

INTUSUSCEPCION INTESTINAL COMO POSIBLE EFECTO SECUNDARIO DEL BROMURO DE PANCURONIO. INFORME DE UN CASO

*DRA. BERTHA AZUCENA QUINTERO SANMARTÍN

**DR. CARLOS MORENO

RESUMEN

Los efectos secundarios de los relajantes aparecen en diferentes niveles de la economía y son los que se manifiestan en el aparato cardiovascular los que han sido motivo de mayores estudios. Sin embargo, existen moléculas estereoespecíficas a la acetilcolina, relajantes musculares y anticolinesterásicos a los que denominamos receptores colinérgicos; estos receptores se encuentran abundantemente en SNC y periférico y en la musculatura lisa y estriada. Por lo anterior, aunque el efecto sobresaliente de estas drogas es la relajación muscular estriada, son capaces de ocupar los receptores colinérgicos a otros niveles y producir manifestaciones clínicas variadas.

Así Martínez Z., Nana, etc. describieron la posibilidad de efectos anticolinesterásicos del bromuro de pancuronio y de sus metabolitos capaces de remedar las manifestaciones clínicas de la neostigmina. Esto está en contraposición con lo que Durant expresa de que el bromuro de pancuronio tiene dos anillos con características anticolinérgicas y, por tanto, es capaz de remedar los efectos atropínicos.

Este trabajo informa un hallazgo clínico de intususcepciones intestinales múltiples durante laparotomía exploradora en un paciente pediátrico a quien se le administró bromuro de pancuronio, tratando de correlacionar los hallazgos quirúrgicos con la administración de este miorrrelaxante.

Se hacen comentarios respecto a los informes bibliográficos a nivel de experiencias *in vitro*, preparaciones en laboratorio y animales de experimentación que pueden explicar la relación que pudiera existir entre el bromuro de pancuronio y la intususcepción intestinal.

SUMMARY

Secondary effects of relaxants are present at different levels and those which act on cardiovascular system have been the most studied. There exist stereo-specific molecules to acetylcholine, muscle relaxants and anticholinesterase which are known as cholinergic receptors and are found abundantly in peripheral and CNS, smooth and striated muscle. For that reason even though the outstanding effect of these drugs in striated muscle relaxation, they are capable of occupying cholinergic receptors at different levels and produce many types of clinic manifestations.

Martínez, Z. Nana, etc. describe the possibility of pancuronium anticholinesterase effects and its metabolites capable of simulating neostigmine clinic manifestations. This is opposed with which Durant expresses about pancuronium has two rings with anticholinergic features and then is able to simulate atropinic effects.

This writing reports a clinic finding of multiple intussusceptions during a laparotomy in a pediatric patient to whom was administered pancuronium trying to correlate the surgical findings with the use of this drug.

A discussion is made about bibliographic reports on *in vitro* experiences, laboratory models and experimental animals that could give some base to the relation that could exist between pancuronium and intussusception.

*Médico anestesiólogo del Instituto Nacional de Pediatría, DIF. México, D.F.

**Médico anestesiólogo del Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional, IMSS. México, D.F.

INTRODUCCIÓN

EL uso de los relajantes musculares ha aumentado significativamente en la práctica diaria del anestesiólogo, estas drogas han permitido progresos en las técnicas anestésicas y quirúrgicas: de manera que la acción primordial de estos fármacos: la relajación muscular, ha estado importancia en muchas ocasiones a otras propiedades o características. Se sabe que estos medicamentos son capaces de producir modificaciones a diferentes niveles de la economía; destacan entre ellas las que a nivel cardiovascular provocan. Numerosos autores han hecho estudios respecto a las repercusiones hemodinámicas resultantes de la ocupación, por algunos metabolitos de los miorrelajantes sobre los receptores colinérgicos a nivel cardíaco.^{1, 2, 3} Sin embargo, existen otros efectos que por no ser frecuentes pasan inadvertidos al investigador y al clínico.

Este trabajo tiene como objeto tratar de establecer la relación existente entre la administración del bromuro de pancuronio y la aparición de intususcepciones intestinales durante el transoperatorio e informar un caso de las mismas, así como hacer comentarios acerca de los resultados obtenidos por los diferentes autores que informan respecto a experimentos en laboratorio, que pudieran fundamentar estas relaciones.

CASO CLÍNICO

Paciente de sexo masculino de cuatro años nueve meses de edad y 13 Kg. de peso, con antecedentes heredofamiliares sin interés, antecedentes patológicos personales: probable artritis reumatoide juvenil, faringoamigdalitis de repetición y amigdalectomía.

Su padecimiento motivó su ingreso al Servicio de Infectología con diagnóstico de "fiebre en estudio" (26 días de evolución) hasta de 40°C. de predominio vespertino, eritema en tronco y superficies articulares, tos y disfonía. Un hallazgo clínico fue un nódulo de 0.5 cm. en la cara izquierda del tórax.

Los exámenes de laboratorio informaron anemia moderada, leucocitosis, velocidad de eritrosedimentación acelerada, fijación de superficie, Waller Rose, factor reumatoide; examen general de orina, sistemas de complementos C₃, CH₅₀ e inmunoglobulinas normales, hemocultivos negativos.

Las radiografías de tórax, senos paranasales, columna vertebral y articulaciones de muñecas fueron normales.

El tratamiento se hizo a base de ácido acetilsalicílico. La evolución fue satisfactoria y se

dió de alta siete días después de su ingreso. Reingresó una semana después con los mismos síntomas, a los que se agregó disfagia con ataque del estado general, mialgias, escasa epistaxis, hepatomegalia de tres cm. y esplenomegalia de cuatro a cinco cm. por debajo del borde costal; adenomegalia axilar y cervical posterior.

La biopsia de médula ósea se informó normal.

Nueve días después de su reingreso, se efectuó biopsia ganglionar y hepática percutánea con anestesia general. La evaluación preanestésica informó un paciente consciente, intranquilo, febril (38°C), sin compromiso cardiopulmonar aparente, mal hidratado, Hb. y Ht. disminuidos (9.6 y 28.3 respectivamente).

Se usó anestesia general disociativa mediante dosis fraccionadas de diazepam (total 3 mg.) y ketamina (120 mg.) Previamente dimetilpirazolona 500 mg. sin lograr disminución de la temperatura. Pasó a recuperación con cifra tensional de 50 sistólica y frecuencia cardíaca de 120 por minuto; temperatura 38.5; frecuencia respiratoria 40 y palidez de tegumentos.

Se perfundieron 400 ml. de solución glucosada al cinco por ciento. Al día siguiente las condiciones del paciente se deterioraron por choque hipovolémico, requiriendo su ingreso a la Unidad de Cuidados Intensivos e instituyendo el tratamiento indicado con objeto de prepararlo para laparotomía exploradora y hemostasia.

El paciente ingresó a quirófano con palidez intensa, anemia aguda por hemorragia post-biopsia hepática, taquicárdico, irritable, insuficiencia respiratoria por distensión abdominal. Se le transfundió preoperatoriamente sangre total (800 ml.) y su PVC fue de 7 cm. agua.

Técnica usada: anestesia general balanceada.

La inducción fue con atropina 0.1 mg.; fentanyl, 50 mcg.; ketamina, 50 mg. y bromuro de pancuronio, 600 mcg. Se intubó y se mantiene ventilación controlada con sistema Bain a base de O₂ al 100 por ciento durante una hora y media, después se complementó con porcentaje mínimo de halotane. Las cifras tensionales variaron de 100/70 a 70/60, transfundiendo líquidos según la PVC, cuyas cifras variaron de 14 a 7.5 cm. de agua.

Se administró gluconato de calcio y dimetilprednisolona 500 mg. Pasó a la UCI con ventilación espontánea, intensa palidez, reflejos presentes, tensión arterial 100/60, frecuencia cardíaca 120 por minuto, presión venosa central 7.5 y extubado.

El balance líquido fue el siguiente:

Egresos:		Ingresos:	
Hemorragia	2.000	Hartman	550
Diuresis	340	S GLucosa 5%	100
Pérdidas			
insensibles	420	Sangre total	730
Total	2.760	Total	1.380

Tiempo anestésico: 3h. 15 min. Tiempo quirúrgico: 2h. 35 min.

Los hallazgos quirúrgicos fueron: vaso arterial sangrante en el lugar de la punción en pared abdominal. Hemorragia de pared abdominal. Hemoperitoneo de 1.500 a 2.000 ml. Invasiones intestinales en número de seis ileo-ileales a 25, 30, 45, 75, 90 cm. y un metro de válvula ileocecal. Vaso arterial en cara superior de lóbulo hepático derecho. Como dato adicional, se comenta que hubo hemorragia durante todo el acto quirúrgico.

Evolucionó con coagulopatía por dilución de factores. Ulteriormente neumonía lobar derecha y probable hepatitis tóxica por lo que se suprimen los salicilatos. Se dio de alta diez días después de la operación. Continuó su tratamiento por el Servicio de Reumatología. Reingresó por artritis juvenil reumatoide y absceso piógeno de pared abdominal que se resolvió con tratamiento médico.

COMENTARIOS

El músculo es un tejido excitable cuyo último objetivo puede resumirse en la función contracción-relajación; para efectuarse esta función es necesario entender la transmisión neuromuscular, que consiste en que un impulso nervioso que corre a través de la membrana celular de una neurona, al llegar a la vecindad de la placa terminal motora produce la liberación de un neurotransmisor que se encuentra almacenado de manera inactiva en pequeñas vesículas y al cual denominamos acetilcolina. La acetilcolina al ocupar moléculas estereoespecíficas (receptores colinérgicos) de la membrana de la célula muscular, produce la apertura de sus poros permitiendo un intercambio iónico con salida de potasio.^{4,5}

Lo anterior se conoce con el nombre de despolarización de la membrana y cuyo último impacto es la salida de calcio del retículo endoplásmico de la célula muscular, el cual influye en las proteínas musculares (actina-miosina) produciendo una contracción.⁶ La relajación muscular se provoca por la separación del calcio de estas proteínas y su ingreso al retículo endoplásmico.

Desde el punto de vista histológico y fisiológico el tejido muscular se divide en estriado y liso. El músculo estriado está histológicamente

caracterizado por pequeñas bandas que al microscopio parecen estrías y que químicamente no es más que la disposición de las proteínas musculares; desde el punto de vista fisiológico está regido por el sistema nervioso de la vida de relación y en gran parte sujeto a la voluntad. El músculo liso se caracteriza microscópicamente por no poseer estrías y desde el punto de vista fisiológico está coordinado por el sistema nervioso autónomo (simpático y parasimpático) en el cual no existe influencia de la voluntad.

La placa neuromuscular es una estructura que se localiza periféricamente tanto en el músculo estriado como en el liso y en circunstancias bioquímicas semejantes. Existen varias sustancias exógenas capaces de competir con la acetilcolina para ocupar el receptor colinérgico, entre los que destacan en la práctica médica los relajantes musculares. Es notorio entender la acción de estas drogas tratándose de placa neuromuscular en músculo estriado; sin embargo, esta acción no es exclusiva a este nivel; sabemos que pueden actuar a nivel ganglionar (galamina) y a nivel de placa neuromuscular en músculo liso y cardíaco.⁴

Los relajantes musculares de hecho son capaces de ocupar los receptores colinérgicos en toda la economía; sin embargo, la barrera hematoencefálica impide que estas drogas ocupen los receptores colinérgicos situados en el SNC. Existen informes de la administración de estas drogas a nivel central habiéndose comprobado una acción de estos medicamentos en neurona postsináptica, cuyo mediador químico es la acetilcolina.⁷

Es necesario entender que el músculo liso intestinal es influido directamente por la placa neuromuscular en la que se encuentran los receptores colinérgicos que pueden ser ocupados por la acetilcolina y otras sustancias semejantes.

Desde el punto de vista molecular el receptor colinérgico se encuentra constituido por dos subunidades: la nicotínica y la muscarínica. Cuando es estimulada la unidad muscarínica es capaz de remedar los efectos de una actividad parasimpática como es la bradicardia a nivel cardiovascular; a nivel de glándulas sudoríparas, la sudoración; a nivel de músculo liso de tubo digestivo, el aumento del tono y la relajación de esfínteres, etc. Estos efectos son bloqueados por la atropina.

La unidad nicotínica del receptor colinérgico cuando es estimulada clínicamente, se manifiesta por aumento de la TA y de la FC, aumento de la actividad intestinal, etc.⁸

Por otra parte, Durant nos señala que el bromuro de pancuronio, desde el punto de vista químico, contiene dos fragmentos que se aco-

plan con el receptor colinérgico, los cuales son semejantes; la única diferencia entre ellos es su disposición estereoquímica; el primer fragmento se encuentra en el anillo A y el segundo fragmento se encuentra en el anillo D. El primero es capaz de ocupar la parte muscarínica del receptor colinérgico y bloquearlo, razón por la que nos explicamos la tendencia taquicardizante del bromuro de pancuronio al bloquearse esta unidad muscarínica en el corazón. Lo anterior puede suceder a nivel del receptor colinérgico en la musculatura lisa intestinal; en tales condiciones se comportará como un anticolinérgico del que es prototipo la atropina y cuyas manifestaciones clínicas a este nivel son: disminución del peristaltismo y tono muscular y aumento del tono de los esfínteres; esto sumado a la atonía muscular lisa intestinal propia de los pacientes en estado crítico, puede explicar los hallazgos quirúrgicos en este paciente; de hecho Nelson refiere que la invaginación agónica es causada por la pérdida del tono muscular en el paciente crítico.¹²

En controversia con lo expresado por Durant están los informes de Martínez Z., Schuh y Stovner, quienes mencionan que tanto el bromuro de pancuronio como sus metabolitos se comportan *in vitro* como potentes anticolines-

terásicos, refiriendo esto como un hallazgo poco conocido. Afirman que es muy probable que el bromuro de pancuronio y sus metabolitos se comporten como su propio antídoto en la placa neuromuscular por un mecanismo competitivo a nivel de receptor de membrana. Schuh y Stovner refieren que los metabolitos del Pancuronio inclusive son capaces de revertir el efecto miorrelajante de esta droga, por lo que afirman que *in vitro* deben ser consideradas como drogas anticolinesterásicas.⁸

Martínez Z. intenta explicar la importancia clínica de este hallazgo y se apoya en las observaciones de Nana, Bennett, Dalal, Speight expresando que estos metabolitos podrían ser útiles clínicamente como antagonistas de los relajantes musculares no despolarizantes.^{3, 9, 10, 11}

Lo anterior permite una hipótesis a comprobar: cómo estos metabolitos del bromuro de pancuronio, potentes anticolinesterásicos, influyan sobre la musculatura lisa intestinal de manera semejante a otros anticolinesterásicos (neostigmina) aumentando el tono y peristaltismo intestinal. Ocurre la pregunta si esta acción anticolinesterásica es predisponente de la presencia de invaginaciones intestinales en el transanestésico de los pacientes.

REFERENCIAS

1. BÄRZU, T.; CUPARENCU, B.; CARDAN, E.: *The anticholinesterase activity of pancuronium Bromide*. Biochemical Pharmacology. 23:166, 1973.
2. DOCHERTY, J.R.; MC GRATH, J.C.: *A comparison of the relaxant and autonomic effect of pancuronium and its monoquaternary derivative Organon. NC 45 in the pithed rat*. Proceedings of the B.P.S. 12:140, 1979.
3. BENNETT, E.J.; DAUGHETY, M.J.; BOWYER, D.E.; STEPHEN, C.R.: *Pancuronium bromide: experiences in 100 pediatric patients*. Anesthesia and Analgesia. 50:789, 1971.
4. MAZE, M.: *Clinical implications of membrane receptor function in anesthesia*. Anesthesiology. 55:160, 1981.
5. BARROW, M.E.H.; JOHNSON, J.K.: *A study of the anticholinesterase and anticholinergic effects of some cholinesterase inhibitors*. Brit. J. Anaesth. 38:420, 1966.
6. MILLER, R.D.: *Up rate of muscle relaxants and their antagonists*. Annual refresher course lectures. American Society of Anesthesiologists. 135:1, 1980.
7. FELDMAN, C.: *Relajantes musculares*. Salvat Editores, S.A. México, 1979. Pág. 45.
8. STOVNER, J.; OFTEDAL, N.; HOMBOE, J.: *The inhibition of cholinesterases by pancuronium*. Br. J. Anaesth. 47:949, 1975.
9. NANA, A.; CARDAN, E.; CUCUIANU, M.: *Pseudocholinesterase changes in anesthesia using pancuronium*. Acta Anesthesiologica Belgica. 3:183, 1977.
10. DALAL, F.Y.; BENNETT, E.J.; RAJ, P.P.; LEE, D.G.: *Gistrophia miotonica a multisystem disease*. Canad. Anaesth. Soc. J. 19:463, 1972.
11. SPEIGHT, T.M.; AVERY, G.S.: *Pancuronium Bromide. A review of its pharmacological properties and clinical application*. Drugs. 4:163, 1972.
12. NELSON, W.E.: *Estómago e intestino*. Tratado de Pediatría. Salvat Editores, S.A. México. 1978. Pág. 828.