

11202

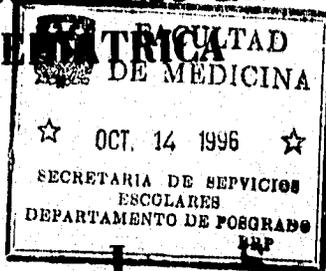


UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

HOSPITAL INFANTIL DE MEXICO "FEDERICO GOMEZ" DEPARTAMENTO DE ANESTESIOLOGIA

5  
2ej

EMPLEO DE ROCURONIO EN ANESTESIA PEDIATRICA



T E S I S

PARA OBTENER EL TITULO DE LA ESPECIALIDAD DE:

A N E S T E S I O L O G I A

P R E S E N T A:

DRA. MARIA ANTONIETA ALCANTARA MORALES

ASESOR: DR. JUAN DANIEL CHARLES TORRES



MEXICO, D. F.



FEBRERO 1996

TESIS CON FALLA DE ORIGEN

SECRETARIA DE EDUCACION PUBLICA

TESIS CON FALLA DE ORIGEN



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**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.



11202

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

HOSPITAL INFANTIL DE MEXICO "FEDERICO GOMEZ" DEPARTAMENTO DE ANESTESIOLOGIA

5  
2ej

EMPLEO DE ROCURONIO EN ANESTESIA PERIOPERATORIA



T E S I S  
PARA OBTENER EL TITULO DE LA ESPECIALIDAD DE:  
ANESTESIOLOGIA  
P R E S E N T A:  
DRA. MARIA ANTONIETA ALCANTARA MORALES

ASESOR: DR. JUAN DANIEL CHARLES TORRES



MEXICO, D. F.



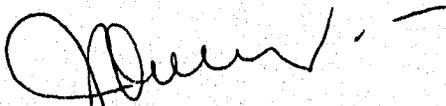
FEBRERO 1996

TESIS CON FALLA DE ORIGEN

REGISTRACION DE EXAMENES

**DRA MA ANTONIETA ALCANTARA MORALES  
RESIDENTE DE ESPECIALIZACION EN ANESTESIOLOGIA  
HOSPITAL INFANTIL DE MEXICO " FEDERICO GOMEZ"**

**DR. ENRIQUE UDAETA MORA  
SUBDIRECTOR DE ENSEÑANZA  
HOSPITAL INFANTIL DE MEXICO  
FEDERICO GOMEZ**



**DR. JUAN DANIEL CHARLES T.  
PROFESOR TITULAR DEL CURSO  
DE ANESTESIOLOGIA**

**COLABORACION ESTADISTICA**

**DR. ALEJANDRO NAVA OCAMPO  
UNIDAD DE INVESTIGACION MEDICA EN FARMACOLOGIA  
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES  
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI  
IMSS**

## **DEDICATORIA**

### **A mis Padres**

Por mi formación como persona,  
por su ejemplo, tenacidad en  
el trabajo, desvelos, así como  
el amor y cariño que me han  
brindan.

## AGRADECIMIENTOS

A mis hermanos por su apoyo especialmente a **IVONNE** y **ROBERTO**

A **TODOS** los **ANESTESIOLOGOS** del **H.I.M.** quienes supieron transmitir sus conocimientos, experiencias y calidad humana, como médicos frente a los pacientes.

A la **DRA ROSALBA CUEVAS** por sus grandes enseñanzas , paciencia y sobre todo su **AMISTAD.**

Al **DR. JUAN DANIEL CHARLES TORRES** por ser mi maestro .Mi agradecimiento por todo el tiempo, dedicación y confianza que manifestó hacia mí.

A mis **COMPAÑEROS**, por su amistad, por su confianza en mí, por su solidaridad en las experiencias buenas y amargas de nuestra formación.

A todo el personal del **DEPARTAMENTO** de Anestesiología del **H.I.M.**, especialmente a **LETY, SANDRA, ELIZABETH**, por su ayuda, camaradería, respeto y amistad.

A los **PACIENTES** quienes depositan en nuestras manos con fe ciega y que sin ellos no puede lograrse nada.

A **TODOS** sinceramente gracias.

Especialmente a el **DR. ALEJANDRO NAVA** por su gran ayuda y amistad.

## **EMPLEO DE ROCURONIO EN ANESTESIA PEDIATRICA**

# INDICE

pág

I. Introducción.....	1
II. Antecedentes.....	2
II.1. Trasmision Neuromuscular.....	6
II.1.1. Anatomía de la unión neuromuscular.....	6
II.1.2. Acetilcolina.....	8
II.1.3. Receptores Postsinápticos.....	10
II.1.4. Colinesterasa.....	11
II.2. Relajantes neuromusculares.....	12
II.2.1. Clasificación.....	13
II.2.2. Estructura química.....	14
II.3. Rocuronio.....	18
II.3.1. Farmacocinética.....	18
II.3.2. Efecto terapéutico.....	18
II.3.3. Distribución.....	19
II.3.4. Metabolismo.....	19
II.3.5. Excreción.....	19
II.3.6. Dosificación.....	20
II.3.7. Dosis en niños.....	21
II.3.8. Reversion del bloqueo.....	21
II.3.9. Contraindicaciones.....	22
II.3.10. Precauciones.....	22
II.3.11. Reacciones adversas.....	23
II.3.11.1. Cardiovasculares.....	23
II.3.11.2. Otros efectos adversos.....	24
II.3.12. Interacciones.....	24
II.3.12.1. Con agentes anestésicos.....	24
II.3.12.2. Con fenilefrina.....	24
III. Trabajo de investigación.....	26
III.1. Objetivo.....	26
III.2. Hipotesis.....	26
III.3. Universo de trabajo.....	26
III.4. Criterios de inclusión.....	26
III.5. Criterios de no inclusión.....	27
III.6. Criterios de exclusión.....	27
III.7. Metodología.....	27
IV. Resultados.....	29
V. Discusión.....	34
VI. Conclusiones.....	37
VII. Anexos.....	38
VII.1. Clasificación de la Sociedad Americana de Anestesiología (ASA).....	38
VII.2. Clasificación de Fahey.....	39
VII.3. Formato de consentimiento informado.....	40
VII.4. Hoja de recolección de datos.....	41
VIII. Referencias.....	42

## I. INTRODUCCION

El presente estudio fue llevado a cabo para evaluar la posibilidad de usar una dosis de rocuronio que proporcionara una buena relajación para procedimientos quirúrgicos. Así mismo, que presentara una seguridad adecuada como es un rápido tiempo de recuperación.

Los antecedentes que existen en la población pediátrica son pocos y la experiencia con diferentes dosis es prácticamente nula. Es por esto que se diseñó un estudio con tres dosis: 400, 600 y 800  $\mu\text{g}/\text{kg}$  de peso en niños de 2 a 14 años de edad.

## II. ANTECEDENTES

Con la exploración del nuevo mundo, durante el siglo XVI, llegaron a Europa noticias de un veneno mortal utilizado en sus flechas por los indios de las cuencas del Amazonas y Orinoco en América del sur (1), el conocimiento del "terrible veneno" con lo cual los naturales de la cuenca del Amazonas embebían la punta de sus saetas y ocasionaban la muerte de sus enemigos o de las presas de caza y cuya carne era comida sin problemas tóxicos (2). Este veneno asombró y despertó la curiosidad de muchos viajeros y, 400 años más tarde, proporcionó al mundo el curare. Un relajante muscular que ha tenido gran influencia en la práctica de la anestesia y ha conducido a un mejor conocimiento de la conducción mioneural y de los fármacos y enfermedades que ejercen influencia sobre ella (1).

La primera publicación al respecto, aunque carente de enfoque científico, es una obra publicada en latín y luego traducida al inglés, escrita por Monardes un médico español en 1516 (1). Sin embargo, fue probablemente la vívida descripción del potente veneno de las flechas efectuada por Sir Walter Raleigh (1552-1618), en la narración de su visita a Guayana en 1594-95 (2).

Pero no fue sino hasta el siglo XIX, 1805, después de los trabajos del investigador Von Humboldt cuando las fuentes botánicas del curare dieron lugar a numerosas investigaciones.

Benjamin Brodie, en 1812, fue el primero en darse cuenta que un animal sometido a ventilación artificial, bajo los efectos de curare, no necesariamente moría. En el mismo siglo (1857), la publicación de los estudios clásicos de Claudio Bernard, establece que el compuesto actúa independientemente del sistema nervioso central, que no afecta al músculo en forma directa, que no interrumpe la sensibilidad, y que bloquea la conducción del estímulo nervioso al músculo estriado. La interpretación bioquímica de los hallazgos de Claudio Bernard tuvo que demorarse hasta el descubrimiento, por parte de Dale, en 1934, de la naturaleza de la acetilcolina como intermediario químico en la sinapsis (2).

El uso de animales curarizados por Hunt y Taveu, en 1906, en experimentos con succinilcolina, les impidió observar la actividad del bloqueo neuromuscular del compuesto y esta propiedad quedó sin reconocimiento por más de 40 años (3).

El uso clínico moderno del curare data aproximadamente de 1932, cuando West emplea fracciones altamente purificadas en pacientes con tétanos y enfermedades espásticas (3). McIntyre y Bennet (1941), introducen el curare en la clínica humana con el

objeto de disminuir la intensidad de las convulsiones por electroschok.

En 1942, Griffin y Johnson realizan en el Hospital Homeopático de Montreal las primeras experiencias en anestesia con el fármaco (2). La ventaja importante de obtener el grado deseado de relajación muscular sin el uso de concentraciones peligrosamente elevadas de anestésico se reconoció en la década siguiente (3).

La estructura esencial de la tubocurarina fue establecida por King en 1935. Más tarde se descubrió que uno de los átomos de nitrógeno era una amina terciaria. Un derivado sintético, la metocurarina (antes denominada dimetil tubocurarina), contiene tres grupos hidroxilo-fenólicos. Este compuesto posee dos a tres veces la potencia de la tubocurarina, en el hombre.

Las más potentes de todas los alcaloides de el curare son las toxiferinas, obtenidas del *Strychnos toxifera*. Un derivado semisintético, el cloruro de alcuronio se utiliza clínicamente en Europa y otros sitios.

Smith y cols, en 1947, realizaron un experimento para investigar si el curare afectaba la funciones centrales a las dosis empleadas clínicamente. Smith se hizo inyectar por vía intravenosa una dosis de d-Tubocurarina. Se mantuvo bajo respiración artificial y se monitorizó con electroencefalograma, sensibilidad, umbral al dolor, actividad mental, visión, olfato y

audición signos neurológicos, electrocardiograma pulso y presión arterial. En ningún momento hubo signos de pérdida de la conciencia, alteración de la memoria, pérdida de la sensibilidad, analgesia, alteración de los sentidos especiales y/o alteración del ECG de reposo o en su patrón de visión. Entonces concluyeron que la d-Tubocurarina no tiene acción central estimulante, depresiva o analgésica en el hombre y que su única acción es el efecto paralizante periférico sobre el músculo esquelético (4).

La Gallamina es producto de una serie de substitutos sintéticos del curare descritos por Bovet y cols, en 1949. La investigación de las relaciones estructura actividad de los alcaloides vegetales condujo al desarrollo de la serie de polimetileno bistrimetilamonios (nombre genérico de compuestos de metonio). El agente más potente se descubrió cuando la cadena contenía 10 tomos de carbono (decametonio). El miembro de la serie que contiene 6 tomos de en la cadena, hexametonio, resultó desprovisto de actividad bloqueadora neuromuscular, pero es particularmente efectivo como agente bloqueante ganglionar (3).

En 1949 se describió la acción curariforme del compuesto y pronto siguió su aplicación clínica. En 1951 es introducida a la práctica la succinilcolina, un relajante muscular despolarizante de corta actividad. Por ser de corta duración era más útil que la d-Tubocurarina, pero se presentaron muchos efectos indeseables

(arritmias, dolor muscular, espasmo de maseteros, mioglobinemias, hipertermia maligna e hiperkalemia).

En 1964, Hewit y Savage sintetizaron el bromuro de pancuronio. En 1980 fueron introducidos nuevos bloqueadores neuromusculares de acción intermedia, como el atracurio y vecuronio. Ambos con una recuperación espontánea de la función neuromuscular tres veces más rápida que la d-Tubocurarina.

En 1991 fue descubierto el doxacurio en E.U.A., relajante muscular de larga duración. En 1992 el rocuronio estaba en fase de estudio para usarse como relajante muscular no despolarizante, con una acción más rápida que el vecuronio. Se han desarrollado varios bloqueadores no despolarizantes que no tiene efectos cardiovasculares significativos, aunque tienen la duración similar a la d-Tubocurarina como el pipecuronio y doxacurio. El mivacurio es un bloqueador neuromuscular de reciente introducción en la práctica (5).

## **II.1. TRANSMISION NEUROMUSCULAR**

### **II.1.1. ANATOMIA DE LA UNION NEUROMUSCULAR**

La unión mioneural está compuesta por dos estructuras: el nervio motor terminal y la placa motora terminal. Estas están separadas por una hendidura llamada "Hendidura Sináptica", que mide aproximadamente 500 Å, y se encuentra llena de líquido

extracelular, bajo la cual existen zonas que contienen colinesterasa. El nervio motor en su porción terminal no está mielinizado y contiene en su interior mitocondrias (síntesis y almacenamiento de acetilcolina) y calcio. La placa motora terminal es una área quimiosensible localizada opuestamente al nervio motor terminal (4,6).

Varios subsitios importantes están localizados en el nervio motor terminal y la placa motora terminal. Estos incluyen los receptores colinérgicos, las enzimas acetilcolinesterasa y colinesterasa plasmática, y un área sensible a la acetilcolina en el nervio motor terminal. La placa motora terminal es una unidad quimiosensible con áreas de membranas muscular sinuosa cuyo sarcoplasma es rico en mitocondrias, y presentan también sitios para almacenamiento de calcio. Estos sitios especializados interactúan entre sí y modifican la acción de la acetilcolina en la transmisión neuromuscular normal (4,6).

El desarrollo estructural y funcional del sistema neuromuscular no está completado al nacimiento. La velocidad de conducción del nervio motor se incrementa conforme la edad gestacional avanza. De hecho, al finalizar el primer trimestre de la vida, las fibras nerviosas motoras han establecido contacto con los músculos periféricos de los miembros pero no es sino hasta las 26-28 semanas cuando las terminaciones nerviosas motoras se diferencian para formar las placas nerviosas motoras

(4,7). La transmisión sináptica es lenta al nacimiento, y la relación de acetilcolina producida y liberada de las vesículas durante la estimulación nerviosa repetida está limitada, por lo cual el margen de seguridad es menor en los niños. La conversión de miotúbulos a fibras musculares maduras tiene lugar en las primeras semanas de vida extrauterina, pero es hacia los dos años de edad cuando la unión neuromuscular está completamente ramificada y segmentada (7).

Es importante señalar las diferencias que existen en la transmisión neuromuscular entre los niños y los adultos :

- El recién nacido tiene menor reserva neuromuscular que el adulto

- En neonatos no hay debilitamiento de la altura del twitch con estimulación repetida a frecuencias de 1 a 2 Hz.

- A 20 Hz hay debilitamiento significativo de la altura del twitch.

- La intensidad de la facilitación posttetánica y la relación de la estimulación tetánica se incrementan con la edad.

### II.1.2. ACETILCOLINA

La acetilcolina es sintetizada en el nervio motor, se forma por la unión de la acetilcoenzima A y la colina. La reacción es catalizada por la enzima acetilcolina transferasa o colinacetilasa, lo que requiere la presencia de ATP. La principal

fuente de colina es la dieta. La fuente de enzimas esenciales para la síntesis de acetilcolina son las células corporales (4).

La acetilcolina sintetizada es transferida y almacenada en las vesículas sinápticas para ser liberada más tarde en cantidades uniformes llamadas "cuantos"; cada cuanto está constituido por 1000 moléculas de acetilcolina aproximadamente. Se considera que cientos de cuantos de acetilcolina son liberados en un milisegundo durante una estimulación. En ausencia de estimulación, la placa motora terminal muestra actividad eléctrica espontánea en una forma discreta llamada "potencial de placa miniatura", cada una es del orden de 0.5-1.5 mV de amplitud y es insuficiente para realizar una contracción muscular normal (4).

El calcio juega un papel importante en la transmisión neuromuscular normal ya que debe estar presente en el medio externo para una despolarización efectiva. El calcio es el único requerimiento iónico para la liberación de acetilcolina. Al llevarse a cabo la despolarización se abren los canales específicos de calcio en la membrana del axón terminal para permitir el flujo de iones de calcio. Estos, al alcanzar la superficie interna de la membrana del axón, inician la reacción de liberación cuántica. El calcio hace que se adhieran tanto la membrana vesicular como la axonal y, posteriormente, por una descarga del todo o nada, el contenido vesicular se libere a la

hendidura sináptica. Por la acetilcolina liberada difunde a través de la hendidura para ir a reaccionar con el receptor colinérgico, localizado en la placa motora terminal. Como se mencionó anteriormente, existen también receptores en mínima cantidad en el nervio terminal. La unión de la acetilcolina en el receptor induce una alteración en la conformación de este último. Esta alteración induce un cambio sobre la conductancia del sodio y del potasio, lo cual genera un potencial de acción propagado (4).

### II.1.3. RECEPTORES POSTSINAPTICOS

Los receptores se encuentran casi siempre formando parejas. Cada receptor es una proteína de aproximadamente 250,000 daltones de peso molecular, formada por unos 1,000 aminoácidos y compuesta de 5 subunidades, que se designan como alfa, beta, delta y gama. Hay dos subunidades alfa y una sola de las restantes. El complejo mide alrededor de 11 nm de longitud la mitad del cual protuye de la superficie extracelular de la membrana, pero sólo se extiende unos 2 nm dentro del citoplasma (4,8).

Las cinco subunidades están ordenadas de tal manera que formen un tubo o canal iónico a través del receptor. Este canal se abre cuando dos moléculas de acetilcolina u otros agonistas se fijan a los sitios de unión de las subunidades alfa, una molécula en cada subunidad alfa. Cuando el canal se abre, el sodio y el

calcio fluyen a la célula muscular, mientras que el potasio fluye hacia fuera (4, 8).

Ambas subunidades alfa deben de estar ocupadas simultáneamente por agonistas para que el canal se abra. Esta es la base para que la despolarización se evite por los antagonistas. Los compuestos como la d-Tubocurarina, actúan uniéndose a cualquiera de las subunidades alfa o a ambas y de ésta manera evita la unión de la acetilcolina, y por lo tanto la apertura del canal. Esta interacción entre agonistas y antagonistas es competitiva y el resultado, transmisión o bloqueo, depende de las concentraciones y características de la unión propias de cada fármaco (4).

#### **II.1.4. COLINESTERASA**

La acetilcolina liberada del nervio difunde a través de la hendidura sináptica y reacciona con unas proteínas especializadas, los receptores que se encuentran en la membrana de la placa motora, e inician la fase muscular de la transmisión neuromuscular. Las moléculas del transmisor que no reaccionan de inmediato con un receptor, o que se liberen desde un lugar de fijación de uno de ellos, son destruidas casi instantáneamente por la acetilcolinesterasa presente en la hendidura sináptica (8).

## II.2. RELAJANTES MUSCULARES

Los bloqueadores neuromusculares (BNM) son de gran utilidad para la anestesia general, pues ofrecen relajación muscular clínica. Los BNM se han clasificado como despolarizantes o no despolarizantes, según su mecanismo de acción sobre los receptores colinérgicos nicotínicos a nivel de la unión neuromuscular (9). Muchos BNM clínicamente útiles, como los agentes no despolarizantes, compiten con la acetilcolina (ACh) por estos receptores mientras que la succinilcolina despolariza la región de la placa terminal e inicialmente estimula el músculo (9).

Los agentes despolarizantes imitan la acción de la ACh, neurotransmisor de la unión neuromuscular. Produce despolarización inicial de las terminaciones nerviosas previas a la unión y la membrana muscular que se encuentra después de la unión (placa motriz terminal). La despolarización persiste y va seguida por un período de insensibilidad de la despolarización posterior, que se manifiesta clínicamente como parálisis o debilidad muscular.

Los agentes no despolarizantes carecen de actividad agonista sobre los receptores a nivel de la unión neuromuscular. Más bien, compiten con la ACh por los sitios de fijación en los receptores y, por tanto, impiden la despolarización fisiológica que se requiere para la contracción muscular. El bloqueo neuromuscular

no despolarizante implica un bloqueo competitivo de los receptores (9).

## II.2.1. CLASIFICACION DE LOS RELAJANTES MUSCULARES

### I. DESPOLARIZANTES :

- a) Succinilcolina (SCh)
- b) Decametonio

### II. NO DESPOLARIZANTES:

#### 1. Larga duración:

- a) d-Tubocurarina
- b) Metocurina
- c) Pancuronio
- d) Pipecurio
- e) Doxacurio

#### 2. Acción intermedia

- a) Atracurio
- b) Vecuronio
- c) Rocuronio

#### 3. Corta duración

- a) Mivacurio

### II.2.2. ESTRUCTURA QUIMICA

Todos los BNM poseen una estructura semejante a la ACh. La succinilcolina es el fármaco prototipo que consta de dos moléculas unidas de ACh Y forma uniones fuertes en las subunidades alfa de los receptores colinérgicos postsinápticos (10). Todos los relajantes musculares, sean de acción despolarizante o no, cuentan con uno o más grupos de amonio cuaternario en su estructura. En realidad, la succinilcolina está constituida por dos moléculas de ACh unidas a nivel de las mitades de acetato (9).

Las dos mayores familias de bloqueadores no despolarizantes son:

- 1) Derivados de isoquinoleinas.
- 2) Con núcleo esteroideo.

Otras diferencias son la presencia de nitrógenos cuaternarios, lo cual lo hace poco soluble en lípidos y previene la entrada al SNC (11).

Receptores nicotínicos presinápticos:

Los receptores nicotínicos presinápticos colinérgicos influyen sobre el nervio motor suspendiendo la liberación de neurotransmisores. Estos receptores presinápticos parecen ser diferentes de los receptores nicotínicos postsinápticos en:

- a) sus características de ligadura químico,
- b) la naturaleza de sus canales iónicos y su control, y

c) su preferencia durante el bloqueo con estimulación de alta frecuencia.

Los receptores presinápticos o bloqueos de canal como el producido por la d-Tubocurarina disminuye la liberación de ACh en la estimulación nerviosa de alta frecuencia y esto contribuye a la disminución de la transmisión neuromuscular (12).

Las características generales de cada uno de los bloqueadores neuromusculares son presentadas en los cuadros 1 y 2.

CUADRO 1. EFECTOS COMPARATIVOS DE LOS RELAJANTES MUSCULARES  
NO DESPOLARIZANTES.

	Duración (min)	Inicio (min)	Dosis intubación (mg/kg)	DE 95 (mg/kg )
Mivacurio	12-20	2-3	0.16	0.08
Rocuronio	30	1-1.5	0.6	0.3
Vecuronio	20-35	3-5	0.08-0.1	0.05
Atracurio	20-35	3-5	0.4-0.5	0.2
Metocurarina	60-90	3-5	0.6	0.28
Pancuronio	60-90	3-5	0.4	0.07
Pipecuronio	60-90	3-5	0.1	0.07
Doxacurio	60-90	4-6	0.05-0.08	0.25-0.4
d-Tubocurarina	60-90	3-5	0.6	0.51

CUADRO 2. EFECTOS AUTONOMOS Y DE LIBERACION DE HISTAMINA EN  
LOS RELAJANTES MUSCULARES.

	Receptores nicotínicos en ganglios autónomos	Receptores muscarínicos cardíacos	Liberación de histamina
Succinilcolina	Estimulación	Estimulación	Raro
d-Tubocurarina	Bloqueo ++	Sin efecto	+++
Metocurarina	Bloqueo	Sin efecto	++
Pancuronio	Sin efecto	Bloqueo +	Ninguna
Pipecurio	Sin efecto	Sin efecto	Ninguna
Doxacurio	Sin efecto	Sin efecto	Ninguna
Atracurio	Sin efecto	Sin efecto	+
Vecuronio	Sin efecto	Sin efecto	Ninguna
Mivacurio	Sin efecto	Sin efecto	+

### **II.3. ROCURONIO**

Es un nuevo bloqueador neuromuscular no despolarizante de duración intermedia, pero de rápida insaturación de acción, derivado de un esteroideo similar al vecuronio (13).

#### **II.3.1. FARMACOCINETICA**

En un estudio usando una dosis intravenosa de 1,000  $\mu\text{g}/\text{kg}$  de rocuronio y durante anestesia con óxido nitroso, halotano y fentanyl, la concentración sérica promedio fue de 17  $\mu\text{g}/\text{ml}$  y se observó después de un minuto de la administración I.V. (14). Las concentraciones séricas promedio disminuyeron aproximadamente a 0.3  $\mu\text{g}/\text{ml}$  después de 10 minutos y menos de 0.1  $\mu\text{g}/\text{ml}$  después de 400 minutos (15).

#### **II.3.2. EFECTO TERAPEUTICO**

Un bloqueo máximo y en excelentes condiciones de intubación se obtiene en los 60 a 90 seg después de aplicar la dosis de 600  $\mu\text{g}/\text{kg}$  intravenoso del rocuronio (17,18,19,20,21).

La duración clínica de la acción del rocuronio es aproximadamente 30 minutos, después de la dosis intravenosa de 600 µg/kg (17,18,19, 20,23,24).

En un estudio usando rocuronio a la dosis de 75 µg/kg, se observó que el tiempo de recuperación del 25% de los pacientes fue de 8 a 4 minutos, de 14 a 16 minutos después de 150 µg/kg y de 19 a 23 minutos después de la dosis más alta de 225 µg/kg. No se observaron efectos acumulativos (22).

### **II.3.3. DISTRIBUCION**

El tiempo de vida media de distribución del rocuronio es de 1.8 minutos (15). El volumen de distribución en el estado estable de rocuronio es aproximadamente de 0.27 l/kg (15,18). El volumen de distribución del compartimiento central es de aproximadamente de 0.05 l/kg (15).

### **II.3.4. METABOLISMO**

El rocuronio parece metabolizarse mínimamente, no se detectaron metabolitos en el plasma u orina en estudios con dosis de 1,000 µg/kg (límite detectado, 5 ng/ml) (15,25,26).

### **II.3.5. EXCRECION**

Después de la administración intravenosa de 1,000 µg/kg de rocuronio, el 33% de la dosis se excreta sin cambios en la orina

en un periodo de 24 hr sin detectarse metabolitos urinarios (15). En otro estudio, pequeñas cantidades del fármaco (1 a 22% de la dosis) fueron recuperadas en 24 hr en 3 pacientes con función renal normal después de dosis de 600 µg/kg. La excreción urinaria del fármaco fué de 0 a 5 % en 9 pacientes que fueron sometidos a trasplante renal.(21).

El depuración plasmática del rocuronio es de aproximadamente 4 ml/kg/min (15), similar al del vecuronio (3 a 6 ml/kg/min) y ligeramente menor que el del atracurio (5 a 6 ml/kg/min) (26).

La principal vía de eliminación del rocuronio parece ser la excreción biliar (15,18,26).

#### **II.3.6. DOSIFICACION**

Se han logrado excelentes condiciones de intubación con 600 µg/kg (dos veces la DE 95) (17,18,20,21,24).

La administración de succinilcolina primero, no parece afectar la potencia del rocuronio (20).

Para mantenimiento de la relajación del músculo, la repetición de una dosis intravenosa de 75 a 225 µg/kg se debe proporcionar cuando el valor de control regresa bruscamente a 25% después de la dosis previa de mantenimiento. La duración de efecto con dosis de mantenimiento se prolongada con altas dosis

pero no con el número de dosis dadas. No ocurren efectos acumulativos administrándolo de esta forma (23).

Las infusiones continuas de rocuronio también han sido empleadas en dosis de 5 a 8  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  (18). Sin embargo, es necesario realizar otros estudios para determinar el potencial de acumulación durante las infusiones y los regímenes óptimos de dosificación.

### II.3.7. DOSIS EN NIÑOS

En niños de 1 a 5 años de edad que recibieron anestesia con óxido nítrico y halotano, las dosis estimadas de rocuronio que produjeron del 50% al 95% de depresión en la función neuromuscular (DE 50 y DE 95) fueron de 179  $\mu\text{g}/\text{kg}$  y 303  $\mu\text{g}/\text{kg}$ , respectivamente (n=62) (27). Estos valores son similares en adultos anestesiados con óxido nítrico y narcótico (DE 50 170  $\mu\text{g}/\text{kg}$  y DE 95 300  $\mu\text{g}/\text{kg}$ ) (14,17,20).

Las dosis intravenosa de 600  $\mu\text{g}/\text{kg}$  en niños de 1 a 5 años de edad han producido un bloqueo neuromuscular máximo de 1.2 minutos, con excelentes condiciones de intubación a los 60 segundos posterior a la inyección, se reportó una duración clínica de 27 minutos, con un índice de recuperación de 11 minutos (27). Todos los parámetros observados son similares en adultos que recibieron la misma dosis.

### II.3.8. REVERSION DEL BLOQUEO

El bloqueo neuromuscular residual después de la administración es efectivamente antagonizado en 2 a 5 minutos por edrofonio 0.5 mg/kg con atropina 0.015 mg/kg (administrada en 60 segundos) (17).

Alternativamente, la neostigmina 30 µg/kg más atropina 10 µg/kg son también efectivas (22).

### II.3.9. CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad previa al rocuronio o vecuronio.

### II.3.10. PRECAUCIONES

Pacientes con enfermedad cardiovascular o pulmonar, con afecciones hepáticas, viejos o con *Myastenia gravis*. La deshidratación (puede afectar los efectos del bloqueo neuromuscular).

Los pacientes que reciban fármacos que pueden aumentar el bloqueo neuromuscular (v.gr., aminoglicosidos, vancomicina, clindamicina, tetraciclina, polimixina, bacitracina, agentes bloqueadores de los canales de calcio).

Si los pacientes son crónicos y reciben carbamazepina o fenitoina, puede ocurrir una disminución del bloqueo

neuromuscular y la dosificación tendría que ser incrementada debido a la resistencia de los relajantes musculares no despolarizantes.

La acidosis respiratoria, hipomagnesemia, hipocalcemia o hipercalemia pueden aumentar las acciones del rocuronio.

Los anestésicos inhalatorios pueden aumentar de bloqueo neuromuscular (enflorano, isoflurano y halotano).

### **II.3.11. REACCIONES ADVERSAS**

#### **II.3.11.1 CARDIOVASCULARES**

Estudios clínicos en E.U.A. y Europa (n=2,531) reportaron un efecto adverso a nivel cardiovascular en menos de 1% de los pacientes que recibieron bromuro de rocuronio (arritmias, taquicardia o electrocardiogramas anormales).

En otros estudios, la presión arterial y la frecuencia cardiaca no fueron afectados significativamente con dosis de rocuronio de 500 a 900 µg/kg (14,17,18,19,28). Sin embargo, se han reportado un incremento de la frecuencia cardiaca en un 36% después de la administración de rocuronio a la dosis de 600 µg/kg bajo anestesia general con halotano (29).

En otro estudio se describió un efecto en la frecuencia cardiaca dependiente de la dosis con una dosis de 2.5 veces el DE 95 (18).

Estudios clínicos en E.U.A. y Europa (n=2531) reportaron náusea y vómito en menos de 1% de pacientes que recibieron bromuro de rocuronio. A nivel respiratorio se ha reportado asma en menos del 1 %.

#### **II.3.11.2. OTROS EFECTOS ADVERSOS**

No se han reportado parálisis recurrente o prolongada seguida de la administración de rocuronio. Sin embargo la reversión del bloqueo con edrofonio no siempre se completa después de 5 minutos (17).

El rocuronio no ha sido asociado con liberación significativa de histamina por arriba de 4 veces la dosis de DE 95 (1200 µg/kg) (18,19,20).

#### **II.3.12. INTERACCIONES**

##### **II.3.12.1 CON AGENTES ANESTESICOS**

La anestesia con halotano en bajas concentraciones (0.5 a 0.75%) no ha tenido efectos significativos en las acciones neuromusculares de rocuronio (18,19).

Algunos grados de potenciación se han observado en presencia de enflurano o isoflurano; los valores de DE 95 para rocuronio

han sido aproximadamente de 200  $\mu\text{g}/\text{kg}$  cuando se da enflurano al 1-2 % y 270  $\mu\text{g}/\text{kg}$  con isoflurano al 1 % (18,30).

#### II.3.12.2. CON FENILEFRINA

Se reportó completa resistencia a los efectos del bloqueo neuromuscular en un niño que recibió fenilefrina (Neo-sinefrina) con 0.25% de escurrimiento nasal después de la inducción anestésica. Dosis subsecuentes produjeron un adecuado bloqueo (27).

### **III. TRABAJO DE INVESTIGACION**

#### **III.1. OBJETIVO**

Establecer el inicio de acción de rocuronio administrado IV a tres diferentes dosis (0.4, 0.6 y 0.8 mg/kg) y observar el tiempo de recuperación de cada dosis.

#### **III.2. HIPOTESIS**

Conforme crece la dosis administrada de rocuronio disminuye el tiempo de inicio de acción del relajante y se prolonga el tiempo de recuperación sin producir efectos hemodinámicos importantes.

#### **III.3. UNIVERSO DE TRABAJO**

Pacientes del Hospital Infantil de México que ameriten un procedimiento quirúrgico bajo anestesia general balanceada.

#### **III.4. CRITERIOS DE INCLUSION**

- Pacientes de ambos sexos
- Edad de 2 - 14 años
- Estado físico ASA I - II (apéndice I)
- Función hepática, renal y neuromuscular normal
- Carta de consentimiento informado autorizada por los padres autorizando que el hijo participe en el estudio. (apéndice 2)
- Con anestesia general balanceada

### III.5. CRITERIOS DE NO INCLUSION

- Que se le esté administrando, por cualquier vía, antibióticos y/o anticonvulsivantes.
- Suspensión de la cirugía
- Antecedentes alérgicos al rocuronio.

### III.6. CRITERIOS DE EXCLUSION

- Complicación transquirúrgicas que ameritaron maniobras no previstas.

### III.7. METODOLOGIA

Se realizó un estudio clínico, prospectivo, longitudinal, comparativo, experimental y ciego simple.

El tamaño de la muestra se calculó con el programa PRIMER; Se fijó una probabilidad de error tipo I de 5% para una prueba de dos vías y se consideró una potencia de 80%. Si se desea encontrar una diferencia mínima de 10 segundos entre el inicio de acción de las tres dosis.

GRUPO I : 400 µg/kg dosis única

GRUPO II : 600 µg/kg dosis única

GRUPO III : 800 µg/kg dosis única

A todos los pacientes se les monitorizó la frecuencia cardiaca, tensión arterial sistólica y media por métodos convencionales en los siguientes tiempos: basal (posterior a la administración de atropina) y cada minuto por cinco minutos, en el momento de la intubación endotraqueal y en el momento de la incisión quirúrgica. Posteriormente, cada 5 minutos hasta el final de la cirugía.

La inducción anestésica en los tres grupos fue de la siguiente manera: atropina 10 µg/kg, fentanil 2 µg/kg y propofol 3 mg/kg. En este momento se tomó el trazo basal empleando como prueba de función neuromuscular el tren de 4. Se administró el rocuronio a las dosis según el grupo asignado.

Posteriormente se aplicó cada 15 seg, estímulos neuromusculares a través del TOF GUARD de Organon colocado en el trayecto del nervio cubital. En el momento que se obtuvo la máxima relajación, se efectuó la intubación endotraqueal y las condiciones de esta se valoraron de acuerdo a la clasificación de FAHEY (apéndice 2). El mantenimiento anestésico se realizó en todos los pacientes con isoflurano de 1.5 a 2 vol% y oxígeno a 4 litros por minuto. El registro se llevo acabo en una hoja adecuada (apéndice 3).

#### IV. RESULTADOS

Todos los pacientes tuvieron un riesgo quirúrgico ASA I y calificación de 0 en la escala de Fahey, con excepción de dos pacientes del grupo I cuya calificación fue de 1.

La edad promedio, la mediana y los rangos en años de los diferentes grupos se muestra en la Tabla 1. Si al aplicar la prueba de Kruskal-Wallis se obtenía una significancia estadística a nivel de  $p < 0.10$ , se procedía a realizar una prueba de Mann-Whitney para comparar los grupos en pares. Como se aprecia en la Tabla 2, la edad de los pacientes del grupo I fue significativamente menor que la de los pacientes de los grupos II y III, mientras que la de estos dos últimos grupos fue similar ( $p > 0.10$ ).

El número de pacientes masculinos y femenino se muestra en la Tabla 1. La distribución por sexo fue similar en los tres grupos ( $\chi^2 = 2.46$ ,  $p > 0.10$ ).

El tiempo en el que se alcanzó una relajación  $\geq 90\%$ , expresado en segundos, fue similar en los tres grupos (Tablas 1 y 2). Sin embargo, el tiempo de recuperación, expresado en minutos, fue significativamente menor en el grupo I con respecto a los grupos II y III, mientras que estos dos últimos grupos fue similar (Tablas 1 y 2).

Finalmente, se agruparon todos los tiempos de recuperación y se pudo observar una curva cuya distribución parece ser normal.

**Tabla 1.** La edad, el sexo, el peso y los tiempos de relajación y de recuperación de los tres grupos que recibieron rocuronio como relajante muscular.

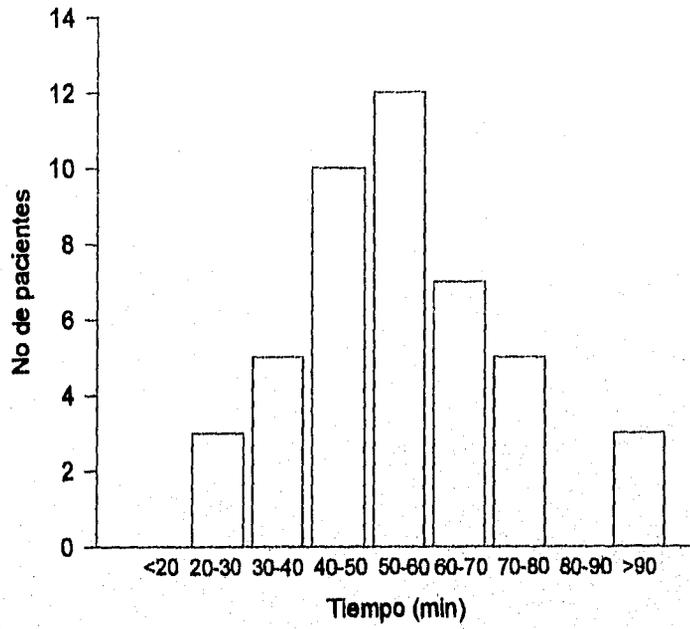
	GRUPOS		
	I	II	III
Edad (años)			
x	6.3	9.6	8.6
Mediana	5.0	11.0	8.0
Rangos	2.0 - 14.0	2.5 - 14.0	3.0 - 14.0
Sexo (n)			
Masculino	5	4	8
Femeino	10	11	7
Peso (kg)			
x	23.5	35.0	31.3
Mediana	20.0	31.0	29.0
Rangos	9.0 - 52.0	11.0 - 64.0	13.0 - 70.0
Tiempo de relajación (seg)			
x	63.0	50.0	46
Mediana	45.0	45.0	45.0
Rangos	30.0 - $\geq 180.0$	30.0 - 120.0	15.0 - 105.0
Tiempo de recuperación (min)			
Mediana	45.0	60.0	55.0
Rangos	20.0 - 55.0	35.0 - $\geq 95.0$	30 - $\geq 95.0$

Los resultados del análisis estadístico de la comparación según la edad, el peso y de los tiempos de relajación y de recuperación se muestran en la Tabla II.

**Tabla 2.** Resultado de las comparaciones entre los diferentes grupos de pacientes según las pruebas de Kruskal-Wallis y de Mann-Whitney.

	Kruskal-Wallis	Mann-Whitney
Edad (años)	$0.10 > p > 0.05$	I<II, $p=0.005$ I<III, $p<0.005$ II=III, $p>0.10$  I < II = III
Peso (kg)	$p > 0.10$ I = II = III	—
Tiempo de Relajación (seg)	$p > 0.10$ I = II = III	—
Tiempo de Recuperación (min)	$p < 0.05$	I<II, $p<0.001$ I<III, $p<0.005$ II=III, $p>0.10$  I < II = III

Figura 1. Histograma de las frecuencias del tiempo de recuperación en minutos de los 45 pacientes del estudio.



## V. DISCUSION

En el presente estudio se evaluó la respuesta al rocuronio administrado a niños de 2 a 4 años de edad, a tres dosis diferentes (400, 600 y 800 µg/kg de peso).

La primera consideración del trabajo es con respecto al tiempo en que se alcanzó una relajación >90%. Si bien la muestra fue distribuida aleatoriamente, el grupo I fue significativamente menor en edades que los otros dos grupos mientras que estos grupos fueron semejantes entre sí. Esta diferencia pudo haber influido en la respuesta al rocuronio, sin embargo el tiempo en que se alcanzó una relajación de >90%, expresado en segundos, fue similar en los tres grupos de pacientes.

Una posible explicación es que la respuesta fue independiente de la edad, al menos entre la población infantil de 2 a 14 años y con riesgo quirúrgico ASA I. Una segunda posibilidad es que la diferencia de edades del grupo I con los otros dos fue a nivel de  $p < 0.10$ , pero, como puede observarse en la Tabla 2, la significancia estuvo en la región de  $0.10 > p > 0.05$ . Por lo tanto, a nivel de 0.05 fueron poblaciones semejantes. Así mismo, aunque el grupo I fue menor en edades, los tres grupos fueron similares en pesos.

Debido a que las dosis se ajustaron al peso de los pacientes, las tres poblaciones fueron homogéneas en este importante parámetro. Por lo tanto, si la respuesta no se modificó por la edad, en cuanto al peso los tres grupos fueron similares y no podemos descartar que esta variable influya.

La segunda consideración del trabajo es con respecto al tiempo en que alcanzaron una recuperación  $\geq 80\%$ . El tiempo de recuperación fue significativamente menor en los pacientes que recibieron la dosis de 400  $\mu\text{g}/\text{kg}$  de peso (grupo I) mientras que los pacientes que recibieron dosis de 600 o de 800  $\mu\text{g}/\text{kg}$  de peso tuvieron una recuperación similar. El grupo I fue significativamente menor en edades con respecto a los otros dos, por lo tanto es posible que el menor tiempo de recuperación haya sido afectado por esta variable. En un estudio evaluando la farmacocinética del rocuronio en niños de 4-11 años, Vuksanaj y Fisher demostraron que la depuración plasmática ajustada al peso tenía una relación inversa. También hipotetizaron que la con el incremento en la edad la depuración plasmática podría incrementar (31). En el presente trabajo de Tesis, el grupo que presentó una recuperación más rápida fue el de menor edad, por lo tanto, si sólo la edad tuviera influencia en la eliminación, los pacientes del presente grupo hubieran tenido tiempos de recuperación más prolongados con respecto a los otros dos grupos. Sin embargo,

nuestros grupos fueron homogéneos en peso y, según el trabajo de Vuksanaj y Fisher, esta variable es un factor importante en la depuración plasmática del rocuroonio. Por lo tanto, en este trabajo era de esperarse una recuperación similar. La única explicación posible es, entonces, la dosis utilizada: el grupo I recibió la menor.

Finalmente, agrupando todos los pacientes según el tiempo de recuperación expresado en minutos, se obtuvo una curva que parece tener una distribución normal.

## VI. CONCLUSIONES

1. El tiempo de relajación fue similar con las tres dosis: 400, 600 y 800  $\mu\text{g}/\text{kg}$  de peso.
2. La edad no influyó en el tiempo en que se alcanzó una relajación  $\geq 80\%$ .
3. El tiempo en que se alcanzó una relajación  $\geq 80\%$  con el rocuronio fue lo suficientemente corto, 45 segundos, como para recomendarlo en procedimientos donde se requiere de una intubación rápida.
4. El tiempo de recuperación fue menor en el grupo que recibió la menor dosis y similar en los otros dos. Esta respuesta parece haber estado determinada por la dosis.
5. El tiempo de recuperación parece seguir una distribución normal.
6. Se recomienda el rocuronio a la dosis de 400  $\mu\text{g}/\text{kg}$  de peso por su corto tiempo de acción y su rápida recuperación.

## VII. ANEXOS

### VII.1. CLASIFICACION DE LA SOCIEDAD AMERICANA DE ANESTESIOLOGIA (ASA)

ASA I ( I/V ) : SANO

ASA II ( II/V ) : ENFERMEDAD GENERAL LEVE

ASA III ( III/V ) : ENFERMEDAD GENERAL GRAVE

ASA IV ( IV/V ) : ENFERMEDAD GENERAL GRAVE,  
QUE PONE EN PELIGRO LA VIDA.

ASA V ( V/V ) : PACIENTE MORIBUNDO

## VII.2. CLASIFICACION DE FAHEY

Previa laringoscopia directa se evaluó la calidad de relajación de las cuerdas vocales de acuerdo a la escala de Fahey:

0= Cuerdas vocales abducidas, buena visualización y sin movimiento del paciente.

1= Cuerdas vocales abducidas, buena visualización pero con movimientos diafragmáticos a la intubación.

2= Cuerdas vocales abducidas ligeramente, pobre visualización, tos a la intubación traqueal.

3= Cuerdas vocales abducidas ligeramente, visualización difícil, con movimientos gruesos de extremidades y tos a la intubación traqueal corroborada por un segundo observador.

**ESTA TESIS NO DEBE  
SALIR DE LA BIBLIOTECA**

VII.3. FORMATO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Paciente No \_\_\_\_\_  
Iniciales del paciente \_\_\_\_\_

Yo \_\_\_\_\_, por medio de la presente, hago constar que el Dr. \_\_\_\_\_ me ha explicado la participación de mi hijo como paciente en la investigación titulada "EMPLEO DE ROCURONIO EN ANESTESIA PEDIATRICA".  
Voluntariamente acepto que participe en el mismo. Queda entendido que tengo el derecho de retirar a mi hijo del estudio en cualquier momento que lo desee y esto no le ocasionar ningún daño ni tendrá consecuencias en el tratamiento actual o a futuro de sus enfermedades.

Nombre: \_\_\_\_\_

Dirección: \_\_\_\_\_

Firma o huella del padre o tutor del paciente;

Firma del investigador: \_\_\_\_\_

Nombre y firma del testigo (1) \_\_\_\_\_

Nombre y firma del testigo (2) \_\_\_\_\_

Fecha: \_\_\_\_\_

**VII.4. HOJA DE RECOLECCION DE DATOS**

FECHA \_\_\_\_\_

NOMBRE \_\_\_\_\_ REG \_\_\_\_\_ EDAD \_\_\_\_\_

PESO \_\_\_\_\_ SEXO \_\_\_\_\_ SC \_\_\_\_\_

DIAGNOSTICO \_\_\_\_\_ OPERACION \_\_\_\_\_

GRUPO \_\_\_\_\_ DOSIS TOTAL \_\_\_\_\_ HORA DE APLICACION \_\_\_\_\_

**TREN DE CUATRO**

15" _____	30" _____	45" _____	1' _____	1:15" _____
1:30 _____	1:45 _____	2:00 _____	2:15 _____	2:30 _____
2:45 _____	3:00 _____	3:15 _____	3:30 _____	3:45 _____

**CONDICIONES DE INTUBACION. CALIF. DE FAHEY:** \_\_\_\_\_

5:00 _____	10:00 _____	15:00 _____	20:00 _____	25:00 _____
30:00 _____	35:00 _____	40:00 _____	45:00 _____	50:00 _____
55:00 _____	60:00 _____	65:00 _____	70:00 _____	75:00 _____

**SIGNOS VITALES**

BASAL: T/A: \_\_\_\_\_ FC: \_\_\_\_\_

POST ROCURONIO(min)	1	2	3	4	5
T/A	_____	_____	_____	_____	_____
FC	_____	_____	_____	_____	_____

POST INTB T/A: \_\_\_\_\_ FC: \_\_\_\_\_

POST INSICION T/A: \_\_\_\_\_ FC: \_\_\_\_\_

COMENTARIOS \_\_\_\_\_

COMPLICACIONES \_\_\_\_\_

## VIII. REFERENCIAS

1. Feldman S, Skivington MA. Relajantes musculares. Salvat Editores. 1975. pag 1-9.
2. Aldrete A. Texto de Anestesiología teórico-práctico. Tomo 1. Editorial Salvat. Primera edición, 1986. Reimpresión 1991. pag 515-526.
3. Goodman and Gilman's. The Pharmacological Basis of Therapeutics. Volume 1. Eighth Edition. McGraw-Hill International Edition. pag 167-169.
4. Melman E, Charles JD, Trujillo NF. Uso de atracurio en anestesia pediátrica, evaluación de diferentes dosis. Tesis. Hospital Infantil de México. UNAM. 1988.
5. Clark. Brater. Goths Medical Pharmacology. 12da Edition. International Edition. Pag 132- 141.
6. Melman S. Perez G. Charles T. Tandazo R. Comparación de dos relajantes neuromusculares no despolarizantes en niños. Tesis. Hospital Infantil de México. UNAM. 1984.
7. Brown T, Fisk g. Anestesia Pediátrica. Editorial Espaxs. Primera Edición. 1981. Pag 16-20.
8. Miller R. Anestesia. Volumen 1. Segunda Edición. Ediciones Doyma. 1993. Pag 595-610.

9. Benumof J, Partridge B. Clinicas de Anestesiología de Norteamérica Adelantos en el uso de miorelajantes. Volumen 2. Editorial Interamericana-McGraw Hill. 1993. Pag 217-220.
10. Barash GP, Cullen BF, Stoelting RK. Manual de Anestesia Clínica. Primera Edición. Editorial Interamericana-McGraw Hill. 1993 Pag 194-218.
11. Bertram G, Katzung. Basic & Clinical Pharmacology. Sixth Edition Lange Medical Book. Pag 404-418.
12. Stolting R.K. Pharmacology and Physiology in Anesthetic Practice. 2da Edition. Lippincott company. 1991. Pag 172-225.
13. Cabarrocas E, Roig J, Martínez A. Anestesia en México. Nuevos relajantes musculares. Volumen 6. Número 4. Suplemento julio-agosto. 1994. Pag S164-S165.
14. Wierda JMKH, De Wit APM, Kuizenga F et al. Clinical observations on the neuromuscular blocking action of Org 9426, a new steroidal non-despolarizing agent. Br J Anaesth 1990; 64: 521-523.
15. Wierda JMKH, Kleef UW, Lambalk IM et al. The pharmacodynamics and pharmacokinetics of Org 9426, a new non-depolarizing neuromuscular blocking agent in patients anaesthetized with nitrous oxide, halothane and fentanyl. Can J Anaesth 1991; 38: 430-435.

16. Foldes FF, Nagashima H, Nguyen HD, et al. Neuromuscular and cardiovascular effects of pipecuronium: a comparison with vecuronium. *Can J Anaesth* 1990; 37: 549-555.
17. Foldes ff, Nagashima H, Nguyen HD, et al. The neuromuscular effects of ORG 9426 in patients receiving balanced anesthesia. *Anesthesiology* 1991; 75: 191-196.
18. Mirakhur RK. Newer neuromuscular blocking drugs. An overview of their clinical pharmacology and therapeutic use. *Drugs* 1992; 44: 182-199.
19. Cooper RA, Mirakhur RK, Maddineni VR. Neuromuscular effects of rocuronium bromide (Org 9426) during fentanyl and halothane anaesthesia. *Anaesthesia* 1993; 48: 103-105.
20. Cooper RA, Mirakhur RK, Clarke RSJ et al. Comparison of intubating conditions after administration of OGR 9426 (rocuronium) and suxamethonium. *Br J Anaesth* 1992a; 69:269-273.
21. Puhrieger FK, Khulenl-Brady DS, Koller J et al. Evaluation of the endotracheal intubating conditions of rocuronium (ORG 9426) and succinylcholine in outpatient surgery. *Anaesth Analg* 1992; 75:37-40.
22. Khulen-Brady KS, Pomaroli A, Puhrieger F et al. The use of rocuronium (ORG 9426) in patients with chronic renal failure. *Anaesthesia* 1993a, 48; 873-875.

23. Khulen-Brady KS, Puhlinger F, Kollen J et al. Evaluation of the time course of action of maintenance doses of rocuronium (ORG 9426) under halothane anaesthesia. *Acta Anaesthesiol Scand* 1993, 37: 137-139.
24. Mayer M, Doenicke A, Hofmann A et al. Onset and recovery of rocuronium (Org 9426) and vecuronium under enflurane anaesthesia. *Br J Anaesth* 1992, 69: 511-512.
25. Szenohradsky J, Fischer DM, Segredo V et al. Pharmacokinetics of rocuronium bromide (ORG 9426) in patients with normal renal function or patients undergoing cadaver renal transplantation. *Anesthesiology* 1992, 77: 899-904.
26. Agoston S, Vandembrom RHG, Wierda JMKH. Clinical pharmacokinetics of neuromuscular blocking drugs. *Clin Pharmacokinet* 1992, 22:94-115.
27. Woelf SK, Brandom BW, Cook DR et al. Effects of bolus administration of ORG 9426 in children during nitrous oxide-halothane anaesthesia. *Anesthesiology* 1992, 76: 939-942.
28. McCoy EP, Maddineni VR, Elliott P et al. Haemodynamic effects of rocuronium during fentanyl anaesthesia: comparison with vecuronium. *Can J Anaesth* 1993; 40: 703-708.

29. Booth MG, Marsh B, Bryden FMM et al. A comparison of the pharmacodynamics of rocuronium and vecuronium during halotane anaesthesia. *Anaesthesia* 1992, 47: 832-834.
30. Quill TR, Begin M, Glass PSA et al. Clinical responses to ORG 9426 during isoflurane anaesthesia. *Anesth Analg* 1991; 72: 203-206.