

Ciencias Básicas

Influencia del Agente Anestésico en la acción del Curare en el Hombre

Dr. Carlos Reyes Tayabas

MUCHOS de los medicamentos y agentes anestésicos que se emplean en la práctica anestésica, aunque "per sé" no son relajantes musculares, pueden impedir los efectos de la acetilcolina sobre los receptores colinérgicos o influir por otros mecanismos en la sensibilidad de la placa motora o de la membrana muscular, causando en forma secundaria bloqueo neuromuscular e intensificando la acción de las drogas curarizantes (1); por lo tanto, es necesario conocer estos efectos para poder precisar la dosis útil de relajantes. Además, esto despierta la pregunta del sitio de acción y mecanismo por el cual se produce la relajación muscular (2).

Ciertos compuestos químicos son capaces de influir en la estabilidad de la placa terminal. Unos ejercen un efecto acetilcolinérgico por sí mismos o facilitan el efecto de la acetilcolina en la placa terminal; estos compuestos han sido clasificados como "labilizadores". Otros inhiben el efecto depolarizante tanto de la acetilcolina como de otros labilizadores y se han clasificado como "estabilizadores".

Ambos ejercen su efecto combinándose con los receptores colinérgicos en la placa terminal o cambiando la permeabilidad de

la membrana post-sináptica al sodio y al potasio.

Los labilizadores producen bloqueo neuromuscular de depolarización, mientras que los estabilizadores producen bloqueo neuromuscular no depolarizante.

Entre los compuestos que antagonizan el efecto de la acetilcolina o estabilizadores, se encuentran muchas de las drogas usadas como agentes anestésicos o bien usadas durante la administración de una anestesia (1).

MEDICACION PREANESTESICA

Entre los medicamentos que se emplean en la medicación preanestésica que tienen efecto bloqueador neuromuscular tenemos los siguientes:

La CLOROPROMAZINA.—Produce bloqueo ganglionar, disminuye el tono muscular; tiene acción curarizante en el hombre y aumenta o potencializa la acción del curare y relajantes depolarizantes; acentúa ligeramente la acción de la d-tubocurarina y de la gallamina. Con la succinilcolina tiene un patente sinergismo en la relajación muscular pero suele acortarse el período de recuperación de la apnea (3).

Trabajo presentado en la Sesión Ordinaria del Servicio de Anestesiología del Hospital de Gineco-Obstetricia No. 3. Centro Médico "La Raza", I.M.S.S. Mayo 15, 1969.

Otros FENOTIAZÍNICOS: Tienen acción semejante.

El PARALDEHIDO: Disminuye la cantidad de acetilcolina liberada en las terminaciones nerviosas y en animales produce cierto grado de bloqueo neuromuscular que no se ha descrito en el hombre (3).

LOS ALCALOIDES DEL OPIO (morfina, codeína, methadona) y los ANALGÉSICOS SINTÉTICOS (meperidina): no tienen efecto sobre la transmisión neuromuscular, pero potencializan la acción de la d-tubocurarina (1,3).

AGENTES ANESTESICOS

ANESTÉSICOS VOLÁTILES.—Entre éstos el ÉTER DIETÍLICO manifiesta su acción periférica en la membrana post-sináptica, reduciendo la sensibilidad de dicha membrana a la acetilcolina, bloqueando la transmisión neuromuscular (2). El éter reduce la amplitud y prolonga la duración del potencial de la placa terminal en la unión neuromuscular (4). A esta acción periférica neuromuscular hay que agregar que en el efecto relajante total del éter, interviene la depresión del sistema nervioso central (2,5,6) y de la actividad refleja espinal, aboliendo los reflejos espinales y cefálicos simultáneamente (5,7,8), lo que produce de manera importante la disminución del tono muscular (8). Esto disminuye la cantidad de impulsos que llegan por la vía final común de las células del asta motora medular a los músculos (3).

El efecto bloqueador del éter depende más de su acción depresora de la transmisión neuromuscular que de su acción post-sináptica (9), por lo tanto, inhibe la transmisión neuromuscular (1) y sensibiliza a la sinapsis neuromuscular a la acción del curare por lo que tiene propiedades relajantes que re-

cuerdan a las de la d-tubocurarina (1,9) y muestra sinergia con los relajantes competitivos, produciendo además depresión directa de la capacidad de respuesta de la fibra muscular estriada. Aumenta la profundidad del bloqueo de la d-tubocurarina en forma dramática (6,9) y aumenta ligeramente la acción de la succinilcolina (6).

El éter y la d-tubocurarina disminuyen la sensibilidad de la placa terminal a la depolarización por diferentes mecanismos. Es posible que el éter pueda cambiar la sensibilidad de la placa terminal a la depolarización por un mecanismo similar al de los relajantes depolarizantes.

El éter en el hombre intensifica la acción de otros relajantes no depolarizantes como la dimetil-d-tubocurarina y gallamina.

Cualquiera que sea el mecanismo en el hombre, el éter potencializa el efecto neuromuscular de la d-tubocurarina y en menor grado a la gallamina. La dosis de d-tubocurarina y gallamina sería de 1/5 a 1/4 y 3/5 respectivamente de la usada con tiopental (1).

El CLOROFORMO: Su acción sobre la transmisión neuromuscular ha estado en controversia, pues mientras algunos autores no le han encontrado efecto, otros le encontraron profunda depresión de la transmisión neuromuscular y por consiguiente intensificación de la acción de la d-tubocurarina (1). Se puede decir que tiene un efecto de depolarización inicial en la placa terminal, acción semejante al éter pero en menor grado, por lo que hay poca sinergia con los fármacos curariformes y no afecta la acción de los agentes polarizantes (3). Sin embargo, sobre el sistema nervioso central produce una profunda relajación muscular (efecto curarizante), por lo que se le considera un fuerte sinergismo con el curare (5).

El HALOTHANE: Aún en moderadas concentraciones tiene acción de bloqueo neuro-

muscular principalmente en la membrana post-sináptica, reduciendo la sensibilidad de la membrana a la acetilcolina (2,3), deprimiendo la respuesta depolarizante (10); además, la relajación muscular también se atribuye a su acción central (5), pero no debe olvidarse su acción periférica. Muestra sinergia con la d-tubocurarina y relajantes similares (Hexafloranium) aumentando la magnitud y duración del bloqueo (11). Muestra antagonismo con los depolarizantes (3). El halothane sensibiliza también a los ganglios simpáticos a la acción de la d-tubocurarina, resultando bloqueo simpático de la combinación con severa hipotensión (8). El halothane tiene dos o tres veces más potencia para bloquear la transmisión ganglionar que el ciclopropano o el óxido nitroso (12).

Si se emplean relajantes competitivos con el halothane es necesario disminuir la dosis para no aumentar la actividad vagal (3). Para evitar este problema se considera que la gallamina es el relajante de elección (3). Es necesario evitar la aparición de bradicardia (3) por lo que la neostigmina es peligrosa. La acción depresora del halothane sobre el sistema nervioso central y su habilidad de aumentar la acción de la d-tubocurarina se deben tomar en cuenta para la observación clínica de pacientes anestesiados. Con halothane requieren menos d-tubocurarina para una relajación muscular satisfactoria (11).

El METHOXYFLURANO: Tiene acción depresora sobre la médula espinal produciendo abolición del reflejo espinal a concentraciones menores de las requeridas para anestesia quirúrgica, sin tener efecto apreciable sobre la transmisión neuromuscular (7,13). La relajación muscular profunda que produce es pues por acción depresora sobre la médula y no por acción sobre la unión neuromuscular (14). No es incompatible con

la succinilcolina, gallamina y d-tubocurarina, pero los no depolarizantes deben usarse a cortas dosis porque pueden tener curarización sinérgica (14,15); por lo tanto, los relajantes competitivos así como los depolarizantes pueden ser usados en asociación con el methoxyflurano pero sus requerimientos son reducidos (8).

El FLUOROMAR O FLUOROXENE: No tiene acción sobre la transmisión neuromuscular. La relajación muscular puede ser suplementada con seguridad con el uso de relajantes musculares (8).

ANESTÉSICOS GASEOSOS.—Entre éstos, el ETILENE no tiene acción periférica directa, pero potencializa el efecto del Decametonio (3).

El CICLOPROPANO: En la práctica clínica y a dosis ordinaria, el ciclopropano no produce relajación muscular profunda porque potencializa al músculo. Con dosis más altas, aún cuando el músculo sea más sensibilizado, puede producir relajación profunda porque se bloquean los impulsos nerviosos del músculo, ya sea en la unión neuromuscular o en las sinapsis centrales (16) aboliendo los reflejos espinales. Estas acciones polisinápticas y cefálicas parecen ser simultáneas (7). La potencialización del músculo es un fenómeno post-sináptico, distinto de la acción depresora del sistema nervioso central (7).

La acción sobre el sistema nervioso central del ciclopropano produce un ligero grado de relajación muscular y no acentúa los efectos del curare (5), sin embargo, actúa sinérgicamente con la acción de los relajantes depolarizantes (3).

El ÓXIDO NITROSO: No tiene aparente acción neuromuscular y no aumenta la acción del curare (5). No tiene interacción con el halothane y no agrega acción específica al bloqueo producido por halothane (12).

ANESTÉSICOS INTRAVENOSOS

Entre los anestésicos intravenosos, los BARBITÚRICOS deprimen la función de la placa neuromuscular y de la fibra muscular en sí. Después de un antagonismo pasajero a los relajantes durante la inducción, su efecto principal incluye sinergia con todos ellos. Aumenta la potencia de los agentes curarizantes y de los agentes depolarizantes (3).

El PENTOBARBITAL: Es el que tiene la acción neuromuscular más marcada, facilita la transmisión neuromuscular antes de ejercer la acción bloqueadora. Produce un bloqueo no depolarizante e intensifica los efectos del curare (1). En altas dosis tiene actividad bloqueadora ganglionar (12).

El SECOBARBITAL: Tiene efectos similares sobre la placa terminal y también potencia al curare (1).

Los barbitúricos pueden antagonizar los efectos anticurare de la neostigmina y por consiguiente contribuir al bloqueo neuromuscular postoperatorio prolongado visto algunas veces después del uso combinado de barbitúricos y relajantes en anestesiología (1).

ANESTÉSICOS LOCALES

Muchos agentes anestésicos locales disminuyen la liberación de acetilcolina en las terminaciones nerviosas motoras, lo que aumenta los efectos paralizantes de los fármacos curariformes (3).

La PROCAÍNA: Al lado de la inhibición de la liberación de acetilcolina en la placa terminal, la procaína también inhibe la depolarización compitiendo con la acetilcolina por los receptores colinérgicos y ejerciendo una acción estabilizante no específica en la membrana post-sináptica. Estos efectos pueden ser antagonizados por el efecto inhibitorio de la procaína sobre las colinesterasas.

Debido a este efecto inhibitorio de la colinesterasa del plasma, la procaína también inhibe la destrucción enzimática de la succinilcolina. Debido a estos efectos de la procaína sobre la unión neuromuscular, algunos antagonizan y otros facilitan la depolarización, la acción de diferentes relajantes y la del mismo relajante bajo diferentes condiciones pudiendo ya potencializarlos o antagonizarlos (1). Por lo tanto, se deben tomar precauciones cuando se usen anestésicos locales que inhiben la actividad de la colinesterasa en combinación con los relajantes musculares.

OTROS MEDICAMENTOS

Entre éstos, no precisamente usados como agentes anestésicos, sino que pueden ser administrados durante el período transanestésico, los ANTIBIÓTICOS tienen efecto bloqueador y por lo tanto tienen sinergia con los relajantes.

La NEOMICINA: Tiene efecto bloqueador neuromuscular similar al producido por curarizantes y es potencializado por la d-tubocurarina y el éter y antagonizado por la neostigmina.

El éter aumenta el bloqueo de la neomicina de 10 a 20 veces. Este bloqueo parece ser no depolarizante y es potencializado por la d-tubocurarina y antagonizado por calcio. Hay efecto aditivo con la succinilcolina por la Fase I o depolarizante. Grandes dosis de succinilcolina o prolongada administración resulta en Fase II o no depolarizante en cuyo caso es posible la acción potencializadora con el bloqueo de la neomicina, por esto puede ceder a la neostigmina (1,8).

La ESTREPTOMICINA, DIHIDROESTREPTOMICINA, POLIMIXINA y KANAMICINA: Tienen el mismo efecto, aunque en menor grado que la neomicina. La neostigmina neutraliza las dos primeras y aumenta las dos últimas. La

estreptomycin disminuye la cantidad de acetilcolina liberada por el impulso nervioso (8) y aumenta la resistencia de la placa terminal al efecto depolarizante de la acetilcolina (1).

La QUINIDINA: Tiene propiedades de bloqueo neuromuscular por mecanismos aún desconocidos. Tiene interacción con los re-

lajantes musculares para producir bloqueo neuromuscular prolongado.

El bloqueo nervioso producido por la d-tubocurarina, succinilcolina, decametonio y gallamina es el doble en intensidad y duración después de la quinidina. Potencializa el bloqueo neuromuscular producido tanto por los no depolarizantes como por los depolarizantes (17).

REFERENCIAS

- 1.—FOLDES, F. F.—*Factors which alter the Effects of Muscle Relaxants*.—*Anesthesiology*, 20. 4: 486-491, 1959.
- 2.—KARIS, J. H., GISSEN, A. J., AND NASTUC, W. L.—*The Effect of Volatile Anesthetic Agents on Neuromuscular Transmission*.—*Anesthesiology*, 28. 1: 128-122, 1967.
- 3.—COLLINS, V. J.—*Anesthesiología*.—Ed. Interam. Cap. 25: 428-429, 1968.
- 4.—KARIS, J. H., GISSEN, A. J., AND NASTUC, W. L.—*Mode of Action of Diethyl Ether in Blocking Neuromuscular Transmission*.—*Anesthesiology*, 27.1: 42-51, 1966.
- 5.—WATLAND, D. C., LONG, J. P., PITTINGER, CH. B., AND CULLEN, S. C.—*Neuromuscular Effects of Ether, Cyclopropane, Chloroform and Fluothane*.—*Anesthesiology*. 18.6: 883-890, 1952.
- 6.—KATZ, R. L.—*Neuromuscular Effects of Diethyl Ether and its Interaction with Succinylcholine and d-tubocurarine*.—*Anesthesiology*. 27.1: 59-63, 1966.
- 7.—NGAI, S. H., HANKS, E. C. AND FARBIE, S. E.—*Effects of Anesthetics on Neuromuscular Transmission and Somatic Reflexes*.—*Anesthesiology*. 22.2: 162-167, 1965.
- 8.—HALE, D. E.—*Anesthesiology*.—F. A. Davis Co.: 375-405, 1963.
- 9.—MARK, L. C., AND PAPPER, E. M.—*Advances in Anesthesiology: Muscle Relaxants*. — Hoeber Med. Div. 54-55, 1967.
- 10.—GISSEN, A. J., KARIS, J. H., AND NASTUC, W. L.—*The Effect of Halothane on Neuromuscular Transmission*.—*Anesthesiology*. 28.1: 252-253, 1967.
- 11.—KATZ, R. L., AND GISSEN, A. J.—*Neuromuscular and Electromyographic Effects of Halothane and its Interaction with d-tubocurarine in Man*.—*Anesthesiology*. 28.3: 564-567, 1967.
- 12.—PRICE, H. L., AND PRICE, M. L.—*Relative Ganglion Blocking Potencies of Cyclopropane, Halothane and Nitrous Oxide, and the Interaction of Nitrous Oxide with Halothane*.—*Anesthesiology*. 28.2: 347-353, 1967.
- 13.—NGAI, S. H., HANKS, E. C.—*Effect of Methoxyflurane on Electromyogram, Neuromuscular Transmission, and Espinal Reflex*.—*Anesthesiology*. 23.1: 158, 1962.
- 14.—KNOX, P. R., STEPHEN, C. R., AND NORTH, W. C.—*Methoxyflurane, Clinical Evaluation*. — *Anesthesiology*. 23: 238, 1962.
- 15.—VAN POSNAK, A.—*Neuromuscular Effects of Look at Methoxyflurane. Four Years of Experience*.—*Anesth. and Analg. C. R.* 45.1: 117, 1966.
- 16.—VAN POSNAK, A.—*Neuromuscular Effects of Cyclopropane*.—*Anesthesiology*. 26.2: 263-264, 1965.
- 17.—MILLER, R. D., WAY, W. L., AND KATZUNG, B. G.—*The potentiation of Neuromuscular Blocking Agents by Quinidine*.—*Anesthesiology*. 28.6: 1036-1041, 1967.