



RELACIÓN DOSIS-RESPUESTA DEL BROMURO DE ROCURONIO EN PACIENTES PEDIÁTRICOS

Dr. Ovelio J. Quiroga Herrera*, Dra. Mariflor Martínez Mendoza**, Dr. José O. Quiroga Malpica***, Dr. Oswaldo Velásquez****, Dr. Sergio Tenopala Villegas*****

RESUMEN

Objetivo: Se realizó la curva de dosis respuesta del bromuro de Rocuronio a 45 niños ASA I-II durante una técnica anestésica con tiopental-fentanyl-óxido nítrico-oxígeno, con el objetivo de determinar la influencia de la edad en la potencia del Rocuronio. **Material y métodos:** Se dividieron a los pacientes en tres grupos de quince: Grupo I (niños de un año); Grupo II, (entre 2 y 5 años) y Grupo III (con edades de 6 a 11 años). Se realizó el registro aceleromiográfico del pulgar con la estimulación del tren de cuatro estímulos a 2 Hertz cada 10 segundos. Se elaboraron curvas dosis respuestas para cada uno de los grupos estudiados por medio de una regresión lineal de mínimos cuadrados del logaritmo de cada dosis administrada en contra de la transformación arco-seno del nivel de relajación obtenido. El análisis estadístico incluyó pruebas de T, análisis de variancia y regresiones lineales múltiples. Se consideró una P menor de 0,05 para establecer validez estadística, y se tomó un valor crítico de T de 2,018 para determinar diferencias significativas. **Resultados:** Las DE95, DE90 y DE50 ($\mu\text{g/Kg}$) estimadas fueron: Grupo I: 249 ± 14 , 235 ± 13 , 180 ± 9 ; Grupo II: 229 ± 39 , 220 ± 35 , 179 ± 28 ; Grupo III: 265 ± 27 , 261 ± 22 , 195 ± 15 respectivamente, sin diferencias estadísticas significativas entre sí. **Conclusión:** la potencia del Rocuronio no se ve afectada por la edad en niños de 1 a 11 años.

Palabras clave: relajantes musculares, rocuronio, farmacodinamia, ocuronio, anestesia pediátrica.

ABSTRACT

Objective: We examined the dose-response relationships of Rocuronium bromide in 45 children, ASA I and II, during thyopental-fentanyl- nitrous oxide-oxygen anaesthetic technique, with the aim to determine the age influence in the potency of Rocuronium. **Material and methods:** We divided the patients in three groups of 15: Group I (one year old), Group II (age 2-5 years) and Group III (age 6-11 years). We determined the acceleromyographic register of the adductor digiti minimi using a train of four sequence at 2 Hz every 10 s. The dose response relationships was elaborated for each group by the least square linear regression of the arc sen transformation of the level of muscular relaxation on the logarithm of the dose of rocuronium. The statistical analysis included T test, variance analysis and multiple regression lines. $P < 0,05$ was considered statistically significant, and we took a critic T value of 2,018 to determine statistically differences. **Results:** The ED95, ED90 and ED50 ($\mu\text{g/Kg}$) for each group was Group I: 249 ± 14 , 235 ± 13 , 180 ± 9 ; Group II: 229 ± 39 , 220 ± 35 , 179 ± 28 ; Group III: 265 ± 27 , 261 ± 22 , 195 ± 15 respectively, without statistically differences. **Conclusion:** The potency of Rocuronium is not affect by age in 1-11 years children.

Key words: Neuromuscular relaxants: Rocuronium, anaesthesia, pediatric, pharmacodinamie, rocuronium.

INTRODUCCIÓN

El uso de bloqueadores neuromusculares (BNM.) constituye un tópico importante en la anestesia pediátrica, ya que las diferencias anatómicas y los reflejos activos de las vías aéreas pediátricas alientan al uso de estas drogas para facilitar la intubación endotraqueal. Las complicaciones derivadas de la administración de Succinilcolina llevó a la Federal Drug Administration (F.D.A.) a emitir una resolución en 1993 en la cual determinó que la misma estaba contraindicada para uso electivo en pacientes pediátricos,¹ lo que condujo a la reevaluación del papel de los bloqueantes neuromusculares no despolarizantes (BNMND) en niños.

Se han podido evidenciar diferencias significativas relacionadas con la edad en la potencia de un bolo o una infusión

de los BNM,² a pesar de que algunos estudios demostraron similar potencia con el uso de BNMND de larga duración en niños menores de un año y niños mayores.^{3,4,5} Estas diferencias en la potencia relacionadas con la edad son mayores con el uso de Vecuronio que con cualquier otro relajante muscular estudiado.⁶⁻⁹ Las causas de estas diferencias pueden estar relacionadas con la madurez de los procesos de la unión neuromuscular, cambios en la secreción de acetilcolina por los nervios motores, alteración de los receptores de acetilcolina así como particularidades farmacocinéticas que caracterizan a niños de diferentes edades.¹⁰

El bromuro de Rocuronio es un relajante de tipo esteroideo, siendo el derivado 2 morfolino, 3-desacetil, 16-n-alil-pirrolidino del Vecuronio, diferenciándose del mismo en tres posiciones del núcleo esteroideo, y con una potencia seis veces menor.¹¹

*Médico Anestesiólogo, Centro Policlínico Valencia, Estado Carabobo, Venezuela. **Médico Pediatra, Centro Policlínico Valencia, Estado Carabobo, Venezuela. ***Médico Anestesiólogo, Centro Policlínico Valencia, Estado Carabobo, Venezuela. ****Médico Anestesiólogo, jefe de la Cátedra de Clínica Anestesiológica, Universidad Central de Venezuela, Hospital Universitario de Caracas. *****Médico Anestesiólogo Algólogo, CIMN R20 de Noviembre, México, D.F., México. Correspondencia: Calle Louisiana, N° 176, departamento 102, Colonia Nápoles, CP 03410, Delegación Benito Juárez, México, D.F. Teléfono 56694950.

La relación dosis respuesta del Rocuronio en niños ha sido evaluada por pocos investigadores, demostrándose que los valores de la DE95 son menores en neonatos que en niños y adultos.^{12,13} Otros, han determinado que la DE95 para niños de 2 a 10 años es de 0,400 mg/kg y la dosis efectiva para producir un 90% de caída del primer estímulo (DE90) para niños menores de un año y niños mayores de un año son de 0,26 y 0,34 mg/kg respectivamente.^{14,15}

La ausencia de estudios científicos que comparen la potencia del Rocuronio en la población de niños venezolanos con edades de uno a once años nos motivó a realizar un estudio prospectivo en pacientes de esta edad sometidos a cirugía general, utilizando criterios y metodología internacionalmente establecidas, y que sirvan de fundamento o base para estudios futuros.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se evaluaron 45 pacientes pediátricos, ambos sexos, con edades comprendidas entre 1 y 11 años, escogidos en forma aleatoria, sometidos a cirugías programadas que requerían intubación endotraqueal.

Como criterios de exclusión se tomaron los siguientes:

- Enfermedades que afecten la función neuromuscular.
- Alteraciones neurológicas, hepáticas, renales o cardiovasculares.
- Alteraciones hidroelectrolíticas o del equilibrio ácido base.

Con aprobación del Protocolo por la Comisión de Ética de la Institución, así como la obtención del consentimiento de los padres de los pacientes, se procedió a iniciar el estudio.

Los pacientes se dividieron, según su edad, en 3 grupos de 15 pacientes cada uno:

- Grupo I: pacientes de un año de edad.
- Grupo II: edades comprendidas entre 2 y 5 años.
- Grupo III: edades entre 6 y 11 años.

Los pacientes recibieron medicación pre-anestésica según necesidades clínicas con Midazolam vía oral (dosis de 0,2 a 0,5 mg/Kg). Ingresaron a la sala operatoria con una vía periférica permeable y se monitorizaron con electrocardiógrafo (Siemens, Siverest 4900 R), monitor de presión arterial no invasiva (Critikon R), oxímetro de pulso y capnógrafo (BCI 9000 R). La inducción anestésica se realizó con 3 a 5 mg/kg de Tiopental sódico y 1 µg/Kg de Fentanyl. La ventilación (Óxido nítrico-Oxígeno en relación 2:1) se realizó de forma manual a través de máscara facial, manteniendo valores de CO₂ al final de la espiración entre 35 y 45 mmHg. Mientras duró el estudio no se administró ningún agente halogenado y la temperatura corporal se mantuvo dentro la normalidad.

La monitorización neuromuscular se realizó con un equipo Tof Guard R, registrándose la actividad aceleromiográfica del músculo Adductor del pulgar como resultado de la estimulación del nervio ulnar a 2 Hertz por 2 seg cada 10 seg. Para tal fin se colocaron 2 electrodos en el curso del nervio ulnar, situando el electrodo distal a nivel de la cara anterior de la muñeca donde la línea del surco proximal cruza el músculo flexor ulnar del carpo. El otro electrodo se ubicó a 3 cm de distancia en dirección proximal. Se colocó el transductor de aceleración en el pulgar y el sensor de temperatura en la eminencia tenar. Se entablilló el antebrazo de forma de inmovilizar la mano y los dedos.

Una vez perdida la conciencia, se calibró el neuroestimulador de forma de obtener la respuesta supramáxima como valor de referencia. Se esperó 3 min y se tomó muestra de sangre arterial de 1 ml para la determinación del perfil bioquímico. Posteriormente, cada uno de los grupos se dividió a su vez en 3 subgrupos de 5 pacientes cada uno, según la dosis de Rocuronio que recibieron:

- Sub-grupo Roc 160: Quienes recibieron una dosis única de Rocuronio de 160 µg/Kg.
- Sub-grupo Roc 200: Quienes recibieron una dosis única de Rocuronio de 200 µg/Kg.
- Sub-grupo Roc 240: Quienes recibieron una dosis única de Rocuronio de 240 µg/Kg.

Se registró el nivel de bloqueo máximo y el tiempo para alcanzarlo con cada una de las dosis administradas según la caída de la primera respuesta del tren de cuatro.

METODOLOGÍA ESTADÍSTICA

Se elaboraron curvas dosis respuesta para cada uno de los grupos estudiados por medio de una regresión lineal de mínimos cuadrados del logaritmo de cada dosis administrada, en contra de la transformación arco-seno del nivel de relajación obtenido. Se estimó la DE50, DE90 y DE95 para cada uno de los grupos. Se compararon las pendientes de cada una de las curvas obtenidas y las DE50, DE90, DE95 por medio de una prueba de T. Se compararon las variables demográficas y el perfil bioquímico de cada grupo con el resto, por medio de un análisis de variancia; en caso de existir diferencias estadísticas se aplicó una prueba de T de mínimas diferencias, para separar los grupos. Se realizó una regresión lineal múltiple para cada grupo y en la totalidad de la muestra, con el fin de determinar el efecto de las distintas variables medidas en la caída de la primera respuesta al tren de cuatro, utilizando una prueba de T para medir la influencia de los predictores. Se consideró una $p < 0,05$ para establecer validez estadística, y se tomó un valor crítico de T de 2,018 para determinar diferencias significativas.

RESULTADOS

Todos los pacientes permanecieron hemodinámicamente estable mientras duró el estudio. La temperatura (°C) se mantuvo dentro de límites normales, con valores promedios y desviaciones estándares de $36,93 \pm 0,23$ para el Grupo I; $36,97 \pm 0,24$ para el Grupo II y de $36,92 \pm 0,22$ para el Grupo III, no existiendo diferencias significativas entre los tres grupos en estudio.

Con respecto a la edad, peso y talla se pudo apreciar diferencias significativas entre los grupos de estudio, con valores críticos de T de 10,140, 3,54 y 5,961 respectivamente. En todos los grupos hubo un ligero predominio del sexo masculino (tabla 1).

Tabla 1. Datos demográficos. Pacientes pediátricos bajo relajación muscular con bromuro de Rocuronio. Valores promedios, desviaciones estándares, porcentajes.

DATOS DEMOGRÁFICOS	GRUPOS		
	GRUPO I (N=15) X(DE)	GRUPO II (N=15) X(DE)	GRUPO III (N=15) X(DE)
EDAD(meses)*	16,73(3,63)	46,67(10,57)	107,93(13,76)
PESO(Kgs)*	10,82(1,26)	15,58(2,29)	27,56(7,91)
TALLA(cm)*	76(4,02)	102,20(7,30)	128,20(11,26)
SEXO(m/f)**	53,33/46,67	60/40	66,67/33,33

* Existendiferenciasestadísticamente significativasentre los tres grupos estudiados (T mayor de 2,018)

** Datos expresados en porcentajes.

FUENTE: Hoja de recolección de datos

Los valores de hemoglobina, hematocrito, sodio, potasio, calcio iónico, cloro y albúmina sérica no mostraron diferencias significativas entre los grupos en estudio (valores críticos de comparación menores de 2,018) (Tabla 2).

Tabla 2. Perfil bioquímico. Pacientes pediátricos bajo relajación muscular con bromuro de Rocuronio. Valores promedios, desviaciones estándares.

PERFIL BIOQUÍMICO	GRUPOS		
	GRUPO I (N=15) X(DE)	GRUPO II (N=15) X(DE)	GRUPO III (N=15) X(DE)
HEMOGLOBINA(g%)	11,28(1,20)	11,55(1,11)	11,78(1,06)
HEMATOCRITO(%)	36,28(3,44)	35,58(3,35)	36,66(3,20)
SODIO(meq/l)	137(3,07)	136,47(3,02)	137,4(2,23)
POTASIO(meq/l)	3,67(0,36)	3,63(0,4)	3,46(0,47)
CLORO(meq/l)	103,53(1,96)	101,87(2,2)	102,27(2,89)
CALCIO(meq/l)	1,3(0,18)	1,24(0,11)	1,24(0,14)
ALBÚMINA(g%)	3,79(0,25)	3,68(0,45)	3,74(0,45)

FUENTE: Hoja de recolección de datos

En cuanto a los parámetros gasométricos, se pudo evidenciar diferencias significativas, en relación con el pH, cuando se comparó el Grupo II, con promedio de

$7,33 \pm 0,33$, con el Grupo I (promedio de $7,38 \pm 0,05$) y con el Grupo III (promedio de $7,38 \pm 0,03$); cuando se comparó el Grupo I y el Grupo III entre sí, no existieron diferencias significativas. La PCO_2 (mmHg) no mostró diferencias entre los grupos en estudio. En relación a la PO_2 (mmHg) se observaron diferencias significativas cuando comparamos los pacientes del Grupo I (promedio de $183,53 \pm 33,99$) con los del grupo de Grupo III (promedio de $153 \pm 39,05$), con un valor crítico de comparación de 27,120; pero no hubo diferencias cuando comparamos cada uno de esos grupos con el Grupo II (promedio de $157,60 \pm 37,19$). El exceso de base (mmol/Lto) mostró diferencias entre el Grupo II (promedio de $-3,97 \pm 2,43$) y el resto de los grupos estudiados (Grupo I con promedio de $-2,11 \pm 2,87$ y Grupo III con promedio de $-1,47 \pm 2,0$). Apesar que no hubo diferencias estadísticas significativas entre los grupos estudiados con respecto a los niveles de HCO_3 (mmHg), se apreció que el Grupo II (promedio de $20,69 \pm 2,75$) presentó niveles menores que el resto de los grupos (Grupo I con promedio de $22,39 \pm 2,22$; Grupo III con promedio de $22,24 \pm 2,04$) (Tabla 3).

Tabla 3. Datos gasométricos. Pacientes pediátricos bajo relajación muscular con bromuro de Rocuronio. Valores promedios, desviaciones estándares.

DATOS GASOMÉTRICOS	GRUPOS		
	GRUPO I (N=15) X(DE)	GRUPO II (N=15) X(DE)	GRUPO III (N=15) X(DE)
pH	7,38(0,05)	7,33(0,33)*	7,38(0,03)
PCO_2 (mmHg)	36,5(4,25)	36,76(5,34)	36,86(4,76)
PO_2 (mmHg)	183,53(33,99)**	157,6(37,19)	153(39,05)**
Excesobase(mmol/Lt)	-2,11(2,87)	-3,97(2,43)*	-1,47(2,0)
HCO_3 (mmol/Lt)	22,39(2,22)	20,69(2,75)	22,24(2,04)

* Existediferenciaestadísticamente significativa con respecto a Grupo I y a Grupo III (T mayor de 2,018).

** Diferencias significativas entre Grupo I y Grupo III (T mayor de 2,018)

FUENTE: Hoja de recolección de datos

Las dosis efectivas estimadas según la curva de dosis respuesta para cada grupo no mostraron diferencias significativas entre los tres grupos (tabla 4). La DE95 del grupo en general se estimó en 243 ± 27 μ g/Kg; la DE90 en 232 ± 25 μ g/Kg y la DE50 en 185 ± 18 μ g/Kg.

Al aplicarse el análisis de regresión lineal múltiple a todos los pacientes del estudio, incluyendo todas las variables registradas, se pudo evidenciar que solo la edad y el logaritmo de la dosis administrada mostraron correlación con la caída de la primera respuesta del tren de cuatro estímulos (tabla 5). Cuando se aplicó el análisis de regresión múltiple a cada uno de los grupos estudiados, solo el logaritmo de la dosis administrada tuvo relación con la caída de la primera respuesta del tren de cuatro en los Grupo I y Grupo II, mientras que en el Grupo III se encontró correlación estadísticamente

significativa entre el nivel de bloqueo y los niveles de calcio iónico, hemoglobina y hematocrito, la temperatura, la edad y el logaritmo de la dosis administrada.

Tabla 4. Dosis efectivas 50, 90 y 95. Pacientes pediátricos bajo relajación muscular con bromuro de Rocuronio. Valores promedios, desviaciones estándares.

DOSIS EFFECTIVAS	GRUPOS		
	GRUPO I (N=15) X(DE)	GRUPO II (N=15) X(DE)	GRUPO III (N=15) X(DE)
DE95(µg/Kg)	249(14)	229(39)	265(23)
DE90(µg/Kg)	230(13)	220(35)	261(22)
DE50(µg/Kg)	180(9)	179(28)	195(15)

FUENTE: Hoja de recolección de datos

Tabla 5. Predictores significativos de una regresión lineal múltiple. Pacientes pediátricos bajo relajación muscular con bromuro de Rocuronio. Valores absolutos.

PREDICTORES	COEFICIENTE	ERRORESTÁNDAR	TSTUDENT	P
CONSTANTE	144,549	21,265	6,80	0,000
EDAD(meses)	-0,322	0,143	-2,25	0,030*
TALLA(cms)	0,418	0,253	1,65	0,106
LOG.DOSIS(µg/Kg)	164,734	19,409	8,49	0,000*

* Validez estadística.

FUENTE: Hoja de recolección de datos

Las comparaciones entre las pendientes de las curvas de dosis respuesta demostraron que existen diferencias significativas entre las del Grupo I (pendiente de 207,073) y Grupo II (pendiente de 60,0816), con una T de 4,969, y entre las del Grupo II y el Grupo III (pendiente de 196,483), con una T de -4,137. Las pendientes de las curvas de los Grupos I y III no mostraron diferencias entre ellas. El índice de correlación (R^2) para la curva de dosis respuesta de Grupo I fue de 0,907, El R^2 de la curva dosis respuesta de los Grupo II fue 0,4006 y el R^2 de la curva de dosis respuesta de los Grupo III fue de 0,8119 (Figura 1). El R^2 para la curva obtenida para el grupo en general fue de 0,7693.

DISCUSIÓN

Los resultados obtenidos en el presente estudio determinan que las dosis efectivas necesarias para producir un 50,90 y 95% de caída de la primera respuesta del tren de cuatro con el bromuro de Rocuronio, no se ven afectadas por la edad cuando se incluyen a pacientes pediátricos de 1 a 11 años. Estos resultados nos obligan a revisar algunos aspectos interesantes en relación con los procesos de maduración y desarrollo de los niños, así como analizar ciertas propiedades de los relajantes musculares que puedan explicar estos hallazgos.

La potencia de los relajantes musculares puede verse afectada por múltiples factores, que pueden corresponder a razones metodológicas, geográficas, diferencias relacionadas con el sexo, edad, técnicas anestésicas y estado del medio interno de los pacientes.^{16,17} En nuestro estudio se utilizaron estrictos criterios de exclusión, y se intentó controlar todos los elementos conocidos (excepto la edad) que pudieran interferir con el bloqueo neuromuscular, de modo de evitar su influencia sobre los resultados obtenidos. Aunque la medicación pre-anestésica utilizada se ajustó a las necesidades de cada paciente, es poco probable que esto conllevara a alteraciones importantes en nuestros resultados, debido a que el midazolam no ejerce ningún efecto sobre la placa neuromuscular, ni antagoniza a los BNM.¹⁸

Algunos estudios han comparado la técnica de dosis única y la técnica de dosis acumulativas para elaborar la curva de dosis respuesta de los BNM, obteniéndose valores de dosis efectivas menores cuando se utiliza la técnica de dosis única.^{19,20} Por otra parte, algunos investigadores han encontrado que la potencia de un BNM de rápida distribución y eliminación puede ser subestimada cuando se utiliza el método de dosis acumulativas.²¹ En vista que se dispone de poca información referente a la farmacocinética del bromuro de Rocuronio en la población infantil, en esta investigación se optó por el método de dosis única por considerarlo sencillo y confiable.

La determinación de la relación entre la potencia del Rocuronio y la edad ha sido realizada anteriormente por Motsch y col y por Meretoja y col^{12,13} demostrando que los valores de la DE95 eran menores en neonatos que en niños y adultos. Wierda y col¹⁵ calcularon la dosis efectiva para producir un 90% de caída del primer estímulo (DE90) para los grupo I menores de un año y niños mayores de un año (0,26 y 0,34 mg/kg respectivamente). En estos estudios se compararon grupos de neonatos o menores de un año, con niños mayores. El presente estudio sólo se compara la potencia del Rocuronio entre grupos de niños con edades de uno a once años.

Las DE95, DE90 y DE50 para cada uno de los grupos estudiados no mostraron diferencias significativas. Estas dosis efectivas del Rocuronio están en relación directa con el volumen de distribución y su concentración plasmática en un momento determinado. El Rocuronio se distribuye especialmente en el compartimiento extracelular, el cual constituye un gran porcentaje del agua corporal total en los recién nacidos, y posteriormente disminuye y toma valores similares al de los adultos después del primer año de vida. Las concentraciones plasmáticas del Rocuronio dependen de su unión a proteínas (se une a la albúmina aproximadamente en un 25%) y de las dosis administradas.

En nuestra investigación se tomaron a niños mayores de un año, en los que los procesos de la unión neuromuscular ya están lo suficientemente maduros y la distribución del agua corporal total se asemeja a la de los adultos.^{22,23} Los niveles de albúmina no demostraron diferencias significativas entre los tres grupos del estudio. Estas razones pueden explicar la ausencia de diferencias entre las dosis efectivas calculadas para los Grupo I, Grupo II y Grupo III.

Algunos investigadores han realizado la curva de dosis respuesta para la población pediátrica, como Wierda y col¹⁵ (DE90 de 340 μ g/Kg, para una población de 1 a 8 años) y Wolf y col¹⁵ (DE95 de 404 \pm 135 μ g/Kg, para una muestra de 45 pacientes con edades entre 2 y 10 años)^{14,15}. La DE95 y DE90 estimadas en nuestro estudio para el grupo en general (45 niños de 1 a 11 años) fueron 243 μ g/Kg \pm 27 y 232 μ g/Kg \pm 25 respectivamente, los cuales resultan ser significativamente inferiores a los estimados por los autores citados anteriormente. Estas diferencias pueden deberse a la utilización de distintos métodos de monitorización neuromuscular (aceleromiografía vs electromiografía) y a las técnicas anestésicas, por lo que comparaciones entre dichos estudios y el realizado por nosotros no arrojan resultados concluyentes.

En algunos estudios se ha descrito una gran variabilidad en la respuesta ante la administración del Rocuronio (y otros relajantes musculares) en pacientes de todas las edades. En nuestro estudio, los pacientes del Grupo II mostraron gran variabilidad de respuesta, lo que conllevó que el índice de correlación para este grupo no fuera significativo (R^2 de 0,4006) y a que, por otra parte, la pendiente de la curva obtenida para los pacientes del Grupo II resultara significativamente diferente a la de los otros dos grupos en estudio.

El estado ácido básico constituye un factor que puede alterar la respuesta ante los relajantes musculares, aunque quizás resulte ser que las concentraciones de hidrogeniones extracelulares no sean tan importantes como resulta el pH intracelular y el estado hidroeletrolítico.²⁴ Cuando comparamos los tres grupos tomando en cuenta las variables observadas (exceptuando edad, peso y talla), solo se pudo apreciar diferencia significativa en el estado ácido básico en los niños del Grupo II, quienes presentaron un pH más ácido que el resto de los grupos, y niveles menores de exceso de base y bicarbonato en comparación con los pacientes que conformaron los Grupo I y III. Esta diferencia en el estado ácido básico del Grupo II, pudo contribuir a que se acentuara la variabilidad de la respuesta ante la administración de Rocuronio.

Apesar de la poca correlación apreciada en la curva de dosis respuesta del Grupo II, consideramos que las dosis efectivas calculadas para dicho grupo son suficientemente válidas, debido a que el índice de

correlación para la curva de dosis respuesta obtenida cuando incluimos a todos los pacientes en un solo grupo resultó ser bastante significativo (R^2 de 0,7693), y las DE95, DE90 y DE50 obtenidas mediante esta curva no son estadísticamente diferentes a las obtenidas para cada grupo por separado.

Se puede apreciar que las DE estimadas para el grupo de niños pertenecientes al Grupo III son mayores, aunque sin diferencia estadística significativa, que las estimadas para los Grupos II y I. Esto corrobora los resultados arrojados por medio del análisis de regresión lineal múltiple aplicado al grupo en general, donde se observa una correlación estadística significativa entre la edad y el logaritmo de la dosis administrada con la respuesta muscular obtenida.

Una de las limitaciones de nuestro estudio es el pequeño tamaño de la muestra, lo que unido a la gran variabilidad de respuesta ante la administración de relajantes musculares, pueden restarle consistencia a nuestros resultados. Debido a esto, resulta conveniente en la práctica clínica rutinaria considerar la utilización de monitores para evaluar la respuesta neuromuscular, especialmente en la población pediátrica.

Por medio del presente estudio se puede concluir que la potencia del bromuro de Rocuronio no se ve afectada por la edad en la población infantil de 1 a 11 años. De igual manera se concluye que las dosis efectivas necesarias para producir un 50%, 90% y 95% de relajación muscular obtenidas en nuestro estudio son significativamente menores que las reportadas en la literatura científica internacional para pacientes del mismo grupo de edades. Se sugiere realizar nuevas investigaciones con relajantes musculares en la población infantil, con muestras mayores, incluyendo a pacientes menores de un año y neonatos.

REFERENCIAS

1. Brandom B. Neuromuscular blocking drugs in pediatric Anesthesia. *Seminars in Anesthesia* 1995; 14:16-25.
2. Sarner JB, Brandom BW, Dong ML. Clinical pharmacology of pipecuronium in infants and children during halothane anesthesia. *Anesth Analg* 1990; 71:362-66.
3. Brandom BW. New development in pediatric anesthesia: Neuromuscular blocking drugs. In Lerman J, editor. *Anesthesiology Clinics of North America*. St Louis, MO, Mosby, 1991; 781-800.
4. Meretoja OA. Neuromuscular blocking agents in pediatric patients: Influence of age on response. *Anesth Intensive Care* 1990; 18: 440-48.
5. Gowdsouzian NG. Muscle relaxants in pediatric anesthesia. In Agoston S, Bowman WC, editors. *Muscle Relaxants*. New York, NY, Elviesier Science, 1990; 285-311.
6. Meretoja OA, Wirtavouri K, Neuvoren PJ. Age dependence of the dose-response curve of Vecuronium in pediatric patients during balanced anesthesia. *Anesth Analg* 1988; 67: 21-26.
7. Meretoja OA. Vecuronium infusion requirements in paediatrics patients during fentanyl-nitrous oxide-oxygen anesthesia. *Anesth Analg* 1989; 68:20-24.

8. Meretoja OA, Wirtavouri K. Influence of age on the dose-response relationship in paediatrics patients. *Acta Anaesthesiol Scand* 1988; 32: 614-18.
9. Kalli I, Meretoja OA. Infusion of atracurium in neonates, infants and children: A study of dose requirements. *Br J Anaesth* 1988; 60: 651-54.
10. Okamoto M, Walewski JL, Artusio JF, River WF. Neuromuscular pharmacology in rats neonates. Developments of responsiveness to prototypic blocking and reversal drugs. *Anesth Analg* 1992; 75: 361-71.
11. Comité de opinión permanente de Medicamentos. Actualizaciones en Farmacología. Novedades en bloqueantes neuromusculares. *Rev Arg Anest* 1995; 53:97-9.
12. Motsch J, Lewen M, Bottigen BW, Bach A, Schonstedt R, Martin E. Dose response, time course of action and recovery of Rocuronium bromide in children during halothane anaesthesia. *Eu J Anaesth* 1995; 12: 73-8.
13. Meretoja OA, Taivainen T, erkola O, Rautona P, Juvakosky M. Rocuronium in infants, children and adults. *Eu J Anaesth* 1995; 12: 19-22.
14. Wolf RL, Crawford MW, Choo SM. Dose response of Rocuronium bromide in children anesthetized with propofol: a comparison with succinylcholine. *Anesthesiology* 1997; 87: 1368-72.
15. Wiedra JM, Meretoja OA, Taivainen T, Proost JH. Pharmacokinetic-dynamic modelling of Rocuronium in infants and children. *Br J Anaesth* 1997; 78: 690-95.
16. Gerentein RI, Steimberg D, Martínez-Aguirre E, Silverman DG, Brull SJ. Mivacurium ED95 recalculated. *Anesth Analg* 1994; 79:1206.
17. Xue FS, Liao X, Liu JH, Tong SY, Zhang YM, Zhang RJ y col. Dose response and time of course of effect of vecuronium in male and female patients. *Br J Anaesth* 1998; 80:720-24.
18. Oikkola KT, Tammisto T. Quantification of the interaction of rocuronium bromide with etomidate, fentanyl, midazolam, propofol, thiopentone and isoflurane using closed-loop feedback control of infusion of rocuronium. *Eur J Anaesth* 1994; 11(9):99-100.
19. Ording H, Skovgaard LT, Engbaek J, Viby-Mongensen J. Dose response curves for vecuronium during halothane and neuroleptic anaesthesia: single bolus versus cumulative method. *Acta Anaesthesiol Scand* 1985; 29:121-24.
20. Fisher DM, Fahey MR, Cronnelly R, Miller RD. Potency determination of vecuronium (Org NC45): comparison of cumulative and single dose techniques. *Anesthesiology* 1982; 57:309-10.
21. Gibson FM, Mirakhor RK, Clarke RSJ, Lavery CG. Comparison of cumulative and single bolus technique for determining the potency of vecuronium. *Br J Anaesth* 1985; 57:1060-1062.
22. Steward DJ, Scott GM. From infancy to adulthood-What's the difference? A comparative review of pediatrics and adult physiology. *Seminars in Anesthesia* 1992; 11: 189-199.
23. Adelman RD, Salhung MJ. Fisiopatología de los líquidos corporales y tratamiento con líquidos. En Behrman RE, Kliegman RM, Arvin AM, Nelson WE editores. *Nelson Tratado de Pediatría*. Madrid, McGraw-Hill Interamericana. 1997; 229-276.
24. Miller RD, Savarese JJ. Farmacología de los relajantes musculares y de sus antagonistas. En Miller RD, editor. *Anestesia*, Ediciones Doyma, Madrid 1993; 351-392.