

11202
2ej. 7.



Universidad Nacional Autónoma de México

FACULTAD DE MEDICINA
División de Estudios Superiores

EL USO DEL VECURONIO EN PACIENTES
CON INSUFICIENCIA RENAL

TRABAJO DE FIN DE CURSO
para obtener el Título de
POST GRADO EN ANESTESIOLOGIA

A u t o r a :

DRA. BLANCA MARIA EUGENIA BERNAL VAZQUEZ

Asesor: Dr. José Carlos Gómez de la Cortina Ramírez

HOSPITAL GENERAL DE MEXICO. S. S.

México, D. F.

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

Enero 1986



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 está 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.

I N D I C E

	Página
I. Introducción	1
II. Objetivos	3
III. Farmacología del Vecuronio	4
A.) Potencia	5
B.) Latencia y duración de acción	6
C.) Efectos acumulativos	8
IV. Farmacocinética	10
V. Factores que influyen en la Farmacocinética o Farmacodinamia	13
A.) La edad	13
B.) Succinilcolina	14
C.) Equilibrio ácido-básico	14
VI. Efectos Cardiovasculares	15
VII. Antagonismo	17
VIII. Uso de vecuronio y pancuronio en Humanos Anestesiados	18
IX. Conclusiones	22
X. Bibliografía	23

INTRODUCCION:

Como es de sobra conocido se considera indispensable -- para numerosas intervenciones quirúrgicas que el paciente se encuentre relajado, siendo la relajación una de las condiciones tradicionales de la anestesia.

Antes de que se descubriera el primer relajante muscular, el curare, en el año de 1942, el anestesiólogo solo podía obtener relajación mediante anestesia profunda. Es evidente -- que ésta forma de obtener relajación muscular es de grandes -- riesgos para el paciente, además de que es poco satisfactoria.

El advenimiento del curare vino a marcar una nueva etapa en el progreso de la anestesia general y a partir de este momento los esfuerzos de los investigadores se han concentrado en descubrir mejores agentes bloqueadores neuromusculares. Aún no se ha descubierto el relajante ideal, que sería el que careciera de efectos secundarios indeseables, tuviera un inicio de acción rápida y una duración de acuerdo al tipo de cirugía que se vaya a realizar.

El tipo de pacientes que para nuestro estudio de revisión nos ha llamado la atención es el de patología renal. La selección de un relajante que se pueda usar en nefropatías depende de la importancia que el riñón juega en la excreción de

cada agente particular; como sabemos los tradicionales agentes no despolarizantes del tipo pancuronio se excretan en gran parte por el riñón, por lo que en los pacientes con falla renal el efecto de los mismos se prolonga. Por esta razón era imperioso encontrar nuevos relajantes musculares que no dependiera de la función renal para su excreción. Se descubrió el vecuronio que no necesita del trabajo del riñón para su eliminación y de esta manera ha sido utilizado en pacientes con pobre o ningún tipo de función renal con muy buenos resultados y que es el propósito de nuestro estudio.

OBJETIVOS.-

- I.- Demostrar que la potencia del vecuronio es ligeramente mayor que el pancuronio.
- II.- Establecer que el vecuronio tiene una duración de acción menor que el pancuronio.
- III.- Establecer que el vecuronio tiene poco o ningún efecto acumulativo.
- IV.- Demostrar que la eliminación del vecuronio no depende de eliminación renal y por lo tanto puede ser usado en pacientes con falla renal sin que exista efecto relajante muscular prolongado.

FARMACOLOGIA DEL VECURONIO.

Una de las desventajas de los antiguos relajantes musculares no despolarizantes como el pancuronio es que no pueden ser usados en pacientes con poca o ninguna función obteniendo buenos resultados, por lo que nosotros revisaremos el uso de vecuronio en este tipo de pacientes y lo compararemos con el pancuronio.

El vecuronio, también llamado "Org NC 45" y cuyo nombre comercial es el norcurom es un homólogo monocuaternario del pancuronio descubierto por Savage (1), Sleigh (1) y Carlyle (1) y se trata del bromhidrato de acetil-androstan piperidinium. Estos investigadores trabajaron con el núcleo esteroide del pancuronio y obtuvieron el vecuronio.

El fragmento rígido del vecuronio probablemente interactúa con los receptores colinérgicos nicotínicos y probablemente también tiene una baja afinidad por los receptores musculares.

A pesar de que vecuronio es un compuesto hidrofílico - también es ligeramente más lipofílico que el atracurio debido a que es un compuesto monocuaternario.

El bromuro de pancuronio fué descubierto por Hewitt y-

Savage (17) en el año de 1964 su nombre químico es el de "diacetato de amino bromuro piperidino androstando".

A.) POTENCIA.

Se considera a la d-tubocurarina como patrón de comparación de potencia de los relajantes musculares y se le da valor de 1.

Es necesario mencionar que distintas variables modifican el efecto de una dosis de relajante en el hombre.

La potencia del vecuronio es ligeramente mayor que la d-tubocurarina; y es igual o ligeramente mayor que el pancuronio; el radio de sus rangos de potencia es de 1.0 a 1.74. - Cuando se hizo la curva de dosis respuesta se obtuvo la ED 90 y ED 95* (dosis de bloqueo neuromuscular que dé una depresión entre 90 y 95%). La dosis usual dió una adecuada relajación en pacientes anestesiados. No hay significado clínico diferente entre la ED 90 y la ED 95. Sin embargo si la ED 90 y la ED 95 varía. depende de varios factores que incluyen la anestesia, como es bien sabido los agentes anestésicos generales -- disminuyen el tono muscular por su acción intrínseca en la --

* ED 90 ED 95 The dosis of neuromuscular blocking drug that depress twitch tension 90% or 95%.

vía final común de la neurona motora.

No obstante algunos anestésicos tienen acción periférica directa.

Otro factor que influye es el método de estimulación - periférica usado para el estudio.

La ED 90 del vecuronio es de 0.023 á 0.044 mg por kg - de peso, la ED 90 del pancuronio es de 0.04 a 0.08 mg por kg. de peso y la de la d-tubocurarina es de 0.03 mg a 0.08 mg por kg de peso respectivamente.

B.) LATENCIA Y DURACION DE ACCION.

Inicio de acción o latencia. El primer efecto que se - observa con los fármacos relajantes musculares se manifiesta - en los grupos de músculos pequeños de la cara, especialmente - en los músculos oculomotores.

La dosis de vecuronio para deprimir menos de un 100% - la función neuromuscular inicia su acción entre 4 y 8 minutos.

Si aumenta la dosis de atracurio para deprimir la función neuromuscular en un 100% se acorta el tiempo de latencia.

Por ejemplo si se administra cuatro veces la ED 95 del

vecuronio el tiempo de latencia es de 1.3 minutos.

Sin embargo aunque se incremente la dosis de manera -- importante el vecuronio no alcanza a tener un tiempo de latencia tan corto como el de la succinilcolina.

Según los estudios de Gramstad y cols, en 30 pacientes femeninas sometidas a cirugía ginecológica estado ASA clase I en las cuales se determinó la velocidad de inicio. Se midieron los tiempos de inicio vena-músculo y arteria-músculo promedio de registros simultáneos.

Se encontró que, con dosis Org NC 45 de 66 mcg/kg y de pancuronio de 77 mcg/kg la velocidad media de inicio para una depresión de contracción del 95% era de 2.7 minutos para el vecuronio y de 3.6 minutos para el pancuronio.

Según este mismo estudio, el valor medio del bloqueo neuromuscular máximo, el cual sobrepasaba del 98.5% para las dos sustancias y las duraciones promedio de acción en una recuperación del 25% de la altura de contracción de control era de 21.9 minutos para el vecuronio y 45.1 minutos para el pancuronio.

El período de recuperación de una respuesta de contracción del 10 al 25% fue considerablemente mayor para el pancu-

ronio que para el vecuronio.

Por lo tanto se dice que el vecuronio tiene una duración de acción cerca de un tercio a un medio menor que el pancuronio.

Según otros reportes se dice que para dosis que deprimen en menos de un 100% la acción de bloqueo neuromuscular el tiempo de acción es cerca de 15 a 30 minutos.

Cuando se da tres veces la ED 95 la duración de acción fué de 53 y 60 minutos.

En cambio, respecto al bromuro de pancuronio, cuando se dió dos veces la ED 95 el tiempo de relajación con solo el 25% de recuperación fué de 158 minutos.

El tiempo de recuperación (del 25 al 75% de recuperación del grupo control) fué mas corto para vecuronio en comparación con pancuronio, entre 9 12 minutos.

C.) EFECTOS ACUMULATIVOS.

El vecuronio tiene poco o ningún efecto acumulativo.

Clinicamente, el término "efecto acumulativo" signifi-

ca que la duración de acción al dar una dosis de un bloqueador neuromuscular no se incrementa con dosis repetitivas.

Fahey y cols (3) dieron una dosis de vecuronio a sus pacientes y observaron sus efectos.

Cuando se recuperó un 25% de la función se dió la misma dosis con la misma duración de acción, esto significa que no tiene efecto acumulativo.

Fueron encontrados resultados similares por Brugello y Nölgge (27). Sin embargo Ali y cols. (12) observaron un discreto efecto acumulativo con vecuronio.

Cuando una droga relajante muscular tiene efecto acumulativo, esto puede ser explicado en sus bases farmacológicas.

Cuando administramos una dosis de vecuronio o pancuronio, las concentraciones en plasma decaen rápidamente por su redistribución del compartimiento central al periférico.

En bien sabido que después de que una droga se absorbe o se inyecta en el torrente circulatorio se distribuye. Las formas de distribución de las drogas dependen de factores fisiológicos y de ciertas propiedades fisicoquímicas. Así del plasma o compartimiento central, pasará al comportamiento peri-

férico distinguiéndose una fase inicial de distribución, determinada por el gasto cardíaco y la circulación sanguínea regional siendo el corazón, el hígado, el riñón, el encéfalo, - órganos muy irrigados los que reciben casi toda la droga en - los primeros minutos. Posteriormente la droga llegará al músculo, la mayoría de las vísceras, la piel y la grasa y éstos tejidos pueden requerir desde minutos hasta varias horas para alcanzar el equilibrio.

Cuando se da una dosis subsecuente el relajante muscular que se encuentra en el compartimiento periférico limita - la fase de distribución y el decremento de las concentraciones en plasma resultan de su eliminación o metabolismo.

La eliminación del vecuronio depende de la función renal.

FARMACOCINETICA.

Sólo 10 a 25% de una dosis inyectada de vecuronio es excretada por la orina.

La principal ruta de eliminación probablemente dependa de la bilis.

Se han hecho estudios de eliminación renal y biliar --

del vecuronio en las ratas, lo mismo que del pancuronio, todo esto realizado por Howertjes y cols. (32) quienes encontraron que en las ratas el pancuronio es eliminado casi todo por la orina, mientras que aproximadamente 50% de la dosis inyectada del Org NC 45 es eliminado en la bilis.

Esto es muy parecido al patrón de eliminación en los humanos y nos explica a la vez la farmacocinética en pacientes con falla renal.

El mayor aclaramiento del vecuronio reportado comparándolo con Pancuronio en humanos, sugiere que el patrón del vecuronio difiere del pancuronio por su mayor aclaramiento hepático.

Es probable que el carácter lipofílico del vecuronio hace que más fácilmente entre en el hepatocito y esto a su vez explica el metabolismo hepático.

También el vecuronio parece ser metabolizado en 3 hidróxi, 17 hidróxi y 3 - 17 hidróxi metabolitos han sido detectados por métodos como la cromatografía.

Sin embargo, estos metabolitos propuestos tienen pocos o ningún efecto neuromuscular.

Como se mencionó en humanos el vecuronio tiene un rápido aclaramiento o sea, los siguientes valores:

- 1.- Aclaramiento 5.2 ± 0.7 ml. kg/min.
- 2.- Una corta vida de eliminación 71 ± 20 min. contra:
- 3.- Aclaramiento del pancuronio 1.8 ± 0.4 ml. kg/min.
- 4.- Vida media de eliminación del pancuronio 140 ± 25 min. -- respectivamente.

Estas dos características tienen que ver en la corta - duración de acción del vecuronio.

La vida media de eliminación del vecuronio es de 71 -- minutos.

FACTORES QUE INFLUYEN EN LA FARMACOCINETICA O FARMACODINAMIA

A.) LA EDAD.

Comparar los datos de estudios con pacientes pediátricos y en adultos es difícil por las diferentes condiciones -- experimentales y métodos.

Se dice que la potencia del vecuronio es similar en -- pacientes pediátricos y adultos.

Edades.	ED 50 del vecuronio.
a) Neonatos y lactantes menores.	16.5 mcg/kg
b) Niños de 1 a 8 años de edad	19 mcg/kg
c) Adultos	15 mcg/kg

La duración del bloqueo neuromuscular con vecuronio a una dosis de 70 mcg/kg es como se muestra en la siguiente tabla:

Edades	Duración del bloqueo neuromuscular.
a) Lactantes	73 \pm 27 minutos.
b) Niños de 1 a 8 años	35 \pm 6 minutos.
c) Adultos	53 \pm 7 minutos.

Sin embargo faltan mas estudios para definir la influencia de la edad en los bloqueadores neuromusculares.

B.) SUCCINILCOLINA.

Se dice que si se administra succinicolina antes de la dosis de vecuronio, probablemente aumenta el bloqueo neuromuscular en cuanto a potencia se refiere.

Hollander y cols. (3) encontraron que si administra -- succinilcolina aumenta la magnitud y duración del bloqueo neuromuscular con vecuronio.

En cambio Fisher y Miller (12) demostraron que la succinilcolina no lo altera.

C.) EQUILIBRIO ACIDO-BASICO.

Funk y cols. (4) encontraron que en gatos la acidosis-aumenta y la alcalosis disminuye el bloqueo neuromuscular ocasionado por el vecuronio.

EFECTOS CARDIOVASCULARES

Los mayores efectos cardiovasculares de los relajantes musculares no despolarizantes son:

- a) Taquicardia.
- b) Aumento de la presión arterial.

La taquicardia como consecuencia del bloqueo vagal, como sucede con el pancuronio.

Y el aumento de la presión arterial a consecuencia de la primera.

A diferencia de otros fármacos de este tipo, el vecuronio tiene muy pocos o ningún efecto cardiovascular.

Brooij y cols. (29) dieron tres veces la ED 90* en perros y no encontraron cambios en FC, TA o gasto cardíaco.

Marshall y cols. (4) encontraron que las dosis de vecuronio 20 veces mayor que las requeridas para el bloqueo neuromuscular no produjeron cambios cardiovasculares en perros ni en gatos.

* ED The doses of neuromuscular blocking drug that depress twitch tension 90% (la dosis de bloqueo neuromuscular que de una depresión de 90%).

Además, sus metabolitos tampoco produjeron efectos car
diovasculares.

Por último, el vecuronio no libera histamina.

El único cambio que encontró Gregoretti (15) en pacient
es anestesiados fué una discreta disminución de la frecuen--
cia cardíaca de 76 á 63 latidos por minuto.

ANTAGONISMO

No hay reportes de que haya existido dificultad para - antagonizar el bloqueo neuromuscular del vecuronio con drogas anticolinesterásicas.

Basta y cols. (9) encontraron que las dosis de neostigmina requeridas para recobrar el 90% del control de la mobilidad fué de 7.6.

Fahey y cols. (3.7) (12) encontraron que la neostigmina necesaria para revertir el bloqueo neuromuscular inducido por vecuronio fué menor que para el pancuronio pero esto probablemente debido a que el bloqueo neuromuscular por vecuro--nio termina espontáneamente antes que con pancuronio.

Gencorelli y Miller (7) no encontraron diferencias en las dosis de neostigmina requerida para el antagonismo y ---- ellos concluyeron independientemente de sus características - farmacocinéticas eran antagonizados por neostigmina.

USO DEL VECURONIO Y PANCURONIO EN HUMANOS ANESTESIADOS

Como se ha mencionado anteriormente una de las desventajas de los antiguos relajantes musculares no despolarizantes es que su efecto se prolonga en pacientes con daño renal ya sea total, o parcial.

El descubrimiento del vecuronio vino a traer grandes avances para ser usado en este tipo de pacientes y todos estos resultados son consecuencia de:

- a) Su farmacocinética
- b) Su farmacodinamia

Como se expuso anteriormente:

Houwertjes y Agoston (10.19) en el año de 1979, encontraron que la duración del bloqueo neuromuscular después de la aplicación del "Org NC 45" no se prolongó después de la ligadura del pedículo renal en gatos; en cambio la duración del efecto del pancuronio se prolongó significativamente.

Todo ello llevó a realizar estudios con vecuronio en pacientes anestesiados comparándolo con otros relajantes musculares no despolarizantes.

Cronnelly, Miller y Fisher (16) estudiaron pacientes --

de ambos sexos del grupo I y II de la ASA en los que se comparó la farmacocinética y farmacodinamia del vecuronio y pancuronio en pacientes entre 29 y 69 años de edad, se determinó que el aclaramiento del vecuronio es 3 veces mayor que para el pancuronio y por lo tanto concluyeron que es un gran avance en pacientes con daño renal.

Los estudios posteriores se han encaminado mayormente en pacientes con y sin falla renal.

Fahey y Morris (3) realizaron estudios en pacientes -- con y sin falla renal sometidos a cirugía, a estos pacientes se les premedicó con diazepam, la anestesia fué inducida con tiopental y posteriormente fué mantenida con halothano y óxido nítrico.

La función neuromuscular fué evaluada por un transductor de Grass FT-10, esto es que primero se utiliza un estimulador el cual se gradúa con determinada potencia que se aplica al nervio cubital de la muñeca a través de una aguja de -- electrodos y la fuerza resultante de la aducción del pulgar -- se cuantifica con un transductor de desplazamiento de fuerza que se registra en un polígrafo. Posteriormente administrando vecuronio a dos grupos, el de pacientes sanos y el de pacientes con falla renal.

No hubo diferencia estadística significativa en la du-

ración del bloqueo neuromuscular entre los dos tipos de pa-
cientes con una dosis de vecuronio de 0.14 mg/kg.

Ni tampoco hubo diferencia estadística significativa -
entre :

- a) aparición del efecto y
- b) tiempo de recuperación.

La corta duración del bloqueo neuromuscular del vecu-
ronio comparada con el pancuronio parece ser que en parte se
explica por la corta vida media de eliminación del mismo.

Este hecho resulta de la diferencia del aclaramiento -
en el volumen de distribución y la razón es por el mecanismo
de eliminación diferente de ambas drogas.

Hunter y Jones (23) en el año de 1984 realizaron estu-
dios comparativos del vecuronio, atracurio y d-tubocurarina -
en paciente normal y sin función renal, con cinco grupos.

- a) Primer grupo de pacientes normales.
- b) Segundo grupo, pacientes con poca o sin función renal.
- c) Tercer grupo de pacientes anéfricos que recibieron d-tubo-
curarina.
- d) Cuarto grupo paciente anéfrico que se le dió vecuronio.

e) Quinto grupo, paciente anéfrico que recibió atracurio.

Los autores no encontraron diferencias significativas en los grupos de pacientes anéfricos que recibieron vecuronio y atracurio con respecto del grupo de pacientes normales.

CONCLUSIONES

- 1.- El vecuronio, cuya clave de investigación es Org NC 45 -- produce un bloqueo neuromuscular de duración menor al pacuronio y carece de efectos cardiovasculares en animales- y hombres, la corta duración de acción es resultado de su corta vida media de eliminación.
- 2.- No se han encontrado diferencias significativas en cuanto a inicio de acción, potencia, y duración de acción del vecuronio en pacientes normales y pacientes con falla renal.
- 3.- El vecuronio carece de efectos acumulativos tanto en pa- cientes normales, como en pacientes con falla renal.
- 4.- Aunque aún es necesario realizar más estudios clínicos -- que nos determinen con exactitud el tipo de eliminación -- que sufre este compuesto, hoy, por hoy, sabemos que el -- vecuronio ha sido utilizado en pacientes con falla renal- con gran éxito.
- 5.- Este producto ofrece un avance en los coadyuvantes del -- arsenal en Anestesiología.
- 6.- Es necesario realizar mayores estudios comparativos de -- vecuronio en niños y adultos.

B I B L I O G R A F I A

- 1.- Savage, Sleigh, Caryle: The emergence of Org NC 45. Br.- J. Anaesth. Vol 52, 3S Páginas 3 a 9 (1980).
- 2.- Baird WLM, Herd: A new neuromuscular Blocking drug, Org-- NC 45. A pilot study in man. Br J. Anaesth. (Suppl): 61-- S 62 S 1980.
- 3.- Fahey, Morris, Miller y cols: Clinical Pharmacology of -- Org NC 45 (Norcuron) Anesthesiology: 55 6 a 11 (1981).
- 4.- Durant NN, Houwertjes y cols: Comparison of neuromuscu-- lar blocking properties of Org NC 45 and pancuronium in-- the rat cat and rhesus monkey. Br J. Anaesth:723-8 (1980)
- 5.- Booiij, Edwards, Sohn y cols: Cardiovascular and neuromus-- cular effects of Org NC 45, pancuronium, metocurine and-- d-tubocurarine in dogs. Anaesth Analg 59-26a30, (1980).
- 6.- Krieg, Crul JF, Booiij: Relative potency of Org NC 45, pan-- curonium, alcuronium and tubocurarine in anaesthetized - man. Br J. Anaesth. 52:783-788. (1980).
- 7.- Booiij. Van Der Pol, Crul y cols: Antagonism of Org NC 45 neuromuscular blockade by neostigmine, pyridostigmine -- and 4 aminopyridine. Anaesth Analg, 59:31-34. (1980).
- 8.- Gramstad, Lilleaasen and Minsaas: Comparative study of - atracurium, vecuronium (Org NC 45) and pancuronium. Br.- J. Anaesth 55. 95S. (1983).
- 9.- H.H. Ali, J.J. Savarese, Basta, Sunder and Gionfriddo. -

Evaluation of cumulative properties of three new nondepolarizing neuromuscular blocking drugs BW A 444U, Atracurium and Vecuronium. Br. J. Anaesth. 55, 107S. (1983)

- 10.- Agoston S., Salt P., Newton, Bencini and et.: The neuromuscular blocking action of Org NC 45, a new pancuronium derivative, in anaesthetized patients. A pilot study. Br J. Anaesth 52 (Suppl): 538-598, (1980).
- 11.- Savarese and Kitz.: Does clinical anesthesia need new -- neuromuscular blocking agents? Anesthesiology, 42, 236.- (1975).
- 12.- Miller, Rupp, Fisher, Cronnelly, Fahey and Yung M.D.: -- Clinical Pharmacology of Vecuronium and Atracurium. --- Anesthesiology 61: 444-453, (1984).
- 13.- Bowman W.C.: New neuromuscular blocking drugs in anesthetic practice. Pharmacy Int 4:131-134. (1983).
- 14.- Nagashima, Yun Radnay Duncalf D. Kaplan, Fodes FF.: Influence of anaesthesia on human dose-response of Org NC-45 Anesthesiology 50:A 202, (1981).
- 15.- Rupp, Fahey y Miller.: Neuromuscular and cardiovascular-effects of atracurium during nitrous oxide-isoflurane --- anaesthesia. Br J. Anaesth 55 (sppl) 67S-70S, (1983).
- 16.- M.R. Fahey, Morris, Miller, Nguyen and Upton.: Pharmacokinetics of Org NC 45 in patients with and without Renal failure. Br. J. Anaesth. 53, 1049 a 1053. (1981).
- 17.- Vermeer, G.A., Kersten, Meijer.:The fate of pancuronium-bromide in man. Acta Anaesthesiol. Scand, 17, 267. (1973)

- 18.- McLeod, Watson and Rawlins.: Pharmacokinetics of pancuronium in patients with normal and impaired renal function. *Br J. of Anaesth.* 48. 341. (1976).
- 19.- Marshall, Agoston, Booij, L.H.D.J.; Durant and Foldes.: Pharmacology of Org NC 45 compared with other non-depolarizing neuromuscular blocking drugs. *Br/J. Anaesth.* 52 - 115 (1980).
- 20.- Miller, R.D., Agoston S., Booij, L.H.D., Kersten, Crul - and Ham.: The comparative potency and pharmacokinetics of pancuronium and its metabolites in anesthetized man. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 207, 530. (1978).
- 21.- Paanakker, J.E., and Van Der Laar.: Determination of Org NC 45 (myoneural blocking agent) in human plasma using high performance normal-phase liquid chromatography. *J - Chromatogr.* 183-459. (1980).
- 22.- Somogyi, A.A., Shanks, A, and Triggs, E,J.: Clinical pharmacokinetics of pancuronium bromide. *Eur J. Clin. Pharmacol.*
- 23.- J.M. Hunter, R.S. Jones and J.E. Utting.: Comparison of vecuronium, atracurium, and tubocurarine in normal patients and in patients with no renal function, *Br. J. Anaesth.* 56, 941. (1984).
- 24.- Ali., H.H. and Savarese, J.J.: Monitoring of neuromuscular function. *Anesthesiology* 45, 216, (1976)
- 25.- Utting, J.E. and Gray T.C.: Quantitative assesment of residual antidepolarizing block (Part I and II). *Br. J.- Anaesth.* 43, 478. (1971).

- 26.- Basta, Savarese, Ali, Sunder, Moss, Gionfriddo and Embree P.: Vecuronium does not alter serum histamine within the clinical dose range. *Anesthesiology*, 59, A273. (1983).
- 27.- Bruzello, W., and Agoston S.: Kinetics of intercompartmental disposition and excretion of tubocurarine, gallamine, alcuronium and pancuronium in patients with normal and impaired renal function. *Anaesthetists* 27, 319. (1978).
- 28.- Nöldge G.: Repetitive administration of pancuronium and vecuronium (Org NC 45) in patients undergoing long-lasting operations. *Br. J. Anaesth.* 54, 1151. (1982).
- 29.- Crul, J.F. and Booij, L.H.D.J.: First clinical experiences with Org NC 45. *Br. J. Anaesth* 52, 49S. (1980).
- 30.- Fisher, and Miller.: Neuromuscular effects of vecuronium in infants and children during NH_2O , Halothane anaesthesia. *Anesthesiology*, 58, 519. (1983).
- 31.- Foldes, F.F., Nagashima, H., Boros, M., Tassonyi, E. Fitzal, S., and Agoston.: Muscular relaxation with atracurium, vecuronium and Duador under balanced anaesthesia. *Br. J. Anesth.* 55, 97S. (1983).
- 32.- Upton, Trong-Lang Nguyen, Miller, and Castagnoli: Renal and Biliary elimination of vecuronium (Org NC 45) and Pancuronium in rats. *Anaesth Analg.* 61: 313-6. (1982).