



# REVISTA BRASILEIRA DE ANESTESIOLOGIA

Official Publication of the Brazilian Society of Anesthesiology  
[www.sba.com.br](http://www.sba.com.br)



## ARTÍCULO CIENTÍFICO

# ¿La metoclopramida y la ondansetrona alteran el bloqueo neuromuscular inducido por mivacurio? – un estudio aleatorizado

Mehmet Tercan<sup>a</sup>, Esra Mercanoglu Efe<sup>a,\*</sup>, Gurkan Turker<sup>a</sup>, Fatma Nur Kaya<sup>a</sup>,  
Belgin Yavascaoglu<sup>a</sup>, Yesim Ozarda<sup>b</sup> y Elif Basagan Mogol<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Departamento de Anestesia y Reanimación, Facultad de Medicina, Uludag University, Bursa, Turquía

<sup>b</sup> Departamento de Bioquímica, Facultad de Medicina, Uludag University, Bursa, Turquía

Recibido el 27 de enero de 2013; aceptado el 1 de abril de 2013

### PALABRAS CLAVE

Mivacurio;  
Metoclopramida;  
Ondansetrona;  
Neuromuscular;  
Bloqueo;  
Anestesia

### Resumen

**Experiencia:** deseamos investigar los efectos de la metoclopramida y la ondansetrona en el bloqueo neuromuscular por mivacurio.

**Métodos:** se incluyeron en el estudio 75 pacientes ASA I-II, con edades entre 18 y 65 años, programados para la cirugía electiva necesitando intubación traqueal. Los pacientes recibieron metoclopramida 10 mg, ondansetrona 4 mg o salina normal 5 mL; grupo M, grupo O y grupo SN (n = 25) respectivamente. Antes de la anestesia, los medicamentos en estudio se administraron en un volumen de 5 mL. El nivel de colinesterasa plasmática se obtuvo antes y 5 minutos después de la administración de los medicamentos en estudio y 5 minutos después de la administración del mivacurio. Los tiempos hasta el inicio y los niveles T25, T75, T25-75 y T90, fueron comparados entre sí y se investigaron las diferencias entre cada paciente. Después de registrar T90, el estudio se concluyó y se inició la cirugía.

**Resultados:** el tiempo hasta el inicio fue significativamente más corto en el Grupo M versus los otros dos grupos. El tiempo hasta el Grupo O fue significativamente más corto versus grupo SN. En el grupo M, T25, T75, T90 y los índices de recuperación, fueron significativamente mayores versus Grupo NS (p < 0,001). En el Grupo O, T25 y T75 fueron mayores versus Grupo NS (p < 0,01 y p < 0,05, respectivamente). En el Grupo M, T75, T90 y los índices de resultado de la anestesia fueron significativamente mayores versus Grupo O (p < 0,001, p < 0,01, p < 0,001, respectivamente). En los Grupos M y O, los niveles plasmáticos de colinesterasa se redujeron significativamente (p < 0,001) después de administrar los medicamentos en estudio y del mivacurio. También hubo una reducción en la colinesterasa plasmática en el Grupo NS 5 minutos después de la administración de mivacurio (p < 0,001).

**Conclusiones:** consideramos que la ondansetrona es un agente más confiable que la metoclopramida cuando se usa con el mivacurio.

© 2013 Sociedade Brasileira de Anestesiologia. Publicado por Elsevier Editora Ltda. Todos los derechos reservados.

\* Autor para correspondencia.

Correos electrónicos: [esramercan76@yahoo.com](mailto:esramercan76@yahoo.com), [basagan@uludag.edu.tr](mailto:basagan@uludag.edu.tr) (E.M. Efe).

## Introducción

El cloruro de mivacurio es un agente neuromuscular no despolarizante de acción breve y rápidamente hidrolizado por la colinesterasa plasmática (pCHE). Medicamentos que inhiben pCHE prolongan el bloqueo neuromuscular por el mivacurio<sup>1,2</sup>. Un retardo en la recuperación del bloqueo neuromuscular puede comprometer el esfuerzo respiratorio y la integridad de las vías aéreas durante el retorno de la anestesia. La Metoclopramida, que acelera el vaciamiento gástrico y reduce el reflujo gastroesofágico, es un medicamento de uso común para la prevención de la náusea y el vómito en el período postoperatorio inmediato<sup>3-6</sup>. La Metoclopramida inhibe pCHE<sup>7</sup> y la administración de ese agente antes del mivacurio puede prolongar el tiempo de recuperación en un 30%, tal vez a causa del aumento de la biodisponibilidad causado por la disminución de la eliminación plasmática de mivacurio<sup>8,9</sup>. Ondansetrona, un antagonista de los receptores del tipo 3 de la serotonina, también es utilizada en la prevención de la náusea y el vómito<sup>10</sup>. El receptor del tipo 3 de la serotonina se localiza tanto en el sistema nervioso periférico como en el sistema nervioso central. La Ondansetrona también puede afectar el bloqueo neuromuscular, posiblemente por la inhibición de la liberación de Ach para la unión neuromuscular<sup>11-14</sup>. En ese estudio prospectivo, aleatorizado, doble ciego y controlado por placebo, objetivamos investigar los efectos de la metoclopramida y la ondansetrona en el bloqueo neuromuscular por mivacurio.

## Materiales y métodos

Después de la aprobación de la Comisión de Ética del Hospital y con el consentimiento informado por escrito, fueron incluidos en el estudio 75 pacientes ASA I-II con edades entre los 18 y los 65 años, programados para la cirugía electiva con necesidad de intubación traqueal. Fueron excluidos los pacientes con enfermedades neuromusculares, hepáticas y renales, o los que estaban bajo medicación sabidamente capaz de afectar la NT, con historial de intubación difícil, desnutrición, abuso de alcohol, perturbaciones electrolíticas o IPC > 35. Los pacientes fueron aleatoriamente designados para uno en tres de los grupos a continuación, para recibir metoclopramida, ondansetrona o salina normal; grupo M (n=25), grupo O (n=25) y grupo SN (n=25), respectivamente.

En quirófano, los pacientes se monitorizaron por ECG con derivación D<sub>II</sub>, oximetría de pulso y presión arterial no invasiva por Datex-Ohmeda Cardiacap<sup>TM</sup>5 (GE, Finlandia). Se insertó una línea intravenosa periférica con un catéter #20; enseguida se inició la infusión con NaCl 0,9.

La Metoclopramida 10 mg, ondansetrona 4 mg o salina normal fueron administradas en un volumen de 5 mL, 5 minutos antes de la inducción de la anestesia. Los medicamentos en estudio fueron preparados por otro médico; así, todos los medicamentos fueron administrados por metodología ciega. Se obtuvieron muestras de sangre para medir el nivel de actividad de la colinesterasa plasmática antes y 5 minutos después de la administración de los medicamentos en estudio y 5 minutos después de la administración del mivacurio. Durante dos horas, esas muestras fueron enviadas al laboratorio para centrifugación en tubos conteniendo gel

a 5.000rpm durante 5 minutos. Insertamos 1 ml del suero obtenido en el Eppendorf. Esas muestras fueron ordenadamente etiquetadas: 1, 2, 3, siendo mantenidas a una temperatura de -20°C en el laboratorio de bioquímica. Los niveles plasmáticos de colinesterasa fueron medidos por colorimetría con Vitros 250 Chemistry System (Ortho-Clinical Diagnostics, Johnson & Johnson Co.). Consideramos 4-12 U.mL<sup>-1</sup> como nivel de referencia para la colinesterasa plasmática.

La anestesia fue inducida con 2 µg.kg<sup>-1</sup> de fentanilo y 2,5mg.kg<sup>-1</sup> de propofol y el paciente fue manualmente ventilado por mascarilla con oxígeno al 100% hasta su intubación. Durante ese tiempo, usamos TOF-Watch<sup>®</sup> SX (Organon, Irlanda) y estimulamos el nervio cubital del brazo no canalizado con una secuencia supramáxima (50 mA) de cuatro estímulos en el modo 1 Hz para la obtención de un nivel de control del 100% (EMAX).

Después de obtener un nivel de control del bloqueo neuromuscular, administramos 0,2 mg.kg<sup>-1</sup> de mivacurio y el paciente fue intubado. La anestesia se mantuvo por sevoflurano MAC 1 en una mezcla en partes iguales de O<sub>2</sub>/N<sub>2</sub>O durante la operación y el paciente fue ventilado para el mantenimiento de la normocapnia. La temperatura de la piel del antebrazo se mantuvo por encima de 32°C.

El tiempo transcurrido desde la inyección de mivacurio hasta la obtención de un bloqueo neuromuscular del 100% fue registrado como "tiempo hasta el inicio del bloqueo". Para la evaluación de la transmisión neuromuscular, utilizamos el impulso TOF con una corriente de salida de 50 mA a intervalos de 5 minutos en los primeros 10 minutos; transcurridos esos 10 minutos, pasamos a la frecuencia de una vez por minuto. Durante el estudio, registramos T<sub>25</sub>, T<sub>75</sub>, T<sub>25-75</sub> y T<sub>90</sub>. Los niveles del tiempo hasta el inicio del bloqueo, T<sub>25</sub>, T<sub>75</sub>, T<sub>25-75</sub> y T<sub>90</sub> fueron comparados entre sí, y se investigaron las diferencias entre los pacientes. Después del registro de T<sub>90</sub>, el estudio se terminó y se inició la cirugía.

En los 1°, 3°, 5°, 10°, 20° y 30° minutos después de la intubación, registramos una presión arterial promedio (PAP), frecuencia cardíaca (FC), ETCO<sub>2</sub> y SPO<sub>2</sub>. Planificamos administrar 0,5 µg.kg<sup>-1</sup> IV de fentanilo y 10 mg IV de efedrina cuando ocurriese un aumento o una reducción de un 20% en la PAP, respectivamente.

Los datos fueron estadísticamente analizados con el programa SPSS versión 13.0 (SPSS Inc., Chicago, IL). Aplicamos el test de Kruskal-Wallis para evaluar las diferencias entre los tres grupos respecto de las variables no paramétricas. Si los hallazgos revelasen diferencias significativas, aplicamos el test U de Mann-Whitney para analizar las diferencias entre grupos pareados. Los datos no paramétricos nominales fueron analizados por el test del Xi-Cuadrado (X<sup>2</sup>) y por el test exacto de Fisher. Los datos fueron presentados en la forma de promedio ± DE, mediana (variación), y número de pacientes (porcentaje) por categoría. Consideramos como indicativos de significancia estadística valores p < 0,05.

## Resultados

Los tres grupos en estudio no fueron diferentes significativamente en sexo, ASA, edad, peso, altura e IMC (p > 0,05) (tabla 1).

**Tabla 1** Datos demográficos (número, promedio  $\pm$  DE o número)

	Grupo M n=25	Grupo O n=25	Grupo SN n=25
Sexo (M/F)	4/21	5/20	4/21
ASA (I/II)	18/7	20/5	22/3
Edad (años)	44,24 $\pm$ 10,38	33,52 $\pm$ 10,57	41,32 $\pm$ 12,24
Peso (kg)	66,16 $\pm$ 9,46	68,08 $\pm$ 9,61	65,48 $\pm$ 8,52
Altura (cm)	163,84 $\pm$ 5,41	166,36 $\pm$ 7,33	162,92 $\pm$ 5,61
IMC	24,60 $\pm$ 2,96	24,50 $\pm$ 2,00	24,60 $\pm$ 2,36

M, masculino; F, femenino; ASA, *American Society of Anesthesiologists*; IMC, índice de masa corporal.

**Tabla 2** EMAX y tiempo hasta el inicio de la acción (promedio  $\pm$  DE)

	EMAX	Tiempo hasta el inicio (seg)
Grupo M	99,6 $\pm$ 0,48	138,8 $\pm$ 5,82 <sup>a</sup>
Grupo O	99,4 $\pm$ 0,50	162,0 $\pm$ 9,89 <sup>b</sup>
Grupo SF	99,3 $\pm$ 0,47	168,8 $\pm$ 7,67

<sup>a</sup>  $p < 0,001$  en comparación con el grupo O y con el grupo SN.

<sup>b</sup>  $p < 0,05$ ; en comparación con el grupo SN.

No fueron observadas diferencias en los parámetros hemodinámicos entre los grupos. El tiempo hasta el inicio del bloqueo fue significativamente menor en el grupo M, en comparación con los dos otros grupos. El tiempo hasta el inicio del bloqueo en el grupo O fu significativamente menor vs. grupo SN. No se observó ninguna diferencia significativa en los valores de EMAX ( $p > 0,05$ ) (tabla 2).

En el grupo M,  $T_{25}$ ,  $T_{75}$ ,  $T_{90}$  e índices de recuperación fueron significativamente mayores vs. SN ( $p < 0,001$ ). En el grupo O,  $T_{25}$  y  $T_{75}$  fueron mayores vs. Grupo SN ( $p < 0,01$  y  $p < 0,05$ , respectivamente). En el Grupo M,  $T_{75}$ ,  $T_{90}$  e índices de retorno de la anestesia fueron significativamente mayores vs. Grupo O ( $p < 0,001$ ,  $p < 0,01$ ,  $p < 0,001$ , respectivamente) (tabla 3).

Aunque los niveles de colinesterasa plasmática estuvieron todos dentro del rango normal, encontramos diferencias significativas en los grupos (tabla 4). En los Grupos M y O, los niveles de colinesterasa plasmática se redujeron significativamente ( $p < 0,001$ ) después de la administración de los medicamentos en estudio y del mivacurio. En el Grupo SN, observamos que el nivel de colinesterasa plasmática sufrió

**Tabla 4** Niveles de colinesterasa plasmática (promedio  $\pm$  DE)

	PC1	PC2	PC3
Grupo M	6,502 $\pm$ 0,922	5,674 $\pm$ 0,817 <sup>a</sup>	5,033 $\pm$ 0,790 <sup>a</sup>
Grupo O	6,124 $\pm$ 1,418	5,634 $\pm$ 1,387 <sup>a</sup>	4,884 $\pm$ 1,203 <sup>a</sup>
Grupo SN	5,895 $\pm$ 1,204	5,894 $\pm$ 1,204	4,998 $\pm$ 1,190 <sup>a</sup>

PC1 = nivel de colinesterasa plasmática en la primera muestra de sangre.

PC2 = nivel de colinesterasa plasmática 5 min después de la administración del medicamento en estudio.

PC3 = nivel de colinesterasa plasmática 5 min después de la administración del mivacurio.

<sup>a</sup>  $p < 0,001$  para evaluación en el grupo.

una reducción 5 minutos después de la administración del mivacurio ( $p < 0,001$ ).

## Discusión

La Metoclopramida y la ondansetrona son a menudo administradas para la prevención de náusea y vómito, pero sus posibles interacciones con el mivacurio todavía no han sido completamente elucidadas. La Metoclopramida prolonga la acción de la succinilcolina, sugiriendo una posible depresión de la actividad de pCHE<sup>15-17</sup> y de hecho se ha demostrado que aquel agente prolonga el efecto del mivacurio<sup>8</sup>. La Ondansetrona, un antagonista de 5-HT<sub>3</sub>, puede causar un aumento de la sensibilidad al bloqueo neuromuscular competitivo inducido por los miorrelajantes no despolarizantes, mediante la reducción de la liberación de Ach<sup>14</sup>.

Verificamos que, en comparación con la ondansetrona y la salina, la metoclopramida redujo significativamente el tiempo hasta el inicio del bloqueo por mivacurio; la ondansetrona redujo el tiempo hasta el inicio del bloqueo, pero no tan expresivamente. La Metoclopramida también redujo más expresivamente la transmisión neuromuscular versus ondansetrona, pero a continuación de la administración del mivacurio no se observó diferencia entre los dos agentes en sus efectos sobre pCHE.

Motamed et al.<sup>16</sup> estudiaron el efecto de la metoclopramida 10 y 20 mg en el bloqueo neuromuscular inducido por mivacurio. La Metoclopramida 10 ó 20 mg antes de una dosis de intubación de mivacurio, aceleró el inicio del bloqueo máximo en un 30% y prolongó el tiempo de recuperación en por lo menos un 50%. El tiempo hasta un 25% de recuperación fue significativamente mayor en los dos grupos

**Tabla 3**  $T_{25}$ ,  $T_{75}$ ,  $T_{90}$  e índices de recuperación (minutos) (promedio  $\pm$  DE)

	T25	T75	T90	Índice de recuperación
Grupo M	20,92 $\pm$ 1,70 <sup>a</sup>	27,92 $\pm$ 1,75 <sup>a,b</sup>	33,40 $\pm$ 1,77 <sup>a,c</sup>	7,00 $\pm$ 0,70 <sup>a,b</sup>
Grupo O	19,80 $\pm$ 2,12 <sup>d</sup>	25,04 $\pm$ 2,38 <sup>e</sup>	30,44 $\pm$ 2,88	5,48 $\pm$ 0,87
Grupo SN	17,56 $\pm$ 2,45	23,12 $\pm$ 2,83	29,72 $\pm$ 3,03	5,24 $\pm$ 0,87

<sup>a</sup>  $p < 0,001$ ; en comparación con el Grupo SN.

<sup>b</sup>  $p < 0,001$ ; en comparación con el Grupo O.

<sup>c</sup>  $p < 0,01$ ; en comparación con el Grupo O.

<sup>d</sup>  $p < 0,01$ ; en comparación con el Grupo SN.

<sup>e</sup>  $p < 0,05$ ; en comparación con el Grupo SN.

de metoclopramida vs. salina. Motamed y sus colaboradores detectaron una reducción leve pero significativa en la actividad de la colinesterasa 2 minutos después de la administración de la metoclopramida a 20 mg. En nuestro estudio, la administración de solo 10 mg de metoclopramida redujo significativamente la actividad de pCHE.

En su estudio aleatorizado, doble ciego y controlado por placebo de 45 pacientes, El Ayass y Hendrickx observaron una reducción de la infusión de mivacurio y un retardo en la recuperación neuromuscular después de la administración de la metoclopramida 10 ó 20 mg<sup>18</sup>. No hubo cambios significativos en el tiempo hasta la recuperación en los niveles de 25%, 50%, 75% y 90% con metoclopramida 20 mg; ocurrió un aumento solamente en los niveles de 75% y 90% en el tiempo hasta la recuperación con 10 mg, en comparación con la salina. Obtuvimos resultados similares con nuestro estudio; metoclopramida 10 mg prolongó el tiempo hasta la recuperación y los índices en un 25%, 75% y un 90% reduciendo el nivel de pCHE significativamente.

Skinner et al.<sup>8</sup> investigaron la influencia de la metoclopramida 15 mg.kg<sup>-1</sup> en la pCHE y la duración de la acción de mivacurio en un estudio aleatorizado doble ciego con la participación de 30 pacientes. El tiempo hasta el inicio del bloqueo y el índice de recuperación no fueron afectados, pero sí que se observó una reducción de la actividad de pCHE al momento del bloqueo máximo, tanto con la metoclopramida como con la salina. En el grupo de metoclopramida, fue registrado un aumento en el tiempo hasta la recuperación de T<sub>1</sub> para 25%, 75% y 90%.

En su estudio de 30 pacientes, Lien et al.<sup>14</sup> observaron que la ondansetrona 8 y 16 mg no afectaron el bloqueo neuromuscular inducido por el atracurio, por tanto, la ondansetrona puede preferirse como agente antiemético cuando se administra con otros agentes miorrelajantes que no sean el mivacurio. Observamos que la ondansetrona 4 mg no afectó el bloqueo neuromuscular inducido por el mivacurio.

El Mivacurio es hidrolizado por la pCHE, una enzima cuya actividad consabidamente está afectada por la edad, el sexo, grupo étnico y por algunas situaciones fisiológicas y patológicas. Lepage et al.<sup>19</sup> estudiaron factores que afectan las variaciones biológicas en las pCHE total en 3.372 individuos aparentemente sanos con más de 4 años de edad. Esos autores llegaron a la conclusión de que los factores genéticos, estado hormonal, edad y algunas medicaciones y especialmente en los hombres, el IMC, afectaban el pCHE. En nuestro estudio, excluimos pacientes con más de 65 años y con IMC > 35. En el estudio, fue importante demostrar que, de hecho, la actividad de pCHE se situaba en el rango normal, porque bajas actividades de pCHE causan el prolongamiento del bloqueo neuromuscular inducido por mivacurio<sup>20,21</sup>. Después de la administración de metoclopramida y ondansetrona, los niveles enzimáticos disminuyeron en tasas diferentes. Después de la administración del mivacurio, los niveles enzimáticos se redujeron significativamente en todos los grupos, pero quedaron en una franja normal, sin diferencias significativas entre los grupos.

Considerando que la metoclopramida 10 mg prolongó el bloqueo neuromuscular inducido por mivacurio, creemos que la función neuromuscular deba ser monitorizada durante

la cirugía para que se eviten las complicaciones de una dosis excesiva. Considerando también que la ondansetrona no extendió T<sub>90</sub> o los índices de recuperación y que afectó menos expresivamente otros parámetros del bloqueo neuromuscular *versus* metoclopramida, creemos que este sea un agente más confiable que la metoclopramida cuando se usa con el mivacurio.

## Conflictos de intereses

Los autores declaran que no existen conflictos de intereses.

## Bibliografía

1. Savarese JJ, Ali HH, Basta SJ, et al. The clinical neuromuscular pharmacology of mivacurium chloride (BW B1090U): a short-acting nondepolarizing ester neuromuscular blocking drug. *Anesthesiology*. 1988;68:723-32.
2. Cook DR, Stiller RL, Weakly JN, et al. In vitro metabolism of mivacurium chloride (BWB1090U) and succinylcholine. *Anesth Analg*. 1989;68:452-6.
3. Henzi I, Walder B, Tramer MR. Metaclopramide in the prevention of postoperative nausea and vomiting: a quantitative systematic review of randomised placebo-controlled studies. *Br J Anaesth*. 1999;83:761-7.
4. Perel MS, Moore C, Hersh T, et al. Metoclopramide therapy in patients with delayed gastric emptying: a randomised double blind study. *Dig Dis Sci*. 1979;24:662-6.
5. Wright RA, Clemente R, Wathen R. Diabetic gastroparesis: an abnormality of gastric emptying of solids. *Am J Med Sci*. 1985;289:240-3.
6. Brock-Utne JG, Dow TGB, Welman S, et al. The effect of metoclopramide on lower oesophageal tone in late pregnancy. *Anaesth Int Care*. 1978;6:26-9.
7. Kao YJ, Tellez J, Turner DR. Dose-dependent effect of metoclopramide on cholinesterases and suxamethonium metabolism. *Br J Anaesth*. 1990;65:220-4.
8. Skinner HJ, Girling KJ, Whitehurst A, Nathanson MH. Influence of metoclopramide on plasma cholinesterase and duration of action of mivacurium. *Br J Anaesth*. 1999;82:542-5.
9. Nijs N, Duvaldestin P, Slavov V, et al. Is the recovery profile of mivacurium independent of the rate of decay of its plasma concentration in patients with normal plasma cholinesterase activity? *Acta Anaesthesiol Scand*. 1998;42:1175-9.
10. Cubeddu LX, Hoffman IS, Fuenmayor NT, et al. Efficacy of ondansetron (GR 38032F) and the role of serotonin in cisplatin induced nausea and vomiting. *N Engl J Med*. 1990;322:810-6.
11. Richardson BP, Engel G, Donarsch P, et al. Identification of serotonin M-receptor subtypes and their specific blockade by a new class of drugs. *Nature*. 1985;316:126-31.
12. Fozard JR. Neuronal 5-HT receptors in the periphery. *Neuropharmacology*. 1984;23:1473-86.
13. Kilpatrick GJ, Jones BJ, Tyers MB. Identification and distribution of 5-HT<sub>3</sub> receptors in the rat brain using radioligand binding. *Nature*. 1987;330:746-8.
14. Lien CA, Gadalla F, Kudlak TT, et al. The effect of ondansetron on atracurium-induced neuromuscular blockade. *J Clin Anesth*. 1993;5:399-403.
15. Kambam JR, Parris WCV, Franks JJ, et al. The inhibitory effect of metoclopramide on plasma cholinesterase activity. *Can J Anaesth*. 1988;5:476-8.
16. Motamed C, Kirov K, Combes X, et al. Effect of metoclopramide on mivacurium-induced neuromuscular block. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2002;46:214-6.

17. Turner DR, Kao YJ, Bivona C. Neuromuscular block by succinylcholine following treatment with histamine type 2 antagonists or metoclopramide. *Br J Anaesth.* 1989;63:348-50.
18. El Ayass N, Hendrickx PH. Decreased mivacurium infusion rate and delayed neuromuscular recovery after metoclopramide: a randomized double blind placebo-controlled study. *Eur J Anaesthesiol.* 2005;22:197-201.
19. Lepage L, Schiele F, Guequen R, et al. Total cholinesterase in plasma: biological variations and references. *Clin Chem.* 1985;31:546-50.
20. Maddineni VR, Mirakhur RK. Prolonged neuromuscular block following mivacurium. *Anesthesiology.* 1993;78:1181-4.
21. Petersen RS, Bailey PL, Kalameghan R, et al. Prolonged neuromuscular block after mivacurium. *Anesth Analg.* 1993;76:194-6.