

Efecto de la efedrina sobre el tiempo de acción del bloqueo neuromuscular producido mediante el uso del ED95 rocuronio/mivacurio

Claudia Calderón Hernández,* Roberto Guzmán Nuques,*
Horacio Olivares Mendoza,* Socorro Espíritu Muñoz,* Abraham Gutiérrez Grados,*
Horacio Montañez Ramírez,** Eduardo A Pérez-García***

RESUMEN

El tiempo que transcurre desde la inducción hasta la intubación traqueal es determinado por el establecimiento del bloqueo neuromuscular y en parte por la velocidad con la que la droga alcanza la unión neuromuscular. La interacción de la combinación del rocuronio y mivacurio es el resultado de una acción sinérgica. La efedrina puede incrementar estas variables. **Material y métodos:** Se estudiaron 20 pacientes adultos con estado físico ASA I/II. Se registró la respuesta del aductor del pulgar a la estimulación del nervio cubital. Sin premedicación. La anestesia fue inducida con fentanil 2 µg/kg, seguido con propofol 2 mg/kg. Los pacientes fueron asignados al azar para recibir efedrina 70 µg/kg (grupo II) o solución salina (grupo I) antes del propofol. Después, se administran rocuronio 300 µg/kg y mivacurio 80 µg/kg. **Resultados:** No hubo diferencias demográficas entre los grupos. Las condiciones de intubación fueron calificadas de buenas a excelentes, sin diferencias significativas. El tiempo de acción fue más corto en el grupo II, estadísticamente significativo. La administración de efedrina no se asoció a cambios significativos en la frecuencia cardíaca o tensión arterial. Ningún paciente presentó arritmias durante el periodo de estudio. **Conclusiones:** La efedrina reduce el tiempo de acción del rocuronio/mivacurio sin efectos adversos significativos.

Palabras clave: Rocuronio, mivacurio, efedrina.

ABSTRACT

*The time from loss of consciousness to tracheal intubation is usually determined by the establishment of neuromuscular block and by the speed at which these drugs reach the neuromuscular junction. The interaction of combination rocuronium and mivacurium is the result of synergistic action, since ephedrine can increase these variables. **Methods:** A study of 20 adult patients with ASA I/II physical status. Response was registered by adductor pollicis by stimulation of cubital nerve. No pre-medication was given. Anesthesia was induced with fentanyl 2 µg/kg followed by propofol 2 mg/kg. Patients were randomly assigned to receive either saline (group I) or ephedrine 70 µg/kg (group II) before propofol. Rocuronium 300 µg/kg and mivacurium 80 µg/kg were given afterward. **Results:** No differences in demographic data were found between both groups. Intubation conditions were evaluated from good to excellent in all patients, without relevant differences. The time of onset was significantly shorter in group II. Ephedrine administration was not associated to significant changes in heart rate or medial blood pressure. No arrhythmias were reported during the study. **Conclusions:** Ephedrine reduced the onset of time for the combination of rocuronium and mivacurium with no significant adverse effects.*

Key words: Rocuronium, mivacurium, ephedrine.

INTRODUCCIÓN

En el tiempo que ocurre desde la inducción anestésica hasta la intubación traqueal, el paciente corre el riesgo de hipoxia y aspiración pulmonar. La duración de este periodo es usualmente determinado por el estableci-

miento del bloqueo neuromuscular, en parte por la velocidad con la que la droga alcanza la unión neuromuscular, un factor que parece ser proporcional al gasto cardíaco y flujo sanguíneo;¹ una pequeña dosis (70 µg/kg) de efedrina administrada en la inducción de la anestesia, puede incrementar estas variables.²⁻⁴

* Departamento de Anestesia, Centro Médico ABC.

** Departamento de Cirugía, Centro Médico ABC.

*** Facultad de Ciencias. Universidad Nacional Autónoma de México.

Recibido para publicación: 02/07/08. Aceptado: 17/07/08.

Correspondencia: Claudia Calderón Hernández

Centro Médico ABC. Departamento de Anestesia.

Sur 136 No. 116. Col. Las Américas, 01120 México, D.F.

E-mail: ccalderon05@yahoo.com

La reacción cardiovascular al mivacurio es mínima con dosis de dos o tres veces la ED95, mientras que la administración de tres veces la ED95 en 10 a 15 segundos libera la suficiente histamina para producir un descenso transitorio de la tensión arterial media de cerca del 15%.^{5,6} Después del suministro de hasta cuatro veces la ED95 de rocuronio, no se observaron cambios hemodinámicos (tensión arterial, frecuencia cardíaca o electrocardiograma) en seres humanos ni existieron aumentos de las concentraciones plasmáticas de histamina.⁷ Los efectos hemodinámicos están relacionados con la liberación de histamina y, por lo tanto, dependen de la dosis y de la velocidad de inyección.⁸ Estas diferencias en las características farmacodinámicas proporcionan ventajas sinérgicas, combinando las dos drogas en la práctica clínica.⁹⁻¹¹

Se ha demostrado el efecto aditivo de la administración concomitante de algunas mezclas de relajantes musculares no despolarizantes: d-tubocurarina y galamina; pancuronio y galamina o pipercuronio y vecuronio.^{12,13} Otras combinaciones demuestran el efecto de sinergismo: pancuronio y metocurina; galamina y metocurina o d-tubocurarina y pancuronio.¹⁴ Aunque Waud y Waud sugieren que la potenciación puede ser enteramente de origen postsináptico, otros atribuyen que el sinergismo es por efectos a nivel presináptico y de la placa neuromuscular.¹⁵

La efedrina es un agente simpaticomimético no catecolamínico; estimula a los receptores α y β por actividad directa o indirecta. Es un presor con predominio de actividad indirecta y ejerce sus efectos al liberar noradrenalina.¹⁶ La efedrina es un simpaticomimético débil de acción indirecta que produce mayor vasoconstricción y menor constricción arteriolar.¹⁷⁻¹⁹ Causa redistribución central de sangre, mejora el retorno venoso (precarga), aumenta el gasto cardíaco y restituye la perfusión. La débil acción beta recupera la frecuencia cardíaca y simultáneamente mejora el retorno venoso. Se observa una elevación de la tensión arterial más como resultado de estos sucesos y no como causa. Existe constricción arteriolar α_1 leve, pero el efecto neto de la mejoría del retorno venoso y de la frecuencia cardíaca es el incremento del gasto cardíaco.^{20,21}

La estimulación de un nervio periférico (normalmente el nervio cubital a la altura de la muñeca o del codo) y la observación visual de la contracción de los dedos (músculo aductor del dedo pulgar y flexor de los dedos) es el método más recomendado para monitorizar de forma clínica la función neuromuscular.²²⁻²⁷

El propósito de este estudio fue evaluar los efectos de una dosis única de efedrina, administrada en el momento de la inducción, sobre el tiempo de acción del bloqueo neuromuscular producido por la combinación del rocuronio y mivacurio, así como la evolución de la tensión arterial y la frecuencia cardíaca durante la secuencia.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se incluyeron en el estudio veinte pacientes adultos con estado físico ASA I/II, de uno u otro sexo, sometidos a cirugía electiva bajo anestesia general, fueron asignados aleatoriamente de acuerdo al protocolo aprobado por el Comité de Ética. En todos los casos se contó con el consentimiento por escrito por parte del paciente. Fueron excluidos del estudio los sujetos en quienes se anticipó dificultad para el manejo de la vía aérea (Mallampati > 2), o que presentaban evidencia de enfermedad neuromuscular, enfermedad metabólica, alteraciones de la función renal o hepática, antecedente de reacción adversa a cualquiera de las drogas de estudio o que estuvieran recibiendo medicamentos con efecto conocido sobre la transmisión neuromuscular.

Ninguno de los pacientes recibió premedicación antes de su ingreso a la sala de operaciones. Al llegar a la sala, los pacientes fueron monitorizados en forma estandarizada: electrocardiograma, presión arterial no invasiva y oximetría de pulso. La anestesia fue inducida a través de una línea intravenosa con solución Hartmann, con fentanil 2 μ g/kg, seguido cuatro minutos después por propofol 2 mg/kg en 15 segundos. Se administró 70 μ g/kg de efedrina diluidos en 5 mL de solución salina o únicamente solución salina 5 mL, 30 segundos antes del propofol. Inmediatamente después que se confirmó ventilación adecuada con mascarilla, se administró rocuronio 300 μ g/kg y mivacurio 80 μ g/kg en cinco segundos. Al establecerse el máximo blo-

queo neuromuscular, se realizó laringoscopia y las condiciones de intubación fueron evaluadas, utilizando los siguientes criterios: excelente (4: mandíbula relajada, cuerdas vocales abiertas e inmóviles, ausencia de movimiento diafragmático); buena (3: mandíbula relajada, cuerdas vocales abiertas e inmóviles, ligero movimiento diafragmático); pobre (2: mandíbula relajada, cuerdas vocales con movimiento, movimiento diafragmático intenso), e inadecuada (1: mandíbula no relajada y cuerdas vocales cerradas).²⁸ Sólo se administró oxígeno entre el fentanil y la intubación traqueal, y se continuó con sevoflurano a volumen de 1–2% en oxígeno.

El bloqueo neuromuscular se monitorizó dos minutos después de la administración de fentanil en el brazo contralateral de la línea intravenosa, estimulando el nervio cubital, realizando mediciones de pérdida de switch mediante un neuroestimulador periférico con intervalo de 10 segundos (Modelo 100 A Mercury Medical Clearwater, Florida); se describió como tiempo de inicio, el tiempo desde el final de la inyección de la mezcla de relajantes hasta la máxima depresión de la respuesta electromiográfica.

Se tomaron mediciones basales de tensión arterial y frecuencia cardiaca previo a la administración de las drogas, e inmediatamente después de la administración de cada una de las drogas utilizadas en la secuencia, así como 1, 3 y 5 minutos después de la intubación traqueal. Vigilancia del cardioscopio por la presencia de arritmias.

Los datos se resumen como el promedio y desviación estándar. Las comparaciones de las variables continuas se realizaron utilizando la prueba t de Student para muestras independientes y la prueba U de Mann-Whitney para condiciones de intubación. Un valor de $p < 0.005$ fue considerado como estadísticamente significativo.

RESULTADOS

Las características demográficas de los dos grupos se presentan en el *cuadro I*. Los dos grupos de tratamiento fueron comparables en cuanto a edad, peso, sexo y estado físico de acuerdo a la clasificación de la Sociedad Americana de Anestesiología (ASA). La dosis total de propofol, fentanil, ro-

curonio y mivacurio no fue diferente en forma significativa entre los dos grupos.

Las condiciones de intubación después de la administración de rocuronio/mivacurio y efedrina fueron calificadas como buenas a excelentes en todos los pacientes (ocho excelentes, dos buenas) y en quienes recibieron rocuronio/mivacurio y solución salina; las condiciones de intubación también fueron calificadas de buenas a excelentes (siete excelentes, tres buenas). La diferencia entre las distribuciones no fue significativa.

El tiempo de acción en los pacientes del grupo I que recibieron la combinación rocuronio/mivacurio y solución salina fue en promedio 85 segundos (desviación estándar [DE]: 9.428); en comparación con los pacientes del grupo II que recibieron la combinación rocuronio/mivacurio y efedrina, en promedio 53 segundos (DE: 13.375); la diferencia fue estadísticamente significativa ($p = 0.0001$).

La administración de efedrina no se asoció a cambios significativos en la frecuencia cardiaca o la presión arterial media. En ninguno de los pacientes se observaron datos que sugirieran liberación de histamina ni presentaron arritmias durante el periodo de estudio.

DISCUSIÓN

Los resultados de este estudio muestran que una pequeña dosis de efedrina administrada en el momento de la inducción, reduce el tiempo de acción de la combinación rocuronio/mivacurio sin efectos adversos significativos en este grupo de pacientes.

La rapidez y confiabilidad del bloqueo neuro-

Cuadro I. Datos generales.

	Grupo I (n = 10)	Grupo II (n = 10)
Edad (años)	36.3 ± 11.9	32.8 ± 7.5
Peso (kg)	69.2 ± 13.8	66.9 ± 13.6
Género: Femenino	5	6
Masculino	5	4
ASA: I	10	7
II	0	3

muscular producido por la succinilcolina son comparadas con la de otros relajantes musculares, pero sus efectos colaterales limitan su uso en los pacientes.²⁹ Esto ha aumentado el interés para el desarrollo de nuevos relajantes no despolarizantes y nuevas técnicas de administración, tales como el uso de una dosis inicial, previo a la administración de dosis de intubación, incremento de la dosis y la combinación de drogas.³⁰⁻³⁵ Así como estas opciones pueden reducir el tiempo de acción del bloqueo neuromuscular, algunas pueden producir efectos adversos, tales como dificultad respiratoria, disminución de los reflejos protectores de la vía aérea y aun aspiración pulmonar durante la inducción anestésica o incremento en la duración del bloqueo neuromuscular en cualquier individuo.

La proporción de la acción del bloqueo neuromuscular en cualquier individuo depende sólo de la concentración farmacológicamente efectiva concentrada en la biofase; en este caso, en la hendidura de la unión neuromuscular. Esta proporción es influenciada por algunos factores, tales como la potencia de la droga, la dosis administrada y el estado cardiovascular, incluyendo gasto cardiaco y flujo sanguíneo muscular.³⁶⁻³⁸

La influencia de factores cardiovasculares sobre el tiempo de acción del relajante neuromuscular no está completamente definida. No se encontraron estudios que demuestren la influencia del gasto cardiaco sobre el tiempo de acción del relajante muscular en los diferentes grupos de edad. Sin embargo, hay una relación lineal entre la circulación y el tiempo de acción de la succinilcolina fundamentada en humanos.³⁶ La inducción con etomidato, cuando se compara con propofol y tiopental en humanos, se asocia con una disminución en el tiempo de acción del vecuronio, y provoca menor depresión hemodinámica que con las otras drogas inductoras.³⁹ En este contexto, un incremento del gasto cardiaco y del flujo sanguíneo muscular en el momento de la administración del relajante muscular podría inducir la reducción del tiempo de acción.

La efedrina puede producir un incremento en estas dos variables y, en dosis de 70, 140, 210 y 260 µg/kg, ha sido efectiva en la prevención de la hipotensión después de una inducción de dosis de

propofol.⁴⁰ A pesar de que el gasto cardiaco y las resistencias vasculares sistémicas no fueron medidos en estos estudios, es posible que un incremento del gasto cardiaco es en parte responsable de este efecto.

Decidimos usar la dosis más baja (70 µg/kg) para minimizar la posibilidad de efectos adversos.

Naguib M y colaboradores demostraron que las combinaciones de rocuronio y mivacurio ejercieron mayor efecto que las obtenidas con dosis equipotentes de cualquier agente administrado solo.

Varios investigadores han mostrado que el incremento de la dosis de la droga bloqueadora neuromuscular no despolarizante está asociado con reducción del tiempo de acción. Mogorian y asociados notaron que dosis dobles del rocuronio, de 600 a 1,200 µg/kg, estuvieron asociadas no sólo con 38% de reducción del tiempo de acción (89 *versus* 55 segundos), sino también con 49% de prolongación en la duración de acción (37 *versus* 73 minutos). Sin embargo, en situaciones donde se requiere una intubación rápida, pero hay contraindicación para la administración de succinilcolina, el anestesiólogo puede escoger entre una gran dosis de un agente bloqueador neuromuscular no despolarizante simple (con o sin una dosis previa) o una combinación de pequeñas dosis de rocuronio y mivacurio, la cual reduce el tiempo de acción del relajante muscular sin prolongar la duración de la acción (promedio 60 segundos).¹¹

Se ha demostrado que la interacción de la combinación de rocuronio y mivacurio es el resultado de una acción sinérgica en la unión neuromuscular.

Encontramos que la efedrina reduce el tiempo de acción de la combinación de relajantes aproximadamente 30 segundos, un hecho que parece ser clínicamente relevante. Se esperaba encontrar diferencias significativas en las variables hemodinámicas después de la administración de efedrina, las cuales sugieren una diferencia en el gasto cardiaco (por ejemplo, elevación de la frecuencia cardiaca o en la presión sanguínea en el grupo que recibió efedrina), pero éste no fue el caso. Aunque la presión sistólica medida después de la administración del propofol disminuyó 10%, comparado con las medidas tomadas previas a la administración del propofol y no hubo cambios significativos con el

grupo que recibió efedrina. Interesantemente, esto coincide con el periodo cuando la influencia de factores cardiovasculares sobre el tiempo de acción del bloqueo neuromuscular es esperado como el más importante. Como no se tomaron medidas del gasto cardiaco ni del flujo sanguíneo muscular, se puede especular un incremento en estas variables por la efedrina y, por este mecanismo, observar una reducción en el tiempo de acción; pero no sobre un efecto directo de la efedrina sobre el sitio de unión neuromuscular. Sin embargo, no encontramos efectos adversos después de la administración de efedrina (tales como taquicardia, hipertensión y arritmias), considerando que no se encontraron en ninguno de los pacientes sometidos al estudio, sobrepasando el límite del intervalo de confiabilidad del 95%.⁴¹ Esta incidencia puede variar en pacientes con enfermedad cardiovascular o con diferente técnica de inducción.⁴²

Finalmente, se observó un efecto adicional de la efedrina: reducción en el tiempo de acción del rocuronio/mivacurio, un hecho que se pone a consideración como una de las desventajas de estas drogas (y de otros relajantes neuromusculares no despolarizantes) cuando se comparan con la succinilcolina.

CONCLUSIONES

La efedrina reduce el tiempo de acción del rocuronio/mivacurio sin efectos adversos significativos.

Esta combinación puede ser valorada cuando está contraindicada la administración de succinilcolina y es decisivo reducir el tiempo de intubación.

BIBLIOGRAFÍA

- Donati F. Onset of action of relaxants. *Can J Anaesth* 1988; 35: 552-558.
- Cohn JN. Comparative cardiovascular effects of tyramine, ephedrine, and norepinephrine in man. *Cir* 1965; 16: 174-182.
- Wepierre J, Cohen Y, Valette G. Action vasculaire de l'éphédrine dans les territoires musculaires et mésentérique. *Arch Int Pharmacodyn* 1970; 185: 34-46.
- Santiveri X, Mansilla R, Pardina B, Navarro J, Álvarez JC, Castillo J. La efedrina acorta el inicio de acción del rocuronio pero no del atracurio. *Rev Esp Anesthesiol Reanim* 2003; 50: 176-181.
- Savarese JJ, Ali HH, Basta SJ, Embree PB, Scott RPF, Sunder N, Weakly JN, Wastila WB, El-Sayad HA. The clinical neuromuscular pharmacology of mivacurium chloride administered to patients during oxygen-sufentanil anesthesia for coronary artery bypass grafting or valve replacement. *Anesth Analg* 1994; 78: 318-326.
- Stoops CM, Curtis CA, Kovach DA et al. Hemodynamic effects of mivacurium chloride administered to patients during oxygen-sufentanil anesthesia for coronary artery bypass grafting or valve replacement. *Anesth Analg* 1989; 68: 333-338.
- Levy JH, Davis GK, Duggan J, Szalm F. Determination of the hemodynamics and histamine release of rocuronium (ORG 9426) when administered in increased doses under N2O/O2 sufentanil anesthesia. *Anesth Analg* 1994; 78: 318-321.
- Savarese JJ, Ali HH, Basta SJ, Scott RP, Embree PB, Wastila WB et al. The cardiovascular effects of mivacurium chloride (BW B1090U) in patients receiving nitrous oxide-opiate-barbiturate anesthesia. *Anesthesiology* 1989; 70: 386-394.
- Naguib MB. Neuromuscular effects of rocuronium bromide and mivacurium chloride administered alone and in combination. *Anesthesiology* 1994; 81: 388-395.
- Naguib M. Different priming techniques, including mivacurium, accelerate the onset of rocuronium. *Can J Anaesth* 1994; 41: 902-907.
- Stevens JB, Shepherd JM, Vories PA et al. Rapid sequence induction of anesthesia with a combination of rocuronium and mivacurium. *Anesthesiology* 1995; 83: 912-919.
- Waud BE, Waud DR. Quantitative examination of the interaction of competitive neuromuscular blocking agents on the indirectly elicited twitch. *Anesthesiology* 1984; 61: 420-427.
- Naguib M, Abdulatif M. Isobolographic and dose-response analysis of the interaction between pipecuronium and vecuronium in surgical patients. *Br J Anaesth* 1993; 71: 556-560.
- Lebowitz PW, Ramsey FM, Savarese JJ, Ali HH. Potentiation of neuromuscular blockade in man produced by combinations of pancuronium and metocurine or pancuronium and d-tubocurarine. *Anesth Analg* 1980; 59: 604-609.
- Waud BE, Waud DR. Interaction among agents that block endplate depolarization competitively. *Anesthesiology* 1985; 63: 4-15.
- Zaritsky AL, Chernow B. Catecholamines, sympathomimetics. In: Ziegler MG, Lake CR (eds): *Frontiers of clinical neuroscience*. Baltimore: Williams & Wilkins; 1984; vol 2 (Norepinephrine). p. 481.
- Ramanathan S, Grant G, Turndorf H. Cardiac preload changes with ephedrine therapy for hypotension in obstetrical patients. *Anesth Analg* 1986; 65: 125-130.
- Stanton-Hicks M, Hock A, Stuhmeier K, Arndt JO. Venoconstrictor agents mobilize blood from different sources and increase intrathoracic filling during epidural anesthesia in supine humans. *Anesthesiology* 1987; 66: 317-323.
- Ramanathan S, Grant GJ. Vasopressor therapy for hypotension due to epidural anesthesia for cesarean section. *Acta Anaesthesiol Scand* 1988; 32: 1-9.
- Zaimis E. Vasopressor drugs and catecholamines. *Anesthesiology* 1968; 29: 732-737.
- Smith NT, Corbascio AN. The use and misuse of pressor agents. *Anesthesiology* 1970; 8: 58-62.
- Smith CE, Donati F, Bevan DR. Differential effects of pancuronium on masseter and adductor pollicis muscles in humans. *Anesthesiology* 1989; 71: 57-61.
- Donati F, Plaud B, Meistelman C. Vecuronium neuromuscular blockade at the adductor muscle of the larynx and the adductor pollicis. *Anesthesiology* 1991; 74: 833-837.
- Pansard JL, Chauvin M, Lebreault C et al. Effect of an intubating dose of succinylcholine and atracurium on the diaphragm and adductor pollicis muscle in humans. *Anesthesiology* 1987; 67: 326-330.

25. Bartowski RR. Incomplete reversal of pancuronium neuromuscular blockade by neostigmine, pyridostigmine and edrophonium. *Anesth Analg* 1987; 66: 594-598.
26. Beemer GH, Bjorksten AR, Dawson PJ et al. Determinants of the reversal time of competitive neuromuscular block by anticholinesterases. *Br J Anesth* 1991; 66: 469-474.
27. Waud BE, Waud DR. The relation between tetanic fade and receptor occlusion in the presence of competitive neuromuscular block. *Anesthesiology* 1971; 35: 456-461.
28. Mogorian T, Flannery KB, Miller RD. Comparison of rocuronium, succinylcholine, and vecuronium for rapid-sequence induction of anesthesia in adult patients. *Anesthesiology* 1993; 79: 913-918.
29. Lee C. Succinylcholine update. *Curr Opin Anaesthesiol* 1993; 6: 709-714.
30. Hunter JM. Rocuronium: The newest aminosteroid neuromuscular blocking drug. *Br J Anaesth* 1996; 76: 481-483.
31. Foldes FF. Rapid tracheal intubation with nondepolarizing neuromuscular blocking drugs: The priming principle. *Br J Anaesth* 1984; 56: 663-669.
32. Schwartz S, Ilias W, Lackner F et al. Rapid tracheal intubation with vecuronium: the priming principle. *Anesthesiology* 1985; 62: 388-391.
33. Mehta MP, Choy W, Gergis SD et al. Facilitation of rapid sequence endotracheal intubations with divided doses of nondepolarizing neuromuscular blocking drugs. *Anesthesiology* 1985; 62: 392-395.
34. Rorvik K, Husby P, Gramstad L et al. Comparison of large dose of vecuronium with pancuronium for prolonged neuromuscular blockade. *Br J Anaesth* 1988; 61: 180-185.
35. Ginsberg B, Glass PS, Quill T et al. Onset and duration of neuromuscular blockade following high-dose vecuronium administration. *Anesthesiology* 1989; 71: 201-205.
36. Harrison GA, Junius F. Effects of circulation time on the neuromuscular action of suxamethonium. *Anesth Intensive Care* 1972; 1: 33-40.
37. Goat VA, Yeung ML, Blakeney C, Feldman SA. The effect of blood flow upon the activity of gallamine triethiodide. *Br J Anaesth* 1976; 48: 69-73.
38. Kopman AF. Onset of action of neuromuscular blockade: contributing factors. *Curr Opin Anaesthesiol* 1992; 5: 561-567.
39. Gill RS, Scott RPF. Etomidate shortens the onset time of neuromuscular block. *Br J Anaesth* 1992; 69: 444-446.
40. Gamlin F, Vucevic M, Winslow L, Berridge J. The Haemodynamic effects of propofol in combination with ephedrine. *Anaesthesia* 1996; 51: 488-491.
41. Pollard BJ, Jones RM. Interactions between tubocurarine, pancuronium and alcuronium demonstrated in the rat phrenic nerve hemidiaphragm preparation. *Br J Anaesth* 1983; 55: 1127-1130.
42. El-Beheiry H, Kim J, Milne B, Seegobin R. Prophylaxis against the systemic hypotension induced by propofol during rapid sequence intubation. *Can J Anaesth* 1995; 42: 875-878.