

# FARMACOLOGÍA CLÍNICA Y USOS TERAPÉUTICOS DEL MIVACURIO

Ferriols Lisart, R.\*, *Especialista en Farmacia Hospitalaria;*  
Ferriols Lisart, F.\*\*\*, *Especialista en Farmacia Hospitalaria.*

\* Servicio de Farmacia. Hospital General. Castellón.

\*\* Servicio de Farmacia. Hospital Clínico Universitario. Valencia.

## Palabras clave:

Mivacurio. Farmacología. Farmacocinética.

## Resumen:

El mivacurio es un bloqueante neuromuscular no despolarizante de acción corta debido a su rápida degradación por las colinesterasas plasmáticas. Presenta una dosis eficaz 95 de 70-80 µg/kg, intermedia entre la del atracurio y vecuronio. La duración clínica del efecto es superior a la de suxametonio, pero inferior a la del resto de bloqueantes neuromusculares no despolarizantes. Su mayor velocidad en el inicio del bloqueo muscular, su menor duración de acción y escasa capacidad de acumulación le confieren un perfil muy útil para su empleo en anestesia.

En este trabajo se revisa la farmacología clínica y utilización terapéutica del mivacurio.

## Key words:

Mivacurium. Pharmacology. Pharmacokinetics.

## Summary:

Mivacurium is a short-acting neuromuscular blocking agent of non-depolarizing type due to its rapid degradation by plasma cholinesterases. The effective dose (ED<sub>95</sub>) is 70-80 µg/kg, intermediate between atracurium and vecuronium. Clinical duration of its effect is longer than that of suxamethonium, but shorter than the remaining non-depolarizing compounds. The prompt appearance of neuromuscular blocking, greater duration of action, and low capacity of accumulation provide a very useful pharmacological profile for the use of this drug in anesthesia.

This study reviews the clinical pharmacology and therapeutic use of mivacurium.

*Farm Hosp* 1997; 21: 78-87

## INTRODUCCION

El desarrollo experimentado en las diferentes técnicas quirúrgicas ha permitido una reducción significativa en el tiempo de cirugía y en la posterior estancia hospitalaria. Aproximadamente un 50% de las intervenciones quirúrgicas realizadas en Estados Unidos son de tipo ambulatorio, de tal modo que el paciente regresa a su domicilio el mismo día en el que se realizó la cirugía (1). La utilización durante la anestesia de fármacos, entre los que se encuentran los relajantes neuromusculares, con una vida media ( $t_{1/2}$ ) corta y una buena cinética de eliminación han favorecido el auge de este tipo de cirugía.

Los relajantes neuromusculares se emplean durante la anestesia, fundamentalmente, para facilitar la intubación traqueal o en aquellos procesos quirúrgicos que requieran, por sus características, un adecuado grado de relajación muscular, por ejemplo, la laparoscopia diagnóstica.

El relajante neuromuscular ideal debería caracterizarse por presentar una acción no despolarizante, breve y no acumulativa, con un inicio de acción y una posterior recuperación rápidas, fácilmente reversible mediante el empleo de antagonistas farmacológicos y con escasos efectos secundarios. Ha sido establecida la necesidad de disponer de tres tipos diferentes de relajantes neuromusculares, todos ellos no despolarizantes, en anestesiología: 1) un fármaco, de acción rápida y breve, para reemplazar al suxametonio; 2) un fármaco de acción intermedia y sin efectos acumulativos para utilizar en intervenciones con una duración aproximada de una hora, y 3) un fármaco de acción prolongada para intervenciones quirúrgicas de duración superior a la hora (2).

Los esfuerzos realizados para conseguir un relajante neuromuscular no despolarizante (RMND) de acción intermedia dieron lugar a la aparición del atracurio y del vecuronio. No obstante, ninguno de ellos presentaba un inicio de acción rápida, semejante al suxametonio. Posteriormente, con la introducción del mivacurio se logró reducir la duración del efecto relajante, así co-

*Correspondencia:* Rafael Ferriols Lisart. Castan Tobeñas, 51, 14. 46018 Valencia.

Fecha de recepción: 7-1-1997.

mo una mayor velocidad de recuperación del tono muscular del paciente. En este trabajo se revisa la farmacología del mivacurio y su papel en el conjunto de relajantes neuromusculares actualmente disponibles.

## MECANISMO DE ACCIÓN

Las neuronas motoras (neuronas que inervan fibras musculares) sintetizan en su axoplasma, mediante la acetilcolinotransferasa, acetilcolina (ACh), almacenándose en vesículas. Cuando se produce la estimulación nerviosa, la neurona libera por exocitosis varios cientos de vesículas con acetilcolina al espacio postsináptico. De este modo, la acetilcolina liberada puede unirse a los receptores colinérgicos (ACh-R) presentes en la fibra muscular, hidrolizarse por las acetilcolinesterasas existentes a este nivel, recaptarse nuevamente al interior del axoplasma o bien difundirse.

Los ACh-R son de naturaleza proteica y constan de dos subunidades alfa, una beta, una gamma y una delta, que se disponen formando una especie de canal. Las subunidades alfa son las encargadas de «reconocer» la ACh. Cuando dos moléculas de ACh se unen a las dos subunidades alfa, el canal se abre y permite la entrada de sodio y calcio, así como la salida de potasio. Cuando el movimiento iónico genera un potencial de membrana de  $-90$  a  $-50$  milivoltios, se produce la despolarización y consiguiente contracción muscular.

Los RMND actúan como antagonistas de la ACh, compitiendo por la unión a los ACh-R. No obstante, tan sólo es necesaria una molécula del antagonista, RMND, para evitar la acción de las dos moléculas de ACh sobre el ACh-R. Así pues, la inhibición competitiva es favorable al antagonista, impidiendo la unión de la ACh y la posterior despolarización de la fibra muscular inervada (3).

Los RMND también presentan un efecto presináptico interfiriendo con la liberación de ACh.

## MONITORIZACIÓN DEL BLOQUEO NEUROMUSCULAR

El bloqueo neuromuscular provocado por la administración de fármacos debe ser monitorizado siempre que sea posible. Los métodos clínicos exigen en su mayoría la colaboración del paciente y no permiten excluir la acción de otros fármacos. Otros métodos empleados han sido la medida de las respuestas «evocadas» (respuesta muscular al estímulo exógeno del nervio) mediante electromiograma (registro del potencial de acción del músculo), mecanografía (aplicación de un transductor de fuerza/desplazamiento que detecta el número de placas neuromusculares afectadas) o acelerometría (registro de la aceleración del movimiento inducido por la contracción muscular) frente a determinados patrones de estimulación (4).

La respuesta contráctil a la estimulación nerviosa, generalmente del nervio ulnar de la muñeca o del nervio facial, depende del patrón de estimulación aplicado.

El estímulo simple (de intensidad supramáxima, frecuencia de 0,1 a 1 Hz y duración igual o inferior a

0,2 mseg), el estímulo tetánico (de intensidad supramáxima, frecuencia de 50 Hz y duración de cinco segundos) y el empleo de los denominados trenes o tandas de cuatro [*train-of-four* (TOF)] son los patrones más empleados.

La técnica del TOF se caracteriza por desarrollar cuatro estímulos supramáximos a una frecuencia de 2 Hz (un estímulo cada 0,5 seg) durante dos segundos, repitiéndose, si es necesario, cada diez-doce segundos, originando cuatro contracciones musculares de igual magnitud ( $T_1$ ,  $T_2$ ,  $T_3$  y  $T_4$ ). Sin embargo, en presencia de un bloqueante neuromuscular no despolarizante (BNND) se obtiene un grado de relajación muscular progresivo, de tal modo que la intensidad de contracción inducida por un TOF sufre un «amortiguamiento», la contracción provocada por el primer estímulo del TOF ( $T_1$ ) es mayor al del segundo ( $T_2$ ), la  $T_2$  es superior a la  $T_3$  y ésta a la  $T_4$ . La explicación de este amortiguamiento es la inhibición presináptica de la liberación de acetilcolina; cada estimulación del TOF provoca una menor liberación de acetilcolina. No obstante, cuando se utiliza un bloqueante neuromuscular despolarizante (BND) no se produce este fenómeno y la magnitud de supresión es igual para los cuatro estímulos del TOF. Por ello, un patrón de estimulación TOF será muy útil para diferenciar el tipo de bloqueo producido por un fármaco (3).

## EFFECTIVIDAD DEL BLOQUEO NEUROMUSCULAR. TERMINOLOGÍA EN ANESTESIOLOGÍA

Antes de empezar a describir las principales características clínicas del mivacurio y para una mejor comprensión del texto hemos creído conveniente recoger en un apartado los distintos índices empleados en anestesia como indicadores de la efectividad del bloqueo neuromuscular y de su recuperación, y que pueden ser confusos en algunos casos cuando no se está acostumbrado a la terminología empleada.

— *Tiempo de inicio del bloqueo máximo (TIBM)*. Tiempo transcurrido desde la administración del fármaco hasta la supresión completa de la respuesta contráctil.

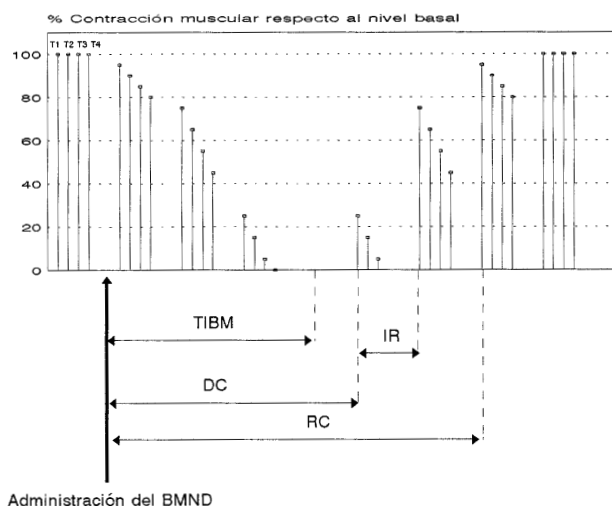
— *Duración clínica (DC)*. Tiempo transcurrido desde la administración del fármaco hasta la aparición de una respuesta contráctil del 25%.

— *Índice de recuperación (IR)*. Tiempo transcurrido desde la aparición de una respuesta contráctil del 25 hasta el 75%.

— *Recuperación clínica (RC)*. Tiempo transcurrido desde la administración del fármaco hasta la aparición de una respuesta contráctil mayor o igual al 90%. En una estimulación TOF también se habla de recuperación clínica cuando la proporción  $T_4:T_1$  es igual o mayor a 0,7.

— *Dosis eficaz 95 (DE<sub>95</sub>)*. Dosis que produce una inhibición del 95% de la respuesta contráctil.

Todos estos conceptos se representan en la **figura 1** aplicados a un patrón TOF.



**Figura 1.**—Respuesta contráctil frente a un patrón de estimulación TOF tras la administración de un bloqueante muscular no despolarizante (BMND). La reducción en la altura (%) de  $T_1$  indica la magnitud del bloqueo. TIBM: tiempo de inicio del bloqueo máximo. DC: duración clínica ( $T_1 = 25\%$  del nivel previo a la administración del BMND). IR: índice de recuperación ( $T_1 \rightarrow 75\%$ ). RC: recuperación clínica ( $T_1 \geq 90\%$  y/o  $T_4/T_1 \geq 0,7$ ) (4, 7).

## ACCION NEUROMUSCULAR

La **tabla 1** recoge las principales características del mivacurio y de los principales relajantes neuromusculares.

### Administración en dosis única

La  $DE_{95}$  del mivacurio es de 60-80  $\mu\text{g}/\text{kg}$ , intermedia a la del vecuronio (40-50  $\mu\text{g}/\text{kg}$ ) y el atracurio (200-250  $\mu\text{g}/\text{kg}$ ) (5, 6).

El TIBM y la DC del bloqueo neuromuscular parecen ser dosis-dependiente. Al aumentar la dosis de mivacurio administrada, de 100 a 300  $\mu\text{g}/\text{kg}$ , se reduce el TIBM en dos minutos y la DC se incrementa en once minutos (7). Tras la administración de dosis equipotentes ( $2 \times DE_{95}$ ) de mivacurio, atracurio y vecuronio, los

TIBM obtenidos fueron semejantes (2,2, 1,9 y 2,1 minutos) (8, 9). No obstante, la DC del mivacurio fue un 50% inferior (10). Cuando se emplean dosis más elevadas, la prolongación de la DC es, proporcionalmente, menor con el mivacurio que con el atracurio y vecuronio (11, 12).

Comparado con el suxametonio (1 mg/kg), el mivacurio presentó un TIBM y DC superiores. Se necesita administrar de tres a cuatro veces la  $DE_{95}$  del mivacurio para obtener un TIBM semejante al del suxametonio (13-16).

El IR del mivacurio es rápido (seis-ocho minutos) e independiente de la dosis administrada (17-20).

La utilización en dosis única o «bolo» intravenoso se emplea, fundamentalmente, para intubación traqueal. La administración de 150-250  $\mu\text{g}/\text{kg}$  durante cinco-quince segundos consigue unas condiciones de intubación buenas o excelentes a los 2-2,5 minutos (21-23). Dosis mayores (250-300  $\mu\text{g}/\text{kg}$ ) producen condiciones clínicamente aceptables para la intubación en 1-1,5 minutos, pero no son aconsejables por el riesgo de desarrollar efectos adversos (hipotensión) (24, 25).

Van Aken et al estudiaron las condiciones de intubación y efectos neuromusculares del mivacurio a distintas dosis (110, 150 y 190  $\mu\text{g}/\text{kg}$ ) en 60 pacientes durante la anestesia con propofol-alfentanilo. Las condiciones obtenidas para la intubación endotraqueal fueron clínicamente aceptables a los sesenta-noventa segundos. Las condiciones para la intubación no mejoraron con el aumento de la dosis de mivacurio (26).

No obstante, el suxametonio consigue condiciones óptimas para la intubación en tan sólo 1-1,2 minutos mediante la administración de una dosis única de 1 mg/kg (27-29). Poler et al observaron una mayor proporción de pacientes en condiciones excelentes para la intubación (95 vs 67%,  $p < 0,005$ ) y un menor tiempo para la intubación (2,6 vs 1,2 minutos;  $p < 0,05$ ) al emplear suxametonio (1 mg/kg) respecto al mivacurio (159  $\mu\text{g}/\text{kg}$ ) (16).

### Administración en dosis múltiple

Se emplea para mantener el grado de relajación muscular deseado en procesos quirúrgicos prolongados.

**Tabla 1.** Perfil comparativo de los principales relajantes neuromusculares

| Fármaco           | $DE_{95}$<br>( $\mu\text{g}/\text{kg}$ ) | Dosis<br>( $\mu\text{g}/\text{kg}$ ) | TIBM<br>(minutos) | DC<br>(minutos) | Liberación<br>de histamina | Efectos |
|-------------------|--|--------------------------------------|-------------------|-----------------|----------------------------|---------|
| Mivacurio .....   | 60-80                                    | 150-250                              | 2,4-2,7           | 15-20           | +                          | +       |
| Atracurio .....   | 250                                      | 500                                  | 2-3               | 30-45           | +                          | +       |
| Vecuronio .....   | 40-50                                    | 100                                  | < 3               | 30-45           | -                          | -       |
| Doxacurio .....   | 25-30                                    | 40-60                                | 4,5               | 75-100          | -                          | -       |
| Pancuronio .....  | 50-60                                    | 100-120                              | 3-4               | 90              | (+)                        | -       |
| Pipecuronio ..... | 45-50                                    | 45-50                                | 3,5-5             | 29-41           | -                          | -       |
|                   |  | 70-85                                | 2-2,5             | 60-120          |                            | -       |
| Rocuronio .....   | 250-350                                  | 570-850                              | 1,5-1,9           | 27-45           | -                          | -       |
|                   |  | 1.000                                | 1,7               | 53              |                            |         |
| Suxametonio ..... |  | 1.000                                | 1,1               | 15              | -                          | +       |

TIBM: tiempo de inicio del bloqueo máximo. DC: duración clínica. Símbolos: +: produce el efecto; -: no produce efecto; (+): raramente produce el efecto.

Difenbach et al administraron una dosis inicial de 150 µg/kg ( $2 \times DE_{95}$ ) a 10 pacientes adultos bajo anestesia con óxido nitroso y narcóticos, repitiendo la administración (90 µg/kg;  $0,6 \times DE_{95}$ ) cuando la  $T_1$  recuperaba una contractibilidad del 25% del nivel basal previo. No observaron un aumento del tiempo transcurrido entre las dos administraciones consecutivas de mivacurio, que permaneció constante en nueve minutos (8, 30). Estos resultados junto con los aportados por Caldwell et al indican un efecto no acumulativo del mivacurio (14).

Cuando se recurre a este modo de administración es necesario por parte del anestesista un seguimiento continuado del nivel de bloqueo neuromuscular para establecer la necesidad de dosis adicionales. Sin embargo, es posible reducir las oscilaciones en el grado de relajación muscular analizando la duración de acción de la primera dosis de mantenimiento y luego administrando incrementos semejantes a tiempos constantes.

No se recomienda la administración en dosis múltiple cuando un nivel de bloqueo variable puede causar problemas al cirujano, como, por ejemplo, sucede en la microcirugía oftalmológica, donde pequeños movimientos del globo ocular pueden comprometer el éxito de la cirugía (31).

### Perfusión continua

La dosis de perfusión en adultos bajo anestesia con óxido nitroso y narcóticos oscila entre 6-10 µg/kg/min (5, 19, 21, 30, 32).

En el trabajo anteriormente citado de Difenbach et al se compararon dosis de mivacurio de  $6 \pm 2$ ; de atracurio,  $7 \pm 1$ , y de vecuronio,  $1,2 \pm 0,3$  µg/kg/min, tras una dosis inicial de  $2 \times DE_{95}$ . El tiempo transcurrido desde el final de la perfusión hasta la aparición de  $T_1$  fue de  $2 \pm 1$  minutos y la RC de dieciséis minutos. Cuando se comparó con el atracurio (460 µg/kg) y el vecuronio (90 µg/kg) los valores obtenidos fueron, respectivamente,  $3 \pm 1$  y treinta minutos para el atracurio y  $4 \pm 2$  y cincuenta minutos para el vecuronio (30).

Al igual que sucedió con la administración del mivacurio en dosis múltiples, tampoco se observó un efecto acumulativo con la utilización de la perfusión continua. La recuperación de  $T_1$  desde el 5 al 95% no varió de forma significativa con el incremento del tiempo de perfusión, manteniéndose similar al obtenido tras la administración de una dosis única (5, 17).

Entre las características del mivacurio que favorecen la administración en perfusión intravenosa continua destacan: 1) solubilidad en agua y estabilidad de la solución; 2) no se adsorbe a los equipos de administración; 3) carece de capacidad irritante venosa; 4) vida media corta; 5) no se acumula en el organismo, y 6) no se forman metabolitos tóxicos o activos que puedan provocar toxicidad o prolongar el efecto del mivacurio (31).

### Reversión del bloqueo neuromuscular

El bloqueo neuromuscular provocado por los relajantes musculares no despolarizantes finaliza, de forma es-

**Tabla 2. Tiempos de reversión espontánea**

| Fármaco           | Dosis (µg/kg) | Tiempo para la recuperación del 90% de la contractibilidad (minutos) |
|-------------------|---------------|--|
| Mivacurio .....   | 150-200       | 25-30  |
| Tubocurarina .... | 400-500       | 90-150   |
| Pancuronio .....  | 80-100        | 90-150   |
| Atracurio .....   | 400-500       | 40-60  |
| Vecuronio .....   | 80-100        | 40-60  |
| Rocuronio .....   | 500-600       | 40-60  |

pontánea, cuando el fármaco es eliminado del organismo metabolizado por las colinesterasas plasmáticas o cuando se administra un antagonista farmacológico.

La decisión de emplear antagonistas para acelerar la recuperación del tono muscular dependerá, fundamentalmente, del relajante empleado y del tiempo disponible. La **tabla 2** muestra los tiempos de recuperación espontánea de los principales BMND (33).

Los antagonistas más empleados son la neostigmina y el edrofonio. En general, si el bloqueo es intenso se aconseja administrar neostigmina 70-80 µg/kg; cuando la intensidad del bloqueo es menor se pueden administrar dosis de 40-50 µg/kg de neostigmina o 0,5-1 mg/kg de edrofonio (33, 34).

La RC tras una perfusión continua de mivacurio es siete minutos más rápida ( $p < 0,05$ ) cuando se administra neostigmina 40-45 µg/kg, aproximadamente, al aparecer una  $T_1$  del 10% (14, 21). Otros estudios detectan reducciones significativas de cuatro-cinco minutos, en el tiempo necesario para pasar de una  $T_1$  del 25 al 95%, mediante dosis de neostigmina de 20-60 µg/kg (17, 35). Algunos autores no detectan diferencias en el IR del mivacurio administrando neostigmina, aunque lo emplean en dosis muy bajas (7 µg/kg) y con pocos pacientes ( $n = 5$ ) (30). No obstante, aunque los tiempos obtenidos pueden ser estadísticamente significativos, clínicamente la reducción conseguida es pequeña y probablemente insignificante. Cuando el mivacurio se emplea en cirugía de escasa duración (quince-veinte minutos) una espera adicional de siete-diez minutos, para conseguir la reversión espontánea del bloqueo neuromuscular, supone una prolongación del 50% del tiempo quirúrgico. Sin embargo, en intervenciones prolongadas la recuperación espontánea puede estar menos indicada (33, 36).

Naguib et al compararon las curvas dosis-respuesta del edrofonio y la neostigmina para antagonizar el efecto del mivacurio en pacientes bajo anestesia con fentanilo-tiopentona-óxido nitroso-isoflurano (37). Observaron que en ausencia de antagonistas se obtenía una recuperación de la contractibilidad del 95% y un  $T_4/T_1$  de 0,75 a los quince minutos de presentar un bloqueo del 90% con el mivacurio. Igualmente tanto el edrofonio como la neostigmina presentan un antagonismo dosis-dependiente del bloqueo inducido por el mivacurio. Las curvas dosis-respuesta para el edrofonio y la neostigmina son paralelas. La potencia, expresada como los cocientes entre las dosis necesarias de neostigmina respecto a las de edrofonio para la recuperación del 50%

de la contractibilidad muscular a los cinco y diez minutos, no fueron iguales para un estímulo simple y un estímulo TOF. El edrofonio presentó una menor capacidad para antagonizar el TOF (potencia: 11,39-10,4) que el estímulo simple (potencia: 1,1-5,4) (37).

La administración de dosis elevadas de antagonistas puede dar lugar a la aparición de efectos adversos de tipo muscarínico (bradicardia, aumento de las secreciones, náuseas, vómitos, etc). Por ello es aconsejable evitar la reversión farmacológica o reducir su utilización en pacientes con taquiarritmias graves o asma bronquial. Para prevenir la aparición de complicaciones se aconseja administrar de forma simultánea atropina o glicopirrolato (38).

## FARMACOCINÉTICA

La preparación comercial de mivacurio está compuesta por una mezcla de tres isómeros activos: cis-trans (32-38%), trans-trans (54-64%) y cis-cis (4-8%). El efecto del isómero cis-cis se considera insignificante debido a su baja proporción y a su potencia 10-15 veces inferior a la de los otros dos isómeros (39).

El mivacurio es, fundamentalmente, hidrolizado por las colinesterasas plasmáticas. Tan sólo un 5% se elimina inalterado por orina. Los isómeros cis-trans y trans-trans se metabolizan a una velocidad del 70-88% de la experimentada por la succinilcolina, originándose tres metabolitos inactivos que se eliminan por la orina y por la bilis. La velocidad de hidrólisis del isómero cis-cis es significativamente más lenta (40, 41). El aclaramiento (Cl) de cada uno de los isómeros es de 5,5, 3,2 y 0,25 l/kg/h, respectivamente; con una  $t_{1/2\beta}$  de 2,1, 2,3 y cincuenta y cinco minutos (42). En otro estudio, donde se administró el mivacurio a dosis más elevadas (15 µg/kg/min), los Cl obtenidos fueron de 4,2, 8,3 y 0,34 l/kg/h (43). Posteriormente, Cook et al observan en ocho pacientes un Cl para los dos isómeros más activos de 4,2 l/kg/h tras la administración de una dosis de  $2 \times DE_{95}$  (44).

El volumen de distribución (Vd) del mivacurio en pacientes bajo anestesia de óxido nitroso-isoflurano es, aproximadamente, de 0,2 l/kg (45, 46).

La **tabla 3** recoge los principales parámetros farmacocinéticos del mivacurio y otros relajantes neuromusculares empleados en anestesia (2, 3, 7, 41, 44, 47-50).

## Influencia de la edad

### Pediatría

Los BMND son moléculas polares que tienden a distribuirse en el fluido extracelular. En neonatos un 40% del peso corporal está constituido por el fluido extracelular, que gradualmente va disminuyendo durante la infancia y la juventud, hasta el 20% que presenta la población adulta. Por ello, y junto con el aumento de la masa muscular (conteniendo proporcionalmente más ACh-R que en adultos) que experimentan desde los tres-cuatro años hasta el inicio de la adolescencia, es necesario administrar dosis más elevadas de BMND en

**Tabla 3. Parámetros farmacocinéticos de los relajantes neuromusculares no despolarizantes**

| Fármaco     | Población | $t_{1/2\beta}$<br>(minutos) | Vd<br>(l/kg) | Cl<br>(ml/kg/min) |
|-------------|-----------|-----------------------------|--------------|-------------------|
| Pancuronio  | Normal    | 89-190                      | 0,18-0,29    | 0,79-1,8          |
|             | Ancianos  | 151-204                     | 0,21-0,32    | 1,20              |
|             | IR        | 489                         | 0,24         | 0,31              |
|             | IH        | 208                         | 0,42         | 1,45              |
| Vecuronio   | Normal    | 58-117                      | 0,18-0,48    | 3,0-5,2           |
|             | Ancianos  | 58                          | 0,18         | 3,7               |
|             | IR        | 97-257                      | 0,24-0,47    | 2,5-2,6           |
|             | IH        | 84                          | 0,25         | 0,27              |
| Atracurio   | Normal    | 15,7-21,0                   | 0,1-0,2      | 5,3-6,6           |
|             | Ancianos  | 8-21                        | 0,19         | 6,5               |
|             | IR        | 17,3-22                     | 0,14-0,21    | 5,8-6,0           |
|             | IH        | 24,5                        | 0,28         | 8,0               |
| Pipecuronio | Normal    | 137 ± 68                    | 0,31 ± 0,1   | 2,33 ± 0,67       |
|             | Ancianos  |                             |              |                   |
|             | IR        | 263 ± 168                   | 0,44 ± 0,16  | 1,67              |
|             | IH        |                             |              |                   |
| Doxacurio   | Normal    | 99 ± 54                     | 0,22 ± 0,11  | 2,67 ± 1,50       |
|             | Ancianos  | 96                          | 0,22         | 2,50              |
|             | IR        | 221 ± 156                   | 0,27 ± 0,13  | 1,17 ± 0,67       |
|             | IH        | 115 ± 31                    | 0,29 ± 0,06  | 2,33 ± 0,33       |
| Rocuronio   | Normal    | 100,1 ± 20                  | 0,23 ± 0,04  | 4,22 ± 0,58       |
|             | Ancianos  | 98 ± 69                     | 0,40 ± 0,12  | 3,7 ± 1,0         |
|             | IR        | 100,5 ± 3,5                 | 0,24 ± 0,03  | 2,7 ± 0,3         |
|             | IH        | 104 ± 8                     | 0,23 ± 0,05  | 2,4 ± 0,6         |
| Mivacurio*  | Normal    | 1,10-2,09                   | 0,11-0,2     | 70,4              |
|             | Ancianos  | —                           | —            | —                 |
|             | IR        | 1,36                        | 0,15         | 76,6              |
|             | IH        | 2,58                        | 0,12         | 33,3              |

\* Parámetros farmacocinéticos considerando únicamente los isómeros cis-trans y trans-trans.

pacientes pediátricos que en adultos para obtener un grado similar de bloqueo muscular.

No obstante, la mayor sensibilidad de los ACh-R de los neonatos (cuanto más inmaduro es el receptor, más sensible es a la acción de los RMND) provoca que sean necesarias concentraciones más reducidas del RMND. Así pues, en general, las dosis utilizadas en neonatos y prematuros ( $DE_{95}$ ) son semejantes a las empleadas en adultos, pues las diferencias existentes en la sensibilidad de los receptores se compensa con el mayor volumen de distribución presente en esta población (51, 52).

Los estudios realizados en niños de edades comprendidas entre los dos y doce años muestran una mayor dosis eficaz 95 ( $DE_{95}$ ) (95-100 µg/kg) y velocidad de perfusión (13-15 µg/kg/min) que en adultos (52). Administrando dosis de 200 µg/kg ( $2 \times DE_{95}$ ), la DC (once minutos), RC (dieciocho minutos) y TIBM (< dos minutos) es inferior a la obtenida en adultos con dosis equipotentes (15, 35, 53-58). El IR es también más rápido en niños (3,3-4,4 min) (53, 54, 58).

Cuando se compara el suxametonio, al igual que sucede en adultos, el mivacurio presenta un TIBM mayor (1,5 vs 9 min,  $p < 0,05$ ) y una DC también superior (10,1 vs 4,1 min,  $p < 0,05$ ) (15).

El CI del mivacurio en niños parece oscilar entre 2,86-3,35 l/kg/h; no obstante, este valor está falseado por la influencia del isómero cis-cis que presenta un CI muy superior al de los dos isómeros más activos (13).

### Geriatría

Los datos en este grupo de población son escasos. En un estudio realizado en nueve pacientes geriátricos no se observaron diferencias en los parámetros farmacocinéticos y efecto neuromuscular del mivacurio respecto a los existentes en la población adulta (45). Sin embargo, Platt en un estudio comparativo detectó una elevación en la duración del efecto en pacientes ancianos ( $n = 23$ ; sesenta y ocho años y seis años) (1). El mivacurio fue administrado en dosis única ( $2 \times DE_{95}$ ). Cuando el proceso quirúrgico se prolongó se administraba una perfusión intravenosa de mivacurio ( $6,9 \pm 2,2 \mu\text{g/kg/min}$ ) cuando  $T_1 = 10\%$ . Los TIBM fueron semejantes en ambos grupos de población (adultos:  $1,82 \pm 1,13$ ; ancianos:  $2,03 \pm 0,85$ ); sin embargo, los tiempos de recuperación fueron significativamente superiores en la población geriátrica (DC, 25 vs 1,7 min;  $p < 0,01$ ;  $RC_{T_4/T_1 \geq 0,7}$ , 31 vs 20 min;  $p < 0,01$ ). Las diferencias encontradas fueron atribuidas a los bajos niveles de colinesterasas plasmáticas de la población anciana, sin descartar otros factores potenciales como son un CI extremadamente reducido del isómero cis-cis o un menor flujo sanguíneo muscular, pues la dosis necesaria para conseguir un adecuado grado de relajación muscular fueron iguales en ambos grupos.

Maddineni et al también observaron un aumento de los tiempos de recuperación ( $T_4/T_1 > 70\%$ ,  $32,8 \pm 7,1$  min en ancianos vs  $26,0 \pm 15,0$  min en adultos) y una reducción de los requerimientos de perfusión ( $3,67$  vs  $5,50 \mu\text{g/kg/min}$ ) (59).

### Colinesterasa plasmática

La  $t_{1/2}$  «in vitro» del mivacurio aumenta cuando la actividad de la colinesterasa plasmática disminuye. Østergaard et al encontraron una correlación inversa entre la actividad de la colinesterasa plasmática en 20 pacientes a los que había administrado mivacurio  $200 \mu\text{g/kg}$  (60). Todos los pacientes presentaban valores de dibucaína ( $84 \pm 1$ ) indicativos de un fenotipo normal para el gen de la colinesterasa. Siete pacientes recibieron una perfusión de mivacurio ( $8,3 \pm 3,2 \mu\text{g/kg/min}$ ), observándose una correlación entre la actividad de la colinesterasa plasmática y la velocidad de perfusión. La mayor tasa de perfusión ( $15 \mu\text{g/kg/min}$ ) correspondió al paciente con mayor actividad colinesterásica ( $1.591$  U/l) y la menor ( $4,8 \mu\text{g/kg/min}$ ) con un paciente de baja actividad ( $635$  U/l). Ali et al detectaron una correlación significativa entre la actividad de la colinesterasa y la velocidad de perfusión de mivacurio para mantener un grado de bloqueo del 95% (5).

Posteriormente este mismo grupo de trabajo estudió el efecto del mivacurio en pacientes heterocigotos y homocigotos para el gen atípico de la colinesterasa (61).

Estos pacientes mostraron una elevada sensibilidad al mivacurio. Al administrar una dosis de mivacurio de  $30 \mu\text{g/kg}$  en los pacientes heterocigotos se observa una supresión del  $T_1$  del 91% respecto a valores del 10-40% en pacientes normales. Igualmente se observa una prolongación del tiempo necesario para recuperar una contractibilidad de  $T_1 = 10\%$  ( $23,9$  vs  $14$  min). Estos valores son semejantes a los publicados por Caldwell et al en dos pacientes heterocigotos (14). Cuando se incrementa la dosis de mivacurio a  $100 \mu\text{g/kg}$  se consigue una supresión de  $T_1$  del 100% en, aproximadamente, 1,2 minutos. Estos valores no difieren significativamente de los obtenidos con dosis de  $200 \mu\text{g/kg}$  (supresión de  $T_1$  del 100% en 1,4 minutos). Con ninguna de las dosis estudiadas se encuentran diferencias en el TIBM respecto a pacientes con fenotipo normal para el gen atípico de la colinesterasa, pero sí se observan diferencias significativas en los diferentes tiempos de recuperación medidos.

Del mismo modo se estudió el efecto del mivacurio en cinco pacientes homocigotos para el gen atípico. La dosis administrada fue de  $30 \mu\text{g/kg}$ . Se observó un aumento del TIBM y de los tiempos de recuperación respecto a los pacientes heterocigotos con dosis de  $100-200 \mu\text{g/kg}$  (TIBM,  $3,0-4,6$  vs  $0,8-2,0$  min; DC =  $57-80$  vs  $19,4-37,4$  min). En todos los pacientes homocigotos fue necesario antagonizar farmacológicamente el efecto del mivacurio debido al prolongado bloqueo producido. Los tiempos de recuperación para un  $T_1 = 50\%$  fueron aproximadamente el triple de los obtenidos en pacientes heterocigotos para  $T_1 = 90\%$  y dosis tres veces superiores. La elevada sensibilidad de los pacientes homocigotos para  $T_1 = 90\%$  y dosis tres veces superiores. La elevada sensibilidad de los pacientes homocigotos al efecto del mivacurio desaconseja su utilización en estos casos (61).

### Insuficiencia renal y hepática

La insuficiencia renal se asocia, frecuentemente, a una disminución de la actividad de la colinesterasa plasmática. Ésta podría ser la causa del aumento de la duración de acción del mivacurio. La DC del mivacurio se prolonga en diez-veinte minutos en los pacientes con insuficiencia renal (36). Los requerimientos de mivacurio para mantener un bloqueo neuromuscular  $\geq 95\%$  son inferiores en pacientes con fallo renal respecto a pacientes adultos sanos ( $6,3$  vs  $10,3 \mu\text{g/kg/min}$ ;  $p < 0,01$ ). No obstante, no hay diferencias en los tiempos de RC tras terminar la perfusión ( $13,7$  vs  $12,5$ ;  $p \leq 0,05$ ) (62).

Los pacientes con insuficiencia hepática terminal experimentan una elevación de hasta tres veces la DC del mivacurio, probablemente por una reducción de la síntesis hepática de colinesterasa plasmática (44). Igualmente, la cirrosis hepática provoca una elevación del 70% la DC del mivacurio tras una dosis de  $2 \times DE_{95}$  (63). La recuperación es más prolongada en los pacientes con un grado de cirrosis más avanzado (grado C de la clasificación de Child) (64). El área bajo la curva (AUC) de los isómeros cis-trans y trans-trans aumenta significativamente en los pacientes con fallo hepático; el CI, no obstante, se reduce ( $2,0$  vs  $4,6$  l/kg/h) (44).

## Interacciones

La administración de isoflurano y enflurano durante la anestesia aumenta la potencia del mivacurio, reduciendo la  $DE_{95}$  a 50  $\mu\text{g}/\text{kg}$  (18, 20, 65) y la velocidad de perfusión en un 30% (19, 32).

El halotano carece de efecto sobre la potencia del mivacurio. Sin embargo, en pacientes pediátricos el halotano presenta un comportamiento diferente. Su administración provoca una reducción del TIBM del 30% y un aumento en la DC del 50% cuando se emplea el mivacurio a dosis altas ( $2,5 \times DE_{95}$ ) (53-56).

También se observó la existencia de sinergismo entre el mivacurio y el atracurio y con el vecuronio, que se manifiesta por una reducción del TIBM cuando se utilizan combinaciones de ambos relajantes neuromusculares ( $p < 0,05$ ) (66, 67).

Otros fármacos que pueden potenciar el bloqueo neuromuscular son: aminoglucósidos, polimixinas, colistina, clindamicina, lincomicina, procainamida y quinidina (68).

## EFECTOS ADVERSOS

El grupo de bloqueantes neuromusculares bencilisoquinoleicos, al cual pertenecen el mivacurio y el atracurio, se caracterizan por su capacidad para liberar histamina desde los mastocitos (69). Se ha sugerido que una dosis de  $2 \times DE_{95}$  de atracurio presentaría una capacidad para liberar histamina similar a  $3 \times DE_{95}$  de mivacurio (70). No obstante, Loyan et al detectan un potencial mayor para el mivacurio que para el atracurio (71).

Los principales efectos adversos del mivacurio son de tipo cardiovascular, consecuencia de la liberación de histamina. La administración lenta y con dosis ajustadas de mivacurio puede reducir la incidencia y gravedad de los efectos secundarios.

La influencia de la velocidad de administración del mivacurio fue puesta de manifiesto por Savarese et al (72). Observaron que al administrar dosis de 250  $\mu\text{g}/\text{kg}$  de mivacurio durante diez-quince segundos disminuía la presión arterial media en un 13%; sin embargo, si aumentaban el tiempo de administración a treinta y sesenta segundos la reducción de la presión era del 7,6 y del 1,5%, respectivamente. No obstante, la administración de pequeños volúmenes de mivacurio durante un minuto resulta poco viable en la práctica clínica diaria.

Por otra parte, cuando mantenemos constante el tiempo para la administración del mivacurio (cinco-quince segundos) y comparamos las fluctuaciones en la presión arterial media para dosis de 200, 250 y 300  $\mu\text{g}/\text{kg}$  respecto a una dosis de 150  $\mu\text{g}/\text{kg}$  de mivacurio se detectan reducciones del 18, 13 y 32% (17).

Loan et al compararon los efectos hemodinámicos del mivacurio a dosis de 150 y 200  $\mu\text{g}/\text{kg}$  con los provocados por 500  $\mu\text{g}/\text{kg}$  de atracurio administrados en diez-quince segundos (71). El atracurio apenas causó alteraciones hemodinámicas significativas. El mivacurio 150  $\mu\text{g}/\text{kg}$  redujo un 12% la presión arterial media y un 25% con la dosis superior. El índice cardíaco aumentó un 14% y el índice de resistencia sistémica vascular disminuyó un 35% con los 200  $\mu\text{g}/\text{kg}$  de mivacurio.

Aunque las alteraciones producidas por el mivacurio son transitorias, pueden llegar a ser importantes en pacientes con alteraciones cardiovasculares o cerebrovasculares.

En la población pediátrica el mivacurio produce una menor liberación de histamina y por tanto los efectos secundarios son menos frecuentes e intensos (54).

Otros efectos adversos asociados a la administración de mivacurio son: eritema en cara y/o tronco o en el lugar de administración y «flushing». Estos efectos al ser también dependientes de la liberación de histamina se reducirán controlando adecuadamente la dosis y velocidad de administración del mivacurio (72, 73).

## POSOLOGÍA

La posología del mivacurio, al igual que para el resto de BMND, deberá ajustarse individualmente hasta conseguir el grado de relajación deseado.

La dosis aconsejada para la intubación endotraqueal es de 150-200  $\mu\text{g}/\text{kg}$  durante cinco-veinte segundos, consiguiendo unas condiciones clínicamente aceptables en 2-2,5 minutos. La RC se produce en veinticinco-treinta minutos. En pacientes con alteraciones cardiovasculares y para reducir la probabilidad de efectos secundarios se recomienda ampliar el tiempo de administración a sesenta segundos. En pacientes pediátricos la dosis necesaria es de 200  $\mu\text{g}/\text{kg}$  y la DC de diez minutos.

La **tabla 4** muestra el resto de dosis inicialmente recomendadas para adultos y niños.

Cuando se emplea el mivacurio en anestesia con óxido nitroso-enflurano, óxido nitroso-isoflurano u óxido nitroso-halotano (en este último caso sólo para pacientes pediátricos) se recomienda reducir las dosis de perfusión 1/3 y 1/5, respectivamente (7, 10).

Los pacientes con insuficiencia renal, insuficiencia hepática, ancianos y pacientes heterocigotos para el gen atípico de la colinesterasa plasmática no necesitan reducciones significativas en las dosis de mivacurio (administración en dosis única), aunque sí en la velocidad de perfusión (7, 74). No se debe administrar mivacurio a pacientes homocigotos para el gen atípico de la colinesterasa plasmática (61).

**Tabla 4. Dosificación del mivacurio en adultos y pediatría**

|                   | Adultos                           |          | Niños                             |          |
|-------------------|-----------------------------------|----------|-----------------------------------|----------|
|                   | Dosis ( $\mu\text{g}/\text{kg}$ ) | DC (min) | Dosis ( $\mu\text{g}/\text{kg}$ ) | DC (min) |
| $DE_{95}$ .....   | 70-80                             |          | 100                               |          |
| Intubación .....  | 150-200                           | 15-20    | 200                               | 10       |
| Mantenimiento:    |                                   |          |                                   |          |
| — Bolo .....      | 50-100                            | 5-15     | 100                               | 6-7      |
| — Perfusión ..... | 6-15                              |          | 10-15                             |          |

DC: duración clínica.

## CONCLUSIÓN

El mivacurio representa un avance en el campo de los RMND. Su reducida  $t_{1/2}$  de eliminación y su escasa capacidad de acumulación proporcionan al paciente una rápida recuperación, independientemente de la duración de la administración, favoreciendo su utilización en intervenciones de corta y media duración. La administración en perfusión intravenosa permite su empleo en procesos quirúrgicos prolongados.

La elevada velocidad de recuperación del mivacurio lo dota de una gran flexibilidad para el control de la parálisis muscular respecto a los otros BMND, haciendo innecesaria, en la mayoría de los casos, la reversión farmacológica.

En pediatría, el TIBM es más rápido que en adultos. Por otra parte, en pacientes geriátricos (> sesenta años) se produce un aumento de la DC del efecto del mivacurio, aunque sigue comportándose como un BMND de acción corta. Igualmente, los pacientes con fallo renal o hepático presentan unos tiempos de recuperación más prolongados, siendo necesario en algunos casos reducir las dosis administradas.

## BIBLIOGRAFÍA

- Platt MW. Mivacurium in short to intermediate surgical procedures. *Acta Anaesthesiol Scand* 1995; 39(suppl 106):30-4.
- Mirakhor RK. Newer neuromuscular blocking drugs. An overview of their pharmacology and therapeutic use. *Drugs* 1992;44:182-99.
- Larijani GE, Gratz I, Silverberg M, Jacobi AG. Clinical pharmacology of the neuromuscular blocking agents. *DICP Ann Pharmacother* 1991;25:54-64.
- González-Miranda F, Solera J. Bloqueantes neuromusculares. En: *Fundación Europea para la Enseñanza de la Anestesiología en la Formación Continuada. Farmacología en Anestesiología*. Madrid: Ergón, SA; 1995:145-62.
- Ali HH, Savarese JJ, Embree PB, Basta JJ, Stout RG, et al. Clinical pharmacology of mivacurium chloride (BW B1090U) infusion: comparison with vecuronium and atracurium. *Br J Anaesth* 1988;61: 541-6.
- From RP, Pearson KS, Choi WW, Abou-Donia M, Sokoll MD. Neuromuscular and cardiovascular effects of mivacurium (BW B1090U) during nitrous oxide-fentanyl-thiopentone and nitrous oxide-halothane anaesthesia. *Br J Anaesth* 1990;64:193-8.
- Frampton JE, McTavish D. Mivacurium. A review of its pharmacology and therapeutic potential in general anaesthesia. *Drugs* 1993;45:1066-89.
- Diefenbach C, Mellinshoff H, Lynch J, Buzellow W. Mivacurium: dose-response relationship and administration by repeated injection or infusion. *Anesth Analg* 1992;174:420-3.
- Diefenbach C, Mellinshoff H, Grond S, Buzellow W. Atracurium and vecuronium: repeated bolus injection versus infusion. *Anesth Analg* 1992;74:519-22.
- Basta JJ. Clinical pharmacology of mivacurium chloride. A review. *J Clin Anaesth* 1992;4:153-63.
- Buzello W, Diefenbach C, Mellinshoff H. Comparative studies with mivacurium. *J Drug Develop* 1993; 5(suppl 1):25-30.
- Savarese JJ. Mivacurium: a comparison with other benzyloquinolinium nondepolarising muscle relaxants. *J Drug Develop* 1993;5(suppl 1):1-5.
- Brandom BW, Sarner JB, Pong ML, Woelfel SK, Horn M, et al. Plasma concentrations of mivacurium chloride during infusion administration in children anaesthetised with halothane-nitrous oxide. *Anesth Analg* 1989;68:S38. Abstract.
- Caldwell JE, Heier T, Kitts JB, Lynam DP, Fahey MR, et al. Comparison of the neuromuscular block induced by mivacurium, suxamethonium or atracurium during nitrous oxide-fentanyl anaesthesia. *Br J Anaesth* 1989;63:393-9.
- Gronert BJ, Woelfel SK, Cook DR. Comparison of equipotent doses of mivacurium and succinylcholine in children 1-12 years old. *Anesth Analg* 1993;76: S127. Abstract.
- Poler SM, Watcha MF, White PF. Mivacurium as an alternative to succinylcholine during outpatient laparoscopy. *J Clin Anesth* 1992;4:127-33.
- Savarese JJ, Ali HH, Basta SJ, Embree PB, Scott RPF, et al. The clinical neuromuscular pharmacology of mivacurium chloride (BW B1090U). *Anesthesiology* 1988;68:723-32.
- Pearson KS, From RP, Choi WW, Abou-Donia M, Sokoll MD. Neuromuscular and cardiovascular effects of mivacurium chloride (BW B1090U) during nitrous oxide-narcotic, nitrous oxide-halothane and nitrous oxide-isoflurane anaesthesia in surgical patients. *Middle East J Anesthesiol* 1990;10:469-78.
- Shlanks CA, Fragen RJ, Pemberton D, Katz JA, Risner ME. Mivacurium-induced neuromuscular blockade following single bolus-doses and with continuous infusion during either balanced or enflurane anaesthesia. *Anesthesiology* 1989;71:362-6.
- Weber S, Brandom BW, Powers DM, Sarner JB, Woelfel SK. Mivacurium chloride (BW B1090U)-induced neuromuscular blockade during nitrous oxide-isoflurane and nitrous oxide-narcotic anaesthesia in adult surgical patients. *Anesth Analg* 1988; 67:495-9.
- Goldhill DR, Whitehead JP, Emmott RS, Griffith AP, Bracey BJ, et al. Neuromuscular and clinical effects of mivacurium chloride in healthy adult patients during nitrous oxide-enflurane anaesthesia. *Br J Anaesth* 1991;67:289-95.
- Wrigley SR, Jones RM, Harrop-Griffiths AW, Platt MW. Mivacurium chloride: a study to evaluate its use during propofol-nitrous oxide anaesthesia. *Anaesthesia* 1992;47:653-7.
- Ramsey FM, Geffin B, Heslop MJ, Oleksey KM, Risner ME. Safety and efficacy of mivacurium for endotracheal intubation. *Anesth Analg* 1989;68:S232. Abstract.
- Savarese JJ, Ali HH, Basta SJ, Embree PB, Risner ME. Sixty-second tracheal intubation with BW B1090U after fentanyl-thiopental induction [abstract]. *Anesthesiology* 1987;67:A351.
- Savarese JJ, Ali HH, Basta SJ, Embree PB, Schwartz A, et al. Ninety and 120-second tracheal intubation with BW B1090U: clinical conditions with and without priming after fentanyl-thiopental induction. *Anesthesiology* 1987;67:A351. Abstract.
- Van Aken H, Ory JP, Vandermeersch E, Vertommen JD, Crul JF. Intubating conditions and neuromuscu-



- lar effect of mivacurium during propofol-alfentanil anesthesia. *Acta Anaesthesiol Scand* 1995;39 (suppl 106):26-9.
27. Sears DH, Makela VHM, Katz RL, Durazo R, Norel EJ, et al. Efficacy and safety of mivacurium chloride (BW 1090U) for endotracheal intubation in surgical patients during N<sub>2</sub>O/O<sub>2</sub>/narcotic anesthesia [abstract]. *Anesthesiology* 1988;69:A876.
  28. Goldberg ME, Larijani GE, Azad SS, Sosis M, Seltzer JL, et al. Comparison of tracheal intubating conditions and neuromuscular blocking profiles after intubating doses of mivacurium chloride or succinylcholine in surgical outpatients. *Anesth Analg* 1989;69: 93-9.
  29. Bandom BW, Woelfel SK, Cook DR, Weber S, Powers DM, et al. Comparison of mivacurium and suxamethonium administered by bolus and infusion. *Br J Anaesth* 1989;62:488-93.
  30. Diefenbach C, Buzello W, Mellinghoff H. Mivacurium chloride- a comparative profile. *Acta Anaesthesiol Scand* 1995;39(suppl 106):23-5.
  31. Pollard BJ. The role of muscle relaxants in total intravenous anaesthesia. *Acta Anaesthesiol Scand* 1995; 39(suppl 106):58-61.
  32. Powers DM, Bandom BW, Cook DR, Byers R, Sarnier JB. Mivacurium infusion during nitrous oxide-isoflurane anesthesia. A comparison with nitrous oxide-opioid anesthesia. *J Clin Anesth* 1992;4:123-6.
  33. Mirakhur RK. Spontaneous recovery or evoked reversal or neuromuscular block. *Acta Anaesthesiol Scand* 1995;39(suppl 106):62-5.
  34. Trevien V, Lienhart A, Just B, Chandon M, Baras E, Camatte S. *Acta Anaesthesiol Scand* 1995;39 (suppl 106):66-9.
  35. Goudsouzian NG, Shorten G, Schwartz A. Mivacurium infusion in infants. *Anesth Analg* 1992;74:S116. Abstract.
  36. Savarese JJ, Lien CA, Belmont MR, Rubin L. The clinical and basic pharmacology of mivacurium: a short-acting nondepolarizing benzylisoquinolinium diester neuromuscular blocking drug. *Acta Anaesthesiol Scand* 1995;39(suppl 106):18-22.
  37. Naguib M, Abdulatif M, Al-Ghamdi A, Hamo Y, Nouheid R. Dose-response relationships for edrophonium and neostigmine antagonism of mivacurium-induced neuromuscular block. *Br J Anaesth* 1993;71:709-14.
  38. Mirakhur RK. Antagonism of the muscarinic effects of edrophonium with atropine or glycopyrrolate. A comparative study. *Br J Anaesth* 1985;57:1213-6.
  39. Maehr RB, Belmont MR, Wray DL, Savarese JJ, Wastilla WB. Autonomic and neuromuscular effects of mivacurium and isomers in cats. *Anesthesiology* 1991;77:A772. Abstract.
  40. Agoston S, Vandebrom RH, Wierda JM. Clinical pharmacokinetics of neuromuscular blocking drugs. *Clin Pharmacokinetics* 1992;22:94-115.
  41. Hull CJ. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of the benzylisoquinolinium muscle relaxants. *Acta Anaesthesiol Scand* 1995;106:13-17.
  42. Lien CA, Schmith VC, Wargin WA, Kudlak TD, Savarese JJ. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of mivacurium stereoisomers during a two-step infusion [abstract]. *Anesthesiology* 1992;77:A910.
  43. Head-Rapson AG, Devlin JC, Lovell GG, Parker CJR, Hunter JM. Pharmacokinetics of the isomers of mivacurium chloride in the healthy adult. *Br J Anesth* 1993;70:487P. Abstract.
  44. Cook DR, Freeman JA, Lai AA, Kang Y, Stiller RL, et al. Pharmacokinetics of mivacurium in normal patients and in those with hepatic or renal failure. *Br J Anaesth* 1992;69:580-5.
  45. Basta SJ, Dresner DL, Shaff LP, Lai AA, Welch R. Neuro-muscular effects and pharmacokinetics of mivacurium in elderly patients under isoflurane anesthesia [abstract]. *Anesth Analg* 1989;68:S18.
  46. DeBros F, Basta SJ, Ali HH, Wargin W, Welch R. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of BW B1090U in healthy surgical patients receiving N<sub>2</sub>O/O<sub>2</sub> isoflurane anaesthesia. *Anesthesiology* 1987; 67:A609. Abstract.
  47. Caldwell JE, Castagnoli AP, Canfell DC, Fahey MR, Lynam DP, et al. Pipecuronium and pancuronium: comparison of pharmacokinetics and duration of action. *Br J Anaesth* 1988;61:693-7.
  48. Caldwell JE, Canfell PC, Castagnoli KP, Lynam DP, Fahey MR, et al. The influence of renal failure on the pharmacokinetics and duration of pipecuronium bromide in patients anaesthetized with halothane and nitrous oxide. *Anesthesiology* 1989;70:7-12.
  49. Cook DR, Freeman JA, Lai AA, Robertson KD, Kang Y, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of doxacurium in normal patients and in those with hepatic or renal failure. *Anesth Analg* 1991;72:145-50.
  50. Khuenl-Brady KS, Sparr H. Clinical pharmacokinetics of rocuronium bromide. *Clin Pharmacokinetic* 1996;31:174-83.
  51. Fisher DM, Canfell PC, Spelman MJ, Miller RD. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of atracurium in infants and children. *Anesthesiology* 1990; 73:33-7.
  52. Jones RM. Mivacurium in special patient groups. *Acta Anaesthesiol Scand* 1995;39(suppl 106):47-54.
  53. Goudsouzian NG, Alifimoff JK, Everly C, Smeets R, Griswold J, et al. Neuromuscular and cardiovascular effects of mivacurium in children. *Anesthesiology* 1989;70:237-42.
  54. Sarnier JB, Brandon DW, Woelfel SK, Dong ML, Horn MC, et al. Clinical pharmacology of mivacurium chloride (BW B1090U) in children during nitrous oxide-halothane and nitrous-narcotic anesthesia. *Anesth Analg* 1989;68:116-21.
  55. Alifimoff JK, Goudsouzian NG. Continuous infusion of mivacurium in children. *Br J Anesth* 1989;63:520-4.
  56. Bandom BW, Sarnier JB, Woelfel SK, Dong M-L, Horn MC. Mivacurium infusion requirements in pediatric surgical patients during nitrous oxide-halothane and during nitrous oxide-narcotic anesthesia. *Anesth Analg* 1990;71:16-22.
  57. Cook DR. Mivacurium in infants and children. *J Drug Develop* 1993;5(suppl 1):7-14.
  58. Woelfel SK, Bandom BW, McGowan FX, Cook DR. Dose-response relationship of mivacurium chloride in infants during in elderly and young adult patients. *Br J Anesth* 1994;73:608-12.
  60. Østergaard D, Jensen FS, Jensen E, Skovgaard LT, Viby-Mogensen J. Influence of plasma cholinesterase activity on recovery from mivacurium-induced neuromuscular blockade in phenotypically normal patients. *Acta Anaesthesiol Scand* 1992;36:702-6.
  61. Østergaard D, Jensen FS, Jensen E, Skovgaard LT, Viby-Mogensen J. Mivacurium-induced neuromuscular blockade in patients with typical plasma cholinesterase. *Acta Anaesthesiol Scand* 1993;37:314-8.

62. Phillips BJ, Hunter JM. Use of mivacurium chloride by constant infusion in the anephric patient. *Br J Anesth* 1992;68:492-8.
63. Devlin JC, Head-Rapson AG, Parker CJR, Hunter JM. Pharmacodynamics of mivacurium chloride in the cirrhotic patient. *Br J Anesth* 1992;69:534-5P.
64. Devlin JC, Head-Rapson AG, Parker CJ, Hunter JM. Pharmacodynamics of mivacurium chloride in patients with hepatic cirrhosis. *Br J Anesth* 1993;71:227-31.
65. Caldwell JE, Kits JB, Heier T, Fahey MR, Lynam DP, et al. The dose-response relationship of mivacurium chloride in humans during nitrous oxide-fentanyl or nitrous oxide-enflurane anaesthesia. *Anesthesiology* 1989;70:31-5.
66. Naguib M, Abdulatif M, al-Ghandi A, Selim M, Seraj M, et al. Interactions between mivacurium and atracurium. *Br J Anesth* 1994;73:484-9.
67. Jalkanen L, Meretoja OA, Taivainen T, Brandom BW, Dayal B. Synergism between atracurium and mivacurium compared with that between vecuronium and mivacurium. *Anesth Analg* 1994;79:998-1002.
68. Robinson CP. Mivacurium chloride. *Drugs of Today* 1992;28:535-45.
69. Naguib M, Samarkandi AH, Bakhamees HS, Magboul MA, el-Bakay AK. Histamine release haemodynamic changes produced by rocuronium, vecuronium, mivacurium, atracurium and tubocurarine. *Br J Anesth* 1995;75:588-92.
70. Belmont MR, Maehr RB, Wastila WB, Savarese JJ. Pharmacodynamics and pharmacokinetics of benzyliisoquinolinium (curare-like) neuromuscular blocking drugs. *Anesthesiol Clin North Am* 1993;11:252-81.
71. Loan PB, Elliot P, Mirakhur RK, Bunting HF, Bhanumurthy S, et al. Comparison of the haemodynamic effects of mivacurium and atracurium during fentanyl anaesthesia. *Br J Anaesth* 1995;74:330-2.
72. Savarese JJ, Ali HH, Basta SJ, Scott RPF, Embree PB, et al. The cardiovascular effects of mivacurium chloride (BW B1090U) in patients receiving nitrous oxide-opiate-barbiturate anaesthesia. *Anesthesiology* 1989;70:386-94.
73. Cheng M, Lee C, Cantley E. Comparison of fast and slow bolus injections of mivacurium chloride under narcotic-nitrous oxide anaesthesia. *Anesthesiology* 1988;69:A877.
74. Hunter JM. Muscle relaxants in renal disease. *Acta Anesthesiol Scand* 1994;102:2-5.