



Revista Colombiana de Anestesiología
ISSN: 0120-3347
publicaciones@scare.org.co
Sociedad Colombiana de Anestesiología y
Reanimación
Colombia

Steinberg, David
Rapacuronio - Rocuronio: Cebado recíproco
Revista Colombiana de Anestesiología, vol. XXX, núm. 4, 2002
Sociedad Colombiana de Anestesiología y Reanimación
Bogotá, Colombia

Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=195118147003>

- Cómo citar el artículo
- Número completo
- Más información del artículo
- Página de la revista en redalyc.org

redalyc.org

Sistema de Información Científica
Red de Revistas Científicas de América Latina, el Caribe, España y Portugal
Proyecto académico sin fines de lucro, desarrollado bajo la iniciativa de acceso abierto

ARTÍCULO DE ACTUALIZACIÓN

Rapacuronio – Rocuronio: Cebado recíproco

David Steinberg*

RESUMEN

El cebado recíproco entre rapacuronio y rocuronio fue estudiado por electromiografía en cuatro grupos de pacientes (n=30 c/u) anestesiados con sevoflurano. Dos grupos control recibieron dosis equiefectivas de 1000 y 400 $\mu\text{g.Kg}^{-1}$ respectivamente. En los grupos de estudio 60 $\mu\text{g.Kg}^{-1}$ de rocuronio fueron administrados tres minutos antes del resto de rapacuronio (900 $\mu\text{g.Kg}^{-1}$) y 100 $\mu\text{g.Kg}^{-1}$ de este último se inyectaron previamente a los 340 $\mu\text{g.Kg}^{-1}$ remanentes de rocuronio. Los resultados demuestran que el tiempo necesario para lograr un bloqueo del 80% y el máximo efecto son significativamente más cortos que en los controles cuando el rapacuronio es cebado con rocuronio. De la misma manera, el efecto y la duración clínica son estadísticamente mayores (sinergismo). El desvanecimiento del tren de cuatro también es significativamente más acentuado en este caso. A pesar de que el rapacuronio demostró ser significativamente más rápido, ninguna de las anteriores modificaciones estadísticas tuvo lugar durante la secuencia inversa. El significativo efecto presináptico detectado durante la potenciación, solo parece explicar parcialmente estos hallazgos.

PALABRAS CLAVE: Relajantes musculares: rapacuronio, rocuronio, cebado recíproco, tren de cuatro.

SUMMARY

The reciprocal priming between rapacuronium and rocuronium was tested by electromyography in four groups of patients (n= 30 e/a) anesthetized with sevoflurane. Two control groups received equieffective doses of 1000 y 400 $\mu\text{g.Kg}^{-1}$ respectively. In the study groups 60 $\mu\text{g.Kg}^{-1}$ of rocuronium were administered three minutes before the rest of rapacuronium dose (900 $\mu\text{g.Kg}^{-1}$) and 100 $\mu\text{g.Kg}^{-1}$ of the latter was previously injected to the remaining 340 $\mu\text{g.Kg}^{-1}$ of rocuronium. The results show that time to 80% neuromuscular blockade and to maximal effect was statistically shorter than control when rocuronium is used for priming rapacuronium. Maximal block and clinical duration are also statistically increased (synergism). Train of four fade was also significantly greater in this particular case. Although rapacuronium show to be significantly faster, non of these statistical changes took place during the opposite sequence. The significant presynaptic effect during potentiation couldn't completely explain the present findings.

KEY WORDS: Muscle relaxants: rapacuronium, rocuronium, reciprocal priming, train of four.

INTRODUCCIÓN

La utilización secuencial de una pequeña fracción de la dosis seleccionada de un relajante neuromuscular no despolarizante (RMND), algunos minutos antes de la cantidad remanente, es una reconocida técnica (cebado) para administrar estas drogas, con la finalidad de acelerar su efecto. No existe paralelo en el cual consistentemente este mismo objetivo se haya logrado con otro tipo de fármaco¹. En un sentido estricto se trata del mismo RMND y aunque en algunos textos se menciona la posibilidad de utilizar un

relajante diferente con ese propósito², las investigaciones clínicas sobre tal modalidad son escasas. Entre estos últimos la d'tubocurarina (dTc) ha sido el agente más utilizado, al igual por nosotros³⁻⁶ que por otros autores⁷⁻⁹. Estudios sobre los efectos recíprocos de "cebar" distintos RMND son aún menos frecuentes y de los anteriormente citados sólo uno aborda esta variante⁸.

Tanto el rocuronio (ROC), uno de los análogos monocuaternarios del pancuronio como el rapacuronio (RAP) (***) el alil propionato análogo del vecuronio son, en ese orden, de las últimas adquisiciones para el arsenal de los RMND y particularmente con este último no se ha llegado a investigar el tema. En cambio sobre el ROC existe en la literatura ejemplos de trabajos sobre "cebado"¹⁰, así como también de cebado recíproco con vecuronio¹ y mivacurio¹¹.

Al análisis de los resultados obtenidos con todas estas investigaciones le atribuyen sus autores la doble finalidad de ofrecer una alternativa para acortar el tiempo de inicio de su efecto, así como especular y discutir sobre sus mecanismos de acción^{1, 2, 8}. Para que el primer objetivo sea a la vez práctico, por ejemplo alcanzar niveles comparables con la succinilcolina, se hace necesario emplear dosis paralizantes¹², pero a su vez estas cantidades no son las más apropiadas para el estudio de todas las propiedades farmacodinámicas⁶. De manera que en la realización de la presente investigación clínica se ha tomado en cuenta la falta de información sobre el RAP y al mismo tiempo se han utilizado dosis subparalíticas.

MATERIAL Y MÉTODOS

Después de otorgar su consentimiento institucional firmado, 120 pacientes fueron ingresados para el presente estudio, que se ajusta a las normas de buena práctica clínica de investigación¹³. Se trataba de sujetos propuestos para cirugía electiva, dentro de las clasificaciones I y II de la A.S.A., de ambos sexos, exentos de patologías agregadas o sometidos a tratamientos con medicamentos que pudieran interferir con la función neuromuscular o interactuar modificando el efecto de las drogas utilizadas en este protocolo. Pacientes embarazadas y obesos no fueron incluidos en el mismo.

Todos fueron anestesiados de la misma manera. Habiendo sido sedados previamente con Midazolam (30 µg.Kg⁻¹), la inducción se realizó con cantidades hipnóticas de Propofol (1 a 2 mg.Kg⁻¹), ventilándose con una mezcla de óxido nítrico (60%) y oxígeno a la cual se fue añadiendo Sevoflurano hasta alcanzar una concentración espiratoria constante equivalente a un CAM que se mantuvo durante todo el periodo de estudio. De acuerdo al criterio clínico, se administraron dosis fraccionadas de opioides (fentanyl 10 a 20 µg por vez) para evitar variaciones en el plano anestésico. Una vez terminada la inducción, los pacientes fueron asignados a cuatro grupos iguales, según el RMND y modo de usarlo. Los del grupo 1 recibieron ROC 400 µg.Kg⁻¹ en forma de bolo (control); al grupo 2 se administró una dosis de cebado previa de RAP 100 µg.Kg⁻¹ seguida tres minutos más tarde por un bolo remanente de ROC 340 µg.Kg⁻¹ (estudio), para los sujetos del grupo 3 (control) se utilizó un bolo de RAP 1000 µg.Kg⁻¹ y los del grupo 4 recibieron un cebado previo de ROC 60 µg.Kg⁻¹ y luego de 3 minutos el remanente de RAP 900 µg.Kg⁻¹ (estudio). Una vez alcanzado el efecto máximo del relajante se colocó una vía aérea: máscara laríngea o tubo orotraqueal, ventilándose mecánicamente (Siemens®, Suecia y Excel®, Ohmeda USA) para mantener una concentración espiratoria de CO₂ entre 30 y 35 mm Hg hasta el final del procedimiento.

Los pacientes fueron controlados con tres derivaciones del ECG, análisis del segmento ST, presión arterial no invasiva, frecuencia cardíaca, oximetría de pulso, capnometría y capnografía, temperatura (monitor Merlín, H.P.® USA y R.G.M., Ohmeda® USA) y análisis biespectral del EEG (BIS) (Aspect®, USA) haciéndose todos los esfuerzos clínicos y farmacológicos para mantener sus valores dentro del rango de los controles.

La función neuromuscular fue monitoreada y registrada utilizando el método electromiográfico (Relaxograph®, Datex, Finlandia). Con este propósito se aplicó un Tren de Cuatro estímulos supramáximos repetidos cada 20 segundos en el trayecto del nervio cubital a nivel de la muñeca, recogiendo las respuestas en los músculos de la región hipotenar. La primera de ellas se comparó con el control y este valor fue utilizado para los cálculos. También fue registrada la caída (desvanecimiento, “fade”) de las cuatro respuestas para los cálculos del tren de cuatro durante el inicio de acción de los relajantes.

Fueron analizados los siguientes parámetros farmacodinámicos: a) tiempo, en segundos transcurridos desde el final de la inyección de la dosis total hasta alcanzar un bloqueo neuromuscular (NM) de 80%; b) máximo efecto logrado, en % de bloqueo NM; c) tiempo de inicio en segundos, periodo entre la administración del relajante hasta lograr su máximo bloqueo; d) duración clínica ó tiempo en minutos entre la inyección del Farmaco y la recuperación espontánea del 25%. El tren de cuatro fue evaluado durante el establecimiento del bloqueo cuando el valor de este era aproximadamente de 80% y en este caso se analizó: a) el valor de la primera respuesta en %; b) la diferencia en % entre la cuarta y la primera respuesta (desvanecimiento ó “fade”) y c) el tiempo en minutos necesarios para que estos dos parámetros tuvieran lugar. Todos los resultados se expresan en promedios \pm una desviación estándar. Para comparar estadísticamente los grupos control y estudio se utilizó la prueba “t” y se considero un valor de $p < 0,05$ como significativo (Tabla 1). La prueba de potencia reveló que para 0.05 una diferencia del 30% en el tiempo para llegar al 80% de bloqueo y/o al máximo efecto, derivado de nuestros trabajos anteriores (Tabla 4) así como una desviación estandar promedio del 40%, proveniente del mismo origen, son necesarios grupos de $n = 15$. Así mismo para el remanente de los grupos estudiados la potencia sería de 0.729, pero si se consideran los grupos originales el valor asciende a 0.815.

RESULTADOS

En cierto número de casos se trasgredió el protocolo por motivos ajenos a la investigación, tal ocurrió con cinco pacientes del grupo 1, seis del grupo 2, dos del grupo 3 y cinco del grupo 4. Los resultados de estos casos no fueron incluidos en los análisis estadísticos (Tabla 1). Las características antropométricas no difieren estadísticamente entre los grupos estudiados.

Tabla No.1: características banales

Grupos	n	edad	sexo	peso	Dosis
1) ROC	25	45,5 \pm 15,8	M= 10/F=15	69,5 \pm 11,5	400
2) rap – ROC	24	49,2 \pm 18,1	M= 9/F=15	73,9 \pm 15,1	100 + 340
3) RAP	28	48,5 \pm 15,5	M= 7/F=21	73,7 \pm 15,9	1000
4) roc – RAP	25	48,8 \pm 17,3	M=6/F= 19	68,9 \pm 12,7	60 + 900
SIG		N.S.		N.S.	

ROC: rocuronio. RAP: rapacuronio. n: número de pacientes en cada grupo. Edad: años. M: masculino. F: femenino. Peso: Kilogramos.- Dosis: $\mu\text{g.Kg}^{-1}$. SIG: significación estadística. N.S.: no significativo desde el punto de vista estadístico. Promedios \pm desviación estándar.

Los parámetros farmacodinámicos estudiados y correspondientes a los grupos 1 y 2, que recibieron principalmente ROC, bien como bolo ó cebados con RAP, no mostraron diferencias estadísticamente significativas, aunque el tiempo para lograr un bloqueo del 80% y el máximo efecto fueron menores en el grupo cebado. En cuanto a los grupos restantes 3 y 4, donde el RMND principal fue el rapacuronio, en bolo ó cebado con ROC, produjeron todos una diferencia significativa, es así como los sujetos cebados mostraron un tiempo inicial y de comienzo más corto, un efecto mayor y una duración más prolongada (Tabla 2).

Tabla No. 2.- Resultados

Grupo	80%	MAX	SEG	DUR
1)ROC	160,6. \pm 61,9	92,4 \pm 3,1	286,3 \pm 59,1	27,2 \pm 8,6
2) rap – ROC	149,8 \pm 57,8	91,4 \pm 6,8	260,7 \pm 52	26,4 \pm 10,3
.P=	0.523	0.524	0.114	0.765
3) RAP	139,5 \pm 56,4	93 \pm 6,5	230,3 \pm 52,4	9,5 \pm 2,3
4) roc – RAP	106,3 \pm 42,1	97,9 \pm 4,6	178,8 \pm 48,5	12,8 \pm 5,1
.P=	0.015	0.02	0.0001	0.002

80%: tiempo en segundos para llegar a 80% de bloqueo. MAX: máximo efecto alcanzado en % de bloqueo. SEG: Tiempo en segundos para lograr el máximo efecto. DUR: duración clínica en minutos hasta la recuperación espontánea del 25%. p: significación estadística, valor de p. Promedios \pm una desviación estandar.

Cuando el bloqueo de la primera respuesta alcanzó aproximadamente un 80%, el Tren de cuatro produjo resultados contraproducentes, pues el desvanecimiento en el grupo 1 (bolo) fue significativamente mayor (menos %) que en el cebado (grupo 2) y por el contrario, el cebado con rocuronio fue seguido por una mayor caída del tren de cuatro provocada por el RAP en comparación con su respectivo control. El tiempo en el cual estos valores fueron alcanzados no mostraron diferencias estadísticas en ninguno de los dos casos (Tabla 3).

Tabla No. 3: Resultados. Valor del tren de cuatro (T-4).

Grupo Tiempo	1ª. Respuesta	T-4	
1) ROC	19,1 \pm 5,8	17,1 \pm 12,9	3,9 \pm 1
2) rap – ROC	18,6 \pm 5,5	26,4 \pm 22,6	3,5 \pm 0,9
P=	0.72	0.041	0.063
3) RAP	22,8 \pm 3,7	27,8 \pm 12	2,6 \pm 0,8
4) roc – RAP	20,4 \pm 6,1	20,4 \pm 11,5	2,9 \pm 1,1
p=	0.084	0.03	0.282

1ª. respuesta: valor (%) de la primera respuesta en el tren de cuatro. T-4: tren de cuatro ($t4tl \times 100$). Tiempo: minutos transcurridos después de inyectar la dosis total cuando tuvieron lugar estos fenómenos.

DISCUSIÓN

No hay duda de que el objetivo del cebado propiamente dicho es acortar el tiempo necesario para que un RMND desarrolle su acción, pero no necesariamente se trata de un fenómeno aislado, ya que algunos han observado modificaciones que tienen lugar en otros parámetros farmacodinámicos como el grado de bloqueo y la duración clínica. Esto pudiera ser más evidente si, como en nuestro caso se utiliza una droga diferente para inducir el cebado. Fue con este fin que se analizaron cuatro propiedades fármaco dinámicas. A los objetos del presente estudio, el tiempo de inicio ó comienzo de acción lo hemos abordado en dos partes, una porción inicial hasta 80% de bloqueo y otra final hasta la obtención del máximo efecto. Dos fragmentos, cualitativa y cuantitativamente distintos cuya significación va ligada, entre otros factores, al tamaño de las dosis empleadas. De manera que las modificaciones recaídas sobre estos dos periodos con las presentes cantidades subparalíticas deben multiplicarse al incrementarlas.

Mehta y col.⁷ demuestran que cuando se utiliza metitubocurarina para cebar pancuronio se reduce el tiempo necesario para producir un bloqueo del 95%, pero no

sucede otro tanto al emplear la d'tubocurarina, una droga muy emparentada con aquella. Miguel, Barlow y Drombowski⁹ comparan dos grupos de pacientes que reciben ambos 60 $\mu\text{g}/\text{Kg}^{-1}$ de vecuronio, pero uno de ellos es cebado además con 50 $\mu\text{g}/\text{Kg}^{-1}$ de d'tubocurarina. El grado de relajación que se produce en estos últimos tiene lugar, lógicamente, en un tiempo más breve que sus controles, pero estas dosis no son equipotenciales. Abdulatif, Al-Ghamdi y El-Sanabary¹², utilizando 100 $\mu\text{g}/\text{Kg}^{-1}$ de ROC como cebado, disminuye significativamente la etapa inicial del atracurio, pero estos autores no investigaron las secuencias contrarias.

En cambio, Pollard⁸ estudia el cebado con alcuronio en sujetos que reciben d'tubocurarina y viceversa, comprobando que en ambos casos el periodo de comienzo es mucho mas corto que al usar una dosis correspondiente de cada uno de ellos por separado. Naguib¹¹, fue el primero en estudiar el efecto del cebado recíproco entre el mivacurio y ROC, demostrando sus resultados, que en ambos casos se acorta el tiempo de comienzo en comparación con el bolo, pero la reducción que produce el mivacurio dobla a la del caso contrario. Redai y Haxby¹, reportan un caso similar en el cual un cebado con vecuronio, no sólo reduce el periodo del inicio del ROC en comparación con su control, sino que este tiempo es la mitad del necesario cuando la secuencia es inversa.

Hemos analizado los datos publicados por nosotros en tres trabajos anteriores (Tabla 4)^{3,4,5}. En ellos se demuestra que con ocasión del cebado recíproco entre ROC, atracurio y vecuronio, cualquier secuencia entre estos relajantes conduce a un significativo acortamiento en las dos fases del comienzo de acción, más este no es el presente caso donde solo el cebado con ROC potencia al rapacuronio, mientras que en la dirección inversa no se producen cambios estadísticos.

Mas arriba se ha puntualizado que la intención del cebado es el acortamiento del periodo de comienzo, pero en nuestra opinión y particularmente en caso de dos relajantes distintos, la interacción resultante debe ser estudiada en el mayor número de propiedades farmacodinámicas posibles. En esta investigación demostramos que consistentemente el cebado previo con ROC incrementó significativamente, tanto el efecto como la duración del RAP (Tabla 2), pero de ninguna manera esto tiene lugar en el caso contrario. En nuestros trabajos previos los resultados fueron igualmente inconsistentes, observándose potenciación y adición en secuencias alternas (Tabla 4)^{3,4,5}. Otros autores han demostrado que el cebado previo de pancuronio con dimetil tubocurarina o d'tubocurarina no modifican el máximo efecto⁷, así como tampoco en la secuencia recíproca entre la d'tubocurarina y el alcuronium⁸. En todos nuestros trabajos sobre cebado, presente y pasados, hemos empleado un intervalo de tres minutos entre las dos administraciones y que otros también han utilizado con éxito⁸, aunque tiempos menores, entre uno y dos minutos, así como también entre 2 y 5 minutos, han llegado a ser suficientes^{8,12}. Si bien es cierta la aceptación de un 10% de la dosis total administrada como una proporción para el cebado⁸, fracciones menores (8%) y mayores (12,5%) igualmente han ido seguidas de un acortamiento del inicio de acción¹⁴. En nuestra técnica habitual cada vez que hemos investigado el tema, las dosis de cebado las hemos establecido en estudios piloto y resultan independientes de las cantidades totales, que por otra parte hemos establecido que deben ser subparalíticas^{3,4,5}.

Comentan Rodal y Haxby¹ a propósito del cebado recíproco entre vecuronio y ROC, que este último tiene un efecto presináptico precoz e importante, demostrado por un desvanecimiento del tren de cuatro aun con muy pequeñas dosis y una aceleración de su efecto cuando se incrementó la Secuencia de estimulación. Si la rapidez de acción del ROC estuviera relacionada con su efecto presináptico, podría explicarse por qué es menos efectivo su propio cebado que el de otros relajantes¹. Nuestros resultados parcialmente confirman esta aseveración. Pollard⁸ demuestra que el desvanecimiento del tren de cuatro provocado por la d'tubocurarina es ligeramente mayor que el del alcuronio, pero la diferencia no se nota durante el cebado recíproco entre estos dos agentes. Otros investigadores solo determinan el tren de cuatro después del cebado, antes de la segunda

administración e independientemente de los valores registrados, no parecen ejercer mayor influencia en el tiempo de comienzo^{12,14}. En esta oportunidad nuestros resultados (Tabla 3) demuestran una clara inconsistencia en el cebado con RAP a diferencia del significativo desvanecimiento cuando se usa ROC, precisamente en la ocasión de que el efecto sobre la rapidez del agente es evidente.

Se han descrito algunos efectos colaterales como consecuencia de una dosis de cebado de ROC en la magnitud de la utilizada en la presente experiencia. Esta acción indeseable, tanto subjetiva como en el área respiratoria, es más pronunciada en pacientes mayores. Pero las importantes variaciones en los resultados, impiden una correlación estadística con el mayor desvanecimiento del tren de cuatro en este último grupo de sujetos¹⁵. En vista de que en nuestra metodología el cebado fue administrado una vez completada la inducción, estos efectos colaterales no fueron detectados.

En conclusión: Utilizando dosis equipotenciales de ambos relajantes, el tiempo para lograr su máximo efecto es significativamente más corto con RAP, sin embargo, si se lo utiliza como cebado del ROC, esta aceleración no se transmite a la nueva droga. Por el contrario una potenciación evidente en todos los valores fármaco dinámicos se provoca en la secuencia contraria. Un significativo incremento de la acción presináptica en estas circunstancias, solo parece explicar parcialmente los resultados.

Tabla No.4 Resultados de trabajos anteriores (ref. 3,4,5)

Grupo	80%	MAX	SEG	DUR
1) ROC	142,4 ± 38,3	92,7 ± 2,7	271,4 ± 44,9	27,6 ± 8,5
2) Vec – ROC	64,1 ± 26,6	97,4 ± 3,2	171,6 ± 71	36,4 ± 10,7
.P=	0.0001	0.0001	0.0001	0.019
3) VEC	276,7 ± 81	88,8 ± 5	396,1 ± 64,3	14,2 ± 4,3
4) roe – VEC	207,8 ± 9,4	86 ± 12,4	326,7 ± 81,8	15,9 ± 6,2
.P=	0.016	0.516	0.049	0.485
5) ROC	142,4 ± 38,3	92,7 ± 2,7	271,4 ± 44,9	27,6 ± 8,5
6) atr – ROC	68,2 ± 34,6	96,3 ± 3,5	168,8 ± 52,8	33,3 ± 9,6
.P=	0.0001	0.004	0.0001	0.0%
7) ATR	291,7 ± 113,4	87 ± 10,8	407 ± 90	20,4 ± 5,4
8) roc – ATR	176,3 ± 77,5	89,9 ± 3,5	285,6 ± 67,1	21,8 ± 4,5
.P=	0.016	0.430	0.003	0.537

BIBLIOGRAFÍA

1. Redaii k Haxby E: Priming, rocuronium and mivacurium. *Anaesth Pharmacol Rev* (1995) 3:209-11
2. Steinberg D: Cebado: concepto y efectividad. *Rev Venez Anest* (2000) 5: 68-74
3. Steinberg D, Chalita J: Efecto del cebado con otros relajantes sobre el vecuronio. *Rev Venez Anest* (1 999) 4 (sup 1) S. 107-14
4. Steinberg D, Chalita J: Efecto del cebado con otros relajantes sobre el atracurio. *Rev Venez Anest* (1 999) 4 (sup 1) S. 1 14-8
5. Contreras G, Steinberg D, Chalita J: Priming rocuronium. 12th World Congr Anaesth, Montreal (2000) ABS: PI.3.05
6. Steinberg D, Chalita J; Efecto de algunos relajantes musculares no despolarizantes sobre la duración del mivacurio. *Acta Cientifica Venez* (2001) 52: 40-5
7. Mehta W, Choi WW, Gergis SD, Sokoll MD, Adolphson AJ: Facilitation of rapid endotracheal intubation with divided doses of nondepolarizing neuromuscular blocking drugs. *Anesthesiology* (1985) 62; 392-5

8. Pollard BJ: Priming with alcuronium and tubocurarine accelerates the onset of neuromuscular block. *Br J Anaesth* (1989) 63: 7-11
9. Miguel RV, Barlow IK, Dombrowski DI: The effect of d'tubocurarine priming on an ED-95 dose of vecuronium bromide. *J Clin Anesth* (1 994) 6: 106-9
10. Lee SK, Kim JR, Bai SJ, Shin YS, Nam YT, Cohen SP: Effects of priming with pancuronium or rocuronium on intubation with rocuronium in children. *Yonsei Med* (1999) 40: 3 27-3 0
11. Naguib M: Different priming techniques, including mivacurium, accelerate the onset of rocuroniwn. *Can J Anaesth* (1994) 41: 902-7
12. Abdulatif M, El-Ghamdi A, El-Sanabary M: Rocuronium priming of atracurium-induced neuromuscular blockade: the use of short priming intervals. *J Clin Anesth*(1996) 8:376-81
13. Vigby-Mogensen J, Ostergaard D, Donati F, Fisher D, Hunter J, Kampmann JP, Kopman A, Proost JH, Rasmussen SN, Skovgaard LT, Varin F, Wright PMC: Pharmacokinetic studies of neuromuscular blocking agents: good clinica; rescarch practice (GCRP). *Acta Anaesthesiol Scand* (2000) 44: 1169-90
14. Naguib M Abdulatif It Gyasi HK, Absood GH: Priming with atracurium. Improving intubating conditions with additional doses of thiopental. *Anesth Analg* (1986) 65: 1295-9
15. Aziz L, Jahngir SM, Choudhury SNS, Rahman K, Ohta Y. Hirakawa M: Theeffect of priming with vecuronium and rocuronium on young and elderly patients. *Anesth Analg* (1997) 85: 663-6