

Experiencia clínica con un nuevo agente bloqueador neuromuscular: el bromuro de pancuronio *

DR. A. STOCKMAN**

DR. P. STOCKMAN***

DR. J. BIESEMANS****

DR. M. PREUD'HOMME*****

DR. H. JOOS*****

DR. W. VAN OBERGEN*****

EL bromuro de pancuronio es una nueva sustancia sintética de potente acción bloqueadora neuromuscular. Es no despolarizante y por lo tanto puede ser comparada con el curare.^{1,2}

Aun cuando tiene una estructura esteroide, no tiene actividad hormonal alguna. Las pruebas en seres humanos³ y en animales⁴ han demostrado que es varias veces más potente que la d-tubocurarina. Por otra parte, no libera histamina,⁵ lo que es de gran importancia, por ejemplo en el campo quirúrgico, ya que no hay peligro de constricción bronquial, ni ocasiona descenso de la presión sanguínea, debido a su muy débil acción bloqueadora sobre los ganglios.

Hipótesis del trabajo. Esta investigación tuvo por finalidad determinar el efecto del bromuro de pancuronio, especialmente en lo relativo a la velocidad de iniciación de su acción, duración de ella, dosificación óptima y su tolerancia por parte del organismo humano valorada mediante la presión sanguínea, el pulso, la velocidad de la reversión del efecto de bloqueo y la presentación de posibles efectos colaterales.

Se prestó atención especial al problema de su compatibilidad con otras drogas, tales como los anestésicos empleados en cirugía.

* Pavulon de N. V. ORGANON - Oss, Holanda.

** Dr. A. Stockman.—Anestesiólogo del Heilig Hartkliniek (Hospital del Sagrado Corazón). Roeselare, Bélgica.

*** Dr. P. Stockman.—Anestesiólogo del Heilig Hartkliniek (Hospital del Sagrado Corazón). Lier, Bélgica.

**** Dr. J. Biesemans.—Anestesiólogo del St. Josephziekenhuis (Hospital de San José). Mechelen, Bélgica.

***** Dr. M. Preud'homme.—Anestesiólogo del Kliniek Heilige Familie (Hospital de la Sagrada Familia). Amberes, Bélgica.

***** Dr. H. Joos.—Anestesiólogo del Imeldaziekenhuis (Hospital Imelda). Bondheiden, Bélgica.

***** Dr. W. van Obbergen.—Colaborador de ORGANON de Bélgica cuando se efectuó el trabajo.

MATERIAL Y MÉTODO

La mayoría de los pacientes involucrados en la prueba fueron sometidos a cirugía abdominal (101 casos), para la cual el bromuro de pancuronio está particularmente indicado. Se estudiaron también otros tipos de intervención quirúrgica (42 casos), distinguiéndose los siguientes:

TABLA I

TIPO DE OPERACION	Nº de casos
Cirugía abdominal	101
Cirugía ginecológica y obstétrica	33
—Cirugía ginecológica	30
—Cesáreas	2
—Laparatomía en embarazo extrauterino	1
Cirugía urológica	7
Cirugía ortopédica	2

Se clasificaron los riesgos relacionados con las intervenciones quirúrgicas de acuerdo al Instituto Americano de Anestesiólogos, lo cual colocó a 98 pacientes en la Categoría I, 17 en la Categoría II, 22 en la Categoría III y 6 en la Categoría IV.

Esta clasificación indica que 98 pacientes presentaban poco riesgo, 39 riesgo medio y 6 pacientes riesgo elevado.

No se hizo exclusión *a priori* de ninguna de las drogas clásicas que pudieren emplearse además del bromuro de pancuronio, administradas ya fuera en forma de gas, vapor o inyección.

Se empleó halotano regularmente, con el consiguiente riesgo de depresión circulatoria. En la mayoría de los casos la premedicación consistió en la inyección de petidina y atropina, unos 45 minutos antes de la intervención quirúrgica.

RESULTADOS

Intubación después del bromuro de pancuronio

Cincuenta y cuatro pacientes fueron intubados después de administrarles sólo bromuro de pancuronio inyectado en dosis de 4 mg a 6 pacientes, 6 mg a 36 pacientes, 8 mg a 10 pacientes y 12 mg a 2 pacientes.

El análisis retrospectivo indicó que las dosis de 8 y 12 mg fueron innecesariamente elevadas. La dosis de 6 mg parece ser la óptima. En 8 de los 12 pacientes tratados con 4 mg, la dosis fue insuficiente, pero la adición de 2 mg eliminó la tos y se pudo llevar a cabo la intubación sin mayor dificultad.

Aun cuando el bromuro de pancuronio mostró ser más adecuado para la intubación que la d-tubocurarina, es poco probable que reemplace a los relajantes musculares de corta acción tales como el cloruro de suxametonio, especialmente en casos de aspiración y regurgitación.

Velocidad de establecimiento de la relajación muscular total

No se observó que hubiese relación entre la dosis inicial (habitualmente de 4 ó 6 mg y algunas veces más) y el período transcurrido entre la aplicación de la inyección y el establecimiento de la total relajación muscular. Este período se registró sólo en 132 pacientes. (Tabla II)

Es obvio que el pancuronio requiere más tiempo para lograr la total relajación muscular que compuestos como la succinilcolina, pero menos que la d-tubocurarina.

Duración del efecto

Este sólo pudo estimarse en aquellas intervenciones (Tabla III) de duración su-

TABLA II

**TIEMPO TRANSCURRIDO ENTRE LA
INYECCION DEL BROMURO DE
PANCURONIO Y LA RELAJACION
MUSCULAR TOTAL**

Núm. de pacientes	Tiempo transcurrido
22	30 a 60 seg
44	60 a 80 seg
25	80 a 100 seg
41	100 a 150 seg

TABLA III

**DURACION DEL EFECTO RELAJANTE
MUSCULAR DEL BROMURO DE
PANCURONIO**

Duración del efecto	Número de pacientes	Dosis
15 a 35 min	5	4 mg a 5
35 a 55 min	12	4 mg a 5 6 mg a 6 8 mg a 1
55 a 75 min	17	2 mg a 1 4 mg a 3 5 mg a 2 6 mg a 4 8 mg a 7
Más de 75 min	2	6 mg a 1 8 mg a 1

ficiente para requerir una segunda dosis de bromuro de pancuronio.

En intervenciones menos largas, generalmente el efecto se revirtió antes de que terminara.

Presión sanguínea sistólica

Se compararon las presiones sanguíneas existentes a los 5 minutos de la primera

inyección de bromuro de pancuronio (A) y las encontradas hacia el final de su acción (B) con las registradas antes de su aplicación.

A) En 58 de los 143 pacientes, la presión sanguínea permaneció inalterada. En 38 hubo una elevación de 10 a 30 mm de Hg (15 mm en promedio). Dos pacientes mostraron una elevación de 40 y 70 mm respectivamente, probablemente debida a una anestesia insuficientemente profunda.

Seis pacientes presentaron un descenso mayor. Estos casos se discutirán por separado (1, 2, 3, 4, 5, 6).

B) En 45 pacientes la presión sanguínea permaneció sin cambios al compararla con la encontrada antes de la administración del bromuro de pancuronio.

En 45 pacientes hubo incremento en la presión sanguínea, con un promedio de 20 mm y un máximo de 60 mm.

En 51 pacientes hubo un ligero descenso de 18 mm en promedio.

Dos pacientes registraron un descenso de más de 50 y 80 mm respectivamente. Estos pacientes (1, 2) serán discutidos junto con aquellos (1, 2, 3, 4, 5, 6) que presentaron una baja de presión sanguínea bajo el título A:

1. Paciente del sexo femenino con riesgo elevado, peso de 700 kg y 45 años de edad; se le practicó una colecistectomía. La presión sanguínea sistólica inicial fue de 150 mm y descendió a 100 inmediatamente después de la aplicación de 8 mg de bromuro de pancuronio y 4 ml de droperidol.

El pulso permaneció normal y después de 30 minutos la presión sanguínea volvió al nivel inicial.

2. Paciente del sexo masculino, con riesgo elevado, de 59 años de edad y 52 kg de peso; se le practicó gastrectomía debido a úlcera gástrica. La presión sanguínea descendió de 160 a 110 mm inmediatamente después de la inducción de la anestesia con 300 mg de pentotal y 5 mg de droperidol. Quince minutos después, sin embargo, la presión sanguínea retornó a su nivel normal.
3. Paciente del sexo femenino, con riesgo elevado, 60 kg de peso y 73 años de edad. Al ser intervenida para una colecistectomía, registró un descenso de presión sanguínea sistólica de 140 a 70 mm a consecuencia de excesiva ventilación con el aparato de Angström. Al ser corregido el ritmo de la corriente, el nivel de la presión se elevó hasta el nivel inicial.
4. Paciente del sexo masculino, de riesgo elevado, 53 años de edad y 75 kg de peso; se le practicó colecistectomía. La inducción anestésica se efectuó con 350 mg de pentotal y 4 ml de droperidol. Después de la inyección de 8 mg de bromuro de pancuronio hubo un descenso en la presión sanguínea sistólica, de 160 a 60 mm. Después de inyectársele 20 mg de efedrina, la presión sanguínea retornó a su nivel inicial.
5. Paciente de 66 años de edad y 70 kilos de peso, que sufría de insuficiencia coronaria; se le practicó colecistectomía.

Después de la inyección de 5 mg de prometacina (Fenergán), la presión sanguínea sistólica descendió de 160 a 110 mm. Hubo un retorno gradual a la normal sin que se administraran drogas hipertensoras.
6. Paciente de riesgo elevado, de 56 años de edad y 80 kg de peso; se le practicó resección esofágica debido a una neoplasia. El descenso en la presión sanguínea (60 mm 5 minutos después de la aplicación del pancuronio y 100 mm al finalizar su acción de relajación muscular) fue resultado directo de la pérdida de sangre durante la intervención quirúrgica, como pudo comprobarse al verificarse un descenso paralelo en la presión venosa central.
7. Paciente de 68 años de edad y 59 kg de peso, con un carcinoma gástrico y en precarias condiciones a causa de una anemia producida por hemorragia oculta. Se le preparó para una gastrectomía y esplenectomía abdominal y torácica total. Esta era una operación técnicamente difícil, por haber sufrido el paciente dos operaciones gástricas anteriores.

La intervención duró 7 horas, durante las cuales se le aplicó un total de 22 mg de bromuro de pancuronio junto con 4.5 litros de sangre. Se mantuvo la anestesia con óxido nitroso y fentanil. Durante las primeras cinco horas el pulso y la presión sanguínea permanecieron constantes, después de lo cual la presión descendió 40 mm y el pulso aumentó debido a una rápida pérdida de sangre que temporalmente excedió al ritmo de la transfusión.

Después de administrársele neostigmina y atropina, el paciente recuperó suavemente la conciencia y la acción del bromuro de pancuronio fue completamente revertida.

Frecuencia del pulso

- A) (5 minutos después de la aplicación

del bromuro de pancuronio). En 83 pacientes el pulso no sufrió alteración alguna.

En 21 pacientes descendió la frecuencia entre 10 y 30 pulsaciones por minuto (en promedio 15 pulsaciones por minuto). En 39 pacientes se elevó 14 pulsaciones por minuto en promedio.

B) (Hacia el fin del efecto de relajación muscular).

El pulso permaneció sin variaciones en 73 pacientes, se elevó en 31 en un promedio de 11 y un máximo de 30 pulsaciones por minuto.

Se observó un descenso en la frecuencia en 39 pacientes, en un promedio de 15 y un máximo de 40 pulsaciones por minuto, en 2 pacientes.

Reversión del bloqueo neuromuscular

En 30 pacientes esta reversión ocurrió espontáneamente al mismo tiempo que recuperaban la conciencia. En los otros 113 se obtuvo esa reversión mediante la administración de drogas. Esto fue necesario cuando la acción del bromuro pancurónico excedió la duración de la operación, es decir, en aquellas operaciones que tardaron menos de unos 45 minutos.

En 101 pacientes la reversión del bloqueo neuromuscular tuvo lugar inmediata y completamente después de la inyección de dosis habituales de atropina y neostigmina.

En 12 pacientes se observó una apnea prolongada que duró unos 20 minutos en promedio. 7 de estos casos pueden haberse debido a una dosis excesiva de bromuro de pancuronio (de 8 a 12 mg).

RESUMEN Y CONCLUSIONES

Se administró a un grupo de 143 pacientes, a los que se les practicaron interven-

ciones quirúrgicas abdominales, dosis de 4 ó 6 mg de bromuro de pancuronio, un nuevo y potente agente bloqueador neuromuscular. De los resultados se puede concluir lo siguiente:

1. La intubación, después de la aplicación normalmente de 6 mg y en algunas ocasiones de 8 ó 12 mg de bromuro de pancuronio, tuvo éxito en las 54 ocasiones en que se intentó. Lo anterior no implica que el bromuro de pancuronio sea más adecuado para ese fin que otros agentes relajantes musculares despolarizantes de corta acción, como la suxametonina.

2. En 91 de los 132 pacientes que recibieron 4 a 6 mg de bromuro de pancuronio, la relajación completa se obtuvo en 100 segundos. Los otros pacientes la alcanzaron entre los 100 y los 150 segundos.

3. Una dosis de 6 mg habitualmente produjo una relajación que duró entre 45 y 75 minutos. En algunos pacientes bastaron dosis menores para obtener dicha duración.

4. Se compararon las presiones sanguíneas sistólicas observadas a los 5 minutos de la aplicación del bromuro de pancuronio y las registradas hacia el final de su acción con las presiones sistólicas registradas antes de su administración. En 134 de los 143 pacientes, la presión sanguínea sólo sufrió cambios insignificantes. Siete pacientes mostraron un descenso de 50 mm o más, el cual se corrigió espontáneamente después de un breve lapso o, como en el caso de un paciente, después de hacerse un cambio en la regulación del aparato de Angström o por medio de una transfusión. No pareció existir relación causal entre el descenso en la presión sanguínea y la administración del

bromuro de pancuronio. En dos pacientes la elevación de la presión sanguínea (entre 40 y 70 mm respectivamente) se debió probablemente a un nivel insuficiente de anestesia.

5. En unos cuantos pacientes se observó bradicardia o taquicardia (esta última posiblemente debida a nivel insuficiente de anestesia), que aparentemente no fueron de importancia y no están relacionadas con la aplicación del bromuro de pancuronio.

No se observó otro efecto colateral, aparte de los cambios mencionados en la presión sanguínea y en el pulso. En especial notamos la ausencia de broncoespasmos, aun en pacientes que padecían bronquitis crónica, asma o enfisema.

6. La reversión del bloqueo neuromuscular se presentó espontáneamente o fue inducida con atropina y neostigmina. La apnea relativamente prolongada observada en unos pocos pacientes podría explicarse

por la dosis excesiva de bromuro de pancuronio.

7. La compatibilidad de este agente con varias drogas, administradas a los pacientes, ya sea antes o durante la anestesia, pareció ser excelente. No se observó ningún efecto de potenciación o antagonismo del bromuro de pancuronio.

SUMMARY

Pancuronium bromide was administered to 143 patients that underwent abdominal surgery in doses of 4 to 6 mg. Intubation was successful. There was complete relaxation in 100 seconds. In most of the patients blood pressure was quite steady. Reversion of neuromuscular block was spontaneous in most of the cases. In few patients apnea was present, due to excessive dose of pancuronium. The compatibility of this drug with other agents during anesthesia is excellent. There was no potentialization or antagonism.

REFERENCIAS

1. Buckett, W. R., C. E. B. Majoribanks, F. A. Marwick y M. B. Morton.: *Brit. J. Pharmac.* 32:671, 1968.
2. Baird, W. L. M. y A. M. Reid: *Brit. J. Anaesth.* 39:775, 1967.
3. McDowell, S. A. y R. S. J. Clark: *Anaesth.* 24:589, 1969.
4. Bonta, I. L., W. R. Buckett.: *Acta Physiol. Pharmac. neerl.* 15:392, 1969.
5. Bonta, I. L., W. R. Buckett, J. J. Lewis y B. B. Vargaftig.: *Exc. Med. Int. Congr. Ser.*, No. 111:344, 1966.