

DEPRESION CARDIOVASCULAR POR BROMURO DE PANCURONIO EN EL NEONATO (Reporte de un caso)

*SERGIO AYALA-SANDOVAL

RESUMEN

La respuesta farmacológica durante el periodo neonatal varía en forma considerable, ya que existe una sensibilidad importante. Esto es debido a las características anatómicas, bioquímicas y otros factores tanto metabólicos como farmacológicos. Se presenta un caso en el cual debido a las modificaciones que ocurren en la unión neuromuscular en respuesta a la sobredosificación de bromuro de pancuronio, su interacción a nivel de los receptores con antibióticos aminoglicósidos (Gentamicina). Como respuesta paradójica el paciente cursó con bradicardia, hipotensión y choque. Esta respuesta ya se ha reportado así como su terapéutica.

Palabras clave: Recién nacido: Anestesia, relajantes musculares no despolarizantes: complicaciones.

SUMMARY

Pharmacological response during neonatal period, has a wide variation by the important sensibility of the anatomic, biochemical, metabolic and pharmacological factors. This paper reports a case of a newborn in which by the changes in the neuromuscular junction, in response to pancuronium bromide overdose, the interaction with antibiotics (Gentamicine) presents bradycardia, hypotension and shock. This paradoxical response had been reported and also the therapeutic.

Key words: New Born: Anesthesia, muscular relaxants: complications.

La respuesta ante los relajantes musculares varía en forma considerable durante el periodo neonatal; existe una sensibilidad importante, la cual va disminuyendo los primeros meses de vida.¹⁻³ Esto es debido a las diferencias estructurales y bioquímicas; así, como a las modificaciones que ocurren en la unión neuromuscular. En el recién nacido, aún no existe una relación precisa entre la terminación nerviosa y la fibrilla muscular;^{4, 5} por otra parte hay una proporción difusa en la distribución de receptores acetilcolínicos en la membrana post-sináptica,^{6, 7} con una vida media breve y con unos conductos iónicos con una cinética de apertura y cierre más lenta, así como una capacidad limitada para movilizar y liberar acetilcolina, siendo menor la magnitud de des-

polarización en la placa neuromuscular terminal después de estimulación nerviosa.

Los receptores adrenérgicos se desarrollan, alcanzando su madurez durante la vida fetal y responden ante una estimulación simpaticomimética directa tras el nacimiento. Los mecanismos transmisores que se requieren para la captación, almacenamiento y metabolismo de los mismos es deficiente durante algún tiempo, que suele ser durante las primeras dos o tres semanas de la vida. En los prematuros las respuestas simpáticas pueden ser inmaduras.

La administración de bromuro de pancuronio es seguida por un aumento de la frecuencia cardíaca y de la tensión arterial; esto debido a su acción vagolítica. Bon-

*Médico Jefe.

Trabajo elaborado en el Departamento de Anestesiología. Hospital General de Zona No. 1 "Gabriel Mancera".

Recibido para publicación: 20 de febrero de 1989. Aceptado para publicación: 6 de marzo de 1989.

Sobretiros: Sergio Ayala-Sandoval.

ta y cols. manifiestan que esta repercusión clínica se manifiesta en todas las edades y en animales de experimentación.⁸⁻¹¹ Este aumento sugiere que el bromuro de pancuronio incrementa la actividad simpática y liberación de catecolaminas.^{12, 13} Gertel y cols.¹⁴ han sugerido que los efectos del pancuronio pueden estar relacionados al aumento del tono simpático y a la elevación del bióxido de carbono que secundariamente afectan el gasto cardíaco. Cabal y cols.³⁵ encontraron incremento de la norepinefrina a los 30 minutos posteriores a la administración de bromuro de pancuronio de 950 pg/ml hasta 3419 pg/ml, lo cual fue altamente significativo. Simultáneamente los valores de epinefrina se incrementaron de 35 a 199 pg/ml, la tensión arterial inició su incremento a los 5 minutos posteriores a la administración de bromuro de pancuronio, estos valores permanecieron altos durante 50 minutos, en este estudio la muestra reportada por Cabal consistió en 7 lactantes menores y las dosificaciones empleadas fueron de 0.05 a 0.10 mg/kg.

Los efectos esperados posteriores a la aplicación de bromuro de pancuronio son inotrópicos positivos, sin embargo se han reportado efectos contrarios (hipotensión, bradicardia) que han llegado al estado de choque. En nuestra experiencia hemos encontrado estos datos en el paciente neonato al cual se le ha sobredosificado, y en neonatos a los cuales se les ha mantenido en forma prolongada con este relajante muscular.

CASO CLINICO

Recién nacido, masculino de 3/30, producto del tercer embarazo el que cursó sin complicaciones, al término del mismo se obtuvo producto por parto eutócico atendido en unidad hospitalaria; fue calificado con Apgar de 8 al minuto y 9 a los cinco minutos, con talla de 52 cms. y peso de 3,400 grs. Padecimiento actual: ingresa con diagnóstico de enfermedad e Hirschprung vs ileo meconial, por presentar desde las 28 horas del nacimiento, distensión abdominal en aumento, vómito de contenido gastro-biliar y rechazo de alimentos. A su ingreso se le encontró distendido, con discreta hipoventilación pulmonar bilateral y con cambios de coloración periumbilical. Las radiografías realizadas en posición erecta muestran niveles líquidos característicos de obstrucción intestinal baja, la Rx de tórax corrobora hipoventilación basal. Los exámenes de laboratorio reportan Hb 19.4 gr, Ht 61, leucocitos 1800, grupo sanguíneo O, Rh positivo, plaquetas normales. Se inició tratamiento con gentamicina 9 miligramos por vía endovenosa.

Con diagnóstico de síndrome de oclusión intestinal secundario a enfermedad de Hirschprung se decide laparotomía exploradora y colostomía. A su ingreso a quirófano la signología vital registrada fue: F.C. 140/min, P.A.S. 50 mm Hg. Temperatura 36.1°C, se

consideró riesgo anestésico quirúrgico como U II B y se planea anestesia general inhalatoria.

Técnica anestésica: Previa a la anestesia se aplicaron 35 microgramos de sulfato de atropina por vía endovenosa, inducción; inhalatoria con halotano en concentraciones crecientes hasta 2% y oxígeno al 100% por medio de sistema de reinhalación parcial de CO₂ (Bain), laringoscopia e intubación orotraqueal con sonda Trokar número 14, el mantenimiento anestésico con halotano en concentraciones que varían entre 2.5 y 0.5% en oxígeno al 100%, la respiración fue controlada manualmente, se aplicó además 1 miligramo de bromuro de pancuronio al momento de iniciar la cirugía. El monitoreo transanestésico se efectuó con estetoscopio precordial, manómetro anerode, cardioscopio en DII y telertermómetro, el paciente fue colocado sobre un colchón termohidráulico. La F.C. varió entre 140 y 120 por minuto, no se presentaron trastornos del ritmo, ni modificaciones significativas de la tensión arterial. En el transanestésico se administraron soluciones mixtas a razón de 8 ml/k/h. El tiempo anestésico fue de 2 horas 35 minutos. Al término de la intervención fue calificado con Aldrete de 3, quince minutos después y aún con el paciente intubado y ventilado con O₂ al 100% presentó bradicardia de 70 por minuto, durante aproximadamente 2 minutos, la que se corrigió ventilando adecuadamente, se decide enviarlo a la Unidad de cuidados intensivos neonatales, se le traslada con ventilación asistida por medio de Ambu, a su ingreso se le aprecia hiporeactivo, cianótico, sin automatismo respiratorio, bien hidratado con tendencia a la bradicardia 82 por minuto e hipotensión 30 mm Hg de sistólica, oligúrico, con pobre respuesta a estímulos, reflejos primarios y osteotendinosos abolidos, atónico y con hipoventilación pulmonar izquierda, la Rx de tórax mostró atelectasia izquierda, la que se resolvió retirando 1.5 cms el tubo traqueal. La determinación de gases en sangre mostró alcalosis respiratoria, catorce horas después evoluciona con mejoría neurológica, movimientos espontáneos inclusive automatismo respiratorio aunque ineficaz, pupilas con tendencia a la miosis y corrección del estado de choque. La impresión diagnóstica fue sobredosificación de bromuro de pancuronio, posteriormente la ventilación se tornó suficiente y se extuba sin complicaciones 18 horas después de iniciado el procedimiento anestésico la evolución se considera satisfactoria y es egresado de la unidad 14 días después de su ingreso.

DISCUSION

Las características individuales de los pacientes y de las drogas neuromusculares que interfieren en la función motora voluntaria pueden tener su sitio de acción en cualquier nivel del trayecto de la vía que va de la corteza cerebral a la unión neuromuscular, sin embar-

go, existen fármacos más específicos y potentes que ejercen su efecto en esta sinapsis; estos son los relajantes musculares depolarizantes y no depolarizantes.

Los relajantes no depolarizantes bloquean la transmisión al unirse a los sitios de acción de la acetilcolina, en receptores postsinápticos sin estimular la apertura de los conductos. Si la droga ocupa una cantidad suficiente de receptores, la depolarización de la placa terminal alcanza en nivel umbral y no despertará contracción muscular. Las moléculas de acetilcolina deben ligarse a ambos sitios en el receptor para que se abran los conductos,^{15, 16} así como una molécula del relajante muscular compite eficazmente con dos moléculas de este neurotransmisor. La unión de estas drogas con el receptor es reversible de tal forma que por acción de masas al final una cantidad de acetilcolina suficiente anulará los efectos del fármaco. Esta es la base del empleo de antagonistas de la acetilcolinesterasa para revertir los efectos de los bloqueadores neuromusculares no depolarizantes.¹⁷

La transmisión sináptica es del tipo "todo o nada", la sinapsis bloqueada depende de la concentración del relajante muscular en la misma y de la frecuencia de estimulación nerviosa.¹⁸ El empleo continuo de relajantes musculares pueden agotar el aporte de acetilcolina en la terminación nerviosa provocando clínicamente un detrimento con incapacidad del paciente para la restauración de la contracción muscular.⁴ También con grandes concentraciones del miorelajante los efectos no competitivos contribuyen a las acciones antes mencionadas. Así también estas drogas pueden penetrar en el complejo receptor-conducto y evitar el paso de iones o hacer que el receptor no reaccione, incluso si la acetilcolina se liga a los sitios receptores. La contribución de estos fenómenos en los aspectos cualitativos y cuantitativos del bloqueo tipo no depolarizante varía de un paciente a otro.¹⁹

En el recién nacido existen diferencias importantes en las respuestas a los relajantes musculares, esto puede resumirse en los siguientes factores: por las características de inmadurez de la placa mioneural, de la farmacodinamia y farmacocinética, en respuesta a relajantes musculares (bromuro de pancuronio), e interacciones farmacológicas.

Primeramente, el nervio motor se arboriza extensamente para hacer contacto con muchas fibrillas, sea cual sea el tipo de músculo, una fibrilla muscular pertenece a varias unidades motoras y hace contacto con los axones de varios nervios motores. Toda la superficie combinada de las uniones neuromusculares inmaduras es menor que la que existe en el tejido maduro con receptores distribuidos en forma difusa en la placa terminal y en toda la membrana muscular,²⁰ siendo diferentes a los que se encuentran en la unión neuromuscular,

su vida media es breve, la distribución de estos receptores ocurre conforme madura el organismo, siendo estimulada por alguna sustancia trófica u otra influencia producida por el nervio motor conforme aumenta la actividad muscular en la vida postnatal.⁴ El ritmo con el cual se cierran los conductos después de estimulación por acetilcolina es unas tres veces más lento en el neonato.²¹ La liberación y movilización de la acetilcolina desde la terminación nerviosa está disminuida particularmente en prematuros menores de 32 semanas de gestación.^{22, 23} Existen otras diferencias fisiológicas como son los comportamientos de agua corporal, función renal que conllevan consecuencias importantes en el empleo de los relajantes musculares.

Respecto a la farmacocinética, los bloqueadores neuromusculares no depolarizantes se absorben poco por vía gastrointestinal; en pH fisiológico están ionizados, con carga positiva y son solubles en agua,²⁴ por tales razones no penetran en cantidades en membranas lipofílicas y permanecen en los compartimientos plasmáticos y extracelulares. La gran hidrosolubilidad limita su captación por los hepatocitos para metabolismo y estimula su excreción por filtración glomerular. Aún estando ionizados los miorelajantes por vía endovenosa pasan al líquido cefalorraquídeo en pequeñas cantidades.

Los relajantes neuromusculares se ligan a las proteínas séricas en diversa magnitud,²⁵ así la DTC el 40% (16% albúmina y 24% globulinas). El grado de la ligadura del pancuronio a las proteínas es un punto de controversia, pero es probable que haya unión en grado significativo. Por los motivos señalados la menor concentración de proteínas séricas en el periodo neonatal (y quizás la alteración en la avidéz por la unión) debe hacer que aumente la cantidad del fármaco libre para las interacciones con receptores.²⁶

La principal vía de excreción de los relajantes es la orina pero la DTC y el pancuronio están parcialmente metabolizados. En el adulto en promedio 45% de una dosis intravenosa se excreta sin cambios por la orina en término de 24 horas. Por bilis se excretan aun cantidades menores y el resto es metabolizado en productos desalquilados. La filtración glomerular se encuentra disminuida en todos los neonatos y por ello la vida media del fármaco tiende a prolongarse.²⁷ Es posible que en tales circunstancias el restablecimiento después de parálisis dependa de la redistribución del fármaco en otros tejidos y en el agua extracelular. En promedio 40% de una dosis de pancuronio es excretada sin cambios por la orina y 6% se excreta por bilis.²⁸ El resto del medicamento se metaboliza a 3-OH pancuronio y otros metabolitos que son farmacológicamente activos y que también se eliminan por bilis y orina.

Después de una dosis intravenosa el relajante a nivel

plasmático se elimina en dos fases. Una fase rápida inicial (con una vida media de unos 6 minutos), seguida de otra más lenta durante la cual se redistribuye a compartimientos menos vascularizados (vida media de unos 45 minutos).²⁵ Los datos obtenidos en neonatos anestesiados sugieren que la eliminación es menor que en adultos y que el volumen de distribución es mayor.²⁷ Por la razón expuesta la dosis necesaria para lograr parálisis muscular debe ser menor en neonatos, en especial después de dosis repetidas. Persiste la controversia respecto a la sensibilidad de la unión neuromuscular en el neonato y los bloqueadores neuromusculares.^{21, 26, 28, 29} Así Fisher sugiere que la unión neuromuscular del neonato es más sensible al bloqueo,²⁷ la concentración plasmática "constante" culmina en una depresión de 50% de la función neuromuscular en el neonato que es significativamente menor en los niños de mayor edad y en adultos. Por tal razón, la dosis necesaria no debe diferir con la edad (aunque es posible que la unión neuromuscular sea más sensible en neonatos), por el mayor volumen de distribución.

Goudsouzian³⁰ ha demostrado en neonatos que la respuesta a una dosis intravenosa de bromuro de pancuronio es similar a la que provoca la DTC, sin diferencias en las curvas de dosis respuesta entre los niños más pequeños y otros de mayor edad, sin embargo, como dato sorpresivo, sus resultados sugieren que los niños pueden requerir más pancuronio que los adultos para lograr el mismo grado de parálisis muscular. A diferencia de ello Bennett demostró que los neonatos muestran mayor sensibilidad al pancuronio y presentan apnea en dosis que no producirían efecto alguno en muchos adultos.³¹ Recientemente Goudsouzian al administrar pancuronio en 33 lactantes en estado crítico de 2 a 16 días de vida no mostró diferencia alguna en las dosis necesarias de pancuronio en comparación con otros más maduros. Sin embargo se advirtió notable variabilidad en la dosis diaria de pancuronio que ellos requirieron y fue más difícil revertir el bloqueo neuromuscular en los niños más inmaduros. Una vez más, pensaron que sus datos confirmaban la ausencia de cualquier sensibilidad extraordinaria de la placa neuromuscular neonatal al bloqueo con pancuronio. Sin embargo, los niveles plasmáticos de pancuronio no fueron señalados en este estudio.

Existen otros factores tanto metabólicos como fármacos que influyen en la respuesta de los neonatos a los relajantes musculares.²⁹ Entre los medicamentos que se deben tomar en consideración están el magnesio y los antibióticos (aminoglicósidos y polimixina b) que tienen la mayor capacidad de generar complicaciones si se usan junto con los miorelajantes, dichos agentes compiten con el desplazamiento presináptico del calcio al anterior de la terminal axónica que es necesario para la liberación de acetilcolina, solos dichos fármacos posible-

mente no causen bloqueo notable pero asociados prolongan en forma importante el efecto de la relajación.

No obstante la aparición de nuevos relajantes musculares, el bromuro de pancuronio sigue teniendo utilidad en neonatos tanto en anestesiología como en otras áreas médicas por la preocupación relacionada con la ventilación mecánica, barotrauma, hemorragia intraventricular y más recientemente con respuestas "paradójicas" de depresión cardiovascular con hipotensión arterial, bradicardia y choque. El empleo del bromuro de pancuronio en neonatos que necesitan aporte de oxígeno suplementario es menor y con mínima lesión traumática a la vía respiratoria, menos posibilidad de presentar neumotórax.

Neonatos inducidos y controlados con pancuronio amortiguan las variaciones en el incremento de la presión intracraneal en comparación con la elevación que ocurre cuando se intuban estos niños sin relajación que presentan problemas de mecánica por "forcejeo" que se observa a menudo. Así las alteraciones concomitantes en frecuencia cardíaca, oxigenación y presión intracraneal son mínimas.³² Por otra parte, el pancuronio ha disminuido la incidencia de hemorragia intraventricular en unidades de cuidados intensivos neonatales,³³ mientras que en el prematuro su uso puede ser inadecuado porque no hay una autorregulación del flujo sanguíneo cerebral adecuado.

Entre los riesgos que puede presentar el uso del pancuronio esta la hipoventilación e hipoxia inadvertidas. Runkle y VanCalari,³⁴ advirtieron una disminución de oxigenación en el 33% de sus pacientes con síndrome de membrana hialina, no hubo cambios en la presión arterial pero sí aumento de la frecuencia cardíaca. VanCalari encontró incremento en la incidencia de hemorragia intraventricular postulando que podía ser el resultado de un aumento de la presión intrapleurales con interferencia secundaria del retorno venoso del flujo sanguíneo de la cabeza. Se ha sugerido que el incremento en la presión arterial sistémica que aparece con el pancuronio influye en la patología de tal alteración.

Cabal demostró incrementos en la presión arterial, frecuentemente cardíaca y de las concentraciones sanguíneas de noradrenalina y adrenalina;³⁵ por otra parte existen otros fármacos además del pancuronio capaces de movilizar estos neurotransmisores, tanto de depósitos centrales como de periféricos, así como el pancuronio administrado en periodos prolongados o sobredosificado en neonatos con reserva disminuida ha provocado efectos adversos de hipotensión, bradicardia y choque. Podríamos considerar como un factor concomitante la depleción de catecolaminas a los componentes mencionados previamente en el recién nacido.

REFERENCIAS

1. STEAD A L. *The response of the newborn infant to muscle relaxants.* Br J Anaesth 1955; 27:124-130.
2. LIM H S, DAVENPORT H T, ROBSON J G. *The response of infants and children to muscle relaxants.* Anesthesiology 1964; 25:164-168.
3. COOK D R, FISCHER C G. *Neuromuscular blocking effects of succinylcholine in infants and children.* Anesthesiology 1975; 42:662-665.
4. BROWN M C, JANSEN J K S, VAN ESSEN D. *Polyneural innervation of skeletal muscles in newborn rats and its elimination during maturation.* J Physiol 1976; 261:387-422.
5. CARRY M R, MORITA M. *Structure and morphogenesis of the neuromuscular junction, Chap 2 in The Neuromuscular Junction.* Brumback R A, Gerst J (ed) Mount Kisco, New York, Futura Publishing, 1984, pp 25-64.
6. GOUDSOUZIAN N G, STANDAERT F G. *The infant and the myoneural junction.* Anesth Analg 1986; 65:1208-1217.
7. STEINBACH J H. *Developmental changes in acetylcholine receptor aggregates at rat skeletal neuromuscular.* Dev Biol 1981; 84:267-276.
8. BONTA I L, GOORISSEN E M, DERK F H. *Pharmacological interaction between pancuronium bromide and anaesthetics.* Eur J Pharmacol 1968; 4:83.
9. LIPPMAN M, ROGOFF F C. *Clinical experience with pancuronium bromide in children.* Anesth Analg 1974; 53:684.
10. KELMAN C R, KENNEDY B R. *Cardiovascular effects of pancuronium in anesthetized man.* Br J Anaesth 1971; 43:335.
11. SEEDO R F, CHAMBERLAIN J H. *Myocardial stimulation by pancuronium bromide.* Br J Anaesth 1977; 49:401.
12. SAXENA P R, BONTA I L. *Specific blockade of cardiac muscarinic receptors in pancuronium bromide.* Arch Int Pharmacodyn Ther 1971; 189:410.
13. NANA A, CARDEN E, DAMOROS M. *Blood catecholamine changes after pancuronium.* Acta Anesthesiol Scand 1973; 17:83.
14. GERTEL M, FOX G S, RABON F L. *The cardiovascular effects of pancuronium bromide during halothane anesthesia.* Can Anaesth Soc J 1972; 19:599.
15. HUBBARD J I, WILSON D F. *Neuromuscular transmission in a mammalian preparation in the absence of blocking drugs and effect of D-tubocurarine.* J Physiol 1973; 228:307-325.
16. NEMBIG R R, BOYD N D, COHEN J B. *The conformations of Torpedo acetylcholine associated with ion transport and desensitization.* Biochemistry 1982; 21:3460-3464.
17. DURANT N N. *The Physiology of Neuromuscular Transmission in Muscle Relaxants. Basic and Clinical Aspects.* Katz RI (ed). Orlando Florida, Grune & Stratton, 1985.
18. STANEK A, HEYDUK J, STANEK G. *Tetanic fade and posttetanic tension in the absence of neuromuscular blocking agents in anesthetized man.* Anesth Analg 1978; 57:102-107.
19. STANDAERT F G. *Pharmacology of the neuromuscular junction. The Neuromuscular Junction.* In Brumback R A, Gerst J (ed) Mount Kisco, N.Y. Futura Publishing 1984, pp 121-202.
20. DENNIS M J, ZISKIND-CONHAIM L, HASSIS A J. *Development of neuromuscular junctions in rat embryos.* Dev Biol 1981; 81:226-279.
21. GOUDSOUZIAN N G, STANDAERT F G. *The infant and myoneural junction.* Anesth Analg 1986; 65:1208-1217.
22. CHURCHILL-DAVIDSON H C, WISE R P. *Neuromuscular transmission in the newborn infant.* Anesthesiology 1963; 24:271-278.
23. GOUDSOUZIAN N G. *Maturation of neuromuscular transmission in the infant.* Br J Anaesth 1980; 52:205-214.
24. TAYLOR P. *Neuromuscular blocking agents.* In Gilman A G, Goodman L S, Rall T W (eds): Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, Ed 7 New York, Macmillan, 1985.
25. RAMZAN M J, SOMOGYI A A, WALKER J S. *Clinical pharmacokinetics of the non depolarising muscle relaxants.* Clin Pharmacokinet 1981; 6:25-60.
26. COOK D R. *Muscle relaxants in infants and children.* Anesth Analg 1981; 60:335-343.
27. FISHER D M, O'KEEFE C, STANSK D R. *Pharmacokinetics and pharmacodynamics of D-Tubocurarine in infants, children and adults.* Anesthesiology 1982; 57:203-208.
28. LONG G, BACHMAN L. *Neuromuscular blockade by D-Tubocurarine in children.* Anesthesiology 1967; 28:723-729.
29. NUGENT S K, LARAVUSO R, ROGERS M C. *Pharmacology and use of muscle relaxants in infants and children.* J Pediatr 1979; 41:95-98.
30. GOUDSOUZIAN N G, RYAN J F, SAVARESE V V. *The neuromuscular effects of pancuronium in infants and children.* Anesthesiology 1974; 41:95-98.
31. BENNETT E J, RAMAMURTHY S, DALAL F Y, SALEM M M. *Pancuronium and the neonate.* Br J Anaesth 1975; 47:75-80.
32. KELLY M A, FINER N N. *Nasotracheal intubation in the neonate: Physiologic responses and effects of atropine and pancuronium.* J Pediatric J 1984; 105:303-309.
33. PERLMAN J M, GOODMAN S, KREUSSER K L. *Reduction in intraventricular hemorrhage by elimination of fluctuating cerebral blood-flow velocity in preterm infants with respiratory distress syndrome.* N Engl J Med 1985; 312:1353-1357.
34. RUNKLE B, BANCALARI E. *Acute cardiopulmonary effects of pancuronium bromide in mechanically ventilated newborn infants.* J Pediatric 1984; 104:614-618.
35. CABAL L A, SIASSI B, ARTAL R, GONZALEZ F, HODMAN J, PLAGSTEK C. *Cardiovascular and catecholamine changes after administration of pancuronium in Distressed Neonates.* Pediatrics 1985; 75:284-287.
36. STARK A R, BASCOM R, FRANTS I D. *Muscle relaxation in mechanically ventilated infants.* J Pediatr 1979; 94:439-443.
37. MCINTOSH N. *Hypotension associated with pancuronium use in the newborn.* The Lancet 1985; 8:279.