

ARTÍCULO ORIGINAL

Relajantes musculares: Periodo de comienzo bifásico. Vecuronio: Bolo y Cebado*

David Steinberg MD**

RESUMEN

Objetivos: Analizar la instalación del bloqueo neuromuscular del vecuronio utilizando otras perspectivas relacionadas con el tiempo de comienzo (onset time). Se estudia comparativamente su velocidad después de administrarlo como bolo o cebado, con el diseño de parámetros apropiados.

Material y Métodos: Dos grupos de adultos anestesiados con agentes endovenosos y óxido nítrico recibieron $40 \mu\text{g.Kg}^{-1}$ de vecuronio, como bolo ($n=38$) ó cebado: $10 + 30 \mu\text{g.Kg}^{-1}$ ($n=34$), con 3 minutos de intervalo. Usando electromiografía se determinó el máximo efecto y el tiempo para lograr 80% y el máximo bloqueo. La velocidad fue estimada por la relación del efecto fraccionado y el tiempo, como % / segundo, durante las fases inicial, final y global del período de comienzo. La rapidez fue calculada como SEGUNDOS / %, durante las mismas etapas.

Resultados: El cebado acorta estadísticamente el tiempo para lograr el efecto parcial (80%) y final. También incrementa la velocidad y rapidez inicial (0,31 y 0,49 %/sec y 3,4 y 2,5 SEG/%, bolo vs cebado).

Conclusiones: El empleo de la técnica del cebado acorta significativamente tanto, el tiempo para alcanzar un efecto parcial como el máximo bloqueo. Definidos los términos velocidad y rapidez, se comprueba que durante la instalación de la relajación, el inicio es de 4 a 7 veces más veloz que al final (bifásico) y es estadísticamente más veloz con el cebado. La fase final es tan lenta que no puede ser modificada por el cebado. En vista al tipo de resultados obtenidos, se discute sobre la posibilidad de proceder con la intubación traqueal, sin esperar por el lento efecto final. Se especulan sobre algunas posibilidades para explicar estos hallazgos.

Palabras Clave: Relajantes musculares, tiempo de comienzo, cebado, velocidad de acción, vecuronio.

SUMMARY

Objective: The aim of this trial is to analyze the development of neuromuscular block of vecuronium from a different perspective of the onset time. Speed of action is comparatively studied after bolus or primed administration, using properly designed parameters.

Materials & Methods: Two groups of adults anesthetized with intravenous agents and nitrous oxide, received $40 \mu\text{g.Kg}^{-1}$ vecuronium, either by bolus ($n=38$) or priming: $10 + 30 \mu\text{g.Kg}^{-1}$ ($n=34$) 3 minutes apart. By electromyography, maximal effect and time to 80% and maximum block were assessed. Speed was estimated as the ratio between fractional block and time, as % / sec, during initial, final and global phases of onset time. Rapidity was considered as SEG / % ratio during the same periods.

Results: Time to 80% and final blockade were statistically shortened by priming. Initial speed and rapidity were significantly increased by priming (0,31 and 0,49 %/sec and 3,4 and 2,5 SEC/% for bolus and priming respectively).

* Presentado en parte en el 78th Clinical and Scientific Congress International Anesthesia Research Society Anesth Analg 2004; 98: A1037.

** Doctor en Ciencias Médicas. Departamento de Anestesia Hospital Clinicas Caracas-Venezuela.
Recibido para publicación abril 5 de 2005. Aceptado para publicación mayo 18 de 2005.
E-mail: steinberg@telcel.net.ve

Conclusions: Time to reach partial and final block were significantly shortened by priming technique. Newly defined and properly terms and parameters shows that initial phase of onset time is 4 to 7 times faster than final (biphasic) during development of neuromuscular block. Final period is so slow that couldn't be accelerate by priming. The possibility is discussed to proceed with tracheal intubation instead of waiting for a final and very slow maximal effect. Speculations are made on possible explanation of these findings.

Key words: Muscle relaxants, onset time, priming, speed of action, vecuronium.

INTRODUCCIÓN

Cuando inicialmente se mencionaron las variaciones de velocidad durante el comienzo de acción del rocuronio, se hizo en base a una data que no reflejaba originalmente ese hecho ni podía servir de base a tal aseveración. Es a partir de cálculos simples pero específicos, como recientemente hemos podido definir estos cambios que tienen lugar durante el periodo inicial¹. Otros autores han tratado de describir estos fenómenos y se refieren a ellos como un "comienzo bifásico", pero tampoco profundizan en una apropiada descripción ni comprobación, sino que en su lugar aseguran que diferentes relajantes musculares no despolarizantes (RMND), como el vecuronio (VEC) mostrarían una depresión de la contracción muscular en forma más gradual². Gran parte de esta situación se debe a la extrema confusión de los términos que se emplean para la definición del tiempo de comienzo (onset time). Cuando por ejemplo, se asegura que un agente es rápido o lento esta característica no puede describirse con unidades de tiempo, como se suele hacer, pues aquellas se refieren a velocidad y no a un periodo determinado.

El cebado (priming) es una técnica para la administración de los RMND que tiene por objetivo fundamental acortar el tiempo de comienzo. El actual abandono de este tipo de práctica, en nuestra opinión, se debe en mayor grado a la aparición de drogas más "rápidas" que a la ineficacia en lograr su fin. Con las descripciones del cebado se cometen igualmente una serie de abusos, como por ejemplo, aquel por el cual se asegura que acelera el efecto de los RMND y a cambio sólo se ofrecen tiempos comparativos de comienzo. De manera que aquí también se confunden los términos referentes a velocidad con las simples medidas de tiempo. Anteriormente ya hemos tenido la oportunidad para demostrar, a través de los parámetros adecuados, que el cebado de rocuronio, no sólo acorta el tiempo para alcanzar un bloqueo parcial o final, sino que en realidad incrementa su velocidad de acción³, en el más estricto sentido de la palabra.

Sin embargo debemos reconocer que en términos de comienzo de acción y a dosis equivalentes,

el tiempo del rocuronio es más breve que el de VEC⁴. Existen diferencias básicas estructurales entre ambas drogas y tanto los principios en los cuales se fundamenta, como sus características clínicas son diferentes. Por otra parte, el cebado incidiendo exclusivamente en las propiedades que gobiernan el inicio de acción, pudiera igualmente introducir modificaciones propias en este particular período de otro agente.

El objeto del presente ensayo es el de establecer si el periodo de comienzo del VEC también es bifásico y si la administración del relajante por la técnica del cebado añade algún tipo de modificación a tal comportamiento. Adicionalmente queremos aprovechar la oportunidad para que estas consideraciones puedan traer el orden que se hace necesario para expresar con propiedad la nomenclatura de este período.

MATERIAL Y MÉTODOS

Después de otorgar su consentimiento institucional firmado 72 pacientes adultos de ambos sexos y propuestos para procedimientos electivos, fueron asignados aleatoriamente para recibir VEC como el RMND indicado durante su anestesia. Ninguno presentaba signos ó síntomas de afecciones intercurrentes distintas al motivo de su intervención, ni se encontraban bajo tratamiento médico con medicamentos conocidos a sospechosos de interactuar con la función neuromuscular, los agentes anestésicos ó el relajante muscular.

La investigación propiamente dicha tuvo lugar durante la inducción y con anterioridad a cualquier manipulación quirúrgica. Aquella se llevó a cabo después de una sedación preanestésica (midazolam $d \cdot 0,3 \text{ mg} \cdot \text{Kg}^{-1}$) y durante la cual se utilizaron agentes endovenosos (cantidades suficientes de hipnóticos y opiáceos) y ventilación con una mezcla de oxígeno (40%) y oxido nitroso, suficientes para mantener un plano adecuado de anestesia en el transcurso del período de estudio. Todos fueron monitoreados con mediciones continuas de la presión arterial no invasiva, frecuencia cardíaca (dos orígenes), electrocardiograma (tres derivaciones), oximetría y pletismografía de pulso. En gases

espirados se determinaron la concentración del agente inhalatorio, anhídrido carbónico y la capnografía (Equipos Merlin HP® y RGM Ohmeda®, USA). La profundidad de la hipnosis fue determinada por el análisis biespectral del electroencefalograma frontal (BIS, Aspect® USA). Junto a las cifras controles, los valores de estos parámetros fueron almacenados en memoria y durante la anestesia se emplearon procedimientos y esfuerzos farmacológicos para mantenerlos en los rangos previos (máquinas Siemens®, Suecia y Ohmeda® USA).

La función neuromuscular fue monitoreada por electromiografía (Monitor NM 221, Relaxograph, Datex®, Finlandia) y a tal efecto se utilizó una estimulación a nivel del nervio cubital en la muñeca con una ráfaga de cuatro estímulos (tren de cuatro), recogiendo el potencial compuesto de las respuestas en los músculos de la región hipotenar. Una vez estable el plano anestésico, se calibró el equipo y los pacientes fueron asignados aleatoriamente para recibir 40 $\mu\text{g}\cdot\text{Kg}^{-1}$ de VEC, bien como Bolo (BOL) (n= 38) ó en forma de cebado (CEB) (n= 34), administrado en dos fracciones: 10 y 30 $\mu\text{g}\cdot\text{Kg}^{-1}$, con un período de espera de tres minutos. La inyección, en un mismo volumen, tuvo lugar en un lapso de 5 segundos en una venoclisis completamente abierta.

Las modificaciones porcentuales de la primera respuesta, en comparación con la ráfaga inicial, se tomaron en cuenta para los cálculos. Se determinaron: el tiempo en segundos necesarios para obtener un bloqueo del 80% a partir del final de la inyección total de la dosis asignada y el máximo efecto, hasta lograr este último en las mismas unidades y desde el mismo punto de partida. El máximo efecto fue considerado como la mayor depresión porcentual (%) de la primera respuesta.

La *velocidad de acción* (VA) fue calculada como la relación fraccionada del tiempo y el bloqueo. Se expresa en %/segundos (%/seg) y segundos/% (SEG/%), durante el período *inicial*, desde el final de la inyección hasta el 80% de bloqueo, *final* entre el 80% y el máximo efecto y *global*, desde la inyección hasta lograr el máximo bloqueo. La expresión SEG/% también puede ser considerada etimológicamente como la *velocidad* propiamente dicha, en tanto que %/seg lo sería como *rapidez*.

Los resultados se expresan como promedios \pm una desviación estándar y fueron comparados estadísticamente con la prueba T, análisis de varianza y prueba de Student, Neuman, Keuls y diferencia estadística entre proporciones, considerándose $p < 0.05$ como nivel de significancia.

RESULTADOS

Las características antropométricas de ambos grupos fueron bastante homogéneas y entre ellas no se presentaron diferencias significativas ($p = 0.998$ y $p = 0.435$) (Tabla No. 1). Cinco pacientes del grupo BOL y 4 del grupo CEB, no alcanzaron 80% de bloqueo y no participan para los cálculos de las velocidades inicial y final.

Tabla No.1. Características antropométricas

.grupo	EDAD (años)	SEXO (M/F)	PESO (Kgs)
BOLO	45,07 \pm 13,96	M= 7/F= 31	64,92 \pm 12,37
CEBADO	45,08 \pm 15,98	M= 9/F=25	62,88 \pm 10,81

Promedios \pm una desviación estándar.- (M): masculino.- (F): femenino.- (Kgs): kilogramos

No se observaron diferencias significativas entre ambos grupos BOL y CEB en el bloqueo final producido por la dosis de VEC administrada. Al emplear la técnica del cebado se acortó estadísticamente el tiempo necesario para lograr, tanto el efecto parcial del 80% como el bloqueo final (Tabla No. 2).

Tabla No. 2. Efectos farmacodinámicos

.grupo	80%	MAX	Comienzo
BOLO	273 \pm 68	88,8 \pm 8	430,1 \pm 97
CEBADO	206,2 \pm 74	88,1 \pm 7	315,1 \pm 75
.significancia	.p= 0.0001	.p= 0,716	.p= 0.0001

Promedios \pm una desviación estándar.- (80%): tiempo en segundos para alcanzar un bloqueo del 80%.- (MAX): máximo efecto en %.- (comienzo): período de comienzo en segundos, desde el final de la inyección de la dosis total, hasta el máximo efecto.- (significancia): significación estadística, valor de p.-

Los cálculos de VA demuestran que, en ambos casos, BOL y CEB, el comienzo de acción de este relajante se instala con diferente velocidad y rapidez: un período inicial que es más rápido que el final (*comienzo bifásico*), dependiendo de la técnica de administración. La velocidad global es intermedia y fue calculada para cada paciente, no se trata simplemente de un promedio entre los periodos inicial y final. En el grupo BOL, tanto la velocidad como la rapidez iniciales resultaron 4,83 \pm 2,94 y 3,46 \pm 1,89 veces SEG/% y %/seg mayores que las finales. Entre los pacientes que recibieron el relajante como cebado, la rapidez inicial fue 7,18 \pm 6,51 veces %/seg mayor que la final y la velocidad 6,23 \pm 5,87 veces mayor, en el mismo sentido. Sin embargo estas diferencias entre BOL y CEB no resultaron significativas desde el punto de vista esta-

Tabla No. 3. Parámetros de Velocidad y Rapidez

	.inicial?	.final?	.global?	.inicial?	.final?	.global?
BOLO	3,41±0,86	16,21±11	4,87±1	0,31±0,1	0.089±0.05	0,21±0,06
CEBADO	2,57±0,93	17±23	3,61±0,9	0,49±0,2	0.096±0.05	0,029±0,09
	.p=0.0001	.p=0.842	.p=0.0001	.p=0.0001	.p=0.592	.p=0.0001

Promedios ± una desviación estándar.- (c&): velocidad= SEG/%.- (e&): rapidez= %/seg

dístico ($p= 0.865$ y $p= 0.651$, respectivamente). El empleo de la técnica del cebado imprime una rapidez inicial muy significativamente mayor que la final. Curiosamente, esta última es comparativamente tan lenta que no se detectan diferencias significativas entre BOL y CEB. En general y por los valores de la velocidad global, esta resulta estadísticamente mayor como consecuencia del cebado (Tabla 3).

Una vez terminado el estudio se procedió a calcular su potencia. Para una muestra de BOL $n= 33$ y CEB $n= 30$, una diferencia de tiempo para alcanzar un 80% de bloqueo de 0,254, siendo $\pm= 0.05$ y una desviación estándar de 0.2, la potencia resultó ser 0.998.

DISCUSIÓN

El anterior estudio pormenorizado del período de comienzo sugiere que el empleo del relajante por la técnica del cebado, acorta significativamente el tiempo para alcanzar, tanto un bloqueo parcial importante como su efecto final. Al mismo tiempo demuestra que con ese método de administración, la velocidad y rapidez con las cuales tiene lugar la instalación el efecto, se acelera significativamente. El tipo de metodología utilizado en el presente estudio permite distinguir la falta de uniformidad durante el período de comienzo, siendo que se hace evidente una fase inicial rápida y una final, entre 4 y 7 veces más lenta. Ante este extremo enlentecimiento, la administración fraccionada en forma de cebado no puede hacer la diferencia.

Con frecuencia los autores se expresan en algunas formas peculiares. Hay quienes aseguran que si bien “el VEC puede utilizarse para facilitar la intubación, su comienzo de acción es relativamente *lento*....”⁵ pero todo lo que hacen es estudiar el tiempo de comienzo. Por el contrario otros empiezan por comentar que un “*rápido* comienzo de acción facilitaría la intubación”^{6,7}, pero ambos sólo se refieren al período de comienzo. (onset time). Sin embargo, resulta que tanto rápido como lento se refieren a velocidad y esta a su vez es una magnitud derivada, una magnitud vectorial que se mide

por la relación entre el desplazamiento y el tiempo. La rapidez, por su parte, bien puede representar una escala en la relación distancia – tiempo¹. Mal pueden entonces medirse en segundos y peor aún en minutos, como lo hacen.

Nos hemos propuesto crear una evaluación de esa relación que acabamos de mencionar y con ellas definir apropiadamente los términos. También es posible con ellos poner de relieve algunas propiedades del período de comienzo, antes mal e inadecuadamente descritas y que finalmente, una vez corregidas puedan tener igualmente aplicación en la farmacología clínica de la anestesia^{1,3}. De esta manera, cuando diseñamos el índice o relación entre el bloqueo fraccional y el tiempo en el cual este se produce (dos magnitudes) estamos refiriéndonos a *rapidez*: fracción ó % de efecto que tiene lugar por unidad de tiempo en segundos (%/seg). En el otro caso, nos referimos a *velocidad* como el tiempo necesario para que se establezca cada unidad de efecto (SEG/%).

Estos simples cálculos ya nos han permitido establecer un cierto orden en la terminología. Al propio tiempo y lo que pudiera ser más importante: describir que el período de comienzo no es uniforme, como acabamos de ver en el caso de VEC. Característica que comparte con el rocuronio¹. Hemos podido describir que durante el cebado esa velocidad y rapidez se incrementan con ambos relajantes³. También nos ha servido para demostrar la menor consistencia del parámetro tiempo de comienzo en comparación con la velocidad de acción ($R^2 0.926$, $p=0.008$) cuando ambas se correlacionan con la concentración molar del rocuronio⁸.

Un hallazgo interesante se pone nuevamente de manifiesto como característica de este comienzo *bifásico* que venimos describiendo y es que la fase final es notablemente lenta, una constante para los dos relajantes estudiados y que no se modifica por el cebado³. En consecuencia, pasado el 80% del efecto provocado por la dosis administrada, el lapso siguiente se tomará al menos cinco veces más de tiempo hasta llegar a su bloqueo final. En consecuencia, podrían surgir dudas sobre la conveniencia de seguir esperando ese largo período

para finalmente y por ejemplo practicar la intubación traqueal.

Podemos hacer las siguientes consideraciones al respecto. Si tomamos las cifras de Donati, Meistelman y Plaud⁹, tenemos que con $40 \mu\text{g}\cdot\text{Kg}^{-1}$ de VEC, la dosis empleadas en esta investigación y en las condiciones como esos autores trabajan, producen su máximo bloqueo en los músculos laríngeos en 198 segundos, mientras que en los músculos de la mano se tardan 335 segundos. Estos hallazgos concuerdan de algún modo con nuestros resultados, según los cuales se tomaría cinco veces más tiempo esperar por una parálisis total que intentar la intubación en aquella etapa temprana (*fase inicial*). Además, para este momento ya se ha producido cierto grado de reversión en la relajación de las cuerdas vocales. Estos lapsos, que aún pudieran parecer una larga espera, se refieren a la dosis subparalítica que estamos estudiando, pero que sería proporcionalmente más rápida cuando se emplean las dosis habituales de intubación ($2 \times \text{DE}_{95}$).

Se ha determinado que para los estudios donde se involucra el tiempo de comienzo, deben utilizarse dosis que produzcan menos del 100% de depresión de la contracción muscular¹⁰. Para la realización del presente estudio los dos grupos recibieron cantidades equipotenciales de VEC ($1,66 \pm 0,05 \times \text{DE}_{50}$ vs $1,64 \pm 0,05 \times \text{DE}_{50}$, $p = 0,232$) de acuerdo a nuestras determinaciones previas sobre la potencia de este relajante¹¹, las cuales como vimos resultaron ser subparalíticas y por lo tanto llenan el requisito.

En otro aspecto de la misma idea, cuando se emplean las grandes dosis habituales de intubación, el tiempo de comienzo se hace dosis – dependiente. En cambio, después cantidades menores la “rapidez” es independiente de la dosis. Estos conceptos vienen al caso pues incrementar la dosis podría resolver el problema de la lentitud, en lugar del cebado. Sin embargo, el asunto tiene un límite ya que una vez excedida la cantidad de VEC administrada a más de $3 \times \text{DE}_{95}$ deja de ser efectiva^{12, 13}.

La presente investigación clínica no pretende recomendar el uso de la técnica del cebado, sólo demuestra con hechos sus resultados. En el pasado grandes entusiastas analizaban y recomendaban el método^{5, 6, 7}, mientras otros se quejaban de sus efectos colaterales y la poca eficacia en mejorar las condiciones de intubación¹⁴. Para algunos siempre funciona y para otros jamás provoca el efecto deseado¹⁵. Donati¹⁶, parece haber dictado sentencia en este juicio: “la técnica indudablemente trabaja, proporciona una *aceleración* marginal del tiempo de comienzo”. Pero de igual modo y de acuer-

do a este veredicto, cada uno de nosotros podría ser su juez. Para no ir muy lejos tomemos los presentes resultados, el bloqueo final se logra 115 segundos (casi 2 minutos) antes si utilizamos el cebado, y que representa más del 26% antes que con el bolo. Cabría preguntarnos si en las tensas y peligrosas condiciones en las cuales nos encontramos durante la inducción y antes de intubar, si haríamos algo por ahorrarnos 2 minutos. No se debe dejar de pensar que para esta experiencia sólo se utilizó $1,6 \times \text{DE}_{50}$, algo así como $0,88 \times \text{DE}_{95}$, según nuestra propia valoración¹¹, mientras que habitualmente se sugieren el uso de 2,27 veces más relajante. Como funcionaría entonces?

Derivar de este elemental ensayo una explicación sobre los mecanismos básicos responsables de estos cambios de velocidad en el transcurso de la instalación del bloqueo neuromuscular, nos parece temerario. Pero tampoco podemos dejar que se convierta en un obstáculo insalvable que nos inhiba de hacer consideraciones al respecto. En base a ciertos principios farmacocinéticos, se sabe que en el caso de los potentes relajantes musculares, su primera aparición en la hendidura sináptica pareciera estar ligada a la asociación precoz de estas moléculas con el receptor y consecuentemente con un enlentecimiento en el incremento de la concentración. De esta manera también se resta velocidad al inicio del efecto¹⁷. Hasta aquí el mecanismo podría explicar el cuadro clínico que hemos descrito. Pero en el caso de agentes con menor potencia (rocuronio, por ejemplo), sus moléculas aparecen en tal cantidad que la concentración de la droga libre se ve muy poco afectada por la asociación con el receptor. En estas condiciones no se podría explicar ninguna lentitud secundaria.

Las simulaciones de Nigrovic y Banoub¹⁸, de difícil “digestión” para nosotros como clínicos, incluyen sin embargo algunas descripciones que podemos tomar en préstamo para la presente circunstancia. Según estos autores, es la inclinación de la curva concentración-respuesta³ quien determina la rapidez con la cual progresa el bloqueo a medida que se incrementa la concentración en la biofase. El máximo que esta puede alcanzar depende de varios factores: la dosis, las propiedades farmacocinéticas, del flujo plasmático y el volumen del espacio intersticial. Pero ocurre que todas las moléculas de los relajantes son compuestos hidrofílicos cuyos cationes tienen menos de 1000 de peso molecular y esto los hace fácilmente difusibles. Por todo lo cual es de esperar que la concentración aumente en la biofase con una velocidad comparable para todos ellos. Pero esto no fue lo que mostraron nuestros resultados.

Un hecho que siempre nos ha llamado la atención está relacionado con la escasa cantidad de relajante necesaria para provocar un primer efecto. Como ejemplo, en el presente caso, sólo $10 \mu\text{g} \cdot \text{Kg}^{-1}$ de VEC al producir $7,82 \pm 4,9\%$ de bloqueo en tres minutos, tuvieron la capacidad de bloquear más del 70% de los receptores (margen de seguridad) (dato no mostrado en los resultados). Fueron necesarios tres veces más droga para que aún en tales condiciones, no alcanzar siquiera el 90% de receptores bloqueados. Es decir, 300% más de relajante y sólo 20% más ocupación de receptores. Una desproporción!!

Si las propiedades de la droga y de su farmacocinética no lo explican, entonces podrían ser los receptores. Son todos iguales? No nos referimos a diferencias anatómicas, bien pueden ser fisiológicas o mejor farmacológicas. Recientemente hemos propuesto algo en ese sentido¹⁹. Los primeros 70% parecen bloquearse muy fácilmente, al menos con poca droga. A propósito en la presente experiencia, hasta más del 80% lo siguen haciendo con gran rapidez. Los siguientes 10% con lentitud, hasta llegar al bloqueo completo de la transmisión. Y cosa muy curiosa, el último 10% no pareciera bloquearse nunca, no importa cuanto relajante haya en exceso.

Si lo que estamos proponiendo es un cambio farmacodinámico, podemos ofrecer dos ejemplos: 1) las especificidades de asociación con las moléculas no son iguales para los receptores pre y postsinápticos y 2) la sensibilidad general de los receptores no es uniforme ni estable en el tiempo (fenó-

meno conocido como noestacionario, la fase II de la succinilcolina es un ejemplo). Para ilustrar lo que estamos explicando, nótese que las concentraciones plasmáticas de atracurio responsables de diferentes efectos, son siempre las mismas, no importa la dosis (fenómeno estacionario). A su vez, las concentraciones correspondientes de VEC, cambian con la dosis (fenómeno noestacionario). Como es lógico suponer y entre otras cosas, un comportamiento de esta naturaleza predispone a la acumulación²⁰. Según algunos investigadores, este mismo fenómeno sería responsable de los cambios de sensibilidad en presencia de enflurano¹⁷. En fin, se trataría de un cambio farmacodinámico que tiene lugar en el receptor.

En *conclusión*: dadas las condiciones clínicas de la presente investigación, el empleo de la técnica del cebado para administrar la dosis utilizada de VEC, acorta significativamente tanto el tiempo para alcanzar un primer efecto parcial (80%), como también el final. Definidos los términos que denotan velocidad y rapidez de comienzo, se comprueba que la fase inicial de estas dos propiedades son de 4 a 7 veces más veloces que durante la etapa final de instalación de la relajación. Esta aceleración es estadísticamente mayor como consecuencia de utilizar el cebado. La fase final es tan lenta que no puede ser modificada por el cebado. En vista a los presentes resultados, se discute sobre la posibilidad de proceder con la intubación traqueal, sin esperar por el retrasado efecto final. Se especulan sobre algunas posibilidades para explicar estos hallazgos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Steinberg D: Rocuronio: ¿tiempo de comienzo o velocidad de acción? Rev Esp Anestesiol Reanim 2004; 51: 373 - 377
2. Booi LHDJ, Knape HTA: The neuromuscular blocking effect of Org 9426. A new intermediately-acting steroidal non-depolarizing muscle relaxant in man. Anaesthesia 1991; 46: 341 - 343
3. Steinberg D: Priming rocuronium reduces onset time and increases speed of action. Eur J Anaesth 2003; 20 (supp 30): A470
4. Mayer M, Doenicke A, Hofman A, Peter K: Onset and recovery of rocuronium and vecuronium under enflurane anaesthesia. Br J Anaesth 1992; 69: 511 - 512
5. Taboada JA, Rupp SM, Millewr RD: Refining the priming principle during rapid-sequence induction anesthesia. Anesthesiology 1986; 64: 243 - 247
6. Huemer G, Schwarz S, Gilly H, Weindlmayr-G M, Plainer B, Lackner F: Pharmacodynamics, pharmacokinetics, and intubation conditions after priming with three different doses of vecuronium. Anesth Analg 1995; 80: 538 - 542
7. Schwarz S, Illias W, Lackner F, Mayhofer O, Foldes FF: Rapid tracheal intubation with vecuronium: the priming principle. Anesthesiology 1985; 62: 388 - 391
8. Steinberg D, Steinberg GH: Rocuronium: correlation between fractional molar concentration, onset time and maximal blockade. Anesth Analg 2005; 100: S423
9. Donati F, Meistelman C, Plaud B: Vecuronium neuromuscular blockade at the adductor muscles of the larynx and adductor pollicis. Anesthesiology 1991; 74: 833 - 837
10. Kopman AF: Potency and onset of action of neuromuscular blocking drugs. Anesth Analg 1995; 80: 1249-1250
11. Steinberg D: Estudio de la relación dosis-efecto por la modificación de un método alterno: el caso del vecuronio. Rev Venez Anestesiol 2003; 8: 96 - 101
12. Kaufman JA, Dubois MY, Chen JC, Lea DE: Pharmacodynamic effects of vecuronium: a dose response study. J Clin Anesth 1989; 1: 434 - 439

13. Casson WR, Jones RM: Vecuronium induced neuromuscular blockade. The effect of increasing dose on speed of onset. *Anaesthesia* 1986; 41: 354 - 357
14. Sosis M, Stiner A, Larijani GE, Marr T: An evaluation of priming with vecuronium. *Br J Anaesth* 1987; 59: 1236-1239
15. Mirakhur RK, Naguib M: Accelerated onset of rocuronium. *Can J Anaesth* 1995; 42: 447 - 448
16. Donati F: Onset of action of relaxants. *Can J Anaesth* 1988; 35: S52 - S58
17. Shanks CA: The pharmacokinetics of onset and offset of neuromuscular block. *Anaesth Pharmacol Rev* 1993; 1: 20 - 33
18. Nigrovic V, Banoub M: Onset of the non depolarizing neuromuscular block in humans: quantitative aspects. *Anesth Analg* 1993; 76: 85 - 91
19. Steinberg D, Steinberg GH: Rocuronium biphasic speed of onset characterization: two different phenomena? *Anesth Analg* 2005; 100: S422
20. Wright C PM, Hart P, Lau M, Sharma M, Gruenke L, Fisher D: Cumulative characteristics of atracurium and vecuronium: a simultaneous clinical and pharmacokinetic study. *Anesthesiology* 1994; 81: 59 - 68