.....	6
Planteamiento del problema.....	10
Objetivo general.....	13
Objetivos específicos.....	13
Hipótesis.....	13
Marco teórico.....	14
Anatomía y fisiología neuromuscular.....	17
Neostigmine.....	34
Atropina.....	36
Atracurium.....	43
Monitorización neuromuscular.....	49
Patrones de estimulación nerviosa.....	56
Monitorización instrumental.....	65
Metodología.....	72
Variables.....	75
Resultados y Análisis.....	77
Discusión.....	88
Conclusión.....	90
Recomendaciones.....	91
Parte referencial	
Plan administrativo	92
Cronograma.....	93
Bibliografía	94
Anexos.....	97

RESUMEN

Es de suma importancia conocer el momento exacto de la descurarización y las dosis más convenientes de la neostigmine y de la atropina, con la finalidad de tener resultados positivos que favorezcan al estado hemodinámico sin que haya mayores alteraciones para el paciente.

Se realizó un estudio en 82 pacientes en el Hospital Enrique Sotomayor, los cuales fueron monitoreados con TOF WATCH, con la finalidad de revertir el atracurium con dosis residuales de neostigmine.

El 32% de los pacientes no necesitó ser revertido, mientras que el 52% fue revertido en $6^{\pm}2$ minutos. El 11% tuvo reversión tardía de los cuales el 2% fue debido a hipotermia, los restantes se debieron al manejo previo de sulfato de magnesio.

La reversión de dosis bajas de neostigmine fue inútil en aquellos pacientes manejados con Sulfato de magnesio. Apenas 21 pacientes tuvieron sialorrea, mientras que 7 pacientes se manifestó la bradicardia.

El manejo de los pacientes con dosis residuales de neostigmine permitió que el tiempo de la reversión sea aceptable, además de una disminución en la incidencia sobre las complicaciones ocasionadas por la reversión.

SUMMARY

Performs supreme importance to know the exact moment of the descurarizacion and the most suitable doses of the neostigmine and of the atropina, with the purpose of having positive results that they help to the condition hemodinamic without there are major alterations for the patient.

Realized a study in 82 patients in the Enrique Sotomayor Hospital, which were monitored by TOF WATCH, with the purpose of reverting the atracurium with low doses of neostigmine.

The 32 % of the patients did not need to be reverted, whereas 52 % was reverted in 6 +-2 minutes. 11 % had late reversion of which 2 % was due to hipotermia, the remaining ones owed to the previous managing of sulfate of magnesium.

The reversion of low doses of neostigmine was useless in those patients managed with Sulfate of magnesium. Scarcely 21 patients had sialorrea, whereas 7 patients the bradycardia demonstrated.

The managing of the patients with residual doses of neostigmine allowed that the time of the reversion should be acceptable, besides a decrease in the incident on the complications caused by the reversion.

REVERSIÓN DEL ATRACURIUM CON DOSIS RESIDUALES DE NEOSTIGMINE MONITOREADO CON TOF WATCH.

INTRODUCCIÓN

El advenimiento de los relajantes musculares en estas últimas décadas ha permitido 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.

En nuestro arsenal de anestesiología el relajante muscular sin duda alguna es base fundamental de una anestesia balanceada, siendo de ésta manera una pieza insustituible de nuestra técnica anestésica; sin embargo una reversión inadecuada de este medicamento ocasionaría serias complicaciones comprometiendo la vida del paciente.

Lo cual nos permite ser más efectivos en la búsqueda del relajante ideal, periodo de latencia corto, vía de eliminación rápida, útil para distintos tiempos quirúrgicos y lo principal que no provoque cambios hemodinámicos en el paciente.

El TOF WATCH S sin duda alguna es el método más sencillo, eficaz y digno de confianza para la valoración de la función neuro- muscular, el cual no necesita cooperación del paciente. Tiene la capacidad de medir la respuesta de evocado provocada por un estímulo eléctrico sobre el músculo esquelético inervado por el nervio cubital, a esto se agrega una acelerografía que mide la aceleración del pulgar posterior a la estimulación del nervio motor periférico y una mecanomiografía el cual mide la contracción del pulgar.

La monitorización de la función neuromuscular muestra un alto margen de seguridad para estos pacientes pues no sólo nos orienta el grado de relajación muscular intraoperatoria, sino el grado de recuperación de la función neuromuscular al finalizar el acto quirúrgico y así poder precisar la indicación de drogas anticolinesterásicas y el momento adecuado para extubar a los pacientes.

Desafortunadamente la monitorización de la relajación muscular y su reversión no se las practican usualmente en la anestesiología clínica; a pesar de que existen un sin número de estudios de las consecuencias de no hacerlo y de los diferentes patrones de la estimulación sobre la placa neuromuscular.

En la actualidad, el anestesiólogo evalúa la función neuromuscular con signos clínicos subjetivos tales como elevar la cabeza por más de seis segundos, apretar las manos, generar una presión negativa sobre la vía respiratoria ocluida, abrir y cerrar los ojos que equivalen según el TOF WATCH a 4 respuestas con un cociente de 40.

Sin embargo según Ansermino et al existe un período de dificultad en visualizar el debilitamiento neuromuscular de unos 10 minutos antes que el TDC (TREN DE CUATRO) alcanzase el “gold standard” de un cociente 0.7. Estos resultados sugieren que hay un periodo de vulnerabilidad durante el cual un paciente puede estar recuperado, estando presente cierto grado de bloqueo neuromuscular residual capaz de comprometer la función respiratoria.

Un manejo inadecuado de neostigmine puede provocar un sin número de complicaciones entre ellas, broncoespasmo provocado por el incremento de secreciones de la vía aérea, fallo respiratorio (parálisis neuromuscular o depresión centros medulares, bradicardia, bradiarritmias e hipotensión arterial por descenso del gasto cardíaco, aumento de la tonicidad del útero en cirugías obstétricas (4).

El presente estudio es de tipo prospectivo observacional, con un universo de 82 pacientes, realizado en el Hospital Enrique Sotomayor en las áreas de quirófano.

Las dosis empleadas en la reversión dependieron del grado del bloqueo neuro-muscular provocado por el atracurium, dicho bloqueo fue medido según el TOF WATCH (tren de cuatro); mientras que mi principal objetivo fue evitar la relajación residual siendo valorado al final de la cirugía, medido por el DBS (secuencia de doble descarga).

Al término de la cirugía se evaluó el grado de relajación muscular con el TOF WATCH y se administró neostigmine y atropina mediante siguiente esquema: aquellos pacientes con cociente $> 70\%$ serán considerados como el grupo control recuperación espontánea del bloqueo neuro-muscular (BNM). Cuatro respuestas con un cociente $> 70\%$ supone una adecuada **recuperación espontánea** neuromuscular para garantizar una ventilación satisfactoria al extubar al paciente, no fueron necesario revertirlos.

Cuando el cociente es inferior al 70% se revertió el BNM residual en función del grado de bloqueo: con 0,025 mg/kg de neostigmine y 0,01 mg/kg de atropina administrados para **bloqueos profundos** (1 respuestas al TOF), 0,02 mg/kg de neostigmine y 0,005 mg/kg de atropina para **bloqueos intensos** (2 respuestas al TOF), 0,01 mg/kg de neostigmine en **bloqueos moderados** (3 - 4 respuestas al TOF con un cociente $< 70\%$), sin administrar atropina.

En todos los casos la dosis máxima se limitó a 2,5 mg de neostigmine y 1 mg de atropina. Si a los 15 minutos de la reversión el cociente persiste inferior al 70% se administraron dosis suplementarias de 0,015 mg/kg de neostigmine y 0,0075 mg/kg de atropina (6).

Los resultados de mi estudio indican que al TOF WATCH con (1 respuesta) se revirtió desde un bloqueo profundo al 32% de los pacientes, de los cuales el 10% después del esquema de descurarización presentaron

relajación residual, por lo que se aplicó dosis suplementarias hasta que el TOF WATCH superó el cociente del 70% y el DBS marcara las 2 sacudidas.

El 18% se revirtió a partir de un bloqueo intenso al TOF WATCH (2 respuestas) y otro de un bloqueo moderado al 18% (con 3- 4 respuestas con un cociente < 70%). Un 32% de pacientes tuvieron una recuperación espontánea (al TOF WATCH 4 respuestas con un cociente mayor al 70%) por lo que no fue necesario revertir, el 52% de los pacientes su timing fue de 6+-2 minutos; un 11% tuvo relajación residual por más de 15 minutos de los cuales el 10% fue manejado con sulfato de magnesio; siendo necesario la administración de dosis adicionales de neostigmine.

Apenas veintinueve pacientes tuvieron efectos secundarios provocado por la reversión, de estos 21 realizaron sialorrea, sólo un paciente tuvo vómitos y en 7 pacientes se presentó bradicardia asociada a sialorrea. La sialorrea se presentó solo en aquellos pacientes que fueron revertidos con una respuesta al TOF WATCH.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Es de suma importancia conocer el momento exacto de la descurarización y las dosis más convenientes de la neostigmine y de la atropina, con la finalidad de tener resultados positivos que favorezcan al estado hemodinámico sin que haya mayores alteraciones para el paciente.

Los estudios acerca de la reversión de los relajantes musculares comenzaron a tener validez y mayor preocupación sobre su monitorización, cuando en 1987 Lunn y Devlin observaron que en el Reino Unido, solo 1 de cada 185.000 pacientes murieron por causa relacionadas exclusivamente con la anestesia, en 1 de cada 1.351 su responsabilidad era parcial y que entre 10 y 17% de las muertes anestésicas están relacionadas con fallos respiratorios durante el postoperatorio inmediato por reversión incompleta de estos relajantes musculares (1).

Morais et al en el 2005 presentaron un estudio de 320 pacientes en el cual la curarización residual según TOF WATCH con un cociente $< 0,7$ demostraron que en la sala de recuperación anestésica una incidencia del 8% con el vecuronio, 24% con el mivacurio, y hasta 65% con el atracurium. (3).

En el 2006 se publicó un estudio realizado en el Hospital García Orcoyen de la Universidad de Pamplona a cargo del doctor José Ramón Ortiz Gómez "Reversión del bloqueo neuromuscular residual por atracurio y vecuronio con dosis bajas de neostigmina", dando como resultado que la reversión desde un bloqueo profundo equivalente a TOF 1 fue de 11% con atracurio; de un bloqueo intenso equivalente a un TOF 2 fue de 6% y de un bloqueo moderado TOF 3- 4 con un cociente inferior a 70 fue de 56%. El tiempo desde que se descurarizó hasta la extubación en atracurio fue de 10 +- 7 minutos (4).

El presente trabajo es elaborado de manera prolija, eficaz y segura durante el periodo de mayo a septiembre 2009 realizado en las áreas de

quirófano del Hospital Enrique Sotomayor, con un tipo de estudio prospectivo, observacional en un universo de 82 pacientes sometidos a anestesia general cumpliendo con los criterios de inclusión y exclusión.

En la actualidad el anestesiólogo evalúa el BNM en los pacientes despiertos de forma directa mediante movimientos voluntarios (sólo útiles en pacientes colaboradores), y de modo indirecto en los pacientes anestesiados mediante el tono muscular, el tacto de la bolsa reservorio de gases, el volumen corriente y la fuerza inspiratoria, aspectos todos ellos sujetos a interpretación subjetiva y por tanto, a error.

Hoy, nadie de nosotros concibe realizar una anestesia general si no disponemos de un pulsioxímetro que nos indique la correcta oxigenación del paciente. Entonces, ¿por qué no utilizamos todos nuestros recursos de monitorización y evaluamos el BNMR exclusivamente por signos clínicos? Podríamos argumentar que si observamos el color del paciente, no hace falta colocarle la pinza del pulsioxímetro en el dedo (2).

El motivo principal de este estudio es porque no existe un esquema ideal para revertir; tanto así que muchos anestesiólogos no descurarizan por miedo a que las drogas causen efectos no deseados y otros por no monitorear la función neuro- muscular; en ocasiones se revierte pacientes que ya están en recuperación espontánea es decir, que el relajante muscular ha sido eliminado por lo que no habría motivo para hacerlo. Las elevadas dosis de neostigmine y de atropina causan efectos secundarios con alteraciones hemodinámicas en los pacientes.

Se descurarizó según el bloqueo neuro- muscular que produce el relajante ya sea moderado, intenso o profundo; con diferentes dosis de neostigmina sin superar el rango de 2 miligramos que previamente han sido evaluadas en los estudios ya citados y por medio del TOF WATCH (train of four y el DBS) sean los que determinen si hay o no recurarización parcial.

Siendo el esquema el siguiente cuatro respuestas con un cociente > 70% supone una adecuada **recuperación espontánea** neuromuscular para garantizar una ventilación satisfactoria al extubar al paciente (no fueron necesario revertirlos). Cuando el cociente es inferior al 70% se revertió el BNM residual en función del grado de bloqueo: con 0,025 mg/kg de neostigmine y 0,01 mg/kg de atropina administrados para **bloqueos profundos**; 0,02 mg/kg de neostigmine y 0,005 mg/kg de atropina para **bloqueos intensos**; 0,01 mg/kg de neostigmine en **bloqueos moderados**.

Se hace necesario condicionar que la reversión se realizará cuando la cirugía esté en su fase final, forzando de esta manera a la recuperación o la antagonización del BNM de un paciente si es necesario, sin embargo, no se adaptará dosis fuera de la estimada, ni se manipulará los resultados a conveniencia del investigador, en caso de que persista aún recurarización parcial cada 15 minutos se administrará dosis de rescate de neostigmine hasta que el TOF WATCH sea superior el cociente al 70%.

El propósito del estudio fue evitar la relajación residual provocada por el atracurium, que las dosis empleadas por la neostigmine y la atropina sean las adecuadas y suficientes para no provocar cambios hemodinámicos importantes en la población estudio de ésta manera ver reflejados los resultados en el tiempo desde la descurarización hasta la extubación (timing).

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

Comprobar la reversión del atracurium con dosis residuales de neostigmine monitoreada con el TOF WATCH.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- 1.- Establecer tiempos de reversión con el atracurium.
- 2.- Determinar porcentaje de relajación residual.
- 3.- Determinar las complicaciones que se presentaron durante la reversión.

HIPÓTESIS

La parálisis que produce el atracurium es revertida con dosis residuales de neostigmine.

MARCO TEÓRICO

HISTORIA

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

Alexander von Humboldt identificó en 1807 la *strychnos toxifera* (bejuco de mavacure), aunque después se comprobó que otras especies del mismo y de distinto género contenían sustancias tóxicas semejantes: *strychnos letalis* al este del Amazonas, *chondodendron tomentosum* (curare o pereira brava) al oeste del Amazonas, *chondodendron platiphyllum* y *erythrina americanai*.

La primera información sobre el efecto paralizante del curare sobre los músculos respiratorios fue suministrada por sir Benjamin Brodie, quien en 1812 experimentó con el curare y mostró que la ventilación artificial mantenía con vida a los animales curarizados. En 1825, Charles Waterton describió su experimento con curare en un asno inflando los pulmones del animal con un fuelle mediante un traqueostomía; 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 Læwen, 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.

La neostigmine fue sintetizada en 1931, e inicialmente se empleó como estimulante intestinal, descubriéndose después sus efectos sobre la placa motora, ya fuera como tratamiento de la miastenia gravis o como antagonista del bloqueo neuromuscular no despolarizante residual (BNM-R), una medicación de uso habitual en el contexto de una anestesia general (6).

El siguiente paso importante fue el descubrimiento de la estructura química de la d- tubocurarina por King en 1935, de donde derivan los nuevos relajantes musculares. Un año después, West usó extractos purificados de estas plantas en el tratamiento de tres pacientes con tétanos. En 1938 Bennet sugirió el uso del medicamento para electrochoques (1).

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 deciden emplear un extracto de curare no legalizado (5 ml de intocostrina) en la anestesia de un fontanero de 20 años para realizar una apendicectomía. En julio de ese mismo año publica con Johnson en el *Anesthesiology* su experiencia en 25 pacientes: "Estamos tan impresionados por los espectaculares efectos producidos en cada uno de nuestros pacientes que creemos que debe continuarse esta investigación" (5).

En 1946, Gray y Halton comunican a la Royal Society of Medicine los resultados de su trabajo con cloruro de tubocurarina en más de 1.000 pacientes, desmintiendo la creencia que la respiración espontánea se mantenía con dosis bajas de BNM. Acababa de nacer el principio de la anestesia balanceada: inconsciencia, analgesia y bloqueo neuromuscular, posteriormente se añadiría la protección neurovegetativa.

Y es que la introducción del curare en anestesia se debe comprender como uno de los pasos más grandes en nuestra profesión, ya que no supuso un mero avance tecnológico, sino un cambio radical de la filosofía de la anestesia.

Prueba de ello, es que desde la aparición del curare, en apenas 20 años florecieron los departamentos dedicados a la enseñanza de la anestesia, se instituyó el examen para el título de especialista y se promovieron las actividades investigadoras, las asociaciones profesionales y los congresos (5) (15).

En 1947 Daniel Bovet (premio nobel de fisiología en 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 (1).

El empleo del curare fue en aumento hasta que en 1954, Beecher y Todd publicaron un estudio en el cual hallaban una mortalidad seis veces mayor en los pacientes que recibían curare respecto a los que no.

Dripps (1959) señaló la inadecuada reversión de la parálisis como posible factor determinante en el mayor número de muertes anestésicas en pacientes curarizados (5).

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.

Se comenzó a comprender que se necesitaban criterios clínicos más fiables que los subjetivos para valorar el grado de curarización, y aunque la primera notificación del empleo de neuroestimuladores para valorar el BNM data de 1941 (Harvey y Masland), no es hasta 1968, cuando Wilson y Roberts introdujeron el estímulo tipo tren de cuatro (train of four-TOF) en la monitorización del BNM, popularizado después por Ali, Gray y Utting en 1970.

En 1971 Waud et al, establecieron correlaciones entre el porcentaje de receptores postsinápticos teóricamente ocupados por los BNMND (bloqueadores neuro- musculares no despolarizantes) y el grado de BNM, y en 1975, Lee cuantificó de modo visual el grado de BNM observando los movimientos de los dedos de la mano al estimular el nervio cubital mediante un TOF (6).

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 postsináptica.

El músculo esquelético está inervado por nervios motores mielinizados. Se sabe que el interior de una fibra nerviosa motora tiene un potencial eléctrico de cerca de 70 mV más negativo que el exterior del nervio, y que si esta diferencia alcanza un valor umbral se genera un potencial de acción que viaja a lo largo del axón y finalmente causa la contracción del músculo que inerva.

A medida que el axón de la neurona motora se aproxima a la placa terminal pierde su placa de mielina y se divide en numerosos filamentos no mielinizados, cada uno de los cuales inerva una fibra muscular. Sólo una fibra nerviosa llega a una placa terminal (no hay convergencia) sin embargo, puede haber considerable divergencia puesto que varias placas terminales pueden ser inervadas por un mismo nervio.

El filamento nervioso no mielinizado se subdivide en botones terminales que se invaginan en los pliegues de la membrana muscular subyacente llamados hendiduras subneurales que incrementan el área de la superficie en la que actúa el transmisor sináptico. El espacio entre la terminal nerviosa y la fibra muscular se denomina hendidura sináptica, que tiene una amplitud de 20-30 nanómetros (nm).

Los impulsos nerviosos son transmitidos por medio de un transmisor químico, la acetilcolina, que es también el neurotransmisor de todas las fibras autonómicas preganglionares.

La acetilcolina se sintetiza en la mitocondria de la terminal nerviosa a partir de la acetilcoenzima A y la colina en una reacción catalizada por la enzima colina O-acetiltransferasa (colina acetilasa).

La acetilcoenzima A es sintetizada en las mitocondrias y la colina es reciclada de la hendidura sináptica hacia la terminal nerviosa, tras la hidrólisis de la acetilcolina a colina y acetato, haciéndola disponible para la síntesis de nueva acetilcolina.

Las moléculas de acetilcolina junto con adenosín trifosfato (ATP), proteoglicanos y iones de Ca^{2+} , Mg^{2+} e H^{+} , son almacenadas en vesículas de unos 40 nm de diámetro en el aparato de golgi del cuerpo de las neuronas motoras de la médula espinal, que migran hacia la unión neuromuscular por transporte microtubular.

Las vesículas están agrupadas en el axoplasma terminal en forma de bandas transversas llamadas zonas activas. En las terminaciones nerviosas

de una sola placa terminal hay aproximadamente 1000 zonas activas donde existen cerca de 300,000 vesículas. Un cuanto representa el contenido de acetilcolina de una vesícula presináptica, que almacena 5.000 a 10.000 moléculas.

Cuando el potencial de acción que viaja por el axón de una neurona motora llega a la terminal presináptica, se produce la apertura de los canales de Ca^{2+} operados por voltaje y de esta manera se eleva la concentración de Ca^{2+} en la terminal nerviosa.

El Ca^{2+} que entra a la terminal nerviosa se combina con la calmodulina. La calmodulina es una proteína dependiente del Ca^{2+} , esencial para el proceso de la regulación de la exocitosis de acetilcolina en la terminal nerviosa.

La calmodulina interactúa con una de las proteínas íntimamente relacionadas con el proceso de exocitosis, la sinapsina I, 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.

La liberación de acetilcolina ocurre espontáneamente cuando la célula nerviosa está en reposo, liberándose en forma aleatoria uno o más cuantos de acetilcolina a la hendidura sináptica; este fenómeno produce diminutas espigas de despolarización llamadas potenciales miniatura de placa terminal (PMPT), que tienen una duración de pocos milisegundos y una amplitud entre 0.5 y 1 milivoltio.

Además de la liberación espontánea que ocurre en forma permanente, la acetilcolina se libera cuando un potencial de acción presináptico alcanza la terminal nerviosa y se liberan 100 a 200 quantum 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 a de los receptores nicotínicos de la membrana postsináptica. La acetilcolina tiene un grupo amonio cuaternario de carga positiva, que es atraído por el sitio del receptor, de carga negativa. La compuerta de estos receptores es activada por un ligando, en este caso, la acetilcolina.

Un ligando es una señal química que ocupa un lugar específico en el receptor. La activación del receptor por la acetilcolina da origen a un cambio en la conformación de éste, que da lugar a la rápida apertura del canal iónico por el que entra Na^+ y sale K^+ .

Al entrar el Na^+ se despolariza la membrana de la célula muscular. Esta despolarización local lleva a la activación de los canales de Na^+ vecinos, que amplifican y propagan los potenciales de acción a toda la superficie de la fibra muscular y hacia los túbulos transversos donde existe una alta densidad de canales de Ca^{2+} .

La liberación de grandes cantidades de Ca^{2+} del retículo sarcoplásmico produce la contracción muscular. La transducción de la señal eléctrica de la superficie de la membrana muscular a la liberación de Ca^{2+} intracelular del retículo sarcoplásmico se conoce como el acoplamiento excitación-contracción.

Cuando se libera, aproximadamente el 50% de la acetilcolina debe ser removida rápidamente para que ocurra la repolarización. La hidrólisis es

llevada a cabo en menos de un milisegundo por la enzima acetilcolinesterasa, que se encuentra en la terminal nerviosa unida a la membrana postsináptica.

La enzima 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.

Entre los compuestos que pueden inhibir la síntesis y liberación de acetilcolina están el hemicolinio, que inhibe la síntesis de acetilcolina, la toxina botulínica que inhibe la liberación del neurotransmisor porque bloquea la fusión entre las vesículas del terminal sináptico y la membrana periférica.

Los antagonistas del calcio que bloquean los canales de calcio al nivel presináptico necesarios para el movimiento de contracción, los aminoglicósidos que bloquean la liberación de acetilcolina por algún mecanismo de interacción con el proceso de exocitosis o por antagonismo del calcio.

Se han identificado receptores de acetilcolina en músculo esquelético, el sistema nervioso central y periférico, y en los ganglios del sistema nervioso autónomo.

Se conocen al menos tres tipos de receptores en la unión neuromuscular: los receptores presinápticos que se encuentran en la terminal nerviosa y dos receptores postsinápticos en el músculo, que según su ubicación se clasifican en intrasinápticos y extrasinápticos también conocidos como unionales y extraunionales.

Se acepta que los receptores preunionales son de tipo muscarínico y nicotínico. La densidad de los receptores es aproximadamente de 50 millones por cada placa motora.

Receptores extrasinápticos: estos sufren una involución progresiva luego del nacimiento; desaparecen aproximadamente a los 20 meses, siempre que no haya lesiones nerviosas, falta de movimiento o miopatías que determinen su permanencia por más tiempo.

Los receptores extrasinápticos aun cuando no están usualmente presentes en el músculo de adultos normales, son importantes en la medida en que aparecen en los músculos que reciben una estimulación nerviosa menor que la normal.

Estos receptores inmaduros están presentes también en infantes, neonatos y pacientes con déficit neuronal, son mucho más sensibles que los intrasinápticos a los agentes despolarizantes pero menos sensibles a los agentes no despolarizantes y por lo tanto estos pacientes pueden tener una respuesta anormal a estos relajantes.

Receptores presinápticos: hay suficiente evidencia de la existencia de receptores nicotínicos en la membrana presináptica con morfología diferente a los receptores postsinápticos, pero en vez de proporcionar retroalimentación positiva y aumentar la cantidad de acetilcolina disponible para ser liberada, es probable que funcionen movilizando los depósitos y aumentando la síntesis del neurotransmisor. Por tanto, la acetilcolina aumenta su propia síntesis y movilización.

El bloqueo de estos receptores por agentes no despolarizantes es la causa del debilitamiento de la respuesta al estímulo tetánico y al tren de cuatro. Se ha concluido que los receptores presinápticos están implicados en el debilitamiento posttetánico porque la a bungarotoxina, un bloqueante postsináptico puro, no lo produce.

La liberación de acetilcolina normalmente disminuye durante la estimulación de alta frecuencia porque los depósitos disminuyen más rápido de lo que pueden reponerse.

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 104 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 del relajante neuromuscular no despolarizante (RMND) acentúa la reducción de la liberación de acetilcolina con estímulos de alta frecuencia produciendo más debilitamiento.

Receptores postsinápticos: el receptor es un pentámero compuesto por 5 subunidades proteicas dispuestas en forma circular que forman un canal iónico en el centro; cada subunidad contiene 4 dominios denominados M1, M2, M3 y M4. El receptor fetal y el extrañional contienen 5 subunidades, mientras que el receptor desarrollado o adulto está formado por dos subunidades.

Sólo las subunidades α 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 α bungarotoxina.

Todas las subunidades tienen una conformación geométrica molecular muy semejante, y vistas en conjunto tienen una estructura en forma de embudo. Cada uno de los dominios tiene forma helicoidal en algunos segmentos, unidos entre sí por cadenas proteicas en forma de asa.

Los dominios M2 de cada una de las 5 subunidades se disponen de tal forma que se unen en el centro del receptor para formar el canal iónico.

El receptor nicotínico de la acetilcolina existe en 3 estados funcionales: cerrado, abierto y desensibilizado; en el estado abierto conduce iones y cuando está cerrado o desensibilizado no los conduce.

Durante el ciclo de transición entre uno y otro estado los receptores, estando en estado de reposo, se unen a dos moléculas de acetilcolina y se isomerizan al estado abierto; si continúa 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 α - ϵ y α - δ . La forma del canal es más amplia en el vestíbulo extracelular y se estrecha hasta tomar dimensiones iónicas en su base.

Los residuos proteicos esenciales para la selectividad iónica se encuentran en las capas más cercanas al extremo que está en contacto con el citoplasma del segmento M2.

La unión de las dos moléculas de acetilcolina con los dos sitios del receptor de las dos subunidades α ocasiona un cambio en la conformación geométrica del receptor, que es responsable tanto de la selectividad por determinados iones como de la apertura de la compuerta del canal después de la unión con el ligando.

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 Na⁺ y K⁺.

CLASES DE BLOQUEO NEUROMUSCULAR

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

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

BLOQUEO NO COMPETITIVO, DESPOLARIZANTE O DE FASE I

El bloqueo despolarizante ocurre cuando dos moléculas de succinilcolina, o bien una de succinilcolina y otra de acetilcolina, se unen a las dos subunidades a 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 (la 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 si 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). Números intermedios indican variantes heterocigotas.

BLOQUEO DUAL, DE FASE II, O POR DESENSIBILIZACIÓN

Se manifiesta como la transformación de un bloqueo de fase I a fase II. Durante la exposición prolongada del receptor a un agonista, tal como la acetilcolina o la succinilcolina, los receptores se desensibilizan y no es posible la apertura del canal.

Si la desensibilización tiene lugar por la administración de succinilcolina a dosis altas, ya sea por bolos repetidos o por infusión, tiene lugar el bloqueo de fase II, que se caracteriza por la prolongación de bloqueo neuromuscular más allá del tiempo previsto para el metabolismo de la succinilcolina, y porque las respuestas musculares al estímulo eléctrico son similares a las del bloqueo no despolarizante.

Lo mismo que éste, puede ser revertido con anticolinesterásicos, pero los efectos de la neostigmina en presencia de actividad atípica de la colinesterasa plasmática son impredecibles y pueden llevar a intensificación del bloqueo.

El bloqueo de fase II puede ser potenciado por los agentes anestésicos inhalatorios. El mecanismo de transición de fase I a fase II está aún en estudio. Este tipo de bloqueo también se observa cuando el paciente presenta actividad atípica de la colinesterasa plasmática.

BLOQUEO COMPETITIVO O NO DESPOLARIZANTE

Este tipo de bloqueo resulta de la administración de un relajante muscular no despolarizante (RMND). El relajante muscular tiene un mecanismo de acción competitivo con la acetilcolina al unirse a una de las

subunidades α 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. Reducen la magnitud del bloqueo neuromuscular no despolarizante los siguientes factores: hiperkalemia, hipertermia, quemaduras de más del 35%, paresia o hemiplejía. (1)

ACTIVADORES DE LOS COLINOCEPTORES E INHIBIDORES DE LA COLINESTERASA.

Los estimulantes de los colinoceptores se clasifican farmacológicamente por su espectro de acción y por su mecanismo de acción.

ESPECTRO DE ACCIÓN DE LOS FÁRMACOS COLINOMIMÉTICOS

Los colinoceptores son miembros de la familia de receptores unidos a proteína G (muscarínicos), o de la familia de receptores de los conductos iónicos (nicotínicos).

Por eso se han desarrollado fármacos, que tienen alto grado de selectividad, de manera que se puede lograr el efecto deseado al mismo tiempo que se evitan o minimizan los efectos adversos.

MECANISMO DE ACCIÓN DE LOS COLINOCEPTORES

Los colinomiméticos pueden actuar directamente uniéndose al receptor y activándolo, o indirectamente al inhibir la acción de la acetilcolinesterasa (la cual hidroliza a la acetilcolina) y así amplificando la acción de la acetilcolina. También puede ser que algunos colinomiméticos actúen al mismo tiempo de forma directa e indirecta como por ejemplo la neostigmine.

I.-FARMACOLOGÍA DE LOS COLINOMIMÉTICOS DE ACCIÓN DIRECTA

Química y farmacocinética: los ésteres de colina, como contienen amonio cuaternario, tienen carga permanente y son relativamente insolubles en lípidos; existen también colinomiméticos que son alcaloides.

Los ésteres de la colina se absorben y distribuyen de manera deficiente en el SNC debido a que son hidrófilos, mientras que los alcaloides colinomiméticos terciarios se absorben bien a través de la gran parte de los sitios de administración.

Farmacodinamia: la unión de agonistas muscarínicos activa el IP₃, la cascada DAG.

El diacilglicerol participa en la apertura de canales de Ca⁺ en el músculo liso, el IP₃ provoca la liberación de Ca⁺ por el retículo endoplásmico y sarcoplásmico.

Los agonistas muscarínicos incrementan la concentración celular de cGMP, disminuyen la activación de la adenililciclase y modulan el aumento en las concentraciones de cAMP.

El principal efecto de la activación del receptor nicotínico es la despolarización de la célula nerviosa o de la placa terminal neuromuscular donde se encuentra el receptor.

Efectos sistémicos en órgano respuesta.

-Esfínter del iris: Contracción (miosis)

-Músculo ciliar: Contracción para la visión cercana.

-Nodo sinoauricular: reducción de la frecuencia (cronotropía negativa).

-Aurículas: reducción de la potencia contráctil (inotropía negativa), reducción en el período refractario.

-Nodo auriculoventricular: ocasiona una reducción de la velocidad de conducción (dromotropía negativa) y un aumento en el período refractario.

-Ventrículos: pequeña disminución de la potencia contráctil.

-Arterias: dilatación; también constricción (efecto directo de dosis altas).

-Venas: dilatación; constricción (efecto directo de dosis altas).

-Músculo bronquial: contracción (broncoconstricción).

-Glándulas bronquiales: estimulación.

-Aparato digestivo: aumento de la motilidad, relajación de esfínteres, estimulación de la secreción.

-Vejiga: provoca contracción del detrusor, relajación del trígono y esfínter.

II.- FARMACOLOGÍA DE LOS COLINOMIMÉTICOS DE ACCIÓN INDIRECTA.

Química y farmacocinética: los inhibidores de la colinesterasa se clasifican en tres grupos químicos:

1) Alcoholes simples con un grupo amonio cuaternario, por ejemplo el edrofonio.

2) Ésteres del ácido carbámico de alcoholes que tienen amonio cuaternario o terciario como por ejemplo la neostigmine.

3) Derivados orgánicos del ácido fosfórico, también llamados organofosfatos como por ejemplo el isoflurofato.

La absorción de los carbamatos cuaternarios en conjuntiva, piel y pulmones es baja ya que su carga permanente los hace insolubles en lípidos; en cambio la fisostigmina, los insecticidas tiofosforados y los organofosfatos se absorben bien en todos los sitios y vías.

Farmacodinamia: estos colinomiméticos ejercen su efecto al inhibir la acetilcolinesterasa y, por tanto, aumentando la concentración de acetilcolina endógena, pero los detalles de esta interacción varía según los tres subgrupos químicos:

1) Estos agentes se unen reversiblemente por uniones electrostáticas y puentes de H⁺, este complejo no tiene enlaces covalentes y por tanto su vida es corta de 2 a 10 minutos.

2) Estas sustancias experimentan hidrólisis en secuencia de dos pasos como la acetilcolina, pero el enlace covalente de la enzima "carbamoilada", es mucho más resistente al segundo proceso de hidratación, y este paso se prolonga entre 30 minutos a 6 horas.

3) Estos agentes también experimentan enlace inicial e hidrólisis por la enzima, esto da lugar a un sitio activo "fosforilado" que es en extremo estable y se hidroliza en agua a velocidades muy bajas cientos de horas.

Después este complejo enzimático fosforilado experimenta un proceso que se llama "envejecimiento", cuando esto ocurre, el complejo es aún más estable; por eso se lo llama también inhibidores irreversibles.

Efectos sistémicos en órgano respuesta:

- **Sistema nervioso central:** activación difusa del EEG y una respuesta subjetiva de alerta.
- **Sistema cardiovascular:** se producen los efectos cronotrópicos, dromotrópicos, e inotrópicos negativos y el gasto cardiaco disminuye.
- **Unión neuromuscular:** produce un aumento en la fuerza de contracción en especial de los músculos debilitados por agentes bloqueadores.

III.- FARMACOLOGÍA CLÍNICA DE LOS COLINOMIMÉTICOS

Aplicaciones clínicas:

Ojos: la pilocarpina es la más utilizada en la actualidad para bajar la presión intraocular ocasionada por glaucoma; también se usa para tratar la esotropía acomodativa (estrabismo ocasionado por error hipermetrópico de acomodación) en niños pequeños.

Aparato digestivo y urinario: el betanecol y la neostigmine son los fármacos más utilizados para tratar la depresión de la actividad del músculo liso sin obstrucción como en los casos de ilioparalítico postoperatorio, megacolon congénito y retención urinaria o atonía de la vejiga postoperatoria o daño de la médula espinal.

Unión neuromuscular.- Usualmente se realizan tratamientos con neostigmine, piridostigmina o ambenonio, para tratar la miastenia gravis que es una enfermedad autoinmunitaria y que tiene como síntomas característicos la debilidad y fatigabilidad del músculo esquelético, ptosis,

diplopía, dificultad para hablar y deglutir. El edrofonio se emplea a veces como prueba para diagnosticar miastenia.

Corazón: el edrofonio se usaba antes para el tratamiento de las taquiarritmias supraventriculares, en especial la taquicardia supraventricular paroxística; en la actualidad el edrofonio se reemplazó por fármacos como verapamil y diltiacem que son bloqueadores de los canales de calcio y adenosina.

Intoxicación por antimuscarínicos: en intoxicación por ejemplo con atropina o antidepresivos tricíclicos en exceso en intentos de suicidio, que producen bloqueo muscarínico grave, produciendo arritmias y alteraciones de la conducta, en estos casos, se utiliza una carga mayor de un inhibidor de la colinesterasa para revertir el efecto competitivo que produce el agente tóxico.

TOXICIDAD

a).-Estimulantes muscarínicos de acción directa, la pilocarpina y los ésteres de la colina en dosis excesivas, producen náuseas, vómitos, diarrea, salivación, diaforesis, vasodilatación cutánea y constricción bronquial. (hongo amanita).

b).-Estimulantes nicotínicos de acción directa:

-La intoxicación aguda por nicotina pura, produce convulsiones y puede avanzar a coma y paro respiratorio, también produce hipertensión y arritmias cardíacas.

-La intoxicación nicotínica crónica, la produce el fumar tabaco, esto contribuye al elevado riesgo de padecimiento vascular y de muerte coronaria súbita, así como úlceras pépticas.

c).- Inhibidores de la colinesterasa, la fuente principal de este tipo de intoxicaciones son los pesticidas agrícolas y domésticos, entre los signos dominantes vemos: miosis, salivación, diaforesis, constricción bronquial, vómito, diarrea y bloqueo neuromuscular despolarizante.

La administración de atropina por vía parenteral, oral, entre otros de acuerdo al caso, en dosis y frecuencia que se requiera es una de las medidas terapéuticas utilizadas para revertir y controlar los efectos de las cantidades tóxicas de colinomiméticos.

NEOSTIGMINE.

La neostigmine ionizada en el plasma se une al centro activo de la acetilcolinesterasa mediante un enlace carbamil éster, hidrolizándose más lentamente que la acetilcolina. Además induce bloqueo de los canales lentos de potasio en las terminaciones nerviosas motoras incrementando la liberación de neurotransmisor.

Bajas concentraciones de neostigmine entorpecen la transmisión neuromuscular al causar despolarización transitoria de la placa terminal, mientras que altas concentraciones inducen desensibilización y bloqueo directo del canal del receptor de placa terminal, probablemente en su configuración abierta induciendo potenciación paradójica del bloqueo neuromuscular (BNM) (6).

La neostigmine aumenta la amplitud de los potenciales de placa terminal en miniatura a nivel presináptico y sobre todo postsináptico, con recuperación de la amplitud normal en 45-60 minutos, lo cual sugiere un efecto directo de la neostigmine sobre la placa terminal.

En el músculo modifica su actividad espontánea, los potenciales de acción (debido a diferentes modos de liberación de acetilcolina en cada tipo de músculo) e interviene en el mecanismo de paso de calcio al miocito cuando se activa el receptor colinérgico nicotínico postsináptico. Posiblemente también actúe sobre los canales iónicos de los receptores postsinápticos muscarínicos (6) (7) (30).

Efectos secundarios.

- Retención urinaria postquirúrgica.
- Broncoespasmo e incremento de secreciones de la vía aérea.

- Fallo respiratorio (parálisis neuromuscular o depresión centros medulares).
- Bradicardia, bradiarritmias e hipotensión arterial por descenso del gasto cardíaco y menos frecuentemente taquicardia paroxística sinusal y síncope.
- Reducción tono del esfínter esofágico inferior.
- Incremento de la contractilidad y secreciones gástricas.
- Riesgo de regurgitación en pacientes sanos.
- Aumento de la motilidad muscular rectal (riesgo de dehiscencias de las anastomosis intestinales)
- Obstrucción funcional colorrectal por reversión paradójica del gradiente de motilidad en el postoperatorio de histerectomías.
- Mayor incidencia de náuseas y vómitos.
- Estimulación de la secreción de hormona de crecimiento y de aldosterona.
- Incremento del umbral doloroso después de su administración (espinal o sistémica).
- La sensibilidad a los efectos centrales de la neostigmine varían dramáticamente entre individuos sanos, lo cual podría explicar la fisiopatología de los trastornos afectivos de las personas con hipersensibilidad colinérgica (7) (29).

ANTICOLINÉRGICOS

El grupo de fármacos que estudiaremos esta clase actúan en el nivel uno es decir a nivel del órgano y son los llamados fármacos anticolinérgicos o antimuscarínicos y a estos fármacos se los define como aquellos que bloquean la acción muscarínica de la acetilcolina (Ach) es decir son los que inhiben la función del sistema parasimpático.

Hay dos Fármacos anticolinérgicos que son alcaloides naturales (plantas), el más importante, por su uso en clínica, es atropina que viene de la atropa belladonna. El otro alcaloide de importancia es la escopolamina

Datos históricos.

El efecto del preparado de atropa belladonna se conoce desde hace mucho tiempo, la historia cuenta que en la época del imperio romano las damas de sociedad se ponían destilado de esta planta para producirse midriasis y verse más bonitas, de ahí el nombre belladonna (chiquillas, ya saben: para la próxima fiesta hay que puro ponerse atropina aunque no vean nada como por una semana).

La atropina como tal se logró sintetizar en el año 1850 y hasta nuestros días se continúa su uso en clínica. En Chile existen algunas plantas que tienen atropina, como el chamico, que es una planta de flor amarilla que existe en el sur, o el floripondio; la ingestión de este tipo de plantas produce intoxicación atropínica.

ATROPINA.

Características.

- No presentan carga eléctrica.
- Se absorben bien por la vía oral.
- Se distribuyen muy bien, pasan al sistema nervioso central (SNC), y penetran muy bien la conjuntiva ocular.

Todos los fármacos anticolinérgicos tienen el mismo mecanismo de acción y los mismos efectos farmacológicos que la atropina por lo que se le describe como representante de todo este grupo.

MECANISMO DE ACCIÓN: la atropina es un fármaco capaz de bloquear la acción del sistema parasimpático gracias a dos características farmacodinámicas que son importantes:

- Su afinidad por los receptores muscarínicos es mayor que la de la acetilcolina. Por lo tanto, la Atropina va a competir con la acetilcolina endógena por ocupar estos receptores y es la atropina quién los va a ocupar.
- La atropina tiene afinidad específica por los receptores muscarínicos, no tiene afinidad por los receptores nicotínicos ni neuronales ni musculares.
- La atropina sólo se une a los receptores muscarínicos, pero ella no puede estimularlos ya que carece de actividad intrínseca (actividad intrínseca)
- Por lo tanto la molécula de atropina en sí misma no tiene ningún efecto en los órganos inervados por el parasimpático, los efectos que nosotros observamos son consecuencia de que la atropina, al unirse a los receptores muscarínicos impide la acción de los de la acetilcolina. en esos receptores.

De esto se deduce que la acción de los anticolinérgicos depende fundamentalmente del tono parasimpático existente en el momento en que comienzan a actuar estos fármacos.

Este mecanismo de acción de la atropina se denomina antagonismo competitivo reversible. Es reversible porque el antagonismo desaparece si nosotros logramos aumentar la concentración de acetilcolina en la zona.

Como ya se ha dicho en otras clases los receptores muscarínicos se dividen en tres subtipos: M1, M2 y M3, pero lo importante es que esta clasificación se debe a la existencia de tres fármacos anticolinérgicos que tienen afinidad específica por cada uno de estos receptores:

M1 Pirenzepina

M2 Metoctramina

M3 Hexahidrosiladifenidol (HH Sid)

De estos tres fármacos anticolinérgicos, la pirenzepina es el único que se utiliza en clínica.

Con respecto a la atropina, la escopolamina y los anticolinérgicos sintéticos, estos tienen igual afinidad por los tres subtipos de receptores muscarínicos

ACCIONES FARMACOLÓGICAS DE LA ATROPINA:

Sistema nervioso central.

En dosis terapéuticas, existen diferencias entre las acciones de la atropina y la escopolamina ya que en estas dosis la atropina tiene una leve acción central que apenas se nota (produce una leve excitación), en cambio la escopolamina produce sedación a nivel del SNC, lo cual se manifiesta en el paciente como somnolencia.

Los anticolinérgicos se usan principalmente por sus acciones periféricas, no por sus acciones centrales, por lo tanto en el uso clínico se tiende a preferir a la atropina ya que ella tiene acción periférica y mínimos efectos centrales.

Los efectos en dosis tóxicas tienen importancia en la intoxicación atropínica, sin embargo la intoxicación atropínica, a diferencia de la intoxicación por órganos fosforados, es más benigna, rara vez produce la muerte, pero en una primera etapa producirá excitación con delirios y alucinaciones, a la que puede seguir depresión y luego coma.

Los anticolinérgicos a nivel central, y en dosis terapéuticas produce una disminución del temblor muscular de la enfermedad de Parkinson. Esto ocurre porque en los ganglios basales del cerebro hay actividad de neuronas dopaminérgica que son inhibitorias, al mismo tiempo existen neuronas colinérgicas que son excitatorias. En el individuo normal existe un balance entre estas dos actividades, excitatoria e inhibitoria.

En la enfermedad de Parkinson hay un desbalance entre estas dos actividades ya que hay destrucción de neuronas dopaminérgicas.

Antiguamente el Parkinson se trató con anticolinérgicos para disminuir el predominio de la actividad colinérgica. Actualmente el tratamiento básico de la enfermedad de Parkinson es con agonistas dopaminérgicos o con precursores de la dopamina como la l-dopa y los fármacos anticolinérgicos sólo se utilizan como coadyuvantes, sin embargo no se utiliza ni la atropina ni la escopolamina.

Otra acción de los anticolinérgicos es la de evitar el vómito y el mareo provocado por el movimiento conocido como cinetosis. Esta acción se produce por que estos fármacos bloquean la acción colinérgica a nivel de los núcleos vestibulares.

En estos casos los anticolinérgicos se dan en forma profiláctica, es decir, antes de que la persona viaje y el más eficaz para combatir la cinetosis es la escopolamina, la cual se puede administrar por vía oral, parenteral o en parches transdérmicos.

A nivel del ojo, la atropina produce midriasis, ya que relaja el músculo circular del iris, bloqueando el tono parasimpático de este músculo. La midriasis que se produce es muy grande y esto lleva a que el paciente tenga fotofobia.

Esta dilatación pupilar se utiliza para realizar el examen de fondo de ojo. La acción de la atropina destilada en el ojo durará entre 7 a 12 días, esto debido a que la atropina se fija al pigmento del iris.

También la atropina produce aumento de la presión ocular especialmente en pacientes con glaucoma de ángulo estrecho, por lo que en estos casos estaría contraindicada, ya que su acción midriática hace que el iris se repliegue hacia el ángulo iridio-corneal obstruyendo el drenaje del humor acuoso (en un paciente normal la atropina no aumenta la presión ocular, pero sí puede precipitar el cuadro de glaucoma en pacientes predispuestos).

Otra acción de los anticolinérgicos en el ojo, es que producen cicloplejía, es decir, una parálisis de la acomodación del cristalino producida porque los anticolinérgicos bloquean el tono normal de la contracción ciliar que es mediada por el parasimpático.

Este músculo se queda permanentemente relajado lo que impide la acomodación del cristalino para la visión cercana apareciendo visión borrosa.

Por último los anticolinérgicos producen sequedad ocular porque ellos disminuyen la secreción lagrimal.

SISTEMA CARDIO-VASCULAR:

a) Taquicardia: los anticolinérgicos aumentan la frecuencia cardíaca porque bloquean los receptores muscarínicos tipo M2 del nódulo sinusal, con esto se anula la acción del vago en el corazón y queda predominando la acción del simpático.

Esta taquicardia va a ser mucho más importante en el adulto joven ya que ellos tienen un predominio del tono vagal, en cambio, en el recién nacido y el anciano el tono vagal no es de mucha importancia por lo que el aumento de la frecuencia cardíaca no será tan serio.

b) Evita varios tipos de bradicardia refleja vagal como por ejemplo, los reflejos vagales que ocurren por la manipulación quirúrgica de órganos viscerales como el peritoneo. Por esta razón, la atropina se administra antes de la inducción anestésica.

A veces se prefiere en estos casos el uso de la escopolamina ya que esta produce sedación a nivel central lo que es favorable en la inducción anestésica. Esta acción de los anticolinérgicos también se debe al bloqueo de los receptores M2.

c) Acción escasa y variable en los vasos sanguíneos: ya que los vasos prácticamente carecen de inervación parasimpática.

d) Dosis tóxica: la atropina produce vasodilatación cutánea de las áreas de rubor, esto se conoce como rubor atropínico y sirve para diagnosticar la intoxicación por atropina.

SISTEMA RESPIRATORIO:

a) Broncodilatación: sirve para tratar las bronquitis obstructivas, sin embargo, todos los anticolinérgicos, salvo por el bromuro de ipatropio, tienen un efecto negativo ya que ellos inhiben el movimiento ciliar del epitelio bronquial, lo cual es nocivo en las enfermedades respiratorias porque se detiene la movilización de las secreciones y ellas se quedan ahí obstruyendo la vía respiratoria.

El bromuro de ipatropio es el anticolinérgico a elección en las bronquitis crónicas, pero se utiliza sólo por vía tópica, en aerosol o nebulizaciones.

b) Disminución de la secreción bronquial faríngea, nasal y salival: esta acción es útil para prevenir el exceso de secreciones que se producen durante la anestesia general, ya que estos productos son muy irritantes. En estos casos se da atropina o escopolamina como premedicación anestésica.

SISTEMA GÉNITO-URINARIO:

Disminuye el tono y la contracción vesical y de los uréteres: Esta acción de la atropina favorece la retención urinaria y en la intoxicación atropínica se producirá un globo vesical. La atropina está contraindicada en los cuadros de uropatía obstructiva.

SISTEMA GASTRO-INTESTINAL:

a) Disminuye el tono y el peristaltismo del estómago, con lo que se retarda la velocidad del vaciamiento gástrico.

b) Disminuye el tono y el peristaltismo intestinal.

Por esta acción la atropina se utiliza en cuadros patológicos que cursan con espasmos o cólico intestinal como las diarreas.

c) Disminuye el tono de la vesícula biliar y de las vías biliares, por lo que se utiliza atropina para tratar cólico biliar.

Para sus usos como antiespasmódicos, la atropina se utiliza sola o asociada a analgésicos o relajadores directos del músculo liso como es la papaverina. En los servicios de urgencia existe atropina asociada a otros dos fármacos (DAP)

d) Disminuye la secreción salival.

e) Disminuye la secreción gástrica ácida. Estos fármacos fueron los primeros en ser utilizados en el tratamiento de la úlcera péptica, pero no son muy eficaces ya que en los pacientes ulcerosos no cumplían el tratamiento.

Lo que ocurre es que la sensibilidad a la atropina cambia en los distintos órganos y para bloquear la secreción gástrica se necesita una dosis muy grande y por ende, con muchos efectos colaterales.

En la intoxicación por atropina puede haber hipertermia que no responde a antipiréticos, conocida como fiebre atropínica (por la parálisis de las glándulas sudoríparas).

USOS CLÍNICOS DE LA ATROPINA.

- Evitar reflejos cardiovasculares vagales.
- Situaciones de hiperactividad gastrointestinal, como el colon irritable.
- Cólicos renales (acción antiespasmódica de la atropina en vejiga y uréteres, pero es una acción débil por lo que se utiliza como fármaco de segunda línea ya que el analgésico a elección es el potente ketoprofeno).
- Premedicación anestésica.
- Aplicación oftálmica.
- Intoxicación por anticolinesterasa u hongos con muscarina.

En sistema gastrointestinal.

También existen anticolinérgicos sintéticos usados por sus acciones antiespasmódicos. Aquí tenemos a un grupo que se utiliza por su acción como relajante del músculo liso digestivo, ya que bloquea a los receptores nicotínicos ganglionares y a los muscarínicos. Esto potencia la acción relajante de los anticolinérgicos a nivel de los plexos mientéricos.

Estos anticolinérgicos sintéticos son derivados de un nitrógeno cuaternario, es decir tienen carga eléctrica, aunque se administran por vía oral en altas dosis para que puedan ser absorbidos.

Entre ellos tenemos a la anisotropina, al clidimio y al glicopirrolato. Estos fármacos, por su nitrógeno cuaternario, no pasan al SNC, y dentro de sus reacciones adversas tenemos, que por el hecho de bloquear los receptores nicotínicos del ganglio simpático, producirán hipotensión postural, más conocido como ortostatismo.

Otro grupo de fármacos que se utiliza en el tracto digestivo y urinario, son las aminas terciarias, que no tienen carga eléctrica y que tendrían una acción selectiva por el músculo liso gastrointestinal y del aparato urinario.

La acción anticolinérgico de estos fármacos es débil, pero a ella se suma la acción de relajantes directos del músculo liso. Dentro de ellos tenemos a la dicitlomina y a la oxibutinina, que tiene una fijación exclusiva a nivel del tracto urinario. No tienen efecto central.

ATRACURIUM.

El besilato de atracurio es un relajante muscular del tipo de las benzilisoquinolinas con duración de acción intermedia. Experimenta un extenso metabolismo seguido a la inyección intravenosa, con menos del diez por ciento excretado sin cambios en la orina. 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 atracurium y cis-atracurium. La hidrólisis éster es mediada por esterases 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 atracurium 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.

La terminación del efecto bloqueador neuromuscular no depende de metabolismo ni eliminación hepática o renal. Su duración de acción, en consecuencia, no es afectada por alteraciones en las funciones hepática, renal o circulatoria. Las pruebas con plasma de pacientes con bajos niveles de colinesterasa, muestran que la inactivación de atracurium no es afectada (no depende de la actividad de la colinesterasa).

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

La farmacocinética del atracurium en el hombre es lineal en dosis en el rango de 0.3 a 0.6 mg/kg. La vida media de eliminación es de aproximadamente 20 minutos.

El antagonismo que provoca el atracurium es inhibido y el bloqueo revertido por inhibidores de la acetilcolinesterasa, como la neostigmine, el edrofonio y la piridostigmina.

Como ocurre con otros agentes no despolarizantes, al aumentar la dosis, el tiempo para iniciar su efecto se reduce y la duración de su acción se prolonga.

La DE95 (dosis requerida para producir el 95% de supresión de la respuesta muscular a la espiga, con anestesia balanceada) ha sido en promedio de 0.23 mg/kg en diversos estudios, la dosis inicial de 0.4 a 0.5 mg/kg peso, generalmente produce un bloqueo neuromuscular máximo entre 3 a 5 minutos después de la aplicación de la inyección, con condiciones para intubar de excelentes a buenas dentro de los primeros 2 a 2.5 minutos en la mayoría de pacientes.

La recuperación del bloqueo neuromuscular es factible que se inicie a los 20 a 35 minutos después de la inyección. Bajo anestesia balanceada, la recuperación al 25% del control se alcanza a los 35 a 45 minutos después de la inyección; la recuperación al 95% usualmente se completa a los 60-70 minutos.

En común con otros agentes bloqueadores neuromusculares no-despolarizantes, se puede esperar mayor sensibilidad al atracurium en los pacientes con miastenia gravis, otras formas de enfermedad neuromuscular y desequilibrio electrolítico severo. En común con otros agentes despolarizantes, puede aparecer resistencia en pacientes con quemaduras.

Estos pacientes requieren dosis mayores, dependiendo del tiempo transcurrido desde la quemadura y el grado de la extensión de ésta.

Pacientes de la UCI: cuando se administra atracurium a animales de laboratorio en dosis elevadas, la laudanosina, un metabolito del atracurium, se ha asociado con hipotensión transitoria y en algunas especies con efectos excitatorios cerebrales. Aunque se han visto crisis en pacientes de la UCI

que reciben atracurium, no se ha establecido una relación causal con la laudanosina (1) (27) (28).

INTERACCIONES

Puede aumentar por el uso concomitante de anestésicos inhalados, como el halotano, isoflurano y enflurano. En común con otros agentes bloqueadores neuromusculares no despolarizantes, la magnitud y/o la duración del bloqueo no despolarizante, puede aumentar como consecuencia de interacciones con.

Antimicrobianos: aminoglucósidos, polimixina, espectinomicina, tetraciclinas y clindamicina.

Antiarrítmicos: propranolol, bloqueadores de Ca, lidocaína, procainamida y quinidina.

Diuréticos: furosemida y posiblemente manitol, diuréticos tiazídicos y acetazolamida.

Sulfato de magnesio, ketamina, sales de litio, trimetofán y el - hexametonio.

Raramente ciertas drogas pueden agravar la miastenia gravis latente o bien inducir un síndrome miasténico y se podría desarrollar mayor sensibilidad al atracurium.

Es posible que el inicio del bloqueo neuromuscular no despolarizante se prolongue y el inicio del bloqueo se acorte en pacientes tratados crónicamente con anticonvulsionantes.

Un agente despolarizante como el clorhidrato de suxametonio no debe administrarse para prolongar el efecto de bloqueo neuromuscular de agentes no despolarizantes como el atracurium, y puede resultar en un bloqueo complejo y prolongado, difícil de revertir con agentes anticolinesterasa. (1) (24) (25).

Antibióticos: los antibióticos que potencian el bloqueo neuromuscular son estreptomicina, 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 (22) (23).

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 Ca^{2+} a la terminal nerviosa.

Diuréticos: la furosemida tiene efectos de acuerdo con la dosis; a dosis bajas inhibe las proteinkinasa y a dosis altas inhibe la fosfodiesterasa. El aumento del Ca^{2+} en la terminal nerviosa es mediado por la fosforilación del canal dependiente del AMPc, por tanto, los inhibidores de la

fosfodiesterasa aumentan la liberación de acetilcolina y antagonizan el bloqueo competitivo.

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

Las tiazidas y el ácido etacrínico también potencian los efectos de los relajantes musculares, posiblemente por la alteración del volumen de distribución y el balance electrolítico secundario a la diuresis (1) (3).

El magnesio es un catión intracelular esencial para el funcionamiento celular y, específicamente para el mecanismo de la contracción muscular. Esta forma parte de la bomba de membrana que mantiene la excitabilidad eléctrica de las células musculares y nerviosas.

Específicamente, regula la liberación presináptica de acetilcolina en las terminaciones nerviosas, activa la fosfatasa alcalina y es un cofactor esencial en la fosforilación oxidativa. En el músculo, el calcio actúa como estimulante y el magnesio como relajante.

Algunos autores explican que en presencia de altas concentraciones de magnesio, pocos iones de calcio se unen a las vesículas que contienen acetilcolina; por lo tanto, disminuiría la liberación de acetilcolina en el nervio terminal.

Además, postsinápticamente los iones de magnesio podrían competir con los iones de calcio para la activación de sitios donde la miosina ATPasa es necesaria para la excitación-contracción, de tal manera que por estas razones se prolongaría la velocidad del inicio de acción.

Mejora clínicamente las condiciones de intubación endotraqueal; pero prolongó la duración del bloqueo neuromuscular (2) (21).

MONITOREO DEL BLOQUEO NEUROMUSCULAR

El monitoreo de la función neuromuscular tiene las siguientes utilidades: (a) administración de la dosis óptima individual de relajantes musculares y sus antídotos, (b) administración de estos medicamentos en el momento adecuado e identificar el momento de revertir su acción, (c) identificación del tipo de relajante en caso de bloqueo residual.

Por tanto, se evita la sobredosis, se previene el riesgo de subdosificación que puede ser de graves consecuencias en neurocirugía o en cirugía de cámara anterior del globo ocular abierta, entre otras, permite administrar el anticolinesterásico en el momento adecuado, se utiliza menor cantidad de medicamento, se evita el riesgo de relajación prolongada, y en consecuencia la recuperación es más rápida.

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

El examen clínico debe incluir:

- Apertura ocular.
- Reflejos laríngeos y rechazo al tubo endotraqueal.
- Fuerza al apretar la mano del anesthesiólogo durante 5 a 10 segundos.
- Capacidad para levantar activamente la cabeza.
- Profundidad de la inspiración forzada.
- Efectividad de la tos.

- Cuantificación de la presión negativa inspiratoria al ocluir la entrada de gas al balón; ésta debe ser al menos de 20 cm de H₂O
- Calidad de los movimientos ventilatorios: deben ser suaves, efectivos, sin jadeos.
- Presión de CO₂ en gas espirado.

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

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

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

Aunque existe un gran interés en monitorizar la función neuromuscular, el uso de un estimulador nervioso durante la anestesia es más una excepción que una regla en muchos departamentos de anestesia.

El único método digno de confianza para el monitoreo de la función neuromuscular es la estimulación de un nervio periférico accesible y la medición de la respuesta evocada del músculo esquelético inervado por ese nervio. En contraste a los movimientos voluntarios, las respuestas evocadas no requieren la cooperación del paciente.

El grupo muscular mejor estudiado es aductor del pulgar (AP), aunque no es representativo con el resto de la musculatura, diafragma, musculatura aductora laríngea, éstos músculos son más resistentes a los efectos de los bloqueadores neuro-muscular no despolarizantes (BNMND), tienen un comienzo de acción (CA) y un recobro más rápido que el AP.

En la práctica habitual, no es necesario medir directamente el grado de parálisis de los diferentes grupos musculares. El grado de parálisis puede ser bien cuantificado por la valoración de la respuesta del AP. El hecho que haya tos cuando no exista respuesta al AP, no es un fallo de la monitorización, es un reflejo de la respuesta diferente de los distintos grupos musculares al bloqueador neuromuscular (BNM).

En la práctica habitual muchos anestesiólogos trabajan con evaluación táctil y visual del grado del bloqueo neuromuscular por medio de la estimulación de los nervios periféricos.

Si bien se trata de un procedimiento sencillo, a este método le falta precisión, ya que la interpretación de las respuestas es subjetiva.

Esta evaluación puede ser medida con métodos de registro, tales como mecanomiografía (tensión muscular evocada), electromiografía (potencial de acción muscular) y aceleromiografía (aceleración del pulgar).

También es importante la ayuda de los datos clínicos, fundamentalmente en el recobro, que incluyen apretar la mano, levantar la

cabeza, capacidad de sacar la lengua, parámetros respiratorios. Debido a la potencial morbilidad asociada con bloqueos neuromusculares residuales, la monitorización perioperatoria de la función neuromuscular es esencial (19) (20).

Ventajas del uso rutinario de un estimulador nervioso.

Primero ayuda a conseguir relajación óptima según la sensibilidad individual de cada paciente y segundo reduce la posibilidad de bloqueo residual en el postoperatorio. Evitando la pérdida de tiempo causada por la sobrecurarización y la posibilidad de no reversión farmacológica del bloqueo, disminuyendo la incidencia de náuseas y vómitos postoperatorios.

1. Durante la inducción, el CA del bloqueo neuromuscular es importante, sin embargo el CA de los BNM varía en los diferentes pacientes. El estimulador hace posible determinar el exacto CA en el paciente. También es una guía para el momento oportuno de la intubación.

2. La sensibilidad de los pacientes a los BNM varía de una forma importante (variabilidad interindividual). También la necesidad de los BNM es diferente según el tipo de intervención. Con el neuroestimulador es posible ajustar el grado de bloqueo exactamente a las necesidades del paciente.

3. Durante el período de cirugía, cuando existe un grado profundo de bloqueo neuromuscular, puede ser difícil estimar la intensidad de la parálisis, debido a que los agentes halogenados, anestésicos intravenosos, pueden interferir con su evaluación clínica.

4. Durante el recobro, el neuroestimulador nos ayuda en la determinación del momento ideal para la reversión farmacológica y la consiguiente extubación de la tráquea.

5. La monitorización nos permite diagnosticar una posible curarización residual en la sala de reanimación. (4) (18).

Principios de la estimulación nerviosa periférica

La función neuromuscular se monitoriza mediante la evaluación de la respuesta del músculo a los estímulos eléctricos supramáximos de un nervio motor periférico. El axón de una fibra nerviosa responde a la estimulación eléctrica según la ley del todo o nada. Por el contrario, la respuesta de todo el músculo depende del número de fibras musculares activadas. Después de la administración de un BNM, la respuesta del músculo disminuye paralelamente con el número de fibras bloqueadas. La reducción de la respuesta durante la estimulación constante refleja el grado de bloqueo neuromuscular.

Durante una estimulación nerviosa la fuerza muscular aumenta progresivamente conforme se va incrementando la intensidad suministrada, hasta alcanzarse una meseta en el momento en que quedan estimulados todos los axones. Se alcanza entonces la intensidad supramáxima y la respuesta muscular no sigue aumentando aunque se incremente la intensidad del estímulo. La corriente requerida para conseguir la máxima fuerza de contracción es la corriente supramaximal. Esta intensidad puede variar dependiendo de los nervios y de los pacientes; tiene un valor de 40 a 55 mA para el nervio cubital. Normalmente se elige una intensidad que supera en un 10% a este umbral para garantizar una estimulación estable a lo largo del tiempo. Una corriente de al menos 65mA se requiere normalmente para producir una estimulación supramaximal en todos los pacientes.

El estímulo supramáximo duele, esto no es un problema durante la anestesia, pero durante la recuperación el paciente puede estar lo suficientemente despierto como para experimentar molestias ante la estimulación nerviosa. Por tanto, algunos autores han propuesto que se empleen intensidades de estimulación submáximas (20-25 mA) en particular durante la fase de despertar, ya que estos valores son menos dolorosos.

Pero este tipo de estimulación es muy imprecisa y variable para poder recomendarlo de forma rutinaria. Helbo-Hansen recomiendan usar estímulos de 25 mA superiores al umbral de estimulación inicial, para precisar el debilitamiento, ya que la seguridad de la valoración del tren de cuatro (TDC) se reduce con corrientes de estimulación bajas.

Por tanto, siempre que sea posible, deberá utilizarse la estimulación supramáxima con el fin de asegurar la activación de todos los axones del nervio. Para conseguir esto es imprescindible que el estimulador desarrolle una intensidad no menor de 50-60 mA por impulso, en todas las frecuencias del impulso.

El umbral inicial para la estimulación (the initial threshold for stimulation ITS) se consigue con la corriente mínima requerida para producir la primera contracción visible del pulgar. El ITS puede ser usado para estimar la corriente necesaria para la estimulación supramaximal: provee de un mínimo de 20 mA, la estimulación supramaximal del nervio cubital puede ser asegurada si la corriente liberada es igual a 2.75 veces el ITS.

El carácter de la forma de la onda producida por el impulso eléctrico y la duración del estímulo son también importantes. El impulso debe ser monofásico y rectangular (una onda cuadrada) ya que un impulso bifásico puede causar una descarga de potenciales de acción en el nervio (estímulo repetitivo). La duración óptima del pulso es de 0.2-0.3 ms.

Un pulso que supere 0.5 ms puede estimular directamente el músculo o producir disparos repetitivos (una misma estimulación puede generar dos potenciales de acción). En este caso la duración del impulso excede el período refractario del nervio. Epstein 196, después de que un nervio ha sido despolarizado para producir un potencial de acción (PA), es resistente a estimulaciones posteriores por un período de 0.5-1 ms, es el período refractario.

Debe ser de corriente constante, debido a que la corriente es el factor determinante de la estimulación neuronal. Por definición, un estimulador de corriente constante suministra la corriente seleccionada, independiente de cualquier variabilidad en la resistencia entre los electrodos, como cambios en la temperatura de la piel. Es así como un buen estimulador debe ser capaz de variar su voltaje ante diferentes resistencias, para desarrollar una corriente constante (4) (17).

El neuroestimulador

La estimulación a una corriente constante es preferible a la estimulación a un voltaje constante, ya que la corriente es la que determina la estimulación nerviosa. Además, por razones de seguridad, la estimulación nerviosa debe ser regida por baterías, incluir un comprobador de baterías y ser capaz de generar 60-70 mA, pero no más de 80 mA. Durante el enfriamiento, la resistencia de la piel puede aumentar hasta aproximadamente 5 KW. El aumento de la resistencia de la piel puede producir que la corriente suministrada al nervio descienda por debajo de su nivel supramáximo provocando un descenso de la respuesta frente al estímulo. Como resultado de ello, el anestesiólogo puede valorar de forma errónea el grado de bloqueo neuromuscular. Por tanto y de forma ideal, el neuroestimulador debe llevar incorporado un sistema de calentamiento o una pantalla del nivel de corriente que alerte al usuario cuando la corriente seleccionada no se esté aplicando al nervio.

El neuroestimulador ideal debe tener además otras características. Debe indicar la polaridad de los electrodos, además el aparato debe ser capaz de suministrar los siguientes modos de estimulación: TDC, estimulaciones de contracción simple a 0.1 Hz y 1.0 Hz y estimulación tetánica a 50 Hz. Debe llevar un sistema cronológico que facilite el recuento postetánico. El estímulo tetánico debe durar 5 segundos y debe ser seguido 3 segundos después por el primer estímulo postetánico.

Electrodos de superficie.

La resistencia del electrodo a la piel disminuye con el mayor tamaño del área conductiva del electrodo. Sin embargo, con un área grande de superficie puede ser difícil o imposible obtener una estimulación supramaximal, debido a que no puede ser obtenida suficiente densidad de corriente en el tejido del nervio, situado por debajo del electrodo estimulante. Por el contrario un electrodo con una pequeña área de superficie conductiva puede ayudar a solucionar este problema, debido a que es prevenido el exceso de corriente distribuida (4) (11) (16).

Desafortunadamente el monitoreo de la relajación muscular no es una práctica usual en la anestesiología clínica a pesar de que existen diferentes patrones de estimulación empleados en la vigilancia del efecto farmacológico de estas drogas sobre la placa neuromuscular.

PATRONES DE ESTIMULACIÓN NERVIOSA

Tiempo de instauración del bloqueo máximo (IBM): es el tiempo que transcurre entre la inyección del relajante muscular y la abolición de las sacudidas (twitch) hasta un 10% o menos. Su valor es determinado en segundos.

Tiempo de eficacia clínica (TEC): abarca el tiempo desde la inyección del medicamento y la recuperación del 25 % de la altura control del "twitch" y se expresa en minutos.

Índice de recuperación (IR 25-75): es el tiempo requerido para que la altura del twitch asciende del 25 % al 75 %. Su unidad de medida es en minutos.

Tiempo de duración total (TDT): tiempo transcurrido desde la inyección de la droga y la recuperación del 90 % de la altura del twitch inicial, sin administrar nuevas dosis. Su valor se expresa en minuto (8) (10) (15).

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).

Estimulación con tren de cuatro (Test curarización residual)

El TDC sigue siendo el método estándar para la monitorización neuromuscular. En 1971, Ali et al publicaron que cuando cuatro estímulos eran producidos en intervalos de 0.5 segundos había un progresivo debilitamiento de las respuestas sucesivas en sujetos curarizados y que la magnitud del debilitamiento dependía del grado de curarización.

Este método de estimulación se basa en la observación de que el aumento en la frecuencia de los estímulos provoca una fatiga muscular secundaria a una disminución de la liberación de acetilcolina con cada impulso en caso de bloqueo no despolarizante.

Se ha optado por una frecuencia de 2 Hz, ya que permite observar fácilmente las respuestas y, al mismo tiempo, una fatiga tan importante como la que se observa con frecuencias superiores. Con esta frecuencia bastan cuatro estimulaciones, ya que la fatiga muscular alcanza su grado máximo a partir de la cuarta.

En la estimulación nerviosa con tren de cuatro (TDC) se aplican cuatro estímulos supramáximos con un intervalo de 0.5 segundos a una frecuencia de (2 Hz), (cuatro estímulos en dos segundos). Con una duración individual de cada estímulo de 0.2 mlsq.

Cuando se aplica de forma continua, cada grupo de tren de estímulos se repite cada diez, doce, quince, o veinte segundos (para evitar debilitamiento). Cada estímulo de tren provoca la contracción muscular y la disminución de la respuesta aporta la base para la evaluación. Esto es, dividiendo la amplitud de la cuarta respuesta entre la amplitud de la primera respuesta obtenemos el cociente TDC ($T4/T1$). En la respuesta control (la respuesta obtenida antes de administrar el relajante muscular) las cuatro respuestas son iguales: el cociente de TDC es 1, es decir la unidad. El grado de profundidad de la respuesta al TDC se cuantifica a partir de la proporción (ratio) entre la cuarta y la primera respuesta. Esta variable es de utilidad para la valoración del bloqueo residual neuromuscular.

Aunque el TDC es el método estándar de valorar el bloqueo neuromuscular, la capacidad del anestesiólogo para interpretar la respuesta del músculo usando la valoración manual de la fuerza de contracción está muy limitada. Es muy difícil estimar visualmente o manualmente una relación de un TDC y excluir con suficiente certeza curarización residual cuando el cociente $T4/T1$ es superior a al 40%.

Es decir; con un cociente de 0.7 la habilidad del anestesiólogo para detectar debilitamiento en las respuestas del TDC con métodos manuales, es pobre. Cuando el ratio es de 0.7, solamente un 25% de observadores experimentados son capaces de detectar debilitamiento en las cuatro respuestas mediante valoración táctil. Solo es posible apreciar debilitamiento cuando el cociente es tan bajo como 0.3-0.4.

Un cociente de TDC de 0.6-0.7 del adductor pollicis provee una indicación de adecuada ventilación, puede sin embargo no asegurar comfort al paciente. Pequeñas dosis de pancuronio (0.01mg/kg) o gallamina

(0.3mg/Kg) dadas a voluntarios producían pesadez de párpados y visión borrosa y algunas veces dificultad en tragar y discomfort general, aunque el cociente TDC permanecía superior a 0.9. Experiencias similares se han descrito con vecuronio y atracurio.

Los BNMND están asociados con debilitamiento (que es mayor durante el recobro que durante el CA). En humanos, la relación bloqueo/debilitamiento después de un bolo IV de un BNM difiere dependiendo de la fase del bloqueo neuromuscular. Todos los BNMs usados en clínica demuestran un menor debilitamiento del TOF durante el CA que durante el recobro. El grado de debilitamiento varía también según el agente. El debilitamiento es una manifestación de la ocupación de los receptores presinápticos, cuyo resultado es una progresiva reducción en la tasa de liberación de Ach por el nervio motor terminal. El debilitamiento normalmente se cuantifica comparando el final de la respuesta del TDC con la primera, y expresando la proporción como ratio o porcentaje.

Según Ansermino et Al el debilitamiento como respuesta a la estimulación del TDC deja de percibirse visualmente con un cociente de aproximadamente 0.4. Existiendo un periodo de dificultad en visualizar el debilitamiento de unos 10 minutos antes que el TDC alcanzase el “gold standard” de 0.7, durante la monitorización con aceleromiografía (AMG) y electromiografía (EMG). Estos resultados sugieren que hay un período de vulnerabilidad durante el cual un paciente puede estar recuperado, estando presente cierto grado de bloqueo neuromuscular residual capaz de comprometer la función respiratoria.

Es ya un hecho reconocido que el retorno del TDC al 0.7 debe ser deseable al final de la cirugía. Puede existir depresión ventilatoria hasta que no haya un recobro del 0.9, por lo que este período de vulnerabilidad puede ser superior a 10 minutos, incluso para un BNM de duración intermedia, como el vecuronio (4) (12) (13).

Estímulo Tetánico

El estímulo tetánico (ET) consiste en un estímulo eléctrico repetitivo a una frecuencia de 50 o 100 Hz durante 5 segundos (Fig. 6). Esta alta frecuencia genera una gran demanda de acetilcolina en la sinapsis neuromuscular, agotando los depósitos del neurotransmisor. Durante el ET el Ca^{2+} entra al nervio en grandes cantidades que no alcanzan a ser excretadas en la misma proporción, acumulándose, por tanto, en la terminal nerviosa. Puesto que es el Ca^{2+} el que activa la liberación del neurotransmisor, un estímulo normal aplicado a un nervio después de un ET libera una gran cantidad de acetilcolina. La facilitación o potenciación posttetánica, fenómeno en el que los estímulos repetidos inducen una mayor liberación del neurotransmisor, que permanece durante segundos o minutos, condicionada por un estímulo tetánico previo, es propia de un bloqueo no despolarizante. Durante el ET los depósitos de neurotransmisor en las vesículas se agotan y la transmisión cesa. Cuando el número de receptores disponibles es escaso por estar ocupados por otro agonista, por ejemplo, un relajante muscular no despolarizante, la respuesta al tétanos no puede mantener su intensidad inicial y aparece el debilitamiento tetánico que se manifiesta como la incapacidad de sostener la forma de la onda rectangular en la contracción tetánica como respuesta al ET.

Los patrones de respuesta muscular son los siguientes:

- Normal: no hay debilitamiento posttetánico.
- Bloqueo parcial, competitivo debilitamiento posttetánico.
- Bloqueo parcial, no competitivo no hay debilitamiento posttetánico.

El bloqueo dual se diagnostica por desarrollarse en cinco etapas:

1. Bloqueo despolarizante típico.
2. Estado de taquifilaxia.

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

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

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

Estimulación doble tetánica EDT (doble ráfaga)

En un intento por mejorar la sensibilidad de la detección visual del debilitamiento, se ha introducido la estimulación doble tetánica EDT. DOUBLE BURST STIMULATION MONITORIN. DBS. Monitorización visual del debilitamiento, sin necesidad de utilizar métodos de registro. Induce respuestas de mayor magnitud que las producidas por el TOF.

DBS 3,3 Dos secuencias de mini-tetanic bursts de tres impulsos de 0.2 mls g a 50 Hz separados por 750 milisegundos. (0.75 s)

DBS3, 2 Un estímulo de tres impulsos seguido 750 milisegundos más tarde de un estímulo de dos impulsos.

El intervalo de 0.75 segundos permite al músculo relajarse completamente entre las ráfagas tetánicas, así que la respuesta es percibida

como dos contracciones. Las respuestas son de mayor magnitud que el TDC.

En respuesta a las dificultades en la valoración clínica del debilitamiento del estímulo tetánico o TDC, Engbaek et al desarrollaron un nuevo patrón de estimulación. Al menos parte de la dificultad en estimar el debilitamiento del TDC puede ser que las dos respuestas intermedias interfieren al compararlas con la primera y la última respuesta. Así pues, ellos evaluaron el uso de dos estímulos tetánicos cortos separados por un intervalo breve: EDT (double-burst stimulation).

De esta manera mejoramos la facilidad para identificar el debilitamiento manualmente. Es más sencillo sentir la desaparición de la respuesta. Son dos trenes de tres estímulos liberados a 50 Hz y separados por un intervalo de 750 milisegundos. La respuesta a este patrón de estimulación es de dos contracciones musculares simples separadas, de las cuales la segunda es menor que la primera durante el bloqueo neuromuscular residual no despolarizante.

Existe una estrecha relación lineal entre el cociente o ratio de debilitamiento del TDC y la ETD (24). Engbaek et al encontraron que el método tuvo una seguridad del 96% en discernir la presencia del debilitamiento cuando el TDC fue < 0.5 . Sin embargo, esta proporción en la detección disminuyó al 60% con valores de TDC en el rango de 0.5-0.6 y al 44% en el 0.61-0.7.

Drenck et al pudo reconocer realmente solamente cocientes del TDC de < 0.4 con evaluación manual del TDC, y este umbral fue elevado a 0.6 con el uso de dos trenes de tres estímulos. Parece ser una mejora sobre la monitorización del TDC pero no garantiza la presencia visual de debilitamiento cuando el cociente del TDC sea > 0.7 .

Con un ratio del TDC de 0.71-0.80 el debilitamiento en respuesta al DBS 3.3 se identifica de forma táctil en solamente el 24% de los pacientes.

Por lo tanto usando DBS 3.3 no puede ser diagnosticado un adecuado recobro del bloqueo neuromuscular, mejorar la detección clínica de bloqueo residual, se ha sugerido que puede ser útil durante bloqueos profundos como cirugía abdominal.

Las dos contracciones inducidas por un ETD son de mayor amplitud que las contracciones después del TOF, la valoración manual y visual del debilitamiento es más fácil que el producido después de un TDC. Así pues el ETD es considerado un método más objetivo para detectar debilidad residual. Braude et al investigaron la cuantificación del nivel de bloqueos musculares en la práctica clínica. Cuando la segunda respuesta evocada no fue detectable de forma táctil, la profundidad del bloqueo neuromuscular fue adecuada para la relajación quirúrgica.

Durante la recuperación y después de la cirugía la evaluación táctil en la respuesta al ETD 3,3 es superior a la evaluación táctil en la respuesta a la estimulación con TDC. La primera respuesta del DBS reaparece antes que la primera respuesta del TDC, la segunda respuesta del DBS sucede antes que la cuarta respuesta del TDC. Por lo tanto, la ausencia de debilitamiento en la respuesta al ETD 3,3 suele indicar que no existe bloqueo neuromuscular residual clínicamente significativo.

La ausencia de debilitamiento en la respuesta a la ETD normalmente excluye bloqueo neuromuscular residual severo ($TDC < 0.60$) pero no necesariamente indica adecuada recuperación clínica. El ratio de la altura de la segunda respuesta con la primera, ratio DBS, es similar al ratio del TDC y tiene una sensibilidad similar en valorar el recobro de un bloqueo neuromuscular (4) (14).

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, neostigmine 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 $\mu\text{g}/\text{kg}$ y la del glicopirrolato es de 7 $\mu\text{g}/\text{kg}$. La mezcla glicopirrolato-neostigmina ocasiona menos taquicardia que la atropina-neostigmine.

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

Todos los RMND deben ser revertidos farmacológicamente antes de la extubación, con la posible excepción del mivacurio.

Los signos clínicos más confiables para diagnosticar la adecuada restauración de la función neuromuscular son: sostener la cabeza elevada durante 5 segundos, capacidad de apretar la mano de otra persona durante 5 seg, contracción sostenida de los maseteros, presión negativa inspiratoria ≥ 50 cm H₂O.

El bloqueo no puede ser revertido si no hay contracciones visibles con el TDC

La reversión no debe intentarse antes de que existan al menos 2 contracciones visibles con el TDC.

El signo más confiable de reversión muscular adecuada es cuando no hay debilitamiento detectable de la contracción, en el monitoreo con doble ráfaga.

MONITORIZACIÓN INSTRUMENTAL.

Medición de la fuerza muscular. Mecanomiografía

Respuesta mecánica de tensión muscular evocada. Es la medición isométrica de la fuerza de contracción del pulgar mediante un transductor de desplazamiento de fuerza. Una necesidad para que las determinaciones de la tensión evocadas sean correctas y reproducibles es que la contracción muscular sea isométrica.

En la anestesia clínica la forma más fácil de conseguirlo es mediante la determinación del movimiento del pulgar después de aplicar una tensión de reposo de 200-300 g (precarga) al pulgar. Cuando se estimula el nervio cubital, el pulgar actúa como un transductor de desplazamiento-fuerza.

La fuerza de la contracción se convierte en una señal eléctrica, que se amplifica, muestra y registra. El brazo y la mano deben estar rígidamente

fijos y debe ponerse atención para evitar sobrecargas del transductor. Es importante recordar que la reacción para conseguir el estímulo supramáximo aumenta durante los primeros 8-12 minutos después de comenzar la estimulación. Por tanto, en los estudios clínicos, no deben realizarse determinaciones de control (antes de inyectar el BNM) antes de que la respuesta se haya estabilizado en 8-12 minutos.

Aceleromiografía:

TOF-Guard monitor de la transmisión neuromuscular.

Este nuevo método de monitorización de la función neuromuscular consiste en determinar la aceleración del pulgar posterior a la estimulación de un nervio motor periférico. Está basada en la Segunda ley de Newton: la fuerza es igual a masa por la aceleración (Force equals mass times acceleration). Se compone de un transductor piezoeléctrico: registra cambios miniatura en la aceleración del transductor fijado a la superficie volar del pulgar mientras el nervio cubital ipsilateral es estimulado supramaximalmente con un tren de cuatro estímulos. Son cambios proporcionales en la fuerza de contracción.

El transductor de aceleración, 5 x 10 mm de tamaño, es una cápsula de cerámica piezo-eléctrica cerrada que posee un electrodo en cada lado (0.5 cm x 1 cm) de 20 gramos. Cuando el transductor experimenta aceleración, se desarrolla una diferencia de voltaje entre los dos electrodos, este voltaje puede ser medido y registrado. Así, si la masa es constante, la aceleración es directamente proporcional a la fuerza.

O dicho de otra forma: los cambios en la fuerza son directamente proporcionales a los cambios en la aceleración. De acuerdo con esto, después de la estimulación nerviosa se puede medir no solo la fuerza evocada sino también la aceleración del pulgar y así cuantificar el bloqueo neuromuscular.

$$F = m \times a$$

Cuando el transductor piezoeléctrico de cerámica se fija al pulgar, y es expuesto a una fuerza, una señal eléctrica proporcional a la aceleración se genera entre dos electrodos, si el pulgar se mueve en respuesta a un estímulo nervioso. La señal eléctrica se mide y se registra en una unidad de computador. También se analizan los datos del bloqueo neuromuscular, voltaje de la batería, corriente de estimulación. Durante un bloqueo no despolarizante existe una buena correlación entre el cociente TDC medido por este método y por el tradicional transductor fuerza desplazamiento. Las ventajas de la aceleromiografía son la rapidez y facilidad de colocación del transductor y la oportunidad de monitorizar otros músculos tales como los orbiculares. Uno de los requerimientos de la aceleromiografía es que el dedo pulgar sea capaz de moverse libremente.

El enfriamiento puede afectar la conducción nerviosa, así como cambios en la liberación de acetilcolina y su movilización. Deterioro de la movilización de la acetilcolina presináptica, liberación y recaptación, y causar debilitamiento de la respuesta al TDC. Reducción en la velocidad de conducción del nervio cubital, disminuyendo la contractilidad muscular.

El deterioro de la unión de la acetilcolina a los receptores postsinápticos causa una reducción en la fuerza de la contracción muscular. Aumentando la impedancia de la piel y reduciendo el flujo de sangre muscular, y como consecuencia disminuyendo la tasa de liberación del relajante muscular de la unión neuromuscular. Según Heier et al encontraron que existe una temperatura umbral por debajo de la cual la respuesta a la contracción del musculo disminuye en un 10-15% por grado de temperatura disminuido en el músculo.

Eriksson et al encontraron que una disminución en la temperatura muscular a 31° causa un 20% de reducción en la tensión de la contracción y un 10% de disminución en el ratio del TDC. Estos encuentros pueden explicar las diferencias en las respuestas entre una extremidad fría y una contralateral con temperatura estable. Por consiguiente se deben de tomar

precauciones para evitar las pérdidas de calor corporal así como mantener la temperatura en la extremidad donde se realiza la valoración.

Eriksson et al usaron el TDC para observar los efectos de estimulación nerviosa prolongada y cambios en la temperatura periférica durante la evaluación de la función neuromuscular. Ellos encontraron que estimulaciones nerviosas de TDC superiores a 230 minutos no cambiaron la respuesta evocada mecánica si la temperatura tanto central como periférica era mantenida sobre 32°. A temperaturas por debajo de este nivel, la tensión de la contracción y el ratio del TDC disminuían significativamente.

La hipotermia profunda puede producir fallo pre y post-sináptico de la transmisión neuromuscular. Pequeños cambios en la piel y temperatura muscular pueden alterar la tensión de la contracción mecánica significativamente (4) (9).

Hasta entonces, el anestesiólogo evaluaba el BNM en los pacientes despiertos de forma directa mediante movimientos voluntarios (sólo útiles en pacientes colaboradores), y de modo indirecto en los pacientes anestesiados mediante el tono muscular, el tacto de la bolsa reservorio de gases, el volumen corriente y la fuerza inspiratoria, aspectos todos ellos sujetos a interpretación subjetiva y por tanto, a error.

Y es aquí donde surgen una serie de actitudes basadas en creencias, costumbres y planteamientos erróneos, en ocasiones con gran repercusión potencial sobre el bienestar del paciente. *"No se debe de decurarizar hasta que no haya al menos 2 respuestas al tren de cuatro"*. Esta *"prohibición"* se basa en la experiencia previa de los estudios realizados con pancuronio, que al ser un BNMND de larga duración, podía existir una recurarización por cese de la actividad de la neostigmine antes que la recuperación espontánea del BNM. Con los fármacos actuales, la duración del BNM es menor, y este problema es infrecuente.

Aparece entonces una polémica entre los partidarios de la reversión del BNM-R (algunos de ellos abogan por decurarización sistemática) y sus detractores, aludiendo estos a los potenciales efectos secundarios de los anticolinesterásicos empleados, fundamentalmente la neostigmine.

La monitorización de la función neuromuscular muestra un alto margen de seguridad para estos pacientes pues no sólo nos orienta el grado de relajación muscular intraoperatoria, sino el grado de recuperación de la función neuromuscular al finalizar el acto quirúrgico y así poder precisar la indicación de drogas anticolinesterásicas y el momento adecuado para extubar a los pacientes.

Durante la recuperación anestésica, con cierto estado de conciencia puede valorarse con cierta subjetividad el grado de relajación muscular mediante la capacidad de mantener elevada la cabeza durante seis segundos, de generar una presión negativa sobre la vía respiratoria ocluida, abrir y cerrar los ojos (la apertura de los ojos es un tétanos sostenido y el párpado está entre los primeros músculos afectados por los relajantes musculares), ausencia de nistagmo, respiración sin jadeos ni movimientos bruscos torácicos y suspiros coordinados y efectivos.

La reversión del bloqueo neuromuscular por drogas anticolinesterásicas es dependiente de la labilidad de la acetilcolina para liberar los receptores ocupados por agentes relajantes musculares no despolarizantes. Basados en estos principios algunos autores recomiendan realizar la descurarización siempre que se monitorice la función neuromuscular de estos pacientes.

Se recomienda la descurarización, cuando la recuperación de la altura del twitch alcance valores cercanos a 50 % de su valor inicial, cuando se utilizan relajantes de acción prolongada. Cuando se realiza con valores de altura del twitch de 25 %, puede aparecer recurarización parcial como complicación secundaria a la reversión del bloqueo. Si contamos con monitor

de función neuromuscular los pacientes se pueden extubar con seguridad, cuando el cociente T4/T1 sea mayor de 70 %.

La duración media de las anestias (aproximadamente 2 horas) es también un factor importante a considerar, ya que la pérdida de calor no suele ser demasiado intensa en procedimientos quirúrgicos cortos. De todos modos la influencia de la hipotermia severa sobre el bloqueo neuromuscular no despolarizante es controvertida, ya que algunos autores opinan que induce una potenciación mientras otros no sustentan esta afirmación en su globalidad, manteniéndola sólo para el grupo de los miorelajantes no despolarizantes derivados esteroideos, sobre todo pancuronio y vecuronio.

Para la hipotermia moderada, el efecto sobre el bloqueo neuromuscular está aun más discutido, apuntándose la existencia de modificaciones farmacocinéticas y farmacodinámicas de los BNMND por algunos estudios mientras que otros no hallan variaciones.

En cualquiera de los casos, las medidas de protección térmica de los pacientes, así como la corta duración de los procedimientos quirúrgicos redujeron la habitual hipotermia de los pacientes anestesiados a un grado mínimo y sin influencia perceptible sobre la recuperación del BNM. Al excluirse también los pacientes con patologías asociadas, tratamientos farmacológicos coexistentes y alteraciones iónicas o del equilibrio ácido-base (fundamentalmente la acidosis con curarización neostigmine resistente o la recuperación del bloqueo inducido por atracurium en caso de alcalosis se disminuye la posibilidad de alteración de los resultados obtenidos.

Estos demuestran la utilidad de las dosis bajas empleadas de neostigmine (en función del peso y del grado de BNM-R), a diferencia de las dosis recomendadas tradicionalmente de 0,07 mg/kg.

Respecto a la cantidad de neostigmine a emplear, las dosis totales estándar de 5-7 mg, sólo consiguen incrementar la incidencia de efectos secundarios. Gracias a la duración de acción intermedia de los BNMND

actuales, podemos decurarizar con dosis ajustadas a cada caso en particular. Así para el BNMR por atracurium o vecuronio, el rango de neostigmina total a emplear se estima que debe ser superior a 0,5 mg (porque no acelera la reversión del BNMR) e inferior a 2,5 mg (para reducir la incidencia de efectos secundarios).

La dosis total de neostigmina empleada, se observa que es más baja que la utilizada por otros investigadores del mismo campo, como Goldhill y col (de 0,02 a 0,08 mg/kg en función de la profundidad del bloqueo por pancuronio) o Harper y col (0,01, 0,04 ó 0,08 mg/kg en bloqueos por atracurium profundos (recuperación del 5- 10% del T1) o superficiales (recuperación del 40-50% del T1).

Estos últimos autores coinciden además en señalar que para BNM-R superficiales las dosis más altas de neostigmine no aportan ninguna ventaja frente a las reducidas (0,02 mg/kg), mientras en bloqueos profundos, la dosis anterior es capaz de revertir la curarización residual, pero más lentamente que dosis de 0,025 mg/kg (dosis de 0,08 mg/kg no obtienen mejores resultados e incrementan el riesgo de efectos secundarios) (5) (6) (7).

METODOLOGÍA

1. Tipo de estudio

El tipo de estudio es prospectivo, observacional, en un período comprendido desde mayo hasta septiembre del 2009.

2. Universo y muestra

El universo es constituido por 82 pacientes.

3. Criterios de inclusión.

- Edades comprendidas entre 12 a 65 años.
- Cualquier tipo de ASA.
- Pacientes sometidos a anestesia general.
- Tiempo quirúrgico menor a 150 minutos.

4. Criterios de exclusión:

- Pacientes sometidos a ventilación mecánica asistida.
- Pacientes con grados de atopia, asma, trastornos de conducción cardiaca.
- Pacientes con enfermedades de la placa neural.

Descripción de la técnica.

- Previa información del médico cirujano de guardia se realiza la valoración pre- anestésica.
- Se canaliza una vía periférica con catéter N° 18 y con una solución de Hartman.
- El paciente es reevaluado en quirófano y cumpliendo los criterios de inclusión.
- Se revisa la máquina de anestesia y se realiza la calibración de los monitores a utilizarse incluso el TOF WATCH.

- Se prepara los medicamentos para cada paciente como son: hipnóticos, opioides, relajantes musculares, neostigmina, entre otros.
- El monitoreo de rutina consiste en el registro no invasivo de la tensión arterial, frecuencia cardíaca, TOF WATCH, oximetría de pulso con onda pletismográfica y capnografía.
- Se preoxigena con oxígeno al 100 % durante 3 minutos.
- La inducción se lleva a cabo en presencia del médico anestesiólogo tratante de turno. Se emplea inducción mixta balanceada. Sevoflurano al 2 %, midazolam a una dosis de 0.1 mg/Kg, propofol a una dosis de 2 mg/Kg, fentanyl a una dosis de 3 ug/Kg, remifentanyl 0.3 ug/kg, obtenido un plano anestésico profundo se administra vecuronio a una dosis de 0.5 mg/Kg.
- Una vez la paciente en estado de relajación muscular se usó el TOF WATCH y se verifica la ausencia de respuesta motora, procediendo a la intubación orotraqueal.
- Luego se verificó la correcta inserción del tubo endotraqueal mediante los siguientes parámetros: auscultación de los campos ventilatorios, movimientos de expansión torácica, observamos la humidificación del tubo endotraqueal a la espiración y se observará los valores normales del capnógrafo.
- Para el estudio de la transmisión neuromuscular se empleó la estimulación percutánea del tronco del nervio cubital a nivel de la muñeca con corriente supramáxima de 60 mA, ancho de pulso 200 milisegundos, con trenes de cuatro estímulos a 2 Hertz separados entre sí por 15 segundos de intervalo y el DBS.
- Al término de la cirugía se evaluó el grado de relajación muscular con el TOF WATCH y se administró neostigmina y atropina mediante siguiente esquema: aquellos pacientes con TR > 70% serán considerados como el grupo control (recuperación espontánea del BNM).

Un TR > 70% supone una adecuada recuperación neuromuscular para garantizar una ventilación espontánea satisfactoria al extubar al paciente. Cuando el TR es inferior al 70% se revierte el BNM residual en función del grado de bloqueo: con 0,025 mg/kg de neostigmine y 0,01 mg/kg de atropina administrados para bloqueos profundos (0-1 respuestas al TOF), 0,02 mg/kg de neostigmine y 0,005 mg/kg de atropina para bloqueos intensos (2 respuestas al TOF), 0,01 mg/kg de neostigmine en bloqueos moderados (3- 4 respuestas al TOF con un cociente <70).

No se revertirá la recuperación espontánea (4 respuestas al TOF con un cociente >70).

En todos los casos la dosis máxima se limitó a 2,5 mg de neostigmina y 1 mg de atropina. Si a los 15 minutos de la reversión el TR persiste inferior al 70% se administraran dosis suplementarias de 0,015 mg/kg de neostigmina y 0,0075 mg/kg de atropina.

- Una vez el paciente despierto, fue llevado a la sala de posoperatorio y se le administrará oxígeno por mascarilla a 3 litros por minuto.

Técnicas de recolección de datos: mediante una ficha de recolección de datos, historias clínicas de los pacientes y los registros de anestesiología. Se elaborará una hoja de recolección de datos de acuerdo a las variables en estudio.

Fuentes de información: historia clínica, record quirúrgico, record de anestesia.

Tabulación y análisis de la información: para el análisis de los datos recogidos serán ingresados los datos en el programa de Excel 2007 y se presentará porcentajes, promedios, valor mínimo y valor máximo; luego se realizará su debido análisis de resultados y se presentará las conclusiones y recomendaciones.

VARIABLES

DESCRIPCIÓN	CONCEPTO	DIMENSIÓN	INDICADOR
CARACTERES DEL PACIENTE	ES INFORMACIÓN VALIOSA ACERCA DEL PACIENTE	Edad	12-21 años 22- 31años 32-41años 42- 51 años 52- 61 años
		Peso	50- 60 kg 61- 70 kg 71- 80 kg > 81 kg
		Tipo de Cirugía	Cesárea Laparotomía Ligad. hipogástrica laparoscopia C. ginecológica
		Tipo de ASA	I II III IV

DESCRIPCIÓN	CONCEPTO	DIMENSIÓN	INDICADOR
TOF WATCH	neuroestimulador eléctrico que permite medir porcentaje de relajación residual	train of four	1 respuesta 2 respuestas 3 respuestas 4 respuestas
		DbS	0 respuesta 1 respuesta 2 respuestas

DESCRIPCIÓN	CONCEPTO	DIMENSIÓN	INDICADOR
FÁRMACOS	sustancia química que produce en el organismo un efecto determinado	Neostigmine	0,025 mg/kg 0,02 mg/kg 0,01 mg/kg
		Atropina	0,01 mg/kg 0,005 mg/kg
		Atracurium	0,5 mg/kg

DESCRIPCIÓN	CONCEPTO	DIMENSIÓN	INDICADOR
EFFECTOS SECUNDARIOS	Son efectos no Deseados producidos por los fármacos independiente de la dosis	Atropina	taquiarritmia
		Neostigmine	bradiarritmia Sialorrea Nauseas Vómitos hiperperistaltismo recurarización paro cardiaco

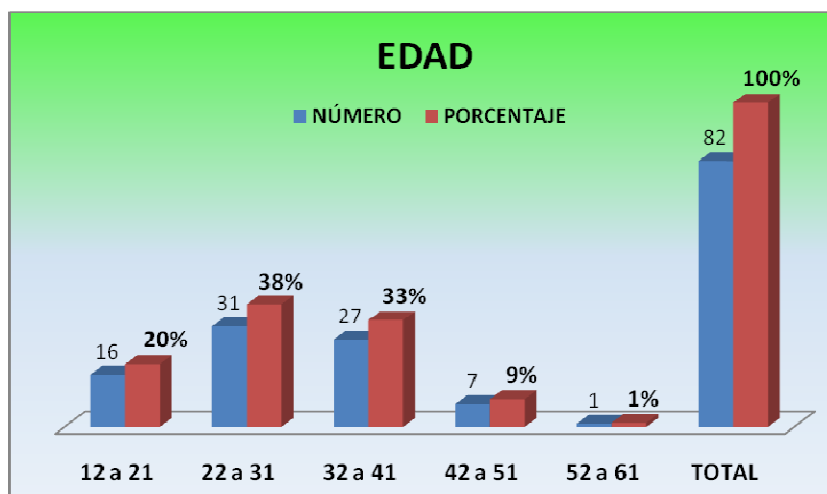
RESULTADOS

Reversión del atracurium con dosis bajas de neostigmine
monitoreada con tof watch según edad.
Hospital Enrique Sotomayor.
Guayaquil 2009.

EDAD	NÚMERO	PORCENTAJE
12 a 21	16	20
22 a 31	31	38
32 a 41	27	33
42 a 51	7	9
52 a 61	1	1
TOTAL	82	100

Fuente: ficha de recolección de datos.

Elaborado por: R. Jaramillo



Fuente: ficha de recolección de datos.

Elaborado por: R. Jaramillo

ANÁLISIS

Los pacientes que con mayor frecuencia fueron intervenidos quirúrgicamente se encontraron entre los 22 a 31 años con un 38%, seguido por un 32% correspondiente a los de 32 a 41 años; un 20% correspondió al grupo de 12 a 21 años.

Reversión del atracurium con dosis bajas de neostigmine
monitoreada con tof watch según el tipo de cirugía.

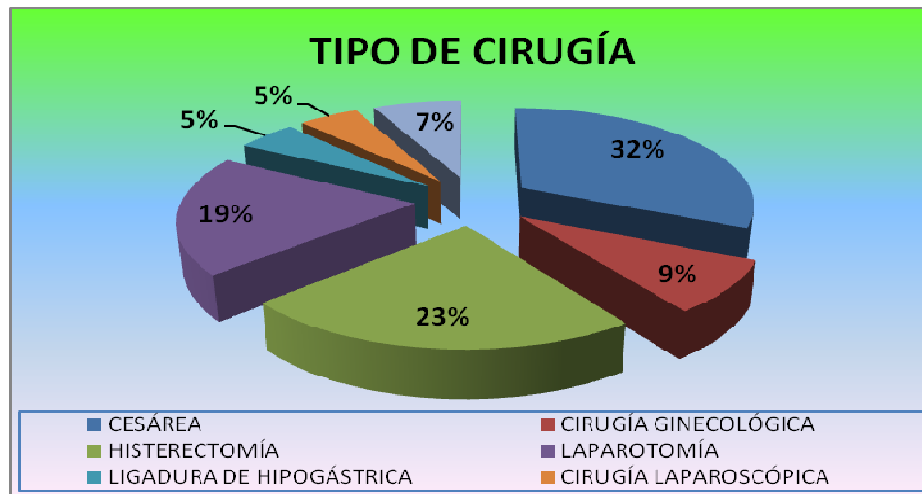
Hospital Enrique Sotomayor.

Guayaquil 2009.

TIPO DE CIRUGÍA	PACIENTES	
	N.-	%
CESÁREA	26	32
CIRUGÍA GINECOLÓGICA	7	9
HISTERECTOMÍA	19	23
LAPAROTOMÍA	16	20
LIGADURA DE HIPOGÁSTRICA	4	5
CIRUGÍA LAPAROSCÓPICA	4	5
OTRAS	6	7
TOTAL	82	100

Fuente: ficha de recolección de datos.

Elaborado por: R. Jaramillo



Fuente: ficha de recolección de datos.

Elaborado por: R. Jaramillo

ANÁLISIS

El 32% de las operaciones realizadas fueron cesáreas, seguido por histerectomía en el 23% de los casos, en un 20% se realizaron laparotomía exploratoria.

Reversión del atracurium con dosis bajas de neostigmine
monitoreada con tof watch según relación edad/sexo.

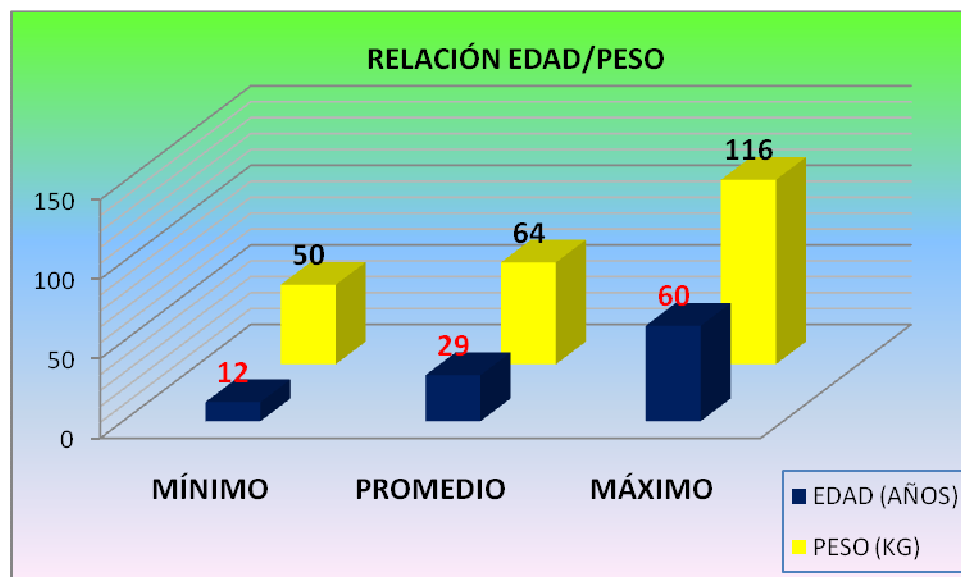
Hospital Enrique Sotomayor.

Guayaquil 2009.

	EDAD (AÑOS)	PESO (KG)
MÍNIMO	12	50
PROMEDIO	29	64
MÁXIMO	60	116

Fuente: ficha de recolección de datos.

Elaborado por: R. Jaramillo



Fuente: ficha de recolección de datos.

Elaborado por: R. Jaramillo

ANÁLISIS

El rango mínima de cirugía fue 12 años y un peso de 50kg; mientras que el rango máximo fue de 60 años y el peso de 116 kg.

Reversión del atracurium con dosis bajas de neostigmine
monitoreada con tof watch según peso.

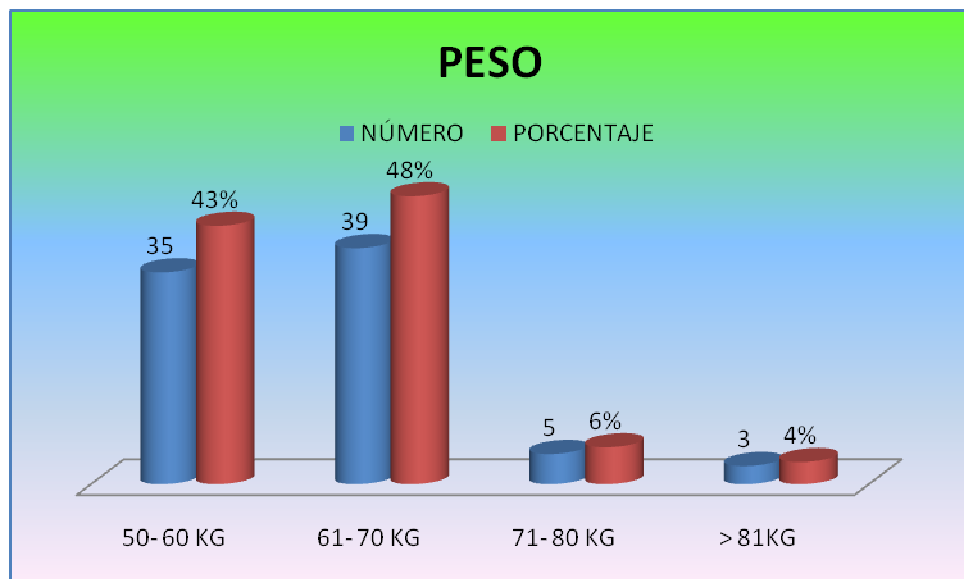
Hospital Enrique Sotomayor.

Guayaquil 2009.

PESO	PACIENTES	
	N.-	%
50- 60 KG	35	43
61- 70 KG	39	48
71- 80 KG	5	6
> 81KG	3	4
TOTAL	82	100

Fuente: ficha de recolección de datos.

Elaborado por: R. Jaramillo



Fuente: ficha de recolección de datos.

Elaborado por: R. Jaramillo

ANÁLISIS

El 48% de los pacientes operados se encontraron entre 61 a 70 kg, mientras que el 43% estuvieron entre los 50 a 60 kg.

Reversión del atracurium con dosis bajas de neostigmine
monitoreada con tof watch según el tipo de ASA.

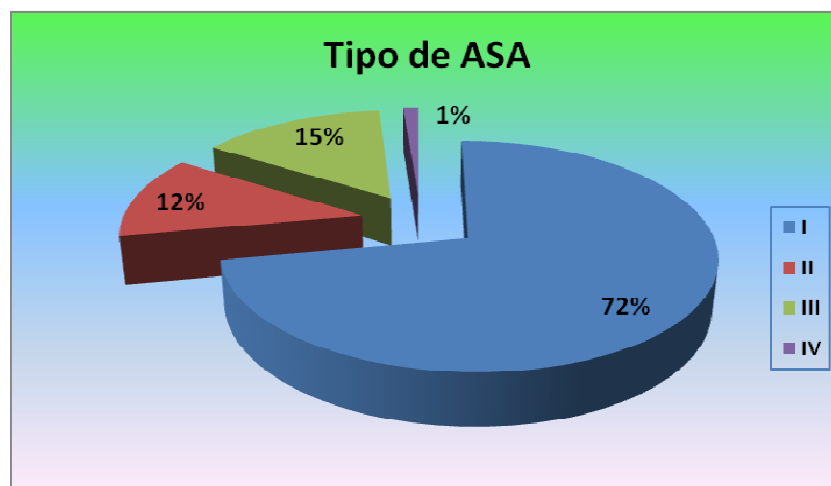
Hospital Enrique Sotomayor.

Guayaquil 2009.

ASA	N.-	%
I	59	72
II	10	12
III	12	15
IV	1	1
TOTAL	82	100

Fuente: ficha de recolección de datos.

Elaborado por: R. Jaramillo



Fuente: ficha de recolección de datos.

Elaborado por: R. Jaramillo

ANÁLISIS

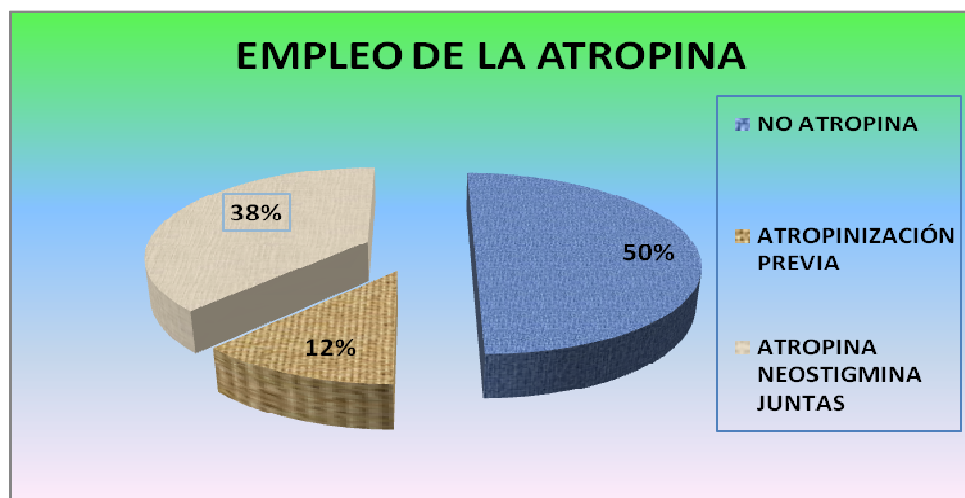
El 72% de los pacientes sometidos a cirugía fueron ASA1; seguido del 15% con ASA 3.

Reversión del atracurium con dosis bajas de neostigmine
 monitoreada con tof watch según empleo de atropina.
 Hospital Enrique Sotomayor.
 Guayaquil 2009.

ATROPINIZACIÓN	PACIENTES	
	N	%
NO ATROPINA	41	50
ATROPINIZACIÓN PREVIA	10	12
ATROPINA NEOSTIGMINE JUNTAS	31	38
TOTAL	82	100

Fuente: ficha de recolección de datos.

Elaborado por: R. Jaramillo



Fuente: ficha de recolección de datos.

Elaborado por: R. Jaramillo

ANÁLISIS

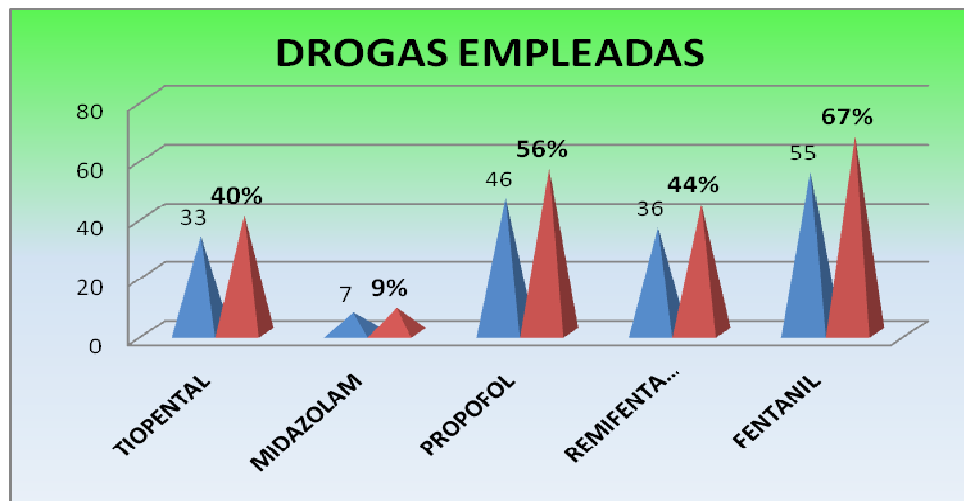
Un 50% de los pacientes no necesitó atropina, del 50% restante de pacientes el 12% se atropinizó previo a la neostigmine y el 38% se administró en conjunto con la neostigmine.

Reversión del atracurium con dosis bajas de neostigmine
monitoreada con tof watch según drogas empleadas.
Hospital Enrique Sotomayor.
Guayaquil 2009.

DROGAS	PACIENTES	
	N.-	%
TIOPENTAL	33	40
MIDAZOLAM	7	9
PROPOFOL	46	56
REMIFENTANIL	36	44
FENTANIL	55	67
TOTAL	82	100

Fuente: ficha de recolección de datos.

Elaborado por: R. Jaramillo



Fuente: ficha de recolección de datos.

Elaborado por: R. Jaramillo

ANÁLISIS

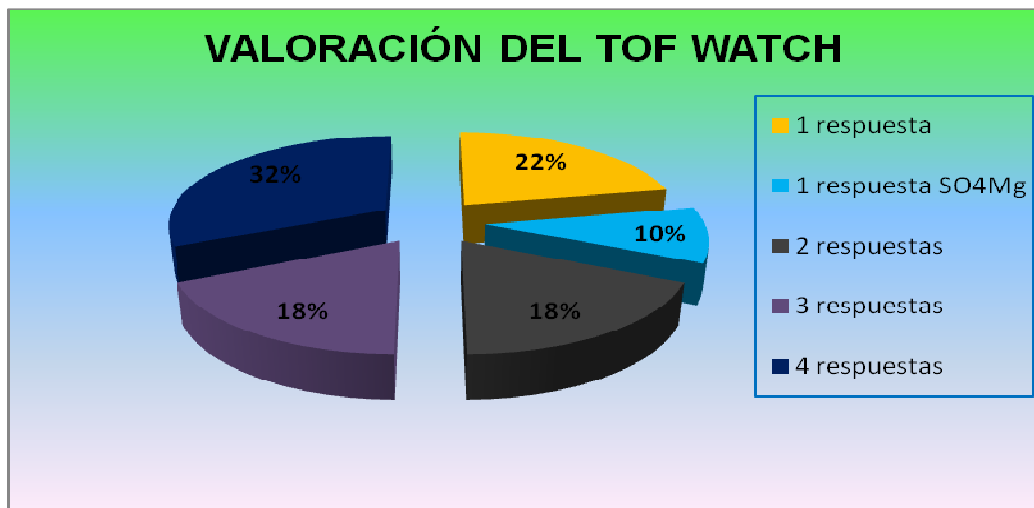
En el 67% de los casos se empleó fentanyl, seguido del 56% que fueron manejados con propofol; mientras que en el 44% se administró Remifentanyl y en el 40% Tiopental.

Reversión del atracurium con dosis bajas de neostigmine
 monitoreada con tof watch.
 Hospital Enrique Sotomayor.
 Guayaquil 2009.

TOF WATCH	PACIENTES	
	Número	%
1 respuesta	18	22
1 respuesta SO4Mg	8	10
2 respuestas	15	18
3- 4 respuestas cociente <70%	15	18
4 respuestas cociente >70%	26	32
TOTAL	82	100

Fuente: ficha de recolección de datos.

Elaborado por: R. Jaramillo



Fuente: ficha de recolección de datos.

Elaborado por: R. Jaramillo

ANÁLISIS

El 32% de los pacientes obtuvo 4 respuestas, otro 22% tuvo 1 respuesta, del cual el 9% fue manejado con sulfato de magnesio.

Reversión del atracurium con dosis bajas de neostigmine
monitoreada con tof watch según TIMING.

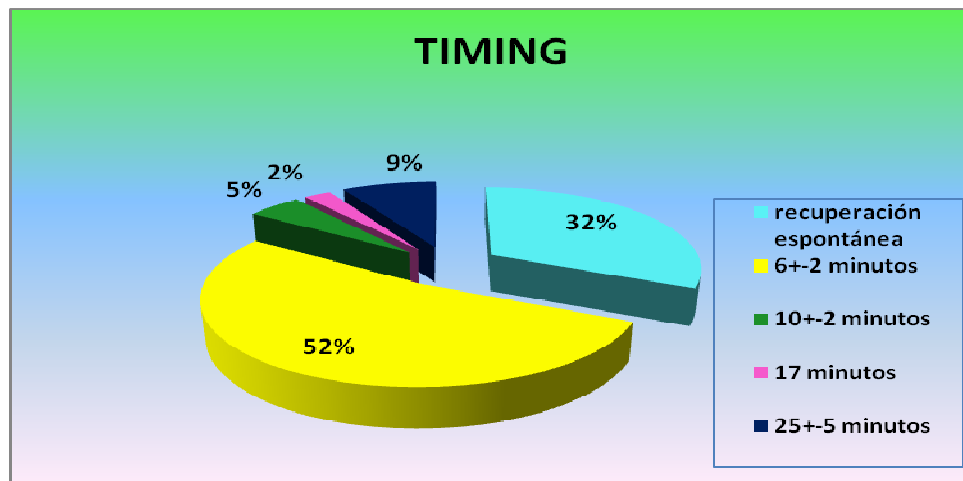
Hospital Enrique Sotomayor.

Guayaquil 2009.

TIMING	PACIENTES	
	N.-	%
recuperación espontánea	26	32
6+-2 minutos	43	52
10+-2 minutos	4	5
17 minutos	2	2
25+-5 minutos	7	9
TOTAL	82	100

Fuente: ficha de recolección de datos.

Elaborado por: R. Jaramillo



Fuente: ficha de recolección de datos.

Elaborado por: R. Jaramillo

ANÁLISIS

Es decir que el 32% de pacientes sometidos a éste estudio tuvo una recuperación espontánea, el 52% de los pacientes su timing fue de 6+-2 minutos; un 11% tuvo reversión tardía de los cuales el 9% fue manejado con sulfato de magnesio.

Reversión del atracurium con dosis bajas de neostigmine
monitoreada con tof watch según dosis adicionales administradas
a los pacientes con relajación residual.

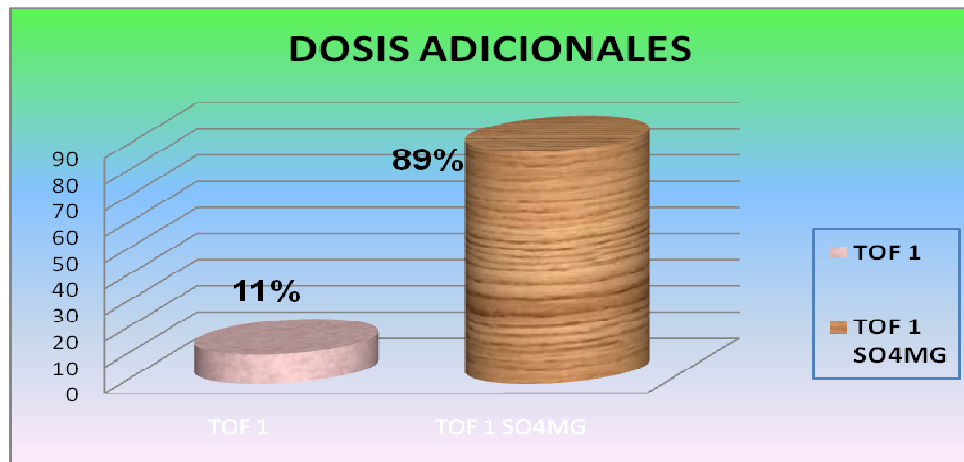
Hospital Enrique Sotomayor.

Guayaquil 2009.

TOF	PACIENTES	
	N.-	%
TOF 1	1	11
TOF 1 SO4MG	8	89
TOTAL	9	100

Fuente: ficha de recolección de datos.

Elaborado por: R. Jaramillo



Fuente: ficha de recolección de datos.

Elaborado por: R. Jaramillo

ANÁLISIS

De los nueve pacientes que tuvieron relajación residual, el 89% fueron manejados con sulfato de magnesio.

Reversión del atracurium con dosis bajas de neostigmine
monitoreada con tof watch según complicaciones.

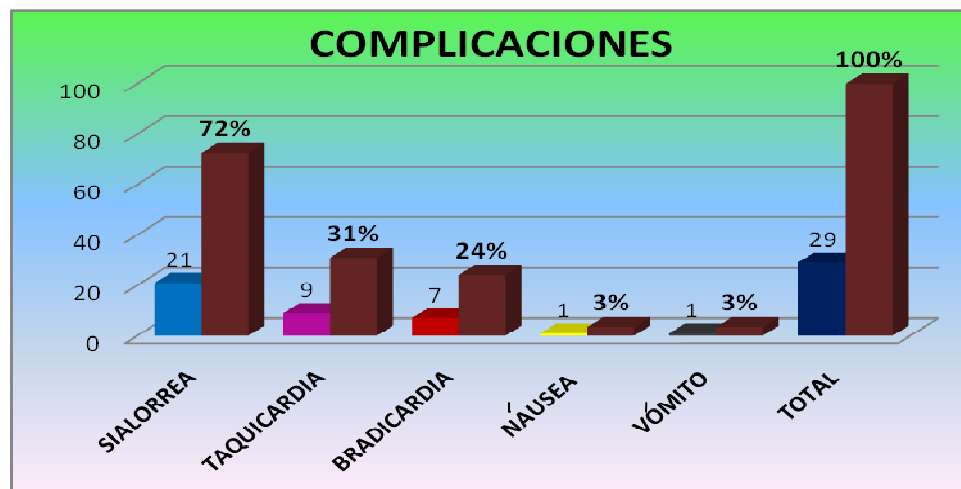
Hospital Enrique Sotomayor.

Guayaquil 2009.

COMPLICACIONES	NÚMERO	PORCENTAJE
SIALORREA	21	72
TAQUICARDIA	9	31
BRADICARDIA	7	24
NÁUSEA	1	3
VÓMITO	1	3
TOTAL	29	100

Fuente: ficha de recolección de datos.

Elaborado por: R. Jaramillo



Fuente: ficha de recolección de datos.

Elaborado por: R. Jaramillo

ANÁLISIS

Veintinueve pacientes tuvieron un efecto secundario provocado por la reversión, de estos el 72% realizó sialorrea, el 31% a taquicardia producto de la atropinización previa a la neostigmina, de los cuales sólo un paciente tuvo sialorrea; en el 24% se presentó bradicardia asociada a sialorrea.

DISCUSIÓN

Las características demográficas en la población estudiada no muestran interferencias en los resultados.

El 72% de los casos fueron ASA 1, ninguno de estos pacientes presentaron problemas al ser revertidos; mientras que algunos pacientes ASA 2 y 3 presentaron recuperación tardía por encima de los veinte minutos, en el cual el 9% se trató de toxemias gravídicas manejadas con sulfato de magnesio, coincidiendo con la literatura mundial que este medicamento prolonga los efectos del bloqueo neuro- muscular al ocasionar sinergismo de potencia con el atracurium.

No existió diferencias estadísticas con el estudio realizado por el doctor José Ramón Ortiz Gómez "Reversión del bloqueo neuromuscular residual por atracurio con dosis bajas de neostigmina", en el cual el timing se mantuvo entre los 4 a 15 minutos y el 25% de la población estudiada tuvo recuperación espontánea los cuales no fueron necesarios revertirlos sin presentar complicaciones. Por lo que coincide plenamente con mi estudio el timing fue de 4 a 17 minutos, mientras que el 26 % no necesitó ser revertirlos sin presentar complicaciones en postoperatorio.

Los pacientes que se manejaron con dosis inferiores a 0,02mg/kg de neostigmine no presentaron efectos secundarios posteriores a la reversión, coincidiendo con los estudios de Harper et al el cual concluye que el manejo de dosis altas de neostigmine no aporta ninguna ventaja sobre las residuales, aparte de estar libre de complicaciones.

El 50% de los pacientes no necesitó atropina, el manejo de dosis residuales inferiores a 0,02 mg/kg de neostigmine fueron inocuas; el 12% de los pacientes se administró atropina previamente a la neostigmine, de éstos pacientes solo uno realizó sialorrea sin embargo todos los pacientes tuvieron taquicardia; lo cual nos libera de la sialorrea y de la bradicardia sin embargo

ocasiona taquicardia con un probable aumento del consumo de oxígeno innecesariamente.

El 44% de los pacientes fueron manejados con remifentanil, aquellos pacientes en los que se empleó remifentanil por sus características farmacocinéticas necesitaron menor dosis de rescate de atracurium,

Nuevamente los resultados del estudio realizado por Ortiz et al, coincide de manera tal que la sialorrea se presentó en 15 pacientes y la bradicardia en 11, efectos secundarios asociados al empleo de la neostigmine; en el presente estudio se mostraron a dosis de 0,025mg/kg de neostigmine pero sin ninguna importancia clínica; al disminuir las dosis de la reversión es evidente la disminución de los riesgos secundarios. Es difícil considerar si la neostigmine tiene relación con las náuseas y vómitos por lo que no se puede dar algún criterio como concluyente.

En ningún caso hubo recurarización a la salida del paciente de quirófano, ni tampoco se reportó complicaciones en la sala de recuperación postoperatoria. El criterio clínico por parte del anestesiólogo en conjunto con el manejo del tren de cuatro y de la secuencia de doble descarga fueron herramientas indispensables al momento de valorar la recuperación neuromuscular; lo que proporcionó confianza y seguridad durante la reversión.

CONCLUSIÓN

1. La reversión del atracurium con dosis residuales de neostigmine monitoreada con TOF WATCH es posible, se demuestra que el 32% de pacientes no fueron necesario revertirlos, mientras que el 52% se revirtió con un timing de 6^{+2} minutos. Las cuatro respuestas al tren de cuatro con un cociente $>70\%$ garantizó una ventilación satisfactoria y una extubación segura.
2. El manejo del DBS complementario al TDC al término de la reversión fue eficaz, ya que el empleo de dos métodos convincentes aseguraron la ausencia de relajación residual.
3. Nueve pacientes tuvieron una recuperación tardía, uno de ellos fue debido a hipotermia y acidosis, lo cual coincide con la literatura universal que estas dos causas prolongan el efecto de los relajantes.
4. Ocho pacientes fueron manejados con sulfato de magnesio por toxemia gravídicas y tuvieron una recuperación tardía por encima de 20 minutos, el sulfato de magnesio potencializa el efecto de los relajantes musculares mejorando las condiciones de intubación endotraqueal y prolongando la duración del bloqueo neuromuscular. Por lo tanto hubo resultados negativos al tratar de revertir el atracurium con dosis residuales de neostigmine.
5. En ningún paciente se reportó signos clínicos de relajación residual al salir del quirófano, ni en postoperatorio; concomitantemente el empleo del TOF WATCH dio garantías necesarias para que este estudio tenga éxito.
6. Se demuestra que la sialorrea es dependiente de la dosis de neostigmine, con dosis inferiores a $0,02\text{mg/kg}$ no se mostró; sin embargo a dosis de $0,025/\text{kg}$ y atropina $0,01\text{mg/kg}$ y en las dosis adicionales se presentó

RECOMENDACIONES

A LA INSTITUCIÓN

1.- Que los quirófanos tengan monitores TOF MATCH para la valoración de la función neuro- muscular.

AL PERSONAL DE ANESTESIOLOGÍA

1.-Que la función neuro- muscular sea monitoreada con TOF MATCH.

2.- Que ninguna reversión sea evaluada por signos clínicos.

3.- Que se realicen más estudios sobre la reversión, en especial cuando el paciente sea manejado por sulfato de magnesio.

PLAN ADMINISTRATIVO- FINANCIERO

Recursos Humanos: Se contará con el personal que labora en el área de quirófano de emergencia.

Insumos: Medicación anestésica, jeringuillas, capnógrafo, maquina de anestesia, estimulador eléctrico.

PRESUPUESTO RECURSOS HUMANOS

DETALLE	USD
Director de tesis	00,00 USD
Coordinador de Tesis	00,00 USD
Colaboradores	00,00 USD
Total	00,00 USD

RECURSOS MATERIALES

DETALLE	Valor unidad \$	Cantidad	TOTAL
Hojas papel bond	5,50(paquete)	5	27,5
Carpetas	0,25	15	3,75
Impresiones	0,15	1000	150
Copias Xeros	0,03	1000	30
Plumas	0,25	10	2,5
Lapiz	0,25	10	2,5
Grapadora	5	1	5
Perforadora	3	1	3
Corrector	2,5	5	12,5
Internet	1,2 (hora)	400	480
Tof Watch	800	1	800
Transporte	2 (galón gasolina)	100	200
Encuadernación	5	4	20
Imprevisto	200		200
			1236,75 USD

TOTAL

RRHH	00,00
RRMM	1936,75
TOTAL	1936,75

BIBLIOGRAFÍA

- 1.-Ariza M. Unión neuromuscular y relajantes musculares. [www.unión neuromuscular y relajantes musculares.mhtml](http://www.uniónneuromuscularyrelajantesmusculares.mhtml), 22/junio/2010.
- 2.-Vásquez V. “Evaluación de los efectos del sulfato de magnesio, condiciones de intubación y duración del bloqueo neuromuscular”, www.cmp.org.pe/documentos/guia/anestesiologia.pdf, 20/abril/2010.
- 3.-Glaxo S. Tracrium. www.tracrium.mhtml, 22/junio/2010.
- 4.-Fabregat J. Monitorización neuromuscular. [www.anestesiaweb.monitorización neuromuscular.mhtml](http://www.anestesiaweb.monitorizaciónneuromuscular.mhtml), 22/junio/2010
- 5.-Ortiz J. “Consideraciones sobre actitudes erróneas en el uso de bloqueantes neuromusculares”, revista española de Anestesiología y Reanimación, España, volumen 49, número 2, páginas 65-68, año de publicación 2002.
- 6.-Pérez J. Reversión del bloqueo neuromuscular residual por atracurio y vecuronio con dosis bajas de neostigmina, revista de Anestesia de Sistema Sanitario de Navarra, España, volumen 29, número 2, páginas 189-198, año de publicación 2006.
- 7.-Gómez J. Reversion of atracurium residual nondepolarising neuromuscular blockade, [www.scielo.isciii.es / sciELO.php ?](http://www.scielo.isciii.es/scielo.php?), 22/junio/2010.
- 8.- Cordero I. “controversia entre relajantes musculares”. www.anestesiadolor.org, 22/junio/2010.
- 9.- Ordoñez G. Uso racional de relajantes musculares, revista colombiana de Anestesiología, Colombia, volumen 24, número 3, páginas 174- 178, año de publicación 2006.
- 10.-Morraís B. Bloqueo neuromuscular residual, revista brasileña de Anestesiología, Brasil, volumen 55, número 6, páginas 612- 616, año de publicación 2005.

- 11.- Ortiz G, Transmisión neuromuscular, www.anestesiavirtual.com/transmisi3n.htm, 23/junio/2010.
- 12.- Bevan J. Collins L. Early and late reversal of rocuronium and vecuronium with neostigmine in adults, *anesthesia and analgesia, United State*, volumen 89, number 2, page 333-339, year of edition 1999.
- 13.- Kelly P. Cambios en la farmacodinamia de la recuperaci3n del vecuronio por sevoflurano y desflurano, *anestesia analgesia reanimaci3n*, Montevideo volumen15, n3mero 2, 1999.
- 14.-Flores J. *Farmacolog3a humana*, primera edici3n, editorial Masson, Espa3a, p3ginas 222-227, a3o de publicaci3n 1996.
- 15.-Goodman y Gilman. *Las bases farmacol3gicas de la terap3utica*, novena edici3n, editorial Panamericana, Argentina, p3ginas 171- 187, a3o de publicaci3n 2004.
- 16.-Mu3oz S. *Fisiolog3a, farmacolog3a y anestesiolog3a*, primera edici3n, editorial del Valle, Colombia, p3ginas 98- 102, a3o de publicaci3n 2008.
- 17.-D3vila E. G3mez C. *Anestesiolog3a cl3nica*, cuarta edici3n, editorial ciencias m3dicas, Cuba, p3ginas 227- 232, a3o de publicaci3n 2006.
- 18.-Alday E, U3a R. *Magnesio en anestesia y reanimaci3n*, *Revista espa3ola Anestesiolog3a y Reanimaci3n*, volumen 52, n3mero 5, p3ginas 222-234, a3o de publicaci3n 2005.
- 19.- Jaffe R. *Anestesia con procedimientos en el quir3fano*, tercera edici3n, editorial Marban, Espa3a, p3gina f2, a3o de publicaci3n 2006.
- 20.-Staender S, Kindler S. *Anestesiolog3a y Reanimaci3n*, tercera edici3n, editorial Edimsa, Colombia, p3ginas 94- 105, a3o de publicaci3n 2007.
- 21.-Martinez J. Chac3n C. *Nestigmina, atropina, atracurio*, www.uam.es/departamentos/.../agenda/indice.htm, 23/junio/2010.
- 22.-Villarejo M. *Monitorizaci3n neuromuscular*, www.drscope.com/.../pac/anestesia/a1/index.html, 23/junio/2010.

- 23.-García M. Bloqueo residual en unidad de recuperación posanestésica, www.scribd.com/./Incidencia-de-bloqueos-neuromuscular-residual, 22/abr/10
- 24.-Almeida M. Bloqueo residual, www.scientificcircle.com, 1/ene/2010.
- 25.-Sánchez C. Relajantes musculares y sus interacciones, www.binasss.sa.cr/revistas/farmacos/.../art4.htm, 20/mayo/2010.
- 26.- Mendoza B. Función neuromuscular, www.fmca.org.mx, 20/mayo/2010.
- 27.- Bonilla L. Monitorización del relajante, www.slideshare.net, 2/ene/10.
- 28.- Morgan E. Anestesiología clínica, tercera edición, editorial Manual Moderno, México, páginas 207- 214, año de publicación 2004.
- 29.- Collins V. Anestesia general y regional, tercera edición, editorial mc Graw Hill, México, páginas 1039- 1072, año de publicación 1996.
- 30.- Aldrete J. Texto de anestesiología teórico práctica, segunda edición, editorial Manual Moderno, México, páginas 365-395, año de publicación 2004.
- 31.- Horford W. Massachusetts general hospital, quinta edición, editorial Marban, España, páginas 172-189, año de publicación 2005.
- 32.- Miller R. Miller anestesia, quinta edición, editorial Doyma, España, página 481- 572, año de publicación 2005.
- 33.- Plaza J. Temas prácticos en anestesia, primera edición, editorial Poligráfica, Ecuador, páginas 157-165, año de publicación 2007.
- 34.- Lizardo de Graterol A, Dosis fraccionadas de neostigmine en la reversión de relajantes musculares (principio de priming) Hospital Central "Dr. Antonio Maria Pineda", www.bibmed.ucla.edu.ve/cgi-win, 20/junio/2010.
- 35.- Barzallo J. Calle C. Anestesia básica, primera edición, editorial departamento de publicaciones Facultad Ciencias Médicas, Ecuador, páginas 117- 118, año de publicación 2004.
