CM Comité de Medicamentos

Bloqueante neuromuscular no despolarizante, de acción rápida y duración corta para administración intravenosa.

USO CLÍNICO

Adyuvante en anestesia general para relajar los músculos esqueléticos en procedimientos quirúrgicos o para facilitar la intubación traqueal y la ventilación mecánica en pacientes adecuadamente sedados en UCI en niños mayores de 2 años (**E:** extranjero y *off-label*).

Los datos y experiencia de uso en menores de 2 años son muy limitados (**E:** extranjero y *off-label*).

DOSIS Y PAUTAS DE ADMINISTRACIÓN

Debe administrarse solo por o bajo supervisión de anestesistas o de otros médicos que estén familiarizados con el uso y la acción de los bloqueantes neuromusculares. Se debe disponer de instalaciones para la intubación traqueal, el mantenimiento de la ventilación pulmonar y la oxigenación arterial adecuada.

La dosis se debe titular hasta llegar a su efecto, y debe individualizarse debido a la variabilidad entre pacientes. En los pacientes obesos (peso ≥30% del peso corporal ideal) se debe usar la dosis según su peso corporal ideal.

Adyuvante en anestesia quirúrgica para relajación muscular:

- **2-12 años:** debido a su farmacocinética requieren mayor dosis y más frecuentes o velocidades de infusión más altas. Cuando se administra durante la anestesia narcótica estable, produce un bloqueo clínicamente efectivo durante un promedio de 9 minutos. El bloqueo máximo normalmente se alcanza a los 2 minutos que siguen a la administración de esta dosis y la intubación debe ser posible dentro de este tiempo.
    - Bolos IV intermitentes: 0,2 mg/kg administrada durante 5 a 15 segundos.
    - Infusión IV continua: Iniciar tras evidencia de recuperación espontánea tras la dosis inicial. Rango entre 5-31 µg/kg/minuto (0,3-1,86 mg/kg/hora). La dosis usual es de 14 µg /kg/minuto (0,84 mg/kg/hora).
- **Adolescentes (>12 años):** bolos intravenosos intermitentes: 0,15 mg/kg administrada durante 5 a 15 segundos, o 0,2 mg/kg durante 30 segundos:
    - Mantenimiento: suelen ser más necesarias en niños que en adultos. 0,1 mg/kg con intervalos de 15 minutos. Iniciar tras evidencia de recuperación espontánea. Estas dosis proporcionan entre 6-9 minutos de bloqueo adicional clínicamente efectivo durante una anestesia estable.
    - Quemados: dosis inicial de prueba 0,015 a 0,02 mg/kg, si buena tolerancia seguir con

dosis y monitorización apropiadas.
    - Enfermedad cardiovascular (clínicamente significativa) o sensibilidad a la histamina aumentada (por ejemplo, asma): dosis inicial ≤0,15 mg/kg durante 60 segundos.
- **Infusión intravenosa continua:** iniciar tras evidencia de recuperación espontánea tras la dosis inicial. Iniciar con 9-10 µg/kg/minuto (0,54-0,6 mg/kg/hora); Rango usual entre 5-7 µg/kg/minuto (0,3-0,42 mg/kg/hora). En caso de iniciar la perfusión simultánea con los bolos iniciales, se recomienda iniciar a menor dosis, 4 µg/kg/minuto (0,24 mg/kg/hora).

Relajación muscular en UCI para ventilación mecánica:

- **0-2 años:** datos disponibles muy limitados en menores de 2 años. Bolo intravenoso inicial: 0,2 mg/kg, seguido de perfusión continua a 10 µg/kg/minuto (0,6 mg/kg/hora).
- **2-12 años:** bolo intravenoso inicial: 0,2 mg/kg, seguido de perfusión continua a 16 µg/kg/minuto (0,96 mg/kg/hora).
- **Adolescentes:** bolo intravenoso inicial: 0,2 mg/kg, seguido de perfusión continua a 7 µg/kg/minuto (0,42 mg/kg/hora).
- **Recuperación:** se completa en unos 10 minutos.

Dosis en neonatos y menores de 2 meses: no hay suficiente evidencia para hacer recomendaciones de dosificación en estas edades.

Recuperación espontánea: en los bolos una vez se alcanza, se completa en 10 minutos. Tras finalizar la perfusión la recuperación es independiente de la duración de la infusión y comparable a la recuperación tras dosis únicas Se puede acelerar la recuperación espontánea mediante la administración de agentes anticolinesterásicos como atropina.

Monitorización de tratamiento:

Se recomienda el control de la función neuromuscular con el fin de individualizar los requerimientos de dosis.

Reversión:

El bloqueo neuromuscular es fácilmente reversible con la administración de inhibidores de la colinesterasa, como neostigmina y edrofonio. Debido a que se une competitivamente a los receptores colinérgicos de la placa motora final para evitar la acción de acetilcolina.

Preparación y administración:

Medicamento de uso intravenoso únicamente, en bolos o perfusión.

No debe mezclarse en la misma jeringa o administrarse simultáneamente en la misma jeringa con soluciones muy alcalinas, como barbituratos). Se ha demostrado que es compatible con soluciones de fármacos como fentanilo, alfentanilo, sufentanilo droperidol y midazolam. Cuando otros agentes anestésicos se administren a través de la misma aguja o cánula y no se haya demostrado compatibilidad, se recomienda hacer un lavado de cada fármaco con solución salina fisiológica.

Los bolos de la presentación 2 mg/ml pueden administrarse sin diluir, en el caso de las perfusiones el

mivacurio es compatible con los siguientes fluidos: cloruro de sodio del 0,9%, glucosa del 5%, cloruro de sodio o glucosa del 4%, solución de Ringer Lactato.

Es química y físicamente estable al diluirse hasta 0,5 mg/ml. La dilución ha de realizarse inmediatamente antes de su utilización.

Insuficiencia renal:

No hay recomendaciones específicas en Pediatría. En adultos con insuficiencia renal moderada a terminal, la duración clínicamente efectiva es más larga. Por lo tanto, la dosificación debe ajustarse de acuerdo con la respuesta clínica individual, se recomienda una dosis de bolo inicial de 0,15 mg/kg.

Insuficiencia hepática:

No hay recomendaciones específicas en Pediatría. Basados en las recomendaciones en adultos, en aquellos con insuficiencia moderada a severa la duración clínicamente efectiva del bloqueo es mayor, y se recomienda una dosis de bolo inicial de 0,15 mg/kg, además de considerar disminuir la velocidad de perfusión hasta un 50%, ajustando a la respuesta individual.

CONTRAINDICACIONES

- Hipersensibilidad conocida al fármaco o a otros agentes bencilisoquinolínicos como la codeína, colchicina, morfina y cisatracurio, atracurio.
- Pacientes homocigóticos para el gen atípico de la colinesterasa plasmática.
- Posibilidad de alergia cruzada con bloqueantes neuromusculares.

PRECAUCIONES

- El mivacurio así como otros bloqueantes neuromusculares paraliza los músculos respiratorios y otros músculos esqueléticos **pero no tiene efecto sobre la consciencia**.
- Se recomienda su administración bajo la supervisión de un anestesista experimentado con instalaciones adecuadas para intubación traqueal y ventilación mecánica.
- Los pacientes homocigóticos para el gen atípico de la colinesterasa plasmática son muy sensibles al efecto de bloqueo neuromuscular de mivacurio. En tres de esos pacientes adultos, una pequeña dosis de 0,03 mg/kg produjo completo bloqueo neuromuscular durante 26-128 min. Una vez empezó la recuperación espontánea, el bloqueo neuromuscular en estos pacientes fue antagonizado por dosis convencionales de neostigmina.
- Debido a la posibilidad de liberación de histamina durante la administración de bloqueantes neuromusculares, se debe tener precaución en aquellos pacientes sensibles a la liberación histamina (por ejemplo, asma), extremando precauciones, si es utilizado debe administrarse en un periodo de 60 segundos.
- En pacientes sensibles a los descensos de la tensión arterial, como los hipovolémicos, administrar el mivacurio en un periodo superior a 60 s. La administración de dosis inferiores a 0,2 mg/kg en bolo minimiza los efectos cardiovasculares. La seguridad cardiovascular no pareció verse afectada en niños a los que se administraron bolos rápidos de 0,2 mg/kg en los estudios clínicos. En niños entre 2 y 12 años, se han visto mínimos cambios hemodinámicos a las dosis usuales, dosis >0,2 mg/kg puede producir una disminución transitoria de la presión arterial media, durante aproximadamente 1-3 minutos.

- A las dosis recomendadas no tiene efectos significativos sobre el ritmo cardiaco, ya que, no tiene propiedades bloqueantes significativas del vago o de los ganglios.
- Los pacientes con miastenia *gravis* y otras formas de enfermedad neuromuscular han mostrado una sensibilidad incrementada a agentes bloqueantes no despolarizantes. Se recomienda una dosis inicial no superior a 0,02 mg/kg.
- Anormalidades graves de tipo ácido-base o electrolitos séricos pueden incrementar o disminuir la sensibilidad de los pacientes a los agentes bloqueantes neuromusculares.
- El mivacurio no ha sido estudiado en pacientes susceptibles de padecer una hipertermia maligna, pero en cerdos susceptibles de padecer una hipertermia maligna, no desencadena este síndrome.
- Los pacientes con quemaduras deberán recibir una dosis de prueba de 0,015-0,020 mg/kg de mivacurio, seguida por una dosificación apropiada basada en una monitorización del bloqueo. Esto debido a que, aunque pueden desarrollar resistencia a los agentes bloqueantes neuromusculares no despolarizantes, y requieren dosis aumentadas, esos pacientes pueden mostrar igualmente una actividad reducida de la colinesterasa plasmática, lo que exige una dosis menor.
- No hay datos disponibles sobre la utilización a largo plazo en pacientes bajo ventilación mecánica en la unidad de cuidados intensivos.

Embarazo y lactancia:

No hay información disponible sobre la utilización de mivacurio en mujeres embarazadas, durante la cesárea, o si se excreta en la leche humana. No debe ser utilizado durante el embarazo a menos que el beneficio clínico que se obtenga para la madre supere que el potencial riesgo para el feto.

EFECTOS SECUNDARIOS

Sin datos específicos en niños. Se presentan los más frecuentes en población adulta. Se describen los frecuentes (1-10%), muy frecuentes (>10%) o de relevancia clínica. Para el resto, consultar la ficha técnica.

- Muy frecuentes: rubor.
- Frecuentes: hipotensión.

Sobredosis:

- **Signos:** como el resto de los agentes bloqueantes neuromusculares es de esperar principalmente la parálisis muscular prolongada y sus consecuencias. Sin embargo, puede aumentar el riesgo de efectos secundarios hemodinámicos, sobre todo los descensos de la tensión arterial.
- **Tratamiento:** es fundamental mantener la ventilación pulmonar, mediante la estabilización de la vía aérea y una ventilación asistida con presión positiva hasta conseguir una adecuada respiración espontánea y apoyo cardiovascular con líquidos intravenosos o agentes vasopresores según precise. Se necesitará una sedación total pues la consciencia no se ve afectada y puede acelerarse la recuperación mediante la administración de agentes anticolinesterásicos una vez que exista evidencia de recuperación espontánea.

INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

Incremento del efecto:

- Uso concomitante de anestésicos de inhalación tales como enflurano, isoflurano y halotano. La magnitud y duración también puede aumentarse, por la interacción con los siguientes agentes, en los cuales se recomienda la reducción de las dosis de mantenimiento:
    - Antibióticos, incluyendo aminoglucósidos, polimixinas, tetraciclinas y clindamicina.
    - Fármacos antiarrítmicos: propranolol, bloqueantes de los canales del calcio, lidocaína, procainamida y quinidina.
    - Diuréticos: furosemida y posiblemente tiazidas, manitol y acetazolamida.
    - Sales de magnesio
    - Ketamina.
    - Sales de litio.
    - Fármacos bloqueantes ganglionares: trimetafano, hexametonio.
- Suxametonio: no se deben administrar relajantes musculares despolarizantes tales como el cloruro de suxametonio para prolongar el bloqueo neuromuscular de los agentes no despolarizantes, ya que puede resultar en un prolongado y complejo bloqueo cuya reversión con anticolinesterásicos puede verse dificultada.
- Fármacos que pueden reducir la actividad de la colinesterasa plasmática: estos también pueden prolongar la acción de bloqueo neuromuscular:
    - Fármacos antiarrítmicos. Inhibidores de la monoaminoxidasa.
    - Yoduro de ecotiofato.
    - Pancuronio.
    - Organofosfatos.
    - Anticolinesterasas.
- Fármacos que agravan o desenmascaran una miastenia latente o inducen un síndrome miasténico: provocan un mayor sensibilidad a agentes bloqueantes neuromusculares; tales fármacos incluyen antibióticos, betabloqueantes (propranolol, oxprenonol), fármacos antiarrítmicos (procainamida, quinidina), fármacos antirreumáticos (cloroquina, D-penicilamina), trimetafán, clorpromazina, esteroides, fenitoína y litio.
- Disminución del efecto: se observa un menor efecto después de la administración previa crónica de fenitoína o carbamazepina.

DATOS FARMACÉUTICOS

Presentaciones comerciales: las presentaciones disponibles en España pueden consultarse *online* en el Centro de Información de Medicamentos de la AEMPS (CIMA), http://www.aemps.gob.es/cima y en https://www.aeped.es/comite-medicamentos/pediamecum en el enlace “Presentaciones” correspondiente a cada ficha.

Actualmente no está disponible en España ni como medicamento nacional ni es posible su importación a través de medicamentos en situaciones especiales.

BIBLIOGRAFÍA

- Ferriols Lisart R, Ferriols Lisart F. Farmacología clínica y usos terapéuticos del mivacurio

[Internet]. E-lactancia.org; 1997 [consultado el 25/04/2020]. Disponible en: http://www.e-lactancia.org/media/papers/MIvacurio-FK-FarmHosp1997.pdf
- Ficha Técnica de Mivacron [Internet]. Gskpro.com; 2020 [consultado el 24/04/2020]. Disponible en: https://gskpro.com/content/dam/global/hcpportal/es_UY/PDFs/Homepage/products/produtos/mivacron/uy-portal-IP-mivacron2017.pdf
- Lexicomp Drug Interactions [herramienta de búsqueda de interacciones de fármacos]. Wolters Kluwer Health Clinical Solutions [consultado el 08/03/2020]. Disponible en: https://www.wolterskluwercdi.com/lexicomp-online/
- Mivacurium. UpToDate (Pediatric drug information) [base de datos en Internet] [consultado el 24/04/2020]. Disponible en: www.uptodate.com

Fecha de actualización: septiembre de 2020.

La información disponible en cada una de las fichas del Pediamécum ha sido revisada por el Comité de Medicamentos de la Asociación Española de Pediatría y se sustenta en la bibliografía citada. Estas fichas no deben sustituir en ningún caso a las aprobadas para cada medicamento por la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS) o la Agencia Europea del Medicamento (EMA).