

11202

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACION

HOSPITAL ESPAÑOL DE MEXICO

DEPARTAMENTO DE ENSEÑANZA

SERVICIO DE ANESTESIOLOGIA

36
20

**EMPLEO DE MIVACURIO
EN
ANESTESIA PEDIATRICA**

T E S I S

QUE PARA OBTENER LA ESPECIALIDAD EN

ANESTESIOLOGIA

P R E S E N T A

DRA. VICTORIA EUGENIA FLORES GULARTE.

México, D.F. Febrero de 1996.

1996

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.


TESIS DE INVESTIGACION CLINICA QUE PRESENTA
LA DRA. VICTORIA EUGENIA FLORES GULARTE
PARA OBTENER EL TITULO DE:
MEDICO ESPECIALISTA EN ANESTESIOLOGIA

**EMPLEO DE MIVACURIO
EN
ANESTESIA PEDIATRICA**

A mis padres, en reconocimiento a su esfuerzo, amor y apoyo incondicional.

A mi hermana, por su cariño y comprensión.

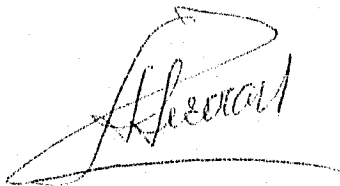
A Sergio Loyo, por su apoyo constante.

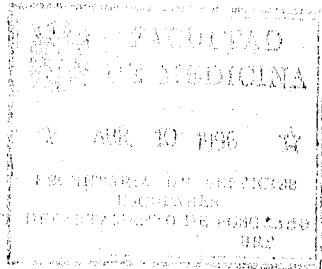

DR. ALBERTO ODOR GUERINI
Jefe del Curso de Anestesiología
Hospital Español de México
México D.F.

DR. RANDOLFO BALCAZAR ROMERO
Jefe del Servicio de Anestesiología
Hospital Español de México
México D.F.

DR. JUAN DANIEL CHARLES TORRES
Coordinador de Tesis
Jefe del Servicio de Anestesia y Terapia Respiratoria
Hospital Infantil de México, "Federico Gómez", México, D.F.

DRA. VICTORIA EUGENIA FLORES GULARTE
Investigadora principal de la Tesis
Residente del 3er año del curso de Especialización en
Anestesiología
Hospital Español de México
México, D.F.





EMPLEO DE MIVACURIO

EN

ANESTESIA PEDIATRICA

INDICE

Resumen.....	1
Introducción.....	2
Antecedentes.....	9
Mivacurio.....	13
Justificación.....	26
Objetivos.....	27
Hipótesis.....	28
Universo de Trabajo.....	29
Metodología.....	30
Resultados.....	32
Discusión.....	34
Conclusiones.....	37
Anexos.....	38
Referencias.....	57

INDICE

Resumen.....	1
Introducción.....	2
Antecedentes.....	9
Mivacurio.....	13
Justificación.....	26
Objetivos.....	27
Hipótesis.....	28
Universo de Trabajo.....	29
Metodología.....	30
Resultados.....	32
Discusión.....	34
Conclusiones.....	37
Anexos.....	38
Referencias.....	57

RESUMEN

En el Hospital Infantil de México "Federico Gómez", se estudiaron 45 pacientes, 26 del sexo masculino y 19 del sexo femenino, de edades de 1 a 15 años, los cuales fueron divididos en 3 grupos de 15 pacientes cada uno a los que se les administró mivacurio, un relajante neuromuscular no despolarizante, de reciente introducción y de corta duración. A cada grupo se le administró una dosis distinta (150 mcg/kg, 200 mcg/kg y 250 mcg/kg respectivamente), recibiendo anestesia general balanceada con Isoflurano-Fentanyl-Oxígeno, para establecer el inicio de acción, el tiempo de recuperación, las condiciones de intubación endotraqueal y sus efectos cardiovasculares con las tres diferentes dosis.

Se encontró que el establecimiento de relajación neuromuscular se instaló más rápidamente con la dosis de 200 y 250 mcg/kg a los 2.25 minutos y en un tiempo de 3.25 minutos con la dosis de 150 mcg/kg. Se obtuvieron excelentes condiciones de intubación endotraqueal.

En cambio el tiempo de recuperación espontánea se obtuvo más rápidamente con la dosis de 150 mcg/kg; ésta se alcanzó más del 90% a los 17 minutos. Con las dosis de 200 y 250 mcg/kg se obtuvo a los 18 y 19 minutos respectivamente.

Se observaron cambios mínimos en la tensión arterial y frecuencia cardíaca; no se encontraron efectos adversos en los pacientes estudiados.

INTRODUCCION

Los efectos farmacológicos de las drogas bloqueadoras neuromusculares es la interrupción de la transmisión de impulsos nerviosos en la unión neuromuscular esquelética y/o los ganglios autonómicos (1,2). Los agentes Bloqueadores Neuromusculares (BNM) actúan en receptores nicotínicos localizados en la región de la placa terminal especializada del músculo esquelético; muchos BNM clínicamente útiles como los agentes no despolarizantes compiten con la acetilcolina (ACh) por estos receptores mientras que la succinilcolina despolariza la región de la placa terminal e inicialmente estimula el músculo(3).

Sobre las bases de las distintas diferencias electrofisiológicas en su mecanismo de acción(1), el bloqueo de la función normal de la placa terminal puede ocurrir de dos maneras pudiendo ser clasificadas en *bloqueadores despolarizantes*; este bloqueo de la transmisión puede también ser producido por un exceso de agonistas despolarizantes siendo su prototipo la succinilcolina. Los *bloqueadores no despolarizantes* tienen como característica el antagonismo de la ACh. Estas drogas suspenden la liberación del transmisor al receptor y evitan la despolarización, el prototipo de estos bloqueadores no despolarizantes es la d-Tubocurarina (4)(Tabla 1).

Tabla 1. CLASIFICACION DE LOS AGENTES BLOQUEADORES NEUROMUSCULARES

I. DESPOLARIZANTES:

- a) Succinilcolina b) Decametonio

II. NO DESPOLARIZANTES:

1) Larga duración

- a) d-Tubocurarina b) Metocurarina c) Galamina
- d) Pancuronio e) Pipecuronio f) Doxacurio

2) Media duración

- a) Atracurio b) Vecuronio c) Rocuronio

3) Corta duración

- a) Mivacurio

QUIMICA

Todos los BNM poseen una estructura semejante a la Ach. La succinilcolina está compuesta por 2 moléculas de Ach unidas; en comparación con la estructura lineal simple de la succinilcolina y otras drogas *despolarizantes*, los agentes *no despolarizantes* ocultan la estructura "doble-acetilcolina".

Las 2 mayores familias de drogas bloqueadores no despolarizantes son : 1) Derivados de isoquinoleinas y 2) Con un núcleo esteroideo. Otras diferencias comunes para el uso de todas las drogas en esta clase es

la presencia de 1 ó 2 nitrógenos cuaternarios, el cual lo hace poco soluble en lípidos y previene la entrada al SNC (4).

Receptores Colinérgicos Postsinápticos: responden a los agonistas, tal como la Ach o succinilcolina, y responden pobremente a los antagonistas, tal como las drogas bloqueadoras neuromusculares no despolarizantes (1).

Receptores nicotínicos presinápticos: Los receptores nicotínicos presinápticos colinérgicos influyen sobre el nervio motor suspendiendo la liberación de neurotransmisores. Estos receptores presinápticos parecen ser diferentes de los receptores nicotínicos colinérgicos postsinápticos en; 1) Sus características de ligadura química. 2) La naturaleza de sus canales de ión y su control. 3) Su preferencia durante el bloqueo con estimulación de alta frecuencia.

Los receptores presinápticos o bloqueos de canal como el producido por la d-Tubocurarina disminuye la liberación de ACh en la estimulación nerviosa de alta frecuencia y esto contribuye a la disminución de la transmisión neuromuscular (1).

Las características generales de cada uno de los bloqueadores neuromusculares son presentadas en la Tabla 2. La parálisis máxima desarrollada es entre 2 a 5 minutos después de la administración IV, siendo la duración de los agentes de acción larga de 30 a 90 minutos. Aunque la duración de la parálisis puede variar considerablemente con la dosis, mientras que el Atracurio y el Vecuronio, introducidos en 1983 y 1984 respectivamente, provee parálisis con duración intermedia de 20 a 40 minutos. Incrementándose la dosis superior a la necesaria se puede prolongar la parálisis pero también aumentando los efectos colaterales; para prolongar la parálisis, es mejor dar bolos suplementarios según sea necesario, tal suplemento esta limitado a una fracción, en rangos desde 1/8 a 1/2 de la dosis inicial (3).

TABLA 2. CARACTERISTICAS DE LOS AGENTES BNM:

TIPO:	T 1/2 (min.) APROX.	LIBERACION HISTAMINA:	BLOQUEO VAGAL	METABOLISMO / ELIMINACION
NO DESPOLARIZANTE				
Tubocurarina	60	++	-	Hígado/ Riñón
Pipecuronio	80 - 120	-	-	Hígado/ Riñón
Metocurarina	80 - 120	+	-	Riñón
Pancuronio	80 - 120	-	+	Hígado/ Riñón
Doxacurio	100 - 120	+	-	Hígado/ Riñón
Galamina	60	-	++	Hígado/ Riñón
Rocuronio	60 - 70	-	+	Hígado/ Riñón
Vecuronio	50 - 70	-	-	Hígado/ Riñón
Atracurio	20 - 30	+++	-	Hoffman/Hidroli
Mivacurio	2 - 3	+	-	Hidrolisis por CP
DESPOLARIZANTES				
Succinilcolina	5	+	-	Hígado/ Riñón

CP = Colinesterasas Plasmáticas

La interacción con otros agentes que aumentan la parálisis es de gran importancia. Anestésicos generales tal como el Halotano, Enflurano e isoflurano tienen una actividad propia relajante, de modo que se necesita menor dosis de BNM. La dosis de relajante es generalmente reducida alrededor del 20 al 30% con halotano y un poco más con otros anestésicos. Los aminoglucósidos y algún otro antibiótico, como la polimixina B, colistina y lincomicina, también potencializan el bloqueo neuromuscular, así como las sales de Magnesio y la quinidina.

Finalmente, los pacientes con Miastenia gravis o acidosis reaccionan exageradamente a dosis usuales de BNM. Los bloqueadores no despolarizantes antiguos son excretados en un mayor grado por orina no metabolizados, debiendo ser usados con precaución en pacientes con shock o con falla renal. El Pancuronio y la Tubocurarina son parcialmente metabolizados y excretadas en bilis teniendo precaución en pacientes que tengan daño hepático. (Tabla 3).

La atropina es dada antes o con los anticolinesterásicos para prevenir los efectos muscarínicos. Los agentes que se relacionan con liberación de histamina son generalmente contraindicados en pacientes con asma o quienes previamente experimentaron reacción anafilactoide, pacientes con cardiopatías también podrían sufrir respuestas adversas a alguno de estos agentes (3).

TABLA 3. ALGUNAS PROPIEDADES DE LOS BLOQUEADORES NEUROMUSCULARES

FARMACO	VIA DE ELIMINACION	POTENCIA RELATIVA APROXIMADA CON LA TUBOCURARINA
DERIVADO ISOQUINOLEINA:		
Atracurio	Espontánea*	1.5
Doxacurio	Riñón	6
Metocurina	Riñón (40%)	4
Mivacurio	Plasma ChE**	4
Tubocurarina	Riñón (40%)	1
DERIVADO ESTEROIDE		
Pancuronio	Hígado y riñón	6
Pipecuronio	Riñón (60%) e Hígado	6
Rocuronio	Hígado (75-90%) y Riñón	0.8
Vecuronio	Hígado (75-90%) y Riñón	6
OTROS AGENTES		
Galamina	Riñón (100%)	0.2
Succinilcolina	Colinesterasa plasmática** (100%)	Diferentes mecanismos***

* Hidrólisis enzimática y no enzimática de unión a ésteres.

** Butilcolinesterasa (pseudocolinesterasa).

*** Un agonista colinérgico despolarizante.

(Basic & Clinical Pharmacology, Bertram G. Katzung, LANCE medical b)

Fármacos despolarizantes:

Los bloqueadores neuromusculares despolarizantes producen BLOQUEO DE FASE I (Despolarización); La succinilcolina es el BNM

único despolarizante utilizado en clínica. Estos efectos neuromusculares son casi idénticos a los de la ACh, excepto que la succinilcolina produce un efecto mayor. La succinilcolina responde con los receptores nicotínicos para abrir los canales y causar despolarización de la placa motora terminal, y esto extendiéndose para despolarizar la membrana adyacente, causando contracción desorganizada, generalizada de la unidad muscular motora. Resultando de un canal único indicando que el relajante despolarizante puede entrar a los canales para producir una prolongada "oscilación" del ión conductor. Porque la succinilcolina no es metabolizada efectivamente por la sinapsis neuromuscular, la membrana permanece despolarizada y no responde a otros estímulos (4).

Las características del bloqueo de fase I utilizando un estimulador de nervios periféricos son:

1. Disminución de la contracción en respuesta a un sólo estímulo de Twitch.
2. Disminución de la amplitud pero respuesta sostenida a estimulación continua.
3. Rango de tren de cuatro mayor del 70%.
4. Ausencia de la facilitación postetánica.
5. Aumento del bloqueo muscular por drogas anticolinesterasa.
6. Potenciación por otros despolarizantes (1).

Fase II Bloqueo dual (desensibilización). Con la exposición continua a la succinilcolina, el inicio de la despolarización de la placa terminal disminuye y la membrana comienza a repolarizarse, a pesar de eso la membrana no puede ser despolarizada otra vez por la ACh tan prolongado como con la succinilcolina. El mecanismo para el desarrollo de una fase II de bloqueo es incierto, pero existen evidencias que indican que el bloqueo de canales puede comenzar a ser más importante que la acción agonista en esta fase de la succinilcolina (Marshall, 1990). Otra hipótesis es que se desarrolla en la membrana muscular un área inexcitable alrededor de la placa terminal, impidiendo la propagación de impulsos iniciados por la ACh en el receptor. La membrana está desensibilizada para los efectos de la ACh, por esto se le llama "Bloqueo de desensibilización". Las características de la fase II

tardía comienzan a ser idénticas a un bloqueo no despolarizante, por ejemplo una respuesta no sostenida a un estímulo tetánico y revierte por inhibidores de la colinesterasa (4).

Fármacos No despolarizantes:

Los relajantes neuromusculares no despolarizantes impiden la despolarización de la placa motora porque son atraídos a los lugares de reconocimiento de la ACh de las unidades alfa, y mientras se encuentra ahí, la apertura del canal iónico no puede producirse. La reacción es una competencia entre la ACh y el relajante, lo cual significa que el resultado depende de las concentraciones relativas y de sus afinidades comparativas por el receptor, de estos se deriva toda la descripción de los efectos de los relajantes neuromusculares no despolarizantes sobre la transmisión neuromuscular.

El bloqueo neuromuscular no despolarizante se caracteriza por los siguientes criterios:

- A. Ausencia de fasciculaciones (antes del inicio del bloqueo)
- B. Respuesta no mantenida de la contracción única o ante una frecuencia de estimulación tetánica (agotamiento tetánico).
- C. Potenciación posttetánica.
- D. Agotamiento en el tren de cuatro.
- E. Potenciación por otros agentes no despolarizantes y antagonismo por fármacos despolarizantes.
- F. Antagonismo por drogas anticolinesterasa.
- G. Otros mecanismos que así mismo pueden estar implicados en el bloqueo no despolarizante son:
 - Bloqueo estérico del canal iónico.
 - Bloqueo de la entrada a canales cerrados.
 - Fijación a otro punto alostérico del receptor que lo haga insensible a la ACh.
 - Interferencia con la entrada de calcio a nivel presináptico o con la movilización de la ACh.

ANTECEDENTES

El curare es un término genérico para diversos venenos sudamericanos utilizados en flechas. La droga tiene una historia larga y romántica, siendo utilizado durante siglos por los indios a lo largo de los ríos Amazonas y Orinoco, y en otras partes de ese continente para matar animales salvajes empleados como alimentos (2).

Durante el siglo XVI, exploradores europeos encontraron que los nativos de la cuenca del Amazonas de América del Sur lo usaban en flechas envenenadas que producían muerte por parálisis de músculos esqueléticos (4). La preparación del curare fue durante mucho tiempo un misterio y sólo se confió a brujos y curanderos tribales. Poco después del descubrimiento del continente americano, Sir Walter Raleigh y otros exploradores botánicos se interesaron en el curare, y más tarde, durante el siglo XVI se llevaron a Europa muestras de preparados nativos para examen e investigación. Luego de los trabajos de el científico y explorador Von Humboldt en 1805, los orígenes botánicos de el curare fueron objeto de mucha investigación. Los curares provenientes de la Amazonia Oriental contienen varias especies de *Strychnos* como principal ingrediente. Vale la pena mencionar que la mayoría de las especies sudamericanas de *Strychnos* examinados contienen principalmente alcaloides bloqueantes neuromusculares cuaternarios, mientras que casi todas las especies Asiáticas, Africanas y Australianas contienen alcaloides terciarios similares a la estricina (2).

En el siglo XIX Magendie y su pupilo Claude Bernard estudiaron los efectos preparados del curare sobre la conducción nerviosa. Bernard demostró que esta droga inhibe la repuesta del músculo esquelético a la estimulación nerviosa. Este efecto evita la respuesta del músculo después de una estimulación eléctrica y la capacidad para bloquear la conducción nerviosa, indica una acción sobre la unión del nervio y músculo (3).

El uso clínico moderno del curare data aproximadamente de 1932, cuando West empleó fracciones purificadas de la d-tubocurarina siendo administrada para el control de espasmos musculares en pacientes con tétanos y trastornos espásticos.

La investigación del curare se aceleró con el trabajo de Gill (1940), quien luego de un estudio prolongado de los métodos nativos de preparación del curare, llevó a E.U.A. una cantidad suficiente de la droga auténtica como para permitir investigaciones químicas y farmacológicas (2). Bennet en 1940 administró la d-tubocurarina como adyuvante de droga inductora en terapia de electroshock. El primer uso de la d-tubocurarina para producir relajación del músculo-esquelético durante la cirugía con anestesia general fue en 1942, reportado por Griffith y Johnson (1). La ventaja importante de obtener el grado deseado de relajación muscular, sin el uso de concentraciones peligrosamente elevadas de anestésico se reconoció en la década siguiente (2).

La estructura esencial de la d-tubocurarina fue establecida por King en 1935. Más tarde se descubrió que uno de los átomos de nitrógeno era una amina terciaria.

Un derivado sintético, la metocurarina (antes denominada dimetil tubocurarina), contiene 3 grupos hidroxilo fenólicos. Este compuesto posee de dos a tres veces la potencia de la tubocurarina en el hombre.

Los más potentes de todos los alcaloides del curare son las toxiferinas, obtenidas del *Strychnos toxifera*. Un derivado semisintético, el cloruro de alcuronio se utiliza clínicamente en Europa y otros sitios.

La Gallamina es un producto de una serie de sustitutos sintéticos del curare descritos por Bovet y cols. en 1949. La investigación de las relaciones estructura-actividad de los alcaloides vegetales condujo al desarrollo de la serie polimetileno bistrimetilamonio (nombre genérico

de compuestos de metonio). El agente más potente se descubrió cuando la cadena contenía 10 átomos de carbono (decametonio). El miembro de la serie que contiene 6 átomos de carbono en la cadena hexametonio, resultó desprovisto de actividad bloqueadora neuromuscular, pero es particularmente efectivo como agente bloqueador ganglionar (2).

El uso de animales curarizados por Hunt y Taveau en 1906 en experimentos con succinilcolina, les impidió observar la actividad de bloqueo neuromuscular de la droga y esta propiedad quedó sin reconocimiento durante más de 40 años. En 1949 se describió la acción curariforme del compuesto y pronto siguió su aplicación clínica (2).

En 1951 es introducida a la práctica la succinilcolina, un relajante neuromuscular despolarizante de corta actividad. Por ser de corta duración era más útil que la d-tubocurarina, pero con muchos efectos indeseables (arritmias, dolor muscular, espasmo de maseteros, mioglobinemia, hipertermia maligna e hiperkalemia). Los anestesiólogos necesitaban un relajante muscular que no produjera los efectos de la succinilcolina, o de larga duración y efectos cardiovasculares de la d-tubocurarina.

En 1964 Hewit y Savage sintetizaron el bromuro de pancuronio. En 1980 fueron introducidos nuevos bloqueadores neuromusculares de duración intermedia, como el atracurio y vecuronio, ambos con recuperación espontánea de la función neuromuscular tres veces más rápida que la d-tubocurarina.

En 1991 fue descubierto en E.U.A. el doxacurio, relajante muscular de larga duración. En 1992 el rocuronio estaba en fase de estudio para usarse como relajante muscular no despolarizante, con una acción más rápida que el vecuronio. Se han desarrollado varios bloqueadores no despolarizantes, que no tienen efectos cardiovasculares significativos, aunque tienen la duración similar a la d-tubocurarina como el

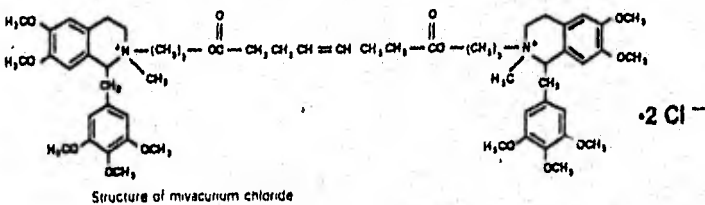
pipecuronio y doxacurio. Siendo aprobado como un bloqueador neuromuscular no despolarizante de corta acción el mivacurio de reciente introducción a la práctica (3).

MIVACURIO.

El mivacurio es un agente bloqueador neuromuscular no despolarizante, de reciente introducción, de corta duración y mínimos efectos colaterales (5).

Su fórmula (R-R, R {E})-2, 2-(Cl-8 dioxo-4-octante-1,8-dyl)-bis-(oxi-3,1-1 propnediyl) bis (1,2,3,4, Tetrahydro-6-7 Dimethoxy -2 Methyl 1-1-) (3,4,5- Trimethoxyphenyl) Methyl Isoquinolinium Dichloride.

Su fórmula molecular es C₅₈ H₈₀ Cl₂ N₂ 2014. Su peso molecular es de 1100.18, su coeficiente de partición es de 0.15 en 1- Octanol de agua destilada a 25 C. (Su fórmula estructural es: Fig. 1).



El diéster de bencilisoquinolinico pasa por una fase de hidrólisis rápida por acción de la colinesterasa plasmática, in vitro e in vivo. En esta molécula, la hidrólisis del diéster es modulada de modo que la reacción se produce con una velocidad que va de 50 a 90% de la observada en succinilcolina, según la índole de las mediciones in vitro e in vivo. (6,7). El metabolismo es prácticamente completo, y por ello, casi todo el mivacurio se excreta en la forma de metabolitos recuperables en orina y en bilis. En el ser humano no se metaboliza este miorelajante en el hígado o lo hace en grado mínimo. Los metabolitos son farmacológicamente inactivos.

La inyección de mivacurio es una solución estéril con un pH de 3.5 a 5 que contiene Cloruro de Mivacurio 2 mg por ml. en agua para inyectar.

Es importante destacar que los preparados farmacéuticos del mivacurio que se expenden en el comercio son una mezcla de los 3 isómeros. La composición aproximada es la siguiente: 55%, en la forma TRANS-TRANS; 40%, en la forma CIS-TRANS, y 5% en la forma CIS-CIS. Este último isómero tiene una potencia 10 a 15 veces menor que la de las formas cis-trans o trans-trans. La potencia mucho menor, en combinación con el hecho de que comprende sólo 1/20 (5%) del preparado del mivacurio, indica que este isómero no contribuye a las propiedades farmacológicas de medicamento en seres humanos durante el empleo corriente en clínica (7). El mivacurio es una mezcla de tres isómeros los cuales no se convierten in vivo, los parámetros farmacocinéticos se determinaron utilizando un análisis estereo-específico, los isómeros cis-trans y el trans-trans, tienen depuraciones muy elevadas, las cuales exceden en gasto cardíaco, reflejando así el metabolismo extenso por la colinesterasa plasmática (8). Todas las consideraciones anteriores deben tomarse en cuenta porque el isómero cis-cis se metaboliza con mayor lentitud y tiene una vida media más larga (55 min) que los dos isómeros más activos (c/ uno 2 min). (7)

Durante el empleo clínico diario el restablecimiento después del bloqueo por mivacurio tiene la misma rapidez que el que se produce después de goteos endovenosos de 2 a 5 horas, lapso igual que el que se observa después de administrar el producto en una sola inyección rápida (9). El goteo más duradero, es decir, el que dura de 6 a 10 hrs no se ha estudiado para saber si la acumulación del isómero cis-cis puede hacerse en grado considerable, de manera que pueda lentificarse la recuperación espontánea después del bloqueo de mivacurio, que normalmente es rápida.

El diéster de bis-bencilisoquinolino, mivacurio, tiene la característica especial de que su acción durante un lapso breve, a semejanza de la succinilcolina es metabolizado in vitro por la colinesterasa plasmática humana purificada, con una velocidad de 70 a 80% de la que

corresponde a la succinilcolina. (9,10). Su hidrólisis rápida muy probablemente explica su duración de acción breve in vivo.

Otras vías menores de "aclaramiento" o eliminación en seres humanos como sería la captación y el metabolismo por hígado y, la eliminación por riñones son factibles porque se han demostrado en el gato y en el perro (J.J. Savarese, datos de archivo).

Por otra parte, su acción se prolonga en sujetos que son homocigotos para la colinesterasa plasmática atípica (11). En consecuencia, hígado y riñones probablemente intervienen poco en la eliminación del mivacurio en sujetos normales, en quienes la colinesterasa plasmática muy probablemente constituye el factor "cineticolimitante".

A semejanza del atracurio el mivacurio se metaboliza por completo, esencialmente en la orina y la bilis se identifican sus metabolitos, que son cationes cuaternarios con carga positiva. No ejercen efecto alguno en el sistema nervioso central autónomo en las dosis mucho mayores de las que se utilizarían del compuesto original, y no tiene capacidad de BNM (S.J. Basta y J. Savarese, datos inéditos).

Farmacocinética.

El volumen de distribución es relativamente pequeño, lo cual refleja una distribución limitada que es secundaria a la polaridad y al peso molecular del mivacurio (12,13).

El cloruro de mivacurio es un nuevo agente de bloqueo neuromuscular no despolarizante, de acción breve, es una mezcla de 3 estereoisómeros: cis-trans, trans-trans y cis-cis. El isómero trans-trans comprende 52 a 62% de la mezcla; el cis-trans 34 a 40%; el cis-cis 4 a 8 % del total. Los tres estereoisómeros difieren en potencia. Los dos primeros son equipotentes en términos de su capacidad de BNM. En gatos anestesiados, la ED95 de los isómeros trans-trans y cis-trans son

de 42 +/- y 45 +/- 3 mcg/Kg respectivamente, en tanto que el isómero cis-cis tiene la treceava parte de potencia que los otros dos, con ED95 592 mcg/Kg (14).

El mivacurio es sustrato de la pseudocolinesterasa y se metaboliza con 70 a 88% de la rapidez de la succinilcolina (9,10). Un estudio in vitro de la hidrólisis de los isómeros individuales, en plasma humano de diversos donadores demostró que la vida media de la desaparición del isómero cis-cis menos potente fue de 22 min, en tanto que la vida media de los dos primeros isómeros más potentes fueron 1.8 min para cis-trans y 1.4 min para trans-trans (15).

Los estudios farmacocinéticos del mivacurio en pacientes han producido cifras de vida media terminal de 20 min aprox., para la mezcla de los isómeros (6,16). Sin embargo, en dichos estudios el método usado para valorar la concentración plasmática de mivacurio no fue estereoespecífico, y por ello no diferenció entre los estereoisómeros individuales. La vida media terminal relativamente larga in vivo del mivacurio probablemente representa la persistencia relativa del isómero cis-cis.

Lien y cols. (7) estudiaron la farmacocinética de los estereoisómeros del mivacurio en personas que lo recibieron en goteo endovenoso "bifásico". Demostraron que el volumen de distribución de cada uno de los isómeros es semejante al que está en el líquido extracelular con media (rangos) 0.3 (0.1 a 0.6) para el isómero cis-trans; 0.1 (0.1 a 0.2) para el isómero trans-trans y 0.3 (0.2 a 0.5) para el isómero cis-cis en ml/Kg. Los isómeros más potentes cis-trans, trans-trans tienen índices de desaparición rápida de 92 y 53 ml/Kg/mln respectivamente, en tanto que el isómero cis-cis menos activo, tiene una cifra de eliminación menor de 4.2 ml/Kg/min. La vida media en fase terminal de los isómeros cis-cis es más larga: 55min. Los tres estereoisómeros son distintos en su farmacocinética y también en su perfil farmacodinámico.

FALTA PAGINA

No. 17

FALTA PAGINA

No. 17

La duración breve de acción del mivacurio al parecer proviene del efecto de los isómeros más potentes cis-trans y trans-trans en la unión neuromuscular. La cinética del isómero cis-cis al parecer se asemeja a la de los datos obtenidos de los miorelajantes vecuronio y rocuronio, de duración intermedia. Los datos sugieren que el isómero cis-cis tiene poca o nula influencia en la recuperación de conciencia después de dosis únicas o de introducción del mivacurio en goteo endovenoso, pues las "pendientes" de recuperación son paralelas.

La combinación de depuración metabólica alta y el volumen de distribución bajo dan por resultado una vida media de eliminación corta de aproximadamente 2 min. para los isómeros activos, por lo tanto la farmacocinética es proporcional a la dosificación, su depuración promedio es de 4.2 ml/mn/Kg con un rango de 2.4 a 5.4 y con una vida media de 55 minutos, con un rango de 102 minutos. La potencia bloqueadora neuromuscular del isómero cis-cis no se ha establecido (17).

Farmacodinamia.

La dosis estándar 95 del mivacurio (es la dosis requerida para producir 95% de la supresión de la respuesta muscular del nervio cubital ante un estímulo) 0.7 mg/Kg (con un rango de 0.06 a 0.09) en adultos que reciben opioides, óxido nitroso y oxígeno (18).

El tiempo medio de recuperación espontánea de la respuesta de un estímulo de un 25 a 76% es de alrededor de 6 minutos después de una dosis inicial de 0.15 mg/Kg de 7 a 8 min. después de dosis iniciales de 0.20 a 0.25 mg/Kg de Mivacurio (18), niños de 2 a 12 años requieren una ED 95 mayor que los adultos, esta dosis es de 0.10 mg/Kg alcanzando un establecimiento más rápido del bloqueo neuromuscular y una duración más corta que la de los adultos, el tiempo de recuperación espontánea en respuesta a un estímulo del 25 al 75% es de 5 min con una media de 4 min, aún a dosis iniciales mayores como

lo es de 0.20 mg/Kg, la recuperación es más rápida en niños que en adultos (19).

Una propiedad singular del mivacurio es que el incremento de la dosis inicial directa y rápida ocasiona una prolongación muy pequeña en su duración de acción. El efecto máximo de los agentes de bloqueo en masetero (20), laringe (21) y diafragma (22) antecede a los observados en el aductor del pulgar, y por ello el incremento de la "dosis de intubación" del mivacurio debe producir un medio adecuado para la intubación en menos de 90 seg., sin prolongar indebidamente la duración de acción del fármaco.

Cinética y Dinámica en músculos centrales (vías respiratorias) y periféricos.

Por costumbre, la documentación de la farmacodinámica de los miorrelajantes en seres humanos se ha hecho por medio de registros de respuestas evocadas en el aductor del pulgar, que es un músculo periférico. Es muy probable que el riego sanguíneo de dicho músculo, en comparación con el de estructuras centrales, como los músculos intrínsecos de la laringe, del maxilar inferior o el diafragma, sea menor por unidad de peso tisular. Diversos estudios recientes que describen el inicio, la duración y la recuperación del bloqueo en músculos centrales realizados con diversos miorrelajantes estandar indican que la evolución del bloqueo neuromuscular en dichas estructuras se hace en un lapso mucho más breve que en el pulgar (21,23,24,25,26,27).

Para lograr la parálisis de laringe y diafragma se necesita más relajante que para lograr la del pulgar. Esta es una de las causas por las que se necesitan normalmente dosis 2 a 3 veces mayores de ED95 para producir un medio adecuado o excelente para la intubación traqueal.

Plaud y cols. advirtieron que el efecto del mivacurio surgió con mayor rapidez y la duración fue menor en la laringe que en el pulgar (26). Se

obtuvo en término de 133 seg en la laringe el bloqueo máximo después de una dosis de 0.14 mg/Kg, en comparación con 203 seg en el pulgar; la recuperación de la contracción (90%) requirió de 15.5 min en la laringe y 24.6 en el pulgar.

Efectos Cardiovasculares.

Goldhill y cols. (28) señalaron una incidencia de 30% de decremento en la presión arterial media (PAM), que fue de un 20% o mayor con el mivacurio con dosis de 0.20 mg/Kg, administrado en un lapso de 30 seg. A diferencia de ello, Savarese y cols. (29) advirtieron que la PAM promedio no cambió en un grupo similar de 9 pacientes en los que la inyección se aplicó en un plazo de 30 seg. Los investigadores también advirtieron que el decremento máximo en PAM después de administrar 0.25 mg/Kg fue sólo de 9% de las cifras testigo basales si el fármaco se administró en un plazo de 30 seg. El método óptimo de administrar el mivacurio para que el momento del inicio y la liberación de histamina lleguen al mínimo, es un terreno en que se hacen investigaciones intensivas.

Los cambios hemodinámicos encontrados en la administración de mivacurio de 0.15 mg/Kg (2 x ED95) a pacientes adultos con valoración ASA I-II administrados en 5 a 15 seg, producen cambios mínimos en la PAM o en la frecuencia cardíaca (FC)(30,31).

Los niños experimentan cambios mínimos en la PAM y la FC después de la administración de mivacurio de hasta 0.20 mg/Kg en 5 a 15 seg (32).

Acción en Paciente Pediátrico

Los problemas de hipertermia maligna, arritmias y depresión cardiovascular han estimulado la administración de los nuevos miorrelajantes no despolarizantes a niños, en dosis grandes, para

facilitar la intubación traqueal. Aún más, en niños pueden lograrse grados adecuados de relajación quirúrgica con los nuevos compuestos.

El mivacurio tiene algunas ventajas cuando se usa en anestesia de niños. La ED95 con el uso de halotano (0.09 mg/Kg) o un narcótico (0.10 mg/Kg) es mayor en niños que en adultos, de tal manera que los primeros requieren más mivacurio que los segundos, para lograr niveles similares de bloqueo (33,34). La prolongación del bloqueo es sólo de 20%, aproximadamente (3 min) con la duplicación de la dosis, una o dos veces ED95 (0.1 a 0.2 mg/Kg) (33). Con esa dosis de mivacurio en niños se advirtió estabilidad cardiovascular adecuada. Se puede observar sólo ocasionalmente hiperemia facial y a veces decremento transitorio de la presión arterial muestran resolución rápida y espontánea (34). Los niños, a pesar de necesitar dosis mayores, se recuperan con mayor rapidez que los adultos, la duración clínica es menor de 12 min en comparación con 20 min (9) en adultos. La velocidad de infusión en ellos es casi el doble de las necesarias para los adultos, y están en límites de 10 a 15 mcg/Kg/min (8,35). La recuperación después de la infusión es tan rápida como la que se observa en una dosis única, porque no se acumula el efecto bloqueador del mivacurio (35).

El mivacurio en dosis de 0.25 mg/Kg permite a veces la intubación traqueal en términos de 60 a 90 seg., con recuperación completa de Tren de cuatro (TOF) superior a 70% en término de 20 min. o menos en niños.

Acción en Paciente Geriátrico.

El envejecimiento se acompaña de cambios fisiológicos y anatómicos en la unión neuromuscular, pero con la senectud no se altera la sensibilidad de los receptores de ACh a los miorelajantes no despolarizantes (36). Sin embargo, estos fármacos en el anciano muestran alteración en su farmacodinamia, teniendo una actividad mucha más duradera y disminución en su índice de desaparición del

plasma (37,38,39). Estos cambios probablemente son consecuencia del proceso normal del envejecimiento, el cual disminuye la corriente sanguínea por hígado y riñones (40).

Se ha estudiado en el anciano la farmacodinamia del mivacurio (41). En 9 adultos jóvenes (18 a 50 años), se comparó la dinámica de una dosis de 0.10 mg/Kg de mivacurio y también en 8 ancianos (65 a 80 años). El lapso que medió entre la inyección hasta la recuperación de 25% fue de 18.0 +/- 1.7 min. en el grupo de adultos jóvenes y de 19.9 +/- 1.2 min. en el anciano. Los 2 grupos alcanzaron grados semejantes de bloqueo neuromuscular. Los datos anteriores indican que la farmacocinética del mivacurio es la misma en el anciano que en el adulto de menor edad.

Hepatopatías y Mivacurio.

La insuficiencia hepática altera en grado importante el metabolismo del mivacurio, aunque no depende del hígado. La duración clínica y total de acción del mivacurio aumentan extraordinariamente en casos de hepatopatía grave, a niveles tres veces mayores de lo normal (6). La duración de acción también es más variable en personas con insuficiencia hepática, en comparación con aquellas que tienen función normal del hígado. Las comparaciones farmacocinéticas con individuos normales no mostraron cambios en el volumen de distribución, pero sí una depuración menor en casos de insuficiencia hepática (6). La mayor duración clínica del bloqueo neuromuscular en pacientes con insuficiencia hepática puede explicarse en gran medida por la disminución de la actividad de colinesterasa plasmática. De hecho, se advierte una correlación negativa entre la actividad de colinesterasa plasmática y el tiempo para recuperar el 25% del control de la intensidad o altura de las contracciones (6). Es muy probable que la disminución de la actividad de la colinesterasa mencionada y no la insuficiencia de órganos en sí sea la explicación de la menor depuración y la eliminación más lenta del mivacurio, del plasma, en individuos con insuficiencia hepática. La enfermedad crónica puede causar la menor actividad de la enzima comentada, que es una glucoproteína producida por el hígado, en pacientes cuya hepatopatía

ha sido crónica, e incluso 70% muestra una disminución notable en la actividad de la colinesterasa plasmática. La merma posible de la actividad de dicha enzima y el bloqueo duradero y variable, sugieren que el mivacurio no constituye el agente ideal para personas con deficiencia grave en la función hepática. Por otra parte, la duración clínica del efecto de dicho miorelajante y sus datos farmacocinéticos en personas con insuficiencia hepática, son típicos de los agentes de duración intermedia de acción, como sería el atracurio. En otras palabras, a pesar de que en la insuficiencia hepática se triplica la duración de acción del mivacurio, persiste una duración intermedia de acción.

Insuficiencia Renal y Mivacurio.

El comienzo de acción del mivacurio no muestra cambio alguno, pero si la duración clínica de la misma, que es más larga en sujetos con insuficiencia renal. La farmacocinética no presenta diferencias importantes en comparación con los pacientes normales, en términos de V_{dss} y la desaparición del fármaco del plasma. Los cambios fisiopatológicos propios de la nefropatía alteran la actividad de colinesterasa plasmática, y de hecho los individuos con enfermedad renal muestran disminución de la actividad, de 30 a 55% de dicha enzima (42). El mivacurio es hidrolizado por la colinesterasa plasmática, y por ello la disminución de su actividad sería la explicación más probable para el efecto más duradero. La duración del efecto del mivacurio es lo bastante corta, al grado que dicha prolongación llega aproximadamente a 10 minutos y por ello el fármaco puede utilizarse con inocuidad en individuos con insuficiencia renal.

El mivacurio constituye un miorelajante adecuado cuando se utiliza en sujetos con insuficiencia renal, afectando ligeramente la farmacodinámica del mivacurio, pero su duración breve de acción hace que esa diferencia tenga poca importancia clínica.

Antagonismo

Con base en estudios (9,28,43,44,45), la reversión sistemática del bloqueo inducido por el mivacurio no está justificada. Una vez que se generan algunos signos de recuperación espontánea (T1 de 5 a 10% de la cifra testigo), la proporción de TOF por lo común volverá a un valor que exceda de 0.70% en menos de 20 minutos (9,28). La administración de neostigmina en dosis de 0.05 a 0.06 mg/kg de peso acelera este proceso sólo 5 a 8 minutos, y por ello es cuestionable el beneficio riesgo/ventaja del antagonismo que se intente.

Cook y cols. (46) demostraron que la neostigmina en concentraciones clínicamente importantes inhibía de modo considerable el metabolismo del mivacurio in vitro, en tanto que no tenía tal acción del edrofonio. Por esa razón, es posible que éste represente una mejor opción que la neostigmina para antagonizar el mivacurio.

Un estudio reciente plantea la posibilidad de otro método para revertir el bloqueo neuromuscular inducido por agentes como el mivacurio, cuya vía primaria de eliminación es la hidrólisis por la colinesterasa plasmática (butirilo). Es posible ahora purificar la butirilcolinesterasa humana (BChE) (47). Bownes y cols.(47) administraron BChE ó 0.05 mg/kg de neostigmina a gatos, 2 minutos después de aplicar 3 veces la ED95 de mivacurio. La aceleración del tiempo de recuperación del bloqueo neuromuscular profundo se logró con BChE, pero no con neostigmina. Concluyeron que la reversión enzimática por incremento del metabolismo del mivacurio era más eficaz que el antagonismo competitivo, en niveles profundos del bloqueo neuromuscular.

Efectos Adversos.

Están relacionados con la liberación de histamina, secundaria a la administración rápida de dosis mayores de 0.20 mg/kg, resultando en un eritema facial transitorio y una leve disminución de la presión

arterial, esto se puede evitar con la inyección lenta de la dosis (48). Otros efectos adversos poco frecuentes que se pudieran presentar es la taquicardia, disritmias, flebitis, espasmo bronquial e hipoxemia.

Metabolismo y Excreción.

La hidrólisis enzimática por colinesterasa plasmática es el mecanismo primario para la inactivación del mivacurio en un 70 a 88%, lo cual da por resultado un amino alcohol cuaternario (compuesto I), un metabolito monoéster cuaternario (compuesto II), una molécula de ácido dicarboxílico (compuesto III). Los compuestos I y II han sido identificados en la orina de humanos. Otra vía de eliminación se lleva a cabo en el hígado, el metabolismo y la eliminación renal son mínimos (49).

JUSTIFICACION.

La relajación neuromuscular es uno de los objetivos de la anestesia general, permite efectuar intubación endotraqueal atraumática, y proporcionar un mejor campo quirúrgico al cirujano, sin necesidad de profundizar mucho el plano anestésico.

Las características del mivacurio lo acercan al concepto del relajante ideal: es no despolarizante, no se acumula, su duración de acción es corta, puede ser antagonizado (17).

OBJETIVOS.

- Establecer el inicio de acción con tres diferentes dosis.
- Determinar la dosis efectiva ED 95, la duración de acción y sus efectos colaterales.
- Determinar las condiciones de intubación empleando la escala de Fahey (anexo II).

METAS.

1. Establecer las dosis que produzcan relajación neuromuscular adecuada con mínimos efectos colaterales.
2. Determinar si se presentan alteraciones hemodinámicas con el uso del mivacurio para establecer diferencias con otros agentes neuromusculares.

HIPOTESIS.

El mivacurio en pacientes pediátricos permite efectuar intubación endotraqueal atraumática, tiene duración de acción corta y no produce efectos colaterales indeseables.

UNIVERSO DE TRABAJO.

CRITERIOS DE INCLUSION:

1. Pacientes de ambos sexos operados de cirugía de aproximadamente una hora de duración.
2. En edades de 1 a 15 años.
3. En los que el tipo de anestesia propuesta y utilizada fue anestesia general balanceada.
4. Con ASA I y II.
5. Sin antecedentes de enfermedades neuromusculares, hepáticas y/o renales.
6. Se obtuvo el consentimiento de los padres a participar en el estudio durante el preanestésico inmediato.

CRITERIOS DE EXCLUSION:

1. Pacientes de ambos sexos operados de cirugía de más de una hora de duración.
2. En edades menores de 1 año y mayores de 15 años.
3. En los que el tipo de anestesia no fuese anestesia general balanceada.
4. Con ASA IV y V.
5. Con antecedentes de enfermedades neuromusculares, hepáticas y/o renales.
6. Sin el consentimiento de los padres a participar en el estudio.

METODOLOGIA.

Se realizó un ensayo clínico (estudio experimental, prospectivo, longitudinal, comparativo), en el que se estudiaron 45 pacientes divididos en 3 grupos de 15 cada uno, a cada grupo se les administró una dosis diferente de Mivacurio, clasificados como ASA I y II de ambos sexos y programados para cirugía de aproximadamente una hora de duración, con edades de 1 a 15 años, sin antecedentes de enfermedades neuromusculares, hepáticas y/o renales.

Se decidió estudiar a 45 pacientes teniendo en cuenta que se fijó un lapso de tiempo de dos meses para reunir a los pacientes que cumplan con los criterios de inclusión para el estudio.

La técnica anestésica de los tres grupos fue de la siguiente manera: Inducción: atropina 10 mcg/Kg de peso, fentanyl 2 mcg/Kg de peso, propofol 2mg/Kg de peso, siendo el mantenimiento con oxígeno e isoflurano a concentraciones variables, en el caso de no alcanzar la relajación necesaria para la intubación endotraqueal se profundizó con el halogenado (no excluyendo al paciente del estudio) y en este momento se tomó el trazo basal empleando como prueba de función neuromuscular el tren de 4, aplicado cada 15 segundos a través de **TOF Guard de Organón** colocado en el trayecto del nervio cubital, una vez tomado el trazo basal se administró el mivacurio de la siguiente manera:

Grupo 1 150 mcg/Kg de peso
Grupo 2 200 mcg/Kg de peso
Grupo 3 250 mcg/Kg de peso

La dosis se administró aleatoriamente por medio de 45 sobres con la dosis correspondiente (15 sobres indicando una dosis de 150 mcg/Kg/peso; 15 de 200 mcg/Kg/peso y 15 de 250 mcg/Kg/peso).

Mediante el TOF Guard de Organón se registraron los siguientes tiempos de depresión y recuperación:

- Tiempo 1: representó el tiempo de administración del relajante.
- Tiempo 2: cuando existió depresión del 50% del tren de 4
- Tiempo 3: cuando existió depresión del 100% tren de 4 o la máxima relajación obtenida.
- Tiempo 4: cuando se obtuvo 25% de recuperación.
- Tiempo 5: cuando se obtuvo 75% de recuperación.
- Tiempo 6: cuando se obtuvo 100% de recuperación.

La variable dependiente fue el porcentaje máximo de relajación que se obtuvo en el Tiempo 3. Considerando la mejor dosis la que produzca el mayor porcentaje de relajación.

Se tomaron los signos vitales basales (tensión arterial, frecuencia cardíaca) antes de la administración del relajante y posteriormente cada minuto hasta obtener la máxima relajación y luego cada 5 minutos hasta finalizar la cirugía.

RESULTADOS.

De los 45 pacientes estudiados, 26 fueron del sexo masculino y 19 del sexo femenino.(Tabla 4)

Se realizó un análisis de varianza para determinar si los 3 grupos de pacientes estudiados eran distintos con respecto a la edad, obteniéndose un valor no significativo ($p=0.323$). Un análisis similar se realizó para el peso obteniéndose de nuevo un resultado no significativo ($p=0.858$). Por lo tanto, los tres grupos son comparables con respecto a la edad y el peso.(Tabla 5)

En el grupo que recibió 150 mcg/kg de mivacurio, el 100% de los pacientes presentaron excelentes condiciones de intubación endotraqueal, es decir que los 15 pacientes obtuvieron un valor de 0, según la escala de Fahey. En los otros dos grupos dicho porcentaje fue 93%. (Tabla 6)

Relajación y Recuperación.

En promedio la máxima relajación cuando se empleo 150 mcg/kg de mivacurio, se obtuvo a los 3.25 minutos; cuando se emplearon 200 y 250 mcg/kg se obtuvo a los 2.25 minutos. (Tabla 7, Gráfica 1)

Con respecto a la recuperación sucede lo contrario. La recuperación más rápida se logra con la dosis de 150 mcg/kg; a partir del minuto 17 esta dosis presenta un promedio de recuperación mayor a 90%. A diferencia de las dosis de 200 y 250 mcg/kg que presentan una recuperación promedio del 92% a partir de los minutos 18 y 19 respectivamente. (Tabla 5, Gráfica 2)

A partir del minuto 6 inicia la fase de recuperación que dura 14 minutos. Es decir, 20 minutos después de administrar el fármaco se obtiene el

100% de recuperación con las dosis de 150 y 200 mcg/kg y, 97% con la dosis de 250 mcg/kg. (Tabla 8, Gráfica 2)

Cambios Hemodinámicos.

En los minutos 1 y 2, la mediana de la Tensión Arterial sistólica (T/A sist.) cae en los pacientes tratados con 150 y 250 mcg/kg de mivacurio (en un 7 y 10% respectivamente). A diferencia del otro grupo que presenta una T/A sist. estable (constante). A partir del minuto 3, la mediana de la T/A sist. tiende a presentar pocas variantes alrededor del valor de 100 mmHg. (Tabla 9, Gráfica 3,4)

La mediana de la Tensión Arterial diastólica (T/A diast.) fluctúa entre los 60 y 67 mmHg. El grupo que recibió la dosis de 250 mcg/kg fue el que presentó mayor variabilidad en la mediana de la T/A diast. durante todo el acto quirúrgico. (Tabla 10, Gráfica 5,6)

Hasta los minutos 4 y 5, la frecuencia cardíaca incrementó 13% en los pacientes que recibieron 150 mcg/kg, 12% en los de 200 mcg/kg y 5% a los que se les administró 250 mcg/kg de mivacurio. Posteriormente se presenta una tendencia decreciente, sobre todo en el grupo al que se le administró 250 mcg/kg, hasta estabilizarse. (Tabla 11, Gráfica 7,8).

Durante los 5 minutos que duró la relajación se observó un aumento general de frecuencia cardíaca y un decremento en la fase de recuperación. Este decremento es más pronunciado en los pacientes que recibieron las dos dosis más altas de mivacurio. Cabe señalar que en ningún caso el número de latidos por minuto fue menor a 100. (Tabla 12, Gráfica 7,8)

100% de recuperación con las dosis de 150 y 200 mcg/kg y, 97% con la dosis de 250 mcg/kg. (Tabla 8, Gráfica 2)

Cambios Hemodinámicos.

En los minutos 1 y 2, la mediana de la Tensión Arterial sistólica (T/A sist.) cae en los pacientes tratados con 150 y 250 mcg/kg de mivacurio (en un 7 y 10% respectivamente). A diferencia del otro grupo que presenta una T/A sist. estable (constante). A partir del minuto 3, la mediana de la T/A sist. tiende a presentar pocas variantes alrededor del valor de 100 mmHg. (Tabla 9, Gráfica 3,4)

La mediana de la Tensión Arterial diastólica (T/A diast.) fluctúa entre los 60 y 67 mmHg. El grupo que recibió la dosis de 250 mcg/kg fue el que presentó mayor variabilidad en la mediana de la T/A diast. durante todo el acto quirúrgico. (Tabla 10, Gráfica 5,6)

Hasta los minutos 4 y 5, la frecuencia cardíaca incrementó 13% en los pacientes que recibieron 150 mcg/kg, 12% en los de 200 mcg/kg y 5% a los que se les administró 250 mcg/kg de mivacurio. Posteriormente se presenta una tendencia decreciente, sobre todo en el grupo al que se le administró 250 mcg/kg, hasta estabilizarse. (Tabla 11, Gráfica 7,8).

Durante los 5 minutos que duró la relajación se observó un aumento general de frecuencia cardíaca y un decremento en la fase de recuperación. Este decremento es más pronunciado en los pacientes que recibieron las dos dosis más altas de mivacurio. Cabe señalar que en ningún caso el número de latidos por minuto fue menor a 100. (Tabla 12, Gráfica 7,8)

DISCUSION.

Se estudiaron 45 pacientes, 26 del sexo masculino y 19 del sexo femenino, de edades de 1 a 15 años, con promedio de 6.3 años de edad, con un peso promedio de 22.6 Kg, que fueron divididos en 3 grupos de 15 pacientes cada uno, a los que se les administró mivacurio a una dosis distinta a cada grupo (150 mcg/kg, 200 mcg/kg y 250 mcg/kg, respectivamente), recibiendo anestesia general balanceada con Isoflurano-Fentanyl-Oxígeno, para establecer el inicio de acción con las tres diferentes dosis, encontrar la ED95, la duración de acción y sus efectos cardiovasculares, además determinar las condiciones de intubación orotraqueal.

En un estudio de Sears y cols. encontraron que la ED95 es de 0.07 mg/kg en adultos que recibieron anestesia con opioides, N2O y O2 (49)

En el estudio de Goudsouzian mencionan que la ED95 con el uso de halotano (0.09 mg/Kg) o un narcótico (0.10 mg/Kg) es mayor en niños que en adultos y que la prolongación del bloqueo es sólo de 20 % en aproximadamente 3 min con la duplicación de la dosis una o dos veces ED95 (0.10 a 0.20 mg/Kg) (33).

Samer y cols. encontraron que niños de 2 a 12 años requerían una ED95 mayor que los adultos, esta era de 0.10 mcg/Kg, en el que se alcanzaba un establecimiento más rápido del bloqueo neuromuscular y una duración más corta que en los adultos, determinaron que el tiempo de recuperación espontánea del índice 25 al 75 % era de 5 min (con una media de 4 min), aún con dosis más altas de 0.20 mg/Kg, la recuperación era más rápida en niños que en adultos. (6).

Nosotros encontramos que en niños de 1 a 15 años de edad, el establecimiento de la relajación neuromuscular se instaló más rápidamente con dosis de 250 mcg/Kg. El bloqueo neuromuscular del 100% se alcanzó a los 2.25 min con las dosis de 200 y 250 mcg/Kg. En

cuando a término de recuperación en el primer año se han producido
teóricamente con la dosis de 120 mg/kg, la dosis de 120 mg/kg
más del 50% de recuperación a los 12 meses de inicio de la
terapia se reduce a los 12 y 18 mg/kg respectivamente. En general se
encuentra que se establece a respuesta de reducción a los 12 y 18 mg/kg
recuperación más inmediatamente en caso de los 12 mg/kg en
administración a término.

De forma similar de inicio y dosis de la terapia se encuentran
aproximadamente con 120 mg/kg administrados durante los 12 meses
de recuperación en el primer año se han producido con la dosis
de 120 mg/kg a los 12 meses de inicio de la terapia se reduce a los
12 y 18 mg/kg respectivamente. En general se encuentra que se establece a
respuesta de reducción a los 12 y 18 mg/kg respectivamente en caso de los
12 mg/kg en administración a término.

En el segundo año de inicio de la terapia se encuentran aproximadamente
con 120 mg/kg administrados durante los 12 meses de recuperación en el
primer año se han producido con la dosis de 120 mg/kg a los 12 meses de
inicio de la terapia se reduce a los 12 y 18 mg/kg respectivamente. En
general se encuentra que se establece a respuesta de reducción a los 12 y
18 mg/kg respectivamente en caso de los 12 mg/kg en administración a
término.

En tercer año de inicio de la terapia se encuentran aproximadamente
con 120 mg/kg administrados durante los 12 meses de recuperación en el
primer año se han producido con la dosis de 120 mg/kg a los 12 meses de
inicio de la terapia se reduce a los 12 y 18 mg/kg respectivamente. En
general se encuentra que se establece a respuesta de reducción a los 12 y
18 mg/kg respectivamente en caso de los 12 mg/kg en administración a
término.

En cuarto año de inicio de la terapia se encuentran aproximadamente
con 120 mg/kg administrados durante los 12 meses de recuperación en el
primer año se han producido con la dosis de 120 mg/kg a los 12 meses de
inicio de la terapia se reduce a los 12 y 18 mg/kg respectivamente. En
general se encuentra que se establece a respuesta de reducción a los 12 y
18 mg/kg respectivamente en caso de los 12 mg/kg en administración a
término.

cuanto al tiempo de recuperación espontánea, esta se obtuvo más rápidamente con la dosis de 150 mcg/Kg, con esta dosis se alcanzó más del 90% de recuperación a los 17 min, con las dosis de 200 y 250 mcg/kg se obtuvo a los 18 y 19 min. respectivamente. En general se encontró que se establece la relajación de mivacurio a los 5 min y la recuperación inicia inmediatamente, es decir a los 6 min de administrado el fármaco.

De forma similar De Bros y cols. en un estudio con pacientes anestesiados con N₂O-isoflurano-oxígeno, establecieron que la vida media de recuperación espontánea del índice 25 a 75 % es de alrededor de 5 min después de una dosis inicial de 0.15 mg/Kg; de 7 y 8 min después de dosis iniciales de 0.20 y 0.25 mg/Kg de mivacurio. (16)

En el estudio de Choi y cols., ellos mencionan que una dosis de 0.15 mg/Kg de mivacurio (2 x ED₉₅) administrada en pacientes que recibieron anestesia con opioides, N₂O y oxígeno, produjo condiciones de excelente a buena intubación endotraqueal en 2.5 min (31). En el estudio de Goldberg y cols., establecieron que la dosis de 0.20 a 0.25 mg/Kg (3 a 3.5 ED₉₅) dieron por resultado una relajación excelente para la intubación en 2 min (32).

En nuestro estudio obtuvimos excelentes condiciones de intubación endotraqueal, la cual se produjo a los 2.5 min con dosis de 200 y 250 mcg/Kg (0.20 y 0.25 mg/Kg), (ED₉₅ x 2 y x 2.5), y en un tiempo de 3.25 con la dosis de 150 mcg/Kg (0.15 mg/Kg), (ED₉₅ x 1.5).

Savarese y cols. en el estudio: efectos cardiovasculares del mivacurio en pacientes que recibieron N₂O-Opioide-Barbitúrico, menciona que los cambios hemodinámicos encontrados con la administración de mivacurio de 0.15 mg/kg (2 por ED₉₅) a pacientes adultos producen cambios mínimos en la presión arterial o en la frecuencia cardíaca (29).

Goudouzian y cols., en el estudio: efecto cardiovascular y neuromuscular de mivacurio en niños, refieren que estos experimentan cambios mínimos en la presión arterial media y la frecuencia cardíaca después de la administración del mivacurio de hasta 0.20 mg/Kg (33).

En el estudio realizado encontramos en forma similar que en los estudios anteriores, cambios mínimos de la presión arterial y la frecuencia cardíaca. Pero encontramos que en los minutos 1 y 2, la T/A sist. presenta un decremento en los pacientes que recibieron dosis de 150 mcg/kg de un 7% y en los pacientes con 250 mcg/Kg disminuyó en un 10%; en los pac. que se les administró dosis de 200 mcg/Kg la T/A sist. permaneció constante. En cuanto a la frecuencia cardíaca, hasta los minutos 4 y 5, esta presentó un incremento del 13% en los pacientes a los que se les administró 150 mcg/kg; 12% en los pacientes que recibieron 200 mcg/kg y 5% en los de 250 mcg/kg de mivacurio.

A diferencia, Goldhill y cols., señalan una incidencia de 30% de decremento en la presión arterial media que fue de un 20% o mayor con dosis de 0.20 mg/Kg de mivacurio.

Nosotros no encontramos efectos adversos en los pacientes estudiados.

CONCLUSIONES

- El Cloruro de Mivacurio es un relajante neuromuscular no despolarizante, de corta duración.
- Con la administración de mivacurio, se obtienen excelentes condiciones de intubación endotraqueal.
- Con dosis de 200 y 250 mcg/kg de peso (ED95 x 2 y x 2.5), de mivacurio, se instala la relajación neuromuscular a los 2.5 minutos; y con 150 mcg/kg (ED95 x 1.5) se alcanza a los 3.25 minutos.
- La recuperación espontánea se obtiene más rápidamente con dosis de 150 mcg/kg, es decir más del 90% de recuperación a los 17 minutos; con dosis de 200 y 250 mcg/kg de mivacurio se obtiene a los 18 y 19 minutos respectivamente.
- La utilización de Mivacurio produce cambios hemodinámicos mínimos.
- Mivacurio no produce efectos adversos.
- Mivacurio es una buena alternativa en anestesia pediátrica.

ANEXO 1

**MIVACURIO EN ANESTESIA PEDIATRICA
TABLAS Y GRAFICAS**

NÚMERO DE PACIENTES POR SEXO

DOSIS (mcg/kg)	SEXO	
	MASCULINO	FEMENINO
150	8	7
200	10	5
250	8	7

Tabla 4

PROMEDIO \pm DESVIACIÓN ESTÁNDAR DE EDAD Y PESO

DOSIS (mcg/kg)	EDAD (años)	PESO (kg)
150	7.1 \pm 4.79	24.1 \pm 11.12
200	5.0 \pm 3.60	21.7 \pm 16.40
250	6.8 \pm 3.76	22.2 \pm 8.81

Tabla 5

CONDICIONES DE INTUBACIÓN OROTRAQUEAL

ESCALA DE FAHEY

DOSIS (mcg/kg)	0	1	2	3
150	15	0	0	0
200	14	1	0	0
250	14	1	0	0

Tabla 6

PORCENTAJE PROMEDIO DE LA DEPRESIÓN DEL TREN DE CUATRO

DOSIS	MINUTOS																				
	0	0.25	0.5	0.75	1	1.25	1.5	1.75	2	2.25	2.5	2.75	3	3.25	3.5	3.75	4	4.25	4.5	4.75	5
150 mcg/kg	100	95	83	66	55	46	29	25	19	14	8	6	5	0	0	0	0	0	0	0	0
200 mcg/kg	100	95	84	71	45	29	22	9	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
250 mcg/kg	95	93	73	64	37	22	10	5	5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

41

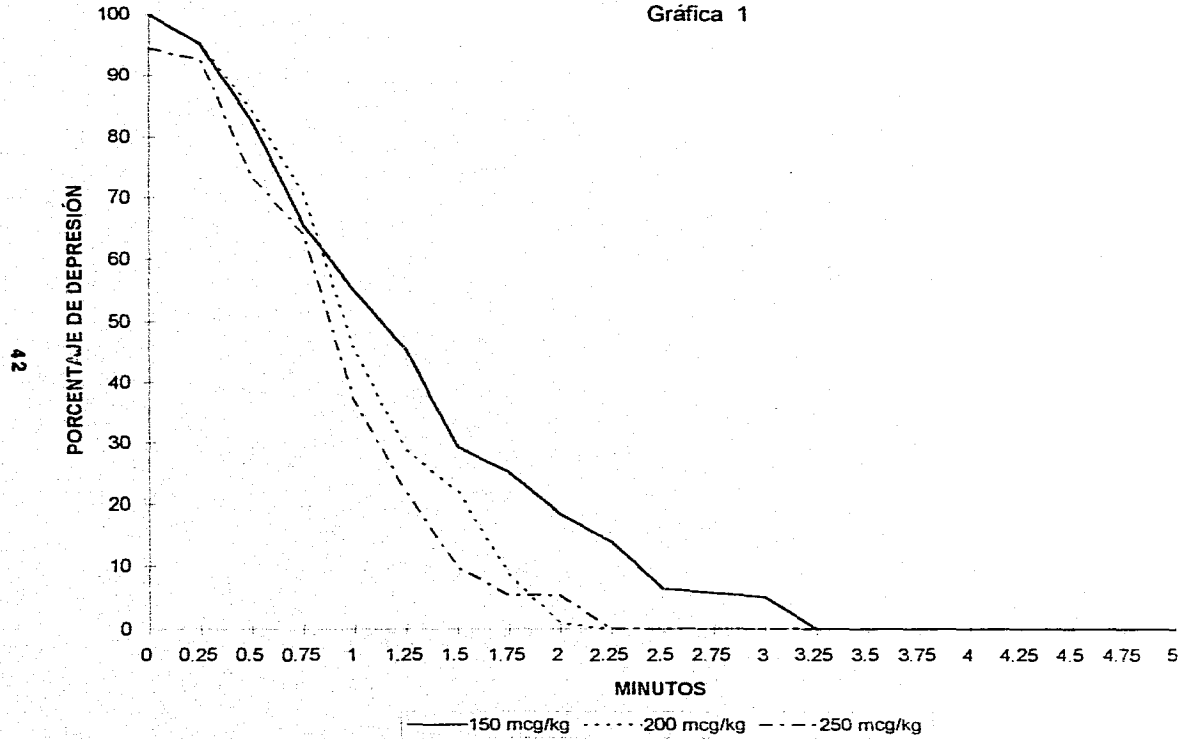
DESVIACIÓN ESTÁNDAR DEL PORCENTAJE DE DEPRESIÓN DEL TREN DE CUATRO

DOSIS	MINUTOS																				
	0	0.25	0.5	0.75	1	1.25	1.5	1.75	2	2.25	2.5	2.75	3	3.25	3.5	3.75	4	4.25	4.5	4.75	5
150 mcg/kg	0	10	16	34	39	38	38	35	34	33	24	21	19	0	0	0	0	0	0	0	0
200 mcg/kg	0	12	16	23	36	36	35	22	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
250 mcg/kg	12	14	25	29	38	36	25	20	20	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Tabla 7

DEPRESIÓN DEL TREN DE CUATRO

Gráfica 1



PORCENTAJE PROMEDIO DE LA RECUPERACIÓN DEL TREN DE CUATRO

DOSIS	MINUTOS																			
	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20					
150 mcg/kg	1	5	10	19	26	33	43	53	66	77	87	91	96	98	100					
200 mcg/kg	4	8	12	25	31	41	50	59	66	74	81	86	92	99	100					
250 mcg/kg	4	6	8	16	23	31	42	49	57	63	69	75	85	92	97					

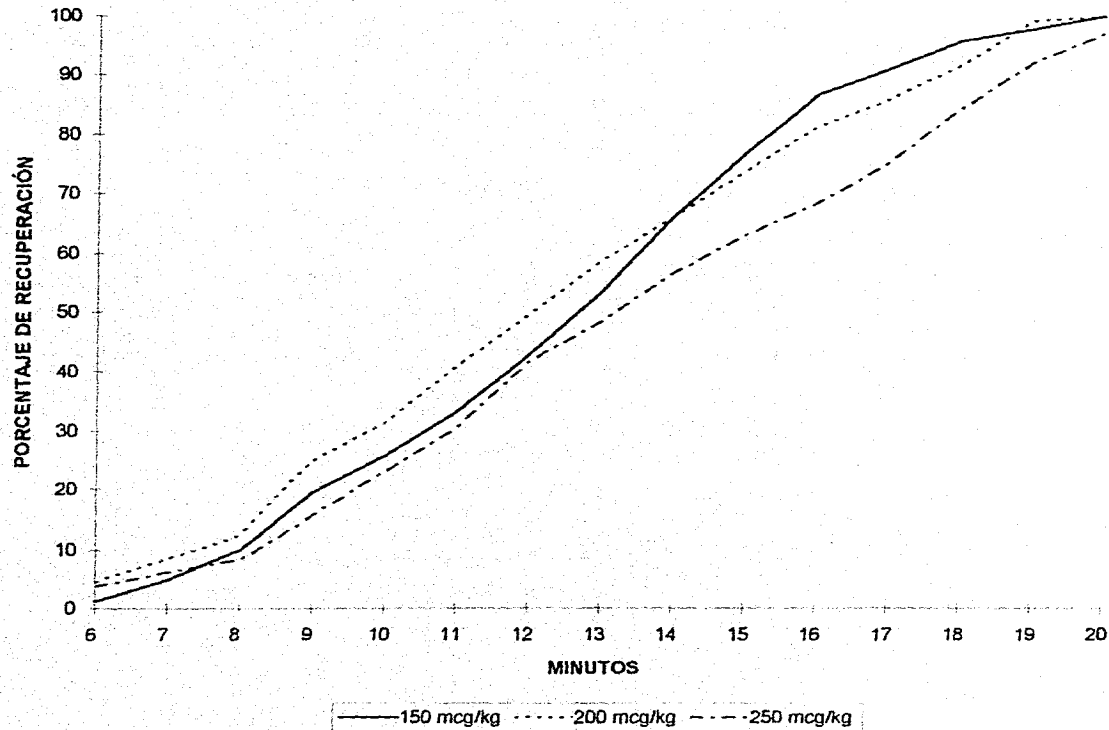
DESVIACIÓN ESTÁNDAR DEL PORCENTAJE DE RECUPERACIÓN DEL TREN DE CUATRO

DOSIS	MINUTOS																			
	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20					
150 mcg/kg	4	9	10	16	22	22	22	21	18	17	15	13	9	6	0					
200 mcg/kg	9	15	19	20	22	20	22	25	27	25	22	19	11	3	0					
250 mcg/kg	9	11	14	22	24	28	30	33	29	28	24	22	18	15	11					

Tabla 8

RECUPERACIÓN DEL TREN DE CUATRO

Gráfica 2



44

PROMEDIO DE LA TENSIÓN ARTERIAL SISTÓLICA (mmHg)

DOSIS	MINUTOS																
	0	1	2	3	4	5	10	15	20	25	30	35	40	45	50	55	60
150 mcg/kg	103	97	98	101	104	100	102	100	100	100	101	100	100	101	102	104	
200 mcg/kg	106	100	100	102	105	103	103	104	103	98	101	102	104	104	105	106	105
250 mcg/kg	101	90	89	94	99	97	96	98	98	97	100	103	102	103	103	102	103

MEDIANA DE LA TENSIÓN ARTERIAL SISTÓLICA (mmHg)

DOSIS	MINUTOS																
	0	1	2	3	4	5	10	15	20	25	30	35	40	45	50	55	60
150 mcg/kg	98	91	100	100	100	100	99	100	99	98	98	98	100	100	100	100	100
200 mcg/kg	100	100	100	100	103	100	100	103	100	97	100	100	100	100	105	110	105
250 mcg/kg	100	90	90	100	100	100	96	100	98	98	100	100	100	100	100	100	100

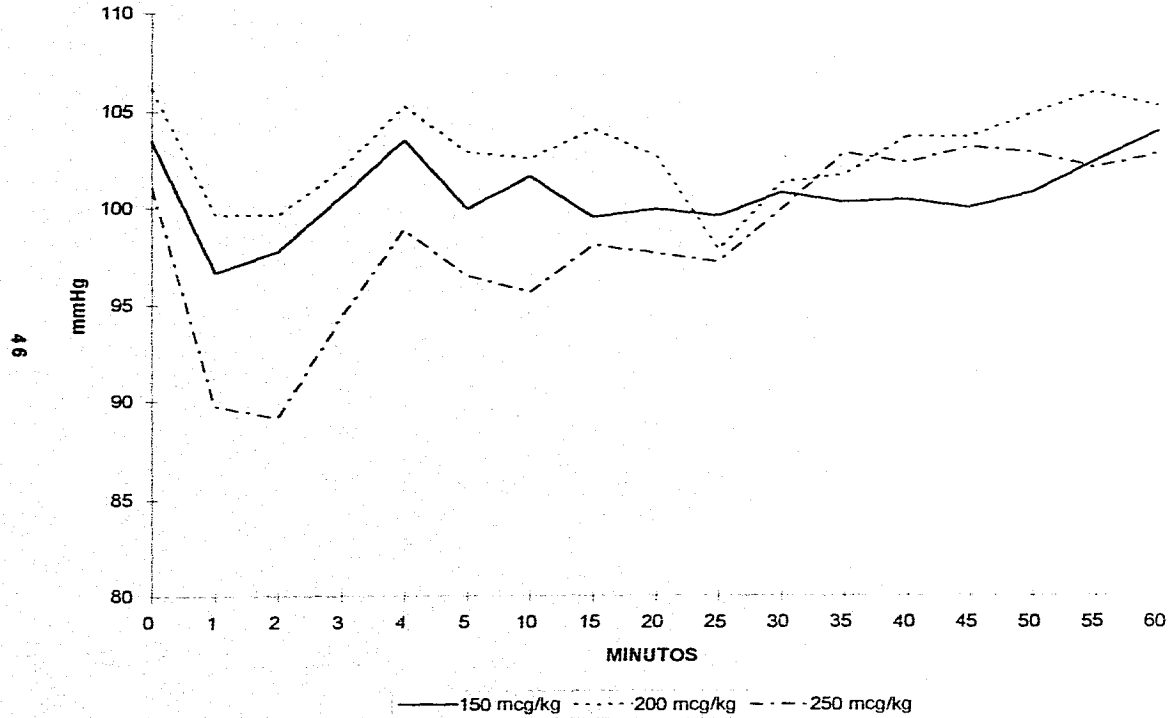
DESVIACIÓN ESTÁNDAR DE LA TENSIÓN ARTERIAL SISTÓLICA (mmHg)

DOSIS	MINUTOS																
	0	1	2	3	4	5	10	15	20	25	30	35	40	45	50	55	60
150 mcg/kg	16	17	20	14	15	13	13	15	15	16	14	15	12	12	13	13	14
200 mcg/kg	16	11	13	9	11	11	15	14	12	10	13	13	11	11	12	12	14
250 mcg/kg	10	10	14	11	11	9	9	10	12	10	11	11	10	11	13	12	11

Tabla 9

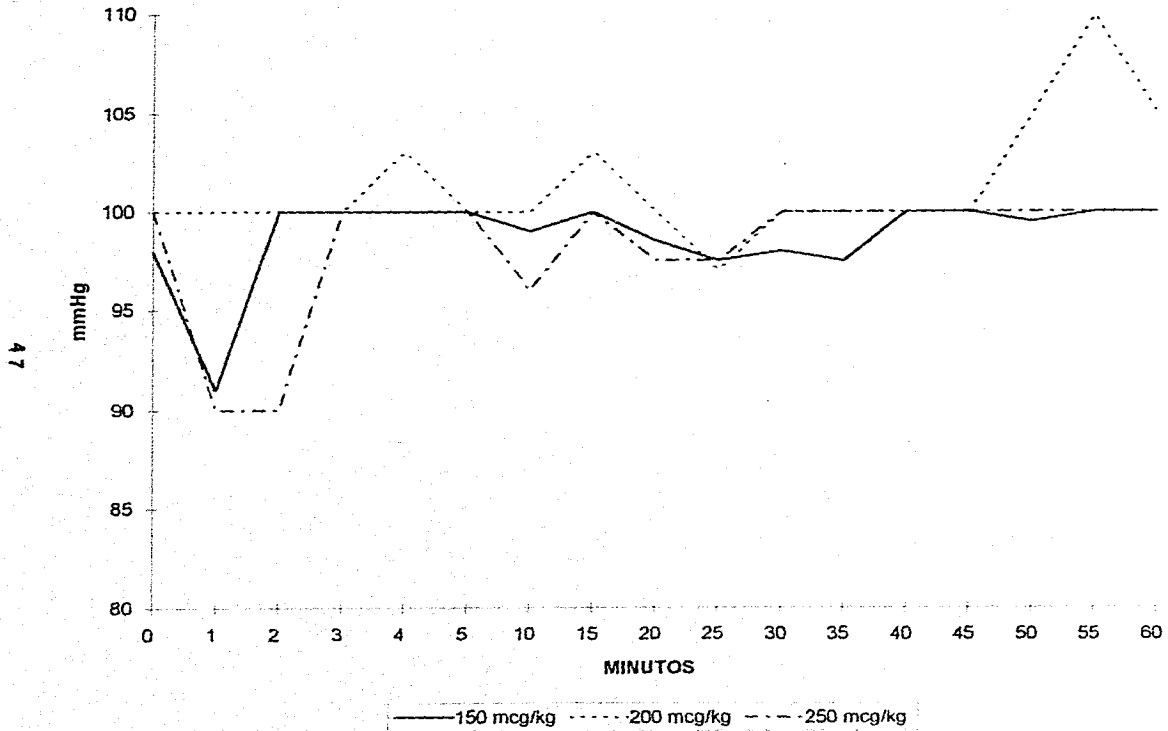
PROMEDIO DE LA TENSION ARTERIAL SISTÓLICA

Gráfica 3



MEDIANA DE LA TENSIÓN ARTERIAL SISTÓLICA

Gráfica 4



PROMEDIO DE LA TENSIÓN ARTERIAL DIASTÓLICA (mmHg)

DOSIS	MINUTOS																
	0	1	2	3	4	5	10	15	20	25	30	35	40	45	50	55	60
150 mcg/kg	62	60	65	65	62	60	62	61	59	61	60	62	62	61	61	62	63
200 mcg/kg	66	64	63	65	65	62	61	61	59	60	60	60	63	63	63	64	64
250 mcg /kg	65	58	58	61	65	62	62	62	64	67	63	66	64	64	64	63	63

MEDIANA DE LA TENSIÓN ARTERIAL DIASTÓLICA (mmHg)

DOSIS	MINUTOS																
	0	1	2	3	4	5	10	15	20	25	30	35	40	45	50	55	60
150 mcg/kg	60	60	67	67	60	60	68	60	60	60	60	60	60	63	60	60	60
200 mcg/kg	63	70	65	65	63	65	60	60	60	60	60	60	60	66	60	65	65
250 mcg /kg	60	60	60	60	69	61	60	60	65	65	60	70	63	60	60	60	60

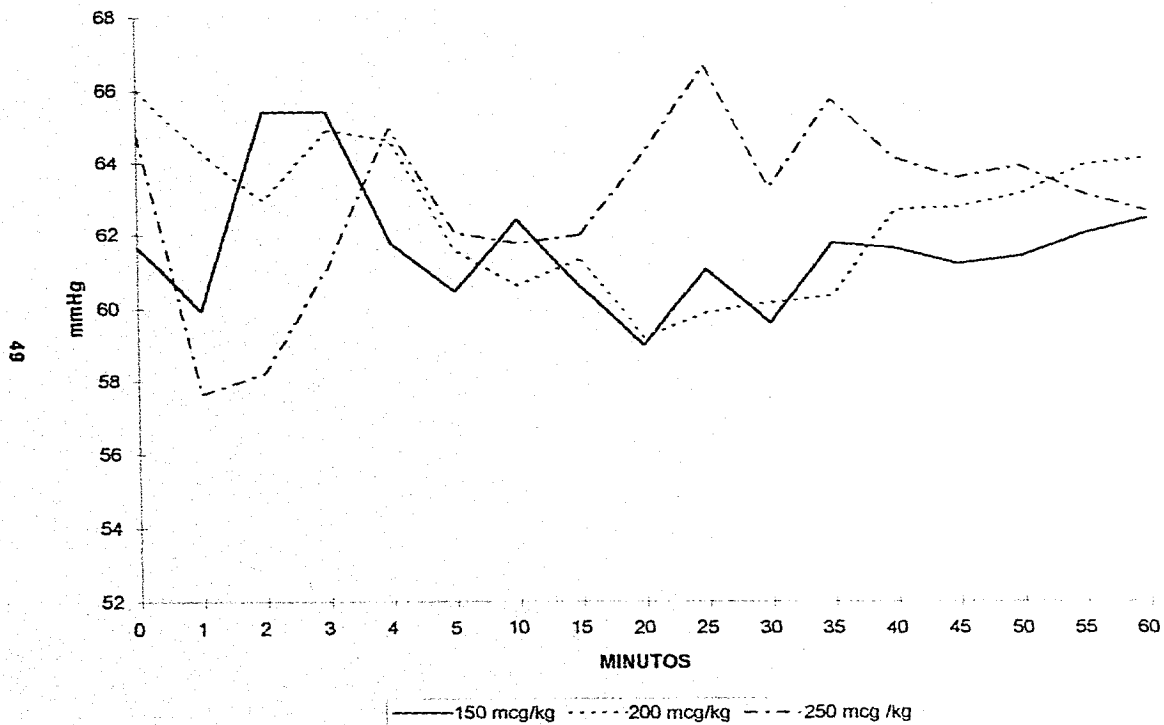
DESVIACIÓN ESTÁNDAR DE LA TENSIÓN ARTERIAL DIASTÓLICA (mmHg)

DOSIS	MINUTOS																
	0	1	2	3	4	5	10	15	20	25	30	35	40	45	50	55	60
150 mcg/kg	15	16	17	17	13	13	14	16	16	18	17	16	14	13	15	15	14
200 mcg/kg	16	13	15	12	12	12	13	10	10	11	12	12	10	11	12	11	11
250 mcg /kg	8	9	11	12	11	10	10	9	11	10	9	7	7	5	7	5	6

Tabla 10

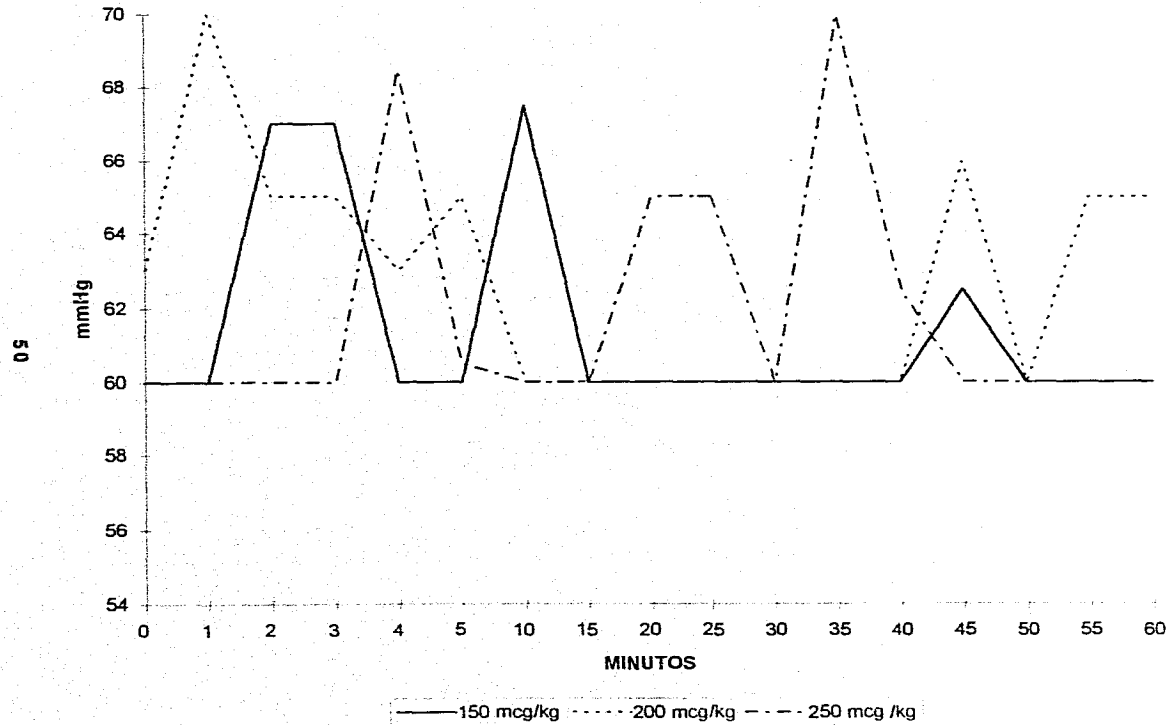
PROMEDIO DE LA TENSION ARTERIAL DIASTOLICA

Gráfica 5



MEDIANA DE LA TENSIÓN ARTERIAL DIASTÓLICA

Gráfica 6



PROMEDIO DE LA FRECUENCIA CARDIACA (lat. por min)

DOSIS	MINUTOS																
	0	1	2	3	4	5	10	15	20	25	30	35	40	45	50	55	60
150 mcg/kg	118	124	127	130	130	133	131	127	129	129	129	127	126	125	124	124	126
200 mcg/kg	126	122	123	127	130	129	130	132	129	129	127	124	121	119	121	119	120
250 mcg/kg	114	120	120	125	128	125	121	116	116	113	112	111	109	108	107	107	107

MEDIANA DE LA FRECUENCIA CARDIACA (lat. por min)

DOSIS	MINUTOS																
	0	1	2	3	4	5	10	15	20	25	30	35	40	45	50	55	60
150 mcg/kg	113	122	126	131	134	135	130	132	133	133	131	129	125	120	121	122	126
200 mcg/kg	123	117	125	125	127	124	130	130	130	130	120	115	104	108	110	110	110
250 mcg/kg	112	117	121	124	130	126	120	118	116	111	112	109	110	108	105	106	102

DESVIACIÓN ESTÁNDAR DE LA FRECUENCIA CARDIACA (lat. por min)

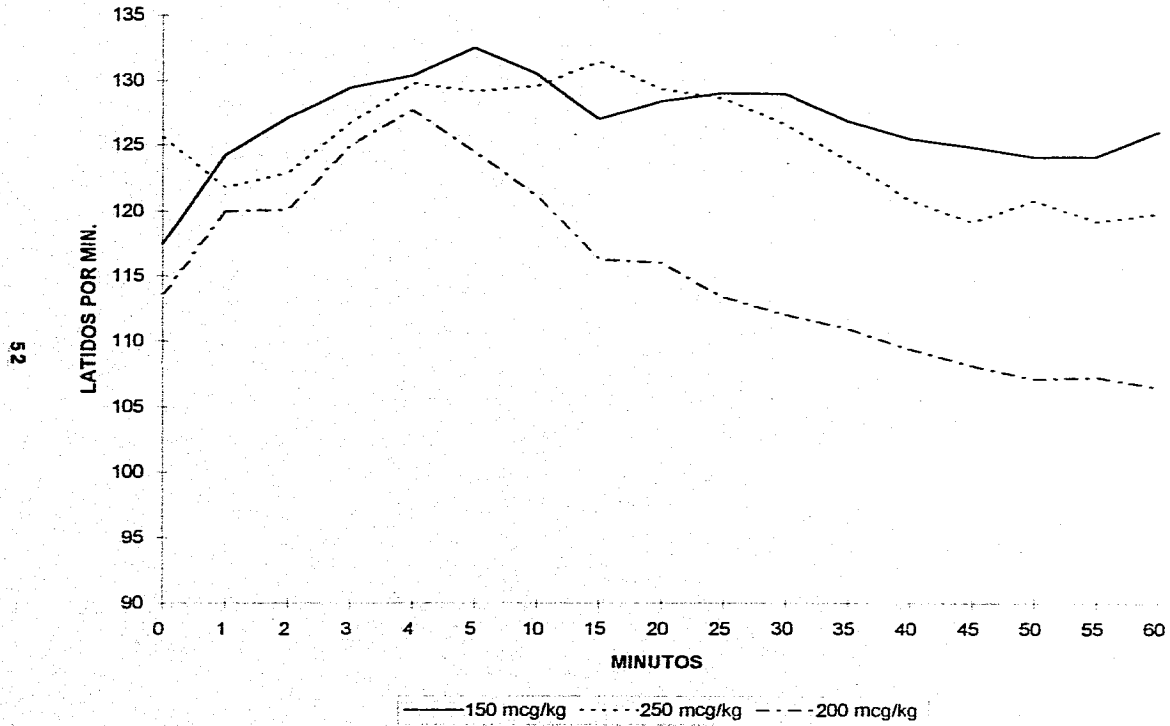
DOSIS	MINUTOS																
	0	1	2	3	4	5	10	15	20	25	30	35	40	45	50	55	60
150 mcg/kg	20	16	14	17	16	17	18	19	18	20	18	17	18	18	19	19	17
200 mcg/kg	18	15	15	16	18	19	17	21	18	21	21	22	25	21	21	19	19
250 mcg/kg	16	21	19	19	14	14	15	18	16	16	17	15	14	14	15	15	16

51

Tabla 11

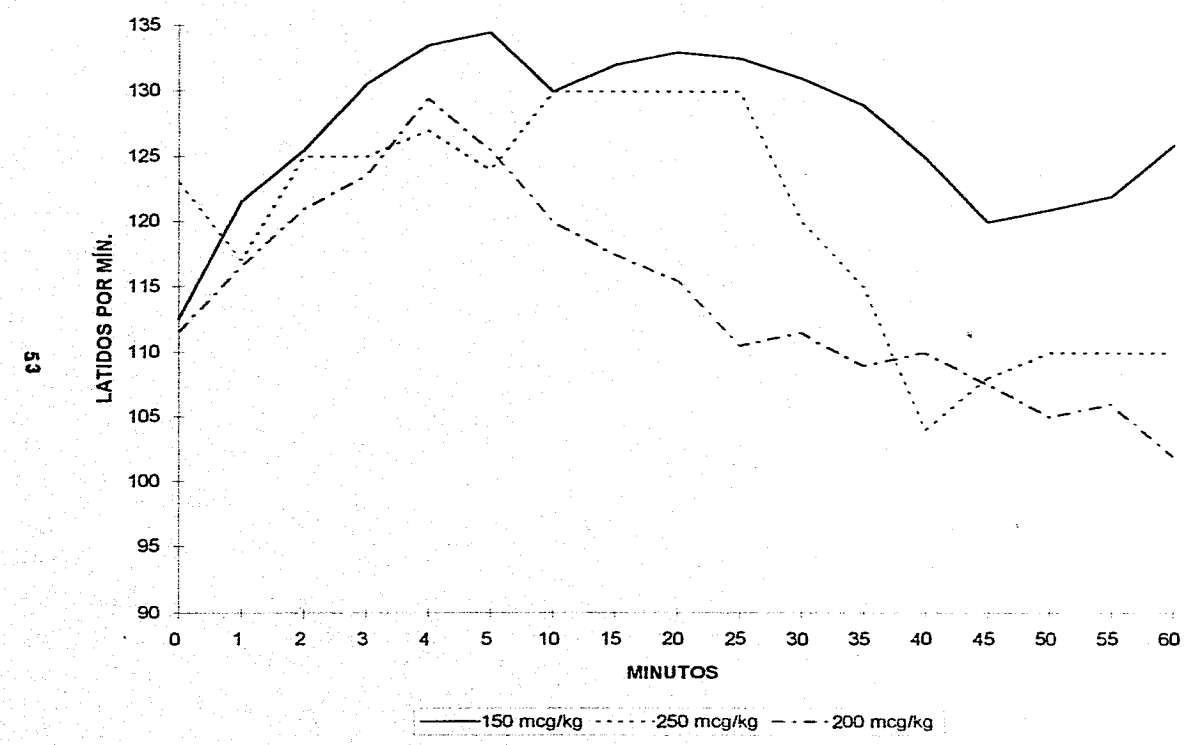
PROMEDIO DE LA FRECUENCIA CARDIACA

Gráfica 7



MEDIANA DE LA FRECUENCIA CARDIACA

Gráfica 8



ANEXO 2

MIVACURIO EN ANESTESIA PEDIATRICA HOJA DE REGISTRO

Nombre		Fecha			
Registro	Edad	Peso			
Diagnóstico					
Cirugía					
Dosis de Mivacurio			Hora de Admin		
Tiempo de relajación TW-T4: 0					
1'	1'15''	1'30''	1'45''	2'	2'15''
2'30''	2'45''	3'	3'15''	3'30''	3'45''
4'	4'15''	4'30''	4'45''	5'	
Tiempo de recuperación:					
6'	7'	8'	9'	10'	11'
12'	13'	14'	15'	16'	17'
18'	19'	20'			
Tiempo de depresión al 50%					
Tiempo de depresión al 100%					
Condiciones de Intubación (Fahey)					
25 % de recuperación					
75 % de recuperación					
100 % de recuperación					
Minutos		Presión Arterial		Frecuencia Cardíaca	
0					
1					
2					
3					
4					
5					
10					
15					
20					
25					
30					
35					
40					
45					
50					
55					
60					

ANEXO 3

MIVACURIO EN ANESTESIA PEDIATRICA CALIFICACION DE FAHEY

Previa laringoscopia directa se visualizará la calidad de relajación de las cuerdas vocales de acuerdo a la escala de FAHEY

- 0 = Cuerdas vocales abducidas, buena visualización y sin movimientos del paciente.
- 1 = Cuerdas vocales abducidas, buena visualización pero con movimientos diafragmáticos a la intubación.
- 2 = Cuerdas vocales abducidas ligeramente, pobre visualización y tos a la intubación traqueal
- 3 = Cuerdas vocales abducidas ligeramente, visualización difícil con movimientos gruesos de extremidades y tos a la extubación traqueal y corroborada por un segundo observador.

ANEXO 4

MIVACURIO EN ANESTESIA PEDIATRICA
HOSPITAL INFANTIL DE MEXICO
"FEDERICO GOMEZ".
CARTA DE CONSENTIMIENTO

Por medio de esta carta, mi hijo y yo, aceptamos participar en el estudio "Empleo de Mivacurio en Anestesia Pediátrica".

Se me ha informado que Mivacurio, es un medicamento, relajante muscular no despolarizante, de reciente introducción, de corta duración y mínimos efectos colaterales; deseando establecer la dosis efectiva, así como su inicio de acción y duración, en el paciente pediátrico.

Durante el estudio a mi hijo se le aplicará una dosis, de las tres dosis ya establecidas, designadas al azar. Midiendo la función neuromuscular con el estimulador de nervio **TOF Guard de Organon**, colocado en el trayecto del nervio cubital, hasta su recuperación.

Mi hijo podrá salir del estudio en cualquier momento sin que esto afecte su atención en el Hospital Infantil de México "Federico Gómez".

Nombre y firma del Padre o Tutor

Nombre del Paciente

Nombre y firma del Testigo

Fecha

REFERENCIAS

1. Stoelting RK, MD, Pharmacology and physiology in Anesthetic Practice.
Lippincott Company, pp 172-225, 1991.
2. Goodman Gillman's.
The Pharmacological basis of Therapeutics.
Eigth Edition vol. 7, 166-186, 1992
3. Clark, Brater, Jhonson, Goth's Medical Pharmacology.
Edition International, pp 132-141, 1990.
4. Katzung BG, Basic & Clinical Pharmacology.
LANGE medical book, pp 404-418, 1990..
5. C. Lee, MD, M. Cheng, MD, E. Canthey, MA, et al.
Neuromuscular effects of BW 1090U in patients under narcotic-N2O
anesthesia.
Anesthesiology, 67, 3A, 1987.
6. Sarner JB, Brandom BW, Woelfel SK, et al.
Clinical pharmacology of mivacurium chloride (BW 1090U) in children
during nitrous oxide-halothane and nitrous oxide-narcotic anesthesia.
Anesth Analg 68:116-121, 1989.
7. Lien CA, Schmith VD, Wargin WA:
Pharmacokinetics and pharmacodynamics of mivacurium stereoisomers
during a two-step infusion.
Anesthesiology 77:A910, 1992b.
8. Alifimoff JK, Goudsouzian NG Continuous infusion of mivacurium in
children.
Br. J. Anaesth 63:520-524, 1989.

9. Savarese JJ., Ali HH, Basta SJ, et al:
The clinical neuromuscular pharmacology of mivacurium chloride (BW B1090U):
A short-acting nondespolarizing ester neuromuscular blocking drug.
Anesthesiology 68:723-732, 1988.
10. Cook DR, Stiller RL, Weakly JN, et al:
In vitro metabolism of mivacurium chloride (BW B1090U) and succinylcholine.
Anesth Analg 68:452-456, 1989.
11. Oris B, Vandermeersch E, Van Aken H, et al:
Dose-response relationship of ORG 9426 during halothane, isoflurane, enflurane and intravenous anesthesia.
Anesthesiology 75:A1063, 1991.
12. D. Ryan Cook M, R.L. Stiller, PhD, et al.
In vitro metabolism of Mivacurium Chloride (BW B1090U) and Succinylcholine. Anesth Analg; 68; 452-6, 1989.
13. Robert L. Sufit, MD, John F. Kreul, MD, et al.
Doxacurium and Mivacurium do not Trigger Malignant Hiperthermia in susceptible swine.
Anesth Analg ;71; 285-7, 1990.
14. Maehr RB, Wray DL, et al:
Autonomic and neuromuscular effects of mivacurium and isomers in cats.
Anesthesiology 75:A772, 1991.
15. Welch KM, Brown A, Harleson J:
Differences in hydrolysis rates of mivacurium chloride by human plasma in vivo and in vitro.
Burroughs Wellcome Doc. No, TBZZ/89/0032.

16. De Bros F, Basta SJ, Ali HH, et:
Pharmacodynamics of BW B1090U in healthy surgical patients receiving N₂O/O₂ isoflurane anesthesia.
Anesthesiology 67:A609,1987.
17. Petersen RS, Bailey PL, et al.
Prolonged neuromuscular blocket after mivacurium.
Anesth Analg 76:194-196,1993.
18. D.R: Glidhill, J.A. Whitehead, R.S.Emmott, AP. Griffith, BJ, et al.
Neuromuscular and clinical effects of Mivacurium Chloride in healthy adult patients during Nitrous oxide-Enflurane Anaesthesia. British Journal of Anaesthesia ;67;289-95,1991.
19. D.R. Cook, J.A. Freeman, A.A. LAL, Y. Kang, et al.
Pharmacokinetics of Mivacurium in normal Patients and in Those with hepatic or renal failure.
British Journal of Anaesthesia I; 69; 580-85,1992
20. Smith CE, Donati F, Bevan DR:
Differential effects of pancuronium on masseter and adductor pollicis muscles in humans.
Anesthesiology 71:57-61,1989.
21. Donati F, Plaud B, Meistleman D:
Vecuronium neuromuscular blockade at the adductor muscles of the larynx and the adductor pollicis.
Anesthesiology 74:833-837,1991.
22. Chauvin M, Lebrault C, Duvaldestin P:
The neuromuscular blocking effect of vecuronium on the human diaphragm.
Anesth Analg 66:-117-122, 1987.
23. Cantineau JP, Parte F, Horns JB, et al:
Neuromuscular blocking effects of ORG 9426 on human diaphragm.
Anesthesiology 75:A785,1991.

24. Donati F:
Onset of action of relaxants.
Can J Anaesth 35:S52-S58, 1988.
25. Pansard JL, Chuvin M, Lebrault C, et al:
Effects of an intubating dose of succinylcholine or atracurium on the diaphragm and the adductor pollicis muscle in humans.
Anesthesiology 67:326-330, 1987.
26. Plaud B, Legueau F, Debaene B, et al:
Mivacurium neuromuscular blockade at the adductor muscles of the larynx and adductor pollicis in man.
Anesthesiology 77:A908, 1992.
27. Plaud B, Meistelman C, Donati F:
Organon 9426 neuromuscular blockade at the adductor muscles of the larynx and adductor pollicis in man.
Anesthesiology 75:A784, 1991.
28. Goldhill DR, Whitehead JP, Emmott RS, et al:
Neuromuscular and clinical effects of mivacurium chloride in healthy adult patients during nitrous oxide-enflurane anesthesia.
Br J Anaesth 67:289-295, 1991.
29. Savarese JJ, Ali HH, Basta SJ, et al:
The cardiovascular effects of mivacurium chloride (BW B1090U) in patients receiving nitrous oxide-opiate-barbiturate anesthesia.
Anesthesiology 70:386-394, 1989
30. F. de Bros. MD, S. J. Basta, MD, H.H. Ali, MD, et al.
Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of BW B1090U in Healthy Surgical Patients Receiving N₂O/O₂, Isoflurane Anesthesia.
Anesthesiology; 67, 3A, 1987.
31. W.W. Choi. MP Mehta, MD, D. Murray et al.
Neuromuscular effects of BW B1090U During Narcotics Nitrous Oxide Anesthesia. Anesthesiology; 67, No.3A, 1987

32. ME. Goldberg, MD. G.E. Larijau pharmd, S.S Azad, et al.
Comparason of thracheal intubating conditions and neuromuscular blocking profiles after Intubating Doses of Mivacurium Choride or Succinylcholine in Surgical out patients.
Anesth Analg ; 69; 93-9,1989.
33. Goudsouzian NG, Alifimoff JK,Eberly C, et al:
Neuromuscular and cardiovascular effects of mivacurium in children.
Anesthesiology 70:237-242,1989.
34. Sarnar JB, Brandom BW, Woelfel SK,et al:
Clinical pharmacology of mivacurium chloride (BW 1090U) in children during nitrous oxide-halothane and nitrous oxide-narcotic anesthesia.
Anesth Analg 68:116-121,1989.
35. Brandom BW, Sarnar JB, Woelfel SK, et al:
Mivacurium infusion requierements in pediatrical surgical patients during nitrous oxide-halothane and during nitrous oxide-narcotic anesthesia.
Anesth Analg 71:16-22,1990.
36. Frolkis VV, Martynenco OA, Zamostyan VP:
Aging of the neuromuscular apparatus.
Gerontology 22:244-279,1976.
37. Duvaldestin P, Saada J, Berger JL, et al:
Pharmacokinetics, pharmacodynamics and dose-response relationships of pancuronium in control and elderly subjects.
Anesthesiology 56:36-40,1982.
38. Matteo RS, Backus WW, McDaniel DD, et ai:
Pharmacokinetics and pharmacodynamics of d-tubocurarine and metocurine in the elderly.
Anesth Analg 64:23-29,1985.
39. McLeod K, Hull CJ, Watson MJ:
Effects of ageing on the pharmacokinetics of pancuronium.
Br J Anesth 51:435-438,1979.

40. Caldwell JE, Canfell PC, Castagnoli KP, et al:
The influence of renal failure on the pharmacokinetics and duration of
action of pipecuronium bromide in patients anesthetized with halothane
and nitrous oxide.
Anesthesiology 70:7-12, 1989.
41. Basta SJ, Dresner DL, Schaff LP, et al:
Neuromuscular effects and pharmacokinetics of mivacurium in elderly
patients under isoflurane anesthesia.
Anesth Analg 68:S18, 1989.
42. Brandom BW, Woelfel SK, Sarner JB, et al:
ORG-9426 infusion requirements in children during halothane
anesthesia.
Anesthesiology 75:A1072, 1971.
43. Caldwell JE, Heir T, Kitts JB, et al:
Comparison of the neuromuscular block induced by mivacurium,
suxamethonium, or atracurium during nitrous oxide-fentanyl anesthesia.
Br J Anesth 63:393-399, 1989.
44. Curran MJ, Shaff L, Savarese JJ, et al:
Comparison of spontaneous recovery and neostigmine-accelerated
recovery from mivacurium neuromuscular blockade.
Anesthesiology 69:A528, 1988.
45. Savarese JJ:
The clinical pharmacology of mivacurium. In Bowman WC, Denissen
PAF, Feldman S (eds):
Neuromuscular Blocking Agents: Past, Present and Future.
Princeton, NJ, Excerpta Medica, 1990.
46. Cook DR, Chakravorti S, Brandom BW, et al:
Effects of neostigmine, edrophonium and succinylcholine on the in vitro
metabolism of mivacurium: Clinical correlates.
Anesthesiology 77:A948, 1992.

-47. Bownes PB, Hartman GS, et al:
Antagonism of mivacurium blockade by purified human butyryl
cholinesterase in cats.
Anesthesiology 77:A909, 1992.
48. Joel B. Sarnar, MD, Barbara W. Brandom, MD, et al.
Clinical Pharmacology of Mivacurium Chloride (BW B1090U) in Children
During
Nitrous Oxide-Halothane and Nitrous Oxide-Narcotic Anesthesia.
Anesth Analg 1989;68;116-21
49. D.H. Sears MD, VHM Makela MD, RL Katz MD, et al.
Efficacy and Safety of Mivacurium Chloride (BW B1090U) for
Endotracheal Intubation in Surgical Patients During N2O/O2/Narcotic
Anesthesia. Anesthesiology 1988; 69.