

Posibilidades de uso clínico del nuevo bloqueador neuromuscular esteroide bromuro de pancuronio en la práctica anestesiológica

DR. E. STOJANOV

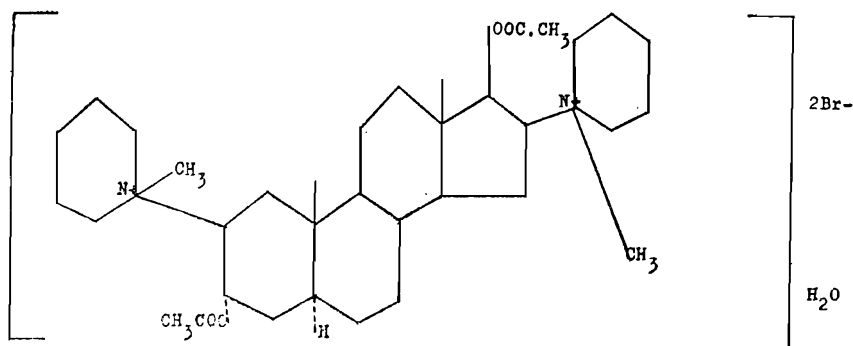
AL haberse establecido las propiedades anestésicas de algunos esteroides por Selve (1941), estos compuestos llamaron la atención de los anestesiólogos. Más adelante, dichos compuestos se integraron a la práctica anestésica usual. Desde hace poco se ha despertado mucho interés por los esteroides, ya que anestesiólogos de muy alta categoría aceptaron un nuevo bloqueador neuromuscular de estructura esteroidea. Se trata de un esteroide amónico bicuaternario, sintetizado por Hewett y Savage (1964), que tiene las cualidades de los relajantes

musculares competidores puros: el bromuro de pancuronio*.

BROMURO DE PANCURONIO

El bromuro de pancuronio es un esteroide amónico con la siguiente estructura química: dimetobromuro de 2 β 16 β -dipiperidino-5 α -androstano-3 α -17 β -diol-diacetato.

Es un compuesto inodoro con sabor amargo. Su punto de fusión es 215°C. A 20°C se disuelve en 30 partes de cloroformo y



* Pavulón.

una parte de agua, formando así un líquido incoloro.

Al igual que otros investigadores (Baird, Reid, Buckett, Bonta), nosotros encontramos mediante experimentos realizados con gatos, que el bromuro de pancuronio tiene las propiedades de los relajantes musculares no despolarizantes. En comparación con la d-tubocurarina se demostró que es diez veces más potente que ésta, mientras que dosis equipotentes tienen la misma duración del efecto en un corto tiempo.

El bloqueo neuromuscular producido por el bromuro de pancuronio es anulado fácil y completamente con los inhibidores usuales de la colinesterasa, hidrobromuro de galantamina, neostigmina y edrofonio.

Durante un año investigamos este nuevo relajante muscular en el Departamento de Anestesiología de la clínica para afecciones quirúrgicas y urología del Instituto Superior de Medicina de Sofía. Nos sentimos confiados en que las propiedades de este nuevo bloqueador neuromuscular, al que hemos investigado en muchos pacientes en vistas a su uso clínico, sea de interés para la práctica contemporánea de la anestesiología.

Los resultados de nuestras investigaciones iniciales nos han convencido de las propiedades favorables del bromuro de pancuronio, las cuales ya han sido publicadas. El propósito de la presente investigación puede ser definido en los siguientes puntos:

1. Encontrar un sistema de dosificación simplificado para la práctica de cada día.
2. Investigar la compatibilidad del bromuro de pancuronio con otros agentes anestésicos.

3. Demostrar las ventajas de este bloqueador neuromuscular en diferentes tipos de anestesia y, en particular, para pacientes de alto riesgo.
4. Examinar las posibilidades de suprimir el bloqueo neuromuscular causado por el bromuro de pancuronio, determinando la técnica para la descurarización.

MÉTODOS

Las investigaciones se llevaron a cabo en operaciones practicadas a 316 pacientes, de los cuales 158 fueron hombres y 158 mujeres. De acuerdo con sus edades, los pacientes se dividieron en: 67 pacientes mayores de 61 años; 10 pacientes entre 10 y 20 años; 83 entre 21 y 40 años y 156 pacientes entre 40 y 60 años. Los pacientes fueron separados en varios grupos según el tipo de operación que se practicó:

	pacientes
1er. grupo operaciones intratorácicas	35
2o. " operaciones abdominales	132
3er. " operaciones urológicas	49
4o. " operaciones vasculares de miembros inferiores	38
5o. " operaciones endocrinológicas	38
6o. " operaciones varias	24

El tratamiento preoperatorio de estos pacientes fue similar al que se administró a los pacientes a los que se les aplicaron otros bloqueadores neuromusculares. Durante la noche anterior a la intervención, todos los pacientes recibieron de 250 a 500 mg de etilclorvinol y 10 mg del tranquilizante mesoridazona (tranquilizante de mediana potencia).

Premedicación. La premedicación se aplicó por inyección intramuscular, 45 min. a 1 hora antes de la operación. Correspondiente a la edad, el peso y la condición general de los pacientes, la premedicación consistió en dosis de las siguientes asociaciones de drogas:

	pacientes
1. Petidina y sulfato de atropina	59
2. Petidina, prometacina y sulfato de atropina	143
3. Droperidol y sulfato de atropina	114

(Para intervenciones sobre las glándulas tiroideas, los pacientes no recibieron atropina).

Las asociaciones arriba mencionadas nos satisficieron completamente y se comprobó que el sistema circulatorio de los pacientes estaba en condición estabilizada antes de iniciar la anestesia.

Inducción. La inducción se inició con respiración de oxígeno sólo durante 5 min. A la mayoría de los pacientes se les aplicó por vía i.v. algún anestésico barbitúrico (tiopental, hexobarbital soluble: 189 pacientes), anestésicos esteroides (hidroxidona: 9 pacientes), anestésicos neurolépticos (droperidol: 88 pacientes o propanidida: 30 pacientes).

A cierto número de pacientes se les intubó con bromuro de pancuronio, pero en la mayoría de los casos se empleó succinilcolina. La dosis inicial de pancuronio se estimó de acuerdo con el método de Foldes para calcular las dosis de los bloqueadores neuromusculares.

El cálculo de las dosis dependió principalmente del riesgo operatorio y anestésico. De nuestros pacientes, solamente 13 pertenecieron al grupo de buen riesgo; 134 al de

riesgo regular; 130 al grupo de alto riesgo y 39 pacientes de riesgo muy elevado. El crecido riesgo se debió a un estado bastante avanzado de la afección principal (tumor maligno, pacientes agotados por anteriores operaciones gástricas, úlceras sangrantes, quemaduras químicas del esófago, etc.), o la existencia de alguna enfermedad concomitante (cardiovascular, hepático-biliar, renal, asma bronquial, enfisema pulmonar avanzado, diabetes, etc.).

Compatibilidad. Para investigar la compatibilidad de la relajación muscular inducida por el bromuro de pancuronio con diferentes anestésicos, usamos los siguientes agentes anestésicos:

	casos
1. Eter	10
2. Halotano	82
3. Metoxiflurano	80
4. Mezcla azeotrópica (halotano, eter azeotropo)	33
5. Fenfanil	94
6. Hidroxidione	17

La posibilidad de suprimir el bloqueo neuromuscular causado por un relajante es requisito importante para su empleo. Nosotros empleamos agentes anticolinesterásicos bien conocidos, como el hidrobromuro de galantamina y la neostigmina, para anular el efecto del bromuro de pancuronio al terminar la operación.

Los métodos aplicados fueron los mismos que utilizamos en investigaciones anteriores con respecto al antagonismo entre d-tubocurarina, galamina, dialiltioxiferina y galantamina (Stojanov, 1964). La administración de neostigmina tiene que ir precedida por una inyección de 0.5 mg de

sulfato de atropina sulfúrica. El efecto vagolítico protector de la atropina no es necesario si para la descurarización se usa galantamina.

Aparte de los parámetros usuales examinados durante cada anestesia, por ejemplo, frecuencia del pulso, presión arterial, dilatación y reacción de las pupilas, cambios del color de la piel y de las mucosas visibles, también practicamos en esta investigación clínica espirografía, volumetría, electrocardiografía y electromiografía. La tabla I representa las diferencias en la duración de la anestesia.

TABLA I

Duración de la anestesia (hs.)	No. de pacientes
0.5	22
1	69
2	130
3	58
>3	37
	316

RESULTADOS Y COMENTARIOS

Nuestra investigación clínica con 316 pacientes demuestra que el bloqueador neuromuscular bromuro de pancuronio satisface plenamente todos los requisitos de los anestesiólogos y cirujanos.

Como antes mencionamos, hemos adaptado el método sugerido por Foldes para la estimación de las dosis iniciales del relajante. Nuestra experiencia con los primeros cien pacientes nos sugirió la idea de simplificar este método para averiguar la dosis inicial óptima.

Según nuestra simplificación, conocer el peso corporal exacto ya no se considera co-

mo requisito para calcular la dosis inicial, ya que pesar a los pacientes, especialmente en casos de emergencia, (pacientes inconscientes, etc.), causaría muchas dificultades. Al analizar nuestros resultados hemos llegado a la conclusión de que la dosificación media inicial de bromuro de pancuronio se encuentra entre 3 y 5 mg. Se aceptó la dosis inicial de 4 mg, que se usó en todas las investigaciones subsiguientes. Por supuesto, la dosis inicial varía de acuerdo con el estado general del paciente, de cuál sea el principal agente analgésico y del tipo de intervención. Esto se muestra en nuestra adición a la tabla de Foldes, que se refiere a otros relajantes musculares (tabla II). Para la intubación hay que administrar dosis mayores de bromuro de pancuronio (se puede ver en la tabla II). La cinta espirográfica mostró que el comienzo de la acción varía entre 40 seg. y 1 minuto y medio. La parálisis no es tan completa como la que logra la succinilcolina. El relajamiento de los músculos faciales empieza después de 30-40 seg.; la respiración permanece inalterada por tiempo más largo.

La intubación se puede efectuar satisfactoriamente, pero para un anesestesiólogo sin experiencia, la reacción de las cuerdas vocales puede ser una sorpresa desagradable.

Aparte de la dosis inicial, la valoración de la dosificación de mantenimiento es también muy importante. La dosis de mantenimiento utilizada con nuestros pacientes fue de 1 ó 2 mg. La administración de la dosis de mantenimiento fue necesaria 35-40 min. después de haber aplicado la dosis inicial, pero este periodo fue más largo todavía al aplicar anestésico como éter, mixtura azeotrópica o neuroleptanestesia.

TABLA II

Valores extremos de la dosis inicial (mg)* de algunos relajantes musculares con distintos tipos de anestesia

Relajantes musculares	NLA (**)	Halotano o ciclopropno	Metoxiflurano	Eter	Hidroxidiona
d-Tubocurarina	16.0— 24.0 (+) 13.0— 20.0 (**)	14.0— 20.0	11.0—16.0	5.5— 8.0	8.0—10.0
Galamina	85.0—120.0 70.0—100.0	70.0—100.0	55.0—80.0	4.0— 6.0	6.0—10.0
Dialiltoxiferine	11.0— 16.0 7.0— 12.0	8.0— 12.0	7.0—10.0	50.0—70.0	60.0—80.0
Bromuro de pancu- ronio	4.0— 6.0 3.0— 4.0	6.0— 10.0	5.0— 8.0	35.0—50.0	40.0—70.0
		3.0— 5.0	2.0— 6.0	6.0— 9.0	5.0— 8.0
		3.5— 6.0	3.0— 5.0	4.5— 7.0	5.0— 7.0
				2.0— 3.0	4.0— 5.5
				2.0— 4.0	3.0— 5.0

(*) de 50 a 90 kg de peso corporal.

(**) NLA en combinación con óxido nitroso y oxígeno; para un NLA combinado se toman las dosis para el correspondiente agente anestésico (éter, halotano, etc.).

(+) para intubación endotraqueal.

(++) después de intubación con succinilcolina.

La investigación de la compatibilidad del bromuro de pancuronio con otros agentes anestésicos fue de mucha importancia para nosotros. En la actualidad se emplean, en la mayoría de los casos, anestésicos combinados; por tanto, es absolutamente necesario conocer las propiedades sinérgicas y antagónicas de los preparados que se usan para las distintas variedades de anestesia. No hemos observado ninguna incompatibilidad entre el bromuro de pancuronio y los agentes anestésicos más usuales en la práctica clínica, como con el éter, halotano, mezcla azeotrópica, metoxiflurano, neuroleptanestesia, hidroxidiona, $N_2O + O_2$, los diferentes barbitúricos, la propanidida, etc.

Vamos a intentar una descripción general de la compatibilidad del bromuro de pancuronio con los siguientes agentes anestésicos:

Eter. La realización de una anestesia con éter es considerablemente simplificada mediante la aplicación de bromuro de pancuronio. La buena relajación muscular proporcionada por el bromuro de pancuronio

permite un grado ligero de anestesia con éter. De esta manera se evitan los efectos colaterales de la anestesia profunda con éter. El periodo postoperatorio, en el caso de los sujetos anestesiados con éter fue similar al que siguió cuando se aplicaron otros bloqueadores neuromusculares.

Halotano. El uso del bromuro de pancuronio en anestesia general con halotano proporciona muy buenas condiciones operatorias. La baja de la presión arterial que causa al principio el halotano permanece inalterada o parece ligeramente contrarrestada por el bromuro de pancuronio. Se puede afirmar que este nuevo miorelajante no afecta el sistema cardiovascular. Las propiedades anestésicas del halotano en combinación con el bromuro de pancuronio permanecen inalteradas.

Metoxiflurano. Se estudió en 80 pacientes el uso de este agente anestésico junto con el bromuro de pancuronio. Fue muy satisfactorio que el estado quirúrgico de la

anestesia se alcanzara en muy poco tiempo. La anestesia siguió un curso muy parejo y la circulación se mantuvo estable.

Fentanil. El empleo de miorelajantes es uno de los requisitos para la neuroleptanestesia. Nuestra experiencia demostró que el pancuronio es el más adecuado de los miorelajantes para esta forma de anestesia, por virtud de no ser histaminógeno ni potenciar la actividad vagotónica del fentanil. A los pacientes de muy alto riesgo les aplicamos neuroleptanestesia junto con bromuro de pancuronio y en todos los casos se obtuvieron muy buenos resultados.

Hidroxicidiona. En 17 pacientes con función hepática alterada, se obtuvo relajación muscular con el bromuro de pancuronio en combinación con este anestésico esteroide. El grado de relajación muscular fue magnífico para la ejecución de la cirugía necesaria.

Se llegó a la conclusión de que en algunas combinaciones, se prolonga la duración del bloqueo neuromuscular causado por el bromuro de pancuronio. Esto se observa claramente en la anestesia realizada con éter y fentanil. Mientras que en la anestesia con éter la dosis inicial de 4 mg de bromuro de pancuronio tiene una duración media de 50 min., en neuroleptanestesia combinada con dosis mínimas de éter, la duración de la misma cantidad de bromuro de pancuronio es de 70 min. Esta prolongación también se notó en mezclas azeotrópicas. Esta es la razón de que hayamos disminuido las dosis a la mitad en tales combinaciones, en comparación con las usadas para anestesia con éter o mezclas azeotrópicas.

Los diferentes grupos de pacientes nos dieron amplia oportunidad de estudiar más

detenidamente los efectos del relajante muscular esteroide. En el primer grupo, cirugía a tórax abierto, se operaron pulmones, esófago o corazón. La relajación del diafragma procuró muy buenas condiciones para el cirujano al operar sobre pulmón. En cuanto a las operaciones cardíacas, el bromuro de pancuronio no interfirió con la función del corazón y las intervenciones fueron ejecutadas sin incidentes.

El segundo grupo fue el más numeroso y en él se incluyeron toda clase de operaciones abdominales. Más de la mitad de estas intervenciones se practicaron en el tercio superior del abdomen (operaciones gástricas, de los conductos biliares o del hígado). El resto consistió de operaciones del colon y el recto. Todas estas operaciones exigen buen relajamiento de los poderosos músculos abdominales, que se logró con el bromuro de pancuronio y lo que es más importante: en el periodo postoperatorio se recuperó rápidamente la peristalsis intestinal lo que causó gran satisfacción a los cirujanos, quienes por temor al lento restablecimiento de la peristalsis suelen restringir el uso de relajantes musculares en esta clase de operaciones.

En el tercer grupo, consistente en intervenciones urológicas, nuestro propósito fue el de verificar las posibilidades para el uso de un relajante en pacientes que sufrían de diferentes afecciones renales con insuficiencia funcional. Esta investigación se llevó a cabo junto con Donovan. El efecto acumulativo de los agentes bloqueadores neuromusculares en pacientes con seria insuficiencia renal es bien conocido. En diez pacientes de cuarenta y nueve aparecieron síntomas graves, como por ejemplo, un considerable aumento de la urea sanguínea (en

un paciente hasta 369 mg por 100 ml). En estos pacientes no encontramos un efecto prolongado del bromuro de pancuronio sino hasta después de haber administrado la tercera dosis. Durante el postoperatorio de los 49 pacientes no se observaron señas de deterioro de la función renal, atribuibles al bromuro de pancuronio.

En el grupo de operaciones vasculares, la mayor parte de los casos se trataba de intervenciones quirúrgicas sobre las venas safenas. Las operaciones fueron prolongadas y en muchas ocasiones fueron realizadas en las dos piernas, y varias veces hubo que operar con el paciente en decúbito ventral. En estos casos la relajación sirvió para dos fines: primero, para asegurar una respiración adecuada (artificial) de los pacientes y, segundo, para reducir la cantidad del agente anestésico.

El grupo de intervenciones quirúrgicas sobre glándulas endócrinas estuvo en su mayor parte integrado por pacientes con afecciones de la glándula tiroidea. Todos ellos soportaron la operación sin complicación alguna.

Por lo que se refiere a los pacientes de muy alto riesgo, podemos afirmar que no se observaron complicaciones en conexión con el uso del pancuronio. Ya hemos mencionado de los pacientes de afecciones hepáticas o insuficiencia renal y lo mismo cabe decir de los enfermos con asma bronquial avanzado, enfisema y diátesis alérgica; hasta la fecha no hemos observado en ellos ninguna complicación.

El bloqueo neuromuscular causado por el pancuronio se suprime fácilmente. Aproximadamente 20% de los pacientes no necesitaron la descurarización. La actividad muscular y la respiración mejoraron en tal

grado que los pacientes pudieron ser llevados inmediatamente al departamento de recuperación. En la mayoría de los pacientes restantes se realizó la descurarización con galantamina. (Las ventajas de este medicamento ya han sido publicadas por nosotros). Como aclaración, queremos repetir que para la descurarización con galantamina no usamos previamente atropina, con el resultado de que se evita el desagradable efecto muscarínico de la neostigmina.

No hemos observado recurarización en pacientes relajados con bromuro de pancuronio.

RESUMEN

El preparado dimetobromuro de 2 β , 16 β -dipiperidino-5 α -androstano-3 α -17 β -dioldiacetato (bromuro de pancuronio) tiene las propiedades de los relajantes musculares no despolarizantes. Es un preparado muy adecuado para la anestesia clínica. Además, está también indicado su uso en el caso de pacientes que sufren de afecciones hepáticas y función renal alterada. El efecto acumulativo del pancuronio en tales casos es insignificante comparado con el de la d-tubocurarina. Además de ser utilizable para pacientes de alto riesgo, es especialmente apropiado para los que sufren de diátesis alérgica y asma bronquial.

SUMMARY

Pancuronium bromide is a muscular relaxant, no depolarizing. It is adequate for clinical anesthesia. It is indicated in patients with hepatic and renal alterations. It is not as accumulative as d-tubocurarine. It can be used in high risk patients and in allergic conditions and asthma. The neuro-

muscular block produced by pancuronium bromide is easily reversible by galantamine bromhydrate or neostigmine. It is compatible with most anesthetic agents.

REFERENCIAS

1. Baird, W. L., y Reid, A. M.: *Brit. J. Anesth.* 39:755-780, 1967.
2. Bonta, I. L., Buckett, W. R., Lewis, J. L. y Vergaftig, B. B.: Proc. 2nd. Internat. Congr. Hormonal Steroids, Amsterdam, Excerpta Medica, 1966.
3. Buckett, W. R., Hewett, C. L. y Savage, D. S.: *Chem. Therap.* 2:186, 1967.
4. Buckett, W. R., Majoribanks, C. E. B., Marwick, F. A. y Morton, M. B.: *Brit. J. Pharmacol.* 32:671, 1968.
5. Foldes, F.: *Muscle relaxants 2/1969*, Davis F. A. Comp., Philadelphia.
6. Stojanov, E.: *Anaesthetist* 13, 7, 217-220, 1964.
7. Stojanov, E.: 3 Congressus Mundialis Anaesthesiologie, São Paulo, Tomo II, 1964, 133-138.
8. Stojanov, E.: *Acta inst. sup. medic. (Sofia)* 43: 4, 40-45, 1964.
9. Stojanov, E.: European trend in anaesthesiology, Boston, 3, 4, 675-685, 1965.
10. Selye, H.: *J. Immunol.* 41:259, 1941.
11. Stojanov, E., Tenev, G., Petkov, A. y Donovski, L.: Experimentalnaja chirurgija i anesteziologija, Moscow, to be published.
12. Paskov, D. y Stojanov, E., to be published.