

112400

**UNIVERSIDAD NACIONAL  
AUTONOMA DE MEXICO**

FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISION DE ESTUDIO DE POSTGRADO E

INVESTIGACION

HOSPITAL ESPAÑOL DE MEXICO"  
DEPARTAMENTO DE ENSEÑANZA  
SERVICIO DE ANESTESIOLOGÍA

**BESILATO DE CISATRACURIO  
EN  
ANESTESIA PEDIATRICA**

T E S I S

P R E S E N T A

DRA. MARIBEL CASTILLO CUADROS  
MEXICO, DF

MEXICO, DF. OCTUBRE DE 2003.

TESIS CON  
FALLA DE CUBRIR



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

TESIS DE INVESTIGACION CLINICA QUE PRESENTA  
LA DRA. MARIBEL CASTILLO CUADROS  
PARA OBTENER EL TITULO DE  
MEDICO ANESTESIOLOGO

**BESILATO DE CISATRACURIO  
EN  
ANESTESIA PEDIATRICA**

Autorizo a la Universidad Nacional Autónoma de México a publicar en formato electrónico o impreso el contenido de esta tesis de investigación.  
NOMBRE: Maribel Castillo Cuadros  
FECHA: 27/11/03  
FIRMA: Maribel Castillo

TESIS CON  
FALLA EN  
EN

**DR JOAQUIN SANCHEZ SANCHEZ**

Asesor de Tesis

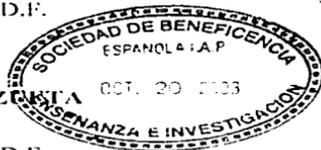
**DR RANDOLFO BALCAZAR ROMERO**

Jefe del Curso de Anestesia  
Hospital Español de México D.F.



**DR ALFREDO SIERRA ENZETA**

Jefe de Enseñanza  
Hospital Español de México D.F.



**DRA MARIBEL CASTILLO CUADROS**

Investigadora Principal de la Tesis.

**TESIS CON  
FALLA DE CUBIEN**

**BESILATO DE CISATRACURIO  
EN  
ANESTESIA PEDIATRICA**

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

41

## INDICE

Resumen .....	1
Introducción .....	2
Antecedentes .....	10
Besilato de Cisatracurio .....	13
Justificación .....	22
Objetivos .....	23
Metas .....	24
Hipótesis .....	25
Universo de trabajo .....	26
Criterios de exclusión .....	27
Metodología .....	28
Resultados .....	30
Discusión .....	32
Conclusiones .....	35
Anexos .....	46
Referencias .....	53

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## RESUMEN

Se estudiaron 45 pacientes, del sexo masculino y 19 del sexo femenino, de 1 a 15 años, los cuales fueron divididos en 3 grupos de 15 pacientes cada uno a los que se les administro besilato de cisatracurio un relajante neuromuscular no despolarizante, de duración intermedia. A cada grupo se le suministro una dosis distinta (150mcg/kg, 200 mcg/kg y 250 mcg/kg respectivamente) recibiendo anestesia general balanceada con sevoflurano -Fentanyl-Oxígeno, para establecerle inicio de acción, el tiempo de recuperación, las condiciones de intubaciones endotraqueal y sus efectos cardiovasculares con las tres diferentes dosis.

Se encontró que el establecimiento de relajación neuromuscular se instalo mas rápidamente con la dosis de 200 y 250 mcg/kg a los 2.25 minutos y en un tiempo de 3.25 minutos con la dosis de 150 mcg/kg. Se obtuvieron excelentes condiciones de intubación endotraqueal.

En cambio el tiempo de recuperación espontánea se obtuvo más rápidamente con la dosis de 150 mcg/kg; esta se alcanzo más del 90 % a los 30 minutos. Con la dosis de 200 y 250 mcg/kg se obtuvo a los 35 y 40 minutos respectivamente.

Se observaron cambios mínimos en la tensión arterial y frecuencia cardiaca no se encontraron efectos adversos a los pacientes estudiados.

1

TESIS CON  
FALLA DE OXIGEN

## INTRODUCCION

Farmacología de los relajantes musculares.

Los curares actúan fijándose a los receptores colinérgicos nicotínico de la unión neuromuscular.

Los relajantes musculares no despolarizantes (RMND) se dividen en dos familias farmacológicas:

1- Bencilisoquinolinas: derivadas de la d-tubocurarina.

- Alcuronio.
- Cis-Atracurio.
- Mivacurio.
- Doxacurio.

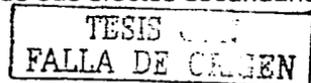
2- Aminoesteroides: derivados del pancuronio.

- Vecuronio.
- Rocuronio.
- Pipecuronio.
- Rapacuronio.

Dependiendo de la duración de su efecto clínico se distinguen en:

- RMND de acción ultracorta (menos de 8 minutos) Rapacuronio.
- RMND de acción corta ( de 8 a 20 minutos ) Mivacurio.
- RMND de acción intermedia ( de 20 a 50 minutos ) Atracurio, Cis-Atracurio, Vecuronio, Rocuronio.
- RMND de acción prolongada ( más de 50 minutos ) Pancuronio, Pipecuronio, Doxacurio, Gallamina, Alcuronio.

La Succinilcolina o Suxametonio es el único relajante muscular despolarizante ( RMD ) que se utiliza, a pesar de sus efectos secundarios.



### Receptor colinérgico nicotínico:

Los receptores post-sinápticos intrasinápticos son pentámeros, constituidos por dos subunidades a, una b, una e y una d. Las subunidades a contienen los receptores, estas estructuras tienen una forma de embudo y cuando el receptor está abierto la parte más estrecha del embudo mide 0,65 nm, lo que permite el flujo del Na<sup>+</sup> y K<sup>+</sup>.

Tienen un peso molecular de 250 kDa, alcanzan una densidad de 10.000/mm<sup>2</sup> en las crestas, mientras que la densidad de los receptores extrasinápticos es baja ( 20/mm<sup>2</sup> ).

La molécula de acetilcolina tiene una gran afinidad por las subunidades a, para activar el receptor estas dos subunidades a deben estar unidas a una molécula de acetilcolina.

Al activarse el receptor, se abre el canal en unos 10 microsegundos, permaneciendo abierto por 1 milisegundo.

Un cuarto de acetilcolina ( aprox. 10.000 moléculas ) activa aprox. 1.700 receptores.

### Mecanismo de acción:

Los RMND tienen un mecanismo de acción competitivo y se unen a subunidades a en los mismos lugares que la acetilcolina, basta que una de las subunidades a este bloqueada por una molécula del fármaco para que el receptor quede bloqueado, esto se produce a nivel post-sináptico.

A nivel pre-sináptico también existen receptores nicotínicos colinérgicos, que permiten la realimentación positiva de la acetilcolina a través de una activación de los canales de Ca<sup>++</sup>.

La entrada de Ca<sup>++</sup> que se combina con calmodulina para inhibir la sinapsina I e inducir un desplazamiento de las vesículas hacia las zonas activas.

Los relajantes musculares son fármacos que no se absorben por vía oral, es necesario administrarlos por vía parenteral, la ruta endovenosa es la elección.

Son sustancias altamente ionizadas, muy solubles en agua, poco liposolubles, por ese motivo no pueden atravesar las membranas celulares, se distribuyen casi exclusivamente en el agua extracelular.

Los efectos colaterales de los RM se relacionan fundamentalmente con su capacidad de actuar en:

- o el sistema nervioso autónomo.
- o la liberación histaminica.
- o cambios del K<sup>+</sup> sérico.
- o actividad anticolinesterásica.

### 1. Sistema nervioso autónomo:

Dependen de la dosis empleada y son aditivos. Su intensidad no disminuye al reducir la velocidad de inyección.

#### a) Efecto gangliopléjico:

Es secundario al bloqueo de receptores nicotínicos post-sinápticos situados en la zona ganglionar.

Se ha observado con la d-tubocurarina porque se manifiesta con dosis cercanas a la dosis curarizante. En las otras bencilisoquinolinas se necesitan dosis 50 veces superiores a los curarizantes. Casi no existe con los aminoesteroides.

#### b) Efectos sobre los receptores muscarínicos:

La inhibición de los receptores muscarínicos ( M2 ) del nódulo sinusal puede provocar taquicardia.

Las propiedades vagolíticas se pueden evaluar mediante la relación DE50 vagolítica / DE50 curarizante siendo de 0.6 para la gallamina, 4 para el pancuronio, 25 para el atracurio y 80 para el vecuronio.

No se ha demostrado que tengan efecto sobre los receptores muscarínicos ( M3 ) situados en vasos sanguíneos.

Los receptores ( M2 ) muscarínicos existen también en las terminaciones noradrenérgicas, y se encargarían de limitar la liberación de la noradrenalina.

Se pueden encontrar otros receptores muscarínicos de tipo M2 en entre neuronas dopaminérgicas, que son activadas por fibras colinérgicas preganglionares, el bloqueo que inducen la gallamina y el pancuronio en estos receptores muscarínicos favorece la transmisión ganglionar y la actividad simpática.

## **2. Liberación histamínica:**

Muchos compuestos básicos de carga positiva pueden fijarse sobre la superficie de mastocitos y basófilos, induciendo liberación de histamina, participando en este mecanismo en  $Ca^{++}$ .

Está favorecida por la velocidad de inyección, la dosis y la atopia del paciente ante la administración de RM.

Clinicamente se manifiesta por eritema cutáneo, aumento de volumen, sobre elevamiento de la piel, taquicardia e incluso descenso transitorio de la tensión arterial durante aproximadamente 5 minutos posteriores a la inyección.

Cualquier RM puede provocar una reacción de hipersensibilidad inmediata ( tipo I ), la parte alérgica es el grupo amonio cuaternario.

## **3. Cambios en el potasio sérico:**

Pacientes con ciertas patologías pueden presentar una exagerada liberación de  $K^+$  en respuesta a la administración de succinilcolina ( quemados, enfermedades neuromusculares, lesiones nerviosas, TEC: traumatismo encefalocraneano, insuficiencia renal, etc. )

## **4. Actividad anticolinesterásica:**

Debido a la similitud estructural con la acetilcolina pueden fijarse a los sitios activos de las colinesterasas e inhibir su actividad.

Inhiben la colinesterasa globular y la butirilcolinesterasa plasmática solo a dosis muy elevadas, con la excepción del pancuronio.

El pancuronio inhibe a la butirilcolinesterasa.

Los aminoesteroides carecen de efectos histaminoliberadores, algunos pueden tener propiedades vagolíticas ( pancuronio ), todos se eliminan por vía renal, además el vecuronio y rocuronio son metabolizados por el hígado.

Las bencilisoquinolinas tienen una estructura parecida a la d-tubocurarina, carecen de efectos vagolíticos pero pueden producir liberación histamínica a dosis terapéuticas. El mivacurio es degradado por pseudocolinesterasas plasmáticas, el atracurio y el cis-atracurio siguen la vía de eliminación hoffman.

Todos son excretados por riñón.

El tiempo de latencia de cada RM depende de la potencia propia, pero también se modifican por los parámetros hemodinámicos del paciente, (gasto cardíaco, tensión arterial, etc.) como también por el flujo sanguíneo muscular (los músculos respiratorios están mejor irrigados, a pesar de que son más resistentes al bloqueo).

La intensidad del bloqueo neuromuscular depende de la dosis empleada pero esta relación no es lineal.

Para disminuir la latencia se puede aumentar la dosis pero podemos tener dos problemas, aumento de la duración de acción y posible aparición de efectos secundarios cardiovasculares, Hb, técnica de cebado ( primming push ) y técnica de temporización (timing).

La duración de acción depende en gran medida de la reducción de las concentraciones plasmáticas del RM.

Los propósitos del uso de RM serían:

- controlar la ventilación pulmonar.
- relajación de la pared torácica.
- relajación de los músculos del campo operatorio.
- disminuir las dosis de otros neurodepresores.

Los agentes inhalatorios halogenados potencian los efectos de los RMND, tal vez por un efecto presináptico, disminuyendo la acetilcolina en la

hendidura sináptica, y podrían modificar la configuración alostérica del receptor nicotínico.

El óxido nítrico potencia los efectos de la succinilcolina.

Los anestésicos locales pueden potenciar los efectos de los RMND bloqueando los canales de  $\text{Na}^+$  o incluso bloqueando los receptores nicotínicos en posición abierta.

Los aminoglucósidos disminuyen la liberación de acetilcolina en la hendidura sináptica, actuando como el magnesio ( neomicina, estreptomycin, gentamicina y kanamicina, en orden decreciente reducen la liberación de acetilcolina ), por lo que potencian el efecto curarizante.

Las polimixinas y lincosaminas ( lincomicina, clindamicina ) también lo potencian.

El tratamiento prolongado con antiepilépticos ( difenilhidantoína y carbamacepina ) puede inducir una mayor resistencia a los RM tal vez debido a inducción enzimática o a un incremento en la depuración de determinados RM.

La combinación de RMND produce un sinergismo de potenciación farmacológico que puede ofrecer ventajas clínicas. Se explicaría por los efectos más marcados de uno de ellos en la región pre-sináptica o por una unión diferente de las dos moléculas a las su-unidades a del receptor nicotínico.

La administración previa de succinilcolina incrementa la intensidad y la duración del bloqueo no despolarizante.

La ketamina puede prolongar tanto el bloqueo despolarizante como el no despolarizante.

La procaina administrada por vía endovenosa prolonga la duración del efecto relajante de la succinilcolina por competencia enzimática. Su comportamiento en el bloqueo no despolarizante es variable dependiendo del RMND.

En administraciones prolongadas de RMND, 2 a 4 días puede aparecer taquifilaxia, lo que obliga a duplicar o triplicar la dosis de fármaco debido al aumento del número de receptores colinérgicos extrasinápticos.

Se han observado casos de parálisis tras la interrupción de la administración prolongada de curares, tetraparesia con arreflexia, se ha descrito con pancuronio, también con vecuronio y atracurio, acompañándose de atrofia muscular pudiendo afectar los músculos respiratorios.

#### Recuperación del bloqueo neuromuscular:

El único medio idóneo para evaluar la función neuromuscular es el monitoreo de las respuestas musculares a la neuroestimulación de un tronco nervioso motor periférico.

Hay criterios clínicos para la recuperación de la relajación muscular, con el paciente conciente lo evaluamos según estos parámetros:

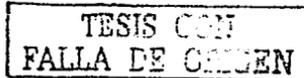
- 1- Abrir los ojos ampliamente.
- 2- Ausencia de nistagmus.
- 3- Toser con eficacia.
- 4- Movimientos coordinados de miembros superiores e inferiores.
- 5- Elevación de miembros inferiores o rechazo con miembros superiores.
- 6- Sostener fuertemente la mano durante 5 a 10 segundos.
- 7- Capacidad para mantener la cabeza por encima del plano corporal por más de 7 segundos.
- 8- Respiración suave, sin jadeos ni movimientos bruscos torácicos.

En caso de no llegar a obtener valores adecuados para admitir la recuperación espontánea del bloqueo neuromuscular corresponde revertir farmacológicamente la paresia residual.

La administración de neostigmina está en función del nivel de relajación observado y de la naturaleza de RM administrado.

Nunca debe intentarse la reversión de neostigmina salvo que se observe la recuperación de al menos una respuesta al TDC ( TOF ), o clínicamente el paciente haya comenzado a ventilar espontáneamente.

La dosis de neostigmina entre 40 - 70 ug./kg. Se administra posteriormente a la de atropina 10 a 20 ug/kg.



La vida media de la neostigmina es de 25 - 120 minutos con un pico máximo de efecto al 14 + 3 minutos.

Pasados los 25 minutos de la administración y ante la duda de relajación residual, es prudente reinyectar neostigmina a mitad de la dosis inicial, para evitar el riesgo de desensibilización del receptor colinérgico postsináptico por sobredosis y la consecuente prolongación de la parálisis.

La cafeína antagoniza el bloqueo producido por los RMND por inhibición de la fosfodiesterasa, facilitando el transporte de  $Ca^{++}$  y aumentando la liberación de acetilcolina.

## ANTECEDENTES

El curare es un término genérico para diversos venenos sudamericanos utilizados en flechas. La droga tiene una historia larga y romántica, siendo utilizado durante siglos por los indios a lo largo de los ríos Amazonas y Orinoco, y en otras partes de ese continente para matar animales salvajes empleados como alimentos.

Durante el siglo XVI, exploradores europeos encontraron que los nativos de la cuenca del Amazonas de América del Sur lo usaban en flechas envenenadas que producían muerte por parálisis de músculos esqueléticos. La preparación del curare fue durante mucho tiempo un misterio y sólo se confió a brujos y curanderos tribales. Poco después del descubrimiento del continente americano, Sir Walter Raleigh y otros exploradores botánicos se interesaron en el curare, y más tarde, durante el siglo XVI se llevaron a Europa muestras de preparados nativos para examen e investigación.

Luego de los trabajos del científico y explorador Von Humboldt en 1805, los orígenes botánicos del curare fueron objeto de mucha investigación. Los curares provenientes de la Amazonia Oriental contienen varias especies de Strychnos como principal ingrediente. Vale la pena mencionar que la mayoría de las especies sudamericanas de Strychnos examinados contienen principalmente alcaloides bloqueantes neuromusculares cuaternarios, mientras que casi todas las especies asiáticas, Africanas y Australianas contienen alcaloides terciarios similares a la estricina

En el siglo XIX Magendie y su pupilo Claude Bernard estudiaron los efectos preparados del curare sobre la conducción nerviosa. Bernard demostró que esta droga inhibe la repuesta del músculo esquelético a la estimulación nerviosa. Este efecto evita la respuesta del músculo después

de una estimulación eléctrica y la capacidad para bloquear la conducción nerviosa, indica una acción sobre la unión del nervio y músculo.

El uso clínico moderno del curare data aproximadamente en 1932, cuando West empleó fracciones purificadas de la d-tubocurarina siendo administrada para el control de espasmos musculares en pacientes con tétanos y transtornos espásticos.

La investigación del curare se aceleró con el trabajo de Gili (1940), quien luego de un estudio prolongado de los métodos nativos de preparación del curare, llevó a E.U.A. una cantidad suficiente de la droga auténtica como para permitir investigaciones químicas y farmacológicas. Bennet en 1940 administró la d-tubocurarina como adyuvante de droga inductora en terapia de electroshock. El primer uso de la d-tubocurarina para producir relajación del músculo-esquelético durante la cirugía con anestesia general fue en 1942, reportado por Griffith y Johnson. La ventaja importante de obtener el grado deseado de relajación muscular, sin el uso de concentraciones peligrosamente elevadas de anestésico se reconoció en la década siguiente.

La estructura esencial de la d-tubocurarina fue establecida por King en 1935. Más tarde se descubrió que uno de los átomos de nitrógeno era una amina terciaria.

Un derivado sintético, la metocurarina (antes denominada dimetil tubocurarina), contiene 3 grupos hidroxilo fenólicos. Este compuesto posee de dos a tres veces la potencia de la tubocurarina en el hombre.

Los más potentes de todos los alcaloides del curare son las toxiferinas, obtenidas del *Strychnos toxifera*. Un derivado semisintético, el cloruro de alcuronio se utiliza clínicamente en Europa y otros sitios.

La Galamina es un producto de una serie de sustitutos sintéticos del curare descritos por Bovet y cois en 1949. La investigación de las relaciones estructura-actividad de los alcaloides vegetales condujo al desarrollo de la serie polimetileno bistrimetilamonio (nombre genérico de compuesto de metonio). El agente más potente se descubrió cuando la cadena contenía 10 átomos de carbono (decametonio). El miembro de la

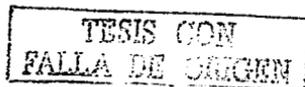
serie que contiene 6 átomos de carbono en la cadena hexametonio, resultó desprovisto de actividad bloqueadora neuromuscular, pero es particularmente efectivo como agente bloqueador ganglionar.

El uso de animales curarizados por Hunt y Taveau en 1906 en experimentos con succinilcolina, les impidió observar la actividad de bloqueo neuromuscular de la droga y esta propiedad quedó sin reconocimiento durante más de 40 años. En 1949 se describió la acción curariforme del compuesto y pronto siguió su aplicación clínica

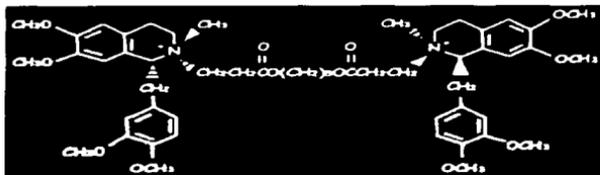
En 1951 es introducida a la práctica la succinilcolina, un relajante neuromuscular despolarizante de corta actividad. Por ser de corta duración era más útil que la d-tubocurarina, pero con muchos efectos indeseables (arritmias, dolor muscular, espasmo de maseteros, mioglobinemia, hipertermia maligna e hiperkalemia). Los anestesiólogos necesitaban un relajante muscular que no produjera los efectos de la succinilcolina, o de larga duración y efectos cardiovasculares de la d-tubocurarina.

En 1964 Hewit y Savage sintetizaron el bromuro de pancuronio. En 1980 fueron introducidos nuevos bloqueadores neuromusculares de duración intermedia, como el atracurio y vecuronio, ambos con recuperación espontánea de la función neuromuscular tres veces más rápida que la d-tubocurarina.

En 1991 fue descubierto en E.U.A. el doxacurio, relajante muscular de larga duración. En 1992 el rocuronio estaba en fase de estudio para usarse como relajante muscular no despolarizante, con una acción más rápida que el vecuronio. Se han desarrollado varios bloqueadores no despolarizantes, que no tienen efectos cardiovasculares significativos, aunque tienen la duración similar a la d-tubocurarina como el pipecuronio y doxacurio. Siendo aprobado como un bloqueador neuromuscular no despolarizante de corta acción el mivacurio de reciente introducción a la práctica.



## BESILATO DE CISATRACURIO



Indicaciones: Nimbex es un agente bloqueador neuromuscular no depolarizante de duración intermedia, para administración I.V. Nimbex inyectable está indicado para el uso en cirugía, (incluyendo cirugía cardíaca), en otros procedimientos y en cuidado intensivo. Se utiliza como coadyuvante de la anestesia general o de la sedación en la UCI, para relajar la musculatura esquelética y facilitar la intubación traqueal y la ventilación mecánica. Nimbex inyectable no contiene preservante antimicrobiano y se utiliza para un paciente únicamente.

Posología: Uso por bolos I.V. Adultos: Intubación traqueal: la dosis recomendada de Nimbex inyectable para adultos es de 0.15 mg/kg, administrada a una velocidad de 5 a 10 segundos. Esta dosis produce condiciones buenas a excelentes para intubación traqueal 120 segundos después de la inyección.

Dosis mayores acortarán el tiempo de inicio del bloqueo neuromuscular. Dosis de mantenimiento el bloqueo neuromuscular puede prolongarse mediante dosis de mantención de Nimbex inyectable. Una dosis de 0.03 mg/kg proporciona aproximadamente 20 minutos de bloqueo neuromuscular clínicamente efectivo durante la anestesia con opioides o propofol.

Consecutivas dosis de mantención no conducen a una prolongación progresiva del efecto. Recuperación espontánea: una vez que se ha

iniciado la recuperación espontánea, la velocidad es independiente de la dosis de Nimbex administrada.

Durante la anestesia con opioide o propofol, el tiempo medio de recuperación de 25 a 75% y de 5 a 95% son aproximadamente 13 y 30 minutos respectivamente. Reversión: el bloqueo neuromuscular que sigue a la administración de Nimbex es rápidamente revertido con una dosis estándar de un agente anticolinesterasa.

El tiempo promedio de recuperación de 25 a 75% y de recuperación clínica total (T1:T4 <sup>3</sup> radio 0.7) son aproximadamente 4 a 9 minutos respectivamente, siguiendo la administración de un agente de reversión a un promedio de 10% T1 recuperación. Dosis en niños de 2 a 12 años: la dosis inicial recomendada de Nimbex inyectable en niños de 2 a 12 años es 0.1 mg/kg administrada durante 5 a 10 segundos. Una dosis de 0.1 mg/kg tiene un más rápido inicio de acción, una duración clínica efectiva más corta y un perfil de recuperación espontánea más rápida que aquella observada en adultos bajo condiciones anestésicas similares. Intubación traqueal: aunque la intubación no ha sido específicamente estudiada en este grupo etario, el inicio de acción es más rápida que en adultos y la intubación puede ser posible dentro de 2 minutos después de la administración. Mantenimiento: el bloqueo neuromuscular puede ser prolongado con dosis de mantención de Nimbex inyectable.

Una dosis de 0.02 mg/kg proporciona aproximadamente 9 minutos de bloqueo neuromuscular clínico efectivo adicional durante la anestesia con halotano. Las dosis de mantención consecutivas no conducen a una prolongación progresiva del efecto. Recuperación espontánea: durante la anestesia opioide, el tiempo medio de recuperación desde el 25 al 75% y desde el 5 al 95% son aproximadamente 10 y 25 minutos, respectivamente. Reversión: el bloqueo neuromuscular que sigue a la administración de Nimbex es rápidamente revertido con una dosis estándar de un agente anticolinesterasa.

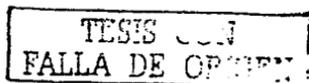
El tiempo promedio de la recuperación de un 25 a 75% y de la recuperación clínica total (T4:T1 razón <sup>3</sup> 0.7) son aproximadamente 2 y 5 minutos respectivamente, siguiendo la administración de un agente de reversión a un promedio de 13% T1 de recuperación. No se puede hacer

una recomendación sobre dosis en neonatos, puesto que la administración de Nimbex no ha sido estudiada en esta población de pacientes. Uso por infusión I.V.: Dosis en adultos y niños de 2 a 12 años: el bloqueo neuromuscular mantenido puede lograrse por infusión de Nimbex inyectable. Se recomienda una infusión inicial de 3 mcg/kg/min (0.18 mg/kg/h) para restaurar el 89 a 99% de bloqueo, cuando aparece evidencia de recuperación espontánea.

Después de un período inicial de estabilización del bloqueo neuromuscular, una velocidad de 1 a 2 mcg/kg/min. (0.06 a 0.12 mg/kg/h) debe ser adecuada para mantener el bloqueo en este rango en la mayoría de los pacientes. Cuando Nimbex inyectable se administra durante la anestesia con isoflurano o enflurano, puede ser necesaria la reducción de la velocidad de infusión hasta en un 40%. La velocidad de infusión dependerá de la concentración de cisatracurio en la solución de infusión, del grado de bloqueo neuromuscular deseado y del peso del paciente.

La infusión continua de Nimbex inyectable no está asociada con un aumento o disminución progresiva en el efecto bloqueador neuromuscular. Después de suspender la infusión de Nimbex inyectable se produce la recuperación espontánea del bloqueo neuromuscular a una velocidad comparable a la que sigue a la administración de un bolus único. Dosis en niños menores de 2 años: no se pueden hacer recomendaciones de dosis en niños menores de 2 años de edad hasta que se disponga de mayor información. Dosis en pacientes ancianos: no se requieren modificaciones de la dosificación en pacientes ancianos. En estos pacientes Nimbex inyectable tiene un perfil farmacodinámico similar al observado en pacientes jóvenes, pero, como con otros agentes de bloqueo neuromuscular, puede tener un inicio levemente más lento.

Dosis en pacientes con deterioro renal: no se requiere de modificaciones en la dosificación en pacientes con falla renal. En estos pacientes Nimbex inyectable tiene un perfil farmacodinámico similar al observado en pacientes con función renal normal pero puede tener un inicio levemente más lento. Dosis en pacientes con deterioro hepático: no se requiere modificaciones de la dosificación en pacientes con enfermedad hepática terminal. En estos pacientes Nimbex inyectable tiene un perfil



farmacodinámico similar al observado en pacientes con función hepática normal, pero, puede tener un inicio levemente más rápido.

Dosis en pacientes con enfermedad cardiovascular: Nimbex inyectable ha sido usado efectivamente para proporcionar bloqueo neuromuscular en pacientes con cirugía cardíaca. Cuando ha sido administrado por medio de inyección de bolus rápido (sobre 5 a 10 segundos) a pacientes con grave enfermedad cardiovascular, Nimbex inyectable no ha sido asociado con efectos cardiovasculares clínicamente significativos en cualquier dosis estudiada (hasta e incluyendo 0.4 mg/kg).

Dosis en pacientes en la Unidad de Cuidados Intensivos: Nimbex inyectable puede ser administrado por bolus y/o infusión en pacientes adultos en la U.C.I. Una velocidad de infusión inicial de Nimbex inyectable de 3 mcg/kg/min. (0.18 mg/kg/h) se recomienda para pacientes adultos en U.C.I. Puede haber amplias variaciones en los requerimientos de dosis inter-pacientes y puede aumentar o disminuir con el tiempo. En estudios clínicos el promedio de velocidad de infusión fue de 3 mcg/kg/min. Rango 0.5 a 10.2 mg/kg/min. (0.03 a 0.06 mg/kg/h). El tiempo medio de la recuperación espontánea completa de una infusión de Nimbex inyectable prolongada (más de 6 días) en paciente U.C.I. fue aproximadamente 50 minutos.

El perfil de recuperación después de una infusión de Nimbex inyectable en pacientes U.C.I. es independiente de la duración de la infusión (Semple et al, 1994). Dosis en pacientes sometidos a cirugía cardíaca hipotérmica: no hay estudios de Nimbex inyectable en pacientes sometidos a cirugía con hipotermia inducida (25 a 28 °C). Como con otros agentes bloqueadores neuromusculares, podría esperarse una disminución significativa en la velocidad de infusión requerida para mantener una adecuada relajación bajo estas condiciones.

Instrucciones para el uso: Nimbex inyectable diluido es física y químicamente estable por a lo menos 12 horas a 5°C y 25°C en concentraciones entre 0.1 mg y 2.0 mg/ml en los siguientes fluidos en matraces de polivinilcloruro (PVC) o polipropileno. Cloruro de sodio 0.9% p/v infusión I.V.; glucosa 5% p/v infusión I.V.; cloruro de sodio 0.18% p/v y glucosa 4% p/v infusión I.V.; cloruro de sodio 0.45% p/v y glucosa 2.5%

p/v infusión I.V. Sin embargo, puesto que el producto no contiene preservante antimicrobiano.

La dilución debe llevarse a cabo inmediatamente antes de usar, la administración debe comenzar tan pronto como sea posible y la solución remanente debe ser descartada. Nimbex inyectable no es químicamente estable cuando se diluye con solución Ringer lactato. Cuando Nimbex inyectable se mezcla en condiciones que simulan la administración en una vía de infusión I.V. en Y, ha demostrado ser compatible con las siguientes drogas comúnmente usadas durante el peri-operatorio: alfentanil dihidroclorhidrato, droperidol, fentanil citrato, midazolam hidroclohidrato y sufentanil citrato.

Cuando se administran otras drogas a través de la misma aguja o cánulas que el Nimbex inyectable, se recomienda que después de administrar cada droga la vía debe ser enjuagada con un volumen adecuado de un fluido I.V. apropiado, como por ejemplo cloruro de sodio al 0.9% para uso I.V. Puesto que Nimbex inyectable es estable sólo en soluciones ácidas, no debe mezclarse en la misma jeringa, o administrar simultáneamente a través de la misma aguja con soluciones alcalinas, por ejemplo tiopental sódico.

No es compatible con ketorolaco trometanol y propofol emulsión inyectable. Como con otras drogas de administración intravenosa, cuando se selecciona una vena, Nimbex inyectable debe ser administrado con un líquido I.V. apropiado, por ejemplo cloruro de sodio 0.9%.

Modo de Empleo: Nimbex inyectable diluido es física y químicamente estable por lo menos 12 horas a 5 °C y 25 °C en concentraciones entre 0.1 mg y 2.0 mg/ml en los siguientes fluidos en matraces de polivinilcloruro (PVC) o polipropileno. Cloruro de sodio 0.9% p/v infusión I.V., Glucosa 5% p/v infusión I.V., Cloruro de sodio 0.18% p/v y Glucosa 4% p/v infusión I.V., Cloruro de sodio 0.45% p/v y Glucosa 2.5% p/v infusión I.V.

Sin embargo, puesto que el producto no contiene preservante antimicrobiano, la dilución debe llevarse a cabo inmediatamente antes de usar, la administración debe comenzar tan pronto como sea posible y la

solución remanente debe ser descartada. Nimbex inyectable no es químicamente estable cuando se diluye con solución Ringer lactato.

Cuando Nimbex inyectable se mezcla en condiciones que simulan la administración en una vía de infusión I.V. en Y ha demostrado ser compatible con las siguientes drogas comúnmente usadas durante el perioperatorio: alfetanil dihidroclorhidrato, droperidol, fentanil citrato, midazolam hidroclorehidrato y sufentanil citrato.

Cuando se administran otras drogas a través de la misma aguja o cánula que el Nimbex inyectable se recomienda que después de administrar cada droga la vía sea enjuagada con un volumen adecuado de un fluido I.V. apropiado como por ejemplo cloruro de sodio al 0.9% para uso I.V. Puesto que Nimbex inyectable es estable sólo en soluciones ácidas no debe mezclarse en la misma jeringa, o administrar simultáneamente a través de la misma aguja con soluciones alcalinas, por ejemplo tiopental sódico. No es compatible con ketarolaco trometanol y propofol emulsión inyectable.

Como con otras drogas de administración I.V., cuando se selecciona una vena Nimbex inyectable debe ser administrado con un líquido I.V. apropiado, por ejemplo cloruro de sodio 0.9%.

Efectos Colaterales: No ocurrieron efectos adversos durante el desarrollo de los programas clínicos que puedan ser razonablemente atribuibles a Nimbex inyectable. Experiencias adversas, que fueron consideradas posiblemente atribuibles a Nimbex, ocurren con una frecuencia de menos del 0.05%. Estas fueron: enrojecimiento cutáneo o rash, bradicardia, hipotensión y broncoespasmos.

Se han observado reacciones anafilácticas de variado grado de severidad después de la administración de agentes bloqueadores neuromusculares. Se han reportado muy escasamente reacciones anafilácticas severas a pacientes que reciben Nimbex en conjunto con 1 o más agentes anestésicos.

Ha habido algunos informes sobre debilidad muscular y/o miopatía después de uso prolongado de relajantes musculares en pacientes severamente enfermos en la UCI. La mayoría de los pacientes estaba

recibiendo corticosteroides concomitantes. Estos eventos han sido informados con poca frecuencia en relación con Nimbex y no se ha establecido una relación causal.

**Contraindicaciones:** Nimbex inyectable esta contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida al cisatracurium, atracurium o ácido benzenosulfónico.

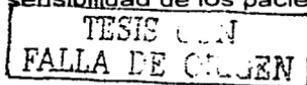
**Advertencias:** Monitoreo: como con otros agentes bloqueadores neuromusculares, se recomienda monitorear la función neuromuscular durante el uso de Nimbex inyectable, en orden de individualizar los requerimientos de dosis. Advertencias y precauciones especiales de uso: cisatracurio paraliza los músculos respiratorios, así como otros músculos esqueléticos, pero no se conocen efectos sobre el estado de conciencia o el umbral del dolor.

Nimbex inyectable debe ser sólo administrado bajo la supervisión del anestesiista u otro clínico que estará familiarizado con el uso y la acción de los agentes bloqueadores neuromusculares. Se debe disponer de facilidades para intubación traqueal, mantención de ventilación pulmonar y oxigenación arterial adecuada.

Deberán tomarse precauciones especiales cuando se administra Nimbex inyectable a pacientes que han mostrado hipersensibilidad a otros agentes bloqueadores neuromusculares, puesto que la reactividad cruzada entre agentes bloqueadores neuromusculares ha sido informada.

Cisatracurio no presenta propiedades vagolíticas o de bloqueo ganglionar significativos. Consecuentemente, Nimbex inyectable no tiene efectos clínicos significativos en la frecuencia cardiaca, y no contrarrestará la bradicardia producida por algunos agentes anestésicos o por estimulación vagal durante la cirugía. Los pacientes con miastenia gravis y otras formas de enfermedad neuromuscular muestran un gran aumento de la sensibilidad a los agentes bloqueadores no depolarizantes.

En estos pacientes se recomienda una dosis inicial de no más de 0.02 mg/kg de Nimbex inyectable. Trastornos severos ácido base y/o electrolíticos pueden aumentar o disminuir la sensibilidad de los pacientes



a los agentes bloqueadores neuromusculares. Nimbex inyectable no ha sido estudiado en pacientes con antecedentes de hipertermia maligna.

Estudios realizados en cerdos susceptibles a hipertermia maligna indican que el cisatracurio no gatilla este síndrome. Cisatracurio no ha sido estudiado en pacientes quemados; sin embargo, como con otros agentes bloqueadores neuromusculares no depolarizantes, si Nimbex inyectable se administra en estos pacientes, debe considerarse la posibilidad de un aumento en los requerimientos de dosis y una disminución en el tiempo de acción.

**Precauciones:** Embarazo y lactancia: Teratogenicidad: estudios en animales han indicado que el cisatracurio no presenta efectos adversos en el desarrollo fetal. Embarazo y fertilidad: no se han desarrollado estudios de fertilidad. Nimbex inyectable se usará durante el embarazo sólo si los beneficios esperados para la madre superan los potenciales riesgos para el feto.

**Lactancia:** no se sabe si el cisatracurio o sus metabolitos son excretados en la leche materna. Efectos en la capacidad de conducir y usar maquinarias: esta precaución no es relevante al uso de Nimbex inyectable. Sin embargo, deben aplicarse las precauciones usuales relativas a ejecución de tareas de una anestesia general.

**Interacciones Medicamentosas:** Muchas drogas han mostrado influenciar la magnitud y/o duración de la acción de los agentes bloqueadores neuromusculares no depolarizantes, incluyendo los siguientes: Aumento del efecto: Anestésicos: agentes volátiles, tales como enflurano, isoflurano y halotano. Ketamina.

**Otros agentes bloqueadores neuromusculares no depolarizantes:** Otras drogas: antibióticos: aminoglucósidos, polimixina, espectinomycin, tetraciclina, lincomicina y clindamicina.

**Drogas antiarrítmicas:** propranolol, bloqueadores de los canales de calcio, lidocaína, procainamida y quinidina. **Diuréticos:** furosemida y posiblemente las tiazidas, manitol y acetazolamida. **Sales de magnesio.** Sales de litio. **Drogas bloqueadoras ganglionares:** trimetafan,

hexametonio. Disminución del efecto: administración crónica previa de fenitoína o carbamazepina. La administración previa de suxametonio no tiene efecto en la duración del bloqueo neuromuscular después de una dosis bolus de Nimbex inyectable o en los requerimientos de velocidad de infusión.

La administración de suxametonio prolonga el efecto de los agentes bloqueadores neuromusculares no depolarizantes, puede resultar en un prolongado y complejo bloqueo, el cual puede ser difícil de revertir con anticolinesterásicos. Raramente, ciertas drogas pueden agravar o desenmascarar una miastenia gravis latente o de hecho inducir un síndrome miasténico; puede producirse un aumento de la sensibilidad a los agentes bloqueadores neuromusculares no depolarizantes. Tales drogas incluyen varios antibióticos, betabloqueadores (propranolol, oxprenolol) drogas antiarrítmicas (procainamida, quinidina), drogas antirreumáticas (cloroquina, D-penicilamina), trimetafan, clorpromazina, esteroides, fenitoína y litio.

Sobredosificación: El principal signo de sobredosis con Nimbex inyectable es parálisis muscular prolongada y sus consecuencias. Manejo: es esencial mantener la ventilación pulmonar y la oxigenación arterial hasta que la respiración espontánea regrese adecuadamente. Se requiere de una sedación completa, puesto que la conciencia no se deteriora con Nimbex inyectable. La recuperación puede acelerarse con la administración de agentes antocolinesterasa cuando hay alguna evidencia de recuperación espontánea.

## JUSTIFICACIÓN.

La relajación neuromuscular es uno de los objetivos de la anestesia general, permite efectuar intubación endotraqueal atraumática, y proporcionar un mejor campo quirúrgico al cirujano, sin necesidad de profundizar mucho el plano anestésico.

Las características del besilato de cisatracurio lo acercan al concepto del relajante ideal: es no despolarizante, no se acumula, su duración de acción es intermedia, puede ser antagonizado.

## OBJETIVOS

Establecer el inicio de acción con tres diferentes dosis.

- Determinar la dosis efectiva ED 95, la duración de acción y sus efectos colaterales.
- Determinar las condiciones de intubación empleando la escala de Fahey (anexo II).

## **METAS.**

1. Establecer las dosis que produzcan relajación neuromuscular adecuada con minimos efectos colaterales.
2. Determinar si se presentan alteraciones hemodinamicas con el uso del BESILATO DE CISATRACURIO EN ANESTESIA PEDIATRICA.

Besilato de cisatracurio para establecer diferencias con otros agentes neuromusculares.

## HIPÓTESIS.

El besilato de cisatracurio en pacientes pediátricos permite efectuar intubación endotraqueal atraumática, tiene duración de acción corta y no produce efectos colaterales indeseables

## UNIVERSO DE TRABAJO.

### CRITERIOS DE INCLUSIÓN:

1. Pacientes de ambos sexos operados de cirugía de aproximadamente una hora de duración.
2. En edades de 1 a 15 años.
3. En los que el tipo de anestesia propuesta y utilizada fue anestesia general balanceada.
4. Con ASA I y II.
5. Sin antecedentes de enfermedades neuromusculares, hepáticas y/o renales.
6. Se obtuvo el consentimiento de los padres a participar en el estudio durante el preanestésico inmediato.

### **CRITERIOS DE EXCLUSIÓN**

1. Pacientes de ambos sexos operados de cirugía de más de una hora de duración.
2. En edades menores de 1 año y mayores de 15 años.
3. En los que el tipo de anestesia no fuese anestesia general balanceada.
4. Con ASA IV y V.
5. Con antecedentes de enfermedades neuromusculares, hepáticas y/o renales.
6. Sin el consentimiento de los padres a participar en el estudio.

## METODOLOGÍA.

Se realizó un ensayo clínico (estudio experimental, prospectivo, longitudinal, comparativo), en el que se estudiaron 45 pacientes divididos en 3 grupos de 15 cada uno, a cada grupo se les administró una dosis diferente de besilato de cisatracurio, clasificados como ASA I y II de ambos sexos y programados para cirugía de aproximadamente una hora de duración, con edades de 1 a 15 años, sin antecedentes de enfermedades neuromusculares, hepáticas y/o renales.

Se decidió estudiar a 45 pacientes teniendo en cuenta que se fijó un lapso de tiempo de dos meses para reunir a los pacientes que cumplan con los criterios de inclusión para el estudio.

La técnica anestésica de los tres grupos fue de la siguiente manera: Inducción: atropina 10 mcg/Kg de peso, fentanyl 2 mcg/Kg de peso, propofol 2mg/Kg de peso, siendo el mantenimiento con oxígeno y sevofane a concentraciones variables, en el caso de no alcanzar la relajación necesaria para la intubación endotraqueal se profundizó con el halogenado (no excluyendo al paciente del estudio) y en este momento se tomó el trazo basal empleando como prueba de función neuromuscular el tren de 4, aplicado cada 15 segundos a través de TOF Guard de Organón colocado en el trayecto del nervio cubital, una vez tomado el trazo basal se administró cisatracurio de la siguiente manera:

Grupo 1	150 mcg/Kg de peso
Grupo 2	200 mcg/Kg de peso
Grupo 3	250 mcg/Kg de peso

La dosis se administró aleatoriamente por medio de 45 sobres con la dosis correspondiente (15 sobres indicando una dosis de 150 mcQ/Kg/peso; 15 de 200 mcg/Kg/peso y 15 de 250 mcg/Kg/peso). Mediante el TOF Guard de Organón se registraron los siguientes tiempos de depresión y recuperación:

- Tiempo 1: representó el tiempo de administración del relajante.
- Tiempo 2: cuando existió depresión del 50% del tren de 4
- Tiempo 3: cuando existió depresión del 100% tren de 4 o la máxima relajación obtenida.
- Tiempo 4: cuando se obtuvo 25% de recuperación.
- Tiempo 5: cuando se obtuvo 75% de recuperación.
- Tiempo 6: cuando se obtuvo 100% de recuperación.

La variable dependiente fue el porcentaje máximo de relajación que se obtuvo en el Tiempo 3. Considerando la mejor dosis la que produzca el mayor porcentaje de relajación.

Se tomaron los signos vitales básicos (tensión arterial, frecuencia cardíaca) antes de la administración del relajante y posteriormente cada minuto hasta obtener la máxima relajación y luego cada 5 minutos hasta finalizar la cirugía

## RESULTADOS.

De los 45 pacientes estudiados, 26 fueron del sexo masculino y 19 del sexo femenino.

Se realizó un análisis de varianza para determinar si los 3 grupos de pacientes estudiados eran distintos con respecto a la edad, obteniéndose un valor no significativo ( $p=0.323$ ). Un análisis similar se realizó para el peso obteniéndose de nuevo un resultado no significativo ( $p=0.858$ ). Por lo tanto, los tres grupos son comparables con respecto a la edad y el peso.

En el grupo que recibió 150 mcg/kg de besilato de cisatracurio, el 100% de los pacientes presentaron excelentes condiciones de intubación endotraqueal, es decir que los 15 pacientes obtuvieron un valor de 0, según la escala de Fahey. En los otros dos grupos dicho porcentaje fue 93%.

### Relajación y Recuperación.

En promedio la máxima relajación cuando se empleo 150 mcg/kg de besilato de cisatracurio, se obtuvo a los 3.25 minutos; cuando se emplearon 200 y 250 mcg/kg se obtuvo a los 2.25 minutos.

Con respecto a la recuperación sucede lo contrario. La recuperación más rápida se logra con la dosis de 150 mcg/kg; a partir del minuto 30 esta dosis presenta un promedio de recuperación mayor a 90%. A diferencia de las dosis de 200 y 250 mcg/kg que presentan una recuperación promedio del 92% a partir de los minutos 35 y 40 respectivamente.

A partir del minuto 6 inicia la fase de recuperación que dura 25 minutos. Es decir, 35 minutos después de administrar el fármaco se obtiene el 100% de recuperación con las dosis de 150 y 200 mcg/kg y, 97% con la de 250 mcg/kg.

### Cambios Hemodinámicos.

En los minutos 1 y 2, la mediana de la Tensión Arterial sistólica (T/A sist.) cae en los pacientes tratados con 150 y 250 mcg/kg de besilato de cisatracurio (en un 7 y 10% respectivamente). A diferencia del otro grupo que presenta una T/A sist. estable (constante). A partir del minuto 3, la mediana de la T/A sist. tiende a presentar pocas variantes alrededor del valor de 100 mmHg.

La mediana de la Tensión Arterial diastólica (T/A diast.) fluctúa entre los 60 y 67 mmHg. El grupo que recibió la dosis de 250 mcg/kg fue el que presentó mayor variabilidad en la mediana de la T/A diast. durante todo el acto quirúrgico.

Hasta los minutos 4 y 5, la frecuencia cardíaca incrementó 13% en los pacientes que recibieron 150 mcg/kg, 12% en los de 200 mcg/kg y 5% a los que se les administró 250 mcg/kg de besilato de cisatracurio. Posteriormente se presenta una tendencia decreciente, sobre todo en el grupo al que se le administró 250 mcg/kg, hasta estabilizarse.

Durante los 5 minutos que duró la relajación se observó un aumento general de frecuencia cardíaca y un decremento en la fase de recuperación. Este decremento es más pronunciado en los pacientes que recibieron las dos dosis más altas de besilato de cisatracurio. Cabe señalar que en ningún caso el número de latidos por minuto fue menor a 100.

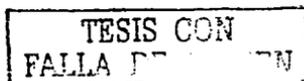
## DISCUSIÓN.

Se estudiaron 45 pacientes, 26 del sexo masculino y 19 del sexo femenino, de edades de 1 a 15 años, con promedio de 6.3 años de edad, con un peso promedio de 22.6 Kg, que fueron divididos en 3 grupos de 15 pacientes cada uno, a los que se les administró besilato de cisatracurio a una dosis distinta a cada grupo (150 mcg/kg, 200 mcg/kg y 250 mcg/kg, respectivamente), recibiendo anestesia general balanceada con sevorane-Fentanyl-Oxígeno, para establecer el inicio de acción con las tres diferentes dosis, encontrar la ED95, la duración de acción y sus efectos cardiovasculares, además determinar las condiciones de intubación orotraqueal.

Refieren que, los niños de 2 a 12 años requerían una ED95 mayor que los adultos, esta era de 0.10 mcg/Kg, en el que se alcanzaba un establecimiento más rápido del bloqueo neuromuscular y una duración más corta que en los adultos, determinaron que el tiempo de recuperación espontánea del índice 25 al 75 % era de 5 min (con una media de 4 min), aún con dosis más altas de 0.20 mg/Kg, la recuperación era más rápida en niños que en adultos.

Nosotros encontramos que en niños de 1 a 15 años de edad, el establecimiento de la relajación neuromuscular se instaló más rápidamente con dosis de 250 mcg/Kg. El bloqueo neuromuscular del 100% se alcanzó a los 2.25 min con las dosis de 200 y 250 mcg/Kg. En cuanto al tiempo de recuperación espontánea, esta se obtuvo más rápidamente con la dosis de 150 mcg/Kg, con esta dosis se alcanzó más del 90% de recuperación a los 17 min, con las dosis de 200 y 250 mcg/kg se obtuvo a los 18 y 19 min, respectivamente. En general se encontró que se establece la relajación de besilato de cisatracurio a los 5 min y la recuperación inicia inmediatamente, es decir a los 6 min de administrado el fármaco.

De forma similar De Bros y cois, en un estudio con pacientes anestesiados con N20-sevorane -oxígeno, establecieron que la vida



media de recuperación espontánea del índice 25 a 75 % es de alrededor de 6 min después de una dosis inicial de 0.15 mg/Kg; de 7 y 8 min después de dosis iniciales de 0.20 y 0.25 mg/Kg de besilato de cisatracurio.

En el estudio de Choi y cois., ellos mencionan que una dosis de 0.15 mg/Kg de besilato d cisatracurio (2 x ED95) administrada en pacientes que recibieron anestesia con opiodes, N2O y oxígeno, produjo condiciones de excelente a buena intubación endotraqueal en 2.5 min (31). En el estudio de Goldberg y cois., establecieron que la dosis de 0.20 a 0.25 mg/Kg (3 a 3.5 ED95) dieron por resultado una relajación excelente para la intubación en 2 min (32).

En nuestro estudio obtuvimos excelentes condiciones de intubación endotraqueal, la cual se produjo a los 2.5 min con dosis de 200 y 250 mcg/Kg (0.20 y 0.25 mg/Kg), (ED95 x 2 y x 2.5), y en un tiempo de 3.25 con la dosis de 150 mcg/Kg (0.15 mg/Kg), (ED95 x 1.5).

Savarese y cois, en el estudio: efectos cardiovasculares del besilato de cisatracurio en pacientes que recibieron N2O-Opioide-Barbitúrico, menciona que los cambios hemodinámicos encontrados con la administración de besilato de cisatracurio de 0.15 mg/kg (2 por ED95) a pacientes adultos producen cambios mínimos en la presión arterial o en la frecuencia cardíaca .).

Goudouzian y cois., en el estudio: efecto cardiovascular y neuromuscular de besilato de cisatracurio en niños, refieren que estos experimentan cambios mínimos en la presión arterial media y la frecuencia cardíaca | después de la administración del besilato de cisatracurio de hasta 0.20 mg/Kg (33).

En el estudio realizado encontramos en forma similar que en los estudios anteriores, cambios mínimos de la presión arterial y la frecuencia cardíaca. Pero encontramos que en los minutos 1 y 2, la T/A sist. presenta un decremento en los pacientes que recibieron dosis de 150 mcg/kg de un 7% y en los pacientes con 250 mcg/Kg disminuyó en un 10%; en los pac. que se les administró dosis de 200 mcg/Kg la T/A sist. permaneció constante. En cuanto a la frecuencia cardíaca, hasta los minutos 4 y 5, esta presentó un incremento del 13% en los pacientes a los que se les

administró 150 mcg/kg; 12% en los pacientes que recibieron 200 mcg/kg y 5% en 250 mcg/kg de besilato de cisatracurio.

A diferencia, Goldhill y cois., señalan una incidencia de 30% de decremento en la presión arterial media que fue de un 20% o mayor con dosis de 0.20 mg/Kg de besilato de cisatracurio.

Nosotros no encontramos efectos adversos en los pacientes estudiados.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## CONCLUSIONES

EL besilato de cisatracurio es un relajante neuromuscular no despolarizante, de duración intermedia

Con la administración de besilato de cisatracurio, se obtienen excelentes condiciones de intubación endotraqueal.

Con dosis de 200 y 250 mcg/kg de peso (ED95 x 2 y x 2.5) de besilato de cisatracurio, se instala la relajación neuromuscular a los 2.5 minutos- y con 150 mcg/kg (ED95 x 1.5) se alcanza a los 3.25 minutos.

La recuperación espontánea se obtiene más rápidamente con dosis de 150 mcg/kg, es decir más del 90% de recuperación a los 35 minutos; con dosis de 200 y 250 mcg/kg de besilato de cisatracurio se obtiene a los 40 y 45 minutos respectivamente.

La utilización de besilato de cisatracurio produce cambios hemodinámicos mínimos.

Besilato de cisatracurio no produce efectos adversos.

Besilato de cisatracurio es una buena alternativa en anestesia pediátrica

## ANEXOS

### NUMERO DE PACIENTES POR SEXO

DOSIS (msg/kg)	MASCULINO	FEMENINO
150	8	7
200	10	5
250	8	7

### PROMEDIO $\pm$ DESVIACION ESTANDAR DE EDAD Y PESO

DOSIS (mcg/kg)	EDAD (años)	PESO (kg)
150	7.1 $\pm$ 4.79	24.1 $\pm$ 11.12
200	5.0 $\pm$ 3.60	21.7 $\pm$ 16.40
250	6.8 $\pm$ 3.76	22.2 $\pm$ 8.81

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## CONDICION DE INTUBACION OROTRAQUEAL

### ESCALA DE FAHEY

DOSIS (mcg/kg)	0	1	2	3
150	15	0	0	0
200	14	1	0	0
250	14	1	0	0

PORCENTAJE PROMEDIO DE LA DEPRESION DEL TREN DE CUATRO

MINUTOS

DOSIS	0	0.25	0.5	0.75	1	1.25	1.5	1.75	2	2.25	2.5	2.75	3	3.25	3.5	3.75	4	4.5
150 mcg/kg	100	95	83	66	55	46	29	25	19	14	6	6	5	0	0	0	0	0
200 mcg/kg	100	95	84	71	45	29	22	9	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
250 mcg/kg	95	95	73	64	37	22	10	5	5	0	0	0	0	0	0	0	0	0

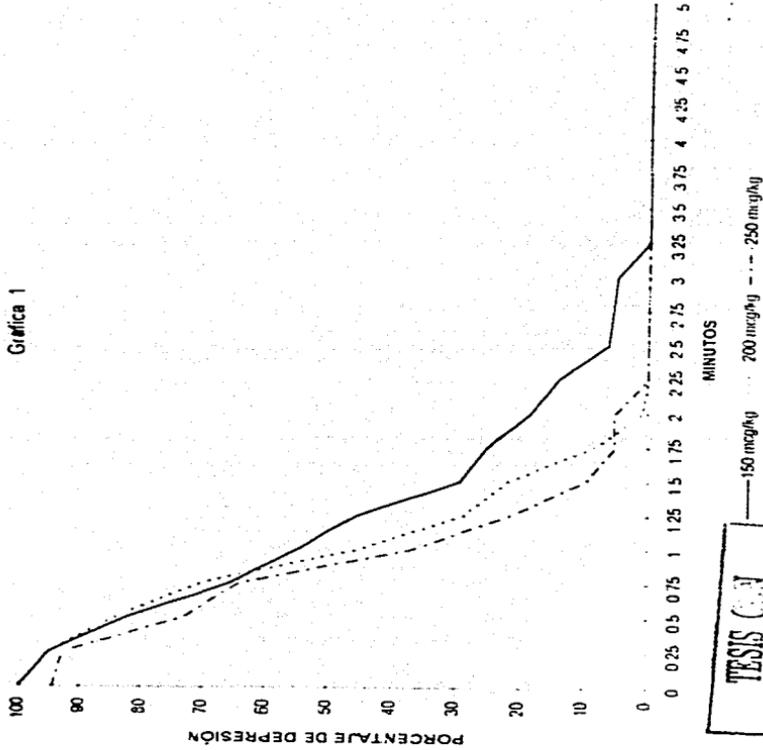
DESVIACION ESTANDAR DEL PORCENTAJE DE DEPRESION DEL TREN DE CUATRO

MINUTOS

DOSIS	0	0.25	0.5	0.75	1	1.25	1.5	1.75	2	2.25	2.5	2.75	3	3.25	3.5	3.75	4	4.5
150 mcg/kg	0	10	16	34	39	38	38	35	34	33	24	21	19	0	0	0	0	0
200 mcg/kg	0	12	16	23	36	36	35	32	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0
250 mcg/kg	12	14	25	29	38	36	25	20	20	0	0	0	0	0	0	0	0	0

TESIS C V  
FALLA DE CUBEN

Gráfica 1



TESIS CON  
FALLA DE OXÍGENO

**PORCENTAJE DE PROMEDIO DE LA RECUPERACION DEL TREN DE CUATRO**

**MINUTOS**

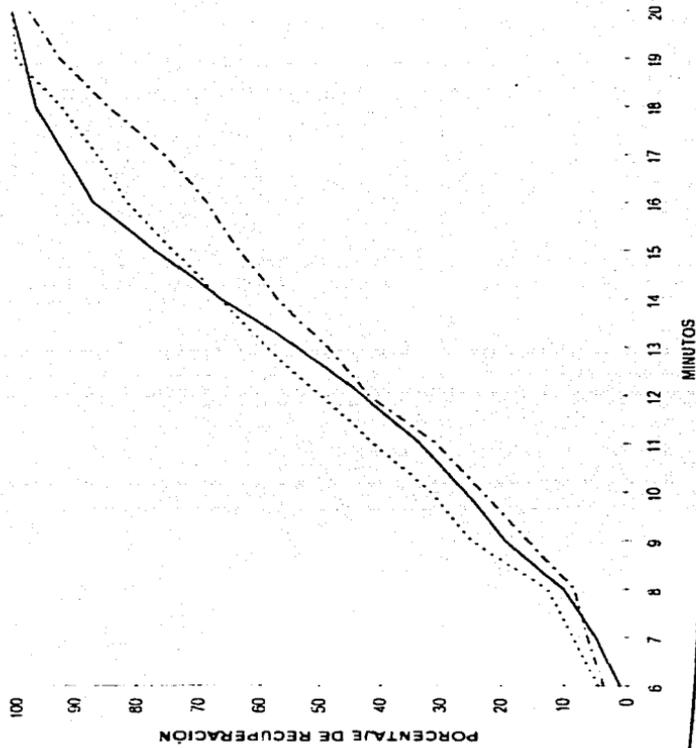
DOSIS	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20
150mcg/kg	1	5	10	19	26	33	43	53	66	77	87	91	96	98	100
200mcg/kg	4	8	12	25	31	41	50	49	66	74	81	86	92	99	100
250mcg/kg	4	6	8	16	23	31	42	59	57	63	69	75	85	92	97

**PORCENTAJE DE PROMEDIO DE LA RECUPERACION DEL TREN DE CUATRO**

**MINUTOS**

DOSIS	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20
150mcg/kg	4	9	10	16	22	22	22	21	18	17	15	13	9	6	0
200mcg/kg	9	15	19	20	22	20	22	25	27	25	22	19	11	3	0
250mcg/kg	9	11	14	22	24	28	30	33	29	28	24	22	18	15	11

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**



TESIS CON  
 FALLA PORQUE EN

**PROMEDIO DE LA TENSION ARTERIAL SISTOLICA (mmHg)**

DOSIS	0	1	2	3	4	5	10	15	20	25	30	35	40
150 mg/kg	103	97	98	101	104	100	102	100	100	100	101	100	100
200 mg/kg	106	100	100	102	105	103	103	104	103	98	101	102	104
250 mg/kg	101	90	89	99	99	97	96	98	98	97	100	103	102

**MEDIANA TENSION ARTERIAL SISTOLICA (mmHg)**

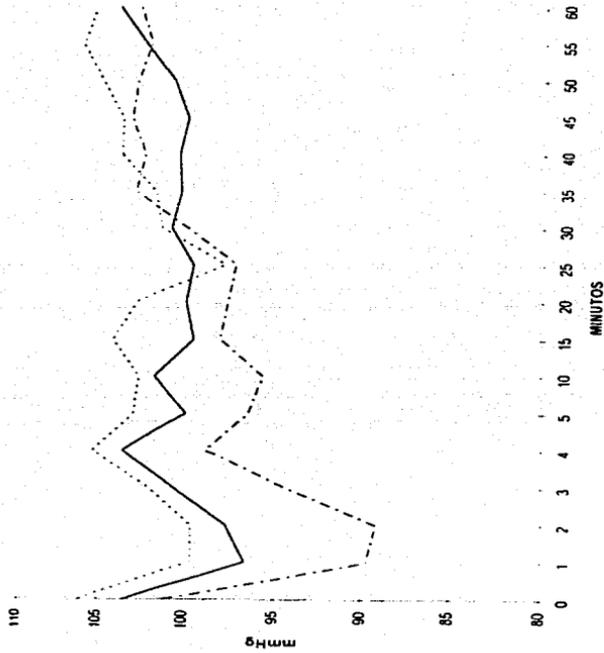
DOSIS	0	1	2	3	4	5	10	15	20	25	30	35	40
150 mg/kg	98	91	100	100	100	100	99	100	99	98	98	98	100
200 mg/kg	100	100	100	100	103	100	100	103	100	97	100	100	100
250 mg/kg	100	90	90	100	100	100	96	100	98	98	100	100	100

**DESVIACION ESTANDAR DE LA TENSION ARTERIAL SISTOLICA (mmHg)**

DOSIS	0	1	2	3	4	5	10	15	20	25	30	35	40
150 mg/kg	16	17	20	14	15	13	13	15	15	16	14	15	12
200 mg/kg	16	11	13	9	11	11	15	14	12	10	13	13	11
250 mg/kg	10	10	14	11	11	9	9	10	12	10	11	11	10

TESIS CON  
FALLA DE CUBIEN

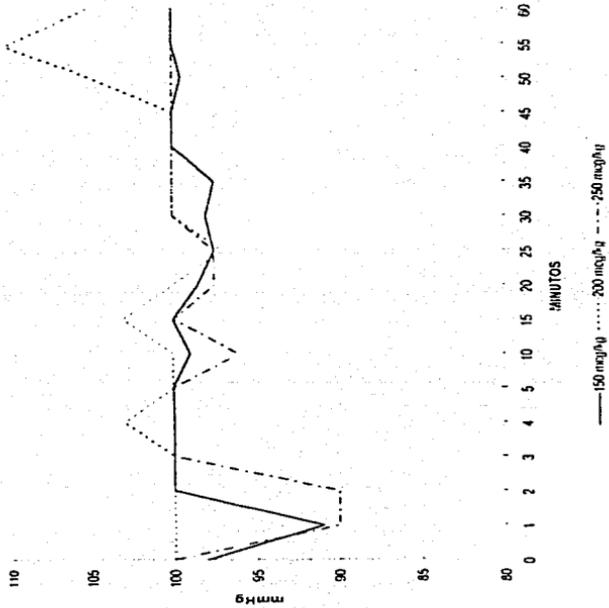
Grafica 3



150cc/min ..... 200cc/min --- 250cc/min

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

Gráfica 4



## MINUTOS

DOSIS	0	1	2	3	4	5	10	15	20	25	30	35	40
150 mcg/kg	62	60	65	65	62	60	62	61	59	61	60	62	62
200 mcg/kg	66	64	63	65	65	62	61	61	59	60	60	60	63
250 mcg/kg	65	58	58	61	65	62	62	62	64	67	63	66	64

## MEDIANA DE LA TENSION ARTERIAL DIASTOLICA (mmHg)

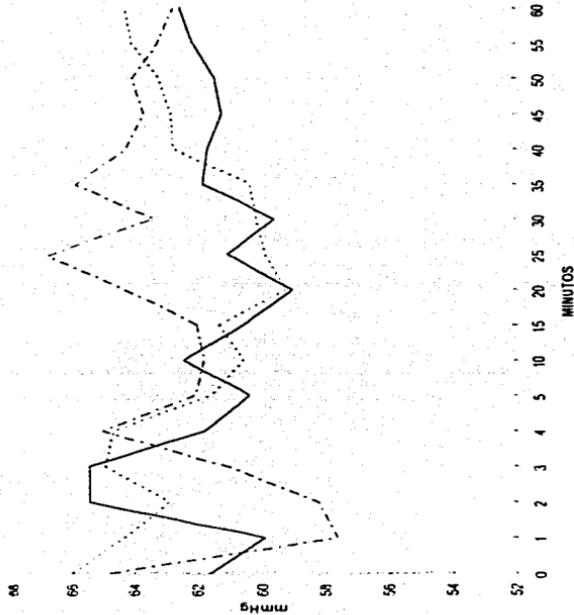
DOSIS	0	1	2	3	4	5	10	15	20	25	30	35	40
150 mcg/kg	60	60	67	67	60	60	68	60	60	60	60	60	60
200 mcg/kg	63	70	65	65	63	65	60	60	60	60	60	60	60
250 mcg/kg	60	60	60	60	69	61	60	60	65	65	60	70	63

## DESVIACION ESTANADAR DE LA TENSION ARTERIAL DIASTOLICA (mmHg)

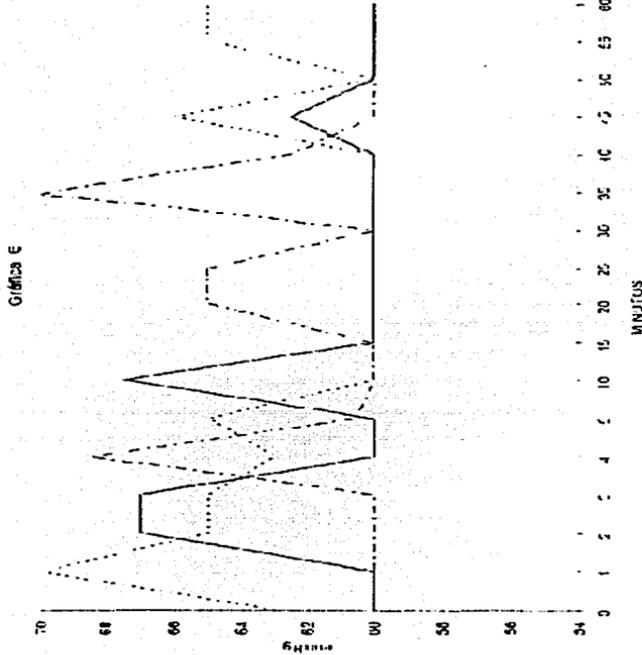
DOSIS	0	1	2	3	4	5	10	15	20	25	30	35	40
150 mcg/kg	15	16	17	17	13	13	14	16	16	18	17	16	14
200 mcg/kg	16	13	15	12	12	12	13	10	10	11	12	12	10
250 mcg/kg	8	9	11	12	11	10	10	9	11	10	9	7	7

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**

Gráfica 5



TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN



TESIS CON  
FALLA DE CONTEN

**PROMEDIO DE LA FRECUENCIA CARDIACA (lat: por min)**

**MINUTOS**

DOSIS	0	1	2	3	4	5	10	15	20	25	30	35	40
150 mcg/kg	118	124	127	130	130	133	131	127	129	129	129	127	126
200 mcg/kg	126	122	123	127	130	129	130	132	129	129	127	124	121
250 mcg/kg	114	120	120	125	128	125	121	116	116	113	112	111	109

**MEDIANA DE LA FRECUENCIA CARDIACA (lat. por. Min)**

**MINUTOS**

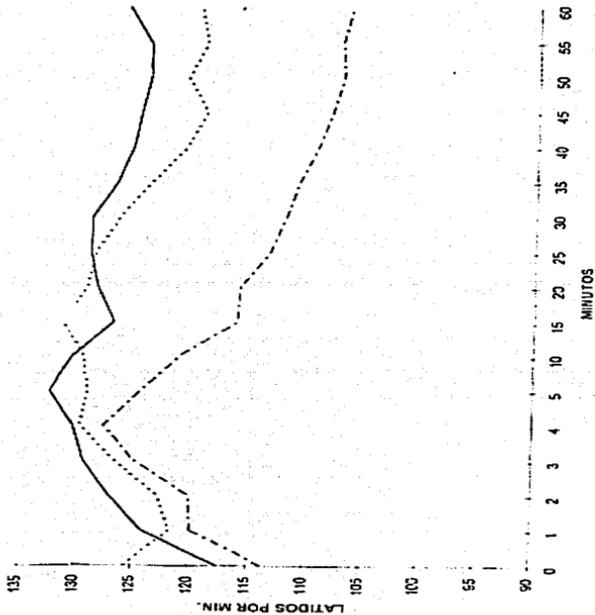
DOSIS	0	1	2	3	4	5	10	15	20	25	30	35	40
150 mcg/kg	113	122	126	131	134	135	130	132	133	133	131	129	125
200 mcg/kg	123	117	125	125	127	124	130	130	130	130	120	115	104
250 mcg/kg	112	117	121	124	130	126	120	118	116	111	112	109	110

**DESVIACION ESTANDAR DE LA FRECUENCIA CARDIACA (lat. Por. Min)**

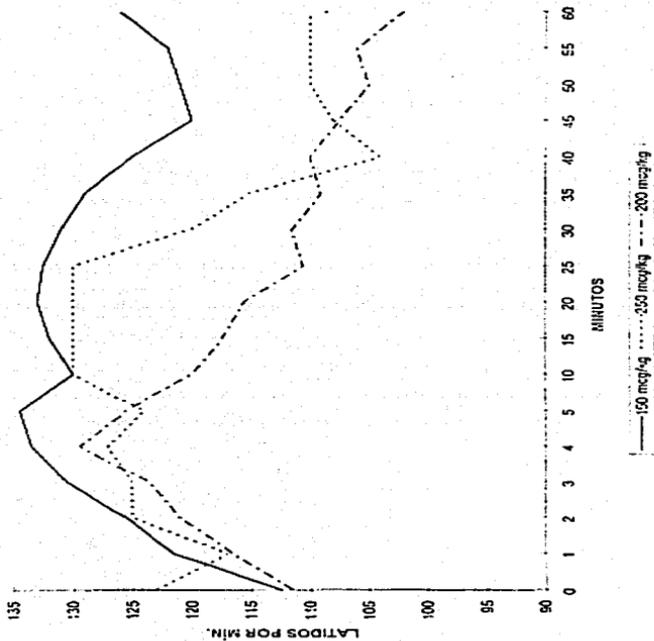
**MINUTOS**

DOSIS	0	1	2	3	4	5	10	15	20	25	30	35	40
150 mcg/kg	20	16	14	17	16	17	18	19	18	20	18	17	18
200 mcg/kg	18	15	15	16	18	19	17	21	18	21	21	22	25
250 mcg/kg	16	21	19	19	14	14	15	18	16	16	17	15	14

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN



TESIS C  
 FALLA DE CORDEN



TESIS  
FALLA DE CULLEN

## ANEXO

### BESILATO DE CISATRACURIO EN ANESTESIA PEDIÁTRICA HOSPITAL ESPAÑOL DE MEXICO CALIFICACION DE FAHEY

Previo laringoscopia directa se visualizara la calidad de relajación de las cuerdas vocales de acuerdo a la escala de Fahey.

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 Abducidas ligeramente, visualización difícil con movimientos gruesos de extremidades. Y tos a la extubación traqueal y corroborada por un segundo observador.

## CARTA DE CONSENTIMIENTO

Por medio de esta carta, mi hijo y yo aceptamos participar en el estudio "Becilato de Cisatracurio en anestesia pediátrica".

Se le informa que Cisatracurio, es un medicamento, relajante muscular no despolarizante, de mediana duración y mínimos efectos colaterales; deseando establecer la dosis efectiva así como su inicio de acción y duración, en el paciente pediátrico.

Durante el estudio a mi hijo se le aplicara una dosis, de las tres dosis ya establecidas, designadas al azar. Midiendo la función Neuromuscular con el estimulador de nervio **TOF Guard** colocado en el trayecto del nervio cubital, hasta su recuperación.

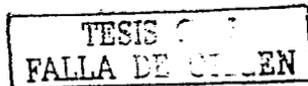
Mi hijo podrá salir del estudio en cualquier momento sin que este afecte su atención en el hospital

\_\_\_\_\_  
Nombre y firma  
Tutor o padre

\_\_\_\_\_  
Nombre del Paciente

\_\_\_\_\_  
Nombre y firma del Testigo

\_\_\_\_\_  
Fecha



## REFERENCIAS

1. Calvey TN. Isomerism and anaesthetic drugs. *Acta Anaesthesiol Scand* 1998 39:83-90.
2. Wastila WB, Maehr RB, LaMunion GL, Belmont MR et al. Preclinical pharmacology of cisatracurium besylate. *Curr Opin Anaesth* 1999; 9(Supl 1):S2-8.
3. Wastila WB, Maehr RB, Turner GL, Hill DA et al. Comparative pharmacology of cisatracurium (51W89), Atracurium, and five isomers in cats. *Anesthesiology* 1999;85:169-177.
5. Nigrovic V, Diefenbach C y Mellinghoff H. Esters and stereoisomers. *Anaesthesist* 1999;46:282-286.
6. Schmith VD, Fiedler-Kelly J, Phillips L, Grasela TH. Dose proportionality of Cisatracurium. *J Clin Pharmacol* 1999;37:625-629.
7. Schmith VD, Fiedler-Kelly, Phillips J y Grasela TH. Prospective use of population pharmacokinetics /pharmacodynamics in the development of cisatracurium. *Pharm Res* 1999;14:91-97.
8. Welch RM, Brown A, Ravitch J y Dahl R. The in vitro degradation of cisatracurium, the R, cis-R' isomer of atracurium, in human and rat *Clin Pharmacol Ther* 1999;58:132-142.
9. Smith CE, van Miert MM, Parker CJR y Hunter M. A comparison of the infusion pharmacokinetics and pharmacodynamics of cisatracurium, the 1R-cis 1'R-cis isomer of atracurium, with atracurium besylate in healthy patients. *Anaesthesia* 1999;52:833-841.

10. Lien CA, Schmith VD, Belmont MR et als.  
Pharmacokinetics of cisatracurium in patients receiving nitrous oxide/opioid/barbiturate anesthesia. *Anesthesiology* 1999;84:300-308.
11. Hunter JM, Eastwood NB, Boyd AH y Parker CJR.  
Pharmacokinetics of 51W89: preliminary data.
12. *Acta Anaesthesiol Scand* 1999;39: Suppl 106,94.
13. Ornstein E, Lien CA, Matteo RS et als.  
Pharmacodynamics and pharmacokinetics of 51W89 in geriatric surgical patients. Pharmacodynamics and pharmacokinetics of 51W89 in geriatric surgical patients. *Anesthesiology* 1999;84:520-525.
14. De Wolf AM, Freeman JA, Scott VL et al.  
Pharmacokinetics and pharmacodynamics of cisatracurium in patients with end-stage liver disease undergoing liver transplantation. *Br J Anaesth* 1999;76:624-628.
15. Schmith VD, Phillips L, Kisor DF et al.  
Pharmacokinetics/pharmacodynamics of cisatracurium in healthy adult patients. *Curr Opin Anesth* 1996;9(Supl 1):S9-S15.
16. Kisor DF, Schmith VD, Wargin WA et al. Importance of the organ independent elimination of cisatracurium. *Anesth Analg* 1999;83:1065-1071.
17. Bryson HM y Faulds D. Cisatracurium Besilate: A review of its pharmacology and clinical potential in anaesthetic practice. *Drugs* 1999;53:848-866.

18. Bergeron L, Varin F, Berrill A et al. Kinetics and dynamics of cisatracurium at 3 doses in anaesthetized patients. *Anesthesiology* 1999;85:A324.
19. Boyd AH, Eastwood NB, Parker CJR et al. Comparison of the pharmacodynamics and pharmacokinetics of an infusion of cis-atracurium (51W89) or atracurium in critically ill patients undergoing mechanical ventilation in an intensive therapy unit. *Br J Anaesth* 2000;76:382-388..
20. Lepage JY, Malinovsky JM, Malinge M et al. Pharmacodynamic dose response and safety study of cisatracurium (51W89) in adult surgical patients during N<sub>2</sub>O-O<sub>2</sub>-opioid anesthesia. *Anesth Analg* 2000.83.823-829
21. Mellinghoff H, Radbruch L, Diefenbach C et al. A comparison of cisatracurium and atracurium: onset of neuromuscular block after bolus injection and recovery after subsequent infusion. *Anesth Analg* 2000. 83.1072-175
22. Wulf H, Kahl M y Ledowski T. Augmentation of the neuromuscular blocking effects of Cisatracurium during desflurane, sevoflurane, isoflurane or total i.v. anaesthesia. *Br J Anaesth*2000;80:308-312.
23. Oyos TL, Lillehaug SL, Harley PJ et al. A study of the safety and efficacy of 51W89 in surgical patients during N<sub>2</sub>O/O<sub>2</sub>/opioid, N<sub>2</sub>O/O<sub>2</sub>/isoflurane, N<sub>2</sub>O/O<sub>2</sub>/enflurane and N<sub>2</sub>O/O<sub>2</sub>/propofol anesthesia. *Anesthesiology* 2000;81:A1117.

24. Pavlin, EG, Forrest AP, Howard M et al. Prior administration of succinylcholine (SCH) does not affect the duration of Nimbex (51W89) neuromuscular block. *Anesth Analg* 2000;80:S374.
25. Jalkanen L, Rautoma P, Taivanen T y Mertetoja OA. The pharmacodynamics of mivacurium preceded by atracurium or cisatracurium in children. *Anesth Analg* 2000;86:62-65.
26. Schmautz E, Deriaz H, Vrillon M et al. Evaluation of 51W89 for endotracheal intubation in surgical patients during N2O/O2/propofol anesthesia. *Anesthesiology* 2000;81:A833.
27. Bluestein LS, Stinson LW, Lennon RL et al. Evaluation of cisatracurium, a new neuromuscular blocking agent, for tracheal intubation. *Can J Anaesth* 2000;43:925-931.
28. Stevens JB, Walker SC y Fontenot JP. The clinical neuromuscular pharmacology of cisatracurium versus vecuronium during outpatient anesthesia. *Anesth Analg* 2000;85:1278-1283.
29. Berrill A, Kahwaji R, Bevan D et al. "Pharmacodynamic half-life" of cisatracurium. *Anesthesiology* 2000;85:A1081
30. Rimaniol JM, Kersuzan Y y Duvaldestin P. Intubating conditions using cisatracurium after induction of anaesthesia with thiopentone. *Anaesthesia* 2000;52:998-1000.

31. Brandom BW, Wstman HR. Effects of 0,86 mg/kg cisatracurium in an infant. *Anesthesiology* 2000;85:688-689.
32. Savarese JJ, Deriaz H, Mellinghoff H, Pavlin E et al. The pharmacodynamics of cisatracurium in healthy adults. *Curr Opin Anesth* 2000(Supl 1):S16-S25.
33. Brandom BW, Woelfeln SK, Gronert BJ et al. Effects of 51W89 (cisatracurium) in children during halothane/nitrous oxide anesthesia. *Anesthesiology* 1999;83:A3.
34. Meretoja OA, Taivanen T y Wirtavuori K. Pharmacodynamic effect of 51W89, an isomer of atracurium, in children during halothane anaesthesia. *Br J Anaesth* 2001;74:6-11.
35. Bion J, Prielipp RC, Bihari D, Grounds M et al. Cisatracurium in intensive care. *Curr Opin Anaesth* 2001;9(Supl 1):S47-S51.
36. Newman PJ, Quinn AC, Grounds MG, Hunter JM et al. A comparison of cisatracurium (51W89) and atracurium by infusion in critically ill patients. *Crit Care Med* 2001;25:1139-1142.
37. Pearson AJ, Harper NJN y Pollard BJ. The infusion requirements and recovery characteristics

of cisatracurium or atracurium in intensive care patients. Intensive Care Med 2001;22:694-698.

38. Soukup J, Doenicke A, Hoernecke R, Vorhammer B et al. Cardiovascular effects after bolus administration of cisatracurium. A comparison with vecuronium. Anaesthesist 2001;45:1024-1029.
39. Doenicke A, Soukup J, Hoernecke J y Moss J. The lack of histamine release with cisatracurium: a double-blind comparison with vecuronio. Anesth Analg 2001;84:623-628.
40. Soukup J, Doenicke A, Hoernecke R y Qass J. Cisatracurium – ein Stereoisomer als "ideales" Relaxans? Histaminfreisetzung und Tryptasebestimmung nach Bolusapplikation von Cisatracurium: ein Vergleich mit Vecuronium. Anaesthesist 2001;46:486-491.
41. Savarese JJ, Viby Mogensen J, Reich D y van Aken H. The haemodynamic profile of cisatracurium. Curr Opin Anaesth 2001;9(Supl 1);S36-S41.
42. Clendenen SR, Harper JV Wharen RE y Guarderas JC. Anaphylactic reaction after cisatracurium. Anesthesiology 2001;87:690-692.
43. Trissel LA, Martinez JF y Gilbert DL. Compatibility of cisatracurium besilate with selected drugs during simulated Y-site administration. Am J Health Syst Pharm 2001;54:1735-1741.

44. Meretoja OA, Taivanen T y Wirtavouri K. Cisatracurium during halothane and balanced anaesthesia in children. Paediatric Anaesthesia 2001;6:373-378.
45. O'Neil BL y Foley EP. The neuromuscular blocking effects of cisatracurium in children during sevoflurane anesthesia. Anesthesiology 2000;85:A1058.
46. Tobias J. Clinical Report: Increased cis-atracurium requirements during prolonged administration to a child. Can J Anaesth 2001;44:82-84.
47. Dodson BA, Kelly BJ, Braswell LM y Cohen NH. Changes in acetylcholine receptor number in muscle from critically ill patients receiving muscle relaxants: an investigation of the molecular mechanism of prolonged paralysis. Crit Care Med 2001;23:815-821.
48. Phillips L, Schmith VD, Brandom B, Fiedler-Kelly J et al. Population pharmacokinetics / pharmacodynamics of a new neuromuscular blocking agent, 51W89, in healthy pediatric patients. Clin Pharmacol Ther 2001;57:213.
49. Wright PMC y Ornstein E. Pharmacokinetics, pharmacodynamics and safety of cisatracurium in elderly patients. Curr Opin Anaesth 2001;9(Supl 1):S32-S35.
50. Ward S, Neil EAM. Pharmacokinetics of atracurium in acute hepatic failure (with acute renal failure). Br J Anaesth 2001;55:1169-1172.
51. Tullock W, Scott V, Smith DA, Phillips L et al. Kinetics / Dynamics of 51W89 in liver transplant patients and in healthy patients. Anesthesiology 2001;81:A1076.

52. Hunter J y De Wolf A. The pharmacodynamics and pharmacokinetics of cisatracurium in patients with renal or hepatic failure. *Curr Opin Anaesth* 2001(Supl 1):S42-S46
53. Schramm WM, Jesenkpo R, Bartunek A y Gilly H. Effects of cisatracurium on cerebral and cardiovascular hemodynamics in patients with severe brain injury. *Acta Anaesthesiol Scand* 2001;41:1319-1323.
54. Schram WM, Papousek A, Michalek-Sauberer A, Czech T et al. The cerebral and cardiovascular effects of cisatracurium and atracurium in neurosurgical patients. *Anesth Analg* 2001;86:123-127.
55. Wastila WB, Machr RB, Turner GL, et al. Comparative pharmacology of cisatracurium (51 W89), atracurium and five isomers in cats. *Anesthesiology* 1996 Jul; 85: 169-77 Lepage J-Y, Malinovsky J-M, Malinge M, et al. Pharmacodynamic dose-response and safety study of cisatracurium (51 W89) in adult surgical patients during N<sub>2</sub>O-O<sub>2</sub>-opioid anesthesia. *Anesth Analg* 2001 Oct; 83: 823-9
56. Ornstein E, Lien CA, Matteo RS, et al. Pharmacodynamics and pharmacokinetics of cisatracurium in geriatric surgical patients. *Anesthesiology* 2001 Mar; 84: 520-S
57. Berrill A, Kahwaji R, Bevan D, et al. 'Pharmacodynamic half-life' of cisatracurium [abstract no. A833]. *Anesthesiology* 2001 Sep; 85 Suppl. 3A
58. De Wolf AM, Freeman JA, Scott VL, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of cisatracurium

- in patients with endstage liver disease undergoing liver transplantation. Br J Anaesth 2001 May; 76: 624-8
59. O'Neill BL, Foley EP. The neuromuscular blocking effects of cisatracurium in children during sevoflurane anesthesia [abstract no. A 1058]. Anesthesiology 2001 Sep; 85 Suppl. 3A
60. halothane and balanced anaesthesia in children. Paediatric Anaesthesia 2001; 6: 373-8
61. Blustein LS, Stinson JrlW, Lennon RL, et al. Evaluation of 34 cisatracurium, a new neuromuscular blocking agent, for tracheal intubation. Can J Anaesth 2001 Sep; 43: 925-31
62. . Brandom BW, Westman HR. Effects of 0-86 mg/kg cisatracurium in an infant [letter]. Anesthesiology 2001 Sep; 85: 688-9 37
63. Reich DL, Konstadt SN, Van Aken H, et al. A three-center study of the cardiovascular effects of cisatracurium in patients with coronary artery disease [abstract no. SAC115] Anesth Analg 2001 Apr; 82 Suppl: 115
64. Bergeron L, Varin F, Berrill A, et al. Kinetics and dynamics of cisatracurium at 3 doses in anaesthetized patients [abstract no. A324]. Anesthesiology 1996 Sep; 85 Suppl. 3A  
Boyd AL, Eastwood NB, Parker CJR, et al. Comparison of the pharmacodynamics and pharmacokinetics of an infusion of cis-atracurium (51W89) or atracurium in critically ill patients undergoing mechanical ventilation in an intensive therapy unit. Br J Anaesth 2001 Mar; 76: 382-8