

Análisis de dos Dosificaciones de Mivacurio sobre las Respuestas Neuromusculares y Cardiovasculares durante la Anestesia en el Paciente Pediátrico Ambulatorio

Sergio Ayala Sandoval , Ma. del Pilar González Guzmán, Mario Vidal Pineda Díaz

RESUMEN

El mivacurio es un relajante muscular no despolarizante de corta acción sintetizado recientemente. Decidimos evaluar sus efectos neuromusculares y cardiovasculares por dosis respuesta en pacientes pediátricos. Método: Se estudiaron 60 pacientes entre 2 a 10 años de edad con estado físico I-II según ASA para cirugía electiva ambulatoria en procedimientos cortos (1 hora de duración) que requerían intubación endotraqueal. La anestesia fue bajo halothano-óxido nitroso y oxígeno. A treinta niños se le administró mivacurio a dosis de 150 µg/kg y treinta pacientes recibieron una dosis de 250 µg/kg ambos en bolo por vía endovenosa. La dosis se estimó a 2 x ED_{95} . La respuesta neuromuscular se midió a través de la fuerza de contracción en forma indirecta del nervio cubital por estímulo de tren de cuatro a 2 Hz. La frecuencia cardíaca, presión arterial se evaluó cada minuto durante la inducción. Resultados: A dosis de 150 µg/kg de mivacurio el tiempo de latencia fue de 3.50 ± 0.65 min; el tiempo de acción de 13.00 ± 2.87 min y el tiempo de recuperación al 25% (T1) fue de 12.03 ± 2.13 min. A la dosis de 250 µg/kg el periodo de latencia fue de 3.24 ± 0.66 min, el periodo de acción de 14.08 ± 2.76 min, y el tiempo de recuperación (T1) de 16.01 ± 3.22 min. No hubo diferencias significativas en ambos grupos. Por otra parte, las variaciones cardiovasculares no fueron significativas, a pesar de que hubo discreta disminución en la presión arterial con elevación mínima en la frecuencia cardíaca a dosis de 250 µg/kg. En un niño se observó rash pasajero. No se observaron diferencias significativas al comparar los efectos neuromusculares y cardiovasculares con dosis de mivacurio de 150-250 µg/kg en

pacientes pediátricos en edades comprendidas de 2 a 10 años en anestesia general con halotano-oxígeno-óxido nitroso para cirugía ambulatoria.

Palabras Clave: Anestesia. Pediatría: Escolares. Relajantes musculares: Mivacurio.

SUMMARY NEUROMUSCULAR AND CARDIOVASCULAR RESPONSES OF TWO DOSES OF MIVACURIUM DURING AMBULATORY ANESTHESIA IN PEDIATRIC PATIENTS

The newly developed neuromuscular blocking agent mivacurium is a relatively short-acting non-depolarizing muscle relaxant, we determined to evaluate the neuromuscular and cardiovascular effects by dose-response analysis in children. Sixty young children of 2-10 yr of age, ASA physical status I or II outpatients for elective surgery to undergo short procedures (< 1 hr in duration) requiring tracheal intubation. In these patients, anesthesia with halothane-nitrous oxide and oxygen; Thirty children received 150 µg/kg and thirty patients received 250 µg/kg of mivacurium iv, as an initial bolus dose. The doses were preliminary estimates of twice the ED_{95} . The neuromuscular response was measured by recording the force of contraction of the adductor pollicis during train-of-four stimulation at 2 Hz. Heart rate and blood pressure were determined every minute for a minimum of 5 min after mivacurium. Endotracheal intubation was performed after administration of mivacurium. Results: A bolus dose of 150 µg/kg mivacurium produced 95% depression, the time the onset of maximum block was 3.50 ± 0.65 min, the time action was 13.00 ± 2.87 min and time to recovery to 25% of T1 (T25) was 12.03 ± 2.13 min. A bolus dose of 250 µg/kg mivacurium the time to onset of maximum block was 3.24 ± 0.66 min, the time

Departamento de Anestesiología. Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS). Avenida Cuauhtémoc 330, Colonia de los Doctores, México Distrito Federal. Correspondencia: Sergio Ayala Sandoval. Calzada de los Tenorios No. 91 Casa 27-C, Col: Ex Hda de Coapa, C.P. 14300 México D.F.

action was 14.08 ± 2.76 min, and time to recovery was 16.01 ± 3.22 min. The effective doses without any significant difference between groups A and B. statistical not significant cardiovascular changes, were a small decrease in blood pressure and small increase in heart rate after administration of 250 $\mu\text{g/kg}$ mivacurium. One child were observed rash. There were no significant differences in the neuromuscular effects of a bolus (150-250 $\mu\text{g/kg}$ mivacurium) in patients aged between 2 and 10 year in pediatric patients anesthetized with halothane and nitrous oxide, that has minimal cardiovascular effects when administered in doses up 250 $\mu\text{g/kg}$.

Key Words: Anesthesia. Pediatric: young. Neuromuscular relaxants. Mivacurium.

Durante las últimas décadas se han incorporado a la anestesiología una serie de relajantes musculares que han cambiado considerablemente muchos aspectos de la relajación muscular en la práctica clínica. Se ha reducido el empleo de relajantes de larga duración por aquellos que brindan una flexibilidad en la adaptación de la relajación, a la duración de la cirugía y con una recuperación rápida; la administración de miorelajantes por infusión continua y la monitorización durante el perioperatorio como parámetro obligatorio se considera día a día.

De la síntesis de estas moléculas aparece el cloruro de mivacurio es un bis-diéster benzoquinoleínico mezcla de tres isómeros: trans-trans-diéster, cis-trans-diéster y cis-cis-diéster los dos primeros forman del 92-95% del total del mivacurio; corresponde a los bloqueadores neuromusculares no despolarizantes de corta duración de acción, con relativa latencia rápida. Su estructura molecular es $\text{C}_{58} \text{H}_{80} \text{Cl}_2 \text{N}_2 \text{O}_{14}$ con un peso molecular de 1.100 Daltons¹. Su alto aclaramiento plasmático de 73 ml/kg/min y un bajo volumen de distribución de 0.2 L/kg dan como resultado una vida media de eliminación rápida de 3 minutos, que explica su breve duración de acción. El mivacurio se hidroliza rápidamente por la pseudocolinesterasa plasmática; los metabolitos son un monoéster y un amino alcohol excretados por orina y bilis, solamente un 5% es eliminado por orina inalterado. Los metabolitos son inertes sin actividad neuromuscular²⁻⁵.

A dosis clínicas el mivacurio produce liberación de histamina reflejado por un eritema cutáneo sin repercusión en la signología cardiovascular particularmente cuando se administra rápidamente (5-10 segundos)^{6,7} y en la dosis inicial. La dosis de mivacurio para producir depresión del 95% de la respuesta muscular (DE_{95}) es de 0.07 mg/kg con un tiempo de 5.5 minutos; la dosis de intubación $2 \times \text{DE}_{95}$

es de 0.15 mg/kg con duración de 2.2-3.3 minutos^{8,9}. La duración de acción es aproximadamente el doble de la succinilcolina y de la mitad o un tercio que las dosis equipotentes del atracurio y vecuronio¹⁰. La dosis de mantenimiento de 0.05 a 0.01 mg/kg tiene una duración clínica de 5 a 10 minutos y las dosis subsecuentes o de infusión continua no tiene efectos acumulativos con un índice de recuperación del 25 al 75% con valor promedio de 6 minutos, y del 95% hasta de 25-30 minutos¹¹.

El mivacurio tiene algunas ventajas cuando se utiliza durante la anestesia en niños; una de éstas es cuando se sustituye por la succinilcolina, pues existen muchas situaciones clínicas en las cuales están bien conocidos los efectos colaterales de la succinilcolina¹² que hacen su uso inapropiado o indeseable. Por otra parte, la duración de acción de los relajantes de acción intermedia, atracurio, vecuronio pueden ser prolongada para algunos procedimientos quirúrgicos cortos, particularmente en el paciente pediátrico ambulatorio^{13,14}.

Ante esta problemática decidimos evaluar el mivacurio administrando dos diferentes dosificaciones, una de 0.15 mg/kg, y otra de 0.25 mg/kg en pacientes pediátricos quirúrgicos ambulatorios para determinar constantes neuromusculares, cardiovasculares y efectos colaterales indeseables.

MATERIAL Y METODOS

Para la elaboración de este estudio, se tomó una muestra de población abierta al azar de 60 pacientes pediátricos programados para cirugía electiva ambulatoria del Hospital de Pediatría Centro Médico Nacional, Siglo XXI, del Instituto Mexicano del Seguro Social. el protocolo de investigación fue aprobado por el Comité de Investigación y Etico de la Unidad; y se recibió el consentimiento de los padres de los niños por escrito, a los cuales se les explicó la metodología.

Como criterios de inclusión a todos los niños con estado físico I y II según la Sociedad Americana de Anestesiólogos, con edades comprendidas de 2 a 10 años y con peso corporal entre 10 y 30 kg, sin distinción de sexo. En los criterios de no inclusión, todos los pacientes con alteraciones neuromusculares, cardiorespiratorias, renales o hepáticas, con ingesta de antibióticos aminoglucósidos, depresores del sistema nervioso central, antihistamínicos y anticolinérgicos 48 horas previo a la cirugía y con detrimento de la curva ponderal del 15% o incremento del mismo hasta del 20%. Se eliminaron los pacientes

Cuadro I
Datos Demográficos

Edad (años)	5.0	Rango: 2- 10
Peso (kg)	16,43	Rango: 10.750 - 31.250
Sexo	Femenino = 22	Masculino = 38
Estado físico	I = 54	II = 6

n=60

con historia de hipersensibilidad o alergias así como trastornos en las pseudocolinesterasas plasmáticas.

Todos los pacientes recibieron una visita preanestésica. A ninguno se le administro medicación previa al estudio. Al llegar al quirófano se monitorizaron para el registro basal de sus signos vitales basales: frecuencia cardiaca, presión arterial, oximetría y capnografía: para la evaluación de la función neuromuscular se colocaron dos electrodos en el trayecto del nervio cubital para su estimulación indirecta a través de un neuroestimulador compacto "Mini Stim" con cuatro estímulos supramaximales de igual intensidad y duración proporcionados a una frecuencia de 2 Hz cada dos segundos (TOF)

La inducción anestésica se realizó por vía inhalatoria con halotano a concentraciones de 1.0 a 1.5% complementado con oxígeno y óxido nitroso al 60%; posteriormente se canalizó una vena periférica con solución Hartman para la administración de fármacos y líquidos de mantenimiento. En este momento el grupo se dividió en dos subgrupos de 30 pacientes: El subgrupo I se le administró cloruro de mivacurium a dosis de 0.15 mg/kg de peso y el subgrupo II recibió cloruro de mivacurium a dosis de 0.25 mg/kg, ambos por vía endovenosa en un tiempo de 30 segundos. A partir de la administración del mivacurium se inició el registro neuromuscular cada minuto hasta obtener el 95% de la depresión mioneural, previa laringoscopia directa se visualizó la calidad de relajación de las cuerdas vocales de acuerdo a la escala de Fahey¹⁵: 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 aducidas ligeramente, visualización difícil con movimientos gruesos de extremidades y tos a la intubación traqueal y corroborada por un segundo observador, realizándose la intubación endotraqueal; enseguida se valora el tiempo de acción de la primera

dosis de mivacurium hasta la recuperación del 25% de la actividad muscular mediante estímulos de tren de cuatro. Cuando hubo necesidad de administrar dosis subsecuentes de mivacurium para el mantenimiento de la relajación, se tomo como base del mismo porcentaje de fibras recuperadas, siendo la dosis la mitad de la inicial. El manejo anestésico consistió en la administración de halotano/oxígeno/óxido nitroso por vía inhalatoria y una dosis de fentanyl a 0.003 mg/kg por vía endovenosa. Durante todo este tiempo la actividad neuromuscular y signología cardiovascular se registró cada 5 minutos.

Al final de la cirugía se suspendió el anestésico inhalatorio y se evaluó el tiempo de recuperación de la función mioneural desde el 25, 75 y 95%; se registraron la presencia de efectos indeseables, particularmente durante la inducción de la anestesia.

El análisis estadístico se llevó a cabo con t de student y χ^2 . La significancia estadística se consideró a una $p < 0.005$. los resultados se expresan como el promedio $\pm$ la desviación estándar (DE) de la muestra.

RESULTADOS

Dentro de los datos demográficos quedaron incluidos pacientes de 2 a 10 años con un promedio de 5.0 años, con un rango de peso de 10.750 a 31.250 kg. y con una media de 16.430 kilogramos, 22 pacientes fueron del sexo femenino y 38 masculinos, el estado físico constituyó 54 para el I y 6 en el II según la ASA. Cuadro 1.

Como parámetros neuromusculares comparativos se evaluó el tiempo de latencia siendo de 3.50 ± 0.65 minutos para la dosis de 0.15 mg/kg de mivacurium contra 3.24 ± 0.66 minutos para la dosis de 0.25 mg/kg que desde el punto de vista estadístico no tuvo significancia estadística; por otra parte el tiempo de acción hasta la recuperación del 95% para la dosis de 0.15 fue de 13.00 ± 2.87 minutos, mientras que para la dosis de 0.25 mg/kg de mivacurium fue de 14.08 ± 2.76 minutos sin significancia. El tiempo de recuperación a partir de la ultima dosis administrada de mivacurium fue de 12.03 ± 2.13 para mivacurium a 0.15 mg/kg de peso corporal, y de 16.01 ± 3.22 para la dosis de 0.25 mg/kg de peso corporal con $p > 0.001$. La calidad de relajación de las cuerdas vocales presentó: para la dosis de 0.15 mg/kg, 22 pacientes con grado 0 y 8 niños con grado II, mientras que para la dosis de 0.25 en los 30 pacientes la relajación se calificó grado 0, que al ser comparados estadísticamente la diferencia en ambos grupos fue significativa. Cuadros II y III.

Cuadro II
Análisis comparativo de los parámetros neuromusculares de las dosis de Mivacurio

Tiempo (minutos)	DOSIS (0.150 mg/kg)	DOSIS (0.250 mg/kg)
Tiempo de Latencia. 95% (Depresión)	3.50 ± 0.65	3.24 ± 0.66
Tiempo de Acción. 95% (Recuperación)	13.00 ± 2.87	14.08 ± 2.76
Tiempo de Recuperación Final	12.03 ± 2.13	16.01 ± 3.22
promedio ± DS, n=60, χ^2		

Las modificaciones cardiovasculares durante los diferentes periodos del estudio, tanto la frecuencia cardiaca como la presión arterial, las diferencias fueron mínimas sin significancia estadística. Cuadros IV y V. Unicamente se observó un paciente con eritema en cara y cuello de duración breve.

DISCUSION

La elección clínica de un relajante y el método de administración dependen de la duración del bloqueo neuromuscular deseado, de criterios de iniciación y la consideración de los efectos cardiovasculares indeseables. Con la introducción del mivacurium se ha modificado la clasificación establecida según la duración clínica del efecto¹⁶, es el único relajante de acción breve, adecuado para las intubaciones no urgentes y para conservar la relajación durante procedimientos quirúrgicos cortos con duración de 15 a 45 minutos. Así, el uso de succinilcolina ha disminuido por sus efectos colaterales, no obstante, es el agente indicado para el control urgente de la vía respiratoria en intubaciones de secuencia rápida, además es adecuada para casos breves que requieren mantenimiento del bloqueo neuromuscular. Sin embargo, los relajantes musculares no despolarizantes de acción corta e intermedia la han sustituido cuando se requiere que la relajación persista más allá de la intubación endotraqueal, sin los efectos propios de la succinilcolina.

El mivacurio por tener una fase de hidrólisis rápida por acción de la pseudo colinesterasa plasmática, una vida media ($t_{1/2 \beta}$) de 2 a 3 minutos y una $t_{1/2}$ terminal de 20 minutos, por estas razones la duración es breve¹⁷. Estudios previos han demostrado que el mivacurio puede ser utilizado con seguridad en niños y adultos¹⁸⁻²³.

Nosotros realizamos el análisis de dosis respuesta en niños de 2 a 10 años con mivacurio con dosis de 0.15 y 0.25 mg/kg en forma comparativa de

Cuadro III
Calidad de relajación de las cuerdas vocales (Escala de Fahey)

Cloruro de Mivacurio	0.15 mg/kg	0.25 mg/kg
0	22	30
I	8	0
II	0	0
III	0	0
IV	0	0

n=60

los tiempos de latencia (3.50 ± 0.65 - 3.24 ± 0.66 min), de duración: (13.00 ± 2.87 - 14.08 ± 2.76 min) y de recuperación (12.03 ± 2.13 - 16.01 ± 3.22 min) y que estadísticamente no hubo diferencias significativas. Estos hallazgos son semejantes a los reportados por Goudsouzian²⁴, en niños que recibieron una dosis de mivacurio DE_{95} con máxima depresión de 3 ± 0.2 minutos y recuperación del 25 y 95% a los 7.6 ± 0.8 y 15.2 ± 2.4 minutos, y a dosis de $2 \times DE_{95}$ (0.25 mg/kg) se produjo la depresión al 100% en 1.8 ± 0.1 minuto con recuperación al 25 y 95% en 11.2 ± 8 y 18.4 ± 2.3 minutos.

Brandon con la misma dosis de $2 \times DE_{95}$ refiere que el bloqueo completo en niños se obtiene de 1 a 2 minutos con recuperación completa espontánea de 15 a 30 minutos, este acortamiento de la latencia no lo observamos, a pesar de haber utilizado halotano, entendiendo la potenciación del bloqueo por este anestésico con el mivacurio que normalmente se produce con aminoramiento de la dosis eficaz. Sin embargo, se ha visto que la DE_{95} del mivacurio con el uso de halotano y un narcótico es mayor en niños que en adultos para lograr niveles similares de bloqueo^{25,26}; esto no influye en la recuperación, ya que lo hacen

Cuadro IV
Análisis comparativo de la frecuencia cardiaca en ambos grupos

Periodos	0.15 mg/kg	0.25 mg/kg
Basal	108.00 ± 15.60	107.80 ± 18.90
Inductivo (latencia)	117.70 ± 13.20	108.30 ± 28.10
Mantenimiento	109.21 ± 15.01	110.24 ± 14.00
Recuperación	113.90 ± 14.20	113.80 ± 18.90

promedio ± DE, n=60, $p > 0.05$, t de student

más rápido que los adultos al 25% (a 0.15 mg/kg: 14.3 $\pm$ 3 minutos y 0.25 mg/kg de 22 $\pm$ 1 min) y al 95% (a 0.15 mg/kg: 25 $\pm$ 0 minutos y a 0.25 mg: 37 $\pm$ 13 min). En los lactantes la recuperación al 90% ocurre hasta los 30 minutos comparado a 17.3 minutos en niños mayores, esto se debe a las características en el volumen de distribución y al aclaramiento plasmático²⁷.

Cook al comparar pacientes hepáticos con sanos, el tiempo de latencia máximo no tuvo diferencias significativas, mientras que los promedios de tiempo de duración y recuperación al 25% de la transmisión neuromuscular (T1) fue mayor en los pacientes hepáticos (57.2 minutos) que en los sanos (18.7 min)³.

En ausencia de estímulo quirúrgico y de intubación endotraqueal el mivacurio no produce cambios apreciables en las presiones sistólica, diastólica y media, tampoco se han encontrado cambios importante en la frecuencia cardiaca, sin embargo Goudsouzian en pacientes lactantes las caídas de presiones las reporta hasta del 29%, en niños mayores y a dosis de 0.2 mg/kg el descenso de frecuencia cardiaca y presión arterial en promedio es del 20%. En niños bajo anestesia con halothano-óxido nítrico en los primeros 4 minutos la frecuencia cardiaca tuvo un detrimento del 22% con un incremento durante la intubación hasta del 11.2% mientras que la presión arterial descendió hasta el 22.9% de sus valores basales. A la dosis de 0.15 mg/kg en los pacientes estudiados solo se encontró elevación de la frecuencia cardiaca en la intubación con discreto descenso de la presión arterial.

Cheng⁷ evaluó en pacientes adultos la administración de mivacurio a dos diferentes velocidades a dosis de 0.2 mg/Kg., una rápida de 10-15 segundos, y una lenta de 30 a 60 segundos; no encontró diferencias significativas en los parámetros neuromusculares (latencia, duración y recuperación), en cambio las respuestas cardiovasculares difirieron significativamente entre los dos grupos. Cuando se administró rápidamente se observó una caída de la presión arterial medias de más del 25% en el 45% de los pacientes, uno de ellos requirió manejo de la hipotensión con carga rápida de líquidos, sin embargo todos se recuperaron entre los 3 y 5 minutos. Por otra parte, todos los pacientes presentaron eritema cutáneo limitados a cara, cuello y hombros de rápida desaparición, en nuestra casuística un niño desarrollo este fenómeno que no requirió manejo médico ulterior.

Los reportes indican que los efectos cardiovasculares del mivacurio son evidentes después de la administración rápida de 10 a 15 segundos a una

Cuadro V
Análisis comparativo de la presión arterial media (mmHg) en ambos grupos

Periodos	0.15 mg/kg	0.25 mg/kg
Basal	74.50 $\pm$ 11.80	71.90 $\pm$ 14.40
Inductivo (latencia)	71.60 $\pm$ 12.40	67.20 $\pm$ 15.50
Mantenimiento	72.43 $\pm$ 11.16	70.19 $\pm$ 13.17
Recuperación	70.20 $\pm$ 13.90	65.60 $\pm$ 14.00

promedio $\pm$ DS, n=60, t de student: NS

dosis mayor de 2xDE₉₅. Los principales efectos que pueden ocurrir es una disminución transitoria de la presión arterial con elevación de la frecuencia cardiaca con aparición de eritema cutáneo²⁸⁻³⁰.

Dos vías colinérgicas pudieran ser bloqueadas por los relajantes musculares no despolarizantes. Estas incluyen la transmisión nicotínica por transmisión ganglionar, y muscarínica a través de las uniones posganglionares parasimpáticas en el marcapaso del corazón estos cambios observados durante la administración clínica de mivacurio podría ser por la liberación de histamina endógena que tiene efectos inotrópicos y cronotrópicos positivos sobre el corazón vía receptores H₂ miocárdicos. Parte de este efecto puede resultar de la liberación de histamina estimulando liberación de catecolaminas miocárdicas incrementando la frecuencia cardiaca y disminución de la presión arterial probablemente resultado de esos efectos miocárdicos así como respuestas reflejas mediatizadas al seno carotídeo por la histamina induciendo vaso dilatación³¹. La elevación transitoria en la frecuencia cardiaca a dosis de 0.2 - 0.3 mg/kg de mivacurio puede resultar por la combinación de ambos mecanismos. La liberación de histamina parece ser el principal mecanismo que disminuye la presión arterial, y la depresión miocárdica puede ser un factor causal. Esto también produce dilatación venosa periférica y arteriolar vía estimulación de los receptores H₁ y H₂. Otras sustancias liberadoras por los mastocitos, así como polipéptidos vasoactivos (Kininas) o derivado del ácido araquidónico (Prostaglandinas) por lo tanto, la administración lenta de mivacurio previene la mayoría de efectos colaterales y un mayor margen de seguridad.

La brevedad de acción del mivacurio tiene ventajas en el manejo de procedimientos quirúrgicos cortos particularmente en el paciente ambulatorio. A pesar de su latencia mayor que la succinilcolina permite una intubación excelente con recuperación completa

superior al 70 % en términos de 20 minutos o menos en niños lo cual demuestra eficacia y seguridad, concluyendo que la administración de dosis de 0.15 a 0.25 mg/kg en niños escolares no existen diferencias en los parámetros neuromusculares y cardiovasculares.

REFERENCIAS

1. Savarese JJ, Ali HH, Basta SJ, Embree PB, Scott RPF, Sunder N, Weakly JN, Wastila WB, El-Sayad H. The clinical neuromuscular pharmacology of mivacurium chloride (BW B1090U): a short-acting nondepolarizing ester neuromuscular blocking drug. *Anesthesiology* 1988;68:723-732.
2. Cook DR, Freman JA, Lai AA, Kang Y, Stiller RL, Aggarwal S, Harrelson JC, Welch RM, Samara B. Pharmacokinetics of mivacurium in normal patients and in those with hepatic or renal failure. *Br J Anaesth* 1992; 69:580-585.
3. Cook DR, Stiller RL, Chakravorti S, Welch RM, Brandom BW. In vitro metabolism of BW B1090U (Abstract). *Anesthesiology* 1987;67:A160.
4. Basta SJ, Savarese JJ, Ali HH, Scott RPF, Gargarian M, Embree PB, Murphy B, Weakly JN, Baston AG. The neuromuscular pharmacology of BWB1090U in anesthetized patients. *Anesthesiology* 1985;63:A318.
5. Meretoja OA, Taivainen, Wirtavuori. Pharmacodynamics of mivacurium in infants. *Br J Anaesth* 1994;73:490-493.
6. Savarese JJ, Rosow CE, Embree PB, Schwartz AF, Basta SJ. A quantal analysis of The dose-response for plasma histamine increase, facial erythema and arterial pressure decrease. *Anesthesiology* 1988;69:A527.
7. Cheng M, Leec, Yange, Cantly E. Comparison of fast and slow bolus injections of mivacurium chloride under narcotic-nitrous oxide Anesthesia. *Anesthesiology* 1988;69:A877.
8. Sears DH, Makela VHM, Kartz RL, Durazo R, Norel EJ, Kosek PS, Schehl D, Risner ME. Efficacy and safety of mivacurium chloride (BW B1090U) for endotracheal intubation in surgical patients during N₂O/O₂ narcotic anesthesia. *Anesthesiology* 1988;69:3A876.
9. Savarese JJ, Ali III, Scott RPF, Gargarian M, Embree PB, Murphy B, Weakly JN, Baston AG. Ninety and 120 sec. Tracheal intubation with (BW B1090U): Clinical conditions with and without priming after fentanyl-thiopentane (abstract). *Anesthesiology* 1986;65:A283.
10. Miller V, Good Souzian N, Griswold J, Embree P, Eberly C, Difronzo S, Snyder H, Barsamian M, Foster V, Mc Nulty B. Dose response of mivacurium in pediatric patients. *Anesth Analg* 1988;67:S266.
11. Brandom BW, Weber S, Cook DR. Comparison of the effects of (BW B1090U) and succinylcholine administered by bolus and infusion in anesthetized patients. *Anesthesiology* 1986;65:A288.
12. Brandom BW, Woelfel SK, Cook DR, Weber S, Power DM, Weakly JN. Comparison of mivacurium and suxamethonium administered by bolus and infusion. *Br J Anaesth* 1989;62:488-493.
13. Cladwell FE, Heier T, Kitts JB, Lynam DP, Miller RD. A comparison of mivacurium (BW B1090U), succinylcholine and atracurium in humans during nitrous oxide-fentanyl anesthesia (abstract). *Anesth Analg* 1989;68:S47.
14. Goldberg ME, Larjani GE, Azad SS, Sosis M, Selter JL, Ascher J, Weakly JN. Comparison of tracheal intubating conditions and neuromuscular blocking profiles after intubating doses of mivacurium chloride of succinylcholine in surgical out patients. *Anesth Analg* 1989;69:93-99.
15. Fahey MR, Morris RB, Miller RD, Sohn YJ, Cronelly R, Gencarelli P. Clinical pharmacology of Org NC 45 (Norcuron): A new nondepolarizing muscle relaxant. *Anesthesiology* 1981;55:6-11.
16. Kopman RF. Onset of action of neuromuscular blockade. *Curr Op Anesthesiology* 1992;5:561-567.
17. Woelfel SK, Brandom BW, Mc Gowan FA, Cook RD. Plasma cholinesterase activity and response to mivacurium in infants. *Anesthesiology* 1992;77:A926.
18. Powers D, Simpson K, Morici M, Benckart D, Maher T, Torpey DJ. The hemodynamic effects of mivacurium chloride in patients undergoing coronary artery bypass graft during fentanyl/valium anesthesia. *Anesthesiology* 1988;69:A530.
19. Cabarrocas E, Roige J, Martinez O, Usina A. Nuevos relajantes musculares. *Revista Anestesia en México*. 1994;VI:S154-S161.
20. Caldwell JE, Kitts JB, Heier T, Fahey MR, Lynam DP, Miller RD. The dose response relationship of mivacurium chloride in humans during nitrous oxide-fentanyl or nitrous oxide-enflurane anesthesia. *Anesthesiology* 1989;70:31-35.
21. Choi WW, Mehta MP, Murray D, Forbes R, Sokoli MD, Gegis SK, Krol T, Abou-Donia M, Cutten PJ. Neuromuscular effects of BW B1090U during narcotic nitrous oxide anesthesia (abstract). *Anesthesiology* 1987;67:A355.
22. Weber S, Brandom B, Powers D, Sarner JB, Woelfel SK, Cook DR, Foster VJ, Werklyn JN. Relative potency of BW B1090U during isoflurane or thiopental-fentanyl anesthesia. *Anesthesiology* 1987;67:A356.
23. Shanks CA, Fragen RJ, Pemberton D, Katz V A, Risner ME. Mivacurium-induced neuromuscular blockade following single bolus doses and with continuous infusion during either balance or enflurane anesthesia. *Anesthesiology* 1989;71:362-366.
24. Goodsouzian NG, Aliffmoff JK, Eberly C. Neuromuscular and cardiovascular effects of mivacurium in children. *Anesthesiology* 1989;70:237-242.
25. Sarner JB, Brandom BW, Noelfel SK. Clinical pharmacology of mivacurium chloride (BW B1090U) in children during nitrous oxide-halothane and nitrous oxide-narcotic anesthesia. *Anesth Analg* 1989;68:116-121.
26. Savarese JJ, Basta SJ, Ali HH, Scott RPF, Sunder N, Gargarian M, Embree PB, Moss J, Gelb C, Weakly N, Baston G. Cardiovascular effects of BW B1090U in patients under nitrous oxide-oxygen-thiopental-fentanyl anesthesia. *Anesthesiology* 1985;63:A319.
27. Orliaguet G, Plaud B, Duboussat AM, Ecoffey C. Neuromuscular blockade following mivacurium in infants and children during N₂O-halothane anesthesia. *Anesthesiology* 1993;79:A1122.
28. Goodsouzian NG, Denman N, Schwartz A, Shorten G, Foster V, Samara B. Pharmacodynamic and hemodynamic effects of mivacurium in infants anesthetized with halothane and nitrous oxide. *Anesthesiology* 1993;79:919-925.
29. Fragen RJ, Shanks CA, Katz JA, Pemberton D, Weakly JN, Risner ME, Wise NM. Tracheal intubation at two minutes with mivacurium chloride, 0.15mg/kg and 0.25mg/kg. *Anesthesiology* 1988;69:A525.
30. Savarese JJ, Ali HH, Basta SJ, Embree PB, Risner MF. Sixty-second tracheal intubation with BW B1090U after fentanyl-thiopental induction. *Anesthesiology* 1987;67:A351.