



11202
2ej.
13

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
División de Estudios Superiores

USO DE BESILATO DE ATRACURIUM EN
ANESTESIA PARA CIRUGIA OBSTETRICIA

TRABAJO DE FIN DE CURSO

para obtener el Título de
POST GRADO EN ANESTESIOLOGIA

A U T O R A :

DRA. MARIA AURORA CASTILLO ESCOBAR

Asesor:

Dr. José Carlos Gómez de la Cortina Ramírez

HOSPITAL GENERAL DE MEXICO S. S.

MEXICO, D. F.

ENERO 1986.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



Universidad Nacional
Autónoma de México



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.

INDICE

	Página
I. INTRODUCCION	1
II. OBJETIVOS	5
III. HIPOTESIS	6
IV. DESARROLLO DEL TEMA	7
a) Farmacocinética	8
b) Farmacodinamia	9
c) Transferencia Placentaria	12
d) Justificación para el uso en Cesárea	13
V. CONCLUSIONES	18
VI. BIBLIOGRAFIA	20

I. INTRODUCCION

A partir del empleo del curare en la práctica anestésica como relajante muscular (1), surge el interés por encontrar - otros relajantes neuromusculares, que sean de gran utilidad - clínica.

De éste interés, se han sintetizado relajantes musculares como los de tipo despolarizante, que actúan como agonistas de la acetilcolina, ocasionando despolarización de la membrana postsináptica (2-6), y relajantes musculares de tipo no despolarizante, que actúan en forma competitiva con la acetilcolina, ocupando el receptor de ésta en la membrana postsináptica (7-19). De éste tipo de relajantes neuromusculares no despolarizantes, el Bromuro de Pancuronio, fué el primer agente bloqueador neuromuscular competitivo biodegradable que fué introducido en la práctica anestésica (12-13-20-21-25); ocasionando un avance considerable sobre los agentes relajantes-despolarizantes en uso.

Sin embargo, a pesar de todos los bloqueadores musculares no despolarizantes, que han sobresalido durante los pasados diecisiete años; existen aún en ellos efectos no deseados como son:

Que la instalación del bloqueo neuromuscular completa

es lenta.

Son de larga duración.

Carecen de especificidad en la unión mioneural, que el agente bloqueador neuromuscular ideal debía demostrar.

No están libres de efectos cardiovasculares a las dosis usadas para obtener bloqueo neuromuscular completo.

La parálisis muscular se prolonga considerablemente en alteraciones del equilibrio ácido-base y electrolítico.

La parálisis muscular se prolonga también considerablemente en pacientes con insuficiencia renal o hepática, obstrucción o daño hepático y cuando el metabolismo está disminuido por deficiencias genéticamente determinadas o bien por la edad avanzada del paciente (20-33).

El Bromuro de Pancuronio, tiene la ventaja de presentar un tiempo de latencia relativamente más corto; sin embargo este tiempo es todavía substancialmente más largo que el del suxametonio.

Lo anterior ha motivado que, tanto los químicos como los farmacólogos hayan intentado encontrar un agente químicamente puro, cuyo efecto sea de más corta duración, si fuera posible, que no necesitara de reversión del bloqueo y de menores efec-

tos colaterales (20-33).

Casualmente, haciendo estudios sobre los constituyentes químicos de la planta *Leontice leontopetalum* (34-35), se descubrió que las sales de amonio cuaternario, aisladas de dicha planta, principalmente el 1-benzyltetrahydroisoquinolefina (la cual está relacionada estructuralmente con la tubocurarina -- que es un relajante muscular de tipo no despolarizante); sufría una inesperada y fácil degradación por la conocida vía - de Hoffman (34-35-36).

Esta observación orientó hacia la posibilidad de diseñar un nuevo tipo de bloqueadores musculares no despolarizantes - de corta acción, capaces de tener una rápida biodegradación - por dicha vía, puramente química y que es activada solamente - por las condiciones discretamente alcalinas que se obtienen - de un pH y temperatura fisiológicos (36).

El producto de esos estudios fué el Besilato de atracurium. Este resultó ser un agente bloqueador neuromuscular no despolarizante bis-cuaternario, que sufre inactivación rápida química por la vía descrita por Hoffman a un pH y temperatura fisiológicos (36-48). También sufre hidrólisis a nivel de la unión éster de su molécula, probablemente enzimática, a un pH bajo (47-48).

En tales procesos existe, la producción de metabolitos -

sin actividad bloqueadora neuromuscular, ni efectos cardiovasculares importantes a las dosis indicadas (49).

Al mismo tiempo su duración de acción no es afectada por los niveles plasmáticos de esteroides, ni por alteraciones de la función hepática ó renal. (49-52).

También se han encontrado ventajas del Besilato de Atracurium por su metabolismo, su predictabilidad de grado y duración del bloqueo de acuerdo a la dosis administrada y la ausencia de fenómenos acumulativos, lo que ha permitido que sea utilizado en la clínica (44-46-50-59).

Se han comunicado reacciones adversas, al parecer atribuidas a dosis superiores a las necesarias para el bloqueo neuromuscular completo y a la velocidad de inyección de la droga (60-63).

De las consideraciones anteriores surgió entonces, el interés por analizar, si en realidad el Besilato de Atracurium es un bloqueador neuromuscular competitivo, que pueda substituir a otros; o bien si exclusivamente es otra alternativa en el uso de bloqueadores neuromusculares.

En la práctica clínica puede hacerse una valoración de que su utilidad en cirugía de ginecoobstetricia es mayor que la de otros relajantes musculares competitivos.

II. OBJETIVOS

1.- Demostrar que, en la paciente sometida a cirugía obstétrica el Besilato de atracurium es de mayor utilidad que -- otros relajantes musculares no despolarizantes de uso actual, para el mantenimiento de la relajación muscular durante la -- anestesia general.

2.- Valorar la utilidad del atracurium para la intuba- - ción endotraqueal en la paciente obstétrica.

III. HIPOTESIS

1.- Si el Besilato de Atracurium, tiene ventajas farmacocinéticas y farmacodinámicas sobre los otros relajantes musculares no despolarizantes, usados hasta el momento en el mantenimiento de la relajación muscular durante la cirugía obstétrica, entonces es posible que el Besilato de Atracurium pueda substituirlos en el manejo tanto de pacientes sanas como con patología agregada.

Puesto que si el suxametonio, es de mayor utilidad en el procedimiento de intubación rápida en éstas pacientes, lo conveniente sería no utilizar el Besilato de Atracurium para dicho procedimiento como primera opción.

IV. DESARROLLO DEL TEMA

Ninguno de los relajantes musculares disponibles para -- uso clínico en anestesia, llena los requisitos del relajante muscular ideal que son:

- Debería ser del tipo de los relajantes musculares no despolarizantes.
- De rápida instalación de acción.
- Corta duración de acción.
- Sus efectos de relajación muscular no deberían ser acumulativos.
- Fácilmente reversible.
- Después de la administración de la dosis necesaria para relajación en cirugía, deberían cruzar la barrera hematoencefálica y placentaria sólo cantidades insignificantes.
- Su destino en el organismo, no debería ser influido adversamente por condiciones patológicas.
- Su efecto debería estar limitado al bloqueo neuromuscular y por tanto, no debería tener efectos cardiovasculars u otros efectos como la liberación de histamina.
- Debería de tener una vida de almacenamiento prolongada y asegurada a temperatura ambiental.

Para cumplir con los objetivos de éste trabajo, inicialmente se hablará un poco sobre el Besilato de Atracurium y -- posteriormente, se irá haciendo un análisis comparativo del -- mismo, en relación al Bromuro de Pancuronio, que es lo más -- utilizado actualmente para el mantenimiento de la relajación-- muscular en cirugía obstétrica.

El Besilato de atracurium, es un compuesto de amoniobis--cuaternario, que actualmente no se produce en México, sino -- que es necesario importarlo de E.U.A., con un costo elevado -- y que requiere de condiciones de almacenamiento especiales, -- con temperaturas entre 4° a 8°C para que se conserve su poten-- cia por 6 a 8 meses. Su presentación, es en ampolletas de -- 5 ml. con una concentración de 10mg/ml y su costo es más ele-- vado en relación al Bromuro de Pancuronio, también, son des-- ventajas su tiempo de duración de vida de almacenamiento y -- sus requerimientos para dicho almacenaje.

Una vez inyectado, el atracurium, como todo fármaco, se-- une a las protefmas plasmáticas y queda una fracción libre, -- que es la que actúa, ya que ésta es la que está disponible pa-- ra su inmediata distribución hacia los sitios de acción; el -- atracurium se une a las protefmas plasmáticas en un 82% apro-- ximadamente. La velocidad de disociación de esos compuestos-- unidos a protefmas, es uno de los factores que regulan la con-- centración plasmática y por lo tanto la duración de acción -- (Farmacodinamia).

La Potencia del atracurium (ED_{95}) es de una dosis de -- 0.2-0.3 mg/kg. Después de la administración endovenosa de - atracurium, la concentración plasmática del mismo declina rápidamente en dos fases exponenciales, que corresponden ampliamente a la curva de distribución (alfa) y de eliminación (beta). La vida media de eliminación del atracurium de 19.9 ± 0.6 min, es mucho más corta que la del bromuro de pancuronio- que es de aproximadamente 100 min.

El tiempo de latencia para la intubación es aproximadamente el mismo que el de el pancuronio o sea 2 min. con dosis de 0.2 - 0.3 mg/kg de atracurium comparado con las dosis equivalentes de pancuronio.

La duración clínica de la dosis de intubación es menor - con atracurium siendo aproximadamente 27,5 min. contra aproximadamente 45-50 min. del bromuro de pancuronio.

El tiempo de recuperación por tanto, es más corto con -- atracurium que es de aproximadamente 19 min. que con el bromuro de pancuronio que es de 40 min. aproximadamente.

El atracurium es altamente ionizado y el volumen en el - cual se encuentra distribuido es de aproximadamente 0.2 - 0.3 L/kg, pero su proporción de depuración es mucho más rápida: - 5-7 ml/kg/min. lo que da una vida media de eliminación corta.

El efecto del atracurium (Farmacodinamia), es a nivel de la unión mioneural, por bloqueo competitivo con la acetilcolina, y está en relación con la farmacocinética; el inicio de la parálisis muscular ocurre durante la fase de distribución y los cambios en la extensión ó proporción de la distribución, pueden alterar el inicio de la parálisis. La distribución -- puede ser alterada por el gasto cardíaco bajo o flujo sanguíneo disminuido.

El atracurium pasa del plasma a su sitio de acción y al mismo tiempo va sufriendo su inactivación por la vía de Hoffman, rápidamente, a lo que se atribuye su más corta duración de acción respecto a los otros relajantes musculares no despolarizantes, que no poseen ésta vía metabólica; la cual ha sido demostrada en vivo en humanos.

La biodegradación consiste, en la ruptura del enlace entre el nitrógeno cuaternario y el carbono vecino en la cadena alifática de lado. Ya que la cadena alifática conecta los -- dos nitrógenos cuaternarios, y ya que ésta estructura bicuaternaria presumiblemente es la necesaria para el bloqueo competitivo de los receptores nicotínicos de la postsinápsis, la ruptura de ésta cadena alifática es la responsable de la rápida terminación de acción del relajante. Por razones químicas, la ruptura de la unión N^+-C (eliminación de Hoffman), es aumentada por los incrementos moderados del pH y la temperatura dentro de rangos fisiológicos.

Sin embargo, dado que el atracurium se degrada más lentamente in vitro que en el plasma, aún con soluciones buffer, a la misma temperatura y pH del cuerpo humano; se necesita el postulado de la existencia de una vía adicional de degradación, la cual involucra una hidrólisis estérica ya sea espontánea ó catalizada por una enzima (Carboxilestarasa). La relativa contribución de cada una de éstas vías, no ha sido determinada aún, cosa que sería muy importante, ya que la presencia de grandes cantidades de acrilato, uno de los metabolitos del atracurium por la vía Hoffman podría ser tóxico, dependiendo del grado o extensión de la contribución de dicha vía.

Metabolitos de la vía de Hoffman:

Laudanósido

Monoacrilato cuaternario

Metabolitos de la hidrólisis estérica:

Alcohol cuaternario

Acido cuaternario.

Otros dos metabolitos incluyen el metolaudanósido y el análogo monocuaternario. Estos metabolitos no se consideran tóxico ni con efectos cardiovasculares ni bloqueadores neuromusculares.

El atracurium no necesita de la integridad hepática ni -

renal para su eliminación, por lo que en condiciones de daño-hepático ó renal (incluyendo las pacientes obstétricas hipertensas crónicas ó toxémicas), puede usarse con seguridad de la recuperación de la función motora.

A las dosis usadas normalmente de 0.3-0.6 mg/kg de peso, los metabolitos son inocuos, pero a dosis por arriba de 0.9 - mg/kg puede encontrarse cierto grado de bloqueo neuromuscular, dosis-dependiente, con los metabolitos: monoacrilato cuaternario, alcohol cuaternario y el análogo cuaternario.

El bromuro de pancuronio a las dosis de intubación causa incremento del 10% - 15% de la frecuencia cardiaca y muy discreto aumento de la presión arterial sistémica. No libera -- histamina.

El hecho de que el atracurium se encuentra altamente ionizado al pH fisiológico, de que tenga un peso molecular de - aproximadamente 1243 y que no atreviese en cantidades significativas la barrera placentaria, lo colocan en un lugar ventajoso en su uso para el mantenimiento de la relajación muscular en la cirugía obstétrica.

La concentración más alta de atracurium encontrada en vena umbilical de neonatos con dosis de 0.3 mg/kg administradas a la madre fué de 0.23 ug/ml, la cual es aproximadamente la mitad del valor que se necesita para producir un 50% de blo--

queo neuromuscular (54). El pancuronio se detectó en la vena umbilical del neonato en cantidad de 12.2-34.2 ng/ml con dosis de 40 mg/kg. (74).

Sin duda, una de las condiciones de mayor importancia en la paciente obstétrica que va a ser sometida a cirugía con -- anestesia general, es la predisposición que tiene a la regurgitación durante la inducción y la consecuente aspiración de contenido gástrico, que es una de las causas de mayor mortalidad materna.

Lo anterior hace imperativo que el tiempo de intubación sea el menor posible, para lo cual se hace necesaria la utilización de un relajante muscular de instalación rápida y de -- acción corta (como el suxametonio que es el más usado en nuestro medio); para que la recuperación de ventilación espontánea sea rápida en caso de intentos fallidos de intubación y -- de esa manera no poner en peligro la vida de la madre y el -- producto.

La facilidad de intubación dependerá de la habilidad técnica, profundidad anestésica, y grado de relajación muscular. En los casos de cirugía obstétrica, donde la intubación rápida es tan necesaria, el suxametonio, a pesar de sus efectos secundarios indeseables en la paciente obstétrica, es todavía -- reconocido como la droga de elección porque su rapidez de instalación de acción y la profundidad de la relajación muscular

que produce, aún no ha podido ser igualado por ningún relajante muscular de tipo no despolarizante (67).

Aún cuando dosis de atracurium de 0.3-0.6 mg/kg de peso acortan el período de intubación a 1.5 min. (41), con un porcentaje de bloqueo muscular de un 93.9 ± 2.5 a un 59.3 ± 8.1 el atracurium no ha podido desplazar al suxametonio que con una dosis de 1 mg/kg de peso produce un tiempo de intubación de 1 min. con un $93.4 \pm 4.5\%$ de bloqueo muscular (64).

Una vez resuelto el problema de la intubación rápida, --viene el mantenimiento de la relajación muscular durante la cesárea, la cual deberá ser adecuada, que no afecte la estabilidad cardiovascular materno-fetal; tomando en cuenta que en algunas condiciones la embarazada puede ya tener un estado hemodinámico alterado previo como en las toxémicas, la paciente hipertensa crónica o renal crónica, cardíaca, o bien pudo haberse alterado dicha hemodinamia por drogas analgésicas usadas durante el trabajo de parto, por bloqueo peridural durante el trabajo de parto como analgesia obstétrica o compresión aorto-cava.

En éstas condiciones, la adecuada perfusión placentaria y oxigenación fetal, son altamente dependientes de la estabilidad cardiovascular materna y la ausencia de efectos cardiovasculares del atracurium ofrece una ventaja distinta en la paciente obstétrica (65). Cosa que no sucede con el bromuro-

de pancuronio que sí provoca taquicardia e hipertensión transitorias leves, o con el Fazadinio que provoca taquicardias severas o con las infusiones contínuas de suxametonio, todo lo cual altera la hemodinamia materno-fetal aunque sea momentáneamente y en productos con sufrimiento fetal puede ser deletéreo. Sin contar con el hecho de que el bloqueo con pancuronio puede prolongarse mucho más allá del tiempo quirúrgico y haber necesidad de reversión agregándose los efectos indeseables de la neostigmina; con la infusión de suxametonio se puede provocar un bloqueo dual y tanto ésto como la recurarización pueden aumentar la mortalidad materna.

Esto no ocurre con el atracurium ya que es de corta duración de acción y para cuando el procedimiento quirúrgico termina generalmente ya ha desaparecido su acción; no se acumula gracias a su vía de eliminación de Hoffman, y en caso de ser necesario es fácilmente revertido por la administración de neostigmina, aún cuando la última dosis de atracurium se haya administrado 10-15 min. antes, la neostigmina revierte su efecto con recuperación completa del bloqueo neuromuscular (66).

Los anestésicos como el halotano, enflorano e isofluorano, potencializan discretamente el bloqueo neuromuscular producido por el atracurium (68-71), no así el fentanyl.

La administración previa de suxametonio a 1 mg/kg de pe-

so, aumenta la intensidad del bloqueo neuromuscular después - de una dosis de 150 ug/kg de peso de atracurium, desde un 52% hasta un 84%, pero causa un cambio mínimo en la duración del bloqueo neuromuscular (71).

La interacción con otras drogas usadas en la anestesia - fué estudiada en gatos, encontrándose que: la medicación prea nestésica con diazapam 0.5 mg/kg IV, morfina 0.5 mg/kg IV, -- pentazocina 2 mg/kg IV o petidina 4 mg/kg IV, no altera en -- forma significativa la dosis requerida para obtener el 50% de bloqueo neuromuscular con atracurium, así como tampoco la alteran Ketamina a dosis de 2 mg/kg de peso, Althesin a 3 mg/kg, Nitroprusiato de sodio en infusión a dosis de 2.2-2.8 mg/kg - ni tampoco el propranolol a 70 ug/kg IV ni cloruro de calcio.

El bloqueo neuromuscular producido por el atracurium, sí puede ser discretamente aumentado por lidocafna a dosis de -- 1-4 mg/kg IV mientras que la adrenalina a dosis de 1-2 ug/kg- puede disminuirlo.

Los aminoglucósidos como la gentamicina a dosis de 1-3 - mg/kg IV, Neomicina a 3 mg/kg y Polimixina B 10-20 000U/kg IV, prolongan la duración del bloqueo neuromuscular y dicha pro-- longación puede ser revertida por neostigmina (72).

En cuanto a la toxicidad del atracurium, se han reporta-- do casos de manifestaciones de liberación de histamina consecu

tivas a grandes dosis de por arriba de 0.6 mg/kg. Esto se ha estudiado en ratas, monos, perros y gatos, sin poderse establecer hasta el momento si realmente existe liberación de his tamina ó activación del complemento.

La transferencia placentaria se ha estudiado en gatos, - en los cuales la farmacocinética del atracurium es muy semejante a la de los humanos, sin haberse detectado cantidades significativas ni bloqueo neuromuscular en el neonato.

Los efectos de irritación local a nivel de la venopunción, son atribuibles a las técnicas y velocidad de inyección del atracurium y no se ha detectado hemólisis, fetotoxicidad ni teratogenicidad (73).

V. CONCLUSIONES

El Besilato de atracurium tiene las siguientes ventajas sobre los bloqueadores neuromusculares competitivos de uso actual:

- 1.- La intubación puede lograrse en 1-2 min. sin incrementar las dosis hasta aquellas que causen efectos cardiovasculares o que prolongue el bloqueo indebidamente.
- 2.- El promedio de la recuperación de la parálisis es de 2-5 veces más rápido que el de los agentes bloqueadores neuromusculares competitivos de uso actual.
- 3.- La parálisis puede ser rápidamente revertida con neostigmina, aún desde el bloqueo completo.
- 4.- La respuesta predecible después de la administración del atracurium, indica la ausencia de efectos acumulativos.
- 5.- Es altamente selectivo, sin efectos colaterales cardiovasculares a las dosis requeridas para producir la parálisis muscular.
- 6.- Su inactivación no depende de la función hepática ni renal, ni de la actividad de pseudocolinesterasa.

La única desventaja para su uso desde el inicio de la --

anestesia en la paciente que será sometida a cesárea, es el -
largo tiempo que se requiere para efectuar la intubación en -
relación con el suxametonio, por lo cual aún el atracurium no
puede desplazarlo en la intubación para cirugía obstétrica.

Lo cual confirma la hipótesis planteada, además de seña-
lar que la existencia del Besilato de atracurium como fármaco
coadyuvante en anestesiología es útil y señala un avance en -
clínica farmacológica dentro del terreno de la obstetricia.

VI.- BIBLIOGRAFIA

- 1.- Griffith,H.R. and Johnson,G.E. The use of curare in general anesthesia. *Anesthesiology*, 1942;3:418-420.
- 2.- Beers,W.H. and Reich,E. Structure and activity of acetylcholine. *Nature*, Lond., 1970:228:917-922.
- 3.- Burns,B.D. and Paton,W.D.M. Depolarization of the motor-end plate by decamethonium,suxametonium and acetylcholine. *J. Physiol. Lond.* 1951:115:41-73.
- 4.- Standarot,F.G. and Adams,J.E. The actions of succinylcholine on the mamalian motor nerve terminal. *J.Parmac. Exp.-- Ther.* 1965;11:379-393.
- 5.- Thesleff,S. The mode of neuromuscular block caused by acetylcholine,nicotine,decamethonium and succinylcholine. *Acta Physiol,Scand.*, 1955;34:218-231.
- 6.- Torda,T.A.G.,Foldes,F.F., Bailey,M.B., Klonymus,D.H. and Kuwaraba,S. The interactions of neuromuscular blocking agents in man: The role of hexafluorenum. *Anesthesiology* 1967;28:1010-1019.
- 7.- Buckett,W.R., Maijoribanks,C.E.B., Marwick,F.A. and Morton,M.B. The pharmacology of pancoronium bromide (Orgn NA 97), a new potent steroidal neuromuscular blocking agent. *Br. J. Pharmac. Chemother.*,1968;32:671-682.
- 8.- Cohen,E.N., Brewer,H.N. and Smith,D. The metabolism and excretion of d-tubocurarine-H³. *Anesthesiology*, 1967;28:309-317.

- 18.- Feldman, S.A., Cohen, E.N. and Golling, R.C. (1969) The excretion of gallamine in the dog. *Anesthesiology*, 30, 503.
- 19.- Ingram, S. and Payne, J.P. (1967) Studies on dimethyl-tubocurarine in anesthetized man. *Br. J. Anaesth.*, 50, 1131.
- 20.- Duvaldstein, P., Agoston, S. Henzel, D., Kernsten, V.W. - and Desmonts, J.H. (1978) Pancuronium pharmacokinetics - in patients with liver cirrhosis. *Br. J. Anaesth.*, 50, -- 1131.
- 21.- Somogyi, A.A., Shanks, C.A. and Triggs, E.J. (1977) Disposition, Kinetics of pancuronium bromide in patients with total biliary obstruction. *Br. J. Anaesth.*, 49, 1103.
- 22.- Smith, N.T. and Witcher, E.E. (1967) Haemodynamics effects of Gallamine and tubocurarine administered during halothane anaesthesia. *J.M.*, 199, 114.
- 23.- Stoelting, R.K. (1972). The hemodynamic effect of pancuronium in anaesthetized patients. *Anesthesiology*, 36, 612.
- 24.- Katz, R.L. (1971b) Clinical neuromuscular pharmacology - of pancuronium, *Anesthesiology*, 35, 602.
- 25.- Gramstad, L., Lilleansen, P. and Minsaas, B. (1980) Onset times and duration of action for atracurium, Org NC-45 and pancuronium. *Br. J. Anaesth.*, 54, 827.
- 26.- Cronelly, R., and Morris, R.B. (1978) Antagonism of neuromuscular blockade. *Br. J. Anaesth.*, 54, 183.
- 27.- Ferguson, A., Egerszegi, P. Bevan, D.R. (1980) Neostigmine, pyridostigmine and Edrophonium as antagonists of pan-

- coronium. 53,390.
- 28.- Miller, R.D. Van Nyheies, L.S., Eger, E.I,II. et al.:The effects of acid balance on pancuronium neuromuscular blockade and its antagonism by neostigmine. Br. J. Anaesth. 1978;50:541.
 - 29.- Brotherton, W.P., Matteo, R.S. Pharmacokinetic and pharmacodynamics of metocurine in human with and without renal failure. Anesthesiology 1981;272-276.
 - 30.- Miller, R.D., Matteo, R.S., Benett, L.Z., Sohn, Y.J. The pharmacokinetics of d-tubocurarine in man with and without renal failure. J. Pharm. exper. Ther. 1977,202:1-7.
 - 31.-Ramzam, M.I., Shanks, C.A., Triggs, E.J. Gallamine disposition in surgical patients with cronical renal failure.-- Br. Clin. Pharmac. 1981;12:141-147.
 - 32.- Somogyi, A.A., Shanks, C.A., Triggs, E.J. The effects of renal failure on the disposition and neuromuscular blocking action of pancuronium bromide. Eur. J. Clin. Pharmacol. 1977;12:23-29.
 - 33.-McLeod, K., Hull, C.J., Wattson., M.J.: Effects of agging in the pharmacokinetics of pancuronium, Br. J. Anaesth.-- 1979;51:435-438.
 - 34.- McCorkindale, N.J., Magrill, D.S., Martin-Smith, Smith, S.S. and Stenlake, J.B. (1964). Petaline, a 7-8 deoxygenated benzylisoquinoleine. Tetrahed. Lett., No.151;3841.-
 - 35.- McShefferty, Nelson, P.F., Paterson, J.L., Stenlake, J.B. and Todd, J.P. (1956) Studies on Leontice leontopeta-

- tum Linn. Part I. The isolation of the chemical constituents of *Leontice leontopetalum* and preliminary observations on the pharmacological action of leontice and petaline-chloride. *J. Pharmac*, 8,1117.
- 36.-Hoffman., A.W. (1851) Beitrage zur Kenntniss der fluchtigen organischen. Base. *Ann Chem.*, 78,253.
- 36.-Stenlake, J.B., Urwin, J., Waigh, R.D. and Hughes, R -- (1979a) Biodegradable neuromuscular agents I. Quaternary-esters *Eur. J. Med. Chem.*, 14,77.
- 37.-Stenlake, J.B., Waigh, R.D., Dewar, G.H., Hughes, R., Chapple, D.J. and Coker, G.G. (1981). Biodegradable neuromuscular blocking agents parts III and IV. Atracurium besylate and related polyalkylene-diester. *EurJ. Med. Chem.* 16;508 y 515.
- 38- Stenlake, J.B., Urwin, Waigh, R.D. and Hughes, R(1979)b. Biodegradable neuromuscular blocking agents II. Quaternary ketones. *Eur. J. Med.* 14,85.
- 39.- Stenlake, J.B. (1982). Atracurium, a contribution to anesthetic practice. *Pharm. J.* 229,116.
- 40.-Hughes, R. and Chapple, D.J. (1981) The pharmacology of - atracurium:a new competitive neuromuscular blocking agent *Br. J. Anaesth.*;53:31.
- 41.-Payne, J.P. and Hughes, R(1981) Evaluation of atracurium- in anesthetized man. *Br. J. Anaesth.*, 53:45.
- 42.-Neill, E.A.M. and Chapple, D.J. (1982) Metabolic studies- in cat with atracurium: a new neuromuscular blocking a- -

- gent designed for non-enzymatic inactivation at physiological pH. *Xenobiotica*, 12,203.
- 43.- Neill, E.A.M., Chapple, D.J. and Thompson, D.W. (1983)--
The metabolism and Kinetics of atracurium: an overview.-
Br. J. Anaesth. (Suppl), 55,235.
- 44.- Wards, S., Neill, E.A.M., Weatherley, B.C. and Corall, I.
M. (1983) Pharmacokinetics of atracurium besilate in healthy patients (after a single bolus dose IV). *Br. J. Anaesth.* 55,113.
- 45.- Foldes, F.F. and Deery, A. (1983) Protein Binding of atracurium and other short acting neuromuscular blocking-agents and their interaction with human cholinesterases *Br. J. Anaesth.* 55,315.
- 46.- Weatherley, B.C., Williams, S.G. and Neill, E.A.M. (1983) Pharmacokinetics, pharmacodynamic and dose-response relationships of atracurium IV administration. *Br. J. Anaesth.* 55,39 S.
- 47.- Merretts, R.A., Thompson, C.W. and Webb, F.W. (1983) In-vitro degradation of atracurium in human plasma. *Br. J. Anaesth* 55,61.
- 48.- Vladimir Nigrovic, M.D., Melissa Anen B.S., Aron Wajsol-
M.B. (1985) Enzymatic hidrolisis of atracurium in vivo.-
Anesthesiology; 62:606-609.
- 49.- Chapple, D.J. and Clark, J.S. (1983) Pharmacological actions of breakdown products of atracurium and related substances. *Br. J. Anaesth.*, 55,115.

- 50.- Hunter, J. M., Jones, R.S., J.E. (1928) Use of the muscle relaxant atracurium in anephric patients: preliminary communication. J. R. Soc. Med. 75,336.
- 51.- Hunter, J.M., Jones, R.S., Utting, J.E. (1982) Use of atracurium in patients with no renal function. Br. J. Anaesth., 54:1251-1258.
- 52.- Ward, S, Neill, E.A.M. (1983): Pharmacokinetics of atracurium in acute hepatic failure (with acute renal failure) Br. J. Anaesth. 55,1169-1172.
- 53.- Eagar, B.M., Flynn, P.J. and Hughes, R. (1964): Infusion of atracurium for long surgical procedures. Br. J. Anaesth 56,447-452.
- 54.- Flynn, P.J., Frank, M. and Hughes, R. (1984): The use of atracurium in cesarean section, Br. J. Anaesth. 56;599-605.
- 55.- Flynn, P.J., Hughes, R. and Walton, B. (1984) Use of atracurium in cardiac surgery involving cardiopulmonary bypass with induced hypothermia, Br. J. Anaesth., 56 in Press.
- 56.- Nightindale, D.A. (1984): Atracurium in pediatric anaesthesia Personal communication.
- 57.- Pearce, A.C., Williams, J.P. and Jones, R.M. (1983) The use of atracurium for short surgical procedures in day case patients. Anaesthesiology, 59,265.
- 58.- Rowlands, D.E. (1983) Atracurium in the severely ill. Br J. Anaesth. 55,123 S.

- 59.- Rowlands, D.E. (1984) Atracurium in the elderly and severely ill. Abstracts of new developments in neuromuscular relaxants drugs. Boerhave, Ccmitee for postgraduate medical education, Lieden (1970): 52-57.
- 60.- Basta, S.J., Savarese, J.J., Ali, H.H., Moss, J., and Gionfrido (1983) Histamine releasing potencies of atracurium, dimetilcurarine and tubocurarine, Br. J. Anaesth 55;105 S.
- 61.- Skarpa, M.A.D., Dayan, M., Follefant, D.A., James, W.B., Moore, P.M., Lucke J.N., Morgan, M., Lovell, R. and Medd R. (1983): Toxicity testing of atracurium:55,27 S.
- 62.- Allene, Cato M.D. (1985) Concerning toxicity testing of atracurium. Anaesthesiology; 62: 94-95.
- 63.- Siler, J.M., Mager, J.G., Melville, Q., Wyche Jr. (1905) Atracurium: hypotension, taquycardia and broncospasm. -- Anesthesiology; 62:645-646.
- 64.- Gergis, S.D., Sokoll, M.D., Mehta, M., Kemmotsu, O. and Rudd, G.D. Intubation conditions after atracurium and suxametonium. Br. J. Anaesth. (1983), 55,83 S.
- 65.- Flynn, P.J., Frank, M., and Hughes, R. Evaluation of atracurium in caesarean section using traing of four responses. Anesthesiology (1982), 57;3 A 286.
- 66.- Gramstad, L., Lilleansen, P. and Minsaas, B. Comparative study of atracurium, vecuronium, (Org NC45) and pancuronium. Br. J. Anaesth. (1983), 55,95 S.
- 67.- Twohing, M.M., Ward, S., Corall, I.M. Conditions for --

- traqueal intubation using atracurium compared with pancuronium. Br. J. Anaesth. (1983), 55,87 S.
- 68.-Rupp, S.M. Fahey, M.R., Miller, R.D. Neuromuscular and cardiovascular effects of atracurium during nitrous oxide fentanyl, and oxide-isoflurane anaesthesia. Br. J. Anaesth. (1983), 55,67 S.
- 69.-Hilgelberg, J.C., Stoelting, E.K. and Harris, W.A. Haemodynamic effects of atracurium during enflurane-nitrous oxide anaesthesia. Br. J. Anaesth. (1983),55,81 S.
- 70.-Skill, M.D., Metha, M., Kemmotsu, O. and Rudd, A.D. Haemodynamic effects of atracurium in surgical patients under nitrous-oxide-oxygen and isoflurane anaesthesia. Br. J. Anaesth. (1983),55,77 S.
- 71.-Stirt, J.A., R.L., Murray, A.L., Schhel, D.L. and Lee, C.- Modification of atracurium blockade by halothane and by --suxametonium, Br. J. Anaesth. (1983),55,71 S.
- 72.-Chapple, D.J., Clark, J.S. and Hughes, R. interaction between atracurium and drugs used in anaesthesia Br. J. Anaesth. (1983). 55,17.
- 73.-Cato, A.E. Concerning Toxicity testing of atracurium Anaesthesiology; 94-95, 1985.
- 74.-Dailey, P.A.M.D., Fisher, D.M., Shinder, S.M., Baysinger, C.L., Shinoharay., Miller, R.D., Abboud, T.K., Kim, K.C. - Pharmacokinetics placental transfer, and neonatal effects - of vecuronium, administered during cesarean section. Anaesthesiology; 60:569-574, 1984.