

Interacciones entre Halotano, Enflurano, Isoflurano y Propofol Durante la Infusión de Vecuronio en Anestesia Pediátrica

Sergio Ayala-Sandoval*, Ma. del Pilar González-Guzmán**, Mario V. Pineda-Díaz**

RESUMEN

El objetivo de este estudio fue evaluar cualquier potenciación de los efectos del vecuronio por infusión intravenosa en niños bajo anestesia con halotano, enflurano e isoflurano (un grupo recibió anestesia endovenosa (propofol) que fue incluido para comparación). Se estudiaron 120 niños sanos programados para cirugía electiva, con estado físico ASA I-II. Se dividieron en cuatro grupos ($n=30$), dependiendo del tipo de anestésico utilizado. Ninguno recibió medicación preanestésica. La inducción anestésica se llevó a cabo con atropina 0.01 mg, fentanyl 5 $\mu\text{g/kg}$, vecuronio 100 $\mu\text{g/kg}$ y propofol 2.0 mg/kg. El mantenimiento se llevó a cabo con halotano, enflurano, isoflurano a 1.5 Vol. % en oxígeno al 100%. El propofol se administró en infusión a 100 $\mu\text{g/kg/min}$ dosis-respuesta. Se obtuvieron buenas condiciones de intubación a los 2 minutos; la duración de acción en minutos fue de 29.40 ± 7.2 para isoflurano, 28.00 ± 5.4 para enflurano, 26.60 ± 2.3 para halotano y 18.73 ± 1.61 para propofol, con una diferencia significativa. El promedio de infusión fue significativamente más bajo durante la anestesia con los agentes volátiles en comparación con propofol (1:4). Tanto con enflurano como con isoflurano, contrariamente al halotano, fue demasiado lenta la recuperación del bloqueo en niños. No hubo cambios significativos en la frecuencia cardíaca o en la presión arterial.

Palabras clave: Anestesia pediátrica; Anestésicos: Halotano, Enflurano, Isoflurano, Propofol. Relajación neuromuscular, vecuronio.

Trabajo elaborado en el Departamento de Anestesiología del Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional, Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS). * Jefe del Departamento de Anestesiología. ** Anestesiólogo pediatra. Correspondencia: Sergio Ayala Sandoval. Hospital de Pediatría CMN. I.M.S.S. Av. Cuauhtémoc 330 México D.F. C.P. 06725.

SUMMARY

INTERACTIONS BETWEEN HALOTHANE, ENFLURANE, ISOFLURANE AND PROPOFOL FOLLOWING VECURONIUM INFUSION IN PEDIATRIC ANESTHESIA

The goal of this study was evaluating any potentiating of the effects of vecuronium for intravenous infusion in children under anesthesia with halothane, enflurane and isoflurane; a group received intravenous anesthesia (propofol) that was included for comparison. We studied 120 healthy children scheduled for elective surgery, ASA I - II. They were assigned in four subgroups ($n=30$), relying on the type of used anesthetic. None received preanesthetic medication. The anesthesia induction was carried out with atropine 0.01 mg, fentanyl 5 $\mu\text{g/kg}$, vecuronio 100 $\mu\text{g/kg}$ and propofol 2.0 mg/kg. The maintenance was carried out with halothane, enflurane or isoflurane to 1.5 Vol. % in 100% oxygen. Propofol was administered in infusion 100 mg/kg/min dose-response. Good conditions of intubation to the 2 minutes were gotten; the duration of action of vecuronium in minutes was 29.40 ± 7.2 for isoflurane, 28.00 ± 5.4 for enflurane, 26.60 ± 2.3 for halothane and 18.73 ± 1.61 for propofol, with a significant difference. The average of infusion was significantly lower during the anesthesia with the volatile agents in comparison with propofol (1:4). So much with enflurane like with isoflurane, contrarily to the halothane, it was too slow the recuperation of the neuromuscular blockade. There were not significant changes in heart rate or in the arterial pressure.

Key Words: Pediatric anesthesia; Anesthetics: Halothane, enflurane, Isoflurane, Propofol Neuromuscular blockade monitoring, vecuronium infusion.

Los anestésicos generales inhalatorios incrementan el bloqueo neuromuscular de los miorrelajantes no depolarizantes en relación a la dosis. Se han propuesto algunos mecanismos de acción como son aumentar el flujo sanguíneo muscular, de modo que llegue mayor cantidad de relajante a la unión neuromuscular, provocar relajación en lugares más proximales a la placa mioneural, mantener la liberación de acetilcolina en la terminación nerviosa motora, tener una acción no demostrada sobre el receptor colinérgico, disminuir la sensibilidad de la membrana postsináptica a la despolarización y actuar sobre una zona distal al receptor colinérgico y a la membrana postsináptica, como la muscular¹⁻³.

Por otra parte se ha propuesto que los anestésicos inhalatorios pueden, a través de su acción sobre el sistema nervioso central, producir relajación con bloqueo neuromuscular mínimo y crear condiciones quirúrgicas adecuadas sin un bloqueo neuromuscular completo^{4,5}.

El vecuronio es un relajante muscular no despolarizante de duración de acción intermedia, es un homólogo mono cuaternario del pancuronio de latencia corta y de acción media con mínimos efectos acumulativos y cardiovasculares; su evaluación clínica ha sido ampliamente demostrada en el paciente adulto⁶⁻¹⁰, no así en el niño por su versatilidad en edades, cambios anatómicos y fisiológicos.

El objetivo de este estudio fue evaluar las modificaciones de las acciones del bromuro de vecuronio en infusión con diferentes anestésicos halogenados (halotano, enflurano e isoflurano) y un endovenoso (propofol) en un grupo de pacientes pediátricos.

MATERIAL Y METODOS

Para la elaboración de este estudio se tomaron 120 pacientes pediátricos al azar programados para cirugía electiva en el Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI del Instituto Mexicano del Seguro Social. El protocolo fue aprobado por el Comité Local Ético y Científico, además se obtuvo el consentimiento de los padres. Ninguno de los pacientes recibió medicación preanestésica, se eliminaron los niños con enfermedad hepática, renal o alteraciones en la función neuromuscular así como con la ingesta de sustancias depresoras del SNC. El estado físico según la ASA se consideró I a II.

Al llegar a quirófano, inicialmente se les canalizó una vena periférica con solución Hartmann, además se les colocó monitoreo no invasivo para el control de sus constantes vitales: Cardioscopio para el registro de la frecuencia cardíaca, estetoscopio precordial, brazalet para presión arterial registrado a través de pantalla de monitor (sistólica diastólica y media); electroestimulador de nervios periféricos para el control de la acción del relajante muscular (vecuronio)

mediante tres canales: Twitch, ToF, y E. Tetánico. A todos los pacientes se les administró anestesia general. La inducción se realizó por vía endovenosa en la siguiente secuencia: Atropina a 0.1 mg por kilogramo de peso, citrato de fentanyl a 5 µg/kg, bromuro de vecuronio a 0.1 mg/kg y finalmente propofol a 2 mg/kg; durante este periodo además de las variaciones signológicas, se registró continuamente el grado de relajación progresiva mediante el neuroestimulador por estímulo de tren de cuatro (ToF) hasta que desapareció la respuesta; posteriormente previa laringoscopia directa se evaluó el grado de relajación de las cuerdas vocales mediante la escala de Fahey y enseguida se procedió a la canulación de la traquea de acuerdo a la edad y tamaño de los niños. En este momento la muestra de población se dividió en cuatro grupos (n=30): al grupo A, se le administró como anestésico primario halotano de acuerdo a dosis-respuesta (CAM) iniciando con 1.5 %; el grupo B, recibió enflurano a concentraciones de 1.5 % y posteriormente a dosis-respuesta; para el grupo C, se le administró isoflurano a 1.5 %. Como patrón comparativo se eligió al grupo D, el cual recibió un anestésico endovenoso en infusión para el mantenimiento (propofol a 100 µg/kg/minuto).

Después de haber presentado recuperación del 25 % de la respuesta neuromuscular mediante tren de cuatro (ToF) se procedió a iniciar la perfusión de la infusión del bromuro de vecuronio (4 mg de vecuronio en 100 ml de solución fisiológica en un metriset) a dosis respuesta, iniciando con 1.0 µg/kg/minuto. El monitoreo neuromuscular se registró durante todo el transoperatorio incluyendo el periodo postinfusión para evaluar el tiempo de recuperación del ToF al 100 %. Para obtener resultados veraces, los anestésicos en estudio, se retiraron progresivamente. La signología clínica se tomó durante los diferentes periodos para evaluar también si existían modificaciones importantes por la influencia del relajante muscular. A los resultados de las variables se les obtuvo sus promedios aritméticos y desviación estándar para ser analizados comparativamente mediante pruebas estadísticas como Análisis de varianza, t de Student y χ^2 .

RESULTADOS

El universo de trabajo estuvo comprendido de 120 pacientes pediátricos, 78 correspondieron al sexo masculino y 42 al sexo femenino, el promedio de edad fue de 7.8 años con un rango de 3 meses a 14 años, el peso corporal varió de 3 a 40.5 kilogramos con una media de 21.6 kilogramos; el estado físico según la ASA estuvo comprendido de 95 pacientes para el I y 25 niños para el estado físico II. Cuadro I.

La dosis de inducción del bromuro de vecuronio en promedio fue de 2.02 ± 1.2 mg por paciente para los cuatro grupos, con un tiempo de latencia de 2 minutos promedio para realizar la intubación traqueal; durante este momento, por visión directa se realizó la evaluación de la calidad de la

Cuadro I
Universo de Trabajo (n=120)

	Grupo A Halotano (n = 30)	Grupo B Enflurano (n = 30)	Grupo C Isoflurano (n = 30)	Grupo D Propofol (n = 30)
Edad (años)	8.4 - 14.0	8.0 - 11.0	7.3 - 12.0	7.8 - 14.0
Peso (kg)	22.86 - 40.5	22.8 - 39.5	23.34 - 43.0	17.75 - 55.0
Sexo (M/F)	20/10	18/12	22/8	18/12
ASA I/II	20/10	25/5	24/6	26/4

intubación por medio de la Escala de Fahey, calificándose en 110 niños de excelente y en 10 de buena (Cuadros II y III). El periodo de acción de la dosis de 100 µg por kilogramo de peso del bromuro de vecuronio administrada en bolo durante la inducción fue diferente en tiempos para su recuperación del 25 al 75 % por medio del tren de cuatro; para halotano fue de 26.60 ± 2.3 minutos, para el enflurano de 28.00 ± 5.4 minutos, para el isoflurano de 29.40 ± 7.2 minutos y finalmente para el propofol de 18.73 ± 1.6 minutos. Todos los resultados fueron comparados mediante la prueba F, Análisis de varianza (ANOVA) con una significancia estadística ($p < 0.05$) para el grupo del propofol. Cuadro IV.

El tiempo de perfusión del vecuronio fue en promedio de 101.43 ± 33.05 minutos; el tiempo mínimo de 85.00 ± 38.5 minutos para el halotano y el máximo para el enflurano de 130.00 ± 20.0 minutos, el isoflurano y el propofol promediaron cerca de 95 minutos.

La dosis de infusión de bromuro de vecuronio durante la anestesia registró las siguientes variaciones: para el halotano 86.40 ± 21.60 µg/kg/h, el enflurano de 126.00 ± 66.00 µg/kg/h, para el isoflurano 123.60 ± 86.40 µg/kg/h y finalmente para el propofol de 355.20 ± 52.20 µg/kg/h. Estos resultados

fueron procesados mediante Análisis de Varianza los cuales demostraron que se requiere mayor consumo de vecuronio en el grupo de propofol (Cuadro V).

El tiempo de recuperación de la actividad neuromuscular al 100 % por medio de estímulos de tren de cuatro (ToF) en minutos fue el siguiente: para el halotano de 18.80 ± 4.14 , el enflurano de 30.46 ± 12.20 , el isoflurano de 24.50 ± 6.12 y para el propofol de 8.40 ± 4.10 minutos; estos promedios aritméticos fueron sometidos a χ^2 mostrando significancia estadística, esto es, representa la nula influencia del vecuronio al propofol. Cuadro IV.

El tiempo anestésico promedio registrado fue de 161.94 ± 38.43 minutos, siendo el máximo de 250.0 ± 15.0 y el mínimo de 123 ± 44.8 minutos

Las variaciones cardiovasculares encontradas fueron comparadas mediante prueba t de Student y se debieron a las características particulares de cada anestésico y del bromuro de vecuronio. Cuadro VI. No se observaron efectos indeseables.

Cuadro III
Calidad de Relajación de las Cuerdas Vocales Durante la Intubación (Índice de Fahey)

Cuadro II Dosis Promedio Total de Vecuronio (mg) para Intubación por Paciente (Promedios $\pm$ DEM)	
Grupo A (Halotano)	2.00 ± 1.10
Grupo B (Enflurano)	2.03 ± 0.90
Grupo C (Isoflurano)	1.96 ± 0.92
Grupo D (Propofol)	2.10 ± 1.88

Escala de Valores		
	0	1
Grupo A (Halotano)	25	5
Grupo B (Enflurano)	30	-
Grupo C (Isoflurano)	26	4
Grupo D (Propofol)	29	1

Cuadro IV
Tiempo de Recuperación del 25% del TOF* Después de 100 µg/kg de Vecuronio y la Recuperación al 100% del TOF en Minutos

	25% de Recuperación (después de 100 µg/kg)	100% de Recuperación
Grupo A (Halotano)	26.60 ± 2.3	18.80 ± 4.14
Grupo B (Enflurano)	28.00 ± 5.4	30.46 ± 12.20
Grupo C (Isoflurano)	29.40 ± 7.2	24.50 ± 6.12
Grupo D (Propofol)	18.73 ± 1.6	8.40 ± 4.10

p < 0.05

DISCUSION

Las interacciones farmacológicas entre los efectos de los agentes bloqueadores neuromusculares y los anestésicos inhalatorios se han reportado en diferentes épocas. Katz en 1966 refiere al éter dietílico con la succinilcolina y la d-tubocurarina¹¹, más adelante publica las modificaciones del pancuronio por succinilcolina y halotano¹². Por otra parte Miller¹³⁻¹⁵, Rupp¹⁶ y Stirt¹⁷ interaccionan halotano, enflurano, e isoflurano con d-tubocurarina, pancuronio, gallamina, succinilcolina, atracurium y vecuronio en adultos. Las primeras referencias en el paciente pediátrico las hace Goudsouzian¹⁸, Meretoja¹⁹ y Meistelman²⁰ al administrar los neurorelajantes en bolos y en infusión.

En nuestro estudio al administrar 100 µg por kilogramo de vecuronio en bolo durante la inducción sin influencia de los anestésicos con una latencia promedio de 2 minutos se obtuvieron excelentes condiciones de intubación, así como lo refiere Meistelman²⁰ con la misma dosis en niños. Por otra parte, Fisher y Miller²¹ encontraron que el periodo de latencia del vecuronio en promedio fue de 1.5 minutos para lactantes y de 2.4 minutos en niños de 1 a 8 años, mientras que Dong y Cols²² en promedio general pediátrico fue de 2.06. Swen⁴ en adultos, encontró tiempo de latencia promedio hasta de 3.06 minutos. La latencia del vecuronio induce parálisis más rápida en lactantes y recién nacidos que en adultos, ya que en la infancia el gasto cardiaco es alto.

Cuadro V
Dosis de Infusión de Vecuronio Durante el Mantenimiento Anestésico

	µg/kg/h	µg/kg/min
Grupo A (Halotano)	86.4 ± 21.60	1.44 ± 0.36
Grupo B (Enflurano)	126.0 ± 66.0	2.10 ± 1.10
Grupo C (Isoflurano)	123.6 ± 86.4	2.06 ± 1.44
Grupo D (Propofol)	355.2 ± 52.20	5.92 ± 0.87

Con la influencia de los anestésicos halogenados, el vecuronio registró un tiempo de acción máximo para el isoflurano de 29.40 ± 7.2, para el enflurano de 28.00 ± 5.4 y para el halotano de 26.60 ± 2.3 minutos, mientras que para el propofol fue el tiempo más corto de 18.73 ± 1.6 minutos. Lynas en un estudio semejante y en el grupo que no recibió anestésicos inhalatorios también encontró que la recuperación fue más corta²³. Meretoja²⁴, evaluó la influencia de la edad con esta dosis de vecuronio, encontrando que la mayor prolongación se observa en niños menores de 3 meses, hasta de 60 minutos marcando los índices más bajos de tiempo entre los 5 y los 10 años quedando intermedio los adolescentes. Swen en una muestra de adultos al comparar técnicas de neuroleptoanalgesia, halotano y enflurano, su tiempo de acción más corto lo encuentra en la neuroleptoanalgesia⁴. Otros factores que influyen en la prolongación del bloqueo neuromuscular en el niño menor, es el uso de grandes dosis de relajante, vida media de eliminación que puede resultar de un aclaramiento sérico bajo o de un gran volumen de distribución, así como de una inmadurez hepática con

Cuadro VI

Frecuencia Cardíaca y Presión Arterial Media Durante el Procedimiento Quirúrgico con Vecuronio en Infusión

	Grupo A (Halotano)	Grupo B (Enflurano)	Grupo C (Isoflurano)	Grupo D (Propofol)
Frecuencia Cardíaca				
Basal	119.0 ± 21.06	104.0 ± 20.0	94.06 ± 28.70	90.60 ± 19.60
Trans	102.0 ± 16.4	90.0 ± 15.0	96.86 ± 16.08	89.29 ± 18.50
Post	102.0 ± 17.4	110.0 ± 11.23	101.53 ± 3.0	93.46 ± 20.35
Presión Arterial Media				
Basal	86.64 ± 7.80	62.0 ± 0.92	85.43 ± 14.11	89.00 ± 21.15
Trans	84.60 ± 10.9	56.0 ± 6.0	82.00 ± 7.30	88.78 ± 19.17
Post	87.88 ± 7.90	70.0 ± 13.2	84.20 ± 8.0	89.73 ± 18.9

disminución del flujo sanguíneo hepático que marcan las diferencias en el metabolismo y la excreción.

En procedimientos quirúrgicos prolongados la administración de relajantes en bolos a dosis repetidas tiene la desventaja de que se relaciona a un prolongado tiempo de acción y lenta recuperación. La interacción entre anestésicos halogenados y vecuronio en infusión mantienen un constante grado de relajación muscular con dosis mínimas, pocos efectos acumulativos y una rápida recuperación. Estos principios se demuestran en los resultados encontrados en nuestro estudio donde el menor consumo se obtuvo con halotano $86.40 \pm 21.60 \mu\text{g/kg/h}$, después con isoflurano $123.60 \pm 86.40 \mu\text{g/kg/h}$ y finalmente con enflurano $126.60 \pm 66.40 \mu\text{g/kg/h}$; el mayor consumo fue con propofol de $355.20 \pm 52 \mu\text{g/kg/h}$, es decir en una proporción de 4:1 al halotano. Woelfeld logró²⁶ tasas bajas de infusión con isoflurano y halotano y duplicando la dosis de vecuronio en infusión al asociarlo con fentanyl - N_2O .

Pittet y cols en 1990, también encuentra estos hallazgos solo que en vez de fentanyl utiliza alfentanil como narcótico²⁷. Meretoja²⁸ demostró que el promedio de infusión depende también de la edad del niño; así encontró que en neonatos se requiere de $62 \mu\text{g/kg/h}$, de los 3 a 10 años de $154 \mu\text{g/kg/h}$, mientras que los adolescentes de $89 \mu\text{g/kg/h}$, semejante a los adultos que es de 70 a $80 \mu\text{g/kg/h}$. Estos hallazgos respaldan las desviaciones estándar encontradas. Por otra parte, se encontró que la tasa de infusión hubo que disminuir su cantidad después de los primeros 30 minutos con los anestésicos halogenados, no así en el grupo propofol-fentanyl.

Finalmente, el tiempo promedio de recuperación fue significativamente mayor cuando se combinó con los anestésicos halogenados, con enflurano de 30.46 ± 12.20

minutos, isoflurano de 24.50 ± 6.12 y halotano de 18.80 ± 4.14 minutos; con propofol el tiempo fue más corto de 8.40 ± 4.10 minutos. Miller²⁹ y Noeldge²⁵ encontraron que en bolo, el vecuronio presentaba una recuperación de 26 ± 6 minutos promedio con rango de 20 a 42 minutos; en infusión el vecuronio la recuperación se obtuvo a los 15 ± 7 minutos. Por esto, el tiempo de recuperación en niños está sujeto a variaciones individuales relacionada con la dosis total acumulada. No hubo cambios significativos en la frecuencia cardíaca ni en la presión arterial media durante el estudio ni fenómenos secundarios.

Por lo tanto, se comprueba que las asociaciones entre anestésicos inhalatorios halogenados con relajantes musculares (bromuro de vecuronio en infusión) se presentan acciones de potenciación sinergia o sumación de efectos en el paciente pediátrico en los diferentes periodos de la anestesia. Por otra parte, cuando el relajante se administra en infusión, se logra un menor consumo, con relajación muscular excelente con rápida recuperación. El bromuro de vecuronio satisface estas características en el niño.

REFERENCIAS

- 1.-Gissen AJ, Karis JH, Nastuk WL. Effect of halothane on neuromuscular transmission. *JAMA* 1966;197:770-776.
- 2.-Gergis SD, Dretchen KL, Sokoll MD. Effect of anesthetics on acetylcholine release from the myoneural junction. *Proc Soc Exp Biol Med* 1972;141: 629-636.
- 3.-Vitez TS, Miller RD, Eger EL. An in vitro comparison of halothane and isoflurane potentiation of neuromuscular blockade. *Anesthesiology* 1975; 42: 275-279.
- 4.-Sven J, Rashkousky OM, Ket JM, Koot WT, Hermans J, Agoston S. Interaction between nondepolarizing neuromuscular blocking agents and inhalational anesthetic. *Anest Analg*. 1989; 69: 752 - 755.

- 5.-Gelman SI. Disturbances in hepatic blood flow during anesthesia and surgery. *Arch. Surg.* 1976; 111: 881 - 883.
- 6.-Fahey MR, Morris RB, Miller RD, Sohn YJ, Cronnelly R, Gengarelly P. Clinical pharmacology of org nc 45 (norcuron): a new nondepolarizing muscle relaxant. *Anesthesiology*. 1981; 55: 6 - 11.
- 7.-Cronnelly R, Fisher DM, Miller RD, Gencarelli P, Ngunyene L, Castagnoli N. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of vecuronium (org nc 45) and pancuronium in anesthetized man. *Anesthesiology* 1983;58:405-408.
- 8.-O'hara DA, Fragen AJ, Shanks CA. The effects of age on the dose response curves for vecuronium in adults. *Anesthesiology* 1985; 63:542-544.
- 9.-D'Hollander AA, Massaux F, Nevelsteen M, Agoston S. Age dependent dose-response relationship of org nc 45 in anesthetized patients. *Br J Anaesth.* 1982;54:653-659.
- 10.-Sohn YJ, Bencini A, Scaf A, Kersten VW, Gregoritis S, Agoston S. Pharmacokinetics of vecuronium in man. *Anesthesiology* 1982; 57: a 250.
- 11.-Katz RL. Neuromuscular effects of diethyl ether and its interaction with succinylcholine and d-tubocurarine. *Anesthesiology* 1966;27:52-56.
- 12.-Katz RL. Modification of the action of pancuronium by succinylcholine and halothane. *Anesthesiology* 1971;35:602-606.
- 13.-Miller RD, Eger EI, Wry WL, Stevens WC, Donlan WM. Comparative neuromuscular effects of forane and halothane alone and in combination with d-tubocurarine in man. *Anesthesiology* 1971; 35: 38-42.
- 14.-Miller RD, Way WL, Dolan WM, Stevens WC, Eger EI. Comparative neuromuscular effects of pancuronium, gallamine and succinylcholine during forane and halothane anesthesia in man. *Anesthesiology* 1971;35:509-514.
- 15.-Miller RD, Way WL, Donlan WM, Stevens WC, Eger EI. The dependence of pancuronium and d-tubocurarine induced neuromuscular blockades on alveolar concentration of halothane and forane. *Anesthesiology* 1972;37:573-581.
- 16.-Rupp SM, Miller MD, Gencarelli PJ. Vecuronium induced neuromuscular blockade during enflurane, isoflurane and halothane anesthesia in humans. *Anesthesiology* 1984;60:102-105.
- 17.-Stirt JA, Katz RL, Murray AL, Schehl DL, Lee C. Modification of atracurium blockade by halothane and succinylcholine. A review of clinical experience. *Br J Anesth* 1983;55:748-755.
- 18.-Goudsouzian NG, Jeevendra JA, Liu LMP, Gionfrido MBA. Safety and efficacy of vecuronium in adolescents and children. *Anesth Analg* 1983;62:1083-1088.
- 19.-Meretoja OR. Is vecuronium a long-acting neuromuscular blocking agent in neonates and infants. *Br J Anesth* 1989;62:1984-1987.
- 20.-Meistelman C, Loose JP, Saint-Maurice C, Delleur MM, da Silva GL. Clinical pharmacology of vecuronium in children. *Br J Anaesth* 1986;58:996-1000.
- 21.-Fisher DM, Miller RD. Neuromuscular effects of vecuronium (org nc45) in infants and children during N₂O, halothane anesthesia. *Anesthesiology* 1983;58:519-523.
- 22.-Dong ML, Woelfel SK, Brandom BW, Sarner JB, Cook DR. Vecuronium infusion requirements in children during halothane-N₂O, isoflurane-N₂O and fentanyl-N₂O anesthesia. *Anesthesiology* 1989;71: a 139.
- 23.-Lynas AGA, Fitzpatrick KTJ, Black GW, Mirakhor RK. Influence of volatile anaesthetics on the potency of vecuronium in children. *Br J Anaesth* 1988;61:506p.
- 24.-Meretoja OA, Wirtavouri K, Neuvonen PJ. Age-dependence of the dose-response curve of vecuronium in pediatric patients during balanced anesthesia. *Anesth Analg.* 1988;67:21-26.
- 25.-Noelde G, Hinsken H, Buzello W. Comparison between the continuous infusion of vecuronium and the intermittent administration of pancuronium and vecuronium. *Br J Anaesth* 1984;56:473-477.
- 26.-Woelfel SK, Dono NL, Brandom BW, Sarner JB, Cook DR. Norcuronium infusion requirements in children during halothane-narcotic-nitrous oxide, isoflurane-narcotic-nitrous oxide and narcotic-nitrous oxide anesthesia. *Anesth Analg* 1991; 73: 33-38.
- 27.-Pitet JF, Melis A, Rouge JC, Morel DR, Gemperle G, Tassonyi E. Effect of volatile anesthetics on vecuronium induced neuromuscular blockade in children. *Anesth Analg* 1990; 70: 248-252.
- 28.-Meretoja OA. Vecuronium infusion requirements in pediatric patient during fentanyl-N₂O-O₂ anesthesia. *Anesth Analg.* 1989; 68:20-24.
- 29.-Miller RD. Neuromuscular vecuronium (org nc 45) in infants and children during N₂O, halothane anesthesia. *Anesthesiology* 1983;58:519-524.