

RELAXANTS MUSCULARS
MONITORITZACIÓ DEL BLOQUEIG NEUROMUSCULAR

Patricia Ciurana Ayora

Hospital Universitari Vall d'Hebron

Barcelona, Novembre 2012

ÍNDEX

Introducció i antecedents històrics.....	2
Fisiologia de la contracció neuromuscular.....	2
Bloquejants NeuroMusculars (BNM).....	4
Fisicoquímica	
Tipus: despolaritzants /no despolaritzants	
Efectes cardiovasculars	
Histamino lliberació	
Farmacologia dels BNM: inici d'acció/ duració/ metabolisme i eliminació/ Interaccions.....	7
Monitorització Neuromuscular.....	11
Mètodes i patrons d'estimulació	
Recuperació del BNM i Reversió.....	14
Sugammadex.....	15

INTRODUCCIÓ i ANTECEDENTS HISTÒRICS

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

En conclusió, és una droga que millora la qualitat de la intubació orotraqueal reduint el risc de lesions secundàries de la via aèria, facilita la cirurgia per la immobilitat del pacient i la relaxació de la musculatura abdominal i toràcica, però no hem d'oblidar que segueix essent un verí.

FISIOLOGIA DE LA TRANSMISSIÓ NEURO-MUSCULAR

Per a conèixer el funcionament dels relaxants musculars cal entendre la fisiologia de la contracció muscular, especialment en la unió neuro muscular, que és on actuen els bloquejants neuromusculars, com el seu nom indica.

La unitat motora és la unitat funcional més petita. Consta d'una motoneurona i una fibra muscular estriada. Una mateixa neurona pot inervar des d'una fins a 500 o 1000 fibres musculars, d'aquí que uns músculs tinguin moviments més o menys fins.

La unió sinàptica entre la moto-neurona i la fibra muscular s'anomena placa motora. La placa motora està

formada per l'axó motor, fenadura sinàptica i receptor postsinàptic muscular.

Quan es desencadena un estímul nerviós, el potencial d'acció circula per la neurona fins arribar a l'axó terminal on s'obren els canals calci presinàptics afavorint l'entrada de calci. El calci desencadena l'exocitosi de vesícules presinàptiques carregades d'acetilcolina (ACh). Aquest neurotransmissor és alliberat massivament a la fenadura sinàptica, per on es difon i s'uneix als receptors d'acetilcolina. La unió neurotransmissor-receptor postsinàptic inicia la resposta en el terminal muscular. Aquest potencial d'acció es propaga a la fibra muscular. El calci surt del reticle sarcoplasmàtic i activa l'acoblament actina i miosina donant lloc a la contracció muscular.

S'han identificat, al menys, 3 tipus de receptors d'acetilcolina, 2 postsinàptics i 1 presinàptic:

Els receptors postsinàptics són els pròpiament implicats en la transmissió neuromuscular. Tenen forma de canal, que s'obre a l'interactuar amb l'acetilcolina. Existeix un excés de receptors i també s'allibera acetilcolina en excés, el que representa un "factor de seguretat", de manera que a eliminació de la resposta muscular té lloc a la punta de la corba dosi resposta.

El receptor nicotínic de la membrana de la cèl·lula muscular consta de 5 unitats: $2\alpha + 1\beta + 1\delta + 1\gamma$.

Quan dues mol·lècules d'ACh s'uneixen a la subunitat α es dona un canvi conformacional en el receptor que fa que s'obri com un canal iònic Na/K que permet l'entrada de sodi i sortida de potassi, despolaritzant la cèl·lula muscular.

Existeixen uns altres receptores postsinàptics "extrasinàptics postsinàptics", d'escassa proporció en els músculs normals, que es produeixen en els músculs paralitzats o poc estimulats (ex: enguixats, enllitats) i no tenen relació amb la inervació. Tenen un temps de vida mitja molt més curt que els sinàptics (10-30 hores vs. 7-14 dies). Com a característica, són més sensibles als agonistes (com la succinilcolina) que als antagonistes (p.ex relaxants no despolaritzants) i mantenen els canals iònics oberts tres vegades més temps que els sinàptics produint una gran sortida de potassi de la cèl·lula. Aquest és el motiu que explica la hiperpotassèmia rera succinilcolina en pacients enllitats, paralitzats, etc.

Existeixen, també, uns receptors presinàptics que estan implicats en l'estimulació repetida, en el manteniment del to del múscul estriat, produint un feed back positiu en l'alliberament de més acetilcolina.

L'Acetilcolina que queda a la fenadura sinàptica pot tornar a ser recaptada pel terminal axonal o per

cèl·lules gials, metabolitzar-se per l'acció de l'acetilcolinesterasa, o sortir cap al torrent sanguini.

El terme “**up and down regulation**” fa referència a diferents situacions fisiopatològiques en que hi ha dèficit o per excés de receptors nicotínics neuromusculars i per tant hi haurà diferent resposta a mateixes dosis de relaxants. Les malalties que presenten augment de receptors són: Lesió de la medul·la espinal, accident vascular cerebral, cremadures, immobilització perllongada, exposició perllongada a bloquejants musculars, esclerosi múltiple i síndrome de Guillain Barré. En la down regulation trobem: miastenia gravis, intoxicació per anticolinesteràsics i per organofosforats.

BLOQUEJANTS MUSCULARS

FISICOQUÍMICA

Els bloquejants neuromusculars es caracteritzen per tenir a la seva molècula 2 nitrògens quaternaris (que els confereix una càrrega iònica positiva), separats per una distància determinada.

Barlow (1948) i Paton (1948) en estudis independents van concloure que a mesura que la longitud de la cadena de carboni augmentava, l'activitat bloquejadora s'incrementava, arribant a un pic en la cadena de 10 carbonis i posteriorment disminuïa. La distància òptima entre els 2 nitrògens quaternaris era aproximadament 1 nanòmetre.

Tots els bloquejants musculars actuen sobre el receptor nicotínic de la placa motora del múscul esquelètic, del que s'ha parlat anteriorment, bloquejant l'acció de l'acetilcolina.

TIPUS DE BLOQUEJANTS MUSCULARS

1. BLOQUEJANT DESPOLARITZANTS

Agonistes del receptor nicotínic. S'uneixen al lloc de l'Ach, despolaritzen la cèlula muscular i es queden units al receptor. (agonistes) bloquejant l'acció de l'acetilcolina.

Actualment només disposem d'un: succinilcolina. Quan s'administra es despolaritzen plaques musculars arreu del cos generant fasciculacions i pot generar un augment de potassi sanguini de forma aguda així com dolor muscular postoperatori.

SUCCINILCOLINA o SUXAMETONI

L'únic agent despolaritzant que disposem avui en dia. Com a avantatges té que és de curta durada, té un ràpid inici d'acció i un baix cost, però no es considera vàlid pel manteniment de la relaxació. S'utilitza per la intubació seqüència ràpida pel seu ràpid inici d'acció o per intubacions presumiblement difícils per la seva curta durada tot i que degut als nous relaxants i reversors està cada cop en més desús. Els principals problemes de la succinilcolina són:

- Fasciculacions
- Dolor muscular postoperatori
- Reaccions al·lèrgiques
- Augment de la pressió intragàstrica, compensat per augment del to de l'esfínter esofàgic inf.
- Augment de la pressió intracranial i intraocular
- Hiperpotassèmia. Múscul normal pot elevar 0,5mEq/L però pot ser severa en músculs denervats, cremats...
- Hipertèrmia maligna
- Acció prolongada en pacients amb dèficit de pseudocolinesterasa. L'ús repetit o prolongat de la succinilcolina pot comportar la conversió d'un bloqueig despolaritzant en un no despolaritzant, que s'anomena "bloqueig dual", "mixt", "desensibilitzant" o "**bloqueig de fase II**". Aquest sol durar com un bloqueig no despolaritzant però pot ser imprevisible.

La succinilcolina és metabolitzada per una colinesterasa plasmàtica, la pseudocolinesterasa en el fetge i plasma. En els pacients amb dèficit de colinesterasa plasmàtica es pot prolongar el bloqueig durant hores.

En aquest cas, l'intent de revertir el bloqueig amb una anticolinesterasa pot empitjorar el cas encara més.

Es calcula que la incidència de dèficit homozigot de colinesterasa és 1: 2800. El dèficit heterozigot, menys sever, és de 1:50. Un 22% de la població, per una variant genètica pot tenir reduïda l'activitat de la colinesterasa sèrica un 30%. Hi ha altres situacions no genètiques en que pot estar disminuïda (embaràs, insuf. hepàtica, insuf. renal, fàrmacs...). Tot això fa difícil preveure la durada de l'acció de la succinilcolina.

2. BLOQUEJANTS NO DESPOLARITZANTS

Competeixen amb l'acetilcolina pel receptor. Produeixen la paràlisi perquè eviten que s'uneixi l'ach al receptor. (antagonistes competitiu).

Hi ha de dos tipus segons l'estructura química:

-BENZILISOQUINOLÍNICS (d-tubocurarina, atracuri, doxacuri, mivacuri, cisatracuri)

Tots ells poden ser histaminolliberadors i provocar hipotensió, excepte el cisatracuri, que requeriria megadosis que no s'usen en la pràctica clínica per poder alliberar histamina.

No són vagolítics.

-AMINOESTEROIDALS (pancuroni, pipecuroni, vecuroni i rocuroni)

Són vagolítics, pel que poden produir taquicàrdia. Vecuroni i Rocuroni en menor mesura ja que l'eliminació del grup metil quaternari en la posició 2 els confereix una càrrega iònica menys positiva i efecte vagolític menor.

EFFECTES CARDIOVASCULARS

Els relaxants musculars poden produir alteracions cardiovasculars per diferents mecanismes:

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

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

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

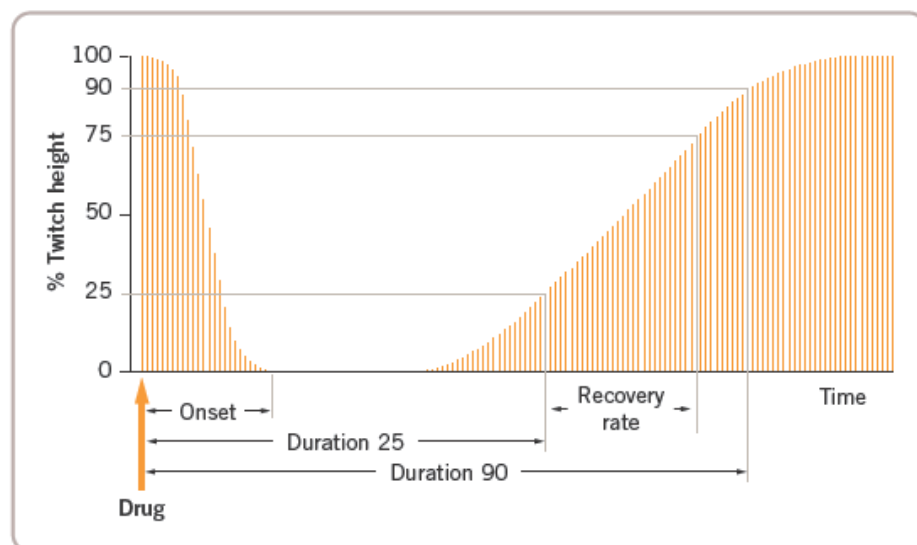
HISTAMINO-LLIBERACIÓ

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

FARMACOLOGIA DELS BLOQUEJANTS NEUROMUSCULARS

La seva estructura química fa que li sigui difícil atravesar barreres lipoproteiques pel que es distribueixen per sang i líquid extracel·lular. No atravesen la barrera hematoencefàlica, i en molt petita proporció poden atravesar la barrera placentària, que és menys eficient.

Per l'estudi dels relaxants, es monitoritza l'acció del relaxant en un múscul, el més utilitzat l'adductor del polze, innervat pel nervi cubital. Realitzant estímuls simples (single twitch) a aquest nervi el llegeix la resposta motora del múscul rera l'injecció endovenosa del relaxant obtenint la següent gràfica.



1. INICI D'ACCIÓ (onset)

És el temps transcorregut des del final de la injecció de la dosi de relaxant muscular fins al moment del màxim efecte d'aquesta dosi. Aquesta velocitat depèn de diferents factors: dosi administrada, velocitat d'injecció, gast cardíac i fluxe sanguini muscular. Bowman (1988) va postular que la potència era inversament proporcional a l'inici d'acció, i això té relació amb el número de molècules de relaxant que arriben al receptor al mateix temps. Pels relaxants amb baixa potència el número de molècules necessari per produir el mateix efecte és major.

La potència relativa d'un relaxant es mesura calculant la dosi necessària per produir efectes iguals (equipotència). Normalment es calcula la dosi per assolir un bloqueig del 50% (ED50) o del 95% (ED95).

La dosi d'intubació es calcula en 2 DE95.

Segons l'inici d'acció els relaxants es divideixen en relaxants de latència:

- curta: (1-1,5 min): succinilcolina i rocuroni
- intermitja (2-2,5 min): atracuri, vecuroni, mivacuri
- llarga (3,5-5 min): cisatracuri, pancuroni, pipecuroni, doxacuri

Els grups musculars tenen una sensibilitat diferent als bloquejants. Aquest fet s'anomena **bloqueig diferencial**. Així els músculs de la faringe són més sensibles que la mà i per tant les condicions d'intubació solen ser bones abans de produir-se el bloqueig total mesurat en el braç. El flux sanguini de l'òrgan determina la rapidesa (Golal 1976). Per exemple el diafragma i la musculatura adductora laríngia són més resistents a l'acció dels bloquejants neuromusculars però degut a la vascularització millor que del adductor del polze, es relaxen i es recuperen abans que el polze.

Per produir el bloqueig neuromuscular, la succinilcolina només necessita ocupar el 20% dels receptors a diferència dels no despolaritzants que necessiten el 80%. L'increment de dosi accelera l'inici, però això té un sostre.

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

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

A diferència de la priming, se'n diu **precurarització** a la dosi de no despolaritzant que s'administra per evitar les fasciculacions de la succinilcolina. Cal recordar que si realitzem precurarització haurem d'augmentar la dosi de succinilcolina a 1,5 mg/kg.

2. DURACIÓ D'ACCIÓ

És el temps transcorregut des del final de la injecció del relaxant fins que apareixen signes de recuperació.

La duració clínica (Dur 25) és el temps transcorregut fins a la recuperació del 25% de l'alçada del twitch i la duració farmacològica (dur 90) fins a la recuperació del 90% o bé l'assoliment d'un TR de 0,9-1.

Segons la duració els relaxants poden ser d'acció:

- Curta (10-20 min): succinilcolina, mivacuri
- intermitja (30-60 min): atracuri, cisatracuri, vecuroni, rocuroni
- llarga (120-180 min): pancuroni

A l'augmentar la dosi inicial, s'incrementa la durada, especialment amb vecuroni, rocuroni i rapacuroni.

La combinació de dos fàrmacs no despolaritzants sol incrementar de forma imprevisible l'acció bloquejant i està desaconsellada.

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

3. METABOLISME I ELIMINACIÓ

El vecuroni s'elimina de forma inalterada per la bilis en un 90% i la resta per hidròlisi. El rocuroni en un 50% per la bilis i la resta per hidròlisi. L'atracuri segueix la via de Hoffman en un 60% i un 40% hidròlisi.

El cisatracuri segueix la via de Hoffman en un 80%. El producte de la degradació, la laudanosina que s'ha descrit neurotòxic en animals d'experimentació a altes dosis encara que no en clínica humana. La succinilcolina, mivacuri (a velocitat més lenta) i doxacuri (molt més lenta) són hidrolitzats per les colinesterases plasmàtiques.

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

Hi ha situacions independents de la farmacocinètica del relaxant que faran que la durada clínica de la relaxació sigui més o menys llarga. Pot ser degut a alteració en el número de receptors nicotínics de la placa motora (up and down regulation), metabolització i eliminació del fàrmac, etc. Per tot, existeix una gran variabilitat interindividual en l'inici i la duració del bloqueig neuromuscular.

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

4. INTERACCIONS

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

En la següent taula podem veure característiques de cada relaxant:

FÀRMAC	DE 95 mg/kg/min	Dosi ind. (mg/kg)	INICI (seg-min)	DUR 25 (min)	IR (25%-75%)	DUR90 (min)
Pancuroni	0,05	0,1	160-200 ± 3	60-80	30	30
Atracuri	0,2	0,5	180-240 3-4	30-40	14	14
Vecuroni	0,08	0,1	180-240 3-4	30-40	14	14
Rocuroni	0,3	0,6	90-120 1,5-2	30-40	14	14
Cisatracuri	0,5	0,15	120 2	50-60	13	13
Mivacuri	0,08-0,15	0,2	180 3	12	7	7
Rapacuroni	0,75	1,5	54 0,9	15,7	9,7	31,4
GW280430A	0,18	0,36	102	7,0	2,5	12,2

MONITORITZACIÓ NEUROMUSCULAR

Donada aquesta gran variabilitat de resposta als agents bloquejants, i degut al risc de complicacions derivades tant d'una escassa curarització, com d'una curarització residual, la monitorització neuromuscular ha de ser una pràctica habitual quan utilitzem aquests fàrmacs.

Tenim diferents mètodes per valorar l'estat de relaxació muscular del pacient:

-mètodes subjectius o clínics: elevació del cap >5 min, acceptable volum respiratori, tancar la ma fort durant 5 seg. pressió inspiratoria màxima 30 cm H₂O, mantenir 5 segons la cama alçada, sonriure deglutir, parlar... només es poden utilitzar per valorar bloqueig residual en el moment d'extubar.

-mètodes objectius

-qualitatius (tactils)

-quantitatius:

Mecanomiografia.

Mesura la força del múscul estimulat. (gold standard)

Acceleromiografia.

Mesura l'acceleració originada per la força del múscul. $F=ma$

Electromiografia.

Mesura la diferència de potencial de la corrent que acompanya a la contracció muscular.

Cinemiografia.

Mesura com es doblega el receptor amb el moviment muscular.

Fonomiografia

Amb un microfon es detecta el so del múscul al contreure's.

L'ideal seria monitoritzar els músculs que necessitem bloquejar, però tècnicament és impossible, pel que es monitoritzen músculs perifèrics i s'extrapolen els resultats. El múscul més ampliament monitoritzat és l'adductor del dit polze de la mà que s'estimula pel nervi cubital. Altres músculs són el flexor del primer dit del peu (estimulant nervi tibial posterior) i supra ciliar o orbicular (estimulant nervi facial).

El temps de relaxació del múscul supraciliar és semblant al de les cordes vocals, i l'orbicular a la musculatura de la laringe. Però el cubital segueix essent el patró de referència. En els masseters, músculs faringis i diafragmàtics l'inici i la recuperació són més ràpids que a la mà.

La monitorització subjectiva és un mètode poc sensible, pel que es desaconsella. Així mateix, ho és la tàctil. L'us de monitorització neuromuscular quantitativa ha estat l'únic instrument que ha fet decreixer el percentatge de curarització residual en el postoperatori immediat i a més ens permet saber el grau de curarització durant tota la cirurgia.

La resposta simple (twitch) és una contracció màxima d'un múscul causat per una simple **estimulació elèctrica supramàxima** del nervi que inerva aquest múscul. Una estimulació supramàxima és aquella estimulació que supera en un 20-25% la necessària per produir una resposta màxima i assegura que totes les fibres estiguin despolaritzades. L' **Amortiment o "fade, fading"** és la disminució de la contracció muscular amb cada següent estímul. És degut a la pèrdua del feed-back positiu degut al bloqueig dels receptors presinàptics dels no despolaritzants. L'amortiment es veu a freqüències altes o en el tètanus. És

típica dels relaxants musculars no despolaritzants. Aquest fenomen es veu clarament amb l'estimulació tren-de-quatre (train of four TOF) i tètanus.

Patrons d'estimulació:

1. TWITCH SIMPLE (single twitch). Aplicació d'estímuls elèctrics supramàxims a un nervi motor a una freqüència entre 1 i 0,1 Hz. S'utilitza per monitoritzar l'inici. Cal tenir un valor de referència abans de l'administració del relaxant. Útil per estudis farmacològics.
2. TREN DE QUATRE (train-of-four TOF). Aplicació de quatre estímuls supramàxims en 2 segons (2 HZ). És el més útil. No cal tenir el valor de referència. El valor absolut serà entre 0 i 4 fent referència al número de respostes als 4 estímuls. Quan tenim 4 respostes ens fa un ratio (T4/T1) que s'expressa en un percentatge. Només te sentit en els relaxants no despolaritzans gràcies a la seva característica de "fade". Per sobre del 90% -100% en l'adductor del polze, es considera, avui en dia, que el pacient ja no presenta curarització residual.
El seu us és molt útil per monitoritzar bloqueigs moderats.
3. ESTIMULACIO TETÀNICA. No s'utilitza de rutina. Consisteix en l'aplicació d'estímuls molt ràpids (50 ó 100 Hz) durant 5 segons i l'observació posterior de l'amortiment. És dolorós.
4. COMPTE POSTETÀNIC (postetànic count PCT): Consisteix en l'aplicació de 10-20 estímuls simples després d'un tètanus de 5 seg. . Durant el tetanus, s'allibera gran quantitat d'Acetilcolina al terminal sinàptic pel que si algun receptor està lliure de BNM, pot ser estimulat per l'ach i fer contreure la fibra muscular. Serveix per mesurar el grau de profunditat d'un bloqueig del 100%, quan el TOF és 0. PTC de 0 significa bloqueig intens. PTC >1 es considera bloqueig profund, preveient resposta al TOF aviat si no s'administra més relaxant.
5. ESTÍMUL DE DOBLE RÀFAGA (double burst stimulation DBS). Consisteix en dues estimulacions tetàniques curtes, separades per 750 milisegons. És útil per detectar visualment o tàctil la recuperació del bloqueig. Es més sensible que valorar visualment el TOF, però com hem comentat abans, el monitor quantitatiu sempre és millor.

RECUPERACIÓ

El temps de recuperació es defineix com el temps (min) necessari per passar d'un bloqueig del 25% al 75%. Rep el nom d'índex de recuperació. Els índex de recuperació dels relaxants de durada intermitja se situa entre els 10-15 min, els de llarga durada (pancuroni) 45 min i els de curta, 6-7 min.

Antigament es considerava que una recuperació adequada al 90-95 del T1 o del 0,7-0,8% del TR (T4/T1). Però actualment cal una recuperació del polze a TOF de 0,9% per parlar de recuperació. Aquesta diferència és deguda a que s'ha descrit que en TOF entre 0,7-0,9 poden existir alteracions de la coordinació faringolaríniga, obstrucció de les vies respiratòries, disminució de la resposta ventilatòria hipòxica i símptomes subjectius de debilitat muscular.

La **reversió** és la restauració farmacodinàmica de la funció neuromuscular ja sigui amb els inhibidors de la colinesterasa plasmàtica tipus neostigmina o edrofoní o amb sugammadex.

Per a la reversió del bloqueig neuromuscular amb neostigmina cal tenir entre 2 i 3 respostes en el TOF. Mentre que la reversió amb sugammadex, per rocuroni o vecuroni es pot dur a terme en qualsevol profunditat del bloqueig, a dosis diferents.

Cal recordar que en acidosi respiratòria s'atura l'acció de la neostigmina pel que es pot entrar en un cercle viciós quan el pacient no respira efectivament, presenta acidosi respiratòria, s'administra neostigmina, que pot seguir sense ésser efectiva per l'acidosi.

El bloqueig residual és el produït per una recuperació incompleta del BNM. Com hem dit anteriorment pot ocasionar debilitat, disminució de la força inspiratòria, obstrucció de la via aèria, microaspiracions, etc. El bloqueig residual s'associa a complicacions respiratòries postoperatòries que poden arribar a ser greus, pel que s'ha de tenir en compte i evitar.

Per evitar la curarització residual s'aconsella:

1. evitar bloquejants de llarga durada
2. evitar la supressió total de la resposta
3. no revertir amb neostigmina si té menys de 3 respostes
4. Determinar TOF ratio mitjançant monitorització quantitativa.
5. Revertir sempre que no hagi monitoritzat, per la gran variabilitat individual de la duració.

SUGAMMADEX

Es un fàrmac nou reversor seleciu del relaxants aminoesteroidals. Molecularment, és una ciclodextrina que conté un anell de 8 sucres. Externament és molt hidrosoluble, amb 8 cadenes laterals llargues, i en el centre és molt lipofílic. Té una alta afinitat pel relaxant aminoesteoideu (rocuroni, vecuroni) al que s'uneix en proporció 1:1, amb una taxa de dissociació molt baixa. La mol·lècula de sugammadex encapsula al rocuroni o vecuroni indefinidament reduint la concentració plasmàtica lliure, el que provoca un desplaçament dels bloquejants desde la unió neuromuscular al compartiment central mitjançant un gradient de concentració, revertint de forma ràpida i segura el bloqueig. La unió sugammadex- rocuroni té una excreció 100% renal motiu pel que es desaconsella en pacients amb filtrat renal inferior al 30%. Té un temps de vida mitja de 8h, pel que es recomana no relaxar amb aminoesteroides les 24h posteriors a la seva utilització. El gran avantatge respecte a la neostigmina, a part de la manca d'efectes anticolinèrgics és la reversió ràpida (el 90% de la població triga menys de 4 minuts) i complerta sigui quina sigui la profunditat del bloqueig. Fins i tot ha demostrat recuperació més ràpida que succinilcolina rera la inducció amb 1,2 mg/kg de rocuroni + sugammadex.

Les dosis que es recomanen són:

- bloqueigs intensos (TOF 0, PTC 0) es recomana dosis 16 mg/kg.
- Bloqueigs profunds (TOF 0, PTC>1) a 4 mg/Kg
- Bloqueigs moderats (TOF >1) a 2 mg/kg.

Està indicat en la recuperació del bloqueig moderat en pacients de 2 a 18 anys, en la recuperació de tot tipus de bloqueig en majors de 18 anys. No està indicat en hepatòpates ni en nefròpates severes. Tampoc en menors de 2 anys fins que es tinguin més dades.

En dones que prenen anticonceptius l'administració de sugammadex equival a no prendre l'anticonceptiu un dia.

Com a altres característiques, presenta un augment no significatiu del temps de recuperació en majors de 65 anys i s'han descrit dos casos de broncoespasme en pacients asmàtics.

BIBLIOGRAFIA

1. Alvarez Gómez. relajantes musculares en anestesia y terapia intensiva. ELA 1996. Madrid
2. Barash PG. Clinical anesthesia. Lippincott-Raven 1996. 2 Ed. Philadelphia.
3. Bowman WC. Prejunctional and postjunctional cholinergic receptors at the neuromuscular junction.
4. Bowman WC, Prior C, Marshall IG. Presynaptic receptors in the neuromuscular junction. Ann NY Acad Sc 1990; 604: 69-81.
5. Bowman WC, Marshall IG, Gibb AJ, Harborne AJ. Feedback control of transmitter release at the neuromuscular junction. Trends Pharmacol Sci 1988; 9: 16-20.
6. Crul JF. Relajantes Musculares. Respuestas a cuestiones prácticas. 2 edición. ORGANON TEKNIKA. Holanda 1998.
7. McCarthy MP, Stroud RM. Conformational states of the nicotinic acetylcholine receptor from *Torpedo californica* induced by the binding of agonists, antagonists, and local anesthetics: equilibrium measurements' using tritium-hydrogen exchange. Biochemistry 1989; 28:40-48.
8. Pollard BJ. Applied neuromuscular pharmacology. Oxford University Press 1994. Oxford
9. Ronald D Miller. Anesthesia. Ediciones Doyma. 1994. Barcelona.
10. Viby-Mogensen. J. Anesthesia, Ed RD Miller, Churchill Livingstone. Third edition; Cap 36: p 1209-1226.
11. Murphy GS et al. Monitoring neuromuscular Blockade. Int Anesthesiol Clin. 2004; 42:25-40
12. Donati F et al. A method to measure elicited contraction of laryngeal adductor muscles during anesthesia. Anesthesiology 1991;74:827-32.
13. Empleo clínico de bloqueantes musculares y su reversión. Recomendaciones del grupo de expertos de la Sociedad Española de Anestesiología, Reanimación y Tratamiento del Dolor.
14. G. Edward Morgan, Jr. Anestesiología clínica. Ed. El Manual Moderno