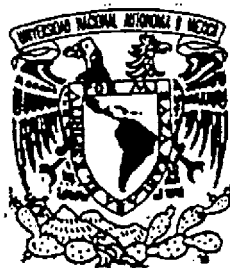


11202

57  
2j



# UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

DELEGACIÓN NO. 3 SUROESTE DEL DISTRITO FEDERAL  
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES "DR. BERNARDO SEPULVEDA G."  
CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI

EFFECTO DEL BROMURO DE  
ROGURONIO EN EL PACIENTE  
GERIÁTRICO VS. NO GERIÁTRICO EN  
CIRUGÍA AMBULATORIA OFTALMOLÓGICA.

T E S I S

PARA OBTENER EL TÍTULO DE LA  
ESPECIALIDAD EN  
ANESTESIOLOGÍA

PRESENTA  
DR. HÉCTOR ROSANO ESTRADA.

ASESOR:  
Dr. José Gerardo Blanco Becerra.



**IMSS**

México, D.F. 1999

272146

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

DR. Niels H. Wachter Rodarte

Jefe de división de Enseñanza e Investigación.Hospital de Especialidades  
"Dr. Bernardo Sepúlveda G" CMN SXXI.

Dr. Tomás Dector Jiménez.

Jefe del Servicio de Anestesiología.

Hospital de Especialidades CMN. S.XXI

## AGRADEZCO

*A mi madre por su valiosa presencia.*

*A mi esposa Adriana por su apoyo incondicional.*

*A mis hijos por su noble paciencia.*

# EFECTO DEL BROMURO DE ROCURONIO EN EL PACIENTE GERIÁTRICO VS NO GERIÁTRICO EN CIRUGÍA AMBULATORIA OFTALMOLÓGICA.

Dr. Héctor Rosano Estrada\*  
Dr. José Gerardo Blanco Becerra\*\*  
Dr. Salvador Galindo Fabián\*\*\*  
Dr. Abdiel Antonio Ocampo\*\*\*\*  
Dr. Tomás Dector Jiménez\*\*\*\*\*

## Resumen.

De la programación quirúrgica del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional S.XXI, se eligieron aquellos pacientes programados para cirugía ambulatoria oftalmológica para proporcionarles anestesia general, se les realizó visita preanestésica en donde se detectaron aquellos que cumplieron con los criterios de inclusión formándose dos grupos de pacientes. Grupo I de 60 a 80 años de edad, Grupo II de 40 a 59 años de edad seleccionados de acuerdo a su edad para recibir dosis de Bromuro de Rocuronio de 600mcg/kg, con el objeto de demostrar que este nuevo relajante neuromuscular utilizado en pacientes geriátricos acorta el periodo de latencia y aumenta la duración de la relajación neuromuscular.

## Summary.

Patients programmed for ophthalmological ambulatory surgery from surgical schedule of Hospital de Especialidades CMN Siglo XXI were chosen in order to give them general anaesthesia, they were given pre-anaesthetic round where those who met inclusion criteria were selected and two groups of patients were formed: group I, 60 to 80 years of age and group II, 40 to 59.

They were selected according to their age to be administered rocuronium bromide 600mcg/kg for all cases, with the purpose to show that this new neuromuscular relaxant used in geriatric patients shortens the latency period and increases the duration of neuromuscular relaxation.

\*Residente de tercer año de Anestesiología H.E.C.M.N. S. XXI

\*\*Anestesiólogo adscrito H.E.C.M.N. S. XXI

\*\*\*Anestesiólogo adscrito H.E.C.M.N. S. XXI

\*\*\*\*Coordinador de epidemiología clínica H.E.C.M.N. S. XXI

\*\*\*\*\*Jefe de servicio y profesor titular de la especialidad C.M.N.

# ÍNDICE DE CONTENIDO

CONTENIDO	PAGINA
INTRODUCCION	1
MATERIAL Y MÉTODOS	7
SELECCION DE LA MUESTRA	8
CRITERIOS DE SELECCIÓN	8
PROCEDIMIENTO	10
ANÁLISIS ESTADÍSTICO	12
CONSIDERACIONES ÉTICAS	12
RESULTADOS	13
DISCUSIÓN	17
CONCLUSIONES	18
BIBLIOGRAFÍA	19

## INTRODUCCION

El Bromuro de Rocuronio es un nuevo relajante neuromuscular no despolarizante, aminoesteroideo con un perfil relajante similar al de vecuronio, aunque con un tiempo de latencia y un desarrollo del bloqueo neuromuscular rápido, lo cual incide en un comienzo de acción corta, que permite unas condiciones de intubación , a los 60 segundos, similares a las obtenidas con el suxametonio, pero con una excelente estabilidad cardiovascular (1,2).

. Al igual que el vecuronio, produce a concentraciones clínicas adecuadas, parálisis muscular por antagonismo competitivo con la acetil colina en los receptores nicotínicos de la unión neuromuscular. Esta parálisis ocurre primero en los grupos musculares bien perfundidos y por último en el diafragma. La musculatura aductora de la laringe se afecta antes que la musculatura de las extremidades. Su actividad relajante finaliza por la disociación gradual del receptor, desplazando el equilibrio agonista/ antagonista a favor de la acetil colina, según gradiente de concentraciones. Su acción es fácilmente revertida por los anticolinesterásicos (4).

Como característica del Bromuro de Rocuronio presenta un menor volumen de distribución y una mayor microconstante de paso al comportamiento del efecto lo que se traduce en una semivida de paso al comportamiento del efecto más rápida, que podría explicar desde el punto de vista cinético la mayor rapidez de comienzo de acción que tiene el Bromuro de Rocuronio. Su eliminación es hepatobiliar y sólo cantidades que oscilan entre 15 y 20% de la dosis total administrada se encuentran en orina de 24 hrs. Tanto en la orina como en el plasma y bilis hay ausencia de metabolitos medibles.

El cese del efecto de Rocuronio es dependiente principalmente de los procesos de distribución, uno de los cuales es la captación hepática seguido de eliminación biliar. La acumulación de Rocuronio depende de la dosis administrada, su distribución y eliminación(1,9,11).

La baja potencia del Rocuronio es una ventaja, ya que la latencia es corta; una dosis de 2 x de 90 mg/kg proporciona excelentes condiciones de intubación al minuto, con un tiempo de latencia de 33 segundos.

La duración del efecto es proporcional a la dosis administrada, por ello puede utilizarse en procedimientos de duración variable. Utilizando una dosis estándar de 0.6 mg/kg la duración de acción es de 30-32 minutos. Utilizando dosis bajas (0.3-0.45 mg/kg) se acorta la duración del efecto relajante hasta 22 minutos. Dosis altas (1mg/kg) sin efectos de liberación de histamina. Para procedimientos prolongados, se pueden elegir los regímenes de dosificación de acuerdo a las características que se requieran(4,11)

El índice de recuperación espontánea del 25 al 75% es de 12 a 20 minutos, los factores que influyen en la recuperación son los relacionados con el bloqueo neuromuscular, anestésicos y antagonistas. La neostigmina antagoniza el bloqueo intenso con mayor eficacia que el edrofonio, la dosis oscila entre 40 y 80 mg/kg en un tiempo de 5 a 10 minutos previa administración de atropina 0.01mg/kg.

Los RMN pueden producir efectos cardiovasculares por bloqueo de receptores muscarínicos, bloqueo ganglionar, bloqueo vagal y liberación de histamina, con Rocuronio las curvas de dosis respuesta obtenida para bloqueo ganglionar, bloqueo vagal y liberación de histamina están muy separados de las dosis que produce BNM en animales de experimentación, por ello en margen de seguridad autonómico y de



liberación de histamina es muy alto. A dosis clínicas, rocuronio no posee otro tipo de actividad sobre receptores que no sean los receptores colinérgicos nicotínicos del músculo esquelético. El ligero efecto vagolítico que puede ocasionar cuando se utilizan dosis muy altas, puede ayudar a prevenir la bradicardia intraoperatoria producida, por ejemplo por dosis altas de narcóticos. Su relativa ausencia de bloqueo ganglionar o efectos simpaticomiméticos no originan problemas en pacientes bajo tratamientos comunes hoy en día (antidepresivos, betabloqueadores etc.) y cuyo órgano diana es el sistema simpático. La baja potencia de Rocuronio (precisa dosis más altas para producir efecto bloqueante) origina un importante gradiente de concentraciones entre el plasma y la biofase por ello la difusión de las moléculas del fármaco, hacia la unión neuromuscular ocurre más rápidamente, produciendo un bloqueo inicial muy rápido lo que se traduce en un tiempo de latencia mucho más corto que los demás BNM no despolarizantes, lo que produce una condición de intubación excelente a los 60 segundos de su administración. La mayor perfusión de la musculatura laringea, junto con la menor potencia del Rocuronio pueden ser otros factores que contribuyen al equilibrio de biofase encontrada y cuya traducción clínica permite la obtención de condiciones de intubación excelentes en menos de un minuto. Puede administrarse en dosis repetidas como en infusión continua durante procedimientos de larga duración así como en cirugía ambulatoria(9,10,11,12)

La medición de la respuesta de un músculo esquelético a la estimulación del nervio motor que lo inerva proporciona una información cuantitativa de la transmisión neuromuscular (TNM), y cuando se administra un bloqueador neuromuscular, permite la medición precisa de la profundidad del bloqueo neuromuscular resultante. El nervio más utilizado es el cubital, tanto en el codo como en la muñeca, con valoración del

efecto sobre el músculo aductor del pulgar. Para la estimulación del nervio cubital los electrodos se aplican en el lado palmar de la muñeca, su estimulación eléctrica produce la abducción y oposición del pulgar. Otros nervios utilizados son; el tibial posterior valorando la flexión plantar del pie; el poplíteo lateral, dorsiflexión del pie; el facial, movimiento del músculo orbicular con registro de presión transdiafragmática con balones gástricos y esofágicos; los recurrentes valorando su efecto con transductores de presión en el balón de neumotaponamiento situado entre cuerdas vocales. El estímulo ha de ser supraximal con el fin de asegurar la activación de todos los axones del nervio. Para conseguir esto es imprescindible que el estimulador desarrolle una intensidad de 50-60 mA por impulso en todas las frecuencias de estimulación. La respuesta muscular evocada depende, entre otros factores, del patrón de estímulo empleado. Existen limitaciones en la monitorización de la función muscular sobre todo durante periodos prolongados cambios en la temperatura periférica o edemas localizados que puedan afectar la impedancia de la piel, originan dificultades en la correcta y fidedigna monitorización. Actualmente se utilizan los siguientes patrones de estimulación; estímulos únicos, trenes de cuatro estímulos, tétanos (cuenta postetánica), doble ráfaga (microtétanos 3,2, 3,3, 1,5 y 15)

En la estimulación por estímulo único se aplica un estímulo eléctrico supramáximo a un nervio motor periférico con una frecuencia que oscila entre 1 HZ. Este patrón de estimulación no es útil en la práctica clínica.

Estimulación con tren de cuatro estímulos: Introducción por Ali et al en 1971, consiste en tandas de cuatro pulsos supramaximales de 200 MS cada 0.5 s (2Hz) repitiendo las tandas cada 15 o 20 segundos (TDC). Se basa en que las frecuencias más grandes de 0.1-0.15 HZ en presencia de bloqueo neuromuscular parcial producen una disminución

rápida en la amplitud de las respuestas al 2º, 3º, y 4º estímulo, éste debilitamiento de las respuestas proporciona las bases para la evaluación comparando la amplitud de la cuarta respecto a la primera respuesta.

La medición de la fuerza de la contracción muscular o actividad eléctrica como consecuencia de la estimulación del nervio motor es; fundamentalmente, un índice del número de fibras musculares que han sido activadas.

Electromiografía.- supramáxima indirecta del nervio motor se puede medir de tres formas. La electromiografía evocada registra los potenciales de acción compuestos producidos por la estimulación de un nervio periférico(cambios en la actividad eléctrica de uno o más músculos)

Mecanomiografía.- Es la medición isométrica de la fuerza de contracción del pulgar, mediante un transductor de fuerza -desplazamiento, (registra cambios asociados con el fenómeno de excitación -contracción así como la contracción muscular)(11,12,14,15).

Acelerometría.- Por medio de un transductor piezoeléctrico fijado en la superficie volar del pulgar, se registran cambios miniatura en la aceleración, proporcionales a ala fuerza de contracción. El transductor de aceleración es una cápsula de cerámica pequeña(0.5 por 1 cm) con un cristal piezoeléctrico y con electrodos a ambos lados, se distorsiona con los movimientos rápidos del cristal interno, generándose un voltaje proporcional a la aceleración. Esta señal se registra y analiza mostrándose en una pantalla de cristal líquido y se registra en una tarjeta de adquisición de datos y lectura posterior. El principio de medición se basa en la segunda ley de Newton: fuerza igual a masa por aceleración. Así, si la masa es constante, la aceleración es directamente proporcional a la fuerza. Existe una buena correlación entre el TCD medido por este

método y por el tradicional transductor fuerza desplazamiento. Las ventajas de la acelerometría son la rapidez y facilidad de colocación del transductor. La única condición para la utilización de la acelerometría es que el músculo sobre el que se realiza la medición pueda moverse libremente. Recientemente se ha introducido un pequeño medidor de la acelerometría el TOF GUARD, que está demostrando ser muy útil tanto en anestesia como en cuidados intensivos.

Cirugía mayor ambulatoria.- (CMA) Engloba a la atención a procesos subsidiarios de cirugía realizados con anestesia general, local, regional, o sedación que requieren cuidados postoperatorios poco intensivos y de corta duración, por lo que no necesitan ingreso hospitalario y pueden ser dados de alta pocas horas después del procedimiento. El tipo y número de procesos que se pueden realizar de forma ambulatoria así como el tipo de pacientes susceptibles de atención, está en continua expansión(12,16).

# MATERIAL Y MÉTODOS

## DISEÑO DEL ESTUDIO

Prospectivo, longitudinal, comparativo, aleatorizado y experimental.

## UNIVERSO DE TRABAJO

Se estudiaron a los pacientes programados para realizar cirugía ambulatoria oftalmológica en el Hospital de Especialidades del CMN Siglo XXI.

## DESCRIPCIÓN OPERATIVA

Variable Independiente: Dosis de Bromuro de Rocuronio, relajante neuromuscular no despolarizante de acción corta. Se presenta en ampollitas de 5 ml con 50 mg y ampollitas de 10ml, con 100mg, cada ml contiene 10mg de Rocuronio, su vehículo es agua estéril y puede ser mezclado con las siguientes soluciones: Suero fisiológico, ringer, glucosa al 5%, mixta, polimerizado de gelatina y agua estéril. Su vida media es de hasta dos años almacenado a una temperatura entre dos y ocho grados centígrados.

Variable Dependiente: Latencia, duración y grado de relajación neuromuscular en 25%, 75% y 95% y gráfico.

Dosis para administración en bolos (.3-.6mg/kg de peso)

\*Evaluación de la función neuromuscular mediante la estimulación de nervio cubital en forma indirecta, a través de neuroestimulador de nervios periféricos. (Cuatro estímulos supramaximales de igual intensidad y duración proporcionando una frecuencia de 2Hz cada 2 seg. TOF) Considerándose como éxito de la relajación neuromuscular en el mayor del 80%.

## **SELECCIÓN DE LA MUESTRA**

El número de pacientes a quienes se les realizó fue de 20 como estudio piloto.

## **CRITERIOS DE SELECCIÓN**

### **CRITERIOS DE INCLUSIÓN**

Femenino y masculino.

Edad: 40-59 años y 60-80 años.

Peso ideal:  $\pm 20\%$

Estado Físico: I II III

Pacientes programados para realizar cirugía ambulatoria oftalmológica bajo anestesia general.

## **SELECCIÓN DE LA MUESTRA**

El número de pacientes a quienes se les realizó fue de 20 como estudio piloto.

## **CRITERIOS DE SELECCIÓN**

### **CRITERIOS DE INCLUSIÓN**

Femenino y masculino.

Edad: 40-59 años y 60-80 años.

Peso ideal:  $\pm 20\%$

Estado Físico: I II III

Pacientes programados para realizar cirugía ambulatoria oftalmológica bajo anestesia general.

## PROCEDIMIENTO

De la programación quirúrgica del Hospital de Especialidades del SMN SXXI se eligieron a aquellos pacientes programados para cirugía ambulatoria oftalmológica para proporcionarse anestesia general. Se les realizó su visita Preadestésica, en donde se detectaron aquellos que cumplían con los criterios de inclusión, solicitándoles su consentimiento para realizar el estudio, en cual se asentó en la carta de consentimiento que se les proporcionó.

Se formaron dos grupos de pacientes seleccionados de acuerdo a su edad para que recibieran dosis de Bromuro de Rocuronio de 600mcg/kg en todos los casos.

Grupo I.- Aquellos pacientes de 60-80 años.

Grupo II.- Aquellos pacientes de 40-59 años.

A su ingreso a quirófano se monitorizó para el registro basal de sus signos vitales; frecuencia cardíaca, presión arterial, frecuencia respiratoria y oximetría de pulso. Cinco minutos previos a la inducción se administró fentanyl a una dosis de 3mcg/kg así como midazolam a una dosis de 50mcg/kg.

Para la evaluación de la función neuromuscular, se colocaron dos electrodos en el trayecto del nervio cubital para su estimulación indirecta a través de un neuroestimulador TOF GUARD, con cuatro estímulos supramaximales de igual intensidad y duración proporcionados a una frecuencia de 2Hz cada dos segundos (TOF), seguidamente se tomaron los valores basales de la función neuromuscular.



La inducción de la anestesia se realizó con propofol a una dosis de 2mg/kg, la relajación neuromuscular se realizó con Bromuro de Rocuronio a una dosis de 600mcg/kg, en un tiempo mayor de 30 segundos para disminuir la respuesta histaminógena. A partir de este momento se tomó el tiempo hasta que se logró obtener el 95% de la depresión mioneural. Posteriormente se efectuó la laringoscopia directa y se verificó la calidad de la relajación de las cuerdas vocales de acuerdo a la escala de FAHEY.

El mantenimiento anestésico se realizó con isoflurano a concentraciones de 1-1.5 vol% así como fentanyl a dosis de 2 a 5 mcg/kg de acuerdo con los requerimientos, además de oxígeno al 100%,

## **ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

Para los valores de la duración de periodo de latencia expresados en minutos se realizó  $X \pm$  desviación estándar y las diferencias se contrastaron con t student. El porcentaje de relajación neuromuscular y la recuperación del bloqueo neuromuscular se efectuaron con análisis de varianza de dos clasificaciones por rangos o prueba de Friedman.

## **CONSIDERACIONES ÉTICAS**

La investigación que se llevó a cabo cumple con los lineamientos establecidos en la declaración de Helsinki y su modificación en Tokio, para la investigación en humanos.

También se cumplió con las normas establecidas en la ley Reglamentaria en materia de investigación científica en humanos de la ley general de Salud. Fue avalado y autorizado por el comité local de investigación.

Existe el riesgo de liberación de histamina que puede llevar al paciente a descompensación hemodinámica, alteraciones respiratorias como broncoespasmo y alteraciones dermatológicas. Estas reacciones adversas pueden ser tratadas con antihistamínicos, corticoesteroides, vasopresores y líquidos.

## **ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

Para los valores de la duración de periodo de latencia expresados en minutos se realizó  $X \pm$  desviación estándar y las diferencias se contrastaron con t student. El porcentaje de relajación neuromuscular y la recuperación del bloqueo neuromuscular se efectuaron con análisis de varianza de dos clasificaciones por rangos o prueba de Friedman.

## **CONSIDERACIONES ÉTICAS**

La investigación que se llevó a cabo cumple con los lineamientos establecidos en la declaración de Helsinki y su modificación en Tokio, para la investigación en humanos.

También se cumplió con las normas establecidas en la ley Reglamentaria en materia de investigación científica en humanos de la ley general de Salud. Fue avalado y autorizado por el comité local de investigación.

Existe el riesgo de liberación de histamina que puede llevar al paciente a descompensación hemodinámica, alteraciones respiratorias como broncoespasmo y alteraciones dermatológicas. Estas reacciones adversas pueden ser tratadas con antihistamínicos, corticoesteroides, vasopresores y líquidos.

## RESULTADOS

Se estudió una muestra de veinte sujetos divididos de acuerdo al grupo de edad:

- a) Grupo I Pacientes de 60 -80 años de edad.
- b) Grupo II Pacientes de 40-59 años de edad.

Ambos grupos recibieron la misma dosis de Bromuro de Rocuronio (600 mcg/kg).

Todos los pacientes no tuvieron diferencia significativa con relación a peso, talla, dosis de medicación preanestésica con Midazolam, narcosis basal (citrato de Fentanyl) y dosis de inducción con Propofol(tabla uno).

De acuerdo a los resultados de la relajación neuromuscular sólo encontramos diferencias significativas al comparar los grupos de edad en la relajación neuromuscular al 75%.

Al comparar la relajación neuromuscular dentro de los grupos se observa una diferencia significativa de la relajación neuromuscular al 0%, 75%, 95%y 100% en jóvenes y viejos comparados con el 25% con relación a la recuperación (gráfica uno).

De acuerdo a los valores encontrados de la recuperación de la relajación neuromuscular no se observaron diferencias significativas en los dos grupos de edad (gráfica dos)

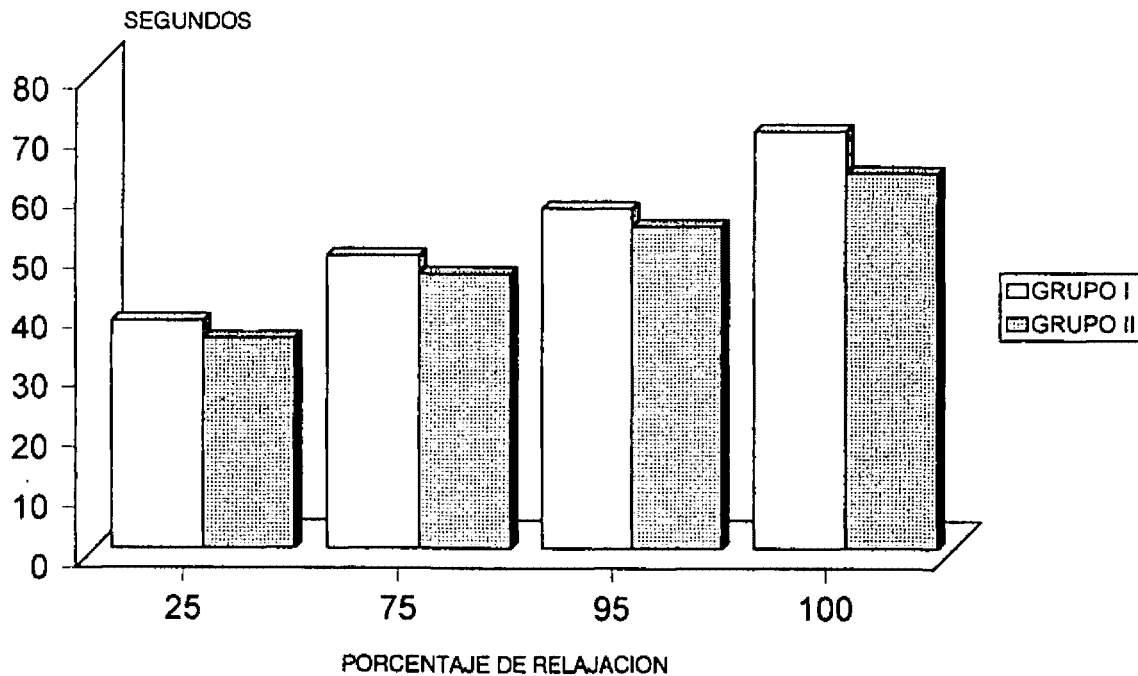
TABLA 1. UTILIDAD DEL BROMURO DE ROCURONIO EN CIRUGIA  
OFTALMOLOGICA EN EL PACIENTE GERIATRICO

CARACTERISTICAS MUESTRALES

VARIABLE	GRUPO I	GRUPO II
PESO	69 ± 6	58 ± 12
TALLA	1.7 ± 0.07	1.58 ± 0.11
MIDAZOLAM (mg)	1.8 ± 0.24	1.7 ± 0.20
FENTANIL (mcg)	200 ± 23	165 ± 24
PROPOFOL (mg)	131 ± 14	117 ± 16
ROCURONIO (mg)	40 ± 6	34 ± 7

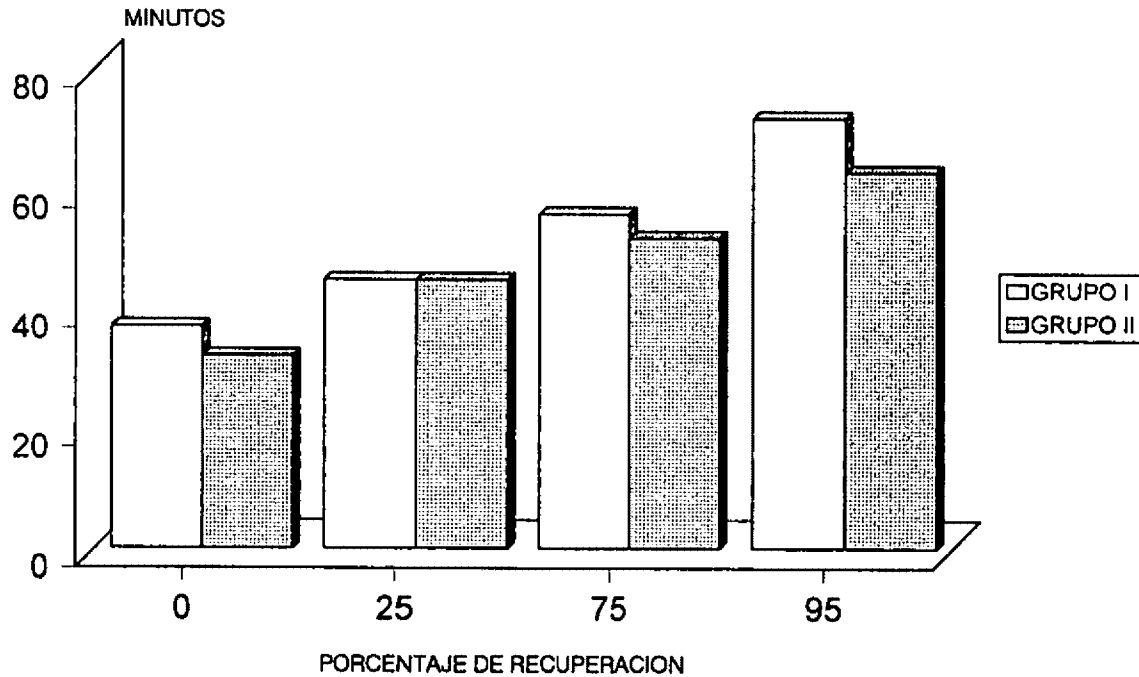
SERVICIO ANESTESIOLOGIA, 1998.

UTILIDAD DEL BROMURO DE ROCURONIO EN CIRUGIA OFTALMOLOGICA EN EL  
PACIENTE GERIATRICO  
PERIODO DE LATENCIA EN SEGUNDOS



GRAFICA 1.  
SERVICIO ANESTESIOLOGIA, 1998.

## UTILIDAD DEL BROMURO DE ROCURONIO EN CIRUGIA OFTALMOLOGICA EN EL PACIENTE GERIATRICO



GRAFICA 2.  
SERVICIO ANESTESIOLOGIA, 1988.

## DISCUSIÓN

La duración de acción clínica puede estar ligeramente prolongada en pacientes geriátricos en comparación con adultos más jóvenes posiblemente debido a que el envejecimiento se acompaña de modificaciones en la distribución y eliminación del Rocuronio, por lo que no es sorprendente que el envejecimiento se acompañe de un cierto alargamiento de la duración de acción de este compuesto sin embargo no se observaron diferencias significativas de la relajación neuromuscular y de la recuperación de la relajación neuromuscular en pacientes jóvenes y viejos(19).



## **CONCLUSIONES**

El grado de relajación y recuperación neuromuscular son similares en pacientes de 40-59 y de 60-80 años de edad.

## BIBLIOGRAFÍA

1. -Hunter J.M. Rocuronium: The new west aminoesteroid neuromuscular blocking drug Br-J-Anaesth. 1996 Apr.76(4): 481-3.
2. -Khueni-Bradi-KS; Spart-H; and cols Rocuronium Bromide in the UCU: dose finding and pharmacokinetics. Eur-J-Anaesthesiol-Suppl, 1995 Sep: 11:79-80.
3. -Naguib-M; Samarkandi-AH, and cols. Histamine-release haemodynamic changes produced by rocuronium, vecuronium, mivacurium, atracurium and tubocurarine. Br-J-Anaesth. 1995 Nov. 75(5): 588-92.
4. -Hunter J.M. New neuromuscular blocking drugs. N-Engl-J-Med. 1995 Jun 22, 332(25): 1691-9.
5. -Mc. Coy-ep, Cannolly-FM and cols . Nondepolarizing neuromuscular blocking drugs and train-of-four fade.
6. -Van-den-Broek-LWierda-JM, and cols Clinical pharmacology of rocuronium (Org 9426):study of the time course of action, dose requirement, and pharmacokinetics. J-Clin-Amesth-1994 Jul-Aug;6(4): 288-96
7. -Barthdowsk RR, Witkowsky TA. Azad S, and cols Rocuronium onset of action;A comparison with atracurium ando vecuronium. Anaesth analg 1993; 77; 574-578.
8. -Mayer M, Doenicke, A, Lorenz W, and cols Histamine releasing potency of rocuronium. Anaesthesiology 1992;77:A906
9. -Foldes FF, Nagashima H, and cols The clinical pharmacology of ORG. 9426. In:Neuromuscular blocking past, present and future. Amsterdam 1990:171-181.
10. -Muir AW, Anderson KA, and cols. Interaction between rocuronium bromide and some drugs used during anaesthesia. Eur J Anaesth, 1994; 11(9): 93-98
11. -Cooper RA, Mirakhur RK, and cols Neuromuscular effects of rocuronium bromide (ORG9426) during fentanyl and halothane anaesthesia. Anaesthesia 1993;48:103-105.
- 12.-Álvarez-Gómez JA, Estelles ME, and cols. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of rocuronium bromide in adult patients. Eur J Anaesth, 1994; 71: 222-226.

13. -Redai I, Feldman SA, Priming studies with rocuronium and vecuronium, Eur J Anesth. 1995; 12 (11): 11-13.
14. - Álvarez Gómez JA, Fabregat, and cols Rapidez de intubación de un nuevo bloqueador neuromuscular, Bromuro de rocuronio. (Org 9426). Rev Esp Anestesiol Reanim. 1994; 41(1): 3-6.
15. - Hofmockel R, Bernard G. Time course of action and intubating conditios with rocuronium bromide under propofol-afentanil anaesthesia. Eur J Anesth. 1995; 12(11): 69-72
16. - Bartkowski RR, Witkowski TA, and cols, Rocuronium onset of action: a comparison with atracurium and vecuronium. Anesth Analg. 1993;77:574-578.
17. -Vinik HR. Rapid sequence induction and intubation with rocuronium without increasing intraocular pressure. Anesth Analg. 1995; 80:S531.
18. - Pollard BJ, Chetty MS, and cols. Intubation conditions and time course of action of low-dose rocuronium bromide in day case dental surgery. Eur J Anesth. 1995; 12(11): 81-83.
19. - Bevan DR, Fiset P, and cols, Pharmacodinamik behaviour of rocuronium in the elderly. Can J Anaesth. 1993; 40(2)\_ 127-132.