

INTERACCION VECURONIO-ROCURONIO REVISADA POR LA COMPARACION DE SU POTENCIA RELATIVA

Steinberg, David

Departamento de Anestesia Hospital de Clinicas Caracas Policlínica Mendez Gimón. Caracas - Venezuela

Recibido: 12-08-2003

RESUMEN. Existen varios métodos para el estudio de la interacción entre bloqueadores musculares y otros tantos para el cálculo de la curva dosis respuesta. El presente trabajo analiza la interacción entre el vecuronio y rocuronio comparando las potencias respectivas obtenidas del control con el de las mezclas, calculadas para cada paciente. En primer lugar se concluyó la relación dosis-respuesta con el uso de dosis subparalíticas únicas, administrando vecuronio 10, 20 y 30 $\mu\text{g.Kg}^{-1}$ o rocuronio 50, 100 y 200 $\mu\text{g.Kg}^{-1}$. Utilizando el máximo efecto se determinaron las dosis efectivas-50 y 95 (DE_{50-95}) resolviendo la ecuación de Hill para cada paciente considerando 4,75 como coeficiente. Seguidamente se repitieron los cálculos después de administrar fracciones equipotenciales que representan 0,2, 0,3 y 0,4 x DE_{50} de ambas drogas. Con ayuda del análisis algebraico se identificó el tipo de interacción: $[dv/(DE_{50-95})v + dr/(DE_{50-95})r]$ y que demostró un valor ligeramente menor de uno [1] lo cual indica aditivismo. Todas las cifras que se obtuvieron guardan gran similitud con los provenientes de otros métodos y sugieren que el presente es una herramienta sencilla, confiable y útil para el cálculo de la relación dosis-respuesta en general y para estudiar la interacción entre vecuronio y rocuronio en particular. **Palabras claves:** Relajantes musculares, Vecuronio, Rocuronio, Dosis respuesta, Interacción.

INTERACTION BETWEEN VECURONIUM AND ROCURONIUM: REVALUATION BY THEIR RELATIVE POTENCIES

ABSTRACT. There are several methods for the study of the interaction between neuromuscular blockers and as many to calculate their dose-response curve. The present trial deals with the interaction between vecuronium and rocuronium assessed by comparison of their respective potencies obtained for a control with that of their mixtures, both calculated for each patient. Drug potency was obtained first after the administration of single no paralytic doses: vecuronium 10, 20 and 30 $\mu\text{g.Kg}^{-1}$ or rocuronium 50, 100 and 200 $\mu\text{g.Kg}^{-1}$. Using maximal effect, 50 and 95 effective doses (ED_{50-95}) were determined by solving Hill equation for each subject, considering 4.75 as the coefficient. The same procedure was repeated after the administration of 0.2, 0.3 or 0.4 x ED_{50} of both drugs. Algebraic analysis was used to identified the type of interaction according to $[dv/(DE_{50-95})v + dr/(DE_{50-95})r]$ leading to a value less than one [1] indicating additivism. All numerical values actually obtained are in close agreement with that coming from other methods, suggesting that this is an easy, consistent and useful tool for the calculation of the dose-response relationship in general and for the study of the vecuronium-rocuronium interaction in particular. **Key Words:** Muscle relaxants, Vecuronium, Rocuronium, Dose-response, Interaction.

INTRODUCCION

La interacción entre diferentes medicamentos constituye uno de los capítulos más extensos e importantes de la farmacología. Alrededor de otras circunstancias, este fenómeno puede ocurrir de manera fortuita o intencionada. En este último caso el propósito puede ser la obtención de alguna ventaja clínica o su empleo como una herramienta para estudiar el mecanismo, manera de actuar o cualquier otra propiedad de las drogas susceptibles a ser investigadas por esta vía. De forma correspondiente el fenómeno ocurre y se utiliza en anestesia, donde la interacción entre bloqueadores neuromusculares (BNM) es un ejemplo consistente de ello y cuyo abordaje puede hacerse al mismo tiempo desde el punto de vista experimental y clínico. En esta última área hemos propuesto con anterioridad un modelo para su estudio global ¹⁶ y una parte del mismo prevé utilizar mezclas de relajantes musculares. Previamente y basándonos en ese esquema, hemos analizado también la interacción entre vecuronio (VEC) y rocuronio (ROC) ¹³ en cuya primera parte se utilizaron dosis subparalíticas derivadas de experiencias anteriores ^{1,16} y posteriormente empleando dosis clínicas por administraciones secuenciales. Una modalidad de gran valor científico es el estudio de combinaciones, entre los cuales la más relevante es el análisis comparativo de las respectivas potencias, tanto de la mezcla como de sus componentes,

pero en este caso es necesario definir previamente la potencia de estos últimos.

Hasta el presente los cálculos y determinaciones de la potencia se vienen haciendo por la aplicación de métodos complicados y engorrosos ⁷, por otra parte, los esfuerzos para simplificarlos se han dirigido especialmente a validar una técnica en particular: la de las dosis acumulativas ⁹. Como consecuencia su alcance sigue aún restringido, esencialmente por el empleo de las operaciones matemáticas originales. En cambio la proposición de Kopman, Klewicka y Neuman ⁶, y su predecesora similar la de Wright, Hart, Sharma y Fisher ¹⁸ aunque todavía orientadas a solucionar el cálculo de las dosis sucesivas, podrían ser utilizadas, en nuestro concepto, para estimaciones más generales. De hecho, después de algunas adaptaciones que diseñamos, ya hemos comprobado en forma preliminar que esas modificaciones pueden emplearse para determinar la relación dosis-respuesta del ROC ¹⁴. En esta oportunidad estamos ensayando una proyección más amplia aplicándola a la interacción entre ROC y VEC basada en la comparación estadística de sus respectivas dosis efectivas (DE) y las de su combinación, calculadas por la aplicación modificada de este método. Esta interacción que ciertamente también ha sido analizada con anterioridad por otros autores, tanto desde el punto de vista clínico ¹⁰ como experimental ³, lo han hecho

apoyados en los cálculos habituales para determinar las curvas dosis-respuesta.

MATERIAL Y METODOS

Para realizar la presente investigación comenzamos determinando por separado la potencia del VEC y ROC. Con este fin 90 pacientes adultos propuestos para cirugía electiva, que habían otorgado su consentimiento institucional firmado, fueron anestesiados con agentes endovenosos y ventilados con una mezcla de oxido nitroso-oxígeno. Durante el período de estudio se implementaron las normas reconocidas para una adecuada investigación de esta naturaleza farmacodinámica¹⁷. Los sujetos se hallaban libres de patologías adicionales al motivo de su intervención y de tratamientos médicos conocidos o sospechosos de alterar la función neuromuscular o el efecto de los agentes motivo de la investigación. La casuística no incluye embarazadas ni obesos mórbidos. Se utilizó una sedación previa con midazolam ($30 \mu\text{g.Kg}^{-1}$) y fueron monitorizados con determinaciones continuas de la presión arterial no invasiva, electrocardiograma (tres derivaciones), frecuencia cardiaca, análisis del segmento S-T, saturación de la hemoglobina y pletismografía, concentración de anhídrido carbónico y oxido nitroso en gases espirados, temperatura (equipos Siemens®, Suecia, Ohmeda®, USA y H.P.®, USA) y análisis biespectral del electroencefalograma (Aspect®, USA).

La función neuromuscular fue monitoreada por electromiografía (Relaxograph, NMM221, Datex®, Finlandia) utilizando una ráfaga de cuatro estímulos aplicados sobre el trayecto del nervio cubital a nivel de la muñeca y recogiendo las respuestas en los músculos de la región hipotenar. Las modificaciones porcentuales de la primera respuesta en comparación con el control fueron utilizadas para los cálculos. Se determinó el efecto máximo de la dosis administrada, considerándolo como la ausencia de ulteriores reducciones después de tres estimulaciones sucesivas. Este valor así como la cantidad de agente administrada y el peso de cada paciente fueron llevados a una hoja de cálculo ya preparada (Excel®) con las aplicaciones de la ecuación de Hill, basadas en el hecho de que la inclinación de las curvas dosis-respuesta de la mayoría de los BNM no despolarizantes se encuentra dentro de cierto límite⁶ y nosotros escogimos un valor de 4,75. A través de estas operaciones se pueden determinar las dosis efectivas (en el presente caso: 50, y 95 ($DE_{50, 95}$)) de cada paciente y al final, utilizando operaciones estadísticas generales (funciones: Excel®) obtener el promedio \pm una desviación estándar de cada dosis efectiva. Los pacientes fueron asignados aleatoriamente a seis grupos iguales ($n=15$ c/u) para recibir 10, 20 o $30 \mu\text{g.Kg}^{-1}$ de vecuronio o 50, 100 o $200 \mu\text{g.Kg}^{-1}$ de rocuronio.

En la segunda parte del estudio, 45 pacientes que reunían iguales características de los anteriores, fueron anestesiados del mismo modo y asignados aleatoriamente para recibir una mezcla equipotencial de 0,2, 0,3 o $0,4 \times DE_{50}$ de ROC y VEC y el máximo efecto utilizado en forma similar a la ya descrita, haciéndose

nuevos cálculos por el mismo método para determinar el valor experimental de la nueva $DE_{50 \text{ y } 95}$ de cada componente en la combinación. Se hizo la estimación teórica, empleando de nuevo el ya mencionado método, del valor que pudiera representar un efecto aditivo y por último, utilizando la suma algebraica de la relación entre los valores experimentales y las $DE_{50 \text{ y } 95}$ original, identificar el tipo de interacción [$dv/(DE_{50-95})v + dr/(DE_{50-95})r$] (v : vecuronio r : rocuronio,). Como se sabe, los valores menores de uno [1] indican sinergismo, mayores: antagonismo y cercanos aditivismos. En ambos casos, una vez que se obtuvo el efecto máximo, el estudio se dio por finalizado, continuándose la anestesia de modo convencional según los requerimientos quirúrgicos.

RESULTADOS

Entre las características antropométricas más importantes, los sujetos de la presente investigación fueron adultos jóvenes con una edad de $44,7 \pm 4,7$ años (promedio \pm una desviación estándar), repartidos entre 103 pacientes del sexo femenino y 32 masculino, con un peso promedio de $68,5 \pm 2,9$ kilogramos. Las dosis efectivas 50 y 95 ($DE_{50 \text{ y } 95}$) de VEC como de ROC se muestran en la Tabla I.

Tabla I. Dosis efectiva 50 y 95 (DE_{50} ; DE_{95}) del Vecuronio (VEC) y Rocuronio (ROC).

$\mu\text{g.Kg}^{-1}$	DE_{50}	DE_{95}
VEC	$24,3 \pm 8,9$	$45,1 \pm 16,5$
ROC	$143 \pm 6,1$	$265,8 \pm 114$

DE_{50} y DE_{95} para VEC y ROC respectivamente que se obtuvieron en la primera parte del estudio. Valores en $\mu\text{g.Kg}^{-1}$. son Medias \pm una desviación estándar.

Sin que constituya parte de la investigación propiamente dicha y solo con carácter informativo y / o académico, se realizaron planteamientos del logaritmo (\log_{10}) de las dosis y probits (0,05) del efecto en cada porción de los cálculos y que dieron lugar a los siguientes valores de R_2 : VEC= 0,5 y ROC= 0,41, mientras que para las mezclas fueron de 0,263 y 0,253 respectivamente.

Una vez que se obtuvieron las nuevas cifras de las dosis efectivas para cada droga como parte de una mezcla equipotencial, el análisis algebraico demostró valores de 0,9 y 0,88 a nivel de las DE_{50} y 95 respectivamente, muy cerca de 1, por lo tanto lo hemos interpretado como una interacción de carácter aditivo. (Tabla II).

DISCUSION

Entre las formas de hacer interactuar dos BNM no despolarizantes, deben contemplarse el empleo de dosis paráliticas y subparáliticas. Uno de los problemas con las primeras son las imprecisiones que se originan en un bloqueo completo para evaluar algunos parámetros farmacodinámicos. A su vez, entre las segundas pueden incluirse un rango muy bajo de dosis como las usadas para producir "cebado"¹⁶. A propósito, Pühringer et al¹¹ comparan el efecto de utilizar VEC como "cebado" de ROC con un grupo control, pero queda poco claro si las dosis empleadas por esos autores sean equivalentes.

Tabla II. Dosis efectiva 50 y 95 del Vecuronio y Rocuronio como parte de una mezcla equipotencial.

$\mu\text{g.Kg}^{-1}$	ROC	TEOR	EXPR	EXP/DE	VEC	TEOR	EXPR	EXP/DE
DE ₅₀	142	63	63	0,44	24	10	10	0,46
DE ₉₅	265	123	118	0,44	45	20	20	0,46
DE ₅₀ **	144**	72**	66**	0,46**	23**	12**	10**	0,46**
DE ₉₅ **	322**				40**			

$\mu\text{g.Kg}^{-1}$	TEOR/DE		EXPR/TEOR		ALGB	ROC/VEC
	ROC	VEC	ROC	VEC		
DE ₅₀	0,44	0,41	1	1	0,9	5,9
DE ₉₅	0,46	0,44	0,95	1	0,88	5,8
DE ₅₀ **	0,5**	0,5**	0,91**	0,9**	0,89**	6,2**

ROC: rocuronio.- VEC: vecuronio.- DE₅₀₋₉₅: dosis efectiva 50 y 95.- TEOR: dosis equipotencial que teóricamente tendría efectos aditivos.- EXPR: dosis derivada de los cálculos de dosis-respuesta realizados con los componentes.- ALGB: suma algebraica de acuerdo a la fórmula que define el tipo de interacción: $[dr/(DE)r+dv/(DE)v]$, en este caso muy cerca de 1, lo cual se interpreta como una interacción de tipo aditiva.- ROC/VEC: relación de las respectivas potencias.- (**): data de Naguib et al ¹⁰

Redai y Haxby ¹² intentan el cebado recíproco entre dosis paralizantes de VEC y ROC, observando que el primero acelera el efecto del segundo, pero este resultado no es evidente en la secuencia inversa. En dos de nuestros trabajos anteriores, pero con el empleo de cantidades subparalíticas, también hemos estudiado esta situación comprobando que el cebado con ROC acorta lo mismo el tiempo para obtener una relajación del 80% y el necesario para lograr el máximo efecto, sin modificar la profundidad del bloqueo ni la duración clínica ¹⁵, mientras que el VEC, por su parte, modifica significativamente los cuatro parámetros: reduciendo la etapa inicial y el tiempo de comienzo, aumentando la intensidad del bloqueo y alargando su duración ¹, resultados que después fueron corroborados en una investigación posterior ¹³.

Algunos autores ensayando en niños con cardiopatías la mezcla de VEC y ROC reconocen que no pueden demostrar ventajas para la intubación traqueal ni en la estabilidad hemodinámica ⁸, en contraposición a los buenos resultados que para intubar reportan otros ². Por nuestra parte y con la administración de dosis en el rango clínico, utilizadas en forma secuencial y recíproca hemos llegado a resultados que son cualitativamente similares a los observados con el cebado ¹³. Nuestra opinión es de que estas experiencias secuenciales y particularmente las recíprocas podrían permitir identificar al agente activo o responsable del efecto, si es que este es de carácter sinérgico o antagónico.

De manera experimental se ha demostrado que la exposición secuencial de un preparado de hemidiafragma de rata al VEC o ROC, provoca una reducción en la concentración del otro relajante que sería necesaria para producir un bloqueo del 50% (IC₅₀), como dato interesante este resultado se obtiene indiferentemente de la dirección del experimento³.

Algunos años mas tarde Naguib et al ¹⁰ y como parte de un amplio estudio, incluyen la interacción VEC-ROC. En lo fundamental esa investigación y la presente se llevan a cabo siguiendo una sistemática muy similar y tal como nosotros concluyen en que se trata de una interacción de tipo aditivo. No puede ser pasado por alto la extrema semejanza que existe entre las cifras presentadas por estos autores y las nuestras, lo que nos permite enfatizar sobre la validez del método que estamos proponiendo para el cálculo de la potencia de los BNM no

despolarizantes, al menos por ahora, de los que aquí se trata.

Pero los resultados si bien exactamente parecidos en la gran mayoría de los parámetros calculados, otros solo son muy cercanos. Podemos descubrir el origen de las pequeñas diferencias a fin de terminar de convalidar los métodos. En primer lugar, los autores de referencia ¹⁰ utilizan la monitorización neuromuscular mecanográfica en comparación a la electromiográfica empleada por nosotros, ellos emplean un solo estímulo mientras que nosotros utilizamos la primera respuesta a una ráfaga de cuatro. Los investigadores practican la intubación traqueal de sus pacientes sin utilizar BNM antes de dar comienzo a la investigación, pero creemos que el "experimento" propiamente dicho es de tan corta duración que no aparenta ser necesario arriesgarlos a una maniobra que en tales condiciones pudiera ser traumática. En la referencia se utilizan dosis de 20, 30 y 40 $\mu\text{g.Kg}^{-1}$ de vecuronio y 100, 200, 300 y 350 $\mu\text{g.Kg}^{-1}$ de rocuronio, en comparación con 10, 20 y 30 y 50, 100 y 200 respectivamente empleadas en la presente investigación. El diseño de nuestras dosis estuvo basado en alejarnos lo más posible de los supuestos valores de la DE₉₅ que tanto ellos como nosotros debíamos conocer previamente de la literatura, lo que a todas luces es una conducta sana para este tipo de cálculos. Como acabamos de ver, aquellos autores elaboran cuatro puntos para construir la curva correspondiente al ROC y sólo tres para la del VEC, en cambio nuestro número es igual para los dos cálculos. También difieren los tamaños de los mencionados subgrupos, donde n= 8 para aquellos, mientras que n= 15 en los nuestros. Diferencias adicionales se pueden detectar en la segunda parte de la investigación, donde los investigadores usan la suma de 1, 0,5 y 0,25 x DE₅₀ de cada droga en comparación con 0,2, 0,3 y 0,4 x DE₅₀ empleados por nosotros, las cuales escogimos para evitar que, aunque teóricamente, un bloqueo pudiera alcanzar el 100%, tan poco recomendado para estos propósitos según nuestro parecer.

Pero la diferencia medular consiste en los métodos para establecer la potencia, la relación dosis-respuesta. Naguib et al¹⁰ toman los valores porcentuales de la depresión de la fuerza muscular y lo transforman en probits, planteándolos frente a la transformación logarítmica de las dosis y ayudados por un programa computado comparan las líneas de regresión usando

análisis de covarianza. Nuestro método alterno modificado y adaptado para ser utilizado en forma casi tutorial se basa, como ya adelantamos, en que el promedio de los valores calculados para la inclinación de la curva (62 estudios sobre once drogas) para la relación log-dosis / logit efecto ha sido reportado como 4,75⁶. Ninguna de aquellas transformaciones en la "data" es necesaria para realizar nuestros cálculos y basta con obtener las DE_{50 y 95}, como en el presente caso, de cada paciente, para que al final los valores elementales necesarios para una comparación estadística general puedan promediarse. Estas operaciones esencialmente menos complicadas pueden plantearse en una hoja de cálculo corriente (Excel) y dejar los espacios suficientes para incluir las cifras correspondientes a cada paciente. Nosotros utilizamos 45 espacios, pero si la muestra fuese más pequeña, simplemente borramos las casillas excedentes.

Habitualmente, los investigadores⁹ utilizan una transformación previa de las dosis en logaritmos y del efecto en probits para construir la curva de dosis-respuesta, echando mano del tradicional método de Litchfield y Wilcoxon⁷ que resuelve la determinación de las DE's cuando, en la mayoría de las veces se ha utilizado la técnica de un solo tamaño de dosis administrado a un limitado número de grupos. En ocasiones, los valores del efecto se transforman en logits⁶ y todavía otros lo transforman en arco-seno⁴. Como es fácil deducir, ninguno de estos métodos puede competir con la simplicidad y aparente exactitud del alterno que hemos modificado con estos propósitos específicos.

En este orden de ideas nuestros valores guardan excelente correlación con los propuestos por otros autores, no solo con los de Naguib et al¹⁰ (Tabla 2), sino también con otros provenientes de diferentes formas de cálculo. Por ejemplo, la DE₅₀ para el VEC propuesta por Gibson et al (4) utilizando arco-seno es de 23,1 µg.Kg⁻¹ vs 24,3 µg.Kg⁻¹ que nosotros hemos obtenido (Tabla 1) y la DE₅₀ para ROC ofrecida por Kim et al⁵ es de 136,4 µg.Kg⁻¹ resultado de una transformación log/probit en comparación con 143 que obtuvimos en el presente trabajo.

En cuanto a las causas u orígenes de que esta interacción entre VEC y ROC sea precisamente de tipo aditivo, sería muy difícil de establecer basándose únicamente en las evidencias que proporcionan esta clase de trabajos clínicos. Pero debemos ir más allá, porque no todo tipo de trabajo experimental puede resolver las dudas. Por ejemplo, la metodología seguida por Golparini et al³ resulta esencialmente similar a la de Naguib et al¹⁰ y a la presente, sólo que aquella se realizó in vitro y las otras dos son trabajos clínicos y lo peor termina en que los resultados no son coincidentes (potenciación vs aditividad), es decir, existen dificultades para trasladar este tipo conclusiones del animal al humano. Naguib et al¹⁰ admite que la combinación de BNM estructuralmente similares produce respuestas aditivas en el humano, como en el presente caso del VEC y ROC ambos aminoesteroides. Sin embargo esta hipótesis se debilita después de los hallazgos de Kim et al⁵ quienes con una

metodología exactamente parecida a la anterior arriban a la conclusión de que la combinación de cisatracurio y mivacurio, ambos isoquinolínicos es sinérgica. Los argumentos de que el signo de la interacción estaría dado por una supuesta mayor o menor actividad o afinidad por algún tipo de receptor (pre o post sináptico) se ha esgrimido desde hace mucho tiempo y se repite en la actualidad^{5,10} pero nunca ha sido comprobada y / o reproducida en condiciones experimentales adecuadas (investigaciones intracelulares o moleculares).

En conclusión: la determinación de la relación dosis-respuesta puede hacerse por un método alterno que basándose en la adaptación de la ecuación de Hill y tomando en cuenta que los valores de la inclinación de la curva se encuentran dentro de un rango, este promedio puede ser utilizado para completar los cálculos. La determinación del tipo de interacción que corresponde a la combinación VEC-ROC puede hacerse de este modo con extrema facilidad y los resultados comparativos, cuantitativos y cualitativos, avalan la metodología propuesta.

REFERENCIAS

1. Contreras G, Steinberg D, Chalita J: Priming rocuronium. *12th World Congr Anaesthesiol.* Abs. P1.3.05, pp 21, 2000.
2. England AJ, Margaron MP, Feldman SA: Tracheal intubation conditions after one minute: rocuronium and vecuronium, alone and in combination. *Anaesthesia*, **52**: 336-40, 1997.
3. Golparini M, Ohta Y, Nagashima H, Goldiner PL, Foldes FF: Org9426 potentiates neuromuscular blocking effects of other nondepolarizing muscle relaxants in rats. *Anesth Analg.*, **70**: S.131, 1990.
4. Gibson FM, Mirakhor RK, Clarke RSJ, Lavery GG: Comparison of cumulative and single bolus dose techniques for determining the potency of vecuronium. *Br J Anaesth.*, **57**: 1060-2, 1985.
5. Kim KS, Chun YS, Chon SU, Suh JK: Neuromuscular interaction between cisatracurium and mivacurium, atracurium, vecuronium or rocuronium administered in combination. *Anaesthesia*, **53**: 872-8, 1998.
6. Kopman AF, Klewicka M, Neuman GG: An alternate method for estimating the dose-response relationship of neuromuscular blocking drugs. *Anesth Analg.*, **90**: 1191-7, 2000.
7. Litchfield JT, Wilcoxon F: A simplified method of evaluating dose-effect experiments. *J Pharmacol Exp Ther.*, **53**: 99-113, 1949.
8. Makhija N, Kiran U, Saxena N, Chaudhry M: Haemodynamic effect and intubating conditions following rocuronium and its combination with vecuronium or pancuronium in elective paediatric cardiac patients. *Anesth Analg.*, **92**: S.58, 2001.
9. Meretoja OA, Wirtavuori K: Two-dose technique to create an individual dose-response curve for atracurium. *Anesthesiology*, **70**: 732-36, 1989.
10. Naguib M, Samarkandi AH, Bakhamees HS, Magboul MA, El-Bakry AK: Comparative potency of steroidal neuromuscular blocking drugs and isobolographic analysis of the interaction between rocuronium and other aminosteroids. *Br J Anaesth.*, **75**: 37-42, 1995.

11. Pühringer FK, Helms M, Loeckinger A, Kleinsasser A, Boehler M: Vecuronium priming of 300 µg rocuronium provides early endotracheal intubation and a short duration of action. *Anesth Analg.*, **90**: S.457, 2000.
12. Redai I, Haxby E: Priming, rocuronium and mivacurium. *Anaesthetic Pharmacol Rev.*, 3: 209-11, 1995.
13. Steinberg D: Interacción entre rocuronio y vecuronio. *Rev Col Anest.*, **30**: 45-52, 2002.
14. Steinberg D, Andrade P: Rocuronio: relación dosis-efecto. Adaptación de un nuevo método para calcularla. *Rev Venez Anest.*, **7**: 321 (res. 23), 2002
15. Steinberg D, Chalita J: Efecto del cebado con otros relajantes sobre el vecuronio. *Rev Venez Anest.*, **4** (sup 1): S.107-S.114, 1999.
16. Steinberg D, Chalita J: Interacción entre vecuronio y atracurio: un modelo para su estudio global. *Rev Col Anest.*, **27**: 97-102, 1999.
17. Viby-Mogensen J, Engbaek J, Erikson LI, Gramstad L, Jensen E, Jensen FS, Koscielniak-Nielsen Z, Skovgaard LT, Ostergaard D: Good clinical research practice (GCRP) in pharmacodynamic studies of neuromuscular blocking agents. *Acta Anaesthesiol Scand.*, **40**: 59-74, 1996.
18. Wright PM, Hart P, Lau M, Sharma M, Gruenke L, Fisher DM: Cumulative characteristics of atracurium and vecuronium: a simultaneous clinical and pharmacokinetic study. *Anesthesiology*, **81**: 59-68, 1994.

Correspondencia: Dr. David Steinberg. Av. Principal de Los Naranjos esd. Maliayo, Apt. 10-C Los Naranjos - El Hatillo Caracas - Venezuela Tlf. (58) (212) 9856949 Fax: (58) (212) 5743376
Correo electrónico: dsteinberg@cantv.net