

Cuantificación del bromuro de rocuronio durante el transoperatorio administrado en bolos o por infusión continua en pediatría

Mario Vidal Pineda Díaz*, Mario Santiago Guerra**, Jonas Ignacio Martínez Rodríguez**
Marco Antonio Hernández Carrillo**, María del Pilar González Guzmán**

RESUMEN

El bromuro de rocuronio es un nuevo relajante muscular esteroideo, su estructura química es semejante a la del vecuronio, pero el tiempo de latencia de la relajación muscular es alrededor de la mitad del tiempo del vecuronio, además la duración y la recuperación es semejante a la del atracurio y vecuronio. Este estudio se diseñó para evaluar la cuantificación clínica de rocuronio durante la anestesia. También los tiempos y la calidad de relajación. *Método:* cincuenta pacientes pediátricos ASA I-II, edades de 1 a 12 años con peso corporal de 10 a 30 kg, con un tiempo mayor de 90 minutos de cirugía electiva. Se administró anestesia general con isoflurano a concentraciones del 1-1.5% con 100% de oxígeno, citrato de fentanyl a 0.003 mg/kg, propofol a 2 mg/kg. Todos los pacientes recibieron una dosis inicial de rocuronio a 0.6 mg/kg para la intubación con monitoreo neuromuscular en el nervio cubital. Posteriormente los pacientes se dividieron en dos grupos: Grupo A: recibió rocuronio a dosis de 0.3 mg/kg en bolos a dosis respuesta; al grupo B se le administró el rocuronio en infusión continua a 10 µg/kg/min. Se midieron los parámetros neuromusculares, consumo de rocuronio durante la anestesia. *Resultados:* Los resultados de rocuronio fueron los siguientes: En bolos intermitentes el consumo promedio fue de 31.00 ± 01 µg/kg/min (1.86 ± 0.62 mg/kg/h). El consumo por infusión continua fue de 8.00 ± 01 µg/kg/min. (0.514 ± 0.83 mg/kg/h) con significancia estadística. La relación de consumo fue de 4:1. No fue necesario revertir los efectos de depresión neuromuscular, no se apreciaron efectos secundarios. (*Rev Mex Anest, 1997; 20:167-172*)

Palabras Claves: Relajantes musculares, bromuro de rocuronio, anestesia pediátrica.

ABSTRACT

Clinical Quantification of Rocuronium Bromide in Pediatrics: Bolus or Continuous Infusion. Rocuronium is a new steroidal nondepolarizing muscle relaxant. It is similar in structure to vecuronium, but provides neuromuscular relaxation in about one-half the time required to vecuronium, but the duration and recuperation is similar to atracurium and vecuronium. This study was designed to evaluate the clinical quantification of rocuronium bromide during anesthesia, using bolus and continuous infusion for its administration. Also, clinical times and quality of relaxation were assessed. *Method:* Fifty ASA I and II patients between the ages of 1-12 years, weight range 10-30 kg were studied. All patients underwent elective surgery lasting over 90 minutes. General anesthesia was used, with isoflurane concentration 1-1.5 MAC with 100% oxygen, fentanyl citrate 0.003 mg/kg, propofol 2 mg/kg. All patients received an initial intubating bolus dose of 0.6 mg/kg of rocuronium, with neuromuscular monitoring on the ulnar nerve. The patients were divided into two groups: Group A received a rocuronium dose of 0.3 mg/kg according to the dose-response obtained. Patients in group B were administered a continuous infusion a rate 10 µg/kg/min. Neuromuscular parameters were measured as well as the quantification of rocuronium during anesthesia. *Results:* The rocuronium requirements for both techniques were as follows: Intermittent bolus, according dose-response; 31.00 ± 01 µg/kg/min (1.86 ± 0.62 mg/kg/hr). Continuous infusion: 8.00 ± 01 µg/kg/min (0.514 ± 0.83 mg/kg/hr). With a statistic significance. Non antagonism was necessary in order to revert the neuromuscular depression. No side effects were detected. (*Rev Mex Anest, 1997; 20:167-172*)

Key Words: Neuromuscular relaxants, rocuronium bromide; anesthesia, pediatric.

El bromuro de rocuronio (ORG 9426) es un bloqueador neuromuscular no despolarizante aminoesteroide de acción intermedia, con un perfil semejante al del vecuronio, presenta un tiempo de latencia corto y un desarrollo del bloqueo muy rápido; permite unas condiciones de intubación desde los sesenta segundos muy parecidas a las obtenidas con succinilcolina, pero con una excelente estabilidad cardiovascular^{1,2}.

En 1989, Miur al modificar la molécula esteroidea del vecuronio sintetizó el bromuro de rocuronio; el reemplazo del grupo metilo unido al nitrógeno cuaternario por un grupo alilo y la ausencia de fragmentos acetilcolino libre en el anillo A, disminuye la potencia (cinco veces menos potente que el vecuronio), el reemplazo del grupo acetato por un grupo hidroxilo proporciona estabilidad en la solución; éstas modificaciones químicas mejoraron la potencia, el tiempo de latencia y los efectos adversos^{3,4}.

El bromuro de rocuronio se presenta en ampollas de 50 miligramos en cinco mililitros, su vehículo es agua estéril, con vida media hasta de 2 años a temperatura entre 2 a 8 °C. Una dosis de 2xDE₉₅ (0.6 mg/kg) proporciona condiciones de intubación al minuto, con disminución significativa de la primera respuesta del tren de cuatro a los 33 segundos; la duración del efecto es proporcional a la dosis administrada, por ello puede utilizarse en procedimientos de duración variable, sin embargo su duración de acción es de 30 a 32 minutos. A dosis bajas (0.3 - 0.45 mg/kg) se reduce la duración hasta 22 minutos pero a dosis altas se prolongan los efectos hasta 60 a 70 minutos. Cuando se usan técnicas inhalatorias se intensifica y se prolonga el efecto en comparación con técnicas endovenosas⁵⁻⁸.

Su farmacocinética es similar a la del vecuronio, excepto que presenta un menor volumen de distribución (V_d) y un mayor microconstante de paso al compartimento efector (K_{ec}), lo que traduce una semivida de paso al compartimento más rápido para el rocuronio, que desde el punto cinético explica la mayor rapidez de inicio de acción^{8,10}.

El mecanismo de acción es por antagonismo competitivo con la acetilcolina en los receptores nicóticos de la unión neuromuscular. Este bloqueo ocurre primero en los grupos musculares bien perfundidos y por último en el diafragma; la musculatura abductora de la laringe se afecta antes que la musculatura de las extremidades, su acción es fácilmente revertida por los anticolinesterásicos¹¹.

Su eliminación es hepatobiliar y únicamente cantidades del 15 al 25% de la dosis total administra-

da aparece en orina a las 24 horas sin metabolitos medibles; los efectos acumulativos dependen de la dosis administrada, distribución y eliminación¹²⁻¹⁴.

Con el planteamiento farmacocinético anterior, se decidió evaluar la cuantificación clínica del bromuro de rocuronio durante el transanestésico tanto en bolos como en infusión continua en una población de pacientes pediátricos.

MATERIAL Y METODOS

Se estudiaron 50 pacientes pediátricos programados para cirugía electiva con duración mayor de 90 minutos, con edades de uno a doce años y un rango de peso entre 10 y 30 kilogramos, con estado físico ASA I - II. El protocolo de estudio fue aprobado por el Comité Local de Investigación. Todos recibieron una visita preanestésica quedando excluidos niños con patología neurológica, musculoesquelética, renal, hepática o con ingestión de fármacos depresores del sistema nervioso y antibióticos aminoglucósidos; ninguno recibió medicación preanestésica.

La monitorización no invasiva se realizó con estetoscopio precordial y electrocardiografía para frecuencia cardíaca, brazalete automático inflable para presión arterial, oximetría digital y capnografía para saturaciones de oxígeno y CO₂. Todas las tomas a través de un monitor "Artema". El registro neuromuscular se realizó por medio de un neuroestimulador de nervios periféricos (Tof Gard).

El procedimiento anestésico se efectuó de la siguiente forma: inducción endovenosa con atropina 0.01 mg/kg, fentanyl a 0.003 mg/kg, propofol a 2 mg/kg; con asistencia de la ventilación con sistema Bain. Se tomó la respuesta neuromuscular basal, mediante estímulo de tren de cuatro e inmediatamente se administró el rocuronio a dosis de 0.6 mg/kg por vía endovenosa en 30 segundos; se cuantificó el periodo de latencia hasta la desaparición del tren de cuatro. Por otra parte, durante la laringoscopia se evaluó la calidad de relajación de las cuerdas vocales por escala de Fahey¹⁵: 0: cuerdas vocales abducidas, buena ventilación y sin movimientos; 1: cuerdas vocales abducidas, buena visualización, con movimientos diafragmáticos; 2: cuerdas vocales aducidas ligeramente, visualización pobre y tos a la intubación y 3: cuerdas vocales aducidas ligeramente, visualización difícil, con movimientos gruesos de extremidades y tos a la intubación.

El mantenimiento de la anestesia se llevó a cabo con isoflurano a 1.0 - 1.5% (Fi V/V) y oxígeno al 100 %; fentanyl a 0.002 mg/kg, dosis respuesta. Al

Cuadro I. Universo de trabajo

	Bolo	Infusión
Edad (años)	6.13	5.30
Sexo (M/F)	12/12	8/17
Peso (kg)	22.96	21.78
ASA (I/II)	14/11	13/22

recuperar la primera respuesta de tren de cuatro al 25%, los pacientes se dividieron en dos grupos: el grupo A (25 niños) recibió bromuro de rocuronio a dosis de 0.3 mg/kg en bolos a dosis respuesta durante el transanestésico; mientras para el grupo B (25 niños), se les administró una infusión continua de bromuro de rocuronio a dosis de 10 µg/kg/min a través de una bomba de infusión con respuesta abolida del tren de cuatro hasta 10 min antes de finalizar la cirugía. Previamente a la extubación, se corroboró la presencia de automatismo respiratorio, o sea la recuperación del estímulo de tren de cuatro mayor del 75%. Menor de este porcentaje se administró atropina a 0.01 mg/kg y neostigmina a 30 µg/kg.

Se determinaron los resultados de consumo de rocuronio por ambos métodos, además de los parámetros neuromusculares y cardiovasculares, los cuales fueron analizados y comparados con t de student ($p < 0.05$).

RESULTADOS

El universo de trabajo estuvo constituido por cincuenta pacientes pediátricos programados para cirugía electiva con una edad promedio de 5 años y peso corporal de 22 kg; 21 niños correspondieron al sexo femenino y 29 al masculino; el estado físico según la ASA I correspondió a 27 niños y 23 para ASA III. El tiempo anestésico para la técnica en bolos fue de 148 ± 8.13 min y para el grupo de infusión continua de 133 ± 12.42 min (Cuadro I).

El consumo de bromuro de rocuronio administrado en bolos fue de 31 ± 0.1 µg/kg/min. (1.860 ± 0.623 mg/kg/h) con dosis de mantenimiento de 0.3 mg/kg con un tiempo promedio entre bolo y bolo de 29.4 ± 8.4 min y la recuperación de más del 75% del tren de cuatro de 26.0 ± 12.3 min. El consumo de rocuronio por infusión continua fue de 8.0 ± 0.01 µg/kg/min (0.514 ± 0.083 mg/kg/h), con significancia estadística en relación de la administración en bolos. Por otra parte, cada media hora se cuantificaron los prome-

Cuadro II. Consumo y tiempo de recuperación de la relajación muscular en ambos grupos

Variable	Bolo (n = 25)	Infusión (n = 25)
Consumo µg/kg/min	31.00 ± 0.01	$8.00 \pm 0.01^*$
mg/kg/hr	1.860 ± 0.623	$0.514 \pm 0.083^*$
Mantenimiento		
Dosis	0.3 mg/kg	10 µg/kg/min
Tiempo (min):	29.4 ± 8.4	30 = 10.45 ± 4.0 60 = 9.65 ± 3.6 90 = 7.83 ± 2.4 120 = 8.23 ± 0.9
Recuperación		
25 a 75%	11.30 ± 1.83	12.00 ± 2.65
mayor 75% (min)	26.00 ± 12.3	$22.00 \pm 14.7^*$

* significativo. Ver texto

dios de infusión con los siguientes resultados: a los 30 min de inicio fue de 10.45 ± 4.0 ; a los 60 min 9.65 ± 3.6 ; a los 90 min de 7.83 ± 2.4 ; a los 120 min de 8.23 ± 0.9 µg/kg/min, con una depresión del tren de cuatro hasta del 90%; la recuperación de más del 75% del tren de cuatro fue de 22.0 ± 14.7 min (Cuadro II).

Como información complementaria de los parámetros neuromusculares, con la dosis inicial de 0.6 mg/kg, el tiempo de relajación con más del 75% estuvo en un rango de 90 a 120 min. La calidad de relajación de la cuerdas vocales durante la intubación se consideró excelente en todos los niños.

Cuadro III. Variaciones de la Frecuencia Cardiaca (FC) y Presión Arterial Media (PAM) en los diferentes periodos de la anestesia

Periodo de la anestesia		Bolo	Infusión
Basal	FC	103.2 ± 12.09	102.0 ± 13.04
	PAM	81.70 ± 16.80	81.82 ± 12.00
Intubación	FC	112.8 ± 13.50	111.8 ± 13.00
	PAM	79.03 ± 9.0	80.89 ± 12.00
Mantenimiento	FC	113.4 ± 15.72	113.4 ± 16.37
	PAM	76.50 ± 11.87	87.71 ± 12.29
Emersión	FC	113.0 ± 14.93	111.6 ± 11.87
	PAM	86.30 ± 11.13	79.09 ± 10.37

Durante el estudio se analizaron las modificaciones en la frecuencia cardiaca y presión arterial media, sin encontrar diferencias significativas en ambos grupos (Cuadros III). No hubo necesidad de utilizar antagonistas para la función neuromuscular ni se detectaron reacciones adversas.

DISCUSION

La relación precisa entre la dosis del bromuro de rocuronio y el curso temporal del bloqueo neuromuscular depende de factores farmacocinéticos y farmacodinámicos para establecer un patrón de dosificación exacto con una interpretación significativa. Los modelos farmacocinéticos teóricos sirven para entender la disponibilidad de una dosis en el organismo y predecir las consecuencias para modificar los regímenes de dosificación. Así, cuando el modelo es incapaz de proporcionar predicciones adecuadas, se adaptará su uso en forma eficiente y racional procurando mantener los efectos deseados con una mínima sobredosificación, toxicidad y alcanzar condiciones en estado estable.

Una dosis inicial (dosis de carga) $DE_{95}X2-3$, produce el 90 - 100% de depresión de la tensión de contracción. Para mantenimiento de los niveles deseados de rocuronio al nivel plasmático, se utiliza la administración en bolos con el inconveniente de presentar concentraciones inestables elevadas, y el antagonismo del relajante puede ser impredecible; la técnica de infusión continua a una dosis suficiente mantiene un bloqueo adecuado. Dos fórmulas se utilizan para estimar los requerimientos en bolos o infusión^{16,17}:

$$\text{Dosis bolo (mg/kg}^{-1}\text{)} = C_p \text{ (mg/ml}^{-1}\text{)} \times V_d \text{ (ml/kg}^{-1}\text{)}$$

$$\text{Dosis infusión (mg/kg}^{-1}\text{/min)} = C_p \text{ (mg/ml}^{-1}\text{)} \times Cl \text{ (ml/kg}^{-1}\text{/min}^{-1}\text{)}$$

Donde:

C_p = Concentración plasmática

V_d = Volumen de distribución

Cl = Aclaramiento

La forma clínica de administración del bromuro de rocuronio es en bolos a 0.6 mg/kg, con dosis subsecuentes de 0.3 mg/kg. Con esta técnica, Bruzello logró mantener la relajación con vecuronio hasta con 15 dosis¹⁸. En este estudio, solamente alcanzamos 7 dosis, con un tiempo promedio entre bolo y bolo de 29.4 ± 8.4 minutos, observando un tiempo de recuperación mayor que cuando se administró en infusión. Shanks observó diferencias de ahorro hasta del 40%¹⁹. Vujsanej, en niños de 4 a 11 años

concluyó que en los niños menores, los requerimientos de rocuronio fueron más elevados pero con recuperación más rápida que en niños mayores debido a las diferencias en el desarrollo y maduración de la placa neuromuscular²⁰. Khuel Brady, al administrar diferentes dosis de rocuronio en bolos repetidos, define que mientras no se exceda la dosis de las tres cuartas partes de la DE_{95} , no existen riesgos de efectos acumulativos²¹. Finalmente, Woelfen en niños de 1 a 5 años con halothano - óxido nitroso/oxígeno y rocuronio encontró que los tiempos de latencia y recuperación fueron semejantes a los observados por otros autores²².

Las dosis en bolos repetidos de rocuronio, producen muy pequeños incrementos en la duración del bloque neuromuscular. Este efecto es menor que el del vecuronio y del pancuronio, pero mayor que el del atracurio; esto permite administrarlo en infusión continua con pocas posibilidades de prolongación inesperada en su duración en periodos prolongados, particularmente en pacientes nefropatas, hepáticos, con administración de antibióticos y esteroides, como ha sucedido con el vecuronio en cuidados intensivos, por lo que es recomendable una monitorización continua^{23,24}.

Brandom²⁵ utilizó rocuronio en infusión en niños de 1 a 5 años en un tiempo promedio de 79.2 ± 4.6 min con una tasa de 12.3 ± 0.5 mg/kg/min, con rango de 3.6 a 21.5 mg/kg/min. Nuestros niños fueron de 1 a 12 años un promedio de infusión de $8.0 \pm$ mg/kg/min (7.83 ± 2.4 a 10.45 ± 4.0 mg/kg/min). Shanks, comprueba la influencia de los anestésicos inhalatorios (enfurano e isoflurano), sobre el bromuro de rocuronio en infusión, disminuyendo importantemente la dosis (hasta 70%) en relación con técnicas anestésicas balanceadas; sus resultados semejan a los obtenidos en este trabajo. Por otra parte, la influencia de los anestésicos endovenosos en el mantenimiento (propofol-fentanyl N_2O), prácticamente es nula²⁶.

El grado de recuperación del rocuronio se mide a través del índice de recuperación, que se define como el tiempo transcurrido del 25 al 75% del control, que para bolos fue de 11.3 ± 4.83 minutos y con la técnica en infusión de 12.0 ± 2.65 minutos. Agoston, encontró que con bromuro de vecuronio administrado en dosis única, de repetición o en infusión, independientemente de la dosis utilizada, los tiempos variaron de 9 a 17 minutos: Fahey, con dosis altas demostró tiempos de recuperación mayores^{27,15}.

Un relajante muscular no se acumula cuando el índice de recuperación (25-75% y superior al 95%), es independiente de la dosis y la duración del blo-

queo. En la clínica "no acumulable" se refiere a que la duración de acción no aumenta con dosis de repetición. Así, el rocuronio y vecuronio tiene una acumulación mínima; sin embargo, puede prolongarse después de varias dosis; esto no se aprecia en el caso del mivacurio, que no tiene efectos acumulativos, pero si se ha encontrado leve efecto acumulativo para el atracurio²⁸⁻³⁰.

La recuperación es paralela a la disminución de las concentraciones plasmáticas; después de una sola dosis de relajantes con metabolismo mínimo, la concentración plasmática cae rápidamente a causa de la redistribución desde los compartimientos centrales a los periféricos. Con dosis subsecuentes, la cantidad de relajante que se encuentra en los compartimientos periféricos, limita esta fase de distribución y la disminución de las concentraciones plasmáticas son el resultado del metabolismo o excreción del relajante, por esto el pancuronio y en menor grado el vecuronio y el rocuronio tienen efectos acumulativos. El análisis farmacocinético del mivacurio y atracurio, no demuestra una clara fase de distribución, por lo que la recuperación del bloqueo depende más del metabolismo que de la redistribución. Por esto, la recuperación de estos fármacos es más rápida en la primera dosis que en las dosis de repetición³¹.

La recuperación espontánea del bloqueo neuromuscular producido por el rocuronio es relativamente rápida y predecible, ocupando el espectro de duración intermedia conjuntamente con el vecuronio y atracurio. Así, el objetivo principal de este estudio fue comparar el consumo de dos técnicas de administración de rocuronio (bolos - infusión). Los resultados demostraron que el mayor consumo de rocuronio fue en bolos en relación de 4:1 (31 - 01: 8.0 - 0.01 mg/kg/min¹). Desde el punto de vista farmacocinético, estas diferencias son explicables tomando en consideración la distribución del rocuronio, la concentración en estado estable característica en el paciente pediátrico, etc. Por otra parte el paciente pediátrico permite una variabilidad en las velocidades de infusión y la influencia de otros factores de las técnicas anestésicas. Finalmente, la duración intermedia y la poca acumulación, permite al rocuronio proporcionar control previsto del bloqueo neuromuscular durante diferentes procedimientos quirúrgicos.

REFERENCIAS

1. Witkoski TA, Barlkowski RR, Azad SS. Org 9426 a new short-acting muscle relaxant: Onset and duration of action. *Anesth Analg* 1990; 70: 543-547.
2. Matteo SR, Orastein E, Schwartz EA. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of rocuronium (ORG 9426) in elderly surgical patients. *Anesth Analg* 1993;75:1193-1197.
3. Muir AW, Houston J, Marshall RJ, Bowman WC, Marshall IG. A comparison of the neuromuscular blocking and autonomic effects of two new short acting muscle relaxants with those of succinylcholine in the anaesthetized cat and pig. *Anesthesiology* 1989;70:533-540.
4. Marshall J, Muir RW, Sleight T, Savage DS. Research and developments of aminosteroid neuromuscular blocking agents: past and future. *Eur J Anaesthesiology* 1995;12:5-10.
5. Lapeyre G, Dubois M, Lea D. Effect of three intubating doses of ORG 9426 in humans. *Anesthesiology* 1990;73:A906.
6. Tullock WC, Wilks DH, Brandom BW, Diana P, Cook DR. ORG 9426: single-dose response, onset and duration with halothane anesthesia. *Anesthesiology* 1990;73:A877.
7. Meistelman C, Plaud B, Donati F. A comparison of the neuromuscular blocking effects of rocuronium bromide at the adductor pollicis and laryngeal adductor muscles. *Eur J Anaesth* 1994;11:33-36.
8. Mirakhur RK, Cooper AR, Clarke RS. Onset and intubation conditions of rocuronium bromide compared to those of suxamethonium. *Eur J Anaesth* 1994;11:41-43.
9. Cooper RA, Maddinemi VR, Mirakhur RK, Wierd JMKH, Brady M. Time course of neuromuscular effects and pharmacokinetics of rocuronium bromide (ORG 9426) during isoflurane anesthesia in patients with and without renal failure. *Br J Anaesth* 1993;71:22-26.
10. Wierda JMKH, Proost JH, Schiene S, Hommes FDM. Pharmacokinetics and Pharmacodynamic relationships of rocuronium bromide in humans. *Eur J Anaesth* 1994;11:66-74.
11. CoyMc EP, Mirakhur RK, Maddinemi VR. Administration of rocuronium (ORG 9426) by continuous infusion and its reversibility with anticholinesterases. *Anaesthesia* 1994;49:940-945.
12. Quill TJ, Begin M, Gloss PSA, Ginsberg B, Garback M. Clinical responses to ORG 9426 during isoflurane anesthesia. *Anesth Analg* 1991;72:203-206.
13. Sparr HJ, Khuel-Brady KS, Eriksson LI. Pharmacodynamics and pharmacokinetics of rocuronium following continuous and pharmacokinetics of rocuronium following continuous infusion in patients during intravenous anesthesia. *Eur J Anaesth* 1994;11:63-65.
14. Von Den BL, Proost JH, Wierda JMKH. Early and late reversibility of rocuronium bromide. *Eur J Anaesth* 1994;11:128-132.
15. Fahey MR, Morris RB, Sohn YJ, Cronelly R, Gengarely N. Clinical pharmacology of ORG NC 45 (Norcuron) a new nondepolarizing muscle relaxant. *Anesthesiology* 1981;51:6-11.
16. Miller RD. Pharmacokinetics of competitive muscle relaxants. *Br J Anaesth* 1982;54:161-167.
17. White PF. Clinical uses of intravenous anesthetic and analgesic infusions. *Anesth Analg* 1989;68:161-171.
18. Bruzello W, Noldes G. Repetitive administration of pancuronium and vecuronium (ORG NC 45, Norcuron) in patients undergoing longlasting operations. *Br J Anaesth* 1982;54:1151-1157.
19. Shanks CA, Fragen RJ, Ling MD, Penbeston D, Dunn K, Howard K. Infusion requirements of ORG 9426 in patients receiving balanced, enflurane or isoflurane anesthesia. *Anesthesiology* 1991;73:A1068.
20. Vuksanaj DM, Fisher DM. Pharmacokinetics of rocuronium in children aged 4-11 years. *Anesthesiology* 1995;82:1104-1110.
21. Khuel - Brady K, Castagnoli KD, Canfell PC, Caddwell JE,

1. Witkoski TA, Barlkowski RR, Azad SS. Org 9426 a new short-acting muscle relaxant: Onset and duration of action. *Anesth*

- Agoston S, Miller RD. The neuromuscular Blocking effects and pharmacokinetics of ORG 9426 and ORG 9616 in the cat. *Anesth Analg* 1990;72:669-674.
22. Woelfel KS, Brandom WB, Cook RD, Sarnar BJ. Effects of bolus administration of OR 9426 in children during nitrous oxide-halothane anesthesia. *Anesthesiology* 1992;76:939-942.
23. Ali HH, Savarese JJ, Basta SJ, Sunder N, Gionfrido M. Evaluation of accumulative properties of three new non-depolarizing neuromuscular blocking drug. BW A 4440, atracurium and vecuronium. *Br J Anaesth* 1983;55:1075-1115.
24. Cooper R, Maddineri VR, Mirakhur RK, Fee PJH. Influence of dose and anesthetic technique on the onset and duration of rocuronium (OR 9426). *Anesthesiology* 1992;77:A905.
25. Brandom BW, Woelfel SK, Sarnar JB, Cook DR. Org 9426 infusion requirements in children during halothane anesthesia. *Anesthesiology* 1991;75:A1072.
26. Pineda DMV, González GMP, López FMC, Evaluación del bloqueo neuromuscular durante la anestesia general con propofol en pacientes pediátricos. Comparación con atracurio y vecuronio *Rev Mex Anest* 1996;19:102-107.
27. Agoston S, Salt P, Newton D: The neuromuscular blocking action of ORG NC 45, a new pancuronium derivase in anesthetized patients. A pilos study. *Br J Anesth* 1980;5253-5595.
28. Meyer M. Doenicke A, Hofmann A, Peter K. Onset and recovery of rocuronium (ORG 9426) and vecuronium under enflurane anesthesia. *Br J Anaesth* 1992;69:511-512.
29. Meyer KC, Prielipp RC, Grossman JE, Coursin DB. Prolonged weakness after infusión of atracurium in two intensive care unit patients. *Anaesth Analg* 1994;78:772-774.
30. Parker CJR, Jones J, Hunter JM. Disposition of infusions of atracurium and its metabolite laudanosine in patient in renal and respiratory failure. *Br J Anaesth* 1988;61:531-540.
31. Wright PMC, Hart P, Lau M, Sharma ML, Gruenke L, Fisher DM. Cumulative characteristics of atracurium and vecuronium: a simultaneous clinical and pharmacokinetics study. *Anesthesiology* 1994;81:59-68.