



Prolongación del tiempo de relajación con el uso de mivacurio en infusión. Reporte de un caso

Felipe Sandoval-Magallanes,* Patricia López-Herranz,* José Gómez-de la Cortina**

RESUMEN

El cloruro de mivacurio es un relajante muscular de reciente aparición, es el diéster bis-benzilisoquinolínico. A la dosis de 0.15 a 0.2 mg/kg⁻¹ proporciona buena relajación para intubación traqueal en 2.5 minutos, con una duración de 15-30 minutos; por tal razón, se recomienda su uso en infusión en procedimientos quirúrgicos de duración intermedia con poca o casi nula repercusión hemodinámica en pacientes geriátricos, anéfricos, miasténicos y con hepatopatías, en los cuales se puede prolongar su duración. Se reporta un caso de esta situación en una paciente geriátrica sometida a apendicectomía de urgencia con deficiencia de colinesterasa plasmática.

Palabras clave: Bloqueo neuromuscular prolongado, geriatría, deficiencia de colinesterasa plasmática.

ABSTRACT

Mivacurium chloride, a short-acting nondepolarizing neuromuscular agent is recently in use. It's a bis-benzylisoquinolinium diester compound, with a recommended dose of 0.15-0.2 mg/kg-1 provides good intubating conditions in 2.5 minutes after injection and has a duration of 15-30 minutes, for this reason, its has been recommended using with infusion rate in intermediate's surgery with no haemodynamic repercussion in myastenic, anephric, geriatric or hepatic failure patients. In these cases the duration of this substance must be prolonged. It is shown a case in a geriatric emergency appendicetomy with plasmatic cholinesterase deficiency.

Key words: Delayed neuromuscular block, geriatrics, plasmatic cholinesterase deficiency.

INTRODUCCIÓN

La atención anestésica en pacientes sometidos a cirugía de urgencia representa un reto más para la práctica diaria del anestesiólogo, por la rapidez con que tiene para realizar su valoración y efectuar la mejor técnica anestésica.

Esto requiere experiencia y capacidad para realizar la toma de decisiones adecuada, así como conocimiento de las diferentes técnicas anestésicas que alteren menos la hemodinámica, ya en sí comprometida, de este tipo de pacientes; además, si le

agregamos a esto la edad, el riesgo perioperatorio aumenta, pues los procesos del envejecimiento (a nivel cerebral, cardiovascular, renal, hepático y respiratorio) engloban características que ameritan un enfoque diferente, sobre todo en cuanto a agentes inhalatorios (con los que se espera prolongación del efecto) y los relajantes musculares (para los cuales se sugiere leve aumento de la dosis inicial y prolongación de la duración de acción, excepto para mivacurio y atracurio).^{1,2} Asimismo, se han descrito técnicas anestésicas que pudieran permitir un amplio margen de seguridad con base en su farmacología, como en el caso del isoflurano,³ y de los relajantes musculares de reciente aparición, como el mivacurio, mismo que ha demostrado ser benéfico en algunas entidades clínicas, pudiéndose usar

* Servicio de Anestesiología, Hospital General de México, OD.

** Consultor técnico.

en bolos o infusión continua, solamente disminuyendo la dosis para pacientes geriátricos, sin cambios hemodinámicos significativos;² la misma técnica de infusión se ha usado en pacientes anéfricos,⁴ encontrando los mismos resultados (no hay cambios hemodinámicos significativos, pero requieren disminución de la dosis y presentan retardo en la recuperación muscular) y en pacientes miasténicos, disminuyendo la dosis de intubación hasta 1/5 de la habitual (150 mg/kg) y la de infusión a 3 mg/kg/min, y no requirieron terapia antiocolinesterásica, con buena recuperación muscular.⁵ También se ha descrito que, en caso de que existiera sobredosificación de mivacurio, es factible un antagonismo específico con neostigmina,^{6,7} o piridostigmina en geriatría⁸ o bien con colinesterasa plasmática humana, sola o combinada con edrofonio.⁹⁻¹³ Se describe un caso de prolongación del tiempo de relajación en una paciente geriátrica con disminución de la concentración de colinesterasa plasmática no diagnosticada previamente.

PRESENTACIÓN DEL CASO

Paciente femenino de 70 años de edad, recibida para cirugía de urgencias el día 20 de octubre de 1998, con diagnóstico clínico de apendicitis del anciano programada para apendicectomía, sin antecedentes patológicos de importancia. Al realizar la valoración preanestésica se recibe despierta, aprensiva, orientada, con mucosas deshidratadas (++) y adelgazamiento de tejido muscular, con tensión arterial (TA) de 110/60 mm Hg, frecuencia cardíaca (FC) de 110 por minuto, frecuencia respiratoria (FR) de 18 por minuto, temperatura de 35.8° C, peso de 45 kg y talla de 1.40 m; pupilas centrales y normorrefléxicas, nariz de forma piramidal, boca con apertura normal, higiene bucal mala, adoncia parcial, micrognatia sin macroglosia, paladar blando normal; faringe normal, cuello adelgazado, sin datos de ingurgitación yugular, pulsos carotídeos normales, tráquea central y desplazable, tiroides no palpable.

Tórax adelgazado, con movimientos de amplexión y amplexación normales, transmisión de las vibraciones vocales normales, campos pulmonares limpios y ventilados, choque de la punta en quinto espacio intercostal izquierdo, línea media clavicular; ruidos cardíacos rítmicos, de buena intensidad, sin soplos agregados. Abdomen con hiperestesia e hiperbaralgesia, con dolor a la palpación superficial, media y profunda en flanco derecho, signo de rebote (+), en la misma área ruidos peristálticos

ausentes, no hay distensión abdominal, miembros torácicos hipotróficos, con reflejos osteotendinosos disminuidos, el izquierdo canalizado con solución mixta al 5% (faltando por pasar 300 mL), miembros pélvicos hipotróficos, en posición antiálgica (en gatillo), con reflejos osteotendinosos disminuidos.

Exámenes de laboratorio: *Biometría hemática:* hemoglobina 13 g/dL, hematócrito 38.8, plaquetas 114,000/dm³, leucocitos 5,900 con 5% linfocitos, segmentados 89%, en banda 5% y formas juveniles 1%, monocitos 16.2%, monocitos 0.9%, grupo sanguíneo O (+).

Química sanguínea: glucosa 92 mg/dL, urea 171.9 mg/dL, creatinina 4.48 mg/dL, tiempo de protrombina 16.4" (63%), tiempo parcial de tromboplastina 28.7". Examen general de orina: no tiene.

Valoración cardiovascular: isquemia subendocárdica anteroseptal, bloqueo incompleto de fascículo posterior, rama izquierda del haz de His, "pulmón del anciano", probable neumopatía por humo de leña.

Se clasifica con: ASA: U III B; Goldman 2; NYHA 1; Mallampati 2; Patil-Aldrete > de 6 cm, riesgo tromboembólico: mínimo.

Se decide pasar a quirófano sin medicar y administrar anestesia general, con monitoreo tipo I no invasivo: tensión arterial no invasiva, frecuencia cardíaca, electrocardiograma en derivación II, saturación periférica de oxígeno con oxímetro de pulso y frecuencia respiratoria. Previa carga de líquidos de 200 mL de solución Hartmann, se inicia la anestesia a las 23:35 horas.

Narcosis basal con citrato de fentanilo (1 mg/kg): 50 mg por vía intravenosa (IV), inducción con etomidato (300 mg/kg): 13.5 mg IV y relajación con cloruro de mivacurio (150 mg/kg): 7 mg IV. Se desnitrogeniza con mascarilla y O₂ al 100% y a los 2.5 minutos se realiza intubación orotraqueal al primer intento, con sonda Murphy No. 7.5 y 5 mL de neumotaponamiento, sin accidentes.

Mantenimiento con isoflurano a dosis variables entre 1 y 1.5%, oxígeno a 2 L por minuto, en circuito semicerrado, se proporciona ventilación mecánica con ventilador de volumen (Narcomed) con los siguientes parámetros: volumen corriente: 500 mL, frecuencia a 10 ciclos por minuto, relación inspiración/expiration 1:2, presión de vía aérea de 20 cm H₂O. Citrato de fentanilo 100 mg repartidos en dos dosis. A los 15 minutos de la dosis de intubación inicia infusión de cloruro de mivacurio, a dosis total de 12 mg para 80 minutos de cirugía (3.41 mg/kg/minuto). Signos vitales transanestésicos dentro de

límites normales, con un promedio de tensión arterial: 110/70 mm Hg, frecuencia cardíaca 94 por minuto, saturación de oxígeno: 98%, electrocardiograma en derivación II: sin cambios morfológicos que sugieran patología agregada a la previa, sangrado aproximado 100 mL, balance hídrico + 320 mL, diuresis total en dos horas 45 minutos: 110 mL.

Hallazgos quirúrgicos: absceso apendicular con 50 mL de líquido purulento libre en cavidad, mismo que se drenó, apéndice retrocecal con perforación en su base, peritonitis generalizada.

Incidentes: se cerró la infusión de cloruro de mivacurio a las 0:55 horas (80 minutos de duración), al esperar 20 minutos para la recuperación de movimientos respiratorios y no presentarse éstos se supuso que podría tratarse de sobredosis del citrato de fentanyl; se administra clorhidrato de nalbupina (100 mg/kg): 5 mg IV. Al no obtener respuesta, se revierte probable efecto del relajante con prostigmina (30 mg/kg/dosis): 1.5 mg repartidos en tres dosis IV, persistiendo inmóvil; otros medicamentos usados: hidrocortisona (10 mg/kg): 500 mg IV. Se determina gasometría arterial y reportan: pH 7.19, pO_2 : 202 mm Hg, pCO_2 : 30 mm Hg, HCO_3^- : 11.4 mmol/L, saturación de O_2 : 100%, TCO_2 : 12.3 mmol/L, BE: -14.6 mmol/L, datos compatibles con acidosis metabólica por lo que se calcula dosis de reemplazo de bicarbonato ($BE \times peso \times 0.3/2$): 98 mEq, que se administran por vía intravenosa. La paciente continúa sin ventilar, por lo que se decide su traslado a terapia intermedia con apoyo ventilatorio, en esta ocasión con ventilador de presión Marck VII y con los mismos parámetros ventilatorios; se coloca catéter central, vía vena subclavia, técnica infraclavicular sin accidentes, se mide la presión venosa central (PVC): 11 cm H_2O . Una hora después se toma nueva gasometría, con los siguientes resultados: pH 7.31, pO_2 : 169 mm Hg, pCO_2 : 36 mm Hg, HCO_3^- : 18.1 mmol/L, TCO_2 : 19.2 mmol/L, BE: -6.8 mmol/L, Sat O_2 : 99% sodio 128.4 mmol/L, potasio 2.77 mmol/L, calcio 0.76 mmol/L, ya no se administra bicarbonato al notar mejoría del BE.

En las primeras tres horas de posoperatorio, la paciente se mantiene hipotensa, con tensión arterial de 70/50 mm Hg, 90/70 mm Hg; se corrige esquema de líquidos y en la cuarta y quinta horas se recupera la tensión arterial (130/90 mm Hg), con una PVC promedio de 17.4 cm H_2O , frecuencia cardíaca de 109 por minuto en promedio, y solamente en la primera hora se reportó una temperatura de 35° C, posteriormente se registra una temperatura de 36.6° C en promedio. Persiste sin movimientos

respiratorios voluntarios o ejecución de movimiento a órdenes simples (apertura de ojos, movimiento de dedos, etcétera).

Cuatro horas después del evento se toman gasometrías arterial y venosa: Arterial: pH: 7.21, pCO_2 : 52 mm Hg, pO_2 : 120 mm Hg, Na^+ : 131.1 mmol/L, K^+ : 2.81 mmol/L, Ca^{++} : 0.77 mmol/L, HCO_3^- : 20.8 mmol/L, TCO_2 : 22.4 mmol/L, saturación de O_2 : 98%. Venosa: pH 7.20, pCO_2 : 55 mmol/L, pO_2 : 46 mm Hg, HCO_3^- : 21.5 mmol/L, TCO_2 : 23.2 mmol/L, BE: 6.0 mmol/L, saturación de O_2 : 70%, con las fórmulas previas establecidas se calculan los parámetros hemodinámicos: diferencia arteriovenosa de oxígeno: 5.12 mL de O_2 /dL, gasto cardíaco 3.91 L/min, índice cardíaco: 3.4 L/min/m², volumen latido: 35 mL, resistencias vasculares sistémicas: 1,056 dinas, índice de resistencias vasculares sistémicas: 918 dinas/m², que se consideran dentro de límites normales, por lo que se continúa el mismo esquema de líquidos para reposición hídrica.

La paciente permanece hemodinámicamente estable; sin embargo, no recupera el automatismo respiratorio, a cuatro horas de haber terminado el evento anestésico-quirúrgico, se solicita interconsulta al Servicio de Terapia Médica Intensiva, quien la encuentra: "con asistencia ventilatoria con ventilador Marck VII, con frecuencia respiratoria de 15 por minuto, bien hidratada, tegumentos de buena coloración, pupilas isocóricas (3 mm) con respuesta normal a la luz, sin respuesta al estímulo verbal ni doloroso. Cardiopulmonar sin alteraciones, abdomen sin ruidos intestinales, sin otro agregado, drenaje hemático escaso, pulsos normales a nivel de extremidades, gasometría arterial con acidosis respiratoria moderada, parámetros inferidos con normodinamia, pero con resistencias bajas, frecuencia cardíaca de 98 por minuto, tensión arterial de 100/60 mm Hg. Se considera que la paciente mantiene efectos anestésicos prolongados y residuales que revertirán en las próximas horas, pero requiere apoyo ventilatorio. Se sugiere modificación de la frecuencia respiratoria al ventilador de presión para desplazar el CO_2 y estabilizar pH, así como la restitución de potasio. Se siguen estas recomendaciones y a las 8:00 horas del 21 de octubre se encuentra en cama, despierta, con apoyo ventilatorio, intubada, pálida, regularmente hidratada, con esfuerzo inspiratorio. Coopera de acuerdo a su condición, apreciándose fría, diaforética, con catéter central subclavio. Campos pulmonares con respiración ruda, ventilados, área cardíaca con galope y taquicardia (130 por minuto). Abdomen con herida qui-

rúrgica cubierta, sonda de Foley permeable que drena orina normal, con un total de 1,350 mL en 6 horas (5.6 mL/kg/h).

La paciente se extuba a las 10:30 horas del mismo día por mantener esfuerzo inspiratorio. Pasa despierta a su pabellón (104, cama 6).

El día 22 de octubre se toma química sanguínea y electrolitos séricos: glucosa 117 mg/dL, urea 62.5 mg/dL, creatinina 0.81 mg/dL, Na^+ 130 mmol/L, K^+ 2.13 mmol/L, Cl 81.7 mmol/L, CO_2 : 22.1. Para determinar causa de la prolongación del efecto relajante, pues transcurrieron 10 horas 35 minutos desde el cierre de la infusión de mivacurio, a pesar de haber corregido la hipotermia, el desequilibrio hidroelectrolítico y ácido-base de la paciente, descartando además sobredosis de narcótico o de relajante, el 24 de octubre se solicita determinación de colinesterasa plasmática, que reportó 0.9 U/mL, con límites de referencia de 4.6 a 10.5 U/mL, por lo que se realiza el diagnóstico de "deficiencia de colinesterasa plasmática".

La evolución es satisfactoria en su pabellón, y al solicitar el día 25 de octubre pruebas funcionales hepáticas se reporta: bilirrubina directa: 0.13 mg/dL, bilirrubina indirecta: 0.59 mg/dL, bilirrubina total: 0.72, proteínas totales 5.29 g/dL, albúmina 2.10 g/dL, fosfatasa alcalina 110 UI/L, ALT 29 UI/L, cociente albúmino-globulina 0.66, finalmente la paciente egresa del servicio el 26 de octubre de 1998.

No se pudo determinar seguimiento del caso con nueva valoración de colinesterasa, por negación de los familiares.

DISCUSIÓN

El cloruro de mivacurio es un relajante muscular no despolarizante de corta duración de acción. Corresponde al diéster bencilisoquinolíneo, se metaboliza por la colinesterasa plasmática a una velocidad que oscila entre 50-90% de la que corresponde a la succinilcolina. La dosis recomendada es de 0.15 a 0.20 mg/kg, con vida media de 2-3; volumen de distribución es de 112 ± 72 mL/kg, la depuración es de 70.4 ± 28 mL/kg, el tiempo medio de duración es de 20 minutos, se excreta por orina y bilis. Es un fármaco con gran potencia e inicio de acción prolongado; se observa que el incremento en la dosis efectiva (DE) no aumenta el tiempo de duración total del fármaco, en personas sanas.¹³

Por su corta duración, se utiliza en forma de infusión continua para mantener relajación muscular en procedimientos quirúrgicos de duración interme-

dia,¹⁴ siempre y cuando se tome en cuenta la importancia de la actividad de la colinesterasa plasmática para su metabolismo, así como la de los tres isómeros del cloruro de mivacurio (cis-cis, cis-trans y trans-trans), como lo demuestran los resultados obtenidos por Hart y colaboradores, quienes estudiaron en pacientes jóvenes y sanos la infusión de cloruro de mivacurio por 15 minutos de duración y encontraron que dos isómeros (cis-trans y trans-trans) tienen un rápido aclaramiento por la colinesterasa plasmática, con una vida media de eliminación menor de dos minutos; sin embargo el tercer isómero (cis-cis) posee una eliminación más larga (52.9 ± 19.8 minutos) y, a pesar que se acumula, su concentración en la mezcla preparada para su administración no alcanza más del 4-8% del total de la misma. Los mismo autores demostraron además que existe una alta relación inversa entre la actividad de la colinesterasa plasmática y la velocidad de infusión del cloruro de mivacurio para sujetos con valores en rango normal de la misma.¹⁵ Por su parte, Cook y colaboradores encontraron que esta relación demuestra que, en caso de una insuficiencia orgánica (renal o hepática) con prolongación del bloqueo neuromuscular, es más importante la actividad disminuida de la colinesterasa plasmática, la cual puede ser causada por variaciones fisiológicas como edad avanzada, embarazo, enfermedades caquetizantes y alteraciones genéticas. Esta disminución de la actividad de la colinesterasa plasmática se asocia también con hipoalbuminemia sérica y número de dibucaína disminuido.¹⁶

El número de dibucaína (valores normales de 80-88) se refiere a la cantidad necesaria para inhibir el bloqueo neuromuscular, utilizando acetilcolina o benzilcolina como sustrato; a un menor número significa que el paciente es probablemente heterocigoto para el gen atípico y silente de colinesterasa (E1a E1s), o bien homocigoto para el mismo gen (E1a E1a), lo que se traduce clínicamente como un aumento en el tiempo de recuperación para los relajantes metabolizados por esta enzima.^{8,9}

Son pocos los casos reportados de pacientes homocigotos con actividad atípica de colinesterasa plasmática no diagnosticados, en los cuales se ha prolongado el efecto de bloqueo neuromuscular inducido por el cloruro de mivacurio. Fox y colaboradores reportan cuatro casos, con un promedio de duración del bloqueo que va desde los 26-128 minutos hasta las 6-8 horas; el tratamiento incluye la reversión del efecto con neostigmina,^{6,7} piridostigmina⁸ y colinesterasa plasmática

humana, sola⁹⁻¹¹ o en combinación con edrofonio, para acelerar la reversión.¹²

La molécula de colinesterasa plasmática es un tetrámero con cuatro subunidades idénticas, cada una con 574 aminoácidos, con peso molecular de 342,000 daltons, con una vida media de 11 días, que corresponden a la velocidad de regeneración espontánea para la enzima después de la administración del organofosforado diisopropilfluorofosfato. Se sintetiza a partir de donadores voluntarios de plasma humano. La dosis recomendada es la equivalente en actividad para 25 mL/kg de plasma humano en un paciente de 65 kg. Los estudios preliminares demuestran que a mayor dosis, se recupera más rápido el bloqueo neuromuscular.⁹⁻¹²

CONCLUSIONES

En el presente caso, el diagnóstico se hizo de manera retrospectiva y sistemática al descartar las posibles causas más frecuentes de prolongación del efecto de relajación: las malas condiciones de la paciente: deshidratación, desequilibrio ácido-base, desnutrición, edad avanzada, probable sépsis; cada una de ellas por separado o en conjunto podrían tener una interacción negativa para la recuperación del bloqueo, como se mencionó anteriormente.¹⁶

En primera instancia se consideró la sobredosificación de narcótico, a pesar de las dosis bajas, pensando en la hipoalbuminemia secundaria a la desnutrición, ya que esta condición *per se* prolonga el metabolismo de los medicamentos; el estado ácido base alterado, probablemente como alteración secundaria a la deshidratación o la misma patología de base (absceso apendicular), interactúa en forma negativa para la recuperación de los relajantes musculares, como lo reporta Aziz y colaboradores en estudios experimentales.¹⁷ El mismo autor, en otro estudio *in vitro* reporta el efecto de la hipotermia sobre los mismos, aunque concluye que la temperatura debe ser menor a los 30° C para que los relajantes musculares prolonguen su tiempo de acción, y al mismo tiempo la reversión con neostigmina se vea alterada.¹⁸ Se excluyó la patología renal al observar que los resultados de las concentraciones de urea y creatinina regresaron a valores normales, una vez corregida la hidratación; no se observaron alteraciones en los resultados de las pruebas funcionales hepáticas.

Se contempló también la sobredosis de relajante aunque se usaron las dosis recomendadas. Sin embargo, al utilizar la forma de infusión probablemente no se tuvo en cuenta la disminución del volu-

men de distribución por la deshidratación, la edad, y el estado nutricional de la paciente, por lo que se intentó revertir el efecto sin buenos resultados; además, en el servicio nocturno no contamos con estimulador neuromuscular para evaluar la acción de los relajantes musculares, así, con base en la clínica se evalúa el retiro de sonda endotraqueal (apertura de párpados, levantamiento de la mano, sostén de la cabeza por cinco segundos, alcanzar un esfuerzo inspiratorio de -15 cm de agua), con el uso del neuroestimulador (para observar la respuesta muscular a la aplicación de un estímulo tipo tren de cuatro) se trabajaría con mayor seguridad, nos permitiría establecer claramente el diagnóstico diferencial de los efectos anestésicos prolongados vs residuales, sobre todo de los relajantes musculares. Se sugiere la conveniencia y necesidad de contar por lo menos con uno en cada turno.

Al haber descartado todas las posibles causas previamente discutidas, se sospechó acerca de la deficiencia de colinesterasa plasmática.

Es preciso mencionar que no se logró encontrar un laboratorio en que se determinaran el número de dibucaína y el número de ion fluoruro, solamente contamos con la concentración plasmática de colinesterasa, a un alto costo para los familiares, por no contar con este tipo de determinación en el hospital. Sin embargo, con el resultado se pudo realizar el diagnóstico, aunque sea de forma retrospectiva.

Es inobjetable la necesidad de informar la presencia de este padecimiento al paciente y los familiares, con objeto de prevenir y evitar este tipo de complicaciones en procedimientos anestésico-quirúrgicos posteriores a que se pudiera someter en el futuro.

La duración del bloqueo neuromuscular en nuestra paciente fue mayor de 10 horas, que es un poco más prolongado que lo reportado por otros autores.

BIBLIOGRAFÍA

1. Muravchick S. Anaesthesia for the aging patient. *Can J Anaesth* 1993; 40 (5): R63-68.
2. Maddineni VR, Mirakhur RK, Mc Coy EP, Sharpe TD. Neuromuscular and haemodynamic effects of mivacurium in elderly and young patients. *Br J Anaesthesia* 1994; 73: 608-612.
3. Katoh T, Suguro Y, Ikeda T, Kazama T, Ikeda K. Influence of age on awakening concentrations of sevoflurane and isoflurane. *Anesth Analg* 1993; 76: 348-352.
4. Phillips BJ, Hunter JM. Use of mivacurium chloride by constant infusion in the anephric patient. *Br J Anaesthesia* 1992; 68: 492-498.
5. Patterson IG, Hood JR, Russell SH, Weston MD, Hirsch NP. Mivacurium in the myasthenic patient. *Br J Anaesthesia* 1994; 73: 494-498.

6. Baurain MJ, Dernovoi BS, Hollander AA, Hennart DA. Comparison of neostigmine-induced recovery with spontaneous recovery from mivacurium-induced neuromuscular block. *Br J Anaesthesia* 1994; 73: 791-794.
7. Fox MH, Hunt PC. Prolonged neuromuscular block associated with mivacurium. *Br J Anaesthesia* 1995; 74 (2): 237.
8. Stone JG, Matteo RS, Ornstein E, Schwartz A, Ostapovich N, Jamdar SC. Aging alters the pharmacokinetics of pyridostigmine. *Anesth Analg* 1995; 81: 773-776.
9. Naguib M, El-Gammal M, Daoud W, Ammar A, Moukhtar H, Turkistani A et al. Human plasma cholinesterase for antagonism of prolonged mivacurium-induced neuromuscular blockade. *Anesthesiology* 1995; 82: 1288-1292.
10. Ostergaard D, Jensen F, Viby-Mogensen J. Reversal of intense mivacurium block with human plasma cholinesterase in patients with atypical plasma cholinesterase. *Anesthesiology* 1995; 82: 1295-1298.
11. Naguib M, Daoud W, El-Gammal M, Ammar A, Turkistani A, Selim W et al. Enzymatic antagonism of mivacurium-induced neuromuscular blockade by human plasma cholinesterase. *Anesthesiology* 1995; 83: 694-701.
12. Naguib M, Samarkandi H, Bakhamees HS, Turkistani A, Alfarby W. Edrophonium and human plasma cholinesterase combination for antagonism of mivacurium-induced neuromuscular block. *Br J Anaesthesia* 1996; 77: 424-426.
13. Cordero EI. Avances en el campo de los relajantes musculares. Fármacos de reciente empleo. *Analgesia en México* 1997; 9 (5): 164-168.
14. Difenbach Ch, Mellinghoff H, Lynch J, Buzello W. Mivacurium: Dose-response relationship and administration by repeated injection or infusion. *Anesth Analg* 1992; 74: 420-423.
15. Hart P, McCarthy G, Brown R, Lau M, Fisher D. The effect of plasma cholinesterase activity on mivacurium infusion rates. *Anesth Analg* 1995; 80: 760-763.
16. Cook DR, Freeman AA, Lai AA, Kay Y, Stiller RL, Welch RM. Pharmacokinetics of mivacurium in normal patients and in those with hepatic or renal failure. *Br J Anaesth* 1992; 69: 580-585.
17. Aziz L, Ono K, Ohta Y, Morita K, Hirakawa M. The effect of CO₂-induced acid-base changes on the potencies of muscle relaxants and antagonism of neuromuscular block by neostigmine in rat *in vitro*. *Anesth Analg* 1994; 78: 322-327.
18. Aziz L, Ono K, Ohta Y, Morita K, Hirakawa M. Effect of hypothermia on the *in vitro* potencies of neuromuscular blocking agents and their antagonism by neostigmine. *Br J Anaesth* 1994; 73: 662-666.

Dirección para correspondencia:

Dr. Felipe Sandoval-Magallanes
Hospital General de México
Quirófanos Centrales Unidad 203
Dr. Balmis No. 164
Col. Doctores
Teléfono: 5-578-42-54