

Relajación neuromuscular en pacientes sometidos a cirugía de duración prolongada con bromuro de pipecuronio versus bromuro de pancuronio

Dra. P Isidora Vásquez-Márquez,* Dr. Raúl Castañeda-Trujillo,* Dr. Antonio Castellanos-Olivares*

* Servicio de Anestesiología de la UMAE Hospital de Especialidades CMN Siglo XXI «Dr. Bernardo Sepúlveda G», Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), México, D.F.

Solicitud de sobretiros:

P. Isidora Vásquez Márquez
Servicio de Anestesiología, UMAE Hospital de Especialidades CMN Siglo XXI «Dr. Bernardo Sepúlveda G»
Av. Cuauhtémoc Núm. 330, Col. Doctores, Delegación Cuauhtémoc, México, D.F. 06720
Tel. 5627-6900 Ext. 21607, 21438
E-mail: isilife_doc@hotmail.com

Recibido para publicación: 24-09-09.

Aceptado para publicación: 26-02-10.

RESUMEN

Introducción: La relajación neuromuscular facilita la intubación orotraqueal y la ventilación mecánica produciendo condiciones óptimas para manipulación quirúrgica. **Objetivo:** Demostrar que el tiempo de inicio y duración de acción de pipecuronio es mayor que pancuronio en cirugía prolongada. **Diseño del estudio:** Ensayo clínico controlado. **Material y métodos:** Previa autorización del Comité Local de Investigación se estudiaron 30 pacientes sometidos a cirugía de otorrinolaringología, de 3-8 horas de duración; divididos aleatoriamente en grupo 1 que recibió pipecuronio 55 µg/kg y grupo 2 pancuronio 70 µg/kg de peso. Mediciones principales: tiempo de inicio y duración de acción, tensión arterial y frecuencia cardíaca. **Resultados:** El grupo 1 con 15 pacientes 5 hombres y 10 mujeres edad 32 ± 12 años, peso 60.4 ± 9 kg, tiempo quirúrgico = 195 ± 55 y anestésico = 226 ± 67 minutos. Tiempo de inicio y duración de acción: 9.9 ± 4.9 y 97.5 ± 23.5 respectivamente ($p = 0.03$). El grupo 2 con 15 pacientes 6 hombres y 9 mujeres edad promedio 33 ± 11 años, peso 59.9 ± 9 kg, tiempos: quirúrgico 161 ± 32 y anestésico = 188 ± 38 minutos. Inicio y duración de acción 6.7 ± 2 , 86.6 ± 28.4 . **Conclusiones:** Los tiempos de inicio y duración de acción del pipecuronio fueron mayores que bromuro de pancuronio, requiriendo menor número de dosis en cirugía de más de tres horas de duración.

Palabras clave: Relajación neuromuscular, pancuronio, pipecuronio, cirugía prolongada.

SUMMARY

Introduction: Muscular, component relaxation of the surgical anesthetic procedure, facilitates: orotraqueal intubation, mechanical ventilation producing optimal conditions for surgical manipulation. **Objective:** To demonstrate that times of beginning and duration of action of pipecuronio it is greater than pancuronio in prolonged surgery. **Design:** Clinical controlled trial. **Material and methods:** Previous authorization of the Local Committee of Investigation 30 patients submissive otolaryngologic surgery, of 3-8 hours of duration; divided randomly in group 1, receiving pipecuronio 55 µg/kg, group 2, 70 µg/kg of weight received pancuronio. Principal measures: time of beginning and duration of action, arterial tension and frequency cardiac. **Results:** Group 1 with 15 patients 5 men and 10 women age 32 ± 12 years, weight 60.4 ± 9 kg, surgical time = 195 ± 55 and anesthetic 226 ± 67 min. Beginning and duration of action 9.9 ± 4.9 , 97.5 ± 23.5 respectively ($p = 0.03$). The group 2 with 15 patients 6 men and 9 women age average 33 ± 11 years, weight 59.9 ± 9 kg, times: surgical 161 ± 32 min, anesthetic = 188 ± 38 min. Beginning and duration of action 6.7 ± 2 ,

86.6 ± 28.4 respectively. **Conclusions:** The times of beginning and duration of action of pipecuronio it was greater than bromide of pancuronio, requiring smaller number of dose in surgery of more than three hours of duration.

Key words: Relaxation to neuromuscular, pancuronio, pipecuronio, prolonged surgery.

ANTECEDENTES CIENTÍFICOS

La relajación neuromuscular facilita la intubación orotraqueal, el manejo mecánico de la ventilación y mantiene condiciones óptimas para realizar la manipulación quirúrgica⁽¹⁻³⁾.

Para abolir o atenuar el tono muscular existen varios mecanismos que actúan a nivel del sistema nervioso central, ejemplo de ello son los agentes anestésicos inhalatorios o endovenosos que producen una depresión descendente del sistema nervioso conduciendo a una relajación muscular parcial a nivel periférico. Hay otros fármacos como algunos antibióticos (aminoglucósidos) que potencializan la relajación muscular cuando se usan al mismo tiempo que los relajantes musculares. Se han buscado nuevos relajantes musculares específicos para la unión mioneural⁽⁴⁻⁸⁾, con semejanza a la acetilcolina que contenga en su molécula un grupo aminocuaternario, cuya acción dependerá si se liga o no al receptor colinérgico, para lograr una relajación adecuada durante los procedimientos anestésico-quirúrgicos⁽⁶⁻⁹⁾.

Considerando los dos grupos de relajantes musculares: despolarizantes (succinilcolina), y no despolarizantes (Besilato de atracurio, Br. de vecuronio, Br. de mivacurium, Br. de rocuronio y Br. pancuronio con efectos secundarios como: taquicardia (24%), aumento de la presión arterial (8%), gasto cardíaco aumentado (10-20%) contraindicado en problemas de isquemia miocárdica, también ejerce un efecto deletéreo sobre la presión intraocular⁽¹⁰⁻¹⁴⁾.

Aparece el bromuro de pipecuronio (dimetobromuro de 2 beta, 16 beta dipiridina, 5 alfa androstano, 3 alfa, 17 beta diol diacetato), que se ha usado en procedimientos quirúrgicos de duración intermedia (de 2-3 horas) como análogo del pancuronio, con tiempo de recuperación mayor a todos los relajantes anteriores probablemente falte indicación adecuada al tipo de cirugía⁽¹⁵⁾. Actúa de la unión mioneural, con potencia 20% mayor que el pancuronio, con ligeros cambios cardiovasculares⁽¹⁶⁾.

Es importante caracterizar fármacos con duración de acción prolongada, utilizando dosis únicas o bajas debido a sus efectos colaterales en cirugía de duración prolongada, con el fin de encontrar la verdadera utilidad del pipecuronio se efectuó en trabajo presente.

MATERIAL Y MÉTODOS

Después de obtener la aprobación del Comité Local de Investigación del Hospital de Especialidades de Centro Médico Nacional Siglo XXI, de la población quirúrgica del Servicio de Otorrinolaringología, se captaron 30 pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión quienes aceptaron participar en el estudio mediante la firma de la carta de consentimiento informado; a las 22 horas de la noche previa a la cirugía se medicaron con diazepam a razón de 200 µg por kg de peso corporal v.o. a las 22 horas.

Al llegar a sala quirúrgica mediante una tabla de números aleatorios se les asignó a uno de los dos grupos de tratamiento: grupo 1 recibió Br. de pipecuronio 55 µg/kg de peso y el grupo 2 Br. de pancuronio 70 µg/kg de peso corporal, se monitorizaron con: cardioscopio, baumanómetro, saturómetro, y estimulador de nervios, periféricos y tensión arterial y frecuencia cardíaca cada minuto por 15 minutos y posteriormente cada 5 minutos, tiempo de inicio y duración de acción con TOF (tren de cuatro) y monitor MCA Biosis modelo BPM-300.

Los fármacos se prepararon en jeringas de 10 mL codificadas como fármaco A y fármaco B, con 2 mL de solución del fármaco, aforados a 5 mL con solución fisiológica al 9%.

Todos los pacientes recibieron: Diazepam 200 µg/kg V.O. de peso corporal, narcosis basal con citrato de fentanyl 1 µg/kg de peso corporal, inducción: fentanyl 10 µg/kg. Ventilación con mascarilla oxígeno al 100% más el relajante muscular de acuerdo a la aleatorización. Cuando la relajación fue de 100% comprobada con tren de cuatro (4 estímulos de intensidad 2 Hertz/2 segundos) mediante una laringoscopia directa se intubó la tráquea con tubo tipo Portex calibre 34 y 38 para pacientes femeninos y masculinos. Además todos los pacientes fueron infiltrados con lidocaína al 1/100,000 en el sitio quirúrgico.

Mantenimiento, con fentanyl en infusión (solución fisiológica al 9% 50 µg/kg), ventilación mecánica, con oxígeno 5 L/minuto, fracción inspirada de O₂ al 100% sostenido con máquina de anestesia Datex Omeda circuito semicerrado con absorbedor de CO₂, manteniendo presión arterial de bióxido de carbono (PaCO₂) entre 30 y 38 mmHg. Las dosis subsecuentes de relajante muscular se administraron al recuperar 25% de tono neuromuscular y cuando fue de 100%, se extubó a los pacientes, pasaron directamente a la Unidad de Cuidados Post-anestésicos donde fueron vigilados durante

dos horas, egresándose posteriormente a su servicio tratante. El análisis de los datos se efectuó mediante estadística descriptiva (promedios \pm DS, medianas), pruebas: t de Student y análisis de varianza de dos factores para medidas repetidas, considerando como estadísticamente significativo todo valor de probabilidad menor a 0.05.

RESULTADOS

Se estudiaron un total de 30 pacientes, el grupo 1 quedó conformado por 15 pacientes: fueron 5 hombres y 10 mujeres, con promedio de edad 32 ± 12 años, peso promedio 60.4 ± 9 kg, todos fueron ASA 1 sometidos a mastoidectomías y timpanoplastías, los tiempos quirúrgico y anestésico fueron 195 ± 55 y 226 ± 67 minutos (Cuadro I).

El tiempo de inicio de acción del bromuro de pipecuronio fue mayor 9.9 ± 4.9 minutos en relación al Br. de pancuronio de 6.7 ± 2 ($p = 0.03$) (Figura 1).

En cuanto al tiempo de duración de acción 87.6 ± 23.5 minutos, en comparación con el tiempo de duración de acción del Br. de pancuronio fue de 79.9 minutos, presentando una diferencia de casi ocho minutos a favor de Br. de pipecuronio

Cuadro I. Características generales de los pacientes.

	Pipecuronio (N=15)	Pancuronio (N=15)	P
Sexo M/F	5/10	6/9	0.03
Edad (Años)	32 ± 12	33 ± 11	0.10
Peso (kg)	60 ± 9	59.9 ± 9	0.10
Tiempo QX. (min)	195 ± 55	161 ± 32	0.07
T. anestésico (min)	226 ± 67	188 ± 38	0.05

M = masculino, F = femenino, Kg = Kilogramos, Qx = Tiempo quirúrgico y Min = Minutos

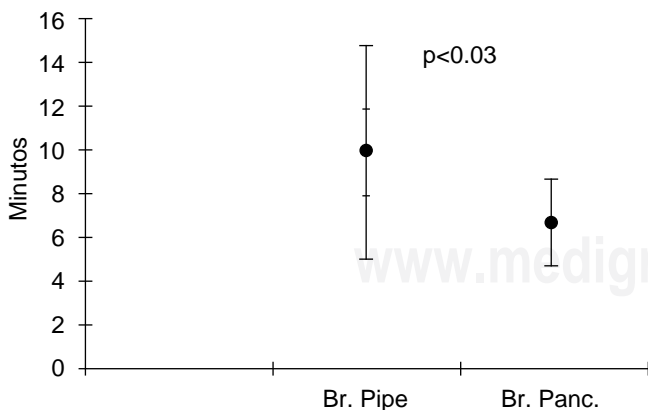


Figura 1. Representa los tiempos de inicio de acción de los fármacos estudiados expresada en minutos.

mostrando la misma tendencia que el tiempo de inicio de acción (Figura 2).

Con la diferencia de 7.7 minutos mayor el Br. de pipecuronio en relación al Br. de pancuronio. Además se encontró que 61.53% de los pacientes requirió dos dosis de relajante, 30.76% tres dosis y 7.69% una dosis en tanto que el grupo 2, en 66.66% de los pacientes se requirieron tres dosis, en 26.66% dos dosis y 6.66% una dosis. Como puede observarse en la figura 3.

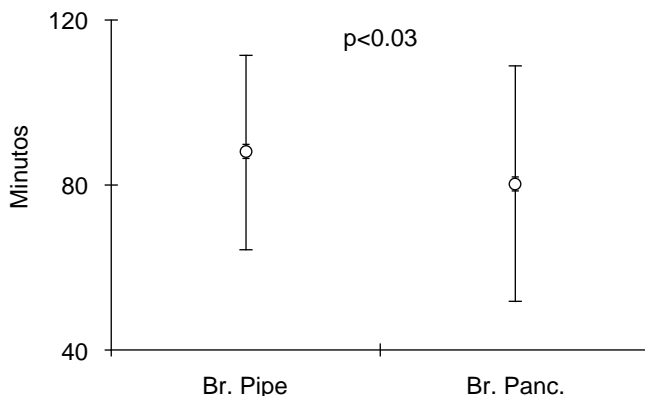


Figura 2. Tiempo de duración clínica de los fármacos de estudio.

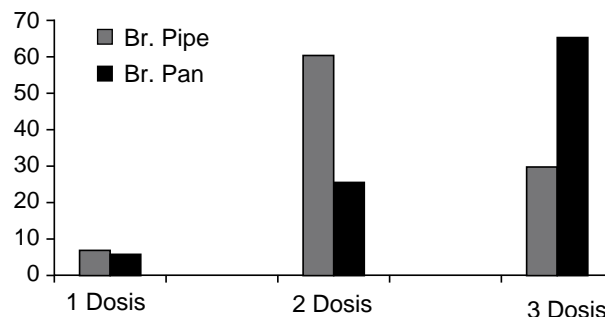


Figura 3. Expresa el porcentaje de pacientes que recibieron 1, 2 ó 3 dosis del relajante neuromuscular correspondiente.

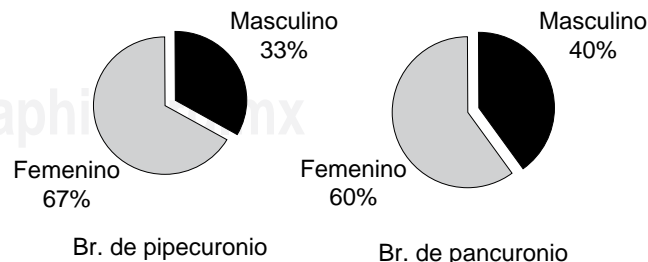


Figura 4. Representa la distribución por sexo de los grupos estudiados.

El grupo 2 conformado por 15 pacientes fueron 6 hombres y 9 mujeres con promedio de edad 33 ± 11 años, peso promedio 59.9 ± 9 Kg, todos fueron ASA 1 y sometidos a mastoidectomía y timpanoplastía, los tiempos quirúrgicos 161 ± 32 minutos y anestésico y 188 ± 38 , minutos (Cuadro I y Figura 4).

En cuanto a los cambios hemodinámicos aun cuando son diferentes, tendiendo a ser mayores en el grupo manejado con Br. de pancuronio la presión arterial sistólica muestra ser un poco más alta en este grupo, pero su diferencia no es estadísticamente significativa $p = 0.07$ (Figura 5).

La presión arterial diastólica curiosamente muestra mayor cambio en el grupo manejado con Br. de pipecuronio, aumentando de 61 mm de Hg iniciales a 71 durante el inicio de acción del relajante y de 66 mm de Hg a 81 en el tiempo

de duración de acción, contrario a lo que mostró la presión arterial sistólica (Figura 6).

De igual manera la presión arterial media fue un reflejo de la presión arterial sistólica y diastólica mostrando diferencias de 2 a 4 mm de Hg más en Br. de pipecuronio que en bromuro de pancuronio (Figura 7).

El descenso fue un poco más evidente de la frecuencia cardíaca en el grupo manejado con pipecuronio en relación al manejado con Br. de pancuronio con $p = 0.06$ aun cuando no hubo diferencia estadísticamente significativa si existió una tendencia a modificarse tanto la presión arterial como la frecuencia cardíaca en el grupo que recibió pancuronio, tal vez esta diferencia no fue posible apreciarla como la describe la literatura debido al número de pacientes que se incluyeron al estudio (Figura 8).

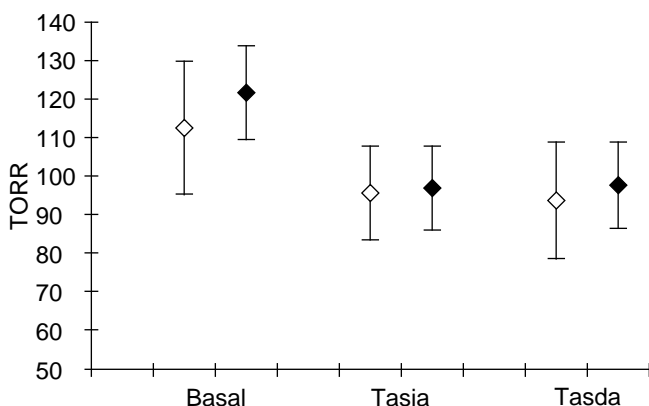


Figura 5. Presión arterial sistólica expresada en mm de Hg en estado basal, durante el inicio y duración de acción de los relajantes musculares, los rombos blancos corresponden al Br. de pipecuronio y los rombos negros al Br. de pancuronio.

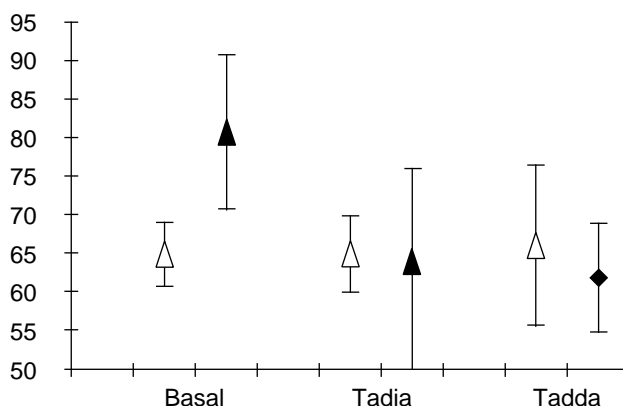


Figura 7. Comportamiento de la presión arterial media, basal, durante el inicio y duración del efecto de los fármacos, los triángulos blancos corresponden al Br. de pipecuronio y los triángulos negros al Br. de pancuronio.

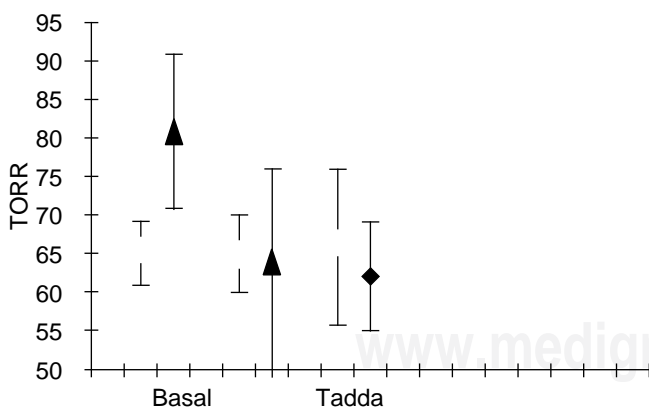


Figura 6. Presión arterial diastólica expresada en mm de Hg en un estado basal, durante el inicio y duración de acción de los relajantes musculares, los triángulos blancos corresponden al Br. de pipecuronio y los triángulos negros al Br. de pancuronio.

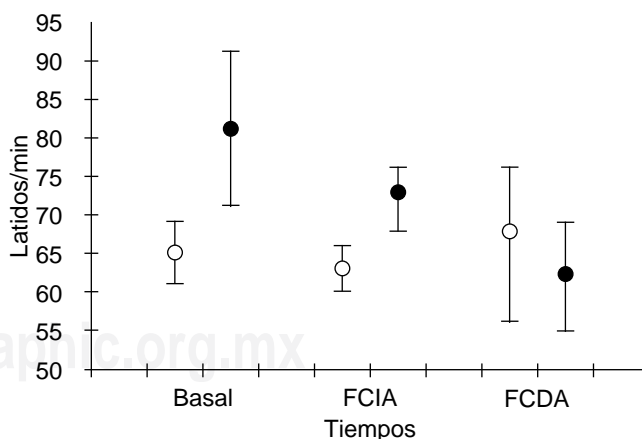


Figura 8. Frecuencia cardíaca expresada en latidos por minuto en estado basal, durante el inicio y duración de acción de los relajantes musculares, los círculos blancos corresponden al Br. de pipecuronio y los círculos negros al Br. de pancuronio.

DISCUSIÓN

En el presente estudio se diseñó un ensayo clínico controlado ante la controversia en los tiempos de inicio y duración de acción del Br. de pipecuronio vs Br. de pancuronio, cuidando aspectos como la metodología empleada en los estudios realizados en anestesia durante los últimos 20 años⁽¹⁷⁾ (Figura 9).

El punto más importante de esta discusión es el tiempo de inicio de acción que encontramos de 9.9 ± 4.9 del pipecuronio contra 6.7 ± 2 ($p < 0.03$) minutos del pancuronio, ya que existen estudios⁽¹⁸⁾ que reportan dichos tiempos de 3-5 minutos, otros reportan latencias de tres minutos, usando dosis de 0.75 a 2 mg, y hasta menores al usar pre-priming dose, nosotros estandarizamos la técnica anestésica y la dosis a $70 \mu\text{g}$ por kg de peso corporal, tomando en cuenta la dosis efectiva 95 y que el inicio de acción de un relajante muscular es modificado por la potencia, la dosis, gasto cardíaco, flujo sanguíneo muscular etc.¹⁹ para controlar estos factores se aplicó en un mismo tipo de cirugía (mastoidectomías y timpanoplastías) que requiere de balances de líquidos cubriendo prácticamente sus requerimientos basales, la técnica anestésica fue manejada con altas cantidades de narcótico (fentanyl 5-10 μg) y el efecto residual de la medicación previa con una benzodiazepina. Para evitar agentes inductor y de mantenimiento que modifican el gasto

cardíaco y producen vasodilatación periférica importante, produciendo disminución en gasto cardíaco y tensión arterial en 10 a 30% como el propofol.

El tiempo de duración clínica referido en la literatura tanto para Br. de pipecuronio como Br. de pancuronio ambos son considerados como relajantes de acción prolongada con tiempos de 55 y 60-70 $\mu\text{g}/\text{kg}$ respectivamente⁽²⁰⁾, en tanto que nosotros encontramos 87.6 ± 23.5 y 79.9 ± 28.4 minutos lo mismo ocurrió en los tiempos de duración total de los fármacos donde encontramos 97.5 ± 23.5 contra 86.6 ± 28.4 minutos, estas diferencias entre los dos grupos mostraron significancia estadística con $p < 0.03$. No obstante los valores nos demuestran que los tiempos de inicio de acción y duración de acción del pipecuronio son mayores a los del pancuronio enfatizándose al analizar el número de dosis que se emplearon en los procedimientos quirúrgicos, mostrando que 74% de los pacientes manejados con pipecuronio recibieron una sola dosis del fármaco en tanto que el grupo de pancuronio más de 50% de los pacientes requirió de dos dosis para su mantenimiento.

Los cambios cardiovasculares medidos en tres momentos: basal, inicio y duración de acción fueron ligeramente mayores en los pacientes manejados con bromuro de pancuronio en relación a Br. de pipecuronio ($p = 0.10$). semejantes a los encontrados por Foldes en 1990⁽²¹⁾.

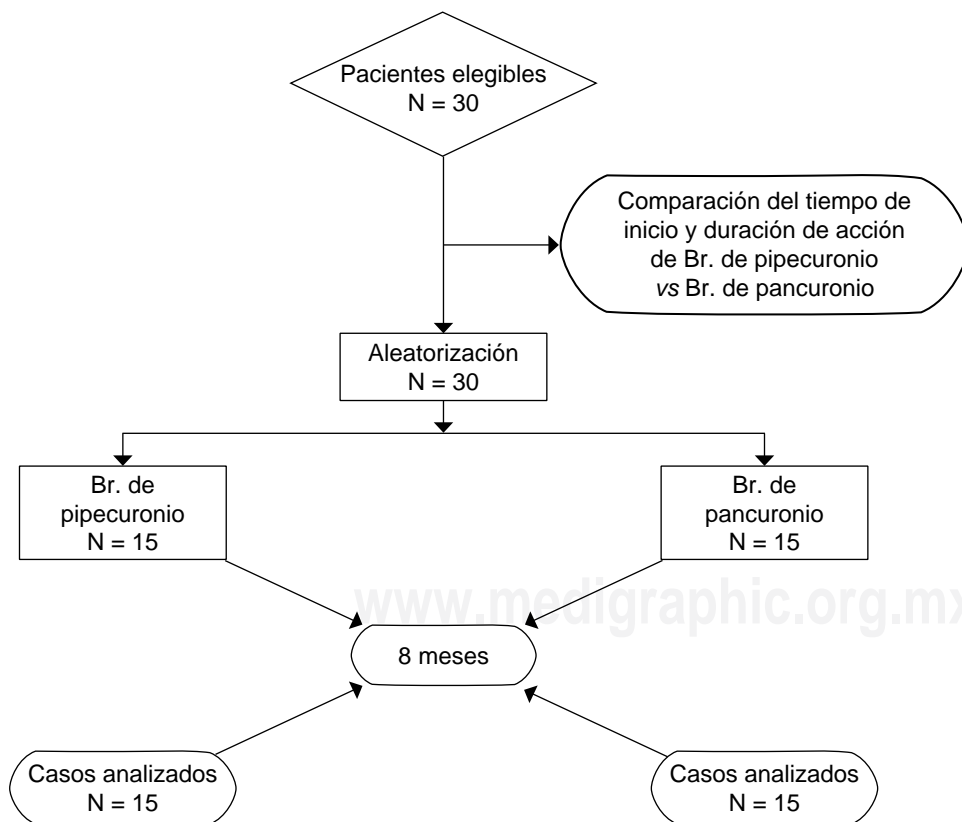


Figura 9. Flujograma de pacientes incluidos en el estudio.

CONCLUSIONES

La relajación muscular producida por el bromuro de pipecuronio inicia más tarde que la del Br. de pancu-

ronio, sin embargo su duración es mayor requiriendo menor número de dosis para mantener una relajación muscular adecuada en procedimientos de más de tres horas de duración.

REFERENCIAS

1. Gal TJ, Surratt PM. Resistance to brathing in healthy subjects following endotracheal intubation under topical anesthesia. *Anesth Analg* 1980;59:270-4.
2. Hollander AA, Luyekx C, Barvais L. Clinical evaluation of atracurium requirement for stable muscle relaxation during surgery, lack of age-related effects. *Anesthesiology* 1983;59:237.
3. Nalda FMA. De la neuroleptoanalgesia a la anestesia analgésica en: Nalda FMA. Neuroleptoanalgesia ed. única, México, edit. Salvat, 1981:3-7.
4. Lebowitz PW, Ramsey FM, Savarese JJ, Ali HH. Potentiation of neuromuscular blockade in man produced by combination of pancuronium and etocurine or pancuronium and d-tubocurarine. *Anaesth Analg* 1980;59:604-9.
5. Pandit SK, Ferres FM, Gibson, Mirakhur RK. Time course of action on inaction of vecuronium and pancuronium. *Anaesthesia* 1986;41:151-154.
6. Torda TA. The "new" relaxants. A review of the clinical of pharmacology of atracurium and vecuronium. *Anaesth Inten Care* 1987;15:72-79.
7. Stenlake JB, Stenlake, JB, Waigh RD, Dewar GH, Coker GG. Atracurium: Conception and inception. *Br J Anaesth* 1983;55:3-10.
8. Miller RD, Rupp SM, Fisher DM, Cronolly R, Fahey MR, Sohn YT. Clinical Pharmacology of vecuronium and atracurium. *Anesthesiology* 1984;51:444-453.
9. Torda TA, Klonymus DH. The regional use of muscle relaxants. *Anesthesiology* 1966;27:6.
10. Engbaek J, Viby MJ. Can rocuronium replace succinylcholine in a rapid-sequence induction of anaesthesia? *Act Anaesthesiol Scand* 1999;43:1-3.
11. Whitford AM, Hone SW, O'Hare B, Magner J, Eustace P. Intra-ocular pressure changes following laryngeal mask airway insertion: a comparative study. *Anaesthesia* 1997;52:794-796.
12. Hunter JM. Adverse effects of neuromuscular blocking drugs. *Br J Anaesth* 1986;59:46-60.
13. Engbaeck J, Ordning H, Sorensen B, Viby MJ. Cardiac effects of vecuronium and pancuronium during halothane anesthesia. *Br J Anaesth* 1983;55:501-5.
14. Neidhart PP, Champion P, Vogel J, et al. Comparison of pipecuronium with pancuronium on haemodynamic variables and plasma catecholamines in coronary artery bypass patients. *Can J Anaesth* 1994;41:469-74.
15. Savege TM, Blogg CE, Ross L, Lang M, Simpson BR. The cardiovascular effects of AH 8165. *Anaesthesia* 1973;28:253-261.
16. Deam RK, Soni N. Effects of pipecuronium and pancuronium on the isolated rabbit. *Heart Br J Anaesth* 1989;62:287-289.
17. Stanley JC, Mirakhur RK, Stanley JC, Mirakhur RK. Comparative potency of pipecuronium bromide and pancuronium bromide. *Br J Anaesth* 1989;63:754-5.
18. Wierda J, Richardson FJ, Agoston S. Dose-response relation and time course of action of pipecuronium bromide in humans anesthetized with nitrous oxide and isoflurane, halothane, or droperidol and fentanyl. *Anesth Analg* 1989;68: 208-13.
19. Canga JC. Efecto del priming en la reducción de la latencia del pipecuronio, nuevo bloqueador neuromuscular no despolarizante. *Rev Bras Anesthesiol* 2005;55:381-386.
20. Caldwell JE, Castagnoli KP, Canfell P C, Fahey MR, Lynam DP, Fisher Pipecuronium and pancuronium: comparison of pharmacokinetics and duration of action. *Br J of Anaesthesia*. 1988;61:693-7.
21. Foldes FF, Nagashima H, Nguyen HD, Duncalf D, Goldiner PL. Neuromuscular and cardiovascular effects of pipecuronium. *Can J Anaesth* 1990;37:549-55.