www.medigraphic.org.mx

Rev. Mex. Anest.
1988; 11:195-199

Artículo de Revisión

FISIOLOGIA Y FARMACOLOGIA DE LA TRANSMISION NEUROMUSCULAR

*LEO H.D.J. BOOIJ

RESUMEN

El presente es un artículo de revisión acerca de la fisiología y farmacología de la transmisión neuromuscular, de la anatomía y fisiología de la unión neuromuscular, del receptor de la acetilcolina, la síntesis y sitios de unión, liberación e inhibición de la misma y efecto de las drogas en el receptor de la acetilcolina.

Palabras clave: Transmisión neuromuscular: fisiología y farmacología.
Acetilcolina: receptor, liberación, inhibición.

SUMMARY

This paper reviews the physiology and pharmacology of neuromuscular transmission, the anatomy and physiology of the neuromuscular junction, the acetylcholine receptor: synthesis and binding sites, its release and inhibition, and the effects of drugs on the acetylcholine receptor.

Key words: Neuromuscular transmission: physiology and pharmacology.
Acetylcholine: receptor, release, inhibition.

LA transmisión neuromuscular forma parte de un sistema un tanto complicado que involucra el movimiento de los músculos voluntarios. El sistema está controlado por la corteza cerebral, lo cual involucra mecanismos tanto concientes como inconcientes. Están presentes importantes sistemas de modulación y relevo para el movimiento muscular, tanto en el sistema nervioso central como en el periférico, constituidos por fibras ascendentes y descendentes. En el músculo mismo también existen sistemas reguladores. La anestesia ejerce cierta influencia en casi todas las partes del sistema, ya sea en forma específica o inespecífica. Por ejemplo, el cerebro se ve grandemente influenciado por los anestésicos, los hipnóticos, los sedantes, etc.; la médula espinal por los anestésicos generales y locales, los narcóticos y algunas otras drogas; los nervios periféricos por los anestésicos locales, los analgésicos, los relajantes musculares, etc.; y los músculos por varias drogas, incluyendo a las benzodiacepinas. Por lo tanto, es muy difícil separar la contribución individual de cada componente de la anestesia, en lo que respecta a la relajación muscular. Para inducir relajación muscular intencionadamente durante la anestesia, actualmente se administran drogas que afectan directamente la transmisión del estímulo del nervio hacia el músculo.

ANATOMIA Y FISIOLOGIA DE LA UNION NEUROMUSCULAR

Cuando una onda de despolarización del axón llega la terminal del nervio motor, ocurre la entrada de calcio a través de los canales del calcio, que son sensibles a voltaje. Este calcio sirve de puente entre los espacios existentes entre las vesículas de acetilcolina, y las zonas activas de la membrana pre-sináptica, provocando la fusión de ambas. Es entonces cuando la acetilcolina de

*Professor. Department of Anesthesiology. Academic Hospital Catholic University, Nijmegen. The Netherlands.
Trabajo recibido: 12 de junio de 1988. Aceptado: 30 de junio de 1988.
Sobretiros: Dr. Leo H.D. Booij.

las vesículas es liberada hacia el espacio sináptico y difunde hacia la membrana post-sináptica y se une a los receptores de acetilcolina. Esto a su vez, inicia el proceso que conduce a la contracción muscular. Se ha propuesto una teoría de liberación no vesicular, en oposición a esta liberación de acetilcolina por las vesículas, donde los cuantos citoplásmicos de acetilcolina atraviesan la membrana pre-sináptica, y se lleva a cabo por medio de un compuesto incluido en la membrana. (Dunant, e.a. 1985).

Como comprobación de esta teoría, se ha demostrado en forma experimental, que cuando se estimula el nervio, se libera primero la acetilcolina citoplásmica y que la cantidad de acetilcolina vesicular no disminuye (Tauc, 1982). Aún más, después de la estimulación prolongada del nervio, se ha demostrado que la acetilcolina se escapa de las vesículas, las cuales empiezan a llenarse de calcio, y se funde la membrana y se expele el calcio de la célula por un proceso de exocitosis.

En ambas situaciones, los quantum de acetilcolina liberados se dispersarán como una nube en las hendiduras sinápticas primarias y secundarias, y se unen a los receptores de acetilcolina que están dispuestos en hileras en la punta de las hendiduras de la membrana post-sináptica. El número de receptores que se activan, depende de la cantidad, el lugar y la propagación de la acetilcolina liberada. Cada quantum acetilcolina liberada contiene de 10 a 20 subunidades, cada una de las cuales activa una hilera de receptores (Vautrin, 1986). El receptor nicotínico de acetilcolina, es un receptor transmembrana, y consiste de 5 subunidades proteicas (2 alfa, beta, gamma, delta). Los sitios de unión de la acetilcolina están localizados en las dos subunidades alfa del receptor, y ambas deben de estar ocupadas para que se pueda abrir el canal iónico, localizado en el interior, por medio de un cambio en la configuración de sus subunidades proteicas. Este canal, es selectivo para cationes, permitiendo el paso de los iones de sodio y potasio. Es entonces cuando el potencial de membrana del músculo cambia, ocurriendo así un potencial en miniatura de placa terminal (MEPP). Varios de estos potenciales miniatura, se suman para constituir el potencial de placa terminal (EPP), causando así, la despolarización de la membrana post-sináptica y provocando la apertura de los canales del calcio, dependientes de voltaje. La entrada del calcio conduce a la contracción muscular por medio del acoplamiento de la actina-miosina. La fuerza total de la contracción, depende del número de puentes cruzados, formados por el calcio entre la actina y la miosina (Hatze, 1973). Al cerrarse este canal, la acetilcolina se disocia del receptor, y después se hidroliza en el espacio sináptico por la acetlcolinesterasa, o bien, es retomada por la terminal nerviosa junto con los productos de la hidrolización, el acetato y la colina. Es en esta forma como ocurre el reciclaje del transmisor, para garantizar la restitución rápida y suficiente de la acetilcolina necesaria para la transmisión de las senales, del nervio hacia el músculo. El tiempo que el canal iónico del receptor de acetilcolina permanece abierto por lo general es más breve que el tiempo que las moléculas de acetilcolina ocupan sus sitios especificos de unión en el receptor. De esta manera, los receptores ocupados pueden tener sus canales iónicos cerrados. Sin embargo, el tiempo que cada molécula de acetilcolina permanece en la sinapsis, es suficiente solamente para activar a un solo receptor. De tal forma que, en condiciones normales, no ocurre la repetición del efecto por la misma molécula (este mecanismo puede explicar también el efecto de desensibilización que ocurre con la administración prolongada de succinilcolina). Cuando el tiempo de permanencia se prolonga, como es el caso da la administración de un inhibidor de la colinesterasa, entonces si podrá actuar sucesivamente sobre las moléculas receptoras (Taylor, e.a. 1986). También las cantidades excesivas de acetilcolina, difunden hacia los receptores pre-sinápticos involucrados en la regulación por retroalimentación de la cantidad de acetilcolina liberada. El objetivo de este mecanismo es el ahorro de acetilcolina y mantener un gasto constante. Si se aumenta la frecuencia de estimulación, a través de este mecanismo lleva a una disminución del gasto de acetilcolina. (Wilson, 1982; Gilbinger, 1984). Al igual que en otros sistemas transmisores, en el sistema colinérgico también existe, una adaptación a los cambios crónicos en lo que respecta a disponibilidad del transmisor. Si existe un déficit crónico de acetilcolina, se aumenta el número de receptores pot-sinápticos pero, también se prolonga el tiempo que el canal permanece abierto. Si a pesar del mecanismo de retroalimentación pre-sináptica, existiese crónicamente una alta concentración de acetilcolina sináptica, entonces, ocurriría una disminución del número de receptores de acetilcolina. Tales cambios también pueden inducirse por el uso crónico de inhibidores de la colinesterasa (Gwilt, e.a. 1986). Cuando ocurre una interrupción de la liberación de la acetilcolina, por ejemplo por denervación muscular, entonces se verá estimulada la síntesis de receptores de acetilcolina, que no se agrupan en la placa terminal motora, sino que se extienden sobre la membrana celular del músculo. La vida media de tales receptores es de 17-24 hrs. en comparación a los 8-11 días de los receptores que se agrupan en la placa terminal. (Salpeter, e.a. 1985). El hecho de que estos receptores se extiendan por la superficie de la membrana, provoca un aumento en la sensibilidad de los músculos a las sustancias agonistas. (Merlie, e.a. 1984). En los músculos con inervación normal, los receptores de acetilcolina se mantienen en la placa terminal motora por medio de un factor del nervio, el

cual es liberado junto con la acetilcolina (Krause, e.a. 1985)

Ahora entraremos en mayor detalle con respecto a los varios componentes de la transmisión neuromuscular.

EL RECEPTOR DE ACETILCOLINA: SINTESIS Y SITIOS DE UNION

Existe una gran semejanza entre los receptores de acetilcolina de varias especies (Tipnis, e.a. 1980). Sin embargo, la configuración completa de la unión neuromuscular es diferente. (Desaki, e.a. 1981). Algunas especies han estrechado sus uniones neuromusculares, en tanto que otras las han configurado como racimos de uvas. Las subunidades protéicas de los receptores de acetilcolina son sintetizadas en la célula muscular y después de un proceso de maduración, se transportan hacia la superficie celular donde se ensamblan hasta lograr su configuración final, incluidas dentro de la membrana de la célula muscular (Stroud, e.a. 1985).

Cada subunidad alfa contiene un sitio de unión con una gran afinidad para el ligando endógeno (la acetilcolina). Cuando ambos sitios receptores de gran afinidad han sido ocupados por la molécula agonista, y sólo entonces, ocurrirá un cambio en la configuración de las proteínas receptoras. Entonces, se abre el canal iónico, entra el sodio y sale el potasio de la célula, provocándose un cambio en el potencial transmembrana (transmisión inotrópica). Esto significa que si solo una molécula de una antagonista se liga al sitio receptor, no ocurrirán los cambios en la configuración inducidos por la acetilcolina, y por lo tanto, se previene la contracción muscular. (Taylor, e.a. 1982). Por lo tanto, el receptor de acetilcolina puede encontrarse en cuatro estados funcionales: el receptor en reposo, el receptor activado, el receptor desensibilizado de inicio rápido y el receptor desensibilizado de inicio lento. El receptor en reposo se caracteriza por una baja afinidad a los agonistas y por tener el canal iónico cerrado. El receptor activado posee una gran afinidad por los agonistas y su canal se abre por 1-10 msegs. En el estado desensibilizado hay un aumento en la afinidad a los agonistas, con solamente uno de los sitios ocupados en el de inicio lento, y los dos sitios ocupados en el de inicio rápido. (Karlin, e.a. 1986). Así pues, los agonistas aumentan su afinidad por los receptores, desde el estado de reposo al estado activado y de éste al estado de desensibilización. (Sobel, e.a. 1979). Además de los sitios de unión de gran afinidad de las subunidades alfa, existen varios sitios específicos de unión de menor afinidad, localizados en el canal iónicos o cerca de él. La unión de drogas en estos sitios produce un bloqueo del canal iónico. La afinidad del ionóforo por tales sustancias es mayor en el estado de desensibilización, que en el estado activado o de reposo del receptor. (Soel, e.a. 1979). El factor de seguridad para la transmisión neuromuscular (margen de seguridad) hace improbable que el bloqueo exclusivo del canal iónico, bloquee la transmisión en condiciones normales. Sin embargo, su efecto se manifiesta ya sea por enfermedades o por la administración de relajantes musculares, cuando se disminuye el margen de seguridad de la transmisión neuromuscular. La parálisis espontánea o las interacciones medicamentosas y los efectos colaterales de las drogas pueden explicarse por este bloqueo del canal. (Lambert, e.a. 1983).

ACETILCOLINA Y SU LIBERACION

La síntesis de acetilcolina tiene lugar en el citoplasma del nervio y depende de la presencia de la enzima acetiltransferasa. La mayor parte del transmisor se localiza en el citoplasma, mientras que sólo una pequeña parte se encuentra en las vesículas de la terminal nerviosa.

La acetilcolina se libera, no solamente después de la estimulación nerviosa, sino que también lo hace en forma espontánea. Esta liberación espontánea es en forma de quantum de 6,000-10,000 moléculas, que producen despolarizaciones locales de la membrana muscular: los potenciales en miniatura de placa terminal.

El impulso nervioso evoca la liberación de calcio, el cual regula así la liberación de acetilcolina y con ello la transmisión neuromuscular, que es dependiente de frecuencia. A una frecuencia de 100 estímulos por segundo, se alcanza la tasa máxima de liberación de acetilcolina; por debajo de esta frecuencia se presenta una disminución en la liberación de acetilcolina, lo cual resulta en un decremento espontáneo de la fuerza de contracción muscular. Un mecanismo de retroalimentación de los receptores pre-sinápticos de acetilcolina, mantiene la liberación tan constante como sea posible en condiciones normales.

ACETILCOLINESTERASA Y EL EFECTO DE LOS INHIBIDORES DE LAS ESTERASAS

La acetilcolinesterasa se produce en los miotúbulos y se transporta a la superficie de la célula muscular donde, bajo la influencia de la actividad neural se acumula en la lámina basal de la membrana, especialmente en las hendiduras secundarias de la unión neuromuscular. (De La Porte, e.a. 1986). La acetilcolinesterasa es la responsable de la rápida hidrolización de la acetilcolina en el espacio sináptico. Por lo tanto, no es sorprendente que los músculos de rápida contracción presenten mayor actividad de la acetilcolinesterasa, en comparación con los músculos de contracción más lenta. (Grsiger, e.a. 1982). Los productos de la hidrolización son recaptados por la terminal nerviosa para resintetizar acetilcolina.

En presencia de inhibidores de la acetilcolinesterasa, el tiempo que permanece la acetilcolina en el receptor se prolonga, de tal forma que los receptores se mantienen ocupados en forma repetida y así se hace posible la reapertura de los canales iónicos. (Taylor, e.a. 1986). Debido a que un mayor número de canales se encuentren en su estado abierto, existirá mayor riesgo de que ocurra bloqueo del canal por otro tipo de compuestos. (Dryer, 1982). La abundante cantidad de acetilcolina presente, puede resultar también en que un mayor número de receptores de acetilcolina pre-sinápticos estén ocupados, de tal manera que con la siguiente estimulación nerviosa, la cantidad de acetilcolina liberada esté disminuida. (Wilson, 1982). Con el uso crónico de inhibidores de la acetilcolinesterasa, ocurrirá una reducción en el número de receptores de la acetilcolina. A dosis altas, los inhibidores tienen también un efecto directo sobre los receptores de los canales iónicos, lo cual conduce a depresión de los potenciales de la placa terminal. (Gwilt, e.a. 1986). Sin embargo, este efecto es más débil que su poder como inhibidor de la colinesterasa. La fisostigmina en especial, es capaz de bloquear el canal iónico del receptor. (Sherby, e.a. 1985).

EFECTO DE LAS DROGAS SOBRE EL RECEPTOR DE ACETILCOLINA

Un gran número de drogas son capaces de interferir con el receptor de acetilcolina, por mecanismos diverss, influyendo así sobre la contracción muscular. Los posibles mecanismos de acción son los siguientes: (Dryer, 1982).

1.- Ocupando los sitios específicos del receptor de acetilcolina, lo cual resulta en activación o bien, en desensibilización del receptor. (Agonistas como la succinilcolina).

2.- Ocupando los sitios específicos del receptor previniendo su activación (Antagonistas como el vecuronio y el pancuronio).

3.- Bloqueo del canal iónico tanto en su estado abierto como en el cerrado (algunos antagonistas, barbitúricos, anestésicos, amantadina, antibióticos).

4.- Alterando el medio ambiente lípido del receptor. (Anestésicos inhalados, alcohol).

Muchos de los antagonistas de los receptores de acetilcolina, no sólo bloquean el receptor específico de las subunidades alfa, sino que también taponean los canales iónicos. Por ejemplo, la tubocurarina a bajas concentraciones ejerce su efecto primario sobre el receptor, pero a dosis mayores tiene un efecto bloqueador sobre los canales ya sea que estén éstos en su configuración abierta o cerrada. (Lambert, e.a. 1980; Shaker, e.a. 1982). Las drogas que bloquean el canal iónico en su estado abierto tienen un mayor efecto sobre la transmisión neuromuscular, cuando se promueve que el canal esté en su estado abierto. Esto ocurrirá en presencia de relajantes musculares despolarizantes, inhibidores de la colinesterasa o bien, con estimulación nerviosa de alta frecuencia. (Dryer, 1982).

De acuerdo a los hechos antes mencionados debe quedar claro que son muchas las drogas que producen cambios en la transmisión neuromucular y por lo tanto, la interferencia con la contractilidad muscular durante la anestesia es muy complicada. El conocimiento de la anatomía, fisiología y farmacología de la transmisión neuromuscular es una necesidad para todo anestesiólogo clínico.

Traducción: Dra. Liliana Anza Costabile. Hospital de Cardiología "Luis Méndez" C.M.N. IMSS.

REFERENCIAS

1. DeLaPorte S, Vallette F M, Grassi J, Koenig J. *Presynaptic or postsynaptic origin of acetylcholinesterase at neuromuscular junctions? An immunological study in heterologous nerve-muscle cultures.* Developm. Biol. 1986; 116:96-97.
2. Deaki J, Uehara Y. *The overall morphology of neuromuscular junctions as revealed by scanning electron microscopy.* J Neurocytol 1981; 10:101-110.
3. Dryer F. *Acetylcholine receptor.* Br J Anaesth 1982; 54:115-130.
4. Dunant Y, Israel M. *The release of acetylcholine.* Scient Amer 1985: 252:40-48.
5. Gisiger V, Stephensa H. *Acetylcholinesterase content in both motor nerve and muscle is correlated with twitch properties.* Neurosci Lett 1982; 31:301-305.
6. Gwilt M, Wray D. The effect of chronic neostigmine treatment on channel properties at the rat neuromuscular junction. Br J Pharmacol 1986; 88:25-31.
7. Hatze H. *A theory of contraction and a mathematical model of striated muscle.* J Theor Biol 1973; 40:219-246.
8. Karlin A, Kao P N, Diaola M. *Molecular pharmacology of the nicotinic acetylcholne receptor.* TIPS 1986; 6:304-308.
9. Kilbinger H. *Presynaptic muscarinic receptors modulating acetylcholine release.* TIPS 1984; 5:103-105.
10. Krause M, Wernig A. *The distribution of acetylcholine receptors in the normal and denervated neuromuscular junction of the frog.* J Neurovytol 1985; 14:765-780.
11. Lambert J J, Volle R L, Henderson E G. *An attempt to distinguish between the actions of neuromuscular blocking drugs on the acetylcholine receptor and on its associated ionic channel.* Proc Nat Acad Sci USA 1980; 77:5003-5007.
12. Lambert J J, Durant N N, Henderson E G. *Drug-induced modification of ionic conductance at the neuromuscular junction.* Ann Rev Pharmacol Toxicol 1983; 23:505-539.
13. Merlie J P, Isenberg K, Carlin B, Olson E N. *Regulation of synthesis of acetylcholine receptors.* TIPS 1984; 5:377-379.

14. SHAKER N, ELDEFRAWI A T, AGUAYO L G, WARNICK J E, ALBUQUERQUE E X, ELDEFRAWI M E. *Interactions of d-tubocurarine with the nicotinic acetylcholine receptor channel molecule.* J Pharmacol Exp Ther 1982; 220:172-177

15. SHERBY S M, ELDEFRAWI A T, ALBUQUERQUE E X, ELDEFRAWI M E. *Comparison of the actions of carbamate anticholinesterases on the nicotinic acetylcholine receptor.* Mol Pharmacol 1985; 27:343-348.

16. SOBEL A, HOFLER J, HEIDMANN T, CHANGEUX J P. *Structural and functional properties of the acetylcholine regulator.* Adv Cytopharmacol 1979; 3:191-196.

17. STROUD R M, FINER MORE J. *Acethylcholine receptor structure, function and evolution* Ann Rev Cell Biol 1985; 1:317-351.

18. TAUC L. *Nonvesicular release of neurotransmitter. Physiol Rev 1982; 62:857-893.*

19. TAYLOR P, SINE S M. Ligand occupation and the functinal states of the nicotinic-cholinergic receptor. TIPS 1982; 3:197-200.

20. TAYLOR P, SCHUMACHER M, MAULET Y, NEWTON M. *A molecular perspective on the polymorphism of acetylcholinesterase.* TIPS 1986; 7:321-323.

21. TIPNIS U R, MALHOTRA K. *Junctional and extrajunctional acetylcholine receptors.* Can J Physiol Pharmacol 1980; 58:445-458.

22. VAUTRIN J. *Subunits in quantal transmission at the mouse muscular junction: tests of peak intervals in amplitudebdistributions.* J Theor Biol 1980; 120:363-370.

23. WILSON D F. *Influence of presynaptic receptors on neuromuscular transmission in rat.* Am J Physiol (Cell Physiuol) 1982; 242: C366-C370.