

Interacción farmacológica entre el bromuro de pancuronio y varios anestésicos

DR. I. L. BONTA, DR. E. M. GOORISSEN Y
DR. F. H. DERKX

EN el curso de la investigación de varias sales monocuaternarias de 2 β -amino-3 α -hidroxi-5 α androstano y derivados, se demostró (Lewis, Martin-Smith, Muir y Ross, 1967) que ejercen actividad bloqueadora neuromuscular, aunque su potencia era baja en comparación con la d-tubocurarina. Se encontró una potencia considerablemente mayor en una serie de derivados bicuaternarios de amonio del 5 α -androstano (Buckett, Hewett y Savage, 1967). De esta serie se escogió el bromuro de pancuronio* para una investigación más amplia y se obtuvieron pruebas convincentes de que pertenece a los bloqueadores neuromusculares no despolarizantes (Buckett y Bonta, 1966; Buckett, Marjoribanks, Marwick y Morton, 1968). En varias especies de animales, el bromuro de pancuronio manifestó una mayor potencia que la de la d-tubocurarina, mientras que no se encontró una diferencia apreciable en la duración del efecto al examinar ambos compuestos a nivel de dosificaciones de igual efectividad. A diferencia de la d-tubocura-

rina, el amino esteroide está virtualmente libre de efecto liberador de histamina. La constricción bronquial que generalmente produce la d-tubocurarina no se observó en cobayos a los que se administró bromuro de pancuronio a dosis terapéuticas y, en contraste con la d-tubocurarina, el pancuronio más bien produjo de vez en cuando una ligera elevación en la presión arterial en el gato (Bonta, Buckett, Levis y Vargaf-tig, 1966).

Como la principal aplicación terapéutica de los bloqueadores neuromusculares es en cirugía, se consideró importante investigar la interacción entre el bromuro de pancuronio y varios anestésicos en experimentos animales, antes de su empleo clínico. También se intentó averiguar los efectos cardiovasculares de esta substancia.

MÉTODOS

Se emplearon gatos adultos de uno y otro sexo. En la mayoría de los casos se indujo la anestesia por medio de una sola aplicación intraperitoneal de 35 mg/kg de pento-

* Pavulón.

barbital sódico y todos los demás anestésicos fueron administrados en las dosis específicas.

Interacción con los anestésicos

Se administraron mezclas de gases anestésicos por medio de un sistema semicerrado, con un aparato tipo Loosco Dorma Junior. En varios experimentos los gatos fueron ventilados artificialmente conectando una cánula traqueal a una bomba de respiración de tipo Palmer. Sin embargo, al administrar mezclas de gases anestésicos, se conectó un ventímetro (Air Shields Inc., modelo V-Z) entre la bomba de respiración y el aparato de anestesia. Todas las mediciones fisiológicas fueron registradas en un polígrafo Grass modelo 7.

Las contracciones del músculo tibial anterior fueron producidas por la estimulación del músculo a través de su nervio motor (nervio peroneo profundo) a intervalos de 30 seg. El tendón del músculo fue conectado a un transductor de fuerza tipo Grass Ft. 10. Se cortó el nervio motor centralmente y se montaron en el muñón periférico electrodos de estimulación de acero inoxidable. La estimulación de ondas exactas fue derivada de un excitador Grass modelo S4, equipado con una unidad aisladora de estímulos SIU-4, y disparada automáticamente mediante un electro-reloj. Los estímulos se caracterizaron por frecuencia de 200/seg y duración de 1 msec y voltaje de 0.5 a 6 voltios. El voltaje empleado dependía de la sensibilidad de la preparación, pero siempre era dos veces la fuerza requerida para rendir una reacción máxima y fue mantenido constante en cada experimento. Se tomó electroencefalograma en algunos experimentos por medio de

electrodos de acero implantados en el cráneo. Dos de los electrodos se colocaron simétricamente a 1 cm a la derecha y a la izquierda de la sutura sagital; el tercero (electrodo neutral) se colocó en la línea media, a 3-4 mm adelante de la sutura parietal anterior.

Estudios cardiovasculares

La presión arterial fue tomada de una arteria carótida, la que fue canulada y conectada a un transductor de presión Stat-ham. La frecuencia cardíaca se registró con sondas torácicas empleando electrodos subcutáneos. En algunos casos la fuerza contráctil del corazón fue medida en el ventrículo izquierdo (Boniface, Broedie y Walton, 1953).

En un experimento se registró la motilidad intestinal mediante la introducción de un balón de látex en la parte inferior del duodeno, conectado a un transductor volumétrico Grass PT-5. Cuando fue necesaria una estimulación vagal, se separaron los vagos de los nervios simpáticos cervicales y se efectuó una vagotomía bilateral. Para obtener respuesta cardíaca, se excitaba el tronco periférico del nervio neumogástrico izquierdo con una frecuencia de 20/seg, con duración de choque de 10 msec y voltaje de 8 a 30 V.

Cada excitación duró 30 seg. Las contracciones intestinales fueron producidas por la estimulación simultánea de ambos nervios neumogástricos.

Algunos experimentos se efectuaron en corazones de gato perfundidos empleando la técnica de Langendorff.

Fármacos

Los fármacos empleados fueron los si-

guientes: tiopentano sódico, halotano, bromuro de pancuronio, neostigmina metil-sulfato y cloruro de acetilcolina. Las dosis indicadas en el texto se refieren a las sales.

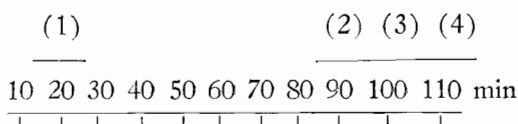
Las drogas fueron disueltas en una solución fisiológica e inyectadas en una sola dosis con 1.5 ml del vehículo por medio de una cánula insertada en la vena yugular externa. En algunos casos se hicieron perfusiones en la vena yugular externa desde un aparato (Braun) de inyección continua. El modo de aplicación y las concentraciones se especifican en el texto.

RESULTADOS

Efecto de tiopentane

Para investigar la interacción entre el bromuro de pancuronio y el tiopentane se emplearon cuatro gatos, que recibieron una perfusión de 0.5 ml/min de bromuro de pancuronio a una concentración de 21.25 mcg/ml. La perfusión fue suspendida al obtenerse un bloqueo neuromuscular de aproximadamente 50 por ciento, medido en la magnitud de la contracción. Se esperó la recuperación completa y espontánea de la función neuromuscular y aproximadamente una hora después de haber administrado el bromuro de pancuronio, se perfundió tiopentane sódico (0.5 ml/min, concentración 15 mg/ml). La cantidad de tiopentane administrada fue la suficiente para provocar alteraciones en el EEG, característica de la anestesia profunda. Inmediatamente después de terminar la administración de tiopentane, se inició una segunda perfusión de bromuro de pancuronio que se prolongó hasta alcanzar aproximadamente el 50 por ciento de bloqueo. La cantidad administrada se observó en la je-

ringa de perfusión. La diferencia entre la dosis que produjo un 50% del bloqueo en la primera y segunda perfusión de bromuro de pancuronio fue considerada como porcentaje. Se debe mencionar que no obstante haber suspendido la perfusión de bromuro de pancuronio al alcanzar aproximadamente al 50 por ciento de disminución en la función neuromuscular, el bloqueo siguió en aumento. Esto hizo que se administrara una sola dosis intravenosa de neostigmina (0.5 mg/kg) cuando había un bloqueo del 70% después de la segunda perfusión de bromuro de pancuronio. El esquema de tiempo de los experimentos se expone gráficamente como sigue:



- (1) Bromuro de pancuronio, primera perfusión.
- (2) Perfusión de tiopentane.
- (3) Bromuro de pancuronio, segunda perfusión.
- (4) Neostigmina.

El tiopentane se administró en promedio constante de 7.5 mg/min y los cambios en el EEG sirvieron como punto final para suspender la perfusión.

Se debe hacer notar que experimentos pilotos sin tiopentane habían mostrado que no se produce efecto acumulativo cuando se dejan transcurrir 70 min entre dos administraciones de bromuro de pancuronio.

Las cifras de la tabla 1 demuestran claramente que la dosis de bromuro de pancuronio requerida para producir un bloqueo neuromuscular de 50 por ciento fue notablemente reducida después del tiopentane. El bloqueo producido por el bromuro de pancuronio fue revertido por la neostigmina, lo que indica que la premedicación con

TABLA I

EFEECTO DE TIOPENTANE SOBRE LA DOSIS BLOQUEADORA DE BROMURO DE PANCURONIO

Tiempo de perfusión de bromuro de pancuronio	Dosis de bromuro de pancuronio que produce bloqueo neuromuscular de 50% (mcg/kg)	Reducción de la dosis de bromuro de pancuronio (%)
1 hora antes del tiopentane	28.8 ± 3.6	—
Inmediatamente después del tiopentane	18.8 ± 2.7	34.7 ± 4.2

Los resultados se obtuvieron en cuatro gatos. Los valores representan promedios ± S.E.M. La reducción de porcentaje de dosificación se calculó por separado para cada gato, usando la siguiente fórmula:

$$\frac{\text{dosis antes del tiopentane} - \text{dosis después del tiopentane}}{\text{dosis antes del tiopentane}} \times 100$$

tiopentane no cambió el carácter competitivo ni la calidad del efecto del bromuro de pancuronio.

El patrón EEG causado por el tiopentane no se afectó con la administración del bromuro de pancuronio y no hubo cambios en la presión arterial.

Efecto del halotano

Para estudiar el efecto del bromuro de pancuronio con halotano se simularon lo mejor que fue posible las condiciones clínicas de anestesia. La premedicación consistió en la administración subcutánea de petidina, prometazina y atropina, todas administradas en dosis de 1 mg/kg. Una hora después de esta premedicación se les dio a los gatos una sola dosis intraperitoneal de 15 mg/kg de pentobarbital sódico y, después de la intubación con un aparato Magill, se inició la anestesia por inhalación. El flujo del gas se mantuvo constante a 1600 cm³/min; la mezcla consistía de 1200

cm³ de óxido nitroso y 400 cm³ de oxígeno. La concentración de halotane varió según el protocolo de la investigación. El bromuro de pancuronio se administró en perfusión intravenosa permanente de 0.5 mg/min, en concentración de 21 a 25 mcg/ml. Generalmente se perfundió simultáneamente a dos gatos, uno de los cuales no recibió halotane, para que sirviera de control. La perfusión se suspendió cuando se alcanzó el 50 a 70 por ciento del bloqueo neuromuscular. Se anotó la cantidad y luego se calculó la dosis que produce 50 por ciento del bloqueo. 7 gatos sirvieron de control y a otros 8 gatos se les administró halotano, empezando con la inhalación 5 minutos antes de iniciar la inyección de bromuro de pancuronio, continuando hasta terminar con la perfusión.

Los resultados de la tabla II indican que hubo poca influencia sobre la dosis efectiva de bromuro de pancuronio cuando la concentración de halotane se mantuvo a 0.5

por ciento, mientras que el halotano al 4 por ciento produjo una reducción considerable de la dosis efectiva. Durante la anestesia con halotano el efecto del bromuro de pancuronio fue fácilmente revertido con neostigmina.

Efecto cardiovascular

El halotane provoca una caída en la presión arterial y disminuye la fuerza contráctil del corazón. En ocasiones pareció como si el bromuro de pancuronio antagonizase levemente estos efectos. Sin embargo, en corazones aislados irrigados el bromuro de pancuronio, en dosis hasta de 2 mg, no afectó la amplitud de la contracción.

En consecuencia, se consideró la posibilidad de que la droga actuase por influencia sobre la innervación cardíaca, en lugar de ejercer acción directa sobre el músculo cardíaco. En los experimentos preparados para dilucidar esta cuestión, se evitó la atropinización y cualquier otra premedicación. El bromuro de pancuronio bloqueó la baja de la presión arterial inducida por estimu-

lación vagal, pero no contrarrestó la reacción de la presión arterial a la inyección de acetilcolina. El efecto cardíaco vagolítico del bromuro de pancuronio también se observó y no sólo bloqueó la caída de la presión arterial por intervención vagal, sino también la reducción de la fuerza contráctil y de la frecuencia cardíaca.

Se observó también que el bromuro de pancuronio no alteró el efecto cardiovascular de la acetilcolina. En otro experimento se alcanzó una inhibición parcial de la reacción a la acetilcolina, pero solamente con la dosis alta de 320 mcg/kg de bromuro de pancuronio. Finalmente se llevó a cabo un experimento en donde se provocó una caída en la presión arterial simultáneamente con contracciones intestinales por estimulación vagal. Se demostró que el bromuro de pancuronio impide notablemente el efecto depresor de la estimulación vagal, pero que causa una reducción menor y transitoria de la contracción del intestino inducida mediante la estimulación vagal.

TABLA II

EFFECTO DE HALOTANO SOBRE LA DOSIS DE BLOQUEO NEUROMUSCULAR DEL BROMURO DE PANCURONIO

concentración Halotano	Dosis de bromuro de pancuronio que produce 50% del bloqueo neuromuscular (mcg/kg)	Reducción de la dosis de bromuro de pancuronio (%)
ninguna	28.9 ± 2.9 (7)	—
0.5%	26.1 ± 2.9 (4)	9.7
4 %	20.9 ± 0.2 (4)	27.7

Los valores representan promedios ± SEM. El número de observaciones está entre paréntesis. La reducción promedio de la dosis se calcula usando la siguiente fórmula:

$$\frac{\text{dosis sin halotano} - \text{dosis con halotano}}{\text{dosis sin halotano}} \times 100$$

COMENTARIO

Es un hecho ampliamente aceptado que cuando se usan agentes bloqueadores para lograr relajación muscular, su efecto es aumentado por anestésicos, sobre todo por el éter y el halotano. Sin embargo, los barbitúricos también se distinguen por aumentar los efectos de la d-tubocurarina y del decametonio (Goodman y Gilman, 1965). De acuerdo con los experimentos descritos en esta revista, el tiopentane, si se administra poco antes del bromuro de pancuronio, mejora el efecto bloqueador neuromuscular de éste. Se sabe muy poco sobre el mecanismo por el cual los barbitúricos actúan sobre la conjunción neuromuscular. Se ha dicho que los barbitúricos hacen a la membrana postsináptica insensible a la acción depolarizante de la acetilcolina (Thesleff, 1956). Sin embargo, experimentos pilotos de este laboratorio parecen indicar que el efecto del tiopentane sobre la transmisión neuromuscular es semejante al efecto de los agentes bloqueadores por competencia. El resultado neto de la administración combinada de dos tipos de bloqueadores neuromusculares depende mucho del orden de administración y la dosis, por lo que se ha informado de efectos antagónicos a ligual que efectos sinérgicos (Linssen, 1961). Por las mismas razones es difícil predecir los tipos de interacciones entre las dos drogas en una situación clínica.

El hecho de que el bromuro de pancuronio no altere el trazo electroencefalográfico provocado por el tiopentane indica que el pancuronio no interfiere con la acción anestésica del barbitúrico. Los experimentos también demuestran claramente que la premedicación con tiopentane no interfiere con la acción de inversión de la neostigmina

sobre el bloqueo neuromuscular producido por el bromuro de pancuronio.

Los experimentos con halotane mostraron que si la mezcla de gas contiene 4% de este anestésico, la dosis efectiva de bloqueo neuromuscular de bromuro de pancuronio se reduce hasta aproximadamente dos tercios de la dosis empleada sin el uso concomitante de halotano. Esto está completamente conforme con las observaciones generales en relación con el uso de otras drogas bloqueadoras por competencia en anestesia con halotane (Goodman y Gilman, 1965). El halotano actúa como estabilizador de la membrana postsináptica y es por sí mismo, un débil relajante muscular. Es por eso posible que la dosis reducida de bromuro de pancuronio refleje los efectos aditivos del esteroide mismo y del halotane.

La observación de que el bromuro de pancuronio contrarresta, en lugar de reforzar, la depresión circulatoria causada por el halotano no fue del todo inesperada, en vista de la ligera hipertensión econtrada durante otros experimentos con esta sustancia (Bonta y col., 1966).

Estos hallazgos merecen especial atención, ya que el bromuro de pancuronio se distingue netamente en este respecto de la d-tubocurarina que, como se sabe, baja la presión arterial, en virtud de su doble actividad liberadora de histamina y de bloqueo ganglionar. Este último efecto se activa con el halotano y la depresión circulatoria puede ser especialmente profunda si se usa d-tubocurarina como relajante muscular durante la anestesia con halotano. Como el bromuro de pancuronio bloquea muy débilmente los ganglios (Buckett y col., 1968) y está exento de actividad liberadora de histamina, no tiene efecto hipotensivo, pero

esto no constituye una explicación satisfactoria para la hipertensión que ocasionalmente se observa con este fármaco. El examen de su influencia sobre el sistema cardiovascular ha demostrado que el bromuro de pancuronio causa efecto vagolítico. En vista de que la estimulación vagal influye sobre la depresión circulatoria causada por el halótano (Burn, Epstein, Feigan y Paton, 1957; Deutsch, Linde, Dripps y Price, 1962), se puede deducir que la acción bloqueadora de bromuro de pancuronio sobre la función cardiorinhibidora vagal fue factor esencial en los experimentos en que el esteroide contrarrestó la hipotensión producida por el halotano.

Los experimentos sobre los efectos cardiovasculares del bromuro de pancuronio indican que mientras bloquea completamente las reacciones circulatorias a la estimulación periférica del vago, no inhibe los cambios circulatorios producidos por la acetilcolina exógena. Tampoco ejerce efecto notable sobre las contracciones intestinales provocadas por estimulación. En este laboratorio se ha demostrado recientemente en un perro que, mientras la caída de la presión arterial por estimulación vagal es bloqueada por el bromuro de pancuronio, la contracción de la vejiga urinaria causada por estimulación del nervio no es afectada. Por tanto, se puede considerar que el bromuro de pancuronio actúa sobre las terminaciones cardíacas del vago por un efecto estabilizante sobre la membrana postsináptica, pero no existe explicación satisfactoria en cuanto a por qué esta acción se limita exclusivamente a las terminaciones cardíacas del nervio.

Debe mencionarse que las pruebas clínicas (Baird y Reid, 1967) efectuadas con

un número limitado de pacientes indican que el bromuro de pancuronio es un agente de bloqueo neuromuscular con efecto fácilmente reversible y ningún efecto cardiovascular indeseable.

SUMMARY

Clinical studies in a limited group of patients show the pancuronium bromide is a neuromuscular blocking agent with an easily reversible effect and no undesirable cardiovascular side effect.

Reconocimiento

Agradecemos al Dr. P. S. Saxena por haber efectuado el experimento con el perro a que hacemos mención en la discusión de este trabajo y al Dr. G. H. Linszen (Departamento de Anestesia de la Universidad de Nijmegen) por su consejo sobre la anestesia volátil.

REFERENCIAS

1. W. L. M. Baird y A. M. Reid: Las propiedades de bloqueo neuromuscular de un nuevo compuesto esteroide: un estudio piloto en el hombre. *Rev. Brit. Anest.*, 39:775-780, 1967.
2. K. J. Boniface, O. J. Brodie y R. P. Walton: Curvaturas indicadoras de tensión de resistencia para medición directa de la fuerza contráctil del corazón en animales. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 84:256-263, 1953.
3. I. L. Bonta, W. R. Buckett, J. J. Lewis y B. B. Vargaftig: 2 β , 16 β -dipiperidino-5 α -androstan-3 α -17 β -diol-diacetato dimetobromuro (NA 97) un esteroide potente de bloqueo neuromuscular. Segundo Congreso Internacional sobre Esteroides. Milano (Excerpta Médica, Amsterdam), Abstracts, p. 344, 1966.
4. I. L. Bonta y E. M. Goorissen: Potencia diferencial de bromuro de pancuronio sobre dos tipos de músculos del esqueleto. *Rev. Eur. Farmacolo.*, en edición, 1968.

5. W. R. Buckett y I. L. Bonta: Estudios farmacológicos con Na 97 (2 β , 16 β -dipiperidino-5 α -androstante-3 α , 17 β -diol diacetato dimetobromuro). *Fed. Proc.* 25:718, 1966.
6. W. R. Buckett, C. L. Hewett y D. S. Savage: Agentes potentes esteroides de bloqueo neuromuscular. Tercer Congreso Internacional de Química Terapéutica. Resumen de Quím. Terapéutica, Vol. II, p. 186, 1967.
7. W. R. Buckett, C. E. B. Marjoribanks, F. A. Marwick y M. B. Morton: La farmacología del bromuro de pancuronio (Na 97) un nuevo agente potente esteroide de bloqueo neuromuscular. *Rev. Brit. Farmacol.* 32:671-682, 1968.
8. J. H. Burn, H. B. Epstein, G. A. Feigan y W. D. M. Paton: Algunas acciones farmacológicas de fluothane. *Rev. Brit. Farmacol.* 490-497, 1957.
9. S. Deutsch, H. W. Linde, R. D. Dripps y H. L. Price: Acciones circulatorias y respiratorias de halotante en el hombre normal. *Anest.* 23:631-638, 1962.
10. L. S. Goodman y A. Gilman: *Las bases farmacológicas de la terapéutica*; 3a. edición (Mac Millan, New York), p. 109, 1965.
11. J. J. Lewis, M. Martin-Smith, T. C. Muir y H. H. Ross: Sales esteroides monocuaternarias de amonio con actividad no depolarizante de bloqueo neuromuscular. *Rev. Farm. Farmacol.* 19:502-508, 1967.
12. G. H. Linssen: Drogas curariformes. La acción de los diferentes tipos y sus combinaciones en la transmisión neuromuscular. M. D. Tesis. Universidad Nijmegen, 1961.
13. S. Thesleff: El efecto de agentes anestésicos sobre la membrana de músculos esqueléticos. *Acta Physiol. Scand.* 37, 335-349, 1956.