



Carrera de Posgrado de Especialización en Anestesiología
Facultad de Ciencias Médicas
Universidad Nacional de Rosario

Farmacología Aplicada a la Anestesiología

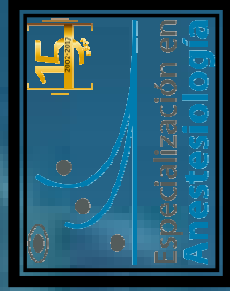
Dra. Mariana Ciancio

RELAJANTES MUSCULARES:

Unión Neuromuscular

Dra. Mariana I. Ciancio

Carrera de Postgrado de
Anestesiología UNR

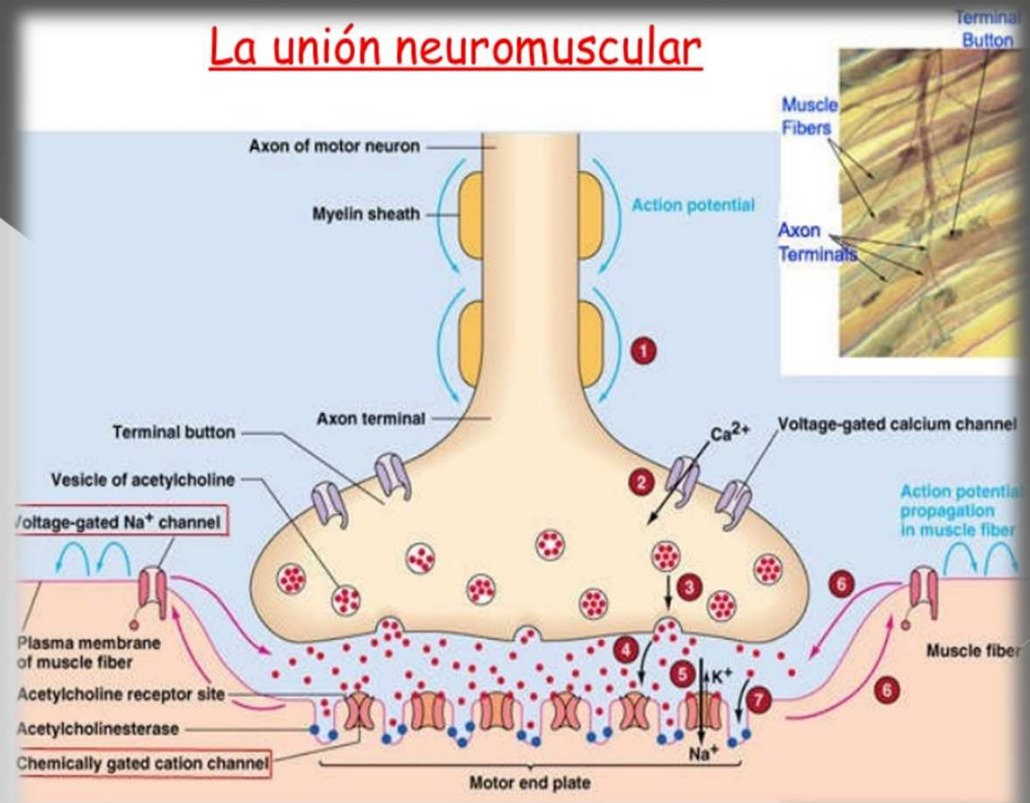


Unión Neuromuscular

- Una motoneurona emite un impulso que provocará la contracción muscular
- El potencial de acción viaja por un axón mielinizado que se ramifica en varias terminales axonales para contactar con varias células musculares formando la **Unidad Motora**

¿Qué es la unión neuromuscular?

- Es la región de aproximación entre una neurona motora y una célula muscular
- Ambas membranas celulares quedan separadas por la **Hendidura Sináptica** (20nm)



Unión Neuromuscular

- ◉ Las células musculares adultas poseen una sola unión neuromuscular EXCEPTO los músculos extraoculares
- ◉ Estos son tónicos, se contraen y se relajan más lento y las múltiples uniones mantendrían a los ojos en posición
- ◉ Succinilcolina genera una contracción prolongada, comprimiendo los ojos y aumentando la PIO

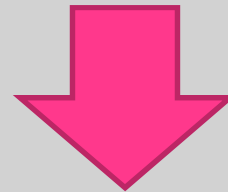
¿Cómo se sintetiza la Acetilcolina?

Colina
(LEC)



Acetato
(Acetil CoA
mitocondrial)

Colina
acetiltransferasa



Acetilcolina

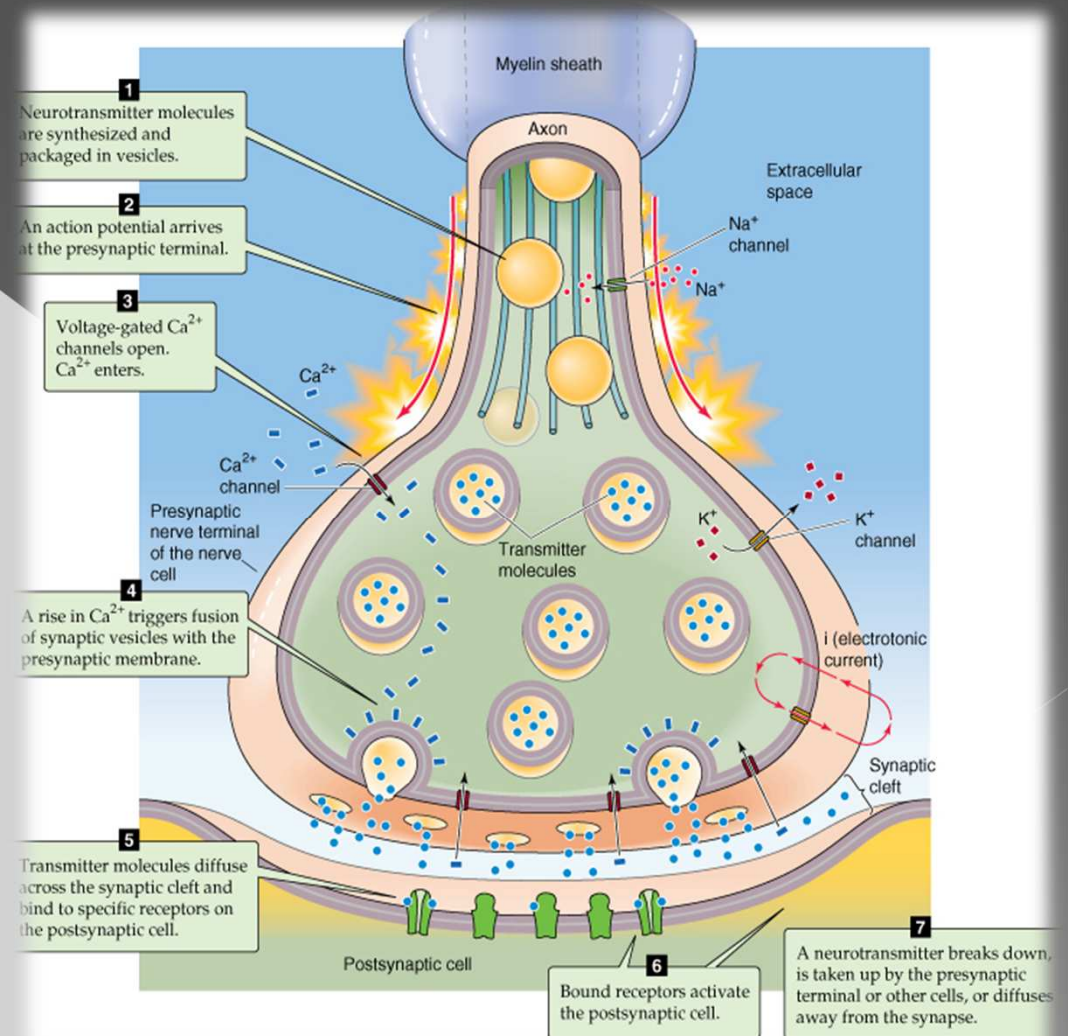
Terminal Presináptico

- ◉ Existen dos tipos de vesículas:
 - _ **Vp2:** limitadas a la **Zona Activa** o de Liberación (inmediata a la membrana)
 - _ **Vp1:** de **reserva**, ancladas al citoesqueleto por proteínas como Sinapsina

Ante un estímulo prolongado o muy intenso, el Ca^{2+} entra profundamente por canales L, activando enzimas líticas que degradan la sinapsina

Terminal Presináptico

- El potencial de acción despolariza el terminal presináptico a través de la apertura de **canales de Na**
- Ingresa **Ca²⁺** por canales voltaje dependiente
- Se une a proteínas de la pared vesicular que forma un poro en la membrana (**Atrache**)
- Favorece la **exocitosis** de las vesículas Vp2 de Ach que se unirán al receptor nicotínico colinérgico postsináptico



Unión Neuromuscular

- Los sitios de liberación están alineados por moléculas de adhesión como la Neurexina a los receptores de Ach
- Por ello se desaprovecha poco transmisor
- La señal es conducida por más moléculas de Ach que lo necesario. Sólo se emplea una fracción de los receptores y de Ach por ello **LA TRANSMISIÓN POSEE MARGEN DE SEGURIDAD Y EL SISTEMA TIENE CAPACIDAD DE RESERVA**



Sin Ca^{2+} no hay liberación de Ach



- ◉ Deja de ingresar cuando vuelve el potencial de membrana a la normalidad por egreso de K^{+}

- ◉ Ingresa por 2 tipos de canales Ca^{2+} :

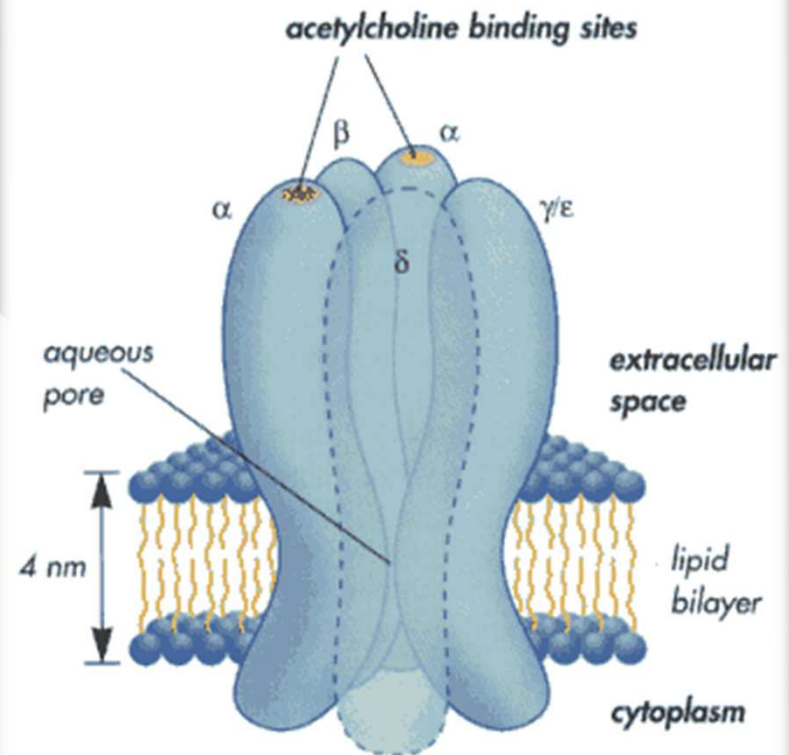
- **P:** voltaje dependiente, adyacentes a zonas activas, **bloqueados por Mg^{2+}** (explica debilidad muscular en preclampsia), no afectados por bloqueantes Ca^{2+}

- **L:** lentos

RECEPTOR DE Ach

- Complejo pentamérico con dos subunidades alfa asociadas a una beta, delta y epsilon que forman un poro
- Los fetales cambian la epsilon por gamma
- Ach se une a las dos subunidades alfa

Model of the acetylcholine receptor



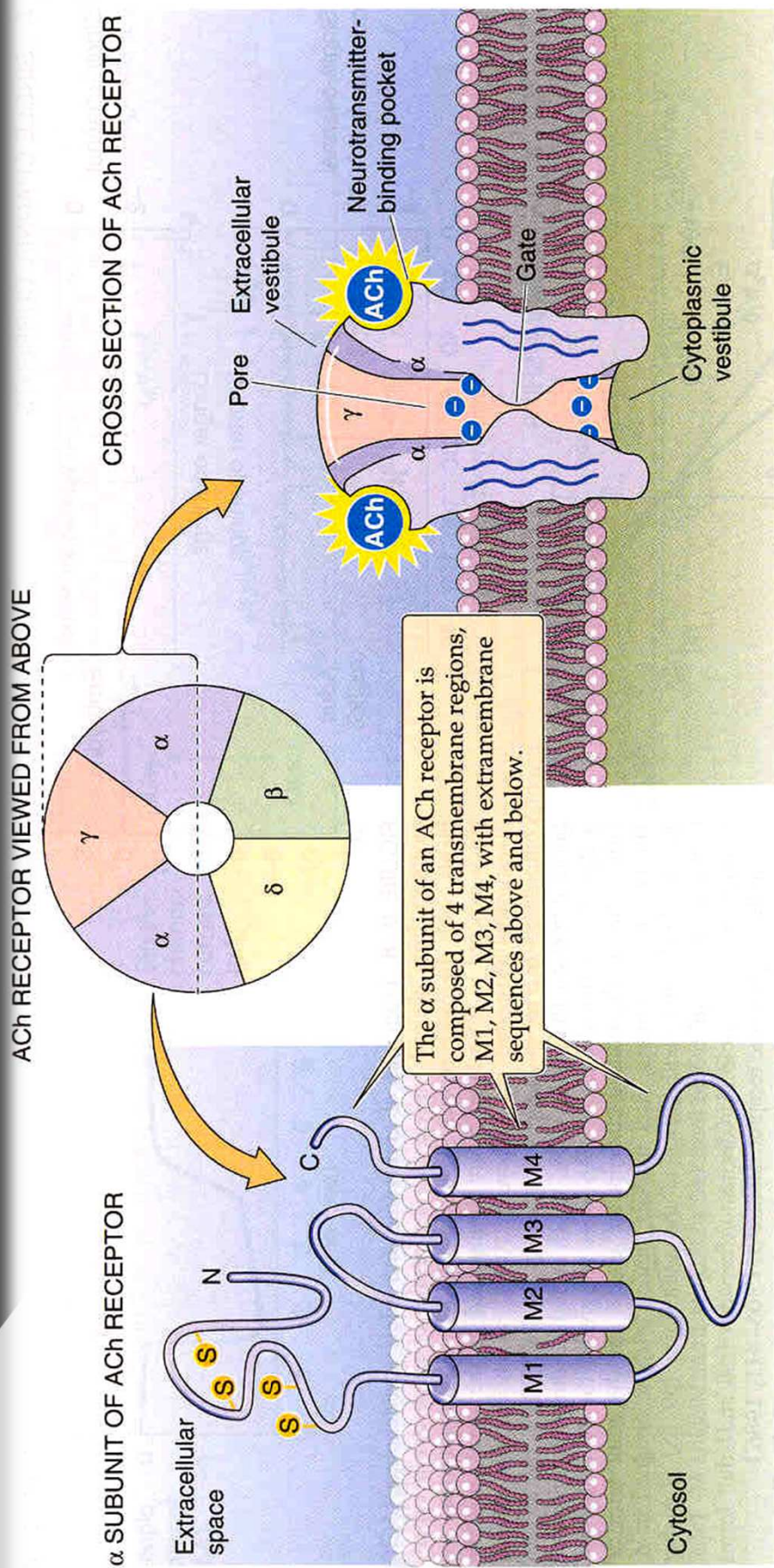
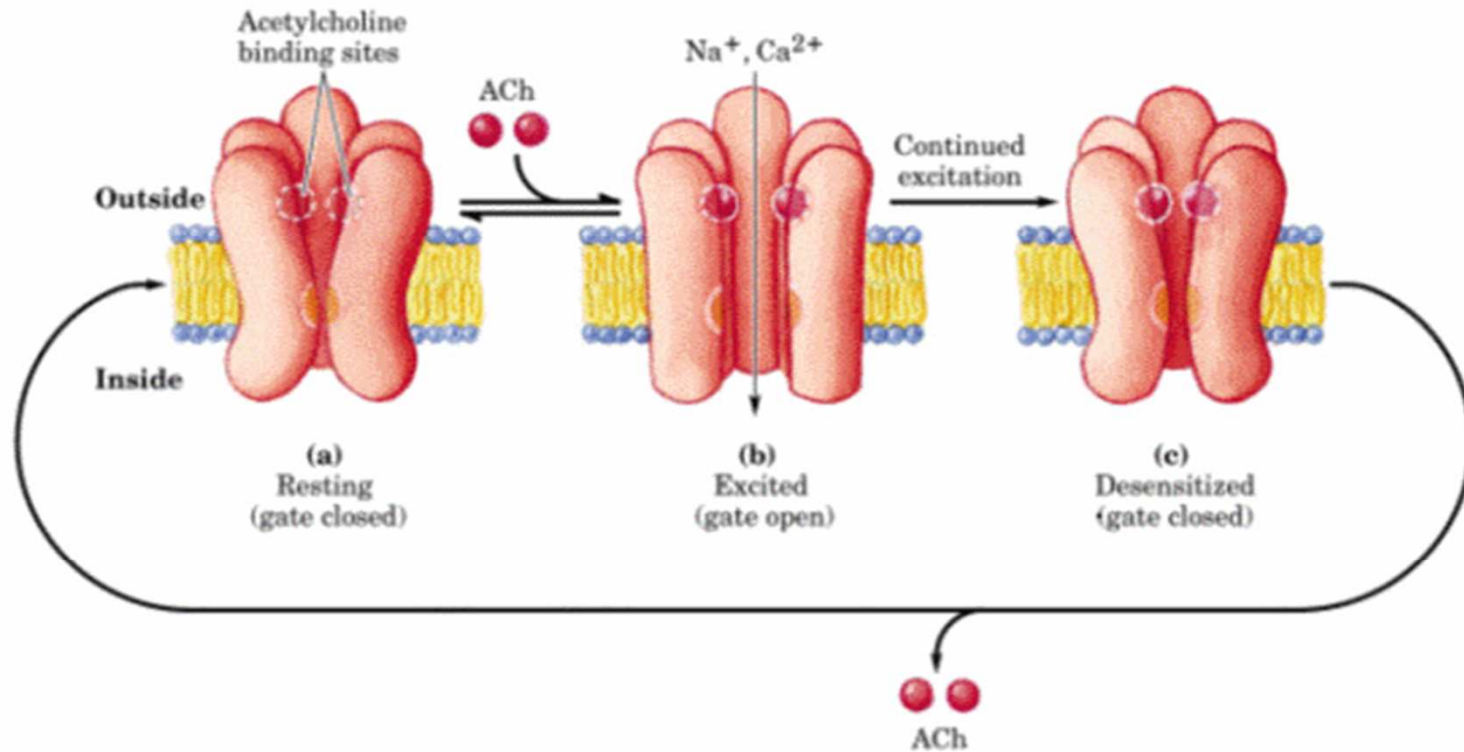
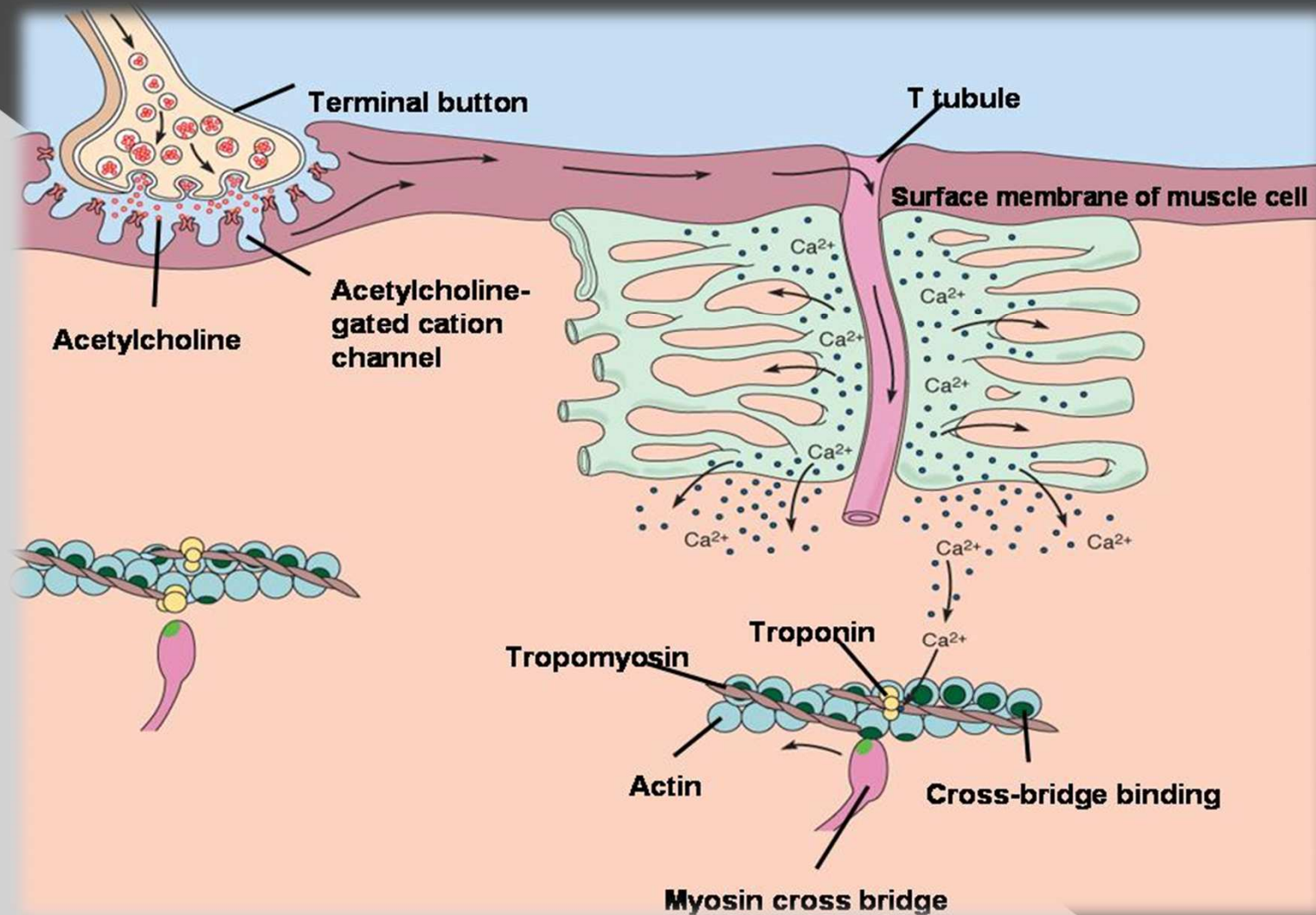


FIGURE 8-7. Structure of the nicotinic acetylcholine (ACh) receptor. The nicotinic ACh receptor is a heteropentamer with the subunit composition of $\alpha_2\beta\gamma\delta$. These subunits are highly homologous to one another, and each has four membrane-spanning segments (M1–M4).



- Si dos moléculas ACh se fijan simultáneamente, generan la apertura del canal
- Ingresa Ca^{2+} y Na^+ y egresa K^+ por gradiente electroquímico, generando el potencial de acción (PA)



- El PA se propaga por el sarcolema hacia los túbulos T y genera la salida de Ca^{2+} del Retículo sarcoplásmico
- La troponina se une al Ca^{2+} e interactúan la actina y la miosina produciendo la contracción muscular

- La Ach es hidrolizada a acetato y colina por la **acetilcolinesterasa** adyacente a los receptores Ach
- Se cierran los canales iónicos y se repolariza la placa terminal
- Se cierran los canales Na de la miocélula, se recapta el Ca^{2+} se relaja la miofibrilla

Isoformas del receptor Ach

Receptor Inmaduro, Fetal o extrasináptico

- _ Nace con esta isoforma y recién a los 2 años termina la maduración de la placa motora
- _ Subunidad gama
- _ Conductancia lenta, permanece abierto más tiempo

Isoformas del receptor Ach

- Son más sensibles a RMD y resistentes a RMND



Precaución al usar Succinilcolina en estados de denervación, quemados y sépticos por riesgo de hiperpotasemia, FV y paro cardíaco!!!

RECEPTORES PRESINÁPTICOS

- ◉ Modulan la liberación de Ach

RECEPTOR NICOTÍNICO (Alfa3 – beta2)

Complejo pentamérico que se activa con Ach y por retroalimentación positiva mantienen disponible Ach para situaciones de alta demanda (Ej: tetania)

El bloqueo con RMND explica el fenómeno de Atenuación

RECEPTORES PRESINÁPTICOS

RECEPTORES MUSCARÍNICOS:

M1: Facilitan la liberación de Ach

M2: Inhiben la liberación de Ach

No se sabe si actúan sobre estos los
relajantes musculares

¿Qué ocurre con los receptores y la succinilcolina?

- La molécula es semejante a Ach
- Se une al receptor generando un PA, pero no puede ser lisada por la colinesterasa generando una despolarización prolongada de la placa
- Produce: desensibilización del receptor
cierre de canales de Na
> permeabilidad al K

Resultado: *Relajación muscular*

Qué ocurre con los receptores y los RMND?

- Se fijan a los receptores de Ach e impiden que actúe la misma

- Resultado: *Relajación muscular*

- Resumiendo...

RMD: son AGONISTAS de los receptores Ach

RMND: son ANTAGONISTAS COMPETITIVOS

◎ **Up Regulation** de receptores Ach
(Denervación)



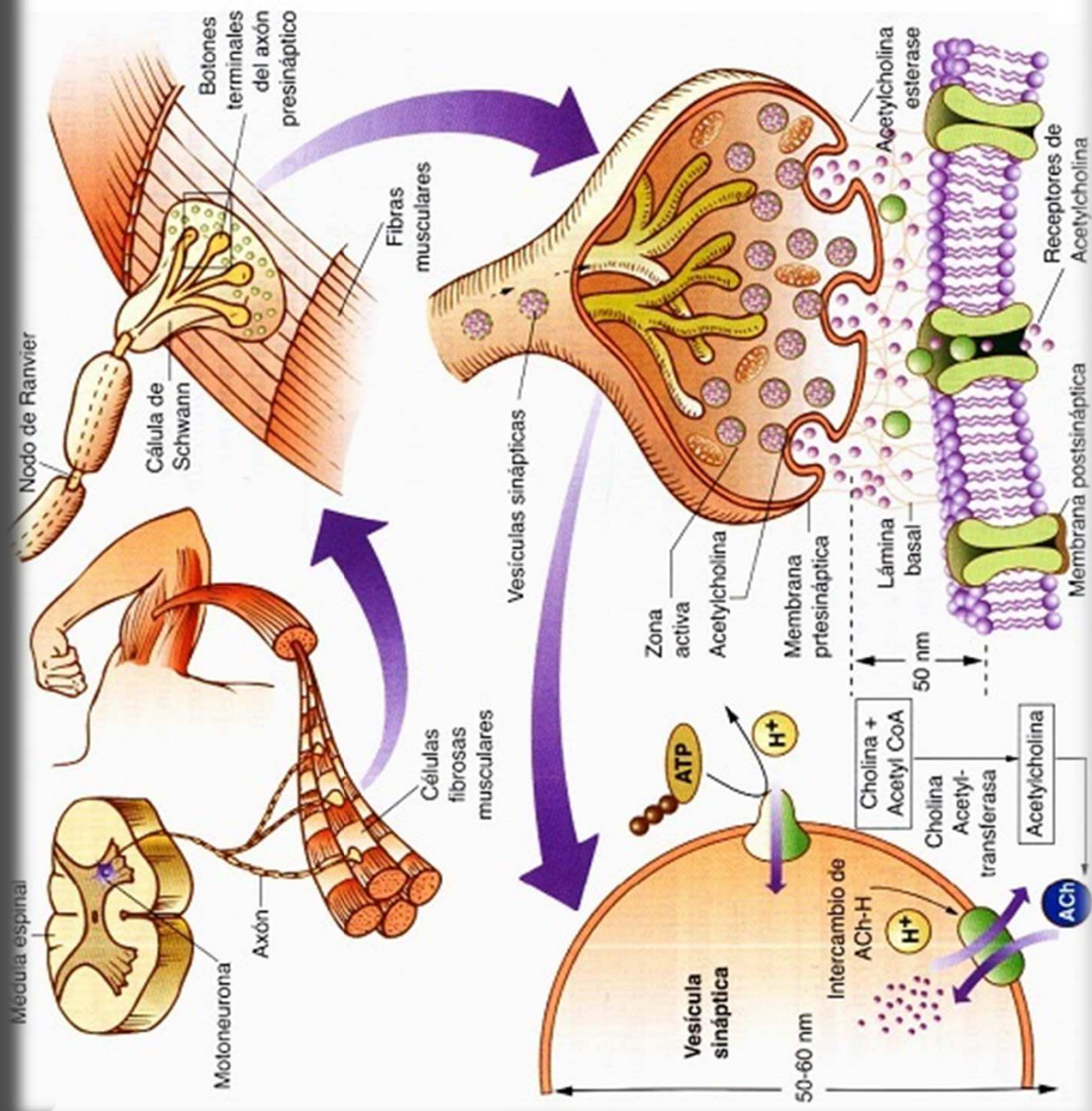
< liberación de Ach > n° receptores
> sensibilidad a **SUCCINILCOLINA**

◎ **Down Regulation** (Miastenia Gavis)



< n° receptores para bloquear
> **sensibilidad a los RMND**

En resumen...





Un poco de relajación...

Muchas gracias!!!

Trastornos Neuromusculares

Adquiridos

Defecto en la liberación de Ach: Sme de Eaton Lambert

Densidad de receptores Ach: Miastenia Gravis

Actividad esterasas: Intoxicación con COFA

Congénitos

Presinápticos: síntesis o almacenamiento Ach
escasez de vesículas

Sinápticos: Déficit de acetilcolinesterasas

Postsinápticos: alteraciones canales de Ca

Miastenia Gravis

- Epidemiología:
15% asociada a Timoma,
65% a HPF Tímica, 10% a
otras autoinmunes (AR,
etc)

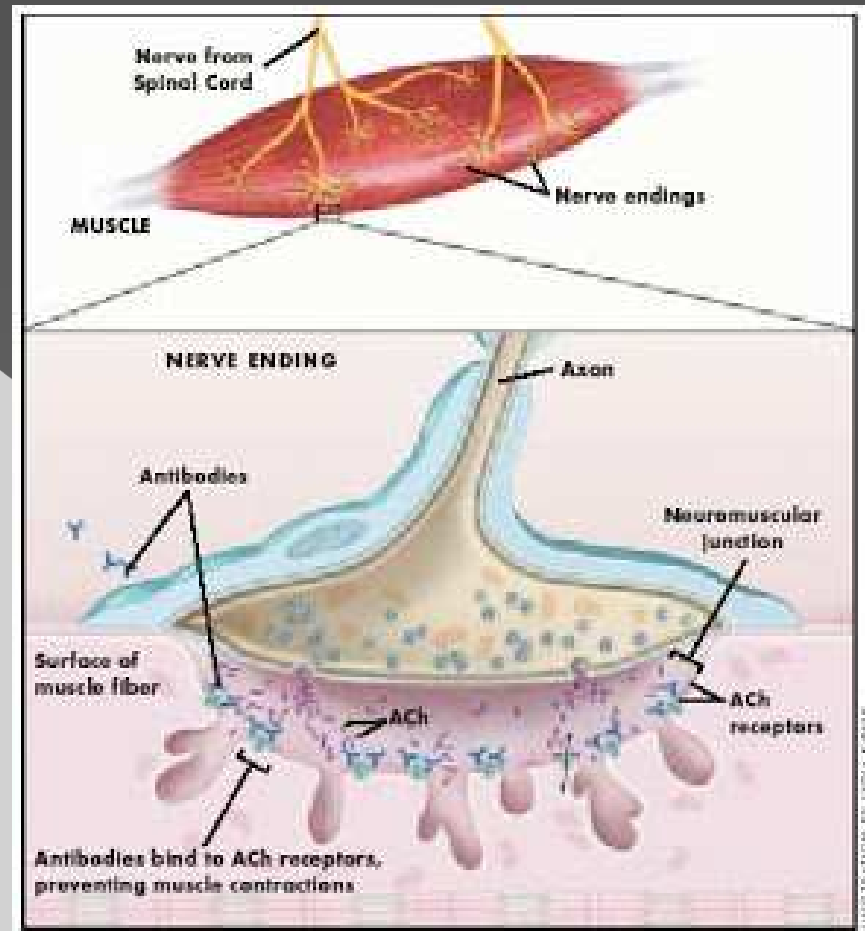


60 – 70
años



30 años

- Etiología: Autoimmune
por Ac IgG contra
receptor nicotínico
postsináptico



Miastenia Gravis: Clínica

Exacerbaciones y remisiones (parciales o completas)

- **Debilidad** asimétrica o generalizada

Músc oculares:

- Afección Bulbar (30%)
 - Musc faringeos **Disfagia**
 - Músc laringeos **Disfonía**
 - Respiratorios: **Insuf Respiratoria**
Broncoaspiración
Retención secreciones

Miastenia Gravis: Clínica

- Enfermedad grave



Debilidad proximal
Insuficiencia respiratoria
Disfagia grave

- Empeora la debilidad con el ejercicio, las infecciones, el stress, cirugías y esfuerzos. Mejora con reposo
- Dx: Prueba de Edrofonio, dosaje de receptores de Ach

Miastenia Gravis: tratamiento

- Anticolinesterásicos (Piridostigmina VO)
- Corticoides e inmunosupresores
- Plasmaféresis e Ig EV
- Timectomía

Miastenia Gravis:

Consideraciones Anestésicas

- Visita preanestésica con interconsulta a neurólogo de cabecera
- No interrumpir terapéutica
- Si hace CTC adicionar en la cirugía
- Utilizar RMND 1/5 a 1/10 de DE95 y monitorizar la relajación
- Evaluar posibilidad de no relajar
- Posibilidad de cama UTI
- Precaución con el nivel de Anestesia Regional