

ESTUDIO COMPARATIVO DE LA CONDUCTA FARMACOLOGICA DE DOS BLOQUEADORES NEUROMUSCULARES, EN NIÑOS ANESTESIADOS SANOS E INSUFICIENTES RENALES

*SERGIO AYALA SANDOVAL

**MARIO VIDAL PINEDA DÍAZ

**MA. DEL PILAR GONZÁLEZ GUZMÁN

***CARLOS RODOLFO MORENO ALATORRE

***ELVIRA LUISA GALINDO MIRANDA

RESUMEN

El empleo de bloqueadores neuromusculares en niños con insuficiencia renal crónica es un asunto aún no resuelto al íntegro. El presente reporte informa de los resultados obtenidos en cuatro grupos de niños anestesiados y en los cuales se empleó bromuro de vecuronio y besilato de atracurio, dos fueron subgrupos de niños sin daño renal y dos subgrupos de pacientes con insuficiencia renal crónica.

El tiempo de latencia de ambos fármacos y bajo las circunstancias clínicas descritas fue más corto en niños con insuficiencia renal a los cuales se les administró vecuronio (\bar{X} : 1.40 min.), en tanto que el tiempo más prolongado fue para niños sin daño renal a los que se administró vecuronio (\bar{X} = 2.50 min.)

El tiempo de acción más corto fue para atracurio en niños sin daño renal (\bar{X} = 23 min.) y el tiempo más prolongado fue para vecuronio en niños sin daño renal (\bar{X} = 36 min.). Diferencia con significación estadística ($p < 0.05$).

Las condiciones de intubación fueron semejantes en todos los grupos ($p > 0.05$). La presión arterial y la frecuencia cardiaca no tuvieron cambios significativos estadísticamente.

Palabras clave: Bloqueadores neuromusculares: Vecuronio, Atracurio.
Manejo anestésico del paciente con insuficiencia renal.

SUMMARY

The use of neuromuscular blocking agents in children with renal failure is a problem of management. This paper informs about the results of four groups of anesthetized children in which vecuronium and atracurium was administered. Two were subgroups of children without renal failure and two subgroups of children with chronic renal failure.

Onset of action in both drugs was shorter in children with chronic renal failure and receiving vecuronium (\bar{X} = 1.40 min.) while the longest onset time was for children without renal failure receiving vecuronium (\bar{X} = 2.50 min.)

Duration of action was shorter for atracurium in children without renal failure (\bar{X} = 23 min.) and the longest duration of action was for vecuronium for in children without renal failure (\bar{X} = 36 min), with statistically significant difference ($P < 0.05$).

Intubation conditions were similar in all the groups ($p > 0.05$).

Blood arterial pressure and heart rate had no statistically significant differences.

Key words: Neuromuscular blocking agents: Vecuronium, Atracurium
Anesthetic techniques in patients with renal failure.

*Médico Jefe. Departamento de Anestesia. Hospital General de Zona No. 1 "Gabriel Mancera", IMSS.

**Médicos Anestesiólogos. Hospital General. Centro Médico "La Raza", IMSS.

***Médico Jefe. Departamento de Anestesiología, Inhaloterapia y Clínica del Dolor. Hospital de Oncología. Centro Médico Nacional, IMSS.

****Médico Anestesiólogo. Hospital de Cardiología. Centro Médico Nacional, IMSS.

La síntesis de nuevos bloqueadores neuromusculares es una gran contribución a la anestesiología clínica, ya que éstos han adecuado sus tiempos de latencia y acción a condiciones clínicas, además de haber disminuido sus efectos indeseables. Sin embargo, no están totalmente exentos de inconvenientes, sobre todo en pacientes gravemente enfermos, en que su conducta se ve alterada por fallas en su absorción, distribución, biotransformación y excreción, pudiendo ser estas causas de morbimortalidad por anestesia y especialmente por los fármacos empleados durante la misma.¹

La succinilcolina, relajante muscular prototipo de los depolarizantes, tiene grandes desventajas, mismas que son marcadas en el paciente pediátrico: liberación de histamina, inestabilidad cardiovascular (bradicardia, arritmias, bloqueo de rama, asistolia), liberación de potasio, mioglobinemia, edema y hemorragia pulmonar.² De la misma forma, algunos bloqueadores neuromusculares no depolarizantes tienen otras desventajas como: bloqueo ganglionar, bloqueo cardiovagal, liberación de histamina, acumulación y retardo en su excreción.³ Ambas situaciones si bien son indeseables en el niño sano, son contraindicaciones absolutas en el niño gravemente enfermo, como en el caso del insuficiente renal crónico.⁴⁻⁶

A finales de 1979 se inició el proceso de investigación que da como resultado la síntesis de dos nuevos relajantes musculares no depolarizantes clasificados como de acción intermedia. El Besylato de Atracurium (proveniente de la planta *Leontice Leontopetalum* Linn)^{7, 8} y el Bromuro de Vecuronio (cuyo origen es una molécula esteroidea). Ambos tienen una duración de 20 a 30 minutos a la ED₅₀ (Atracurium 0.2 a 0.3 mg/kg y Vecuronio 0.04 - 0.06 mg/k). Al doble de la dosis se obtiene buenas condiciones para la intubación traqueal, después de una latencia de dos minutos,^{7,9} el efecto acumulativo es mínimo a pesar de la administración de dosis altas, particularmente para el Atracurium.

La duración de acción corta, es debida a su alto aclaramiento plasmático por diferentes mecanismos de degradación molecular; la del atracurium por dos rutas, eliminación de Hoffman y la Hidrólisis ester. En tanto que el Vecuronio se degrada por enzimas hepáticas.¹⁰⁻¹²

La estabilidad cardiovascular se mantiene con el Vecuronio, sin embargo con el Atracurium hay variaciones relacionadas con liberación de histamina.¹³⁻¹⁴

La farmacocinética y farmacodinamia de ambos bloqueadores neuromusculares los califica como confiables cuando se administran en humanos sanos o con alteraciones renales, hepáticas, cardiovasculares o en estado crítico.¹⁵⁻¹⁷

El objetivo de este estudio fue evaluar clínicamente las respuestas mioneural, hemodinámica y probable morbilidad relacionada directamente con los relajantes

musculares mencionados, todo lo anterior enmarcado en dos muestras: niños sanos y niños con insuficiencia renal crónica.

MATERIAL Y METODO

De la población que se atendía quirúrgicamente en el Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional del I.M.S.S., se tomó una muestra de 120 pacientes. Las edades oscilaron de un año y dos meses a veinte años con promedio aritmético de 6.94 años; el peso corporal varió de 7.5 a 64 kilogramos con promedio de 21.35 kilogramos de peso corporal, 62 pacientes fueron del sexo masculino y 58 del sexo femenino.

El estado físico comprendió I y II para los niños sanos y III y IV para los pacientes con insuficiencia renal crónica según la Sociedad Americana de Anestesiólogos.

Los pacientes fueron visitados en el periodo preanestésico un día antes de la cirugía para evaluación de estado físico, historia clínica, análisis de exámenes de laboratorio y gabinete; en los pacientes con insuficiencia renal se determinó el daño renal. Ninguno de los niños recibieron medicación preanestésica.

Al llegar al quirófano cada niño fue monitorizado para el registro de sus parámetros clínicos; la frecuencia cardiaca con estetoscopio precordial y cardioscopio; la presión arterial por brazalete y manómetro anerode, la temperatura con teletermómetro y la función neuromuscular con electroestimulador, los datos obtenidos fueron incluidos en el periodo basal.

Se eligió una técnica de anestesia general balanceada, la inducción por vía endovenosa en el orden siguiente: citrato de fentanyl 0.005 mg. por kg., etomidato 0.3 mg. por kg., el relajante muscular de la siguiente forma: la muestra se dividió en cuatro subgrupos, para el subgrupo I (sanos) y III (renales) besylato de atracurium a 0.3 mg. por kg., para los subgrupos II (sanos) y IV (renales) bromuro de vecuronio a dosis de 0.08 mg. por kg. Cada subgrupo de 30 pacientes.

Después de asistir la ventilación bajo mascarilla facial con oxígeno al cien por ciento, se inicia la electroestimulación periférica para determinar la latencia del relajante, cuando ya no se obtuvo repuesta se cuantificó el tiempo por una parte y además durante la laringoscopia se observó el estado de relajación de las cuerdas vocales y se calificó de acuerdo al índice de Fahy (Condiciones para intubación); (0) cuerdas vocales abducidas, buena visualización y sin movimientos del paciente; (1) cuerdas vocales abducidas, buena visualización pero con movimientos diafragmáticos a la intubación; (2) cuerdas vocales aducidas ligeramente, pobre visualización y tos a la intubación traqueal; (3) cuerdas vocales aducidas ligeramente, visualización difícil con movimientos gruesos de extremidades y tos a la

intubación traqueal. A este momento se le consideró inductivo.

El mantenimiento anestésico se realizó con enflurano a concentraciones variables, óxido nítrico al 60% y oxígeno al 40% en un circuito semicerrado de reinalación parcial (BAIN) con ventilación manual controlada. Los parámetros clínicos se registraron cada 5 minutos; se administraron dosis subsecuentes de fentanyl y de los relajantes musculares según respuesta. Al término de la cirugía se retiraron el anestésico inhalatorio, se valoró la función mioneural y una vez recuperado el automatismo respiratorio se retiró el tubo traqueal. Hasta ese momento abarcó el periodo transanestésico.

Desde el momento en que llegaron los pacientes a la sala de recuperación se realizó la evaluación postanestésica según la escala de Aldrete, hasta su total recuperación.

RESULTADOS

El tiempo de latencia de ambos bloqueadores neuromusculares y bajo las dos circunstancias clínicas, fue valorado mediante la respuesta mioneural provocada por electroestimulación (cuadro I). Este tiempo de latencia fue más corto en los niños con insuficiencia renal a los cuales se les administró Vecuronio con un promedio aritmético de 1.48 minutos, en tanto que el tiempo más prolongado se presentó en niños sanos con Vecuronio, con un promedio aritmético de 2.50 minutos. Los valores de los cuatro subgrupos se manejaron mediante el análisis de varianza dando una $P < 0.05$ con significancia estadística. La figura 1 muestra el histograma.

CUADRO I
FARMACODINAMIA DE ATRACURIUM Y VECURONIO
(Latencia en minutos)

Grupo	Promedio aritmético	Desviación estándar	Error estándar	Probabilidad	
Normales:					
Atracurium	2.41	± 0.2	± 0.03	< 0.05	
Vecuronio	2.50	± 0.1	± 0.01		
Renales:					
Atracurium	2.28	± 0.4	± 0.07		
Vecuronio	1.48	± 0.3	± 0.05		

Análisis de Varianza

El tiempo de acción en cada una de los subgrupos se presenta en el cuadro II; la duración más corta se obtuvo con el atracurium en pacientes sanos registrados 23 minutos, y el tiempo más prolongado con el vecuronio en niños sanos con un tiempo promedio de 36 minutos. El análisis de varianza dio una $P < 0.05$ con significancia estadística, su representación gráfica se presenta en la figura 2.

TIEMPO DE LATENCIA DE AMBOS RELAJANTES MUSCULARES
GRUPOS DE PACIENTES
 $P < 0.05$

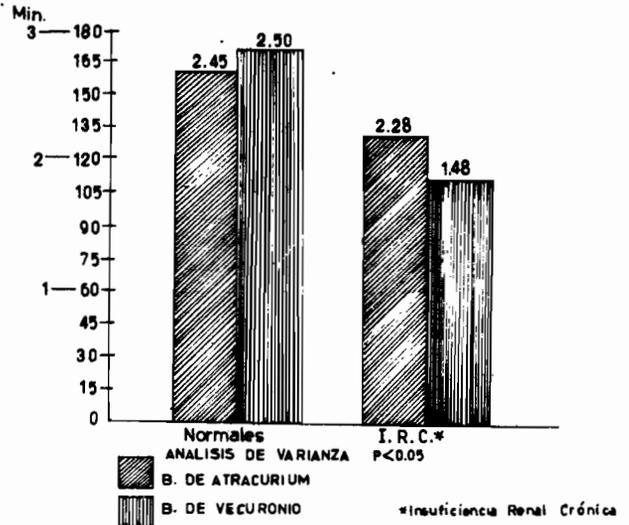


Figura 1.

CUADRO II
FARMACODINAMIA DE ATRACURIUM Y VECURONIO
(Tiempo de acción en minutos)

Grupo	Promedio aritmético	Desviación estándar	Error estándar	Probabilidad	
Normales:					
Atracurium	23.00	± 5.5	± 0.96	< 0.05	
Vecuronio	36.00	± 4.7	± 0.87		
Renales:					
Atracurium	29.00	± 3.1	± 0.57		
Vecuronio	27.28	± 2.9	± 0.53		

Análisis de varianza

TIEMPO DE ACCIÓN DE AMBOS RELAJANTES MUSCULARES
GRUPOS DE PACIENTES
 $P < 0.05$

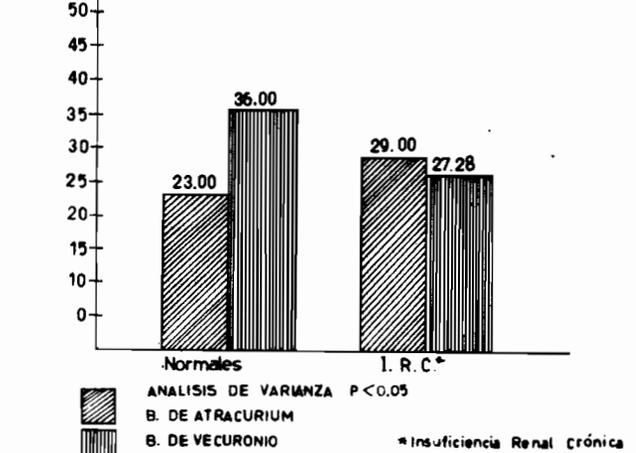


Figura 2.

Las condiciones logradas para la intubación fueron evaluadas según el índice de Fahey, los resultados se observan en el cuadro III. Los resultados fueron valorados utilizando la X^2 con una $P > 0.05$ sin significancia estadística.

CUADRO III
CONDICIONES DE INTUBACION
(Índice de Fahey)

Escala	Subgrupos sanos		Subgrupos renales		Probabilidad
	Atracurium	Vecuronio	Atracurium	Vecuronio	
0	30	30	29	29	> 0.05
1	0	0	1	1	
2	0	0	0	0	
3	0	0	0	0	
4	0	0	0	0	

Prueba X^2

La evaluación de la respuesta hemodinámica a los bloqueadores neuromusculares en los diferentes subgrupos se apreció en la frecuencia cardiaca y en la presión arterial sistólica.

El cuadro IV expresa la comparación de los promedios aritméticos de la frecuencia cardiaca en los diferentes periodos de la anestesia.

En relación a esta variable se aprecian dos aspectos importantes: cuando se realizó la prueba X^2 en cada subgrupo, se obtuvieron comportamientos similares en cada uno de ellos, con una $P > 0.05$ sin significancia estadística; mientras que su análisis en forma global por medio del análisis de varianza el subgrupo de niños normales se comportó diferente al subgrupo de pacientes renales con una $P < 0.05$ con significancia estadística. En el histograma de la figura 3 se aprecia el comportamiento gráfico.

CUADRO IV
COMPARACION DE LOS PROMEDIOS ARITMETICOS DE LA FRECUENCIA CARDIACA

Periodos de la anestesia	Promedio aritmético atracurium	Promedio aritmético vecuronio	Probabilidad
Normales:			
Basal	98.70	102.86	< 0.05
Inductivo	90.16	101.46	
Transanestésico	90.32	98.45	
Postanestésico	105.58	105.86	
Renales:			
Basal	105.30	104.90	< 0.05
Inductivo	118.00	118.40	
Transanestésico	112.30	106.34	
Postanestésico	114.60	104.00	

Análisis de varianza

COMPARACION DE LOS PROMEDIOS ARITMETICOS DE LA FRECUENCIA CARDIACA.

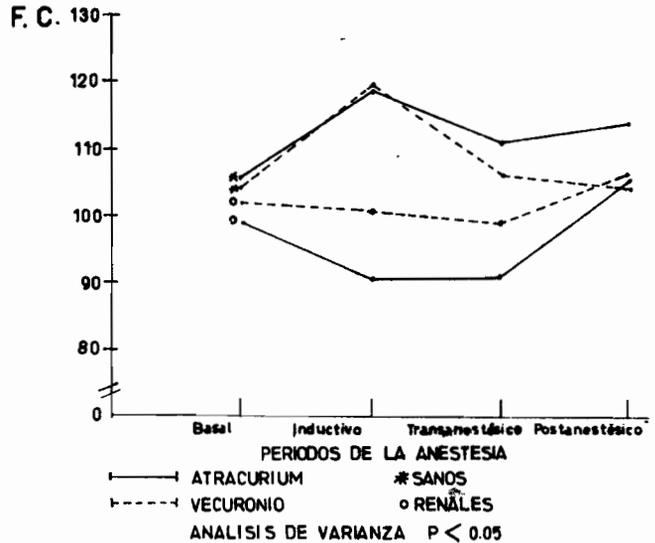


Figura 3.

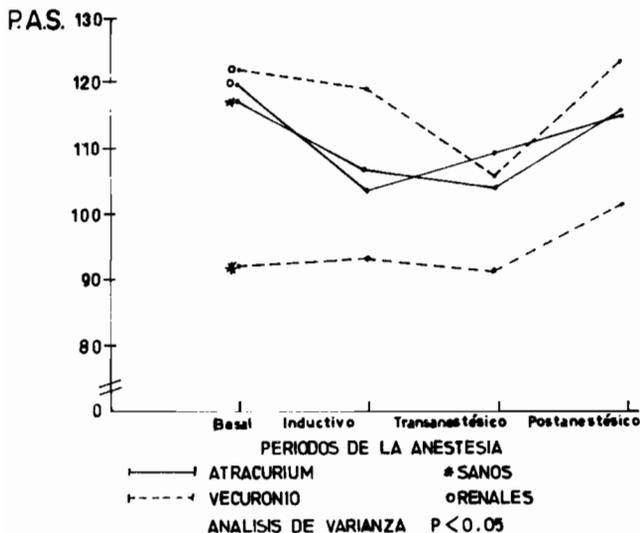
Respecto a la presión arterial sistólica, su análisis se evaluó en forma semejante. En el subgrupo de niños normales, el comportamiento de los dos relajantes musculares fue diferente, con atracurium se presentaron fluctuaciones en detrimento hasta de 13.74 mmHg entre el periodo basal y el transanestésico; mientras que con vecuronio no hubo cambios de importancia. Estas diferencias al ser analizadas mediante la prueba X^2 dio una $P < 0.05$. En los pacientes renales las modificaciones de los promedios aritméticos de esta variable en los diferentes periodos de la anestesia al ser evaluados comparativamente por la X^2 no tuvieron significancia estadística con una $P > 0.05$. Cuando se comparó la evolución de ambos fármacos en forma global por medio del análisis de varianza, se encontró que las diferencias si tienen significancia estadística. Cuadro V y figura 4.

CUADRO V
COMPARACION DE LOS PROMEDIOS ARITMETICOS DE LA PRESION ARTERIAL SISTOLICA

Periodos de la anestesia	Promedio aritmético atracurium	Promedio aritmético vecuronio	Probabilidad
Normales:			
Basal	117.80	92.33	< 0.05
Inductivo	106.93	92.66	
Transanestésico	104.06	91.44	
Postanestésico	115.58	101.36	
Renales:			
Basal	120.0	122.50	< 0.05
Inductivo	113.84	119.70	
Transanestésico	109.76	106.90	
Postanestésico	115.38	123.00	

Análisis de varianza

COMPARACION DE LOS PROMEDIOS ARITMETICOS DE LA PRESION ARTERIAL SISTOLICA.



En todos los casos la temperatura corporal se mantuvo dentro de límites normales sin variaciones significativas. Por otra parte, el 1.3 por ciento de los pacientes que recibieron besilato de atracurium presentaron rash en cuello, parte superior de tórax que desapareció rápidamente sin ameritar terapéutica. La recuperación con esta técnica anestésica se consideró excelente con una recuperación total a los 15 minutos en la mayoría de los casos.

DISCUSION

Los agentes que provocan bloqueo neuromuscular no depolarizante, se han utilizado en la clínica por más de 40 años. Durante la década pasada, la información obtenida en relación a su farmacocinética y farmacodinamia se incrementó considerablemente debido a técnicas apropiadas para su medición en los líquidos corporales, así como del equipo de monitoreo para cuantificar la intensidad de la relajación muscular.

Shanks¹⁸ en 1986 efectuó una recopilación de trabajos de investigación sobre la farmacocinética y farmacodinamia de los relajantes musculares no depolarizantes administrados tanto en pacientes sanos como en varios grupos de pacientes con diversas patologías (hepática, renal, cardiovascular, alto riesgo, senil, pediátrico, etc.) Para el atracurium en pacientes sanos se encontraron los siguientes valores: Volumen de distribución 0.16 (0.15-0.18) l/kg. aclaramiento plasmático 5.5 (5.1-1.1) ml/kg/min, vida media de eliminación 20 (17-21) min. Para el vecuronio: volumen de distribución 0.26 (0.22-0.25) l/kg., aclaramiento plasmático 4.6 (3.6-6.7) ml/kg/min, vida media de eliminación 62 (24-92) min.

Con excepción del atracurium y vecuronio, el resto

de los relajantes musculares no depolarizantes se excretan principalmente o tardamente por el riñón y la insuficiencia renal se asocia con una reducción del aclaramiento plasmático y de un aumento correspondiente en la vida media de eliminación.

Como la excreción urinaria se relaciona a la filtración glomerular, la administración de un diurético osmótico no aumenta la excreción. En algunos pacientes con insuficiencia renal, el aparente volumen de distribución está aumentado, quizás relacionado a la presencia de edema o ascitis. La farmacocinética en estos pacientes para el atracurium se encontró lo siguiente: volumen de distribución 0.22 (0.05) l/kg, aclaramiento plasmático 6.7 (1.8) ml/kg/min. vida media de eliminación 24 (4) min. Para el vecuronio: volumen de distribución 0.24-0.35 (0.06-0.16) l/kg aclaramiento plasmático 2.5-4.0 (0.6-2.5) ml/kg/min, vida de eliminación 97-68 (38-26) min.

La eliminación Hoffman y la hidrólisis ester hacen que el aclaramiento plasmático del atracurium no sea afectado por la disfunción hepática, aún cuando existan insuficiencia hepática y renal en el mismo paciente.

Los volúmenes de distribución del vecuronio en pacientes con cirrosis no presentan cambios, pero se reduce el aclaramiento plasmático asociándose con una prolongación de su vida media; los valores encontrados para el atracurium fueron los siguientes: volumen de distribución 0.21 (0.05) l/kg, aclaramiento plasmático 6.5 (1.5) ml/kg/min, vida media de eliminación 22 (4) min. Para el vecuronio; volumen de distribución 0.23 (0.12) l/kg, aclaramiento plasmático 2.7 (1.4) ml/kg/min, vida de eliminación 73 (21) min.

Los valores anteriormente referidos fueron tomados por Shanks en pacientes adultos, afirmando que no hay cambios con el incremento de edades en los volúmenes de distribución para el alcuronio, pero ocurre una disminución con la metocurina, tubocurarina y vecuronio; para estos relajantes existe una reducción en el aclaramiento.

Rupp¹⁹ en 1983, en una muestra de pacientes pediátricos encontró valores de aclaramiento plasmático de 5.1 (0.08) ml/kg/min, vida media de eliminación de 14 (9) min., en niños menores el aclaramiento plasmático fue de 3.7 (1.0) ml/kg/min. Fahey-Rupp²⁰ compararon la farmacocinética en pacientes sanos y con insuficiencia renal, en el grupo de sanos el aclaramiento plasmático de 6.1 (0.3) ml/kg/min., vida media de eliminación 20.6 (1.2) mins., en el grupo de renales el aclaramiento de 6.7 (0.6) ml/kg/min, la vida media de eliminación de 23.7 (0.9) mins. No obstante las diferencias en los valores, no se encontró significancia estadística, Hunter, Jones y Utting²¹ compararon atracurium, vecuronio y D-tubocurarina demostrando las diferencias sobre la farmacocinética cuando existe nula o poca eliminación

de los relajantes intermedios y los antiguos relajantes, la que es responsable de las diferencias encontradas; sus valores coinciden con los encontrados por Shanks.

Los estudios nacionales elaborados en pacientes sanos, se les ha registrado su farmacocinética a través de un neuroestimulador periférico, así Sánchez y cols.²² en adultos registraron un tiempo de latencia hasta de 181.6 ± 38.8 segs., y tiempo de acción de 31.8 ± 8.71 mins., para el bromuro de vecuronio. Melman en 1984,²³ en una muestra de pacientes pediátricos registra una latencia máxima de 2.05 ± 0.5 mins., con un tiempo de acción de 30 ± 9 mins., para el mismo relajante; estos hallazgos coinciden con los encontrados por nosotros en un trabajo publicado en 1985²⁵ con un tiempo de latencia de 150 seg. y tiempo de acción de 36 mins., estas diferencias sin significancia estadística. En la literatura nacional únicamente para el atracurium en pacientes pediátricos sanos y renales, así como en el vecu-

ronio en pacientes con insuficiencia renal crónica, los resultados obtenidos sobre la farmacocinética (tiempo de latencia y acción) son los que hemos publicado a partir de 1985.^{25, 26, 27} En este estudio se volvió a demostrar la influencia del volumen de distribución en los pacientes con insuficiencia renal crónica en la respuesta neuromuscular, así en la evaluación de los tiempos de latencia de ambos grupos y de acción las diferencias en tiempo presentaron significancia estadística. Ambos relajantes demostraron gran eficacia para la intubación al ser evaluados mediante el índice de Fahey y corroborados mediante la prueba X². Hemodinámicamente el comportamiento fue el de mantener estabilidad cardiovascular, a pesar de las condiciones críticas de algunos pacientes con enfermedad renal (hipertensión arterial, insuficiencia cardiaca, congestión pulmonar, etc.). La recuperación del efecto anestésico se consideró excelente en un tiempo total hasta de 15 minutos.

REFERENCIAS

- HARRISON C G. *Deaths attributable to anaesthesia. A 10- years survey (1967-1976)*. Br J Anaesth 1978; 50:1040-1045.
- SAVARESE J J, ALIHH, ANTONIO R P: *The clinical pharmacology of metacurina, Dimethyltubocurarine revisited*. Anesthesiology 1977; 47:227-284.
- HUGHS R, INGRAM G S, PAYNE J P. *Studies on dimethyl tubocurarine in anaesthetized man*. Br J Anaesth 1976; 48:969-974.
- NORMAN J. *Neuromuscular blocking drugs*. Br J Anaesth 1979; 51: 471-473.
- COOP F C, COFER. GREEN A F, HUGHES R, NIMMO S R H. *Two new short-acting non-depolarizing neuromuscular blocking agents*. Experientia 1972.
- HUGHS R, CHAPLE D J. *The pharmacology of atracurium: A new competitive neuromuscular blocking agent*. Br J Anaesth 1981; 53: 31-37.
- PAYNE V P, HUGHES R. *Evaluation of atracurium in anaesthetized man*. Br J Anaesth 1981; 53:40-45.
- SAVAGE D S. *The invention and discovery of vecuronio: Clinical experiences with norcuron (ORG-NC45, Vecuronium Bromide)*. Symposium Genova, 21-22 abril 1983. Excerta Médica. Corret Clinica] Practice. Series 11; 1983 pg. 9-13.
- AGOSTON S, SALT P, NEWTON D. *The neuromuscular blocking action of ORG NC-45, a new pancuronium derivate in anaesthetized patients*. A pilot study. Br J Anaesth 1980; 52 (Suppl): 53-59.
- GRAMSTAD L, LILLEAEN P, MINSAS B. *Onset time and duration of action for atracurium, ORG NC 45 and pancuronium*. Br J Anaesth 1982; 54:827-830.
- WARD S, NEILL E A, WEATHERLEY B C. *Pharmacokinetics of atracurium besylate in healthy patients (after a single in bolus dose)*. Br J Anaesth 1983; 55:113-117.
- FAHEY M R, MORRIS R B, WILLER R D, SOHON Y J, GINACARELL P. *Clinical pharmacology of ORG NC 45 (Norcuron): A new non depolarizing muscle relaxants*. Anaesth 1983; 55:6-11.
- BOOY L H, EDWARDS D J, SOHN R P, MILLER R D. *Comparative cardiovascular and neuromuscular effects of ORG NC 45, tubocurarine, pancuronium and metacurine*. Anesthesiology 1979; 51 (suppl 280):3.
- SAVARESE J J, BASTA S J, ALI H H, SUNDER N, MOSS J. *Neuromuscular and cardiovascular effects of BW 334 (Atracurium) in patients under halothano anesthesia*. Anesthesiology 1982; 57 (Suppl) 262-266.
- FISHER D M, MILLER R D. *Clinical pharmacology of vecuronium (ORG NC 45) in anesthetized infants and children*. Anesthesiology 1982; 57:(3) A 258.
- FAHEY M R, RUPP S M, FISHER D M. *Pharmacokinetics of atracurium besylate in normal and renal failure patients*. Anesthesiology 1984; 61:699-702.
- BEVAN D R, DONATI F, GYASA H, WILLIAMS A. *Vecuronium in renal failure*. Can Anesth Soc J 1984; 31:491-496.
- SHANKS C A. *Pharmacokinetics of the non depolarizing neuromuscular relaxants applied to calculation of bolus and infusion dosage regimens*. Anesthesiology 1986; 64:72-86.
- RUPP S M, FISHER D M, MILLER R D, CASTAGNOLI K. *Pharmacokinetics and pharmacodynamics of vecuronium in the elderly*. Anesthesiology 1983; 59: A 270.
- FAHEY M, RUPP M S, FISHER D N. *The pharmacokinetics and pharmacodynamics of atracurium in patients with and without renal failure*. Anesthesiology 1984; 61:699-702.
- HUNTER J M, JONES R S, UTTING J E. *Comparison of vecuronium atracurium and tubocurarine in normal patients and in patients with no renal function*. Br J Anaesth 1984; 56: 941-950.
- SÁNCHEZ M R, OCHOA G P, GONZÁLEZ R A M. *Valoración de un nuevo agente bloqueador neuromuscular. El bromuro de vecuronio*. Rev Mex Anest 1984; 7:87-90.
- MELMAN S E, SOL R Y. *Estudio comparativo del bromuro de pancuronio con el bromuro de vecuronio en pediatría*. Rev Mex Anest 1984; 7:211-217.
- AYALA S S, PINEDA D M V, MORENO A C R, PÉREZ M G, PÉREZ F I. *Estudio comparativo del pancuronio y vecuronio en su influencia sobre la presión ocular*. Rev Mex Anest 1985; 8:81-89.
- AYALA S S, MORENO A C R, PINEDA D M V, CARRERO S H, CÉSANA P J. *Estudio comparativo entre atracurium y el pancuronio en niños anestesiados*. Rev Mex Anest 1985; 8:73-80.
- PINEDA D M V, GALINDO M E L, MORENO A C R, AYALA S S, TREJO R L. *Bromuro de vecuronio (ORG NC 45) en el paciente pediátrico con insuficiencia renal crónica*. Rev Mex Anest 1986; 9:65-72.
- AYALA S S, PINEDA D M V, GALINDO M E L, MORENO A C R, ZAMUDIO F M T. *Besilato de atracurium en anestesia general para el paciente pediátrico con insuficiencia renal crónica*. Rev Mex Anest 1986; 9:227-231.