

Il blocco neuromuscolare in medicina veterinaria

F. Corletto, Med Vet, CertVA, MRCVS

La stimolazione dei nervi motori induce liberazione di acetilcolina nella placca neuromuscolare. L'acetilcolina attraversa il vallo sinaptico e si lega a recettori postsinaptici di tipo nicotino, costituiti da 5 subunità (2 unità α , β , δ , ϵ) disposte a formare un cilindro con un canale centrale che attraversa la membrana. L'acetilcolina si lega ad entrambe le unità α del recettore, determinando l'apertura del canale e la depolarizzazione della membrana postsinaptica, con conseguente contrazione muscolare. Il legame tra Ach e poco duraturo perché l'acetilcolina è rapidamente metabolizzata dall'enzima acetilcolinesterasi contenuto nel vallo sinaptico. I recettori per l'Ach sono localizzati anche a livello presinaptico e la loro attivazione determina ulteriore liberazione di acetilcolina, facilitando la contrazione muscolare. I bloccanti neuromuscolari interferiscono con la funzione della placca neuromuscolare, impedendo che l'acetilcolina liberata determini una contrazione.

La paralisi indotta dal blocco neuromuscolare interessa tutti i muscoli scheletrici ed è necessario, quindi, ventilare meccanicamente il paziente. La paralisi neuromuscolare facilita l'accesso chirurgico, migliora il controllo della ventilazione e consente, in associazioni ad analgesici ed ipnotici, di minimizzare gli effetti dell'anestesia sull'apparato cardiocircolatorio. L'impiego di miorellassanti insieme ad analgesici ed ipnotici è la base per l'anestesia bilanciata.

Gli agenti di blocco neuromuscolare possono agire con due diversi meccanismi d'azione, depolarizzante e non depolarizzante.

Agenti depolarizzanti

L'unico agente depolarizzante disponibile commercialmente è la succinilcolina, che ha una struttura simile a 2 molecole di acetilcolina unite. La succinilcolina si lega alle subunità α del recettore, alterandone la conformazione spaziale ed aprendo il canale centrale. A differenza dell'Ach, la succinilcolina blocca il canale nello stato aperto, determinando una depolarizzazione prolungata, che si manifesta con contrazioni muscolari generalizzate, seguita da paralisi flaccida. La succinilcolina è metabolizzata lentamente dalle pseudocolinesterasi plasmatiche. Nell'uomo e nel gatto la durata della paralisi è breve (una decina di minuti), mentre nel cane l'attività delle pseudocolinesterasi è decisamente minore, pertanto la paralisi è più duratura (25-30 minuti). La pseudocolinesterasi plasmatica è prodotta dal fegato, pertanto la produzione può notevolmente variare da individuo ad individuo ed in condizioni patologiche. Le fascicolazioni muscolari, seppur transitorie, possono

causare aumento della pressione intraoculare, intragastrica ed intracranica, pertanto qualora ciò sia controindicato (ad esempio in caso di ulcere corneali o corpi estranei intraoculare o esofagei), la succinilcolina è controindicata. L'apertura di tutti i canali membranari dei recettori nicotino, inoltre, aumenta la potassiemia, nell'uomo in ragione di 0.5 mmol/l circa, ma in corso di patologie muscolari, danni muscolari (ustioni, miopatie), proliferazione dei recettori nicotino a livello extragiunzionale (denervazione, distrofia muscolare), l'aumento può essere di tale entità da mettere in pericolo la vita del paziente. Le contrazioni muscolari possono, inoltre, causare dolore dopo il risveglio dall'anestesia.

Non esiste un farmaco per antagonizzare la paralisi indotta dalla succinilcolina e le caratteristiche della paralisi non consentono di monitorare adeguatamente il blocco nel paziente anestetizzato. La somministrazione di anticolinesterasici, impiegati per antagonizzare il blocco indotto da miorellassanti non depolarizzanti, rallenta il metabolismo della succinilcolina e ne prolunga la durata d'azione.

La succinilcolina viene impiegata in medicina umana quando è necessario proteggere rapidamente le vie aeree del paziente. In medicina veterinaria, per intubare il paziente non è necessario somministrare miorellassanti, pertanto manca l'unica reale indicazione per l'uso della succinilcolina.

Agenti non depolarizzanti

I miorellassanti con azione non depolarizzante competono con l'Ach per il legame con il recettore nicotino. Non determina depolarizzazione, bensì bloccano il recettore nello stato disattivo, impedendo che questo venga stimolato dall'Ach. La paralisi si risolve quando la concentrazione dell'Ach a livello della sinapsi neuromuscolare supera quella dell'agente miorellassante. Il metabolismo degli agenti non depolarizzanti avviene a livello epatico, tranne che nel caso di alcuni derivati benzilisoquinolinici, la cui particolare struttura favorisce la degradazione spontanea della molecola in condizioni di temperatura e pH corporei e del mivacurio, che viene metabolizzato dalle pseudocolinesterasi plasmatiche.

I miorellassanti non depolarizzanti si legano anche ai recettori nicotino presinaptici, inibendo anche il rilascio di Ach, oltre che competendo per il legame con il recettore. Questa caratteristica è la base del fenomeno di fading osservato durante l'insorgenza e la risoluzione del blocco. Stimolazioni ripetute determinano contrazioni muscolari progressivamente più deboli e ciò può essere sfruttato per determinare qualitativamente l'intensità del

blocco. L'effetto dei miorilassanti interessa prima le estremità del corpo, quindi la faringe ed i muscoli della testa ed infine il diaframma. L'insorgenza differenziale della paralisi può essere spiegata considerando la diversa innervazione dei muscoli, ma anche la loro vascolarizzazione. I miorilassanti non depolarizzanti devono essere somministrati per via endovenosa. Alcuni composti (atracurio, mivacurio) possono determinare liberazione di istamina una volta nel torrente circolatorio, pertanto devono essere somministrati lentamente. La somministrazione di dosi maggiori di quelle consigliate determina una più rapida insorgenza dell'effetto, ma a scapito di una maggiore durata d'azione. Con le dosi consigliate l'effetto insorge dopo circa un paio di minuti. La durata d'azione e l'entità dell'effetto degli agenti miorilassanti non depolarizzanti è prolungata dagli anestetici inalatori, dagli aminoglicosidi e dalle patologie neuromuscolari, oltre che dalle condizioni cliniche che ritardano il metabolismo dei farmaci somministrati. Di seguito verranno considerati alcuni miorilassanti non depolarizzanti.

Pancuronio

Il pancuronio (Pavulon®) è un miorilassante non depolarizzante con struttura aminosteroidica, ma sprovvisto di attività ormonale. Parte della dose somministrata viene metabolizzata, mentre il resto viene escreto in forma non modificata dal rene. Il metabolismo, come per gli altri aminosteroidi, consiste nella idrossilazione epatica. La durata d'azione del farmaco è significativamente prolungata dall'insufficienza renale. Gli effetti cardiovascolari del pancuronio sono limitati, talvolta possono essere riscontrati aumento della frequenza cardiaca e della pressione arteriosa. La durata d'azione varia, secondo la dose somministrata, da circa 30 minuti a 60-90 minuti. Nel cane e nel gatto la dose consigliata è 60 µg/kg, che va dimezzata in pazienti con nefropatia o insufficienza epatica.

Vecuronio

Il vecuronio (Norcuron®) è un derivato aminosteroidico come il pancuronio, ma è sprovvisto degli effetti cardiocircolatori del pancuronio (tachicardia, ipertensione) ed è pertanto utilizzabile anche in pazienti cardiopatici. L'accumulo dopo somministrazioni ripetute è minore che nel caso di pancuronio. Il farmaco viene eliminato prevalentemente attraverso l'escrezione biliare dopo metabolismo epatico. Il vecuronio viene commercializzato come polvere da ricostituire e la soluzione ricostituita non è particolarmente stabile, pertanto dovrebbe essere utilizzata entro 24 ore, se conservata a temperatura ambiente. Le soluzioni conservate per tempi più lunghi possono perdere parte della loro efficacia.

La dose consigliata nel gatto e nel cane è 0.05-0.1 mg/kg e l'effetto dura circa 35-45 minuti (fino a completo riacquisto della funzione neuromuscolare). La durata della paralisi può essere maggiore in pazienti con insufficienza renale o epatica. Per prolungare la paralisi per ulteriori 15-20 minuti, può essere somministrata metà della dose iniziale quando il blocco comincia a scomparire.

Atracurio

L'atracurio (Tracrium®) è un miorilassante non depolarizzante con struttura benzilisoquinolinica, commercializzato come miscela racemica. Parte del farmaco somministrato degrada spontaneamente nel plasma in condizioni fisiologiche di temperatura e pH, secondo la reazione di Hofmann. Il resto del farmaco è metabolizzato dal fegato e da esterasi plasmatiche. Questo farmaco, pertanto, può essere impiegato in pazienti con insufficienza renale ed epatica, senza che la sua durata d'azione risulti significativamente prolungata. Il Tracrium deve essere conservato a temperatura di refrigerazione, per evitare la degradazione spontanea del principio attivo.

La somministrazione endovenosa deve essere effettuata lentamente, poiché può indurre liberazione di istamina, che si manifesta come una reazione anafilattoide (vasodilatazione periferica, tachicardia, ipotensione, rash cutanei, collasso cardiocircolatorio).

La dose consigliata nel cane e nel gatto è 0.2-0.4 mg/kg. Il tempo necessario per riacquistare la normale funzione neuromuscolare è simile al vecuronio. L'accumulo del farmaco in forma attiva è scarso, pertanto può essere somministrato in infusione (0.2-0.4 mg/kg/h), monitorando l'intensità del blocco. La paralisi può essere prolungata anche somministrando metà o un quarto della dose iniziale quando il blocco comincia a scomparire. La paralisi viene prolungata, in questo modo, di circa 15-20 minuti. La laudanosina, un metabolita dell'atracurio, può accumularsi durante l'infusione del farmaco per tempi lunghi e può causare convulsioni, mai riscontrate, tuttavia, in ambito clinico.

Cis-atracurio

È un isomero dell'atracurio, dotato di maggiore potenza rispetto alla miscela racemica. Il potere di liberare istamina dopo la somministrazione endovenosa è minore rispetto all'atracurio. La dose impiegata è circa metà di quella dell'atracurio.

Mivacurio

Il mivacurio (Mivacron®) è un derivato benzilisoquinolinico con breve durata d'azione, che viene metabolizzato dall'enzima pseudocolinesterasi, pertanto la durata dell'effetto è breve solo nel gatto, mentre è lunga nel cane, pertanto in questa specie l'uso è controindicato. Dopo la somministrazione di 0.1-0.2 mg/kg di mivacurio, la paralisi insorge nel gatto in circa 90 secondi e dura per 20-30 minuti. La somministrazione di ulteriori boli (metà dose) prolunga la durata della paralisi di circa 5-10 minuti. Il mivacurio può determinare liberazione di istamina in caso di somministrazione endovenosa rapida. L'accumulo dopo boli ripetuti non sembra essere significativo nel gatto. La breve durata d'azione nel gatto rende questo farmaco adatto all'impiego in procedure ove sia richiesta una paralisi neuromuscolare di breve durata, come per esempio la chirurgia corneale (flap congiuntivali, cheratectomie superficiali). L'antagonismo del blocco con neostigmina od edrofonio non abbrevia in modo significativo la ripresa della funzione neuromuscolare.

Antagonismo del blocco

I miorilassanti non depolarizzanti possono essere antagonizzati, quando il blocco ha cominciato a risolversi spontaneamente, somministrando inibitori dell'enzima

colinesterasi. Gli inibitori della colinesterasi inibiscono la metabolizzazione dell'acetilcolina nelle sinapsi colinergiche, favorendone l'accumulo e l'aumento della concentrazione. L'aumento della concentrazione dell'acetilcolina nella sinapsi neuromuscolare determina la cessazione dell'azione del miorilassante non depolarizzante per un meccanismo di competizione con il recettore nicotinico. La trasmissione colinergica, tuttavia, aumenta anche a livello delle sinapsi muscariniche del sistema nervoso parasimpatico (colinergiche), causando diminuzione della frequenza cardiaca, aumento della peristalsi e delle secrezioni gastrointestinali. Gli anticolinesterasici utilizzati per antagonizzare i miorilassanti non depolarizzanti sono la neostigmina (40-80 µg/kg) e l'edrofonio cloruro (0.5 mg/kg). La neostigmina si lega alla colinesterasi formando un legame stabile di tipo esterico, inibendo l'attività dell'enzima per circa 30 minuti, mentre il legame dell'edrofonio con l'enzima è di tipo ionico, quindi meno stabile e duraturo. L'antagonismo del blocco è efficace solo dopo l'inizio della ripresa spontanea della funzione neuromuscolare. Per minimizzare gli effetti indesiderati degli anticolinesterasici, in particolare la bradicardia, è consigliabile somministrare, precedentemente o contemporaneamente all'inibitore della colinesterasi, un antimuscarinico (atropina 10-20 µg/kg, glicopirrolato 5-10 µg/kg). Gli anticolinesterasici devono essere somministrati per via endovenosa molto lentamente per minimizzarne gli effetti cardiocircolatori.

Dopo somministrazione endovenosa di neostigmina, l'antagonismo della paralisi comincia ad essere evidente in qualche minuto ed è massimo dopo circa 7 minuti. La durata dell'antagonismo è di circa 30 minuti.

Dopo somministrazione di edrofonio l'effetto insorge più rapidamente, ma ha durata breve, pertanto è possibile che al termine dell'azione competitiva dell'agonista prevalga l'effetto del miorilassante.

Monitoraggio del blocco

La ripresa della coscienza in pazienti ancora paralizzati è sicuramente stressante e un'efficiente funzione neuromuscolare è necessaria per proteggere le vie aeree e garantire una ventilazione adeguata, pertanto è necessario assicurarsi che la paralisi sia risolta completamente al termine dell'anestesia. L'intensità del blocco deve essere monitorata al momento del risveglio, per valutare se somministrare anticolinesterasici, ma anche durante l'anestesia, prima di somministrare dosi subentranti di miorilassante per prolungare la paralisi.

La valutazione clinica dell'intensità del blocco non è attendibile. Parte della funzione neuromuscolare può essere riacquisita, la ventilazione può riprendere, ma non necessariamente il paziente sarà in grado di ventilare adeguatamente e proteggere le vie aeree. Il respiro prevalentemente di tipo diaframmatico indica la presenza di blocco residuo, mentre il riscontro di una buona escursione toracica suggerisce la risoluzione del blocco. La posizione dell'occhio rimane centrale fino alla completa risoluzione del blocco, in quanto la muscolatura oculare è particolarmente sensibile alla paralisi. In casi dubbi ed assenza di un sistema per monitorare il blocco, l'anestesia può essere alleggerita, evitando la completa ripresa della coscienza, e può essere valutata

qualitativamente la forza generata dal paziente nel riflesso di flessione di un arto in risposta alla compressione dell'estremità.

Per valutare l'intensità del blocco in modo qualitativo, un nervo motore viene stimolato con uno stimolatore nervoso periferico e viene osservata la risposta del gruppo muscolare innervato. L'entità della risposta viene valutata prima e dopo la somministrazione del miorilassante. Per valutare l'intensità del blocco durante la sua risoluzione, il nervo può essere stimolato ripetutamente, per evidenziare una incompleta ripresa della funzione neuromuscolare.

La stimolazione del nervo motore deve essere di intensità sopramassimale. Nell'animale anestetizzato e non paralizzato, due elettrodi vengono posizionati lateralmente al nervo, senza attraversarlo se vengono impiegati aghi, quindi questo viene stimolato incrementando la potenza fino a quando la contrazione muscolare osservata è massima e non aumenta di intensità con l'aumentare dell'amperaggio dello stimolo. Solitamente 20-40 mA sono sufficienti ad indurre una stimolazione sopramassimale.

I nervi comunemente stimolati sono il nervo tibiale, il nervo mediano, oppure il nervo facciale. L'intensità della risposta può essere valutata visivamente, o soggettivamente con la mano (attenzione in quanto stimolando del nervo facciale con la mano nella cavità orale è possibile farsi male con i canini. La contrazione può essere molto rapida e potente!). L'accelerometro consente di misurare in modo attendibile la contrazione generata dal muscolo. In questo caso, tuttavia, può essere difficile posizionare in modo accurato e ripetibile gli elettrodi di misurazione. Anche l'elettromiografia consente di stimare la risposta muscolare in seguito alla stimolazione del nervo, ma è costosa e richiede tempo.

Una unica stimolazione del nervo non consente di valutare accuratamente l'intensità del blocco. La stimolazione ripetuta permette di identificare il fading ("affaticamento") nella risposta del muscolo. Il fading si manifesta solo dopo aver somministrato agenti miorilassanti di tipo non depolarizzante. Stimolazioni ripetute del nervo determinano una contrazione muscolare che si indebolisce progressivamente, probabilmente a causa dell'occupazione dei recettori presinaptici da parte del miorilassante. Il fading diventa particolarmente evidente dopo 4-6 stimolazioni consecutive nell'arco di qualche secondo.

I pattern di stimolazione comunemente impiegati sono il train of four ed il double burst. Il train of four (TOF) consiste in quattro stimolazioni nell'arco di 2 secondi (2 Hz). In caso di paralisi residua sarà evidente una progressiva diminuzione della risposta contrattile del muscolo. Il double burst (DBS) consiste in due serie molto rapide (50 Hz) di 3 stimolazioni ciascuna, a distanza di 750 ms. Il numero totale di stimolazioni è, in questo caso, 6, quindi il fading è più evidente che nel caso del TOF.

Durante la risoluzione del blocco, la stimolazione del nervo con il TOF determina una sola contrazione muscolare quando ancora circa il 90% dei recettori sono occupati, mentre quando compare anche la quarta contrazione, circa il 70% dei recettori sono ancora occupati. Quando il rapporto tra l'intensità della contrazione generata dal primo e dal quarto stimolo del TOF è superiore a 0.7 la funzione neuromuscolare è considerata sufficientemente recuperata. Clinicamente,

tuttavia, l'occhio umano, in assenza dell'ausilio rappresentato dall'elettromiografia o dall'accelerometria, non riesce a distinguere tra loro rapporti superiori a 0.4. È pertanto possibile che il grado di paralisi residua venga sottovalutato. Si ritiene che clinicamente sia meno probabile che ciò possa accadere usando una stimolazione di tipo DBS, ove sono solo due le contrazioni da confrontare e la stimolazione avviene con sei stimoli, rendendo il fading più evidente.

Esiste un altro tipo di stimolazione, che consiste in una stimolazione tetanica (50Hz) per 5 secondi, seguita da

impulsi singoli con frequenza di 1 Hz (1 al secondo). Questo pattern è denominato post tetanic count (PTC). La stimolazione tetanica promuove la liberazione di Ach e determina la comparsa di contrazioni muscolari in corrispondenza degli impulsi singoli, prima che possano essere evidenti con il TOF. Lo svantaggio consiste nel dolore causato dalla stimolazione tetanica, che può persistere dopo il risveglio in particolare se ripetuta frequentemente durante l'anestesia. Consente di monitorare livelli di blocco molto profondi, comunemente non impiegati in medicina veterinaria.

