

Una nueva interpretación en el modo de actuar de los relajantes musculares

DR. ANÍBAL GALINDO*

LA transmisión de señales eléctricas de los nervios motores a los músculos estriados, a través de un espacio de 200 Å, es un proceso complejo. El nervio termina en una sección llamada la terminal motora; esta terminal está desprovista de mielina en sus últimas 100 μ y por estar localizada antes de la sinapsis se denomina estructura presináptica. Al otro lado de la sinapsis, formando parte de la membrana muscular, se encuentra la placa terminal y por su localización especial se denomina estructura postsináptica. Se cree que la llegada del impulso nervioso a la terminal motora libera acetilcolina (AC) la cual actuaría como un *transmisor* de información entre las estructuras pre- y postsinápticas. AC entra en contacto con lipoproteínas especiales de la placa terminal llamadas receptores colinérgicos¹ causando un cambio momentáneo en la permeabilidad de esta membrana a los intercambios iónicos de Na⁺ y K⁺.² En otras palabras, AC depolariza la placa terminal generando así una respuesta localizada conocida con el nombre de potencial

de acción de la placa terminal (end plate potential: epp). Este potencial se propaga al músculo y forma así el potencial de acción del músculo (AP). Clásicamente, si un relajante muscular deprime el epp, evitando en esta forma su propagación al músculo sin afectar el potencial intracelular, se dice que este agente es un "relajante no despolarizador". Si por otra parte la placa terminal está despolarizada y los epps no se pueden propagar en una fibra muscular "acostumbrada", el bloqueo neuromuscular se dice que es producido por "despolarización". Como ejemplos de drogas "no despolarizadoras" se presenta el curare. Como "relajantes despolarizadores", se presenta la succinilcolina (SC) y el decametónio (C₁₀).

Esta clasificación sobresimplifica en forma errónea la farmacología de la unión mió-neural. Ella se basa en la creencia de que los relajantes musculares actúan exclusivamente en los receptores postsinápticos. Sin embargo, por algún tiempo se ha sabido que

* Associate Professor Department of Anesthesiology and the Anesthesia Research Center University of Washington School of Medicine Seattle, Washington 98195, U.S.A. Realizando con USPHS Grant GM 15991-03 del National Institute of General Medical Sciences, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland, U.S.A.

estas drogas también actúan en las terminales motoras.^{3, 5} La historia de la simplificación actual es fácil de entender. Inicialmente era suficiente referirse a la unión mio-neural como a una región especial desde el punto de vista farmacológico sin dar importancia a sus varios componentes. El descubrimiento de receptores colinérgicos enfocó la investigación sobre estas estructuras. Poca atención se le prestó a la función de la terminal nerviosa en el mecanismo de liberación de acetilcolina, no obstante que muchos investigadores habían demostrado efectos producidos por los relajantes musculares en esta estructura. Efectos que según ellos podían estar relacionados con sus propiedades farmacológicas.^{3, 5} Desafortunadamente, las investigaciones en las terminales nerviosas se han basado en experimentos indirectos que dejan dudas en los resultados.⁶

Como consecuencia de estas limitaciones técnicas ha habido una controversia entre aquellos investigadores que creen que los relajantes musculares actúan principalmente en la placa terminal, y aquellos que creen en una acción preponderante en las terminales nerviosas. Esta controversia ha oscurecido el hecho de la acción bilateral de estas drogas. Aún más, las observaciones que dan un papel principal a los receptores colinérgicos postsinápticos han sido hechas en músculos paralizados y por lo tanto tienen un valor relativo. Debido a esta confusión en la farmacología de los relajantes musculares se decidió desarrollar una preparación experimental basada en técnicas directas y realizada en músculos no paralizados previamente. Los resultados de estos experimentos han sido publicados recientemente.^{7, 9}

Modo de acción del curare

El curare compite con la acetilcolina por los receptores colinérgicos, aumenta el período refractario de las terminales nerviosas, y reduce los depósitos y por consiguiente la liberación presináptica de acetilcolina. Se propone que la acción de dosis clínicas de curare deprimen la placa terminal y las terminaciones motoras. Este efecto combinado no sería suficiente para reducir el tamaño de los potenciales de la placa terminal debajo del nivel necesario para iniciar una descarga muscular. Sin embargo, una serie de impulsos nerviosos enviados a frecuencias fisiológicas (20-50/sec) encontraría deprimido el mecanismo de liberación y síntesis de la acetilcolina y por lo tanto la mayoría sería bloqueada. Este efecto explicaría la fatigabilidad de los músculos curarizados.

Varias hipótesis han sido postuladas sobre el mecanismo de la acción presináptica del curare. Esta droga estabilizaría la membrana de las terminales nerviosas motoras;⁵ o podría interferir con la utilización de la colina para formar el transmisor sináptico.¹⁰

La acción presináptica del curare podría explicar la susceptibilidad a esta droga demostrada por pacientes con limitaciones en liberación de AC^{11, 12} tales como aquellos afectados por miastenia gravis y el síndrome pseudomiasténico. El sinergismo del curare y la llamada "fase II" de la succinilcolina y el decametonio podría también explicarse por un efecto presináptico de estas drogas como se discutirá más adelante.

Modo de actuar de los relajantes "despolarizadores"

La despolarización de la placa terminal como mecanismo de bloqueo neuromuscular

fue propuesto por Burns y Paton en 1951.¹³ Dichos autores observaron, con electrodos extracelulares, que el decametonio y la acetilcolina podían prevenir el paso de impulsos nerviosos a través de una placa terminal despolarizada por su acción farmacológica. Sin embargo, en estos experimentos se usaron dosis de decametonio 10 a 100 veces mayores que las normalmente necesarias para producir parálisis muscular. Por otra parte, Burns y Paton relacionaron sus observaciones con resultados experimentales sobre fuerza de contracción muscular hechos por otros autores en diferentes experimentos.¹⁴ Observaciones hechas en músculos no paralizados y en los cuales se midieron simultáneamente la fuerza de contracción muscular y los eventos intracelulares, indicaron la presencia de dos tipos de respuesta a la administración de SC y C₁₀. Un efecto "inicial" caracterizado por: 1) transitorio aumento en la fuerza de contracciones musculares; 2) 5 a 10 mV de despolarización de la placa terminal; 3) desaparición súbita del potencial de la placa (epp) con preservación de potenciales espontáneos (mepp) 4) mantenimiento de la fuerza de contracción durante estimulaciones tetánicas (100/seg. por tres segundos). Un efecto diferente o "tardío" se observó si SC o C₁₀ habían sido administrados: a) en forma repetida y con intervalos cortos (taquifilaxis) b) después de una administración prolongada de estas drogas; o c) por largos períodos a concentraciones pequeñas. Las dos últimas circunstancias fueron asociadas con la "fase II" de la parálisis de los agentes "despolarizadores".

Tests hechos con la administración electroforética de la acetilcolina sobre la placa terminal indicaron que es improbable que

la "fase II" sea causada por una pérdida de la sensibilidad a la AC por los receptores colinérgicos. En otras palabras, no se confirmó que la "fase I", en la acción de los agentes despolarizantes, es producida por despolarización de la placa terminal; ni que la "fase II" sea debida a una desensibilización a la AC de estos receptores. Aún más, por experimentos hechos en ratas desnutridas se pudo demostrar que no es necesaria la secuencia "fase I" y después "fase II". Esta última puede aparecer, si las condiciones son adecuadas, desde el primer momento de la administración de estas drogas.

Según estos resultados se propone que la "fase I" sea producida por una falla en la invasión de la terminal motora por el potencial de acción del nervio; es posible que ello sea causado por una despolarización de estas estructuras, taquifilaxia sería un período de transición entre el efecto "inicial" de los despolarizantes y un efecto diferente en el cual las terminaciones nerviosas se hacen resistentes a la acción inicial de estas drogas pero en el cual se deprimiría la liberación de AC. Esta última acción (fase II) sería similar a la producida por curare no obstante que los mecanismos sean diferentes. Igualmente, esta nueva interpretación del modo de acción de los relajantes "despolarizadores" tiene implicaciones clínicas; ella explicaría la susceptibilidad presentada por pacientes miasténicos, pseudo-miasténicos, o tratados con algunos antibióticos y en los cuales estos agentes producen una fase II desde el principio de su administración, sin pasar por la fase I.^{15, 16} Una situación que podría compararse con los resultados obtenidos en ratas desnutridas.^{8, 9}

CONCLUSIONES

Los relajantes musculares tienen efectos pre y postsinápticos pero debido a limitaciones técnicas, y a nuestra ignorancia en el entendimiento del proceso de la transmisión sináptica, es difícil por ahora explicar en forma precisa la manera en que estas drogas actúan. Los efectos depresores en las terminales nerviosas motoras, debido a la complejidad y multiplicidad de las funciones de estas estructuras, tienen una mayor importancia en explicar el bloqueo neuromuscular producida por los relajantes musculares. El uso de los términos "fase I" y "fase II", hablando de la succinilcolina y el decametonio, tienen aplicación clínica ya que ayuda a identificar las diferentes drogas. Igualmente los términos "depolarizantes" y "no depolarizantes" sirven para identificar la droga administrada por su efecto en la placa terminal, pero no deben usarse para indicar mecanismos de ac-

ción ya que el bloqueo neuromuscular puede no tener relación con los cambios en el potencial intracelular de la placa terminal. "bloqueo dual" y "bloqueo por desensibilización" son términos vagos y posiblemente no relacionados con el mecanismo de acción de las drogas despolarizadoras.

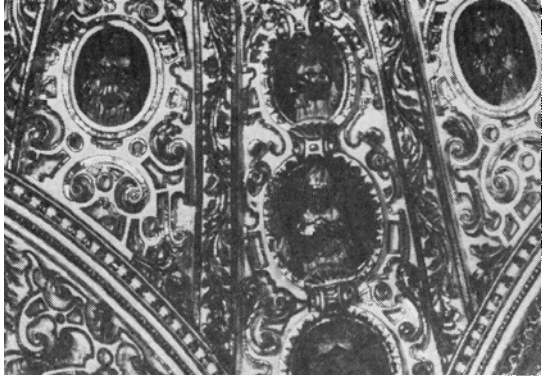
SUMMARY

Muscular relaxants have pre and postsynaptic effects. Depressant effects in nerve motor terminals due to the complexity of their functions are more important to explain the neuro-muscular block produced by muscular relaxants. The use of *phase I* and *phase II* of succinylcholine and decamethonium find clinical application as it helps to identify the drugs. So with the words depolarizant and no depolarizant as they identify the administered drug by its effect on the terminal plate.

REFERENCIAS

1. De Robertis, E. y Bennett, H.S.: Some microscopic fascicular components in the synapse. *Fed. Proc.* 13:53, 1954.
2. Taweuichi, A. y Takeuchi, N.: On the permeability of endplate membrane during the action of transmitter. *J. Physiol.* 154:52-67, 1960.
3. Langley, J.N. y Kato, T.: The physiological action of physostigmine and its action on denervated skeletal muscle. *J. Physiol.* 49:410-431, 1915.
4. Standaert, F.G., y Adams, J.E.: The actions of succinylcholine on the mammalian motor nerve terminal. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 149: 113-123, 1965.
5. Riker, W.F., Jr. y Okamoto, M.: Pharmacology of motor nerve terminals. *Ann. Rev. Pharmacol.* 9:173-208, 1969.
6. Standaert, F.G.: Post-tetanic repetitive activity in the cat soleus nerve. *J. Gen. Physiol.* 47: 53-70, 1963.
7. Galindo, A.: Prejunctional effect of curare: Its relative importance. *J. Neurophysiol.* 34: 289-301, 1971.
8. Galindo, A.: Mode of action of 'depolarizing' neuromuscular blockers. *J. Physiology* 211:42P-43P, 1970.
9. Galindo, A.: Depolarizing Neuromuscular Block. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1971, in press.
10. Bhatnagar, S.P. y Macintosh, F.C.: Effects of quaternary bases and inorganic cations on acetylcholine synthesis in nervous tissue. *Can. J. Physiol. Pharmacol.* 45:249-268, 1967.
11. Dahlback, O., Elmquist, D., Johns, T.R., Radner, S. y Thesleff, S.: An electrophysiologic

- study of the neuromuscular junction in myasthenia gravis. *J. Physiol.* (London) 156:366-343, 1961.
12. Elmqvist, D. y Lambert, E.H.: Detailed analysis of neuromuscular transmission in a patient with the myasthenic syndrome sometimes associated with bronchogenic carcinoma. *Proc. Staff Meetings Mayo Clinic* 43:689-713, 1968.
 13. Burns, B.D. y Paton, W.D.M.: Depolarization of the motor end-plate by decamethonium and acetylcholine. *J. Physiol.* (London) 115:41-73, 1951.
 14. Jenden, D.J.: The effect of drugs upon neuromuscular transmission in the isolated guinea pig diaphragm. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 114:398-408, 1955.
 15. Croft, P.B.: Abnormal responses to muscle relaxants in carcinomatous neuropathy. *Brit. Med. J.* 1:181-187, 1958.
 16. Churchill-Davidson, H.C. y Richardson, A.T.: Neuromuscular transmission in myasthenia gravis. *J. Physiol.* (London) 122:252-263, 1953.



Templo de Sto. Domingo. Oaxaca, Oax