



11202

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO E
INVESTIGACIÓN
HOSPITAL CENTRAL SUR DE ALTA ESPECIALIDAD
PETROLEOS MEXICANOS

“INICIO DE ACCIÓN, CONDICIONES DE INTUBACIÓN Y RECUPERACIÓN DEL BLOQUEO NEUROMUSCULAR DEL VECURONIO (LEMERY) VS. VECURONIO (ORGANON)”

TESIS DE POSTGRADO

PARA OBTENER EL TÍTULO DE LA
ESPECIALIDAD EN ANESTESIOLOGÍA
PRESENTA:
DR. RAFAEL RENATO SUSUNAGA HOPE

TUTOR DE TESIS:
DR. JOSÉ LUIS MARTÍNEZ GÓMEZ

ASESOR DE TESIS:
DR. JOSÉ MARTÍN RICARDO BERTADO HERNÁNDEZ





Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Inicio de Acción, condiciones de Intubación y Recuperación del Bloqueo Neuromuscular del Vecuronio (Lemery) vs Vecuronio (Organon)

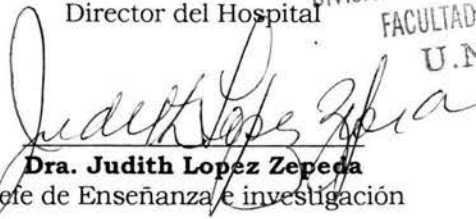
Hospital Central Sur de Alta Especialidad
Petróleos Mexicanos



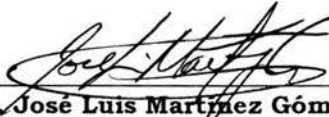
Dr. Carlos Fernando Díaz Aranda
Director del Hospital



SUBDIVISIÓN DE ESPECIALIZACIÓN
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA
U.N.A.M.



Dra. Judith Lopez Zepeda
Jefe de Enseñanza e investigación



Dr. José Luis Martínez Gómez
Jefe del Servicio de Anestesiología
Tutor de tesis
Profesor titular del curso



Dr. José Martín Ricardo Bertado Hernández
Asesor de tesis
Adscrito del servicio de Anestesiología



Dr. Ignacio Millán Soria
Asesor de tesis
Adscrito del servicio de Anestesiología



AGRADECIMIENTOS

A mi esposa:

Por ser la parte mas importante en mi vida
Gracias por todo el amor que me has dado.

A Juan Pablo:

Por ser el motor que me impulsa día tras día
Todo lo que soy; es por y para ti.

A mis padres:

Por su apoyo en todo momento e incondicional amor.
Son un ejemplo a seguir

A mis suegros:

Por todo su apoyo y su fuerza sin medida
Por el amor que nos han dado.

Al Dr. José Luis Martínez Gómez:

Por su ejemplo de superación y apoyo total

Al Dr. Ignacio Millán Soria:

Por toda su confianza, critica, entereza y la enseñanza invaluable

Al Dr. Ricardo Bertado

Por su paciencia y amistad

ÍNDICE:

INTRODUCCIÓN.....	1
JUSTIFICACIÓN.....	4
DISEÑO DEL ESTUDIO.....	5
OBJETIVOS.....	5
HIPÓTESIS.....	5
CRITERIOS DE INCLUSIÓN.....	6
CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.....	6
CRITERIOS DE ELIMINACIÓN.....	6
METODOLOGÍA.....	7
IMPLICACIONES ÉTICAS.....	9
RESULTADOS.....	9
DISCUSIÓN.....	12

Inicio de Acción, condiciones de Intubación y Recuperación del Bloqueo Neuromuscular del Vecuronio (Lemery) vs Vecuronio (Organon)

INTRODUCCIÓN:

En 1958, Christie y Churchill-Davidson describieron como utilizar estimuladores nerviosos para valorar objetivamente la función Neuromuscular durante la anestesia. Durante muchos años muy pocos anestesiólogos hacían uso de esta tecnología, en lugar de esto la forma de evaluación del bloqueo Neuromuscular trans y postanestésico se realizaba de forma clínica. El descubrimiento de nuevos agentes que producen bloqueo Neuromuscular (BNM) ha crecido en los últimos años y ha obligado a crear nuevas tecnologías para facilitar el monitoreo de estos agentes.

En los pacientes despiertos, la fuerza muscular se evalúa mediante pruebas físicas voluntarias, pero en los pacientes anestesiados esto no es posible; el anestesiólogo se debe valer de otros parámetros para realizar esta evaluación de forma clínica como; el volumen corriente, la distensibilidad de la bolsa reservorio todas estas influenciadas por el diferente grado de bloqueo ⁽¹⁾.

En pacientes con Diabetes Mellitus, la función de los nervios motores y las terminaciones nerviosas se encuentran alteradas. La degeneración parcial o la desmielinización segmentaria de la fibra nerviosa y la pérdida de las unidades motoras han sido reportadas en pacientes Diabéticos. El daño al músculo también se ha descrito por diferentes autores ⁽²⁾. Wilbourn, ha reportado que en la mayoría de los pacientes diabéticos existe denervación del cuádriceps así como los músculos femorales que las respuestas motoras son de baja amplitud ⁽³⁾.

En años recientes, los factores que posiblemente tengan influencia sobre la farmacocinética y farmacodinamia del Vecuronio han sido estudiado extensamente. Se encuentra bien documentado que estos factores son; edad, insuficiencia hepática, acidosis respiratoria, hipotermia, obesidad, la inhalación de agentes volátiles, otros fármacos bloqueadores musculares, aminoglucósidos y la miastenia gravis, todos los anteriores aumentan la sensibilidad de los pacientes al Vecuronio, aunque el genero todavía no se encuentra relacionado directamente ⁽⁴⁾. Semple y colaboradores, reportaron que las mujeres requieren un 22% menos Vecuronio que los hombres para tener el mismo grado de bloqueo Neuromuscular ⁽⁵⁾. En otro estudio Houghton, Aun y Oh, demostraron que las condiciones de intubación traqueal de los pacientes masculinos es menos satisfactoria que las mujeres cuando se administro Vecuronio a 100 mcg/kg de peso y medido a los 60 segundos ⁽⁶⁾.

El bromuro de rocuronio es similar al Vecuronio, aunque el primero es mas lipofílico, por lo que disminuye su potencia y su latencia. Se ha reportado que las condiciones de intubación del rocuronio a dosis de dos veces la dosis efectiva 50 (DE50) la cual es de 60 mcg/kg de peso son de buenas a excelentes con una latencia de 60 a 90 segundos. En la mayoría de los estudios, el tiempo para la intubación se determina por el monitoreo del bloqueo Neuromuscular. En la practica clínica, el monitoreo de la función Neuromuscular se usa en raras ocasiones y muchos anestesiólogos se basan en el sentimiento clínico del paciente. El principal problema de este método es que existe un amplio rango de subjetividad entre los individuos ⁽⁷⁾. Existen diferentes escalas para valorar las condiciones de intubación, entre ellas una de las mas utilizadas es la Escala de Krieg ⁽⁸⁾.

Laringoscopia	Cuerdas vocales	Reflejo tusígeno	Puntos
Fácil	Abiertas	Ninguno	1
Promedio	Movimiento	Diafragma	2
Difícil	Cerrándose	Leve	3
Imposible	Cerradas	Severo	4

Puntos totales	Condiciones de intubación	Clasificación
3-4	Excelente	IV
5-7	Bueno	III
8-10	Pobre	II
10-12	Malo	I

Para valorar la laringoscopia se utiliza la escala de Cormack y Lehane; Grado 1: se observan toda las estructuras de la laringe, Grado 2: solo se observa parte de las cuerdas vocales, Grado 3: solo se observa la epiglotis y Grado 4: no se identifican estructuras ⁽⁹⁾. Dentro de la potencia entre el Vecuronio y el bromuro de rocuronio, el segundo es 6 veces mas potente que el Vecuronio y tiene por sus factores bioquímicos menor tiempo de latencia ⁽¹⁰⁾. Tanto el Vecuronio como el atracurio han demostrado que tiene un tiempo de latencia muy lento particularmente cuando se comparan con bloqueadores neuromusculares despolarizantes como la succinilcolina, existen varios métodos para la administración de estos medicamentos con el fin de acortar este tiempo, el método del “priming” (dosis dividida), “timing” (dosificación por tiempo) y “dosing” (dosis elevada), se han asociado a eventos adversos serios en pacientes sensibles ⁽¹¹⁾.

La Miastenia Gravis es una enfermedad autoinmune caracterizada por fatiga muscular. Los pacientes que padecen este tipo de patología requieren de un cuidado especial durante la anestesia debido a su alta

sensibilidad a los bloqueadores no despolarizantes, resultado de un número disminuido de receptores de acetilcolina en la unión Neuromuscular ⁽¹²⁾, se ha observado que se requieren de altas dosis de Vecuronio para obtener el 95% de bloqueo Neuromuscular, variando de 6 a 44 mcg/kg de peso ^(13,14,15).

Como es bien conocido, los anestésicos inhalatorios aumentan el efecto de los fármacos bloqueadores neuromusculares en grado variable y la interacción es variable con el tiempo ^(16,17). El sevoflurano ha marcado un efecto inhibitorio de la transmisión Neuromuscular y tiene un coeficiente de partición sangre/gas y tejido/gas muy baja ^(18,19).

En algunos animales el número de receptores así como de uniones neuromusculares varía marcadamente con los humanos. La duración del Vecuronio varía de forma directamente proporcional con el tamaño de la fibra muscular e inversamente proporcional con el radio de la superficie de la placa Neuromuscular ⁽²⁰⁾.

El monitoreo del bloqueo neuromuscular mediante el tren de cuatro se define por el tiempo en el que los estímulos que se hacen pasar por el nervio son captados por el mecanoreceptor que se encuentra en la mano, se proporcionan 4 estímulos de 2 Hz y con 0.2 ms de duración. Los estímulos se describen de T1 a T4 y calculándose el porcentaje del bloqueo de la basal fisiológica del paciente hasta el 0% de actividad Neuromuscular ⁽²¹⁾.

JUSTIFICACIÓN:

El uso de bloqueadores neuromusculares son parte del proceso rutinario en la anestesia general, los fármacos que normalmente se utilizan dentro de nuestra institución son los que se proporcionan por el servicio de farmacia. El Vecuronio como un medicamento de bloqueo Neuromuscular de vida media intermedia se utiliza en la mayoría de las cirugías de forma electiva. Existen dos diferentes marcas de Vecuronio, la marca Lemery y la marca Organon, existe pues, una diferencia clínica

tanto del inicio de acción así como de vida media o duración del efecto entre estos medicamentos. Es necesario investigar si realmente existe tal diferencia y relacionarla con las condiciones que ambos producen a la intubación orotraqueal.

DISEÑO DEL ESTUDIO:

Se desarrollara un ensayo clínico. Por la forma de recolección de datos será protectivo; por la relación entre causa y efecto, prospectivo; por la evaluación del fenómeno en el tiempo, longitudinal; por la forma de asignación de los sujetos de estudio, experimental, es decir, con asignación al azar; por la medición de los fenómenos a evaluar, a ciegas.

OBJETIVOS:

- Medir la diferencia en el inicio de acción y recuperación del bloqueo Neuromuscular mediante la prueba del tren de cuatro.
- Evaluar las condiciones de intubación orotraqueal mediante la escala de Cormack y Lehone.
- Comparar los efectos clínicos del Vecuronio marca Lemery vs Vecuronio marca Organon.

HIPÓTESIS:

El Vecuronio marca Lemery y el Vecuronio marca Organon producen diferente inicio de acción, diferentes condiciones de intubación orotraqueal y diferente tiempo de recuperación del bloqueo Neuromuscular a una misma dosis en pacientes sometidos a cirugía electiva a los que se administrara anestesia total intravenosa.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN:

- Masculinos entre 18 y 65 años de edad
- Criterios de la ASA I – II
- Sometidos a cirugía electiva bajo anestesia total intravenosa.
- Índice de Masa Corporal (IMC) > o igual 17.5 y < o igual 27.5

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:

- Sensibilidad conocida a los medicamentos bloqueadores neuromusculares.
- Susceptibilidad o historia familiar conocida de Hipertermia Maligna.
- Historia de alcoholismo
- Historia o padecimientos psiquiátricos.
- Enfermedades Neurológicas.
- Historia de Asma.
- Alergia conocida a huevo, pescado y/o soya.
- Tratamiento con antidepresivos y/o antihistamínicos por lo menos 1 semana antes del estudio.
- Enfermedades Neuromusculares.
- Enfermedades Autoinmunitarias
- Ingesta de antibióticos.

CRITERIOS DE ELIMINACIÓN:

- Retiro del Consentimiento bajo Información.
- Falla transanestésica del electroestimulador.
- Uso de Anestésicos inhalatorios.
- Uso de anticolinérgicos transanestésicos.

- Uso de antibióticos.
- Uso de electrolitos.
- Uso de anestésicos locales.
- Uso de antiarrítmicos y diuréticos
- Diagnostico de Hipertermia Maligna.

METODOLOGÍA:

Previa firma del consentimiento bajo información se seleccionara al azar con moneda al aire el grupo de estudio para cada paciente.

Sol (Vecuronio Lemery) medicamento A

Águila (Vecuronio Organon) medicamento B

Se canalizara una vena antecubital en el brazo no dominante con un catéter endovenoso del numero 18G en la sala de preoperatorio.

Una vez en la sala de quirófano, el paciente se podrá premedicar con benzodiazepinas a elección del anestesiólogo encargado.

Se iniciara la monitorización del paciente colocando; el baumanómetro en el brazo dominante para que automáticamente tome la Tensión Arterial cada 3 minutos hasta el momento de la intubación, cuando se cambiara para que realice las tomas cada 5 minutos por el tiempo restante de la cirugía. También se colocaran las derivaciones electrocardiográficas de forma convencional, así como el oxímetro de pulso en el brazo donde se encuentre la venoclisis.

Se realizara la inducción del paciente con Propofol 2-3 mg/kg y Fentanyl 1-2 mcg/kg.

Posteriormente se iniciara la estimulación Neuromuscular con la modalidad de Tren de Cuatro con estímulos de 2 Hz y de 0.2 mseg cada estímulo durante 12 segundos por un minuto, para obtener la medición basal supramaxima. Entonces se administrara el medicamento

bloqueador Neuromuscular seleccionado previamente en 5 segundos intravenoso a través del catéter a flujo libre, registrando como inicio de acción el tiempo transcurrido del final de la inyección o administración del medicamento al máximo bloqueo Neuromuscular (TDC del 0%) anotándose como tiempo 0, alcanzado este nivel de bloqueo se realizara la laringoscopia por un anestesiólogo ciego al medicamento seleccionado, el cual siempre será el mismo para fines de este estudio, evaluando las condiciones de intubación según la escala de Krieg y la identificación y clasificación de estructuras de la laringe mediante la escala de Cormack y Lehane.

Posteriormente se continuara con las mediciones del tren de cuatro cada 5 minutos hasta llegar nuevamente a la determinación basal, donde se tomara como el tiempo de duración del efecto (tiempo 1). La temperatura se mantendrá entre 36 y 37 C.

TAMAÑO DE LA MUESTRA:

Se planea tener un alfa de 0.05, una beta de 0.8, para ello se ha calculado incluir a 10 pacientes por brazo o grupo de estudio.

ANÁLISIS:

Se realizara un análisis de intención de tratamiento. Los resultados se expresaran en tablas y gráficos de acuerdo a como se requiera.

En caso de que por condiciones de comorbilidad se requiera estratificar la población, esto se realizara y se comparara como categórico con prueba exacta de Fisher. Para el análisis de empleara el *software* SPSS v9.0. Se considerara diferencia estadística cuando la $p < 0.05$

IMPLICACIONES ÉTICAS:

Los medicamentos utilizados están aprobados para su uso comercial en México por las autoridades sanitarias. El uso de estos medicamentos es rutinario para el Anestesiólogo tanto en cirugías electivas como en algunas situaciones de emergencia. No se necesitaran medicamentos de rescate, ya que los medicamentos evaluados son de hecho, los indicados para producir el efecto deseado, o sea, el bloqueo neuromuscular.

Los resultados que se obtengan del presente estudio pueden tener aplicación en el ámbito local y nacional.

Sin embargo, debido a que se evalúa en humanos, se solicitara la evaluación y recomendaciones del Comité de Ética del Hospital, tanto en el diseño como en la documentación de consentimiento bajo información.

REQUERIMIENTOS FINANCIEROS Y LOGÍSTICOS:

Todo el estudio será costado por los autores y el Hospital Central Sur.

No se recibirá apoyo económico o en especie por la realización de este estudio. Participaran en su desarrollo los autores y personal residente de acuerdo a la bitácora para cada caso.

RESULTADOS:

Se enrolaron 20 pacientes del sexo masculino, que cumplieron con todos los criterios de inclusión y con ninguno de los criterios de exclusión, en donde la edad fue desde los 24 hasta los 58 años con un promedio de edad de 53.9 años para el grupo Lemery y 50.5 años para el grupo Organon. El peso promedio fue de 67.1 kg para el grupo Lemery y 70.2 kg para el grupo Organon. Del grupo Lemery se premedicaron 9 (90%) pacientes de los cuales a 7 (77.7%) se les administró dexmedetomidina y a

2 (22.2%) pacientes se les administró midazolam intravenoso. Del grupo Organon se premedico a los 10 (100%) pacientes, de los cuales 7 (70%) recibieron dexmedetomidina y 3 (30%) pacientes recibieron midazolam. (Tabla 1)

Tabla 1.- Variable demográficas

Variable	Grupo Lemery N= 10	Grupo Organon N= 10
Edad (años)	53.9	50.5
Peso (kg)	67.1	70.2
Índice de masa corporal (Kg/m ²)	25.28	26.87
Premedicacion Dexmedetomidina/midazolam	7/2	7/3

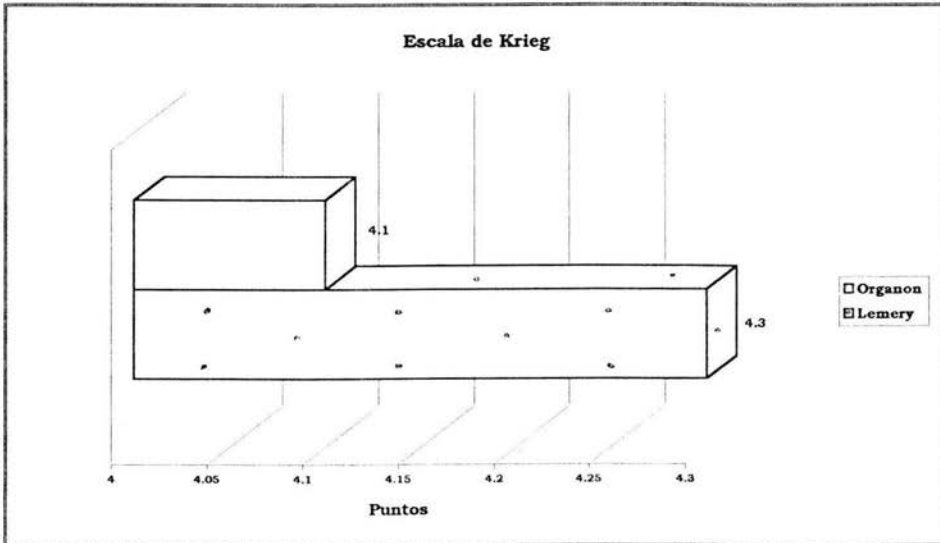
En cuanto a las condiciones de intubación no se observó diferencia estadísticamente significativa en los dos grupos ($p < 0.04$), en la escala de Krieg el promedio en puntaje fue; para el grupo Lemery 4.3 puntos y para el grupo Organon de 4.1 puntos, con respecto a la escala de Cormack y Lehone el promedio para el grupo Lemery fue de 1.7 puntos al igual que para el grupo Organon. (Tabla 2)

Tabla 2.- Condiciones de intubación.

Variable	Grupo Lemery N= 10	Grupo Organon N= 10
Escala de Krieg Puntos promedio	4.3	4.1
Escala de Cormack y Lehone Grado promedio	1.7	1.7

Las condiciones de intubación y laringoscopia fueron similares para los dos grupos con una $p > 0.05$, para el grupo Lemery: escala de Krieg con 3 puntos (40% de los pacientes), 4 puntos (20%), 5 puntos (30%) y solo un paciente obtuvo 8 puntos (10%) (grafico 1). En el grupo Organon los resultados fueron; 3 puntos (40% de los pacientes), 4 puntos (10%) y con 5 puntos (50%). Tomando en cuenta la escala de Cormack y Lehone para la evaluación y clasificación de la vía aérea durante la laringoscopia, los resultados fueron; para el grupo Lemery; Grado 1 (50% de los pacientes), Grado 2 (30%), Grado 3 (20%), no se registro Grado 4 para este fármaco, para el grupo Organon, los resultados fueron; Grado 1 (50% de los pacientes), Grado 2 (30%), Grado 3 (20%), tampoco se registraron laringoscopias grado 4 de Cormack. De esta forma podemos concluir que para los dos grupos las condiciones de intubación fueron similares y por tanto adecuadas para la introducción sin dificultad del tubo traqueal. En ningún paciente se tuvieron dificultades ni para la laringoscopia como para la intubación.

Grafico 1.- Escala de Krieg para valoración de condiciones de intubación.



El tiempo de latencia o inicio de acción registrado como Tiempo 0 (tiempo desde el momento de la administración del medicamento hasta el registro del 0% de actividad por el tren de cuatro) tuvo una diferencia estadísticamente significativa ($p < 0.04$) para el grupo Lemery fue de 4.3 minutos y para el grupo Organon fue de 3.5 minutos. El tiempo registrado como el total de la duración del efecto del medicamento contado desde el 0% de actividad hasta el regreso a su nivel basal supramaximo o registrado como recuperación del bloqueo neuromuscular fue estadísticamente significativo ($p < 0.04$), para el grupo Lemery fue menor de 89.8 minutos y para el grupo Organon fue mayor con 100.4 minutos. (Tabla 3)

Tabla 3.- Inicio de acción y tiempo de recuperación del bloqueo neuromuscular

Variable	Grupo Lemery N= 10	Grupo Organon N= 10
Tiempo 0 o inicio de acción Minutos promedio	4.3	3.5
Tiempo 1 o recuperación del BNM Minutos promedio	89.8	100.4

DISCUSIÓN:

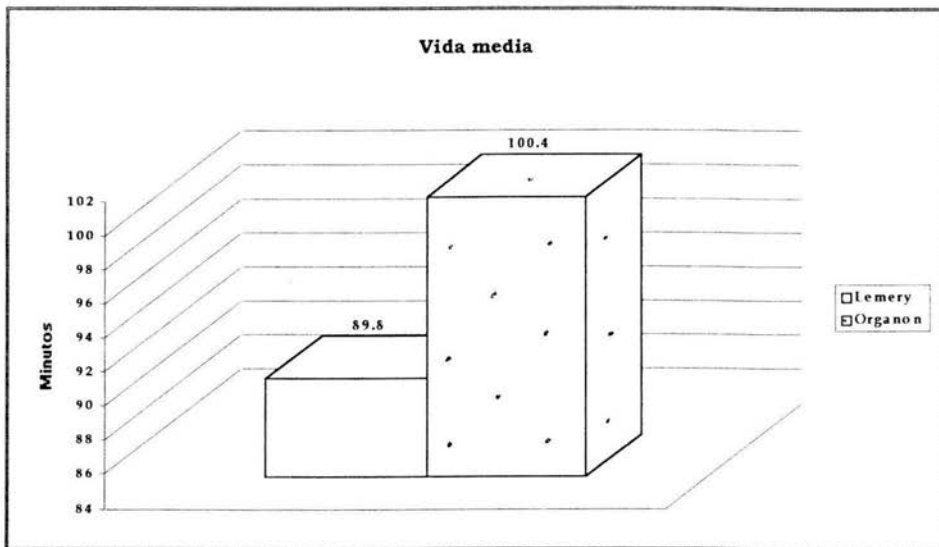
En este estudio ciego, en donde se compararon dos marcas comerciales de vecuronio (Lemery vs Organon), en mismas circunstancias demográficas, se observó una diferencia estadísticamente significativa tanto en el inicio de acción (latencia) así como en la recuperación del bloqueo neuromuscular (vida media), siendo los resultados favorables en

tiempo menor de latencia y mayor de duración para la marca Organon. Cuando se comparan estos resultados con las diferentes bibliografías en donde se realizaron estudios similares comparando vecuronio con otros agentes de bloqueo neuromuscular los datos de tiempo que arrojo este estudio contra los datos de la literatura con respecto al vecuronio son similares.

El tiempo de latencia entre los dos fármacos fue significativamente diferente, siendo mas corto en el caso del vecuronio Organon, pero no siendo tan diferente que el reportado en la literatura mundial. Este dato es importante ya que el vecuronio es uno de los medicamentos de elección para la secuencia de intubación rápida tanto en paciente considerados con estomago lleno como en urgencias, el contar con un fármaco de latencia corta nos disminuye la posibilidad de complicaciones perioperatorias pudiendo introducir el tubo traqueal de forma rápida y expedita.

Es importante saber tanto la farmacocinética como la farmacodinamia de los fármacos anestésicos para poder utilizarlos y obtener de ellos el 100% de efectos benéficos para nuestros pacientes, de esta forma el conocimiento de la vida media de los medicamentos nos dan la pauta para el uso de uno u otro fármaco dependiendo el tiempo tanto anestésico como quirúrgico adecuado y evitar efectos residuales prolongados. (Grafico 2)

Grafico 2.- Vida media en minutos del Vecuronio (Lemery) y Vecuronio (Organon)



Sería importante realizar mas estudios con otros fármacos que se encuentren en la misma situación que el vecuronio en nuestra institución. La utilización de fármacos genéricos o similares ha transformado la terapéutica medica, para dar apoyo en cuanto al problema económico de ciertas poblaciones marginadas o pobres, disminuyendo el precio de los medicamentos y teniendo acceso a tratamientos de ultima línea. En el aspecto anestésico y creo que en general, en el aspecto medico, la seguridad del paciente siempre es y será primero.

REFERENCIAS:

- 1.- Miller, D, Ronald. Anestesia, ed. Harcourt Brace, 4a. Edición, 1998, Vol. 1 Pags. 405-410.
- 2.- Saitoh Y, Kaneda K, Hattori H, Nakajima H, Murakawa M. Monitoring of Neuromuscular block after administration of vecuronium in patients with diabetes mellitus, *Br J Anaesth* 2003; 90 (4): 480-6
- 3.- Wilbourn Aj. Diabetic neuropathies. In: Brown WF, Bolton CF. *Clinical Electromyography*, 2nd Ed. Stoneham: Butterworth-Heinemann, 1993: 495
- 4.- Xue FS, Liao JH, Lui SY, Tong YM, Zhang RJ, Zhang Gan, Luo KL. Dose-response curve and time-course of effect of vecuronium in male and female patients. *Br J Anaesth* 1998; 80: 720-4.
- 5.- Sample P, Hope DA, Clyburn P, Rodbert A. Relative potency of vecuronium in male and female patients in *Br J Anaesth* 1994; 72: 190-6.- Houghton IT, Aun CST, Oh TE. Vecuronium: an anthropometric comparison. *Anaesthesia* 1992; 47: 741-6.
- 7.- Smith I, Saad RS. Comparison of intubating conditions after rocuronium or vecuronium when the timing of intubatio is judge by clinical criteria. *Br J Anaesth* 1998; 80: 235-7.
- 8.- Krieg N, Mazur L, Crul J. Intubations conditions and reversibility of a new non-depolarizing agent, NC-45. *Acta Anaesthesiol Scand* 1980; 24: 423-5.
- 9.- Cormack RS, Lehane J. Difficult tracheal intubation in obstetrics. *Anaesthesia* 1984; 39: 1105-11
- 10.- Huizinga AC, Vandenbrom JM, Wierda FM, Hommes PJ. Intubating conditions and onset of Neuromuscular block of rocuronium (Org 9426); a comparison with suxamethonium. *Acta Anaesthesiol Scand* 1992; 36: 463-8.
- 11.- Cooper RK, Mirakhur RS, Clarke. Comparison of intubating conditions after administration of ogr 9426 (rocuronium) and suxamethonium. *Br J Anaesth* 1992; 69: 269-73.

- 12.- Itoh H, Shibata K, Nitta S. Difference in sensitivity to vecuronium between patients with ocular and generalized myasthenia gravis. *Br J Anaesth* 2001; 87(6): 885-9.
- 13.- Buzello W, Noeldge G, Krieg N, Brobmann GF. Vecuronium for muscle relaxation in patients with myasthenia gravis. *Anesthesiology* 1986; 64: 507-9.
- 14.- Eisenkraft JB, Book WJ, Papatestas AE. Sensitivity to vecuronium in myasthenia gravis: a dose-response study. *Can J Anaesth* 1990; 37; 301-6.
- 15.- Nilsson E, Meretoja OA. Vecuronium dose-response and maintenance requirements in patients with myasthenia gravis. *Anesthesiology* 1990; 73: 28-32.
- 16.- Jalkanen L, Meretoja OA. The influence of the duration of isoflurane anaesthesia Neuromuscular effects of mivacurium. *Acta Anaesthesiol Scand* 1997; 41: 248-51.
- 17.- Bevan JC, Reimer EJ, Smith MF. Decreased mivacurium requirements and delayed neuromuscular recovery during sevoflurane anesthesia in children and adults. *Anesth Analg* 1998; 87: 772-8.
- 18.- Strum DP, Eger EL. Partition coefficients for sevoflurane in human blood, saline and olive oil. *Anesth Analg* 1987; 66: 654-6.
- 19.- Yasuda N, Targ AG, Eger EL. Solubility of I-653, sevoflurane, isoflurane and halothane in human tissues. *Anesth Analg* 1989; 69: 370-3.
- 20.- Ibebunjo C, Srikant CB, Donati F. Morphological correlates of the differential responses of muscles to vecuronium. *Br J Anaesth* 1999; 82(2): 284-91.
- 21.- Saitoh Y, Narumi Y, Fujii Y. Post-tetanic count and train-of-four responses during neuromuscular block produced by vecuronium and infusion of nicardipine. *Br J Anaesth* 1999; 83(2): 340-2.