

Registro electromiográfico de los efectos del bromuro de pancuronio sobre la transmisión neuromuscular

DR. ABEL FLORES CORROY *

DR. RICARDO SÁNCHEZ **

DR. JORGE SÁNCHEZ ALONSO ***

DR. VÍCTOR M. PÉREZ REJÓN ****

DR. ANTONIO HERNÁNDEZ ORTIZ ****

INTRODUCCIÓN

DESDE hace aproximadamente 25 años el mecanismo del bloqueo de la transmisión nerviosa a nivel de la placa neuromuscular se ha tratado de explicar de manera simplista, así tenemos que en 1951, Burns y Paton¹ propusieron que tal bloqueo se debía a una alteración de la sensibilidad en la membrana muscular adjunta; mientras que en 1955, Thesleff² lo atribuyó a una disminución tanto en la sensibilidad de la placa terminal como en la substancia transmisora.

La d-tubocurarina y la gallamina, son prototipos de compuestos amoniobicuaternarios, que bloquean la transmisión neuro-

muscular al competir con la acción de la acetilcolina en esta unión; en tanto que la succinilcolina y el decametonio se conducen como la acetilcolina en su mecanismo de activación en este nivel. Esto es lo que los libros de texto describen en forma clásica, una compleja pero razonable situación.

Hoy nada de lo anterior es valedero, todo ha sido cambiado por las investigaciones realizadas; así, desde el punto de vista de la estructura química de la succinilcolina y del decametonio que antes se recomendaban similares a la d-tubocurarina por tener dos nitrógenos cuaternarios separados por una distancia de 14 Angstrom; ahora se sabe que no siempre guardan esta rela-

* Médico del Servicio de Anestesiología e Inhaloterapia del Hospital General, Centro Médico Nacional, I.M.S.S., México.

** Jefe del Servicio de Anestesiología e Inhaloterapia del Hospital General, Centro Médico Nacional, I.M.S.S., México.

*** Médico del Servicio de Electrodiagnóstico del Hospital General, Centro Médico Nacional, I.M.S.S., México.

**** Médico Residente del Servicio de Anestesiología del Hospital General, Centro Médico Nacional, I.M.S.S., México.

ción, ya que, según Everett y cols.³ (1970), la tubocurarina posee un solo nitrógeno cuaternario. Además la tubocurarina y la succinilcolina reducen la salida del transmisor^{4,5} y esta última algunas veces actúa como el curare y antagoniza a la acetilcolina. Un fármaco, la germina 3 acetato, es capaz de bloquear tanto a la tubocurarina como a la succinilcolina, al incrementar su eliminación de la parte terminal neural^{6,7}.

Estos dilemas se han iniciado a raíz de la introducción de nuevas técnicas de valoración a nivel de la unidad neuromuscular, y al hecho de contar con fármacos mio-relajantes originales, como el bromuro de pancuronio⁸, que tiene efectos bloqueadores neuromusculares muy similares al curare, pero que por el análisis de sus reacciones íntimas, se ha demostrado que su mecanismo de acción es muy diferente y se ha informado que incrementa la liberación de acetilcolina, y que también favorece un aumento en la actividad de los pequeños potenciales en la placa terminal⁹. Un conjunto final de paradojas es dado por nuevos conocimientos sobre la acción de la succinilcolina, la acetilcolina y fármacos despolarizantes similares.

Ya se han iniciado esfuerzos para colocar estas nuevas informaciones dentro de esquemas, que incluyen tanto las acciones sobre el almacenamiento y liberación del transmisor, como los mecanismos de acción sobre la placa terminal⁴. Sin embargo, estas teorías explican algunas, pero no todas las observaciones realizadas.

Este estudio se hizo con el objeto de evaluar los efectos del bromuro de pancuronio sobre la actividad eléctrica de la placa neuromuscular en el hombre, durante el periodo transanestésico.

MATERIAL Y MÉTODOS

El estudio se realizó en 21 pacientes de ambos sexos (9 hombres y 12 mujeres) cuyas edades fueron de 18 a 25 años, lo que se informa en el cuadro I. El promedio de la talla fue de 1.57 ± 0.09 metros y el promedio de peso fue de 61.557 ± 10.523 Kg.

EDAD Y SEXO

Edad	Pacientes	Sexo	Pacientes
18-27 años	4	Hombres	9
28-37 años	5		
38-47 años	8		
48-57 años	2	Mujeres	12
58 y más	2		
Total	21	Total	21

CUADRO I

Todos los casos fueron de cirugía electiva y el estado físico fue valorado previamente según el criterio de la American Society of Anesthesiologists con los resultados siguientes: grado I, seis casos; grado II, nueve casos; grado III, seis casos (cuadro II). Entre las complicaciones preoperatorias, las más frecuentes fueron: anemia seis casos, infección de vías urinarias tres casos, cardiopatía mixta dos casos y diabetes dos casos (cuadro III). El tipo de procedimiento quirúrgico fue: cirugía intrabdominal 13 casos, de vascular periférico cuatro casos, de aparato genitourinario dos casos y de otro tipo otros dos casos (cuadro IV).

Técnica de estudios electromiográficos

El estudio electromiográfico se hizo con un electromiógrafo Myocathor III® (Al-

ESTADO FÍSICO

Grado	Pacientes
I	6
II	9
III	6
Total	21

CUADRO II

COMPLICACIONES PREOPERATORIAS

Complicación	Pacientes	Subtotal
Cardiovascular		
Cardiopatía mixta	2	..
Cardioangioesclerosis	1	..
Cardiopatía reumática	1	..
Fibrilación auricular	1	5
Respiratorio		
Bronquitis crónica	1	1
Sistema nervioso central		
Sección medular	1	..
Espina bifida	1	..
Vejiga neurogénica	1	..
Insuf. art. cerebral	1	4
Metabólicas		
Obesidad	1	..
Diabetes	2	3
Misceláneas		
Anemia	6	..
Infec. vías urinarias	3	..
Hipoprotobinemia	1	10
Total	23	

CUADRO III

PROCEDIMIENTOS QUIRURGICOS

Tipo de cirugía	Pacientes
General	
Intraabdominal:	
Alto	12
Bajo	1
Genitourinario	2
Vascular periférico	4
Misceláneas	2
Total	21

CUADRO IV

var) que fue calibrado a un barrido de 50 mm./seg. con una amplitud de 200 micro-voltios por cm. Un estimulador Neuro-var® (Alvar) con dispositivo H.F.

Se aplicó un estímulo supramaximal mediante dos electrodos de superficie en el nervio mediano, a nivel de la cara anterior de la muñeca, procediéndose a registrar la respuesta motora mediante la aplicación de dos electrodos de profundidad, en el músculo oponente del pulgar, separados 1.5 a 2 cm. entre sí. El registro fue fotográfico mediante una cámara sincronizando la aplicación del estímulo, el disparo del rayo del osciloscopio y la respuesta del músculo explorado, para valorar en microvoltios su amplitud. Se realizó la inducción anestésica y se tomó como tiempo cero, la aplicación del miorelajante; se procedió a medir mediante la técnica anterior las variaciones sufridas por este potencial de acción, inicialmente, a los cinco minutos y posteriormente cada 15 minutos.

Medicación preanestésica

La medicación preanestésica consistió exclusivamente en diazepam en dosis de 0.2 mg./Kg. de peso y sulfato de atropina a razón de 0.3 mg. cada 10 Kg. de peso, que se administraron en promedio de 45 minutos antes de iniciarse la anestesia.

Inducción

La inducción anestésica se efectuó con tiamilal sódico en siete casos y con tiopental sódico en catorce, a la dosis de 5 mg./Kg. En todos los casos se aplicó el bromuro de pancuronio para efectuar la intubación endotraqueal en dosis de 0.04 mg./Kg. de peso y en caso de requerirse una nueva apli-

cación, se administró la mitad de la dosis inicial, el promedio resultante de este miorelajante esteroide fue de 0.046 mg./Kg. de peso, con un tiempo promedio de dos horas 10 minutos 40 segundos.

Mantenimiento anestésico

El mantenimiento de la anestesia fue realizado con la mezcla halothano-óxido nitrógeno-oxígeno, o bien con halothano-oxígeno, en circuito semicerrado completándose en cinco casos con dehidrobenzperidol (100 mcg./Kg. de peso y fentanyl (4 mcg./Kg. de peso) lo que se apreciaba mejor en el cuadro V.

ANESTESIA

Agentes	Pacientes
Halothane, O ₂ , D.H.B.P. y fentanyl	2
Halothane, NO ₂ , O ₂ , D.H.B.P. y fentanyl	1
Halothane, NO ₂ y O ₂	1
Halothane y O ₂	14
Halothane, O ₂ y fentanyl	2
Total	21

CUADRO V

La ventilación pulmonar fue controlada manualmente en todos los casos, a una frecuencia de 15 a 25 veces por minuto y a una presión variable entre 15 y 20 cm. de agua. Los signos vitales fueron determinados de la manera usual dos minutos antes de iniciar el procedimiento anestésico y después a un intervalo de cinco minutos en promedio.

Análisis de los parámetros

Todos los registros y en especial las variaciones en el potencial de acción de la

actividad eléctrica de la unión neuromuscular, fueron sometidos al análisis estadístico por el Departamento de Bioestadística de la Unidad de Investigación del Centro Médico Nacional del I.M.S.S., y se determinó promedio aritmético, desviación y error estandar, prueba de "T" de Students y correlación de los valores significativos obtenidos.

RESULTADOS

A. Efectos cardiovasculares.

La tensión arterial y la frecuencia cardíaca, se conservaron estabilizadas tendiendo al incremento, más que a la depresión, lo que coincide con lo informado por Stoelting¹⁰ y Brown¹¹.

B. Efectos neuromusculares.

El uso del bromuro de pancuronio desde el inicio de la anestesia, para la realización de la intubación endotraqueal previa aplicación local en orofaringe de lidocaína al 10 por ciento, fue satisfactorio a la dosis óptima de 0.04 mg./Kg. de peso. A diferencia de las dosis recomendadas, en el rango de 0.08 mg./Kg. en el adulto, para la ejecución de la intubación, como es lo reportado por Lund y Stovner¹²; las dosis empleadas en este experimento, representan un 50 por ciento menos que las notificadas por estos autores.

Respecto al enfoque principal de este estudio, y que se refiere al grado de depresión del potencial de acción de la transmisión neuromuscular, las comparaciones estadísticamente significativas, expresando los valores absolutos obtenidos en milivoltios,

se aprecian claramente en los cuadros VI a X.

Valores absolutos en mV.			G.L.	Prueba "T" Students	"P"
Control	vs.	5	40	6.605	0.001
"	"	20	40	6.162	0.001
"	"	35	40	5.216	0.001
"	"	50	40	3.853	0.001
"	"	65	40	2.110	0.05

CUADRO VI

Valores absolutos en mV.			G.L.	Prueba "T" Students	"P"
5	vs.	50	40	2.873	0.01
"	"	65	40	2.904	0.01
"	"	80	26	3.429	0.005
"	"	95	24	2.684	0.01
"	"	110	23	2.275	0.025

CUADRO VII

Valores absolutos en mV.			G.L.	Prueba "T" Students	"P"
20	vs.	50	40	2.342	0.01
"	"	65	40	4.035	0.01
"	"	80	26	3.142	0.005
"	"	95	24	2.430	0.025
"	"	110	23	2.038	0.05

CUADRO VIII

Valores absolutos en mV.			G.L.	Prueba "T" Students	"P"
30	vs.	65	40	3.078	0.005
"	"	80	26	2.510	0.025

CUADRO IX

DETERMINACION ESTADISTICA DE LOS VALORES ABSOLUTOS EN MILIVOLTIOS

Tiempo	Prueba "T" Students	G.L.	"P"
5'	6.60	40	0.001
20'	6.16	40	0.001
35'	5.21	40	0.001
50'	3.85	40	0.001
65'	2.11	40	0.05
80'	1.13	26	N.S.
95'	1.33	24	N.S.
110'	1.50	13	N.S.

CUADRO X

La exposición de este tipo de estudios, que se encuentra influida por una gran variación biológica, ha implicado que la interpretación estadística más aceptada, sea la de expresar los valores absolutos en porcentajes, lo que se presenta en los cuadros XI a XV.

Valores absolutos en %			G.L.	Prueba "T" Students	"P"
Control	vs.	5	40	9.442	0.001
"	"	20	40	7.240	0.001
"	"	35	40	6.260	0.001
"	"	50	40	4.960	0.001

CUADRO XI

Valores absolutos en %			G.L.	Prueba "T" Students	"P"
5	vs.	50	40	—3.422	0.005
"	"	65	40	4.851	0.001
"	"	80	26	—3.622	0.005
"	"	95	24	—3.240	0.005
"	"	110	23	—3.358	0.005

CUADRO XII

Valores absolutos en %			G.L.	Prueba "T" Students	"P"
.20	vs.	50	40	—2.455	0.025
"	"	65	40	—3.860	0.001
"	"	80	26	—2.861	0.025
"	"	95	24	—2.515	0.025
"	"	110	23	—2.598	0.025

CUADRO XIII

Valores absolutos en %			G.L.	Prueba "T" Students	"P"
35	vs.	65	40	—2.896	0.01
"	"	80	26	—2.281	0.05
"	"	110	23	—2.153	0.05

CUADRO XIV

DETERMINACION ESTADISTICA DE LOS VALORES ABSOLUTOS EN PORCENTAJES

Tiempo	Prueba "T" Students	G.L.	"P"
5'	9.44	40	0.001
20'	7.24	40	0.001
35'	6.26	40	0.001
50'	4.96	40	0.001
65'	2.02	40	0.05
80'	1.00	26	N.S.
95'	1.20	20	N.S.
110'	0.08	23	N.S.

CUADRO XV

La peculiaridad observada en el análisis de estos resultados se pone de manifiesto al relacionar la respuesta de control, considerada como el 100 por ciento de la amplitud del potencial de acción de la placa neuromuscular producida, y el descenso de esta actividad vinculada al factor tiempo. Estas consecuencias lógicas de esperar, están de acuerdo a los reportes de la bibliografía existente al respecto; sin embargo, cabe señalar en la presente experiencia, que la acción miorrelajante del pancuronio a los

cinco minutos de haberse aplicado, aunque clínicamente se obtiene un grado satisfactorio de relajación, no implica una caída en el potencial de acción de la unión neuromuscular que sea equivalente a cero; así como también el hecho de que transcurridos 65 minutos de haberse administrado este relajante muscular, y si bien al valorar clínicamente al paciente, presenta una adecuada ventilación pulmonar espontánea, así como movimientos voluntarios adecuados, no significa que la transmisión neuromuscular se haya recuperada totalmente.

DISCUSIÓN

Los fármacos miorrelajantes, desde su introducción al campo de la medicina llevada al cabo por los famosos y conocidos trabajos clásicos de Claudio Bernard en 1850¹³, sobre la d-tubocurarina, han representado una gran ventaja en el desarrollo de las técnicas quirúrgicas actuales, y han facilitado la labor del anestesiólogo, al evitar que se tenga que aumentar la profundidad anestésica, con la finalidad de alcanzar una relajación muscular óptima.

Sin embargo, no obstante sus grandes ventajas en la medicina moderna, estos fármacos no se encuentran exentos de efectos colaterales indeseables, unos con mayor severidad que otros (cuadro XVI), lo que ha impulsado a los investigadores a continuar en la búsqueda del bloqueador neuromuscular ideal, que sería aquel cuya acción farmacodinámica estuviera limitada a la exclusiva depresión o bloqueo del potencial de acción de la transmisión neuromuscular, sin repercusiones en los demás sistemas y aparatos que integran la compleja unidad orgánica del ser humano.

Relajantes musculares	Efectos secundarios
D-Tubocurarina	Hipotensión Bradicardia Broncoespasmo
Gallamina	Taquicardia Hipertensión
Succinilcolina	Arritmias Paro cardíaco Aumento de tensión ocular
Pancuronio	Aumento de hemorragia capilar Arritmias ventriculares

CUADRO XVI

Con base en estos razonamientos, Hewit y Savage⁸, en 1967, nos presentan el bromuro de pancuronio, un nuevo bloqueador neuromuscular no despolarizante que se había reportado libre de efectos colaterales indeseables, sin que esto se haya podido comprobar. Este nuevo fármaco se caracteriza de los demás relajantes, en que su estructura química se halla constituida por un núcleo esteroide en el que se encuentran integrados dos grupos amoniocuaternarios.

Los efectos hemodinámicos del pancuronio, corroborados por las observaciones clínicas del presente estudio, se han distinguido por el incremento de la frecuencia cardíaca y subsecuentemente la presión arterial media y del gasto cardíaco, como resultado de su acción vagolítica cardíaca y al hecho de carecer de actividad liberadora de histamina, además de no producir bloqueo ganglionar significativo como lo habían informado Stoelting¹⁰, Dobkin¹⁴, Brown¹¹, Bonta¹⁵, quienes concluyeron que este relajante muscular posee efectos estabilizadores y adecuados en el aparato cardiovascular.

La depresión del potencial de la transmisión neuromuscular, inducida por el pancuronio y determinada en los registros electromiográficos realizados en este estudio, infiere que:

a. La consecución de una relajación muscular apropiada desde el punto de vista clínico, no implica necesariamente que la interrupción de este potencial de acción sea completo, sino que alcanzando un 75 a 80 por ciento de su depresión en relación con su amplitud inicial, es idóneo. Como se señaló en los resultados obtenidos, a los cinco minutos de haber iniciado la aplicación del pancuronio, la actividad eléctrica en esta unión mioneural fue sólo de 20 a 25 por ciento, en relación con el control.

b. Otro aspecto importante que cabe señalar, es el relacionado con la eficacia muscular clínica observada, que se puede juzgar aceptable en lo concerniente a la actividad de los músculos respiratorios y a la presencia de reflejos laringotraqueales, lo que generalmente permite el traslado del paciente, una vez terminada la cirugía, del quirófano a la sala de recuperación. Por los hallazgos en este experimento, debemos enfatizar que, a pesar de que se aprecien los datos clínicos ya señalados, no significa que a nivel molecular de la transmisión mioneural, ésta se haya restablecido en su totalidad, como usualmente se cree. En este estudio se demuestra que el potencial de acción de esta transmisión de membrana recobra su normalidad con el tiempo, pero que el bloqueo persiste en proporción de 15 a 20 por ciento, por lo que cabe la posibilidad de que este bloqueo parcial de la unidad mioneural, se incremente por el mismo remanente del agente anestésico, que

como el halothano, hoy en día el de mayor uso, potencializa la acción del pancuronio según lo señalado por Bonta en 1968¹⁵. La acidosis resultante de la alteración de la regulación ácido-base, también incrementa los efectos de este miorrelajante. Existen otros factores que afectan la magnitud de acción y duración de los agentes bloqueadores neuromusculares y en algunos casos tales elementos pueden favorecer un aumento hasta diez veces mayor en la acción de un relajante, según lo emitido por Foldes en 1959¹⁶.

En relación con el bloqueo de la transmisión mioneural, las teorías clásicas más comúnmente conocidas y aceptadas, basan su clasificación en investigaciones del efecto fisiológico y farmacológico de los bloqueadores neuromusculares, exclusivamente a nivel de la membrana postsináptica donde se encuentran localizados los receptores colinérgicos, y se le ha dado poca atención al papel que desempeña en la dinámica de la liberación del transmisor en la porción terminal nerviosa a nivel presináptico, a pesar de los estudios realizados por Langley desde 1915¹⁷, quien enfatiza el papel principal de la terminal nerviosa en la farmacología de la placa mioneural. Esta teoría se vio apoyada por Masland y Wigton en el año de 1940¹⁸, y recientemente por Riker¹⁹, Standaer²⁰ y Galindo²¹, quienes consideran a la terminal del nervio motor como un sitio vulnerable a la acción de los fármacos, apoyándose en:

a. Anatómicamente, a través de estudios histológicos con el microscopio electrónico, se ha comprobado la falta de vaina de mielina a este nivel.

b. La teoría cuántica sobre la liberación

del mediador químico: la acetilcolina, que se ve afectada en su síntesis, y en la cantidad misma liberada en el hueco, cueva o espacio sináptico.

Estos hechos han conducido a una controversia entre los proponentes de los receptores colinérgicos como el principal sitio de acción, y aquellos que proponen la terminal del nervio motor; esto según lo expone Galindo²¹, se basa en que los métodos de investigación difieren considerablemente unos de otros.

Con base en las controversias, sobre el mecanismo real de la depresión de la actividad eléctrica de la transmisión mioneural, y en los resultados obtenidos en el presente estudio electromiográfico, se puntualiza como más sobresaliente la acción del pancuronio al favorecer que persista un bloqueo residual, el que debemos tener en mente para seguridad de nuestros pacientes. No podemos atribuir tales hechos a un solo sitio de acción de este fármaco a nivel del enlace neuromuscular, sino que, deben de ser varios los procesos cuyos mecanismos no son aún bien conocidos, pero que probablemente, la prolongación en la recuperación de este potencial sea debida a cambios en la permeabilidad iónica de las membranas tanto nerviosa como muscular.

CONCLUSIONES

Del presente estudio se puede concluir:

1. El bromuro de pancuronio no posee un efecto depresor en el sistema cardiovascular, valorado a través de la tensión arterial y frecuencia cardíaca de estos casos clínicos.

2. Se corrobora el descenso de la actividad de la transmisión neuromuscular.

3. El efecto miorrelajante del pancuronio inmediato a su administración no denota que la transmisión neuromuscular esté bloqueada por completo; aunque clínicamente es aceptable.

4. Hay que insistir en el hecho de que, aunque clínicamente el paciente presente una ventilación pulmonar adecuada y actividad muscular voluntaria aceptable, no se debe olvidar que la transmisión neuromuscular no se encuentra totalmente recuperada, y que esto se logra a mayor tiempo.

5. Existe una "desensibilización" de la actividad muscular y la evidencia de que también ocurre en forma indirecta en la porción del nervio terminal.

6. Se enuncian los probables mecanismos por los cuales a nivel molecular, la recuperación de la transmisión neuromuscular no es total:

a) Por cambios en la permeabilidad iónica de la membrana.

b) Por una ocupación remanente de los receptores colinérgicos.

c) La depresión de este potencial de acción se encuentra supeditada *per se* al agente anestésico general empleado por inhalación (halothano).

RESUMEN

Se valoran los efectos del bromuro de pancuronio sobre el potencial de acción de la unión neuromuscular en 21 pacientes bajo anestesia general, mediante el registro electromiográfico Myocather III (Alvar), y estimulación con el estimulador Neurovar con enlace H.F., y se describe la técnica seguida.

Se pone de manifiesto a través de los registros electromiográficos, que clínicamente el paciente presenta una ventilación pulmonar adecuada, así como una actividad muscular voluntaria satisfactoria. Sin embargo, a nivel molecular de la unión mio-neural el potencial de acción, exponente de la actividad transmisora, no se encuentra recuperado en su amplitud total; en contra a lo que generalmente se admite.

BIBLIOGRAFIA

1. BURNS, B.D., y PATON, W.D.M.: *Depolarization of motor endplate by decamethonium and acetylcholine*. J. Physiol. 115: 41, 1951.
2. THESLEFF, S.: *Effects of acetylcholine, decamethonium and succinylcholine on neuromuscular transmission in rat*. Acta Physiol. Scand. 34: 386, 1955.
3. EVERETT, A.J.; LOWE, L.A., y WILKINSON, S.: *Chemical Communications*. 1970, pág. 1020.
4. HUBBARD, J.I.; WILSON, D.F., y MIYAMOTO, M.: *Reduction of transmitter release by D-Tubocurarine*. Nature 223: 531, 1969.
5. GALINDO, A.: *Prejunctional effect of curare: its relative importance*. J. Neurophysiol. 34: 289, 1971.
6. FLACKE, W.; KATZ, R.L.; FLACKE, J.W., y ALPER, M.H.: *Germine diacetate as an antagonist of depolarizing and nondepolarizing neuromuscular blocking agents in man*. Anesthesiol. 29: 850, 1968.
7. STANDAERT, F.G., y DETWILER, P.B.: *The neuromuscular pharmacology of germine-3-acetate and germine -3,16-diacetate*. J. Pharmacol. Exp. Ther. 171: 223, 1970.

8. BUCKETT, W.R.; HEWITT, C.L., y SAVAGE, D. S.: *Potent steroidal neuromuscular blocking agents*. 3er. Ed. Inter. Meeting of Chemic Therapeutique Abstract in Clinical Therapeutic 11: 186, 1967.
9. GERGIS, S.D.; DRETCHEN, K.L., y SOKOLL, M. D.: *The effect of neuromuscular blocking agents on acetylcholine release*. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 138: 693, 1971.
10. ROBERT K., y STOELTING, M.D.: *The hemodynamic effects of pancuronium and d-tubocurarine in anesthetized patients*. Anesthesiol. 36: 612, 1972.
11. BROWN, E.M.; SMILLER, B. C., y PLAZA, J.A.: *Cardiovascular effects of pancuronium*. Anesthesiol. 38: 597, 1973.
12. LUND, J., y STOVNER, I.: *Dose response curves for tubocurarine alcuronium and pancuronium*. Acta Anesth. Scand. Suppl. 37: 238, 1970.
13. BERNARD, D.: *Analyse physiologique des proprietes des systemes muxculaire it nerveux au mover du curare*. C.R. Acad. Sci. (Paris). 43: 825, 1856.
14. DOBKIN, A.B.; EVERS, W., y GHANCONI, S.: *Pancuronium bromide (Panulon) evaluation of its clinical pharmacology*. Can. Anesth. Soc. J. 18: 512, 1971.
15. BONTA, I.L.; GOORISSEN, E.M., y DERKX, F. H.: *Pharmacological interaction between pancuronium bromide and anesthetics*. Evr. I. Pharmacol. 4: 83, 1968.
16. FOLDES, F.F.: *Factors wich alter the effects of muscle relaxantes*. Anesthesiol. 20: 464, 1959.
17. LONGLEY, J.N., y KATO, T.: *The physiological action of physostigmine and its action on denervated skeletal muscle*. J. Physiol. (Lond.). 49: 410, 1915.
18. MASLAND, R.L., y WISTON, R.S.: *Nerve activity accompanying fasciculation produced by prostigmin*. J. Neurophysiol. 3: 269, 1940.
19. RIKER, W.F. JR.: *Pharmacologic considerations in a re-evaluation of the neuromuscular synape*. Arch. Neurol. 3: 488, 1960.
20. STANDAERT, F.G.: *The action of d-tubocurarine on the motor nerve terminal*. J. Pharmacol. Exp. Ther. 143: 181, 1964.
21. GALINDO, A.: *The role of prejunctional effects in myoneural transmission*. Anesthesiol. 36: 598, 1972.