

Evaluación clínica del mivacurio, un nuevo relajante muscular de acción corta

Mario A. Valencia Tello*, Antonio Partida Rocha**

RESUMEN

Objetivo: Con el fin de evaluar clínicamente al mivacurio (MIV) relajante muscular de tipo no despolarizante, se realizó el presente estudio en 60 pacientes de diferentes edades con el aval del Comité de Ética de la Unidad. **Material y métodos:** 60 pacientes no medicados, ASA I - II, divididos en 4 grupos por edades, de 15 cada uno: 4 a 16 años (grupo A), 17 a 29 años (grupo B), 30 a 59 años (grupo C) y mayores de 60 años (grupo D) fueron sometidos a anestesia general con halotano + O₂ + N₂O, inducidos con tiopental 5 mg/kg y MIV a 0.15 mg/kg, se intubaron a los 2.30 minutos de aplicado el MIV, se valoró el grado de relajación muscular para la intubación, el tiempo de recuperación del 95 % de la respuesta flexora del meñique y de la respiración espontánea. También se evaluaron los efectos cardiovasculares y complicaciones. **Resultados.** El grado de relajación muscular para la intubación fue excelente en 49 casos (81.66 %) y bueno en 11 casos (18.33%), el tiempo de recuperación del 95% de la respuesta flexora del meñique (T₄) fue de 10.05 min en grupo A, 11.32 min en grupo B, 14.27 min en grupo C y 16.0min en grupo D. La ventilación espontánea se presentó en promedio 2 - 3minantes. Existe diferencia significativa en los resultados (p < 0.05), entre los grupos A-C, A-D, B-C, B-D, pero no entre A-B y C-D. Los signos vitales mostraron bradicardia e hipotensión leve a moderada en la mayoría de los casos. Hubo dos casos que presentaron rash cutáneo tóracoabdominal con duración menor de 5 minutos que cedió sin tratamiento. **Conclusiones:** El MIV a dosis de 0.15 mg/kg y a los 2.30 min de aplicado permite una intubación exitosa sin complicaciones y con recuperación espontánea de la ventilación antes de los 20 minutos sin necesidad de revertir sus efectos (Rev Mex Anest, 1998; 21:237-242).

Palabras clave: Anestesia, general; Agentes bloqueadores no depolarizantes, mivacurio.

ABSTRACT

Clinical Evaluation of Mivacurium, a new short Acting Neuromuscular Blocking Agent. *Background:* This study was designed in order to evaluate a new short-acting non-depolarizing neuromuscular blocking agent, Mivacurium (MIV), in 60 patients with the approval of the Hospital's Ethics Committee. *Material and methods:* Sixty patients non-medicated, ASA physical status I - II, scheduled for elective surgery were allocated in for groups age-relatives: 4-16 years old in group A, 17-30 years in B. 31-59 years in C and oldest to 60 years in group D, and they were anesthetized with halothane + O₂ + N₂O. The anesthesia induction was done with thiopental (5 mg/kg) and MIV at 0.15 mg/kg. The tracheal intubation was done 2.30 min after MIV application, and we evaluated the grade of muscular relaxation for intubation, the time for spontaneous recovery of 95 % of train of four in ulnar nerve and time for spontaneous ventilation, cardiovascular effects and complications. *Results:* The grade of muscular relaxation for the tracheal intubation were excellent in 49 cases (81.66 %) and good in 11 cases (18.33%), the time of spontaneous recovery of 95% of the T₄ in ulnar nerve was 10.05min in group A, 11.32min in group B. 14.27 min in C and 16.0 min in group D. The spontaneous ventilation were present in all cases 2-3 min before achieved 95% of T₄. There are significant differences between groups A-C, A-D, B-C y B-D, (p < 0.05), but not between A-B and C-D. Vital signs showed light to mild bradycardia and hypotension in most of cases. There are two cases of toracoabdominal rash less than five min of duration and disappeared without treatment. *Discussion:* The MIV in dose of 0.15 mg/kg at 2.30 min from intravenous application allowed a successful tracheal intubation without complications and with a spontaneous recovery of muscular relaxation less than 20 minutes (Rev Mex Anest, 1998; 21:237-242).

Key Words: Anesthesia, general; neuromuscular blocking agent, non-depolarizing, mivacurium.

*Médico Anestesiólogo, Hospital General de Zona 89, **Jefe del Departamento de Anestesiología, Hospital General de Zona 14, Instituto Mexicano del Seguro Social. Guadalajara, Jal. Correspondencia: Mario A. Valencia Tello. Av. Valle de Atemajac 1768, Col. Las Águilas, 45080 Zapopan, Jal, México

LOS AGENTES bloqueadores neuromusculares (ABNM) se emplean en la anestesia clínica desde la década de los años 40's, facilitando la cirugía, especialmen-

te la torácica y abdominal, la intubación endotraqueal y la ventilación controlada. Los ABNM de uso actual incluyen la succinilcolina, agente despolarizante de acción ultracorta, aquellos de tipo no despolarizante o agonistas de acción intermedia como el vecuronio y el atracurio y los agonistas de acción prolongada como el pancuronio. Faltaba entonces, una droga de acción corta con la ventaja de actuar de manera agonista y éste es el mivacurio.

El cloruro de mivacurio tiene un peso molecular de 1,000.18 y es un derivado bencilisoquinolínico, con 3 grandes ventajas: alta potencia, sin efectos vagolíticos y rápido metabolismo. Formado por tres estereoisómeros, el trans-trans constituye del 52 al 62 % de la mezcla, el cis-trans representa el 34 - 40 %, mientras que el cis-cis tiene sólo el 4 - 8 % del total. Respecto a su potencia, los dos primeros representan el 92-96 % de ésta, mientras que el cis-cis sólo tiene la treceava parte de la misma¹⁻³.

Su mecanismo de acción se ha estudiado intensamente en animales en las fases 1 y 2, mostrando que el mivacurio es un potente ABNM no despolarizante en perros, gatos y monos, clasificado como de corta acción, con apenas la mitad del tiempo de acción de agentes como el atracurio y poco más del doble de la succinilcolina; no se encontró evidencia de acumulación, ni efectos tóxicos, patológicos, teratogénicos o mutagénicos a dosis clínicas o tóxicas y especialmente no se encontró provocación de hipertermia maligna en cerdos susceptibles¹⁻⁵.

Estudios en adultos bajo anestesia general con opiáceos demostraron que la DE₉₅ (dosis necesaria para producir 95% de supresión de la respuesta tetánica del flexor del meñique a la estimulación del nervio cubital) es de 0.070 mg/kg (rango 0.060 - 0.090) y que después de una dosis inicial en bolo de 0.15 mg/kg el tiempo promedio de recuperación espontánea del 25 al 75 % de la respuesta flexora del meñique es de 6 minutos en promedio^{4,7}.

Su uso para la intubación ha sido estudiado en adultos sometidos a anestesia general con halogenados y opiáceos mostrando que las condiciones para la misma fueron de buenas a excelentes en la mayoría de los pacientes a los 2 y 2.30 minutos con dosis de 0.15 y 0.20 mg/kg, sin que hubiera mayores beneficios al aumentar la dosis por arriba de 0.15 mg/kg, ni por esperar más tiempo para efectuarla⁶⁻¹⁰.

El mivacurio no tiene propiedades bloqueadoras ganglionares o vagales significativas. Los cambios hemodinámicos que se presentan después de la aplicación de 0.15 mg/kg durante la anestesia estable con opiáceos o agentes volátiles están representados

por reducciones transitorias de la tensión arterial y ligeros aumentos de la frecuencia cardiaca. En pacientes sanos, la medición de la histamina plasmática después de la aplicación de mivacurio, sugiere que aquella está relacionada con la dosis y especialmente cuando se aplica en menos de 30 segundos y que es semejante a la observada con atracurio⁵⁻¹⁰.

La vida media de eliminación del mivacurio después de una dosis de 0.10 - 0.25 mg/kg varía entre 1.7 a 2.6 minutos en adultos sanos. El aclaramiento plasmático fluctúa entre 40 - 70 ml/kg con un volumen medio de distribución entre 0.8 a 0.11 L/kg. Es precisamente ésta vida media de eliminación corta y alto aclaramiento plasmático los que hacen posible una corta vida media de acción del mivacurio².

El bloqueo neuromuscular (BNM), producido por el mivacurio es fácilmente reversible con agentes anticolinesterásicos, sin embargo, debido a que su recuperación espontánea es rápida, el antagonizar sus efectos puede ser innecesario⁶⁻¹⁰.

El presente estudio expone los hallazgos clínicos encontrados en 60 pacientes de diferentes edades sometidos a anestesia general y a los que se les aplicaron dosis únicas de mivacurio para intubación endotraqueal, y de la observación de la recuperación espontánea del bloqueo neuromuscular y de la ventilación, así como sus efectos cardiovasculares y posibles complicaciones. Todos los pacientes o sus familiares autorizaron el estudio y éste fue aprobado por el Comité de Ética del Hospital.

MATERIAL Y METODOS

Se eligieron 60 pacientes divididos en 4 grupos de acuerdo a su edad, de 15 pacientes cada uno, el grupo A de 4 a 16 años, grupo B con aquellos de 17 a

Cuadro I. Parámetros demográficos para los diferentes grupos estudiados

	Grupo A	Grupo B	Grupo C	Grupo D
Edad (años)	8.8 ± 3.4	23.0 ± 3.7	41.4 ± 8.3	68.7 ± 4.8
Sexo (F/M)	5 / 10	8 / 7	12 / 3	11 / 4
Peso (Kg)	29.5 ± 13.8	67.1 ± 11.7	63.4 ± 10.1	63.3 ± 7.22
ASA (I/II)	15 / 0	15 / 0	11 / 4	0 / 15
Hb (gr/dl)	12.6 ± 1.03	14.6 ± 1.24	13.3 ± 1.13	13.1 ± 1.21

Cuadro II. Procedimientos quirúrgicos realizados en los diferentes grupos de pacientes

Tipo de procedimiento	Grupo A	Grupo B	Grupo C	Grupo D	Totales
Amigdalectomías	6	0	2	0	8
Adenoamigdalectomías	6	0	0	0	6
Reducción y Osteosint.Fx.	2	0	1	1	4
Corrección estrabismo	1	0	0	0	1
Septumplastia	0	5	4	1	10
Rinoseptumplastia	0	5	0	0	5
Hemitoridelectomía	0	1	2	1	4
Colecistectomía	0	3	2	3	8
Cesárea Kerr	0	1	0	0	1
Histerectomía Abdom.	0	0	1	1	2
Plastia e Histrect Vag.	0	0	1	0	1
Laparotomía Explorad.	0	0	1	0	1
Salpingoclasia Bilat.	0	0	1	0	1
Cierre de Cobstomía	0	0	0	1	1
Crioelectr. Cataróy LIO	0	0	0	5	5
Prótesis de Cadera	0	0	0	2	2
Totales	15	15	15	15	60

29 años, grupo C con pacientes de 30 a 59 años y el grupo D con mayores de 60 años de edad, sin importar el sexo, peso o talla de los mismos, que presentarían una patología quirúrgica simple, sin medicación preanestésica, estado físico ASA I - II, sin complicaciones cardiovasculares, renales, hepáticas o pulmonares. A todos, previa canalización con solución hartmann o dextrosa al 5% y monitoreo estándar, se les indujo la anestesia con tiopental sódico 5 mg/kg y enseguida se aplicaron dosis únicas de mivacurio a razón de 0.150 mg/kg en 30 segundos, intubándose a los 2 minutos y 30 segundos de su aplicación, anotándose la calidad de la misma mediante la siguiente escala⁹: I: excelente, Fácil paso del tubo, sin tos. Cuerdas vocales relajadas y abducidas; II: bueno. Pasa el tubo con ligera tos o movimiento, cuerdas relajadas y abducidas; III: pobre. Pasa el tubo con moderada tos y movimiento, cuerdas moderadamente abducidas y IV: nulo. Cuerdas vocales herméticamente abducidas. No se puede intubar.

La anestesia se continuó con oxígeno - óxido nítrico al 50% y halotano con ventilación controlada manualmente y una vez que el paciente recuperó la ventilación espontánea se agregaron opiáceos y otras drogas adyuvantes. Se anotaron todos los cambios en

frecuencia cardíaca, tensión arterial, saturación de oxígeno y de respuesta flexora del meñique así como el inicio de la ventilación espontánea y de las complicaciones que se llegaron a presentar.

La frecuencia cardíaca se vigiló con monitor Diascope 2 Vismo (TEKNIK A/S Denmark), la tensión arterial con esfigmomanómetro digital VA-701 (AND Engineering, Inc. USA). Estos parámetros se midieron en 3 fases: control, post-intubación y al dar por finalizado el estudio, una vez que el paciente recuperó el 95 % de la respuesta flexora del meñique y la ventilación espontánea.

La medición de la respuesta flexora del meñique al tren de 4 (T₄) se realizó con un estimulador bipolar de nervios periféricos MS-1 MiniStim (Profesional Instruments Co. USA). La oximetría de pulso se monitorizó con oxímetro de pulso Omeda Biox 3700 (Omeda USA) y el inicio de la ventilación espontánea fue captado directamente en la bolsa ventilatoria.

El análisis estadístico se realizó mediante prueba de "t" para el error estándar de la diferencia entre muestras, con una significancia estadística de $p < 0.05$.

RESULTADOS

Los pacientes que ingresaron al estudio fueron colocados en 4 grupos conforme a lo planeado en el protocolo, siendo 15 en cada grupo. El Cuadro I nos muestra los promedios y desviación estándar (DE) de edad, sexo, talla, peso y hemoglobina preoperatoria de cada grupo, así como la clasificación de ASA. El tipo de intervenciones quirúrgicas queda indicado en el Cuadro II.

Las dosis de tiopental y de mivacurio (mg/kg), fueron equivalentes en cada grupo con muy discretas variaciones respecto unas de otras (Cuadro III).

El grado de relajación muscular obtenido al momento de efectuar la intubación endotraqueal (Cuadro IV), fue excelente en 49 casos (81.66 %) y bueno en 11 casos (18.33 %), mientras que el tiempo de recuperación del 95% de la respuesta flexora del

Cuadro III. Dosis de tiopental y mivacurio utilizada en los cuatro grupos de tratamiento

	Grupo A	Grupo B	Grupo C	Grupo D
Tiopental (mg/kg)	5.06 ± 0.23	5.10 ± 0.36	5.28 ± 0.56	4.89 ± 0.34
Mivacurio (mg/kg)	0.154 ± 6.82	0.151 ± 0.07	0.153 ± 0.05	0.153 ± 0.06

Cuadro IV. Grado de relajación de las cuerdas vocales durante la intubación endotraqueal

	Grupo A	Grupo B	Grupo C	Grupo D	Totales
I Excelente	9	13	13	14	49
II Buena	6	2	2	1	11
III Pobre	0	0	0	0	0
IV Nula	0	0	0	0	0

meñique de cada grupo, demuestra una relación dependiente de la edad, ya que el tiempo de recuperación, siempre fue mayor conforme mayor el grupo de edad (Cuadro V).

El inicio de la ventilación espontánea ocurrió en prácticamente todos los casos 2 a 3 minutos antes de lograr el T₄ completo, siendo de hacerse notar que los infantes recuperaron más rápidamente tanto la capa-

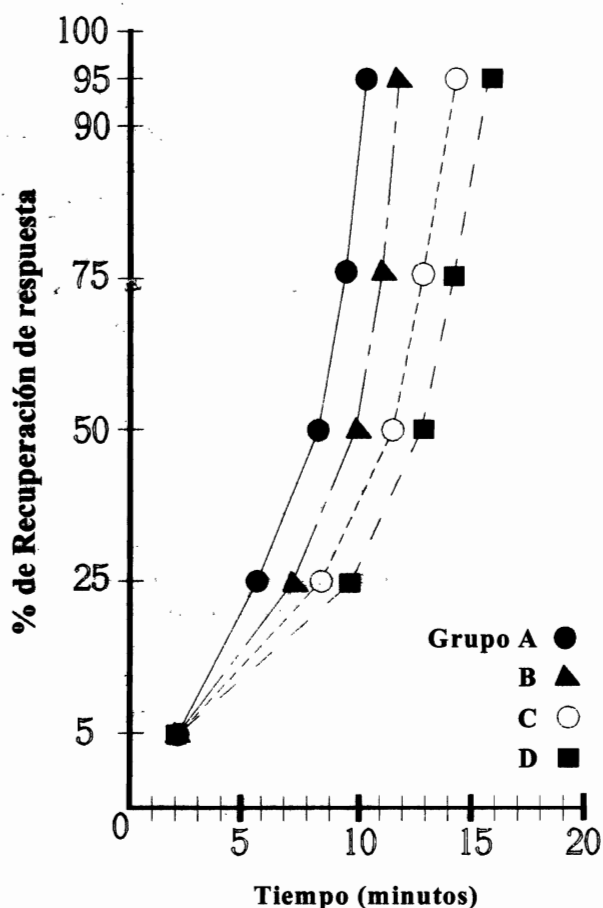


Figura 1. Curva de recuperación del 5 a 95% de la respuesta flexora del meñique en T₄. Promedio grupal

Cuadro V. Tiempo de recuperación del 95% de la contracción en el tren de cuatro

	Grupo A	Grupo B	Grupo C	Grupo D
Tiempo (min)	10.05 ± 2.53	11.32 ± 3.05	14.27 ± 3.44	16.0 ± 2.18

cidad de respuesta flexora como la ventilación espontánea en comparación con el resto de grupos, siendo mayor el tiempo de recuperación de ambos parámetros en los pacientes mayores de 60 años, siendo significativa la diferencia entre los grupos A-C y A-D, así como entre el B-C y B-D ($p < 0.05$), pero no entre A-B ($p < 0.2$) y C-D ($p < 0.1$). La figura 1 muestra las curvas de dicha recuperación.

Se realizó un análisis entre los casos en que la calidad de la relajación muscular obtenida para la intubación endotraqueal fue excelente (49 casos) o buena (11 casos), encontrando que no hubo mayores diferencias entre unos y otros, pues el promedio de acción del relajante fue de 13.2 ± 3.50 minutos para el grupo excelente y de 12.30 ± 4.24 minutos en los clasificados como buena no habiendo diferencia significativa ($p < 0.2$). Los efectos hemodinámicos que se encontraron en estos grupos de pacientes quedan expresados por bradicardia leve a moderada tanto en la post-intubación como al final del estudio, así como hipotensión leve a moderada en los mismos parámetros, siendo éstos cambios significativos ($p < 0.05$) en todos los grupos, excepto en la frecuencia cardíaca de los grupos A ($p < 0.5$) y D ($p < 0.1$) en que no hubo significancia entre el control y el final del estudio.

Como complicaciones se encontraron dos casos de rash cutáneo toracoabdominal de cierta intensidad que desapareció sin tratamiento entre 3 a 5 minutos en dos pacientes de 4 y 19 años respectivamente. En el primer caso, la aplicación del mivacurio se hizo de manera rápida (en menos de 15 segundos) y en el segundo tenía antecedentes de alergia previa al pescado.

Una vez recuperada la ventilación espontánea, se procedió a aplicar dosis extras de relajante muscular cuando fue necesario, o en el caso de procedimientos cortos se permitió la ventilación asistida hasta el final de la anestesia.

DISCUSION

El cloruro de mivacurio es un nuevo relajante muscular agonista de acción corta, que consiste en la mez-

cla de tres estereoisómeros, cada uno de los cuales difiere en potencia, aunque el trans-trans y el cis-trans son equipotentes, ya que su DE_{95} son de 42 ± 3 y de 45 ± 3 $\mu\text{g/kg}$ respectivamente, mientras que el cis-cis tiene una treceava parte de sus potencias, siendo su DE_{95} de 592 $\mu\text{g/kg}^1$.

El mivacurio se metaboliza por la colinesterasa plasmática a una velocidad de un 70% comparada con la de la succinilcolina, sin embargo, cada estereoisómero tiene su propia vida media, así para el cis-cis, ésta es de 276 minutos in vitro, mientras que para el cis-trans y el trans-trans ha sido determinado en 1.30 y 0.83 min respectivamente en estudios in vitro^{2,11}.

Otro autor, reporta en un estudio en pacientes sanos, que la vida media del cis-cis es bastante larga (52.9 min), con un aclaramiento plasmático de 4.6 ml/kg/min , mientras que encontró tiempos de 1.8 y 1.9 min y aclaramientos de 105 y 63 ml/kg/min respectivamente para el cis-trans y el trans-trans. Sin embargo, no obstante que la presencia persistente del isómero cis-cis, la recuperación espontánea de la capacidad flexora del meñique a la estimulación del cubital ocurrió a los 20 minutos de suspendida una infusión de 2 hrs de mivacurio, concluyendo que los isómeros cis-trans y trans-trans que constituyen el 95% de la mezcla, son los responsables del efecto farmacológico del mivacurio¹².

En nuestro estudio, la formación de cuatro grupos por edades que fueron desde los 4 a los 77 años nos proporcionó la oportunidad de conocer los efectos farmacológicos del mivacurio en pacientes que son comunes a las poblaciones de Hospitales Generales y a los tipos de cirugía de estos grupos de edad. No hubo sesgo en las edades, pesos, tallas, etc., pues las dosis fueron individualizadas con relación a dosis fijas entre kilogramos de peso de cada paciente.

La intubación endotraqueal realizada a los 2.30 minutos de aplicado el mivacurio permitió efectuarla con facilidad y en condiciones buenas (11 casos) o excelentes (49 casos), cualidad similar a la encontrada con otro tipo de relajantes musculares de tipo agonista^{9,10,13}, y que es innecesario administrar dosis mayores y esperar más tiempo. De hecho con pacientes preparados, dosis mayores permiten intubar a los pacientes en 90 y hasta en 60 segundos, pero no son útiles en la práctica clínica por sus desfavorables efectos cardiovasculares que son dependientes de la dosis cuando ésta sobrepasa los 0.2 $\text{mg/kg}^{5,14}$. Pero lo más importante es sin duda el tiempo de recuperación espontánea del 95% de la capacidad flexora del meñique en el tren de 4 y de la ventila-

ción espontánea, que varió de 10.05 a 16.0 minutos en los cuatro grupos de edad, siendo ésta variación de los niños a los ancianos y que concuerda con lo ya antes reportado por otros autores¹³⁻¹⁸, y que es significativo estadísticamente entre los grupos A-C, A-D, B-C, B-D ($p < 0.05$) y no entre el A-B y el C-D ($p < 0.2$).

Para entender la naturaleza de estos efectos, hay que considerar que cuando se utiliza succinilcolina o vecuronio en niños o ancianos (2 a 80 años) se necesita mayor tiempo para lograr el efecto en los viejos que en los niños¹⁶. Existen datos documentados de que los lactantes son más sensitivos, al necesitar una DE_{50} menor que los niños, y que los menores de 12 años son más sensibles que los jóvenes. Así, un niño de 5 años requiere 35 - 40 % más atracurio en bolo que el que necesita un neonato para obtener el mismo grado de relajación muscular, aunque esta diferencia parece ser menor en infusiones^{15,18-20}. Respecto al mivacurio, este es más potente en adultos que en niños, y su potencia es similar entre lactantes y niños, especialmente cuando la droga se utiliza en dosis con relación al peso (mg/kg), pero ésta se magnifica cuando se utilizan dosis con relación a la superficie corporal y así la dosis es de 0.870 mg/m^2 en lactantes contra 1.4 mg/m^2 de superficie corporal en niños^{17,21}. Lo anterior sugiere que el volumen de distribución y al aclaramiento están positivamente relacionados y que se incrementan al disminuir la edad^{16,18,20,21}.

Por ello, el mivacurio tiene un inicio de acción rápido, una duración del efecto clínico más corto y una recuperación espontánea más rápida en niños que en adultos, mientras que en adultos y ancianos el tiempo de inicio y recuperación son más lentos y el tiempo de acción más prolongado^{16,21}.

Factores como el gasto cardíaco, la tasa de filtración glomerular y el flujo hepático influyen para el metabolismo del mivacurio por la colinesterasa plasmática. El volumen de distribución de éstos compuestos es muy pequeño, y es consecuencia de una distribución limitada a los tejidos secundaria a la polaridad de los isómeros y a su gran peso molecular. La corta vida media de eliminación y alto metabolismo y aclaramientos del cis-trans y del trans-trans, son consistentes con la corta duración de acción del mivacurio, por ello mismo, la recuperación espontánea del BNM es rápido, y aunque el cis-cis tiene una vida media de 52.9 minutos, por su escasa hidrólisis por la colinesterasa plasmática, probablemente sea eliminado casi sin cambios por el riñón e hígado, y al parecer no produce efectos de bloqueo neuromuscular

importantes aún cuando se le encuentre en concentraciones medibles en plasma^{4,12}. Por ello, es innecesario aplicar agentes anticolinesterásicos como la neostigmina o el edrofonio, aunque los autores señalan que en caso necesario sería ésta última, la droga de elección^{18,22-24}.

Los dos pacientes que presentaron rash tóraco-abdominal de cierta intensidad no presentaron alguna otra complicación. En uno de ellos la aplicación del medicamento se realizó de una manera muy rápida (menos de 15 segundos) y concuerda con lo descrito en la literatura al respecto¹⁰, y el joven tenía antecedentes de alergia previa al pescado.

Los efectos en los signos vitales fueron los esperados en toda anestesia con halogenados y mivacurio^{5,10}. Dado que no se medicaron los pacientes con anticolinérgicos o sedantes, se presentaron en la gran mayoría de ellos bradicardia leve a moderada al igual que hipotensión, sin embargo, los pacientes estaban bajo el efecto de anestesia general con óxido nítrico y halotano por lo que estos efectos pudieran ser más bien efectos propios de la anestesia.

En los casos necesarios se aplicó atropina para revertir la bradicardia especialmente, considerando hasta ese momento la toma de parámetros. Sin embargo, en ningún caso hubo complicaciones mayores por éstos efectos.

Por lo que podemos concluir, que el mivacurio, agente relajante neuromuscular de acción agonista, a dosis de 0.15 mg/kg permite una intubación exitosa con calidad buena a excelente a los 2.30 minutos de aplicada, con un tiempo de acción menor a 20 minutos y prácticamente sin complicaciones.

REFERENCIAS

1. Maehr RB. Autonomic and neuromuscular effects of mivacurium and isomers in cats. *Anesthesiology* 1991;75:A772.
2. Debros P. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of BW B1090U in healthy surgical patients receiving N₂O/O₂ isoflurane anesthesia. *Anesthesiology* 1987;67:A609.
3. Phillips L. Mivacurium stereoisomer pharmacodynamics. *Pharma Res* 1992;9:S-356.
4. Savarese JJ. The clinical neuromuscular pharmacology of mivacurium chloride (BW B1090U). *Anesthesiology* 1988;68:723-32.
5. Savarese JJ. The cardiovascular effects of mivacurium chloride (BW B1090U) in patients receiving nitrous oxide-opiate-barbiturate anesthesia. *Anesthesiology* 1989;70:386-94.
6. Sevarase JJ. Sixty-second tracheal intubation with BWB1090U after fentanyl thiopental induction. *Anesthesiology* 1987;67:A351.
7. Sevarase JJ. The newer muscle relaxants, 1991 ASA Annual Refresher Course Lectures, Las Vegas, NV 521.
8. Lien CA. Muscle relaxants: the next generation. 1995 ASA Annual Refresher Course Lectures, Atlanta GA, 321.
9. Goodhill DR. Neuromuscular and clinical effects of mivacurium chloride in healthy adult patient during nitrous oxide-enflurane anaesthesia. *Br J Anaesth* 1991;67:289-95.
10. Miller RD. The rational use of muscle relaxants. 1991 ASA Annual Refresher Course Lectures. Las Vegas NV, 223.
11. Cook DR. In Vitro metabolism of mivacurium chloride (BW B1090U) and succinylcholine. *Anesth Analg* 1989;68:452-6.
12. Lien CA. The Pharmacokinetics and pharmacodynamics of the stereoisomers of mivacurium in patients receiving nitrous oxide/opioid/barbiturate anesthesia. *Anesthesiology* 1994;80:1296-302.
13. Brandom BW. Muscle Relaxants in infants and children - How they differ from adults. 1995; ASA Annual Refresher Course Lectures. Atlanta GA, 22414.
14. Caldwell JE. Comparison of the neuromuscular block induced by mivacurium, suxamethonium or atracurium during nitrous oxide-fentanyl anaesthesia. *Br J Anaesth* 1989;63:393-9.
15. Ali HH. Clinical pharmacology of mivacurium chloride (BW B1090U) infusion: comparison with vecuronium and atracurium. *Br J Anaesth* 1988;61:541-6.
16. Koscielniak-Nielsen SJ. Onset of maximum neuromuscular block following succinylcholine or vecuronium in four age groups. *Anesthesiology* 1993;79:229-34.
17. Woelfel SK. Dose-response relationship of mivacurium chloride in infants during nitrous oxide-halothane anesthesia. *Anesthesiology* 1991;75:A775.
18. Van Linthout L. Age differences in magnitude and complete recovery of mivacurium induced neuromuscular block. *Anesthesiology* 1995;83:A897.
19. Brandom BW. Neuromuscular blocking drugs: Developments in pediatric anesthesia. *Anesth Clin North Am* 1991;9:781-800.
20. Brandom BW. Mivacurium infusion requirements in pediatric surgical patients during nitrous oxide-halothane and during nitrous oxide-narcotic anesthesia. *Anesth Analg* 1990;71:16-20.
21. Woelfel SK. Clinical pharmacology of mivacurium in pediatric patients less than two old during nitrous oxide-narcotic anesthesia. *Anesth Analg* 1993;77:713-20.
22. Bevan JC. Dose responses for neostigmine and edrophonium as antagonists of mivacurium in adults and children. *Anesthesiology* 1996;84:354-61.
23. Meteroja OA. Pharmacodynamics of mivacurium in children using a computer-controlled infusion. *Br J Anaesth* 1993;71:232-7.
24. Naguib M. Enzymatic versus pharmacologic antagonism of profound mivacurium-induced neuromuscular blockade. *Anesthesiology* 1996;84:1051-9.