

## ESTUDIO COMPARATIVO DEL BROMURO DE PANCURONIO CON EL BROMURO DE VECURONIO EN PEDIATRIA

\*ESTELA MELMAN-SZTEYN

\*\*YOLANDA SOL-ROSALES

\*\*\*JUAN DANIEL CHARLES-TORRES

\*\*\*EDUARDO PÉREZ-GRANADOS

\*\*\*WASHINGTON ENRIQUE TANDAZO-ROMÁN

### RESUMEN

50 pacientes con ASA I-II, edad y peso similares fueron estudiados para establecer tiempo y condiciones para intubar, efectos hemodinámicos y acumulativos así como el tiempo de recuperación espontánea comparando el bromuro de pancuronio ya conocido, contra el bromuro de vecuronio en estudio.

No se encontró diferencia significativa a dosis equivalentes entre el tiempo de depresión máxima, ni en el requerido para obtener apnea, medido por recuperación electromiográfica del tren de cuatro. Hubo diferencia significativa en la duración de ambos menor para el bromuro de vecuronio ( $P < 0.0001$ ).

Hemodinámicamente el bromuro de vecuronio no produjo alteraciones en la frecuencia cardiaca ni presión arterial ( $p < 0.05$ ) en tanto que el bromuro de pancuronio sí ocasionó taquicardia e hipertensión arterial sistólica.

Se concluye que el bromuro de vecuronio ofrece mayores ventajas que el bromuro de pancuronio sobre todo para aquellos pacientes con disminución importante de la reserva cardiaca.

Palabras clave: Agentes bloqueadores neuromusculares: vecuronio, pancuronio.

### SUMMARY

50 children with similar physical status (AS I-II), age and weight, were divided in 2 groups in order to compare the neuromuscular effects of vecuronium and pancuronium as well as the hemodynamic side effects under anesthesia with nitrous-oxide and halothane (1.2 MAC).

No significant difference was found in time to attain peak depression. Onset time (time to maximal effect) was also not different among both groups.

Duration was significantly different ( $p < 0.0001$ ) (time for injection to 90% recovery) being shorter for vecuronium. Accumulative effect is also significant for pancuronium and minor for vecuronium.

Vecuronium did not alter heart rate or blood pressure contrary to pancuronium ( $p < 0.05$ ).

The authors concluded that vecuronium has advantage over pancuronium: shorter duration of action not requiring the use of anticholinesterases, with minimal cumulative effect. The lack of hemodynamic effects can be also an advantage particularly in those patients with a marked reduction in their cardiac reserve.

Key words: Neuromuscular blocking agents: vecuronium.

En los últimos 25 años se han estudiado diversas drogas bloqueadoras neuromusculares, con la idea de encontrar el fármaco que posea rápido inicio de acción, duración intermedia, efectos colaterales mínimos (hemodinámicos y autonómicos), que produzca relajación muscular útil, ausencia de efectos acumulativos, fácil eliminación y recupe-

ración y que posea un antagonista específico.

En este lapso se estudió el bromuro de pancuronio, compuesto esteroide sin acción hormonal, derivado de sales bicuaternarias de amino androstanos<sup>2</sup> y recientemente el bromuro de vecuronio potente compuesto monocuaternario derivado del bromuro de pancuronio, inestable en solu-

\* Jefe del Departamento de Anestesia y Terapia Respiratoria del Hospital Infantil de México S.S.A. "Federico Gómez".

\*\* Subjefe del Depto. de Anestesia y Terapia Respiratoria del Hospital Infantil de México S.S.A. "Federico Gómez".

\*\*\* Médico Residente del Curso de Anestesiología del Hospital Infantil de México S.S.A. "Federico Gómez".

Trabajo recibido del Depto. de Anestesia y Terapia Respiratoria del Hospital Infantil de México S.S.A. "Federico Gómez".

Recibido: 24 de abril de 1984. Aceptado: 20 de junio de 1984.

Sobretiros: Estela Melman. Hospital Infantil de México. Dr. Márquez y Jiménez.



y al final de la cirugía manteniéndose la  $\text{PaCO}_2$  en  $35 \pm 5$  mm Hg.

Se realizó análisis estadístico descriptivo (media, mediana, valor mínimo, valor máximo, amplitud, varianza y desviación standard) de la frecuencia cardiaca y de las tensiones arteriales sistólica y diastólica de ambos grupos, y que incluyó a todos los casos en los períodos basal, post-inducción, postintubación, a los 2, 5, 15, 30, 45 y 60 minutos.

Para estas tres variables hemodinámicas se realizó también análisis de varianza con mediciones repetidas; el mismo análisis se realizó para los tiempos de apnea y de depresión máxima, así como para las variables gasométricas.

## RESULTADOS

No hubo diferencia significativa entre los dos grupos de pacientes ( $p > 0.05$ ) en cuanto a edad, peso y sexo como se aprecia en el cuadro 1.

Cuadro 1

|                | N  | Edad (años)     | Peso              | Sexo                            |
|----------------|----|-----------------|-------------------|---------------------------------|
| Br. Pancuronio | 25 | $6.5 \pm 3.5^*$ | $18.75 \pm 7.9^*$ | Masc. 19 (76%)<br>Fem. 6 (24%)  |
| Br. Vecuronio  | 25 | $5.5 \pm 3.4^*$ | $16.68 \pm 7.8$   | Masc. 14 (56%)<br>Fem. 11 (44%) |

\* Media  $\pm$  D.E.

La temperatura se mantuvo dentro de rangos normales ( $36$  a  $37^\circ\text{C}$ ) las concentraciones de óxido nitroso en todos los casos fueron de  $50^*$  y la media de halothano fue de  $1.2\%$ . En cuanto a la  $\text{PaCO}_2$ , pH,  $\text{HCO}_3$ ,  $\text{CO}_2\text{T}$  y  $\text{PaCO}_2$  se mantuvieron dentro de límites normales, mostrando esta última valores de  $35 \pm 5$  torr, como se aprecia en la figura 2.

EQUILIBRIO ACIDO-BASE

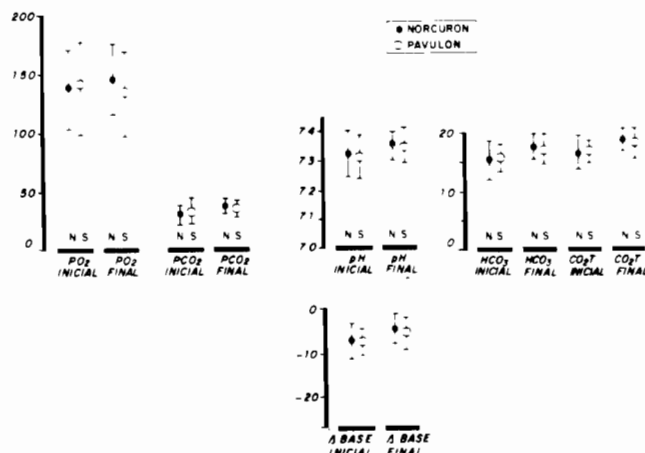


figura 2

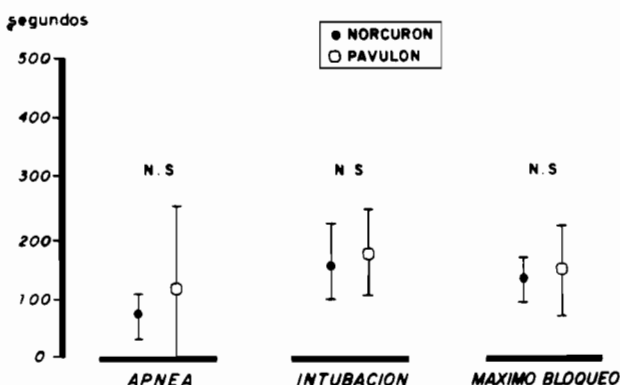
El tiempo transcurrido hasta obtener apnea, y el tiempo requerido para alcanzar la depresión máxima no mostraron diferencia significativa entre ambos grupos, con una  $p > 0.05$  como se aprecia en el cuadro 2 y figura 3.

Cuadro 2

|                | N  | Tiempo Inicio (apnea)        | Tiempo de depresión           |
|----------------|----|------------------------------|-------------------------------|
| Br. Pancuronio | 25 | $1.5 \pm 2.15 \text{ min}^*$ | $2.25 \pm 1.15 \text{ min}^*$ |
| Br. Vecuronio  | 25 | $1.1 \pm 0.5 \text{ min.}^*$ | $2.05 \pm 0.5 \text{ min.}^*$ |

\* Media  $\pm$  D.E.  
t-Student

## TIEMPOS DE APNEA, DE INTUBACION Y DE MAXIMO BLOQUEO



El índice de Fahey (condiciones para intubación) tampoco mostró diferencia significativa entre ambos grupos ( $p > 0.05$ ), como se observa en el cuadro 3 cuya explicación se encuentra en el cuadro 3A<sup>14</sup>.

Cuadro 3

| Calificación | Br. Pancuronio N 25 | Br. Vecuronio N 25 |
|--------------|---------------------|--------------------|
| 0            | 15                  | 15                 |
| 1            | 9                   | 6                  |
| 2            | 0                   | 4                  |
| 3            | 1                   | 0                  |

$\chi^2$  y U-Mann Whitney

Cuadro 3A

| Calificación | Condiciones de Intubación Traqueal                                                                                                     |
|--------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 0            | Cuerdas vocales abducidas, buena visualización y sin movimientos del paciente                                                          |
| 1            | Cuerdas vocales abducidas, buena movilización pero con movimientos diafragmáticos a la intubación                                      |
| 2            | Cuerdas vocales aducidas ligeramente, visualización pobre y tos a la intubación traqueal                                               |
| 3            | Cuerdas vocales aducidas ligeramente, visualización difícil con movimientos gruesos de las extremidades y tos a la intubación traqueal |

Aplicando análisis de varianza de dos factores con mediciones repetidas de cada factor, se encontró que la tensión arterial sistólica en los períodos basal y de postinducción no mostró diferencia significativa entre ambos grupos, en tanto que en los períodos postintubación, a los 2 y a los 5 minutos hubo cambios significativos con una  $p < 0.05$ , como se aprecia en el cuadro 4 y en la figura 4.

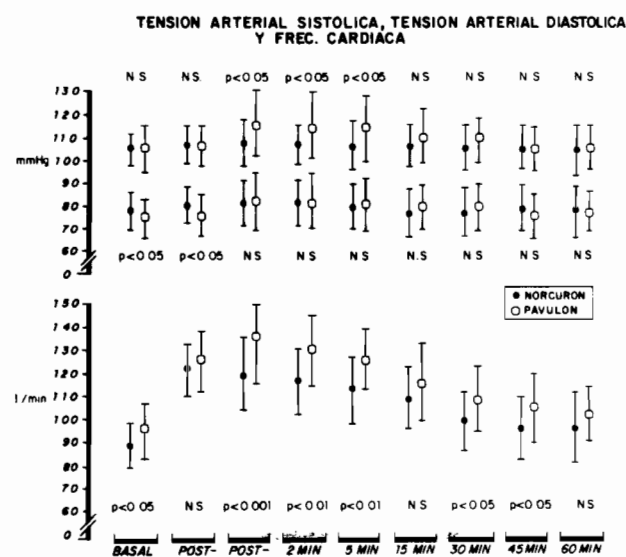
Cuadro 4

| T.A. Sistólica<br>(mm Hg) | Br. Pancuronio | Br. Vecuronio |
|---------------------------|----------------|---------------|
| Basal                     | 105 ± 10**     | 105 ± 6**     |
| Postinducción             | 106 ± 9**      | 107 ± 8**     |
| Postintubación*           | 116 ± 14**     | 108 ± 11**    |
| A los 2 minutos*          | 116 ± 13**     | 108 ± 9**     |
| A los 5 minutos*          | 114 ± 13**     | 107 ± 10**    |

\*  $p$  menor 0.05

\*\* Media ± D.E.

Análisis de varianza de dos factores con medición repetida de cada factor



El promedio de la tensión arterial diastólica en los períodos basal y postinducción mostró diferencias significativas, siendo de 78 mm Hg ± 8 (D.E.) para el grupo de bromuro de vecuronio y de 74 mm Hg ± 8 (D.E.) para el grupo de pancuronio y de 80 mm Hg ± 7 (D.E.) para el grupo de bromuro de vecuronio y 75 mm Hg ± 9 (D.E.) para el grupo de bromuro de pancuronio respectivamente, con una  $p < 0.05$ . El resto de valores sistólicos y diastólicos permanecieron sin diferencias significativas (figura 4).

La frecuencia cardíaca mostró con esta prueba estadística diferencias significativas desde los valores basales. En los valores postinducción no hubo diferencia, en tanto que en los valores tomados postintubación, a los 2 y a los 5 minutos sí hubo marcada diferencia como se aprecia en el cuadro 5 y en la figura 5.

Cuadro 5

| Frecuencia cardíaca<br>(latidos/minutos) | Br. Pancuronio | Br. Vecuronio |
|------------------------------------------|----------------|---------------|
| Basal                                    | 94 ± 12***     | 87 ± 9***     |
| Postinducción                            | 124 ± 14***    | 121 ± 12***   |
| Postintubación*                          | 134 ± 15***    | 118 ± 16***   |
| A los 2 minutos**                        | 130 ± 15***    | 115 ± 15***   |
| A los 5 minutos**                        | 125 ± 14***    | 112 ± 15***   |

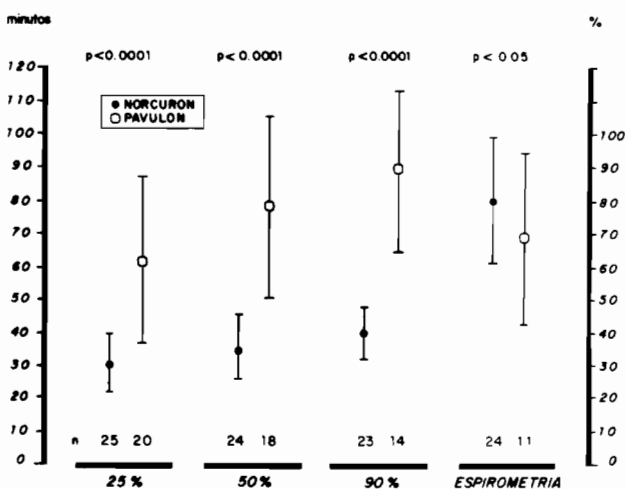
\*  $p < 0.001$ \*\*  $p < 0.01$ 

\*\*\* Media ± D.E.

Análisis de varianza de los dos factores con mediciones repetidas en cada factor

En lo que se refiere a la recuperación espontánea de una dosis de bromuro de pancuronio o de vecuronio, las diferencias significativas son asimismo bien marcadas, como lo muestra el cuadro 6 y la figura 5. En el renglón de las espirometrías de los pacientes que se recuperaron espontáneamente, se observa diferencia significativa con un  $p < 0.05$  entre el grupo de bromuro de vecuronio y el del bromuro de pancuronio, encontrándose en los primeros mejores volúmenes corrientes (7 ml/kg) en un mayor número de casos (23 VS 11) como se ve en la figura 5.

RECUPERACION ESPONTANEA



Cuadro 6

| Recuperación espontánea<br>(dosis única) | Br. Pancuronio | Br. Vecuronio  |
|------------------------------------------|----------------|----------------|
| 25% *                                    | 62 ± 25 min.** | 30 ± 9 min.**  |
| 50% *                                    | 78 ± 10 min.** | 36 ± 10 min.** |
| 90% *                                    | 89 ± 25 min.** | 40 ± 7 min.**  |

t-Student

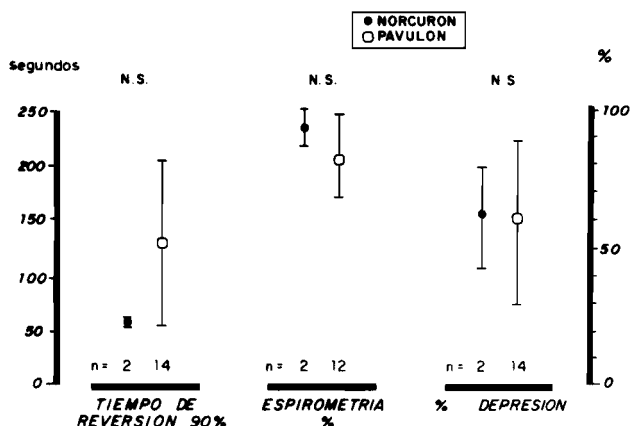
\*  $p < 0.0001$ 

\*\* Media ± D.E.

En cuanto a los casos que requirieron reversión con neostigmina al final de la cirugía (2 bromuro de vecuronio

y 14 de bromuro de pancuronio), no hubo diferencia significativa en cuanto al tiempo de recuperación de la contracción aislada (twitch) al 90%, ni en las espirometrías practicadas en estos casos, como lo muestra la figura 6.

#### REVERSION CON NEOSTIGMINA



A continuación se muestran dos fotografías de dos registros electromiográficos tomados a cada uno de los pacientes de ambos grupos.

Los registros ilustran claramente los datos de porcentaje de depresión máxima, porcentaje de recuperación espontánea y de duración del bloqueo manifestados tanto por estímulos únicos, tren de cuatro y estimulación tetánica, y en base a estos registros se expresan los resultados, así como las conclusiones a que se llegó en este trabajo. (Figura 7 y figura 8).

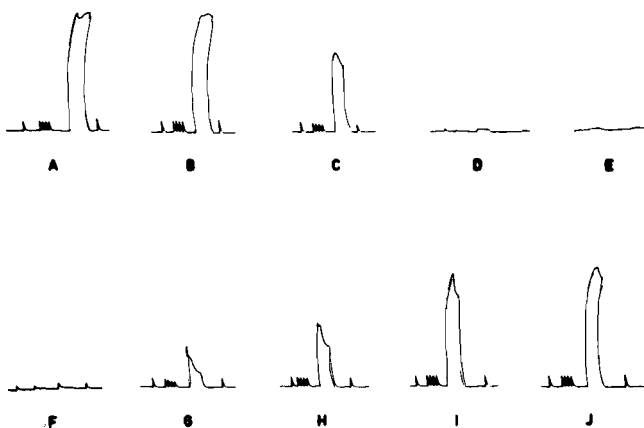


Figura 7  
Registro electromiográfico  
(Bromuro de pancuronio)

En lo que se refiere a efecto acumulativo, los resultados son muy claros observándose que el efecto acumulativo presentado por el bromuro de vecuronio es francamente mínimo, en relación con el efecto acumulativo presentado por el bromuro de pancuronio como se aprecia en la figura 9.

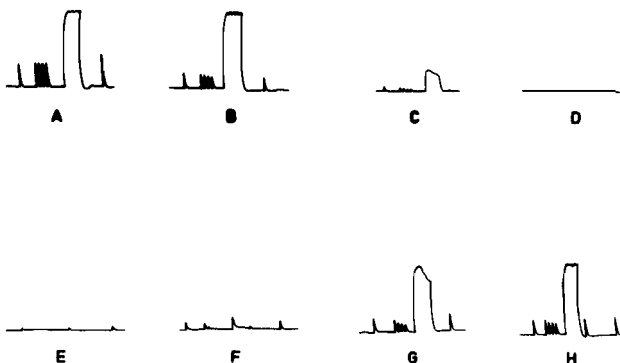
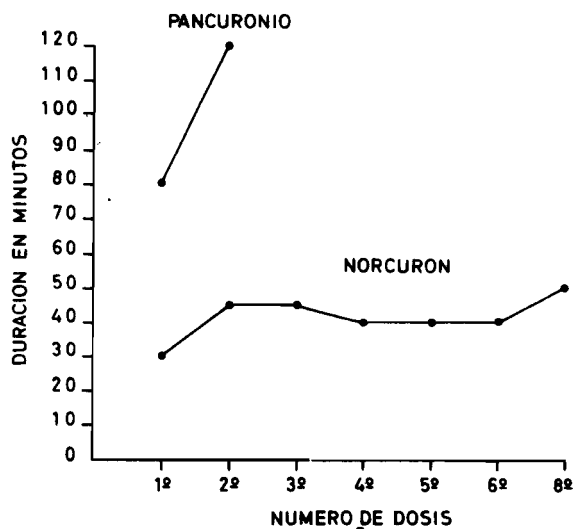


Figura 8  
Registro electromiográfico (norcurón)

#### EFFECTO ACUMULATIVO DE 2 RELAJANTES NO DESPOLARIZANTES



La figura 7 muestra registro electromiográfico de un caso manejado con bromuro de pancuronio y en el cual se pueden apreciar los siguientes datos:

- Trazo control que muestra un estímulo único seguido de un tren de cuatro mostrando las 4 espigas del mismo tamaño; seguida de una estimulación tetánica y de un estímulo único que corresponde a potenciación post-anestésica pues éste es de mayor magnitud que el primer estímulo único.
- Este trazo se tomó 30 segundos después de aplicar una dosis de 80 mcgs/kg de bromuro de pancuronio, no apreciándose prácticamente ningún cambio en relación al trazo control.
- Este trazo se tomó 1 minuto después de aplicada dicha dosis, apreciándose ya la última espiga del tren de cua-

tro de menor tamaño que la primera, y fatiga de la estimulación tetánica.

- D. Este trazo se tomó 90 segundos después de aplicado el medicamento; aquí la actividad eléctrica es casi nula apreciándose únicamente esbozos de la estimulación.
- E. Aquí el trazo muestra ya una línea isoelectrica a los 2 minutos de aplicado el medicamento.
- F. Trazo tomado 1 hora después de aplicado el medicamento apreciándose en forma mínima el estímulo único, la primera espiga del tren de cuatro y una respuesta tetánica pequeña, seguida de potenciación posttetánica.
- G. Trazo tomado a los 90 minutos en donde la recuperación es aparente observándose un 50% de depresión del tren de cuatro y una fatiga tetánica importante; en base a este trazo se decidió revertir el relajante con neostigmina a 80 mcgs/kg.
- H. Trazo tomado 30 segundos después de la reversión apreciándose ya un tren de cuatro completo, pero aún con fatiga tetánica.
- I. Se aprecia aún discreta fatiga tetánica al minuto de la reversión, con el resto de parámetros ya recuperados.
- J. A los 90 segundos de reversión, el trazo es semejante al control.

La figura 8 muestra el registro electromiográfico de un caso manejado con bromuro de vecuronio, apreciándose los siguientes datos de importancia:

- A. Trazo control mostrando cómo en el caso anterior estímulo único tren de cuatro, estimulación tetánica y potenciación posttetánica.
- B. Trazo tomado 30 segundos después de aplicada una dosis de bromuro de vecuronio a 75 mcgs/kg, donde se observa una franca disminución del estímulo único, un tren de cuatro deprimido en un 25% y el resto sin cambios.
- C. Un minuto después de la dosis se aprecia una franca depresión de todos los parámetros.
- D. A los 90 segundos el trazo ya es una línea isoelectrica, lo que traduce una depresión del 100%.
- E. Trazo tomado 25 minutos después de aplicado el medicamento, apreciándose ya recuperación de la función neuromuscular aunque en grado mínimo.
- F. 30 minutos después de la dosis, los parámetros son ya más aparentes, pero aún con 90% de depresión del tren de cuatro.
- G. 40 minutos después el tren de cuatro se ha recuperado al 50% y hay mínima fatiga tetánica.
- H. 50 minutos después y sin necesidad de reversión con neostigmina se observa una recuperación del 90% tanto en el estímulo único, en el tren de cuatro y en la estimulación tetánica apreciándose claramente la potenciación posttetánica en los estímulos únicos que siguen al tetanos.

## DISCUSION Y CONCLUSIONES

En un estudio previo llevado en 500 pacientes en los

que se analizaron los efectos del bromuro de pancuronio (pacientes pediátricos), se concluyó que la dosis de 80 mcgs\* kg de peso es la dosis inicial adecuada que permite una intubación fácil y atraumática, hecho que se confirma en el presente trabajo<sup>7</sup> (cuadro 3); se observó también que el efecto relajante es potenciado por el halothano lo cual ha sido descrito ampliamente por otros autores.<sup>6, 7, 16</sup> En este estudio se encontró un efecto acumulativo marcado, no reportándose inestabilidad cardiovascular desde el punto de vista electrocardiográfico y de frecuencia cardíaca.

Este trabajo nos permite comparar los efectos de dos relajantes musculares no despolarizantes, así como establecer la dosis efectiva que permita una intubación atraumática en más del 50% de los pacientes (ED<sub>50</sub>), encontrando que con 75 mcgs/kg de peso se requiere de 1.1 min.  $\pm$  30 seg. para obtener apnea, lo cual es significativamente más corto que lo establecido por Miller en 6 casos, quien reporta un tiempo de 2.2 min.  $\pm$  4 min., diferencia que podemos atribuir a las concentraciones de halothano que en nuestros casos fue de 1.2% contra 0.9% de los de Miller<sup>16</sup>.

La potencia, el tiempo para obtener el máximo bloqueo y el tiempo de duración hasta la recuperación espontánea y/o reversión con neostigmina fueron estudiados electromiográficamente. No se encontró diferencia significativa a dosis equivalentes entre ambos relajantes en el tiempo requerido para obtener una depresión máxima de la contracción aislada o tiempo de máximo bloqueo (cuadro 2, gráfica 1), ni en el tiempo requerido para obtener apnea, siendo las condiciones de intubación de acuerdo al índice de Fahey similares, lo que nos permite establecer que ambos fármacos poseen la misma potencia de acción. Sí hay diferencia significativa en la duración de acción de ambos relajantes, observando un efecto menos prolongado en el grupo de bromuro de vecuronio, desde el punto de vista de recuperación electromiográfica del tren de cuatro al 25, 50 y 90% bajo condiciones anestésicas, de temperatura y de equilibrio ácido-básico exactamente iguales, confirmando los resultados reportados por otros autores<sup>14, 16</sup>.

Desde el punto de vista de efectos adversos manifestados por alteraciones hemodinámicas, sí hubo diferencias significativas entre los dos relajantes neuromusculares, diferencia que se aprecia sobre todo en el período postintubación, a los 2 y a los 5 minutos para el grupo de bromuro de pancuronio en el que se encuentra hipertensión sistólica y aumento de frecuencia cardíaca, en tanto que el grupo de bromuro de vecuronio permanece sin variaciones<sup>17</sup>.

En cuanto al efecto acumulativo de ambos relajantes la gráfica 4 es muy elocuente; mientras que en el grupo de bromuro de pancuronio se aprecia marcado efecto acumulativo, en el grupo de bromuro de vecuronio este efecto es mínimo<sup>17</sup>.

Se concluye que el bromuro de vecuronio presenta ciertas ventajas sobre el bromuro de pancuronio como son: menor duración de su efecto miorrelajante lo que permite una recuperación espontánea sin necesidad de antagonismo o reversión mediante el uso de neostigmina, potencia comparable a la del bromuro de pancuronio en dosis equiva-

lentes, presentando un efecto acumulativo mínimo. Desde el punto de vista hemodinámico, el hecho de no tener efectos sobre el aparato cardiovascular puede significar una mayor ventaja, sobre todo para aquellos pacientes con compromiso en este sistema, en los cuales la reserva cardiaca puede estar comprometida<sup>18</sup>.

Se agradece la valiosa cooperación del Dr. Alberto Nuño L., del Sr. Heriberto Aspeitia M. Jefe y Técnico del Laboratorio de Fisiología Neuromuscular del Departamento de Rehabilitación del Hospital Infantil de México "Federico Gómez".

Así mismo agradecemos al Dr. Rolando Medina, Subjefe de Programación de Apoyo Operativo de la Jefatura de Suministros y Desarrollo del IMSS, su valiosa colaboración en la elaboración del análisis estadístico.

#### REFERENCIAS

1. SAVARESE J J, KITZ R J. *Does clinical anesthesia need new neuromuscular blocking agents*. Anesthesiology 1975; 42:236-239.
2. KARIS J H, GISSEN A J. *Evaluation of a new neuromuscular blocking agents*. Anesthesiology 1971; 35:149-157.
3. MARSAHALL I G, AGOSTON, S BOOIJ N N, DURANT N N, FOLDES F F. *Pharmacology of Org. NC 45 Compared with other non depolarizing neuromuscular blocking drugs*. B J Anaesth 1980; 52:115-193.
4. SAVARESE J J. *The new neuromuscular blocking drugs are here*. Anesthesiology 1981; 55:1-3.
5. YAMAMOTO T, BABA H, SHIRATSUCHI T. *Clinical experience with pancuronio bromide in infants and children*. Anesthesia and Analgesia 1972; 51:919-924.
6. DURANT N N, HAUWWRTEJES M C, CRUL J F. *Comparison of the neuromuscular blocking properties of Org. NC 45 and pancuronio in the rat, Cat and resus monkey*. Br J Anaesth 1980; 52:723-729.
7. SOL R Y, MACHICAO A P R, MELMAN E. *Bromuro de pancuronio en niños. Análisis de 500 casos*. Rev Mex Anest y Ter Int 1975; 24:256-261.
8. MORRIS R, FAHEY M, MILLER E D, CRONELLY R, NGUYEN T L. *The pharmacokinetics of norcuron in patients with normal and impaired renal function*. Anesthesiology S 1980; 267.
9. HASSAN H A, SAVARESE J J, LEBOWITZ P W, RAMSEY F M. *Twitch tetanus and train of four as indices of recovery from non depolarizing neuromuscular blockade*. Anesthesiology 1981; 54:294-297.
10. CHING M L. *Train-of-four, quantitation of competitive neuromuscular block*. Anesth and Analg 1975; 54:649-653.
11. HASSAN H A, SAVARESE J J. *Monitoring of neuromuscular function*. Anesthesiology 1976; 45:216-248.
12. MELMAN E, SOTELO C M. *Medication preanestésica en niños: Estudio Doble Ciego*. Rev. Mex Anest Ep II 1981; 4:65.
13. FAHEY M R, MORRIS R B, MILLER R D, SOHN Y J, GINACARELLI P. *Clinical pharmacology of org NC 45 (Norcuron): A new depolarizing muscle relaxants*. Anesthesiology 1981; 55:6-11.
14. FAHEY R M MORRIS, R B, MILLER R D, SOHON Y J. *Can norcuron be used for intubation*. Anesthesiology S 1980; 273.
15. ALDRETE J A y KROULIK D. *Un método de valoración del estado físico en el período postanestésico*. Rev. Mex. Anest 1969; 18:17.
16. FISHER D H, MILLER E D. *Clinical pharmacology of vecuronium (org. NC 45) in anesthetized infant and children*. Anesthesiology 1982; 57: A 258.
17. BOOY L H, EDWARDS D J, SOHN R P, MILLER R D. *Comparative cardiovascular and neuromuscular effects of org. NC 45, tubocurarine, pancuronium and metocurine*. Anesthesiology 1979; S 280 V 51 No. 3.
18. MARK R, FAHEY R M, MORRIS R D, MILLER R D. *Clinical pharmacology of org NC 45 (norcuron)*. Anesthesiology 1984; 55:6-11.