



## EFICACIA CLÍNICA DE CUATRO RELAJANTES NEUROMUSCULARES NO DESPOLARIZANTES EN INFUSIÓN CONTÍNUA

Prof. Dra. Idoris Cordero Escobar\*, Dr. Manuel Granell Gil\*\* Prof. Dr. José M. Palanca San Francisco \*\*\*

### RESUMEN

**Introducción:** El uso de infusiones continuas trae aparejados una serie de ventajas. Desde el punto de vista farmacocinético se eliminan los "picos y valles" que traducen verdaderas desventajas sobretodo desde el punto de vista hemodinámicos. **Objetivos:** Estudiar el efecto clínico de 4 bloqueantes neuromusculares no despolarizantes (BNMND) administrados en infusión continua. **Material y métodos:** Estudio a doble ciego y prospectivo de 60 pacientes sin afecciones neuromusculares, separados aleatoriamente en 4 grupos (n=15), a los cuales se les administró un BNMND diferente (Vecuronio, A-atracurio, M-mivacurio y C-cisatracurio), mediante una dosis inicial (3xDE95) y una infusión continua posterior [vecuronio (0,8 µg/kg/min), atracurio (5,3µg/kg/min), mivacurio (5,8µg/kg/min) o cisatracurio µ1,2 (g/kg/min)]; se analizaron las condiciones clínicas de la intubación y los siguientes parámetros neuromusculares mediante acelerometría: tiempo de intubación, índice de bloqueo máximo, tiempo de eficacia clínica (TEC), índice de recuperación (IR25-75%) y tiempo de duración total del bloqueo. El análisis estadístico se realizó mediante el test de ANOVA, Scheffé y Chi-cuadrado (p<0,05). **Resultados:** El tiempo de latencia del bloqueo 90 % fue más prolongado en el grupo M (p<0,05) con respecto a los otros grupos. Las condiciones clínicas de intubación fueron excelentes o buenas en el 100 % de los pacientes. El índice de bloqueo máximo (IBM) fue menor significativamente en el grupo M con respecto a los otros grupos, mientras la del grupo C fue mayor significativamente con respecto al resto de grupos p<(0,05). El IR25-75% fue más prolongado en el C (p<0,01). El resto de variables no presentaron diferencias estadísticamente significativas. **Conclusiones:** El inicio del bloqueo neuromuscular del mivacurio fue más tardío y su duración clínica más breve, mientras que el IR25-75% fue más prolongado con el cisatracurio.

**Palabras clave:** Relajantes neuromusculares no despolarizantes; infusión continua; atracurio, cisatracurio, vecuronio, mivacurio.

### ABSTRACT

**Background:** The use of continuous infusions includes several disadvantages. Nevertheless, considering a pharmaco - kinetical point of view, «peaks and valleys» are avoided, which, when present, constitute a real disadvantage mainly on hemodynamics. The aim of the study was to analyze the clinical effect of 4 non depolarizing neuromuscular blockers (BNMND) used as continuous infusions. **Material and Methods:** A double blind prospective study was developed, including 60 healthy patients, randomly allocated in one of four groups (n=15), and all of them received a continuous infusion of a different BNMND (V, vecuronium; A, atracurium; M, mivacurium and Cisatracurium, C) using an initial dose of (3xDE 95) and a continuous infusion was instituted [V 0.8 micrograms .kg / min, A 5.3 micrograms .kg / min, C 1.2 micrograms .kg / min]; clinical conditions for intubation as well as other relaxation parameters as: intubation time, maximum blockade index, clinical efficiency time (TEC), recovery index (IR 25-75%) and total length of blockade were measured using accelerometry. Statistical analysis was done using ANOVA, Scheffé and chi square tests (p < 0.05). **Results:** Latency time of the blockade 90% was longer in group M (p < 0.05) as compared with the other groups. The clinical conditions of intubation were excellent or good in 100% of the cases. Maximum blockade index (IBM) was significantly lower in group M as compared with the other groups, while the IBM of group C was significantly higher as compared with the rest of the groups (p < 0.05). The IR 25-75% was the more prolonged for C (<0.01). The rest of variables did not show statistical differences. **Discussion:** The latency time of M was longer and it's clinical length shorter; meanwhile IR 25-75% was more prolonged with C.

**Keywords:** Non depolarizing Neuromuscular relaxants, continuous infusion, atracurium, vecuronium, mivacurium.

Recibido: Agosto 14, 2001

Aceptado: Febrero 06, 2002

### INTRODUCCIÓN

Desde el inicio del uso de los fármacos bloqueadores neuromusculares hasta nuestros días ha transcurrido mucho tiempo, durante el cual se han utilizado diversos fármacos con características específicas. En la actualidad se preconiza una elección más racional de estos fármacos con la finalidad de lograr

el efecto clínico deseado con el mayor margen posible de seguridad, para lo cual debemos atenernos básicamente a la disponibilidad de fármacos, forma de administración, tipo de procedimiento quirúrgico y características clínicas del paciente.<sup>1-6</sup>

A partir de la incorporación en la clínica anestesiológica del bromuro de vecuronio y besilato de atracurio en la década de los 80, se comenzó a emplear rutinariamente los bloqueadores

\*Especialista de Anestesiología y Reanimación Profesora Auxiliar Grado Científico de Doctor en Ciencias Médicas Secretaria de la Sociedad Cubana de Anestesiología y Reanimación (SCAR) Responsable Docente del Grupo Nacional de Servicio de Anestesiología y Reanimación Hospital Clínico Quirúrgico "Hermanos Ameijeiras" San Lázaro 701. Ciudad de La Habana, Cuba CP 10300. \*\*Médico adyunto Servicio de Anestesiología, Reanimación y Terapia del Dolor Hospital General Universitario de Valencia, España. \*\*\*Catedrático de la Universidad de Valencia Anestesiología (España).

neuromusculares no despolarizantes (BNMND) en forma de infusión continua, lo cual constituyó un avance sustancial. Por otra parte, más recientemente se han introducido en clínica entre otros BNMND el clorhidrato de mivacurio y el besilato cisatracurio.<sup>7-12</sup>

Los estudios farmacocinéticos generalmente concluyen que la infusión continua de los fármacos evita los valles y picos que se producen al administrarlos en forma intermitente (bolos) y logran un nivel plasmático más estable con una mejor recuperación. Este hecho, también es aplicable a los BNMND, ya que entre otras ventajas destacan una recuperación espontánea más rápida de los receptores.<sup>13-15</sup>

Fueron nuestros objetivos determinar si existen diferencias importantes entre diversos BNMND, administrados en forma de infusión continua, en relación con su efecto sobre la facilitación de la intubación endotraqueal, duración clínica y recuperación de la función neuromuscular.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio clínico prospectivo, a doble ciego, en sesenta pacientes ASA I-II, sin enfermedad neuromuscular, distribuidos aleatoriamente en cuatro grupos de estudio (n=15), administrándose a cada uno un BNMND diferente (Grupo V= bromuro de vecuronio, Grupo A= besilato de atracurio, Grupo M= clorhidrato de mivacurio y Grupo C= besilato de cisatracurio). Este estudio clínico fue realizado conjuntamente en los Hospitales Clínico Quirúrgico Hermanos Ameijeiras en Ciudad de la Habana, Cuba y el Hospital General Universitario de Valencia. Aceptado por los Comités de Ética de ambos centros hospitalarios y se informó adecuadamente a los pacientes sobre el estudio y con su consentimiento aprobaron formar parte del mismo.

Los criterios de inclusión utilizados han sido los siguientes: pacientes con peso corporal normal ( $\pm 20\%$  del peso teórico), edad comprendida entre los 20 y 60 años que fueran a ser sometidos a una cirugía abdominal electiva de duración entre 1 y 2,5 horas. Los criterios de exclusión fueron los siguientes: enfermedades neuromusculares, hepáticas y/o renales, obesidad, desequilibrios hidroelectrolíticos y/o ácidosbásicos, embarazo, sospecha de intubación endotraqueal difícil, antecedentes de alergia a cualquiera de los fármacos utilizados en el estudio o ingestión concomitante de fármacos que pudieran interferir con la función neuromuscular.

La medicación preanestésica consistió en 0,05 mg/kg de midazolam y 0,5 mg de atropina intravenosos. La anestesia general consistió en una inducción con propofol (2-2,5 mg/kg) y fentanilo (2,5-5  $\mu\text{g}/\text{kg}$ ); el mantenimiento de la anestesia se realizó mediante una infusión de propofol (6 mg/kg/hora) y dosis bolo de fentanilo (2,5  $\mu\text{g}/\text{kg}$  cada 45 minutos, más bolos similares adicionales a demanda). La ventilación se realizó con un ventilador volumétrico, una mezcla de  $\text{O}_2/\text{NO}_2$ ,  $\text{FiO}_2$  35-40% y un volumen corriente de 10 ml/kg inicialmente, ajustando posteriormente este último parámetro para mantener una  $\text{EtCO}_2$  entre 32-35 mmHg.

La relajación neuromuscular se realizó mediante una dosis inicial (inducción) equivalente a  $3 \times \text{DE}_{95}$  de los diferentes BNMND, corregida para el peso ideal: Grupo V (0,12 mg/kg de vecuronio), Grupo A (0,6 mg/kg de atracurio), Grupo M (0,2 mg/kg de mivacurio) o Grupo C (0,15 mg/kg de cisatracurio). Para ello, se administró una dosis de 0,1 ml/kg de una solución del relajante neuromuscular correspondiente disuelto en  $\text{ClNa}$  0,9% a una concentración predeterminada.

Para el mantenimiento de la relajación neuromuscular, a partir de producirse una recuperación de un  $\text{T1} \bullet 5\%$ , se utilizó una infusión continua de los diferentes BNMND: Grupo V (vecuronio a 0,8  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ ), Grupo A (atracurio a 5,3  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ ), Grupo M (mivacurio a 5,8 (g/kg/min) o Grupo C (cisatracurio a 1,2  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ ); no obstante, en aquellos pacientes que a pesar de iniciada ya la infusión continua, se detectó un  $\text{T1} \bullet 15\%$ , se aumentó el ritmo de infusión en un 10% hasta que se consiguió un  $\text{T1} \bullet 5\%$  del control, momento en el cual se reinstauró la pauta inicial.

La monitorización de los pacientes consistió en el registro incruento de la presión arterial, frecuencia cardíaca, electrocardiograma y función neuromuscular (TOF GUARD). La estimulación del nervio cubital se realizó mediante impulsos eléctricos supramáximos de 60 mA (duración de 0,2 mseg y frecuencia de 2 Hertzios) en forma de tren de cuatro (TOF) e intervalos de 15 segundos. Se colocaron los electrodos en la cara interna y palmar del antebrazo sobre el trayecto del nervio cubital, y un transductor en la cara palmar del pulgar para registrar la respuesta de aceleración de forma digital. La calibración automática sólo se consideró válida con una ganancia de 1 a 2, un estímulo supramáximo de 50 a 60 amperios y un artefacto inferior al 5%. En todos los pacientes se determinó, tras administrar la premedicación correspondiente y previamente a la administración del relajante neuromuscular, la altura del "twitch" inicial (control) que se consideró como el 100% para dicho paciente.

Tras la administración del BNMND, se analizó los siguientes cambios de la respuesta motora: twitch o T1, número de respuestas al TOF y cociente  $\text{T1}/\text{T4}$ ; además, se registró el tiempo de latencia del bloqueo muscular 60% ( $\text{T1} \bullet 40\%$ ) y 90% ( $\text{T1} \bullet 10\%$ ), tiempo de intubación y condiciones clínicas de la misma, según los criterios de Fahey,<sup>16</sup> que las clasificó como excelentes, buenas, regulares o malas, en relación con los siguientes hallazgos:

- Excelente: Cuerdas vocales en abducción, laringoscopia fácil, ausencia de movimientos.
- Buena: Cuerdas vocales en abducción, laringoscopia fácil, movimientos diafragmáticos.
- Regular: Cuerdas vocales en abducción, visualización medianamente difícil de la laringe y tos.
- Mala: Cuerdas vocales en ligera abducción, visualización difícil de la laringe, tos y movimiento de las extremidades.

Finalmente, también se determinó la duración del bloqueo eficaz (intervalo desde la administración del fármaco hasta la recuperación de un  $\text{T1} \bullet 5\%$ ) e índice de recuperación o  $\text{IR}_{25-75\%}$  (intervalo de tiempo que

transcurre entre la recuperación del T1 25% hasta el T1 75%, además se distinguió si ésta se producía de forma espontánea.

Cuando se previó que faltaban 5 minutos para el fin de la intervención quirúrgica, se interrumpió la infusión continua de los relajantes neuromusculares, evaluándose la recuperación de la función neuromuscular de forma espontánea, cuando transcurridos 15 minutos o menos desde el cierre de la infusión presentaban un T1\*25%.

El análisis estadístico se realizó mediante el programa SPSS (Statistical Package for Social Sciences versión 7,5). Para la comparación de los valores paramétricos se aplicó el análisis de varianza por el sistema ANOVA y el test de Scheffé, mientras que para los valores no paramétricos se utilizó el test de Chi cuadrado. La significación estadística se estableció para  $p < 0,05$ .

## RESULTADOS

No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de estudio en relación con las características demográficas de los pacientes, ni con el tipo o duración de las intervenciones quirúrgicas que fueron programados (Tabla I), por lo cual dichos grupos pueden considerarse como homogéneos.

Tabla I. Datos demográficos y relativos a la intervención quirúrgica.

GRUPO	V (n=15)	A (n=15)	M (n=15)	C (n=15)
EDAD (años)	43,6±4,3	45,1±4,4	48,5±6,2	42,2±3,1
PESO (kg)	76,3±6,3	73,4±5,2	72,9±5,1	70,2±4,1
Talla (cm)	167,1±6,3	169,4±7,5	172,6±6,1	170,5±8,6
Sexo (M)	6/9	4/11	7/8	5/10
Duración (min)	111±26	115±17	109±16	112±12
Tipos de Cirugía (n):				
-Cobrolectomía	6	4	6	7
-Colecistomía	2	3	2	3
-Histerectomía	7	8	6	5

Valores demográficos expresados como media y desviación estándar.  
Sexo (V=varones/M=mujeres).

Las condiciones clínicas de intubación fueron excelentes o buenas con todos los BNMND estudiados, sin diferencias entre grupos (Tabla II). El tiempo requerido para obtener condiciones idóneas para la intubación no llegó a presentar diferencias estadísticamente significativas entre los fármacos estudiados, pero éstas sí que se produjeron en relación con el tiempo de latencia del bloqueo 90%, el cual fue más prolongado para el grupo M ( $p < 0,05$ ) con respecto a los otros grupos estudiados (Tabla II).

La duración del tiempo de eficacia clínica (TEC) fue menor significativamente en el grupo M con respecto a los otros, mientras que la diferencia entre los grupos y el grupo C fue mayor significativamente con respecto al resto ( $p < 0,05$ ) (Tabla II). Por último, el índice de recuperación (IR 25-75) fue más prolongado en el grupo C que en el resto de BNMND estudiados.

Tabla II. Parámetros neuromusculares.

Grupos	V (n=15)	A (n=15)	M (n=15)	C (n=15)
Intubación (seg)	132,9±7,5	131,8±4,1	142,3±10,1	36,1±9,2
Cond. Intubación				
-Excelentes (n)	8	2	11	2
-Buenas (n)	2	3	4	3
Bloqueo 90% (seg)	142,6±5,1	143,8±5,9	166,1±3,7*	141,9±3,2
TEC (min)	29,3±1,5	28,6±2,7	19,4±4,1*	36,4±5,9
Coste TR (pas)	234±60**	75±10**	1085±206**	407±108**

Valores expresados como media y desviación estándar; TI (tiempo necesario para la intubación); Cond. Intubación (Condiciones de intubación); TEC (Tiempo de Eficacia Clínica); Coste TR (Coste total de relajante neuromuscular);  $p < 0,05$  significativo con respecto a los otros grupos; \*\* $p < 0,01$  muy significativo con respecto a los otros grupos.

Esta diferencia resultó estadísticamente significativa ( $p < 0,01$ ). En nuestro estudio, no se produjo ningún caso de recurarización parcial o complicación anestésica destacable durante el postoperatorio inmediato.

El coste total directo del uso de BNMND observado tuvo diferencias estadísticamente significativas entre todos los grupos de estudio. El gasto menor fue el del grupo A y el mayor el del grupo M (Tabla II).

## DISCUSIÓN

Las dosis de los relajantes musculares no despolarizantes utilizados en nuestro estudio concuerdan con las dosis medias clínicamente recomendadas por la mayoría de los autores.<sup>1-6</sup>

La monitorización peroperatoria mediante acelerometría, tras un estímulo eléctrico supramáximo, resultó de interés para poder conocer el grado de relajación neuromuscular, analizar objetivamente los efectos de los bloqueantes neuromusculares e informarnos acerca del momento idóneo para realizar la intubación endotraqueal.<sup>14, 15, 24</sup>

En relación con el inicio de acción de los bloqueantes neuromusculares, nuestros resultados son comparables a otros publicados, especialmente en cuanto al intervalo de tiempo necesario para facilitar una intubación en condiciones óptimas,<sup>1, 5</sup> pues a partir de los 120 segundos se pueden obtener condiciones excelentes o buenas de intubación en 90% de los pacientes, lo cual se aproxima bastante a nuestros hallazgos,<sup>16</sup> si bien éste resultó ligeramente superior en nuestro estudio en el grupo del mivacurio con respecto a los otros grupos. Las condiciones clínicas de intubación endotraqueal fueron idóneas en todos los grupos, lo cual pensamos que puede estar mediado por el criterio seguido para indicar el momento de iniciar las maniobras de intubación endotraqueal (T1-40%), el cual es recomendado por algunos expertos.

El tiempo de latencia del bloqueo neuromuscular del 90% que hemos hallado nosotros es similar al de otros autores.<sup>2, 20-25</sup> Este periodo fue más prolongado con el mivacurio que con los otros BNMND estudiados, al igual que refieren otros autores en la bibliografía,<sup>23-26</sup> hasta tal punto que diversos autores proponen para facilitar la

intubación endotraqueal el uso de dosis de mivacurio algo superiores a las que hemos empleado en este estudio (•0,25 mg/kg).

El TEC fue significativamente inferior para el mivacurio con respecto al resto de RNMND comparados, lo cual parece estar en concordancia con la mayoría de referencias de la literatura.<sup>3,4,6-10</sup>

Esta diferencia fue más acusada con respecto al cisatracurio, cuyo grupo presentó la duración más prolongada de todos, tal como refieren otros autores,<sup>9-13</sup> no obstante, para todos estos fármacos se ha descrito una relación lineal de la duración del bloqueo con la dosis inicial administrada.

En relación con el índice de recuperación (IR 25-75%), la mayoría de trabajos refieren cifras que oscilan entre 8 y 10 minutos para el vecuronio y el atracurio, al igual que nuestros hallazgos; por otra parte, el IR 25-75% resultó bastante más prolongado para el cisatracurio que para el resto de fármacos estudiados y concuerdan con los resultados obtenidos por algunos autores,<sup>2,3,4,9-12</sup> si bien estos resultados hallados con los métodos de infusión continua parecen ligeramente menores con respecto a la administración intermitente de RNMND.

El coste económico debido al empleo de los diversos BNMND fue muy diferente entre estos grupos de estudio. En el caso de la infusión continua de mivacurio, concuerda con los resultados de otros autores.

En conclusión, podemos afirmar que todos los BNMND estudiados, a las dosis  $3 \times DE_{95}$  consiguen condiciones de intubación óptimas que oscilan entre 130 y 140 segundos, aunque el intervalo necesario para conseguir un bloqueo neuromuscular del 90% fue mayor en el caso del mivacurio; la duración del bloqueo eficaz fue menor con el mivacurio con respecto a los otros grupos, mientras que en el caso del cisatracurio ésta fue más amplia que en los otros grupos. Por último, el índice de recuperación (IR 25-75) fue más prolongado con el cisatracurio, si bien no se produjo ningún caso de recurarización parcial o complicación anestésica destacable durante el postoperatorio inmediato.

## REFERENCIAS

- Duracharme J, Donati F. Advances and use of muscle relaxant. *Anesthesiol Clin North Am* 1993; 2: 283-308.
- Xue FS, An G, Liao X, Zou Q, Luo LK. The pharmacokinetics of vecuronium in male and female patients. *Anesth Analg* 1998; 86: 1322-1327.
- Saavarese JJ. Review of new and currently used muscle relaxant In: ASA refresher course lecture. Washington DC, 1993. pp. 113.
- Stevens JB, Walker SC, Fontenot JP. The clinical neuromuscular pharmacology of cisatracurium versus vecuronium during outpatient anesthesia. *Anesth Analg* 1997; 85: 1278-1283.
- Crul JF. Muscle relaxants. Answer and to practical questions. *Interfase Belgica*. 1992. pp. 210.
- Savarese JJ. Some considerations on the new muscle relaxants. *Anesth Analg* 1998; Suppl: 119-127.
- Scholz J, von-Knobelsdorff G, Peters K, Kycia B, Schulte team Esch J. Mivacurium: a new muscle relaxant compared with atracurium and vecuronium. *Anesthesiol Reanim* 1997; 22: 95-99.
- Ortiz JR, Carrascosa F. Mivacurio. *Rev Esp Anestesiología Reanim* 1997; 44: 315-320.
- Bryson H M, Faulds D. Cisatracurium besilate. A review of its pharmacology and clinical potential in anaesthetic practice. *Drugs* 1997; 53: 848-866.
- Tran TV, Fiset P, Varin F. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of cisatracurium after a short infusion in patients under propofol anesthesia. *Anesth Analg* 1998; 87: 1158-1163.
- Lienhart A, Deriaz H. Cisatracurium, applications cliniques. *Ann Fr Anesth Reanim* 1998; 17: 132-135.
- Ortiz JR, Percz J A, Carrascosa F. Cisatracurio. *Rev Esp Anestesiología Reanim* 1998; 45: 242-247.
- Stevens JB, Walker SC, Fontenot JP. The clinical neuromuscular pharmacology of cisatracurium versus vecuronium during outpatient anesthesia. *Anesth Analg* 1997; 85: 1278-1283.
- Silverman DG, Brill SJ. Monitoring neuromuscle block. *Anesth Clin North Am* 1994; 12: 237-260.
- Helbo-Hansen H, Bang V, Nielsen H, Skovgaard LT. The accuracy of train of four monitoring at varying stimulations currents. *Anesthesiology* 1992; 76: 199-203.
- Fahey MR. Muscle relaxant and evaluation of intubation. *Anesthesiology* 1981; 55: 6-11.
- Ali HH. Clinical Pharmacologic of mivacurium chloride infusion. Comparison with vecuronium and atracurium. *Br J Anaesth* 1988; 61: 541-546.
- Rigg JD, Wilson AC, Pollard BJ. Mivacurium or vecuronium for muscular relaxation in day-case surgery. *Eur J Anaesthesiol* 1997; 14: 630-634.
- Mirakhor RK, McCourt KC, Kumar N. Use of intermediate acting muscle relaxants by infusion: the future. *Acta Anaesthesiol Belg* 1997; 48: 29-34.
- Mellinghoff H, Radbruch L, Diefenbach C, Buzello W. A comparison of cisatracurium and atracurium: onset of neuromuscular block after bolus injection and recovery after subsequent infusion. *Anesth Analg* 1996; 83: 1072-1075.
- Ortiz J R, Percz J A, Carrascosa F. Cisatracurio. *Rev Esp Anestesiología Reanim* 1998; 45: 242-247.
- Xu QA, Zhang YP, Trissel LA, Gilbert DL, Martinez JF, Fox JL. Stability of cisatracurium besylate in vials, syringes, and infusion admixtures. *Am J Health Syst Pharm* 1998; 55: 1037-1041.
- Lepage JY, Malinovsky JM, Malinge M, Lechevalier T, Dupuch C, Cozian A, et al. Pharmacodynamic dose-response and safety study of cisatracurium (51W89) in adult surgical patients during  $N_2O-O_2$ -opioid anesthesia. *Anesth Analg* 1996; 83: 823-829.
- Goudsouzian N, Chakravorti S, Denman W, Schwartz A, Yang H S, Cook D. Prolonged mivacurium infusion in young and elderly adults. *Can J Anaesth* 1997; 44: 955-962.
- Booij LH. Neuromuscular transmission and its pharmacological blockade. Part 3: Continuous infusion of relaxants and reversal and monitoring of relaxation. *Pharm World Sci* 1997; 19: 35-44.
- Fisher DM, Wright PM. Are plasma concentration values necessary for pharmacodynamic modeling of muscle relaxants? *Anesthesiology* 1997; 86: 567-575.