

Cisatracurio

J.R. Ortiz^a, J.A. Percaz^b y F. Carrascosa^c

Departamento de Anestesiología y Cuidados Intensivos. Clínica Universitaria de Navarra. Facultad de Medicina. Universidad de Navarra.

^a Colaborador clínico. ^b Residente. ^c Consultor clínico. Jefe de Servicio.

Correspondencia: Dr. J.R. Ortiz.
Departamento de Anestesiología y Cuidados Intensivos.
Clínica Universitaria de Navarra. Facultad de Medicina. Universidad de Navarra.
Avda. Pío XII. 31080 Pamplona. Correo electrónico: jortizg@unav.es

RESUMEN

El cisatracurio es uno de los 10 isómeros que forman la mezcla racémica de atracurio (el 51W89 o 1R-cis, 1'Rcis atracurio). Se caracteriza por ser 3 veces más potente que el atracurio y por su estabilidad hemodinámica debido a la escasa liberación de histamina.

Se hidroliza básicamente por la vía de Hofmann (77%) y en menor proporción se metaboliza de modo órgano-dependiente (fundamentalmente por el riñón [16%]). Debido a esto, apenas precisa modificaciones de la dosificación en caso de enfermedad hepática, renal o cardiovascular, o en los pacientes ancianos.

La dosis eficaz 95 se ha calculado en $0,05 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ ($0,04 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ en los niños), aunque clínicamente se utiliza de 2-4 veces esta dosis para reducir el tiempo necesario para la intubación traqueal debido a su lento inicio del bloqueo, especialmente si se compara con el rocuronio. Al incrementar la dosis se prolonga el período de bloqueo profundo (sin respuesta a la neuroestimulación), pero al iniciarse la recuperación cursa de forma dosis-dependiente, con índices de recuperación similares.

La utilización del cisatracurio en cuidados intensivos ha resultado ser útil por su estabilidad hemodinámica, equiparable a los derivados esteroides, pero con recuperación más rápida del bloqueo al suspender su administración, y por su metabolismo predominante mediante la vía de Hofmann, con menor formación de laudanosina que el atracurio.

El cisatracurio se perfila como un miorelajante no despolarizante de elección en procedimientos quirúrgicos de duración media-larga, en los pacientes hemodinámicamente inestables o con enfermedad renal o hepática y en el bloqueo neuromuscular en cuidados intensivos.

PALABRAS CLAVE

Cisatracurio. Relajantes musculares. Bloqueo neuromuscular no despolarizante.

Cisatracurium

SUMMARY

Cisatracurium is one of ten isomers that form the racemic mix of atracurium (51W89 or 1 R-cis, 1'R-cis atracurium). It is three times more potent than atracurium itself and hemodynamically stable thanks to its scarce release of histamine.

Cisatracurium is hydrolyzed mainly by the pathway of Hofmann (77%) and to a lesser degree it is metabolized by organ-dependent modes (mainly by the kidney (16 %)). Dose therefore hardly needs to be changed for elderly patients or those with liver, kidney or cardiovascular disease.

The calculated ED₉₅ is 0.05 mg·kg⁻¹ (0.04 mg·kg⁻¹ in children), although a dose two to four times greater is used under clinical conditions to shorten tracheal intubation time because of low onset of blockade, particularly in comparison with rocuronium. The period of deep blockade (lack of response to neurostimulation) is prolonged by the higher dose, but recovery is dose-independent and recovery indices are similar.

Cisatracurium has proven useful in intensive care because of its hemodynamic stability, which is comparable to that of steroid derivatives but with faster recovery from blockade once administration is discontinued. Its metabolism predominantly through Hofmann's pathway, with less laudanosine formation than is produced by atracurium, is also appreciated.

Cisatracurium is described as the nondepolarizing muscle relaxant of choice for medium-to-long-term surgery on hemodynamically unstable patients or those with kidney or liver disease, and for neuromuscular blockade in intensive care.

KEY WORDS

Cisatracurium. Muscle relaxants. Nondepolarizing neuromuscular blockade.

INTRODUCCIÓN

La investigación y el desarrollo de los relajantes musculares no despolarizantes del grupo de los derivados benciliso-quinolínicos, una vez establecido el atracurio como agente prototipo de éstos, se dirigieron por una parte a la obtención de un compuesto de corta duración de acción y, por otra, a la reducción de los efectos secundarios de estos fármacos, básicamente debidos a la liberación de histamina, manteniendo su degradación enzimática o plasmática característica. La introducción del mivacurio cumple el primer objetivo, con una menor duración que el atracurio, mientras que la reducción de la liberación de histamina se consigue con la aplicación del cisatracurio¹, uno de los 10 esteroisómeros del atracurio, 3 veces más potente que la mezcla quirál, con un perfil farmacocinético y farmacodinámico similar², pero con menor producción de metabolitos al emplearlo en infusiones continuas de larga duración³.

ESTRUCTURA QUÍMICA

El atracurio es un derivado bencilisoquinolínico con su configuración típica de 2 grupos isoquinolínicos unidos por una cadena alifática. Cada uno de estos grupos tiene 2 centros quirales: un átomo de carbono (en conexión con un grupo benceno) y el nitrógeno del grupo amonio cuaternario (en la cadena alifática), como se indica en la figura 1. Desde un punto de vista tridimensional, la posibilidad de conexión de cada uno de estos grupos quirales puede ir en la misma dirección (configuración cis) o en dirección contraria (configuración trans), permitiendo 4 posibles configuraciones para cada grupo isoquinolínico: cis-cis, trans-trans, trans-cis y cis-trans. Al ser la molécula de atracurio simétrica, el número total de isómeros se limita a 10^4 .

En experimentación con animales (gatos), se observó que la serie de isómeros "R" era más potente que la serie de isómeros "S", y que a dosis elevadas uno de los isómeros "R" no inducía manifestaciones cardiovasculares ni liberación de histamina (51W89)⁵.

En experimentación clínica en seres humanos se comprobó que, de la mezcla racémica que compone el atracurio normalmente empleado en anestesiología, el isómero 1R-cis, 1'R-cis atracurio, (51W89 o cisatracurio), aproximadamente el 15% de la mezcla también presentaba menor tendencia a la liberación de histamina y mayor potencia bloqueante neuromuscular que la mezcla racémica del atracurio⁴, como se había observado previamente en experimentación con animales.

La estructura química del cisatracurio es la siguiente: (1R, 1'R, 2R, 2'R)-2,2-(1,5-pentanedilbis-[oxi-3-oxo-3,1-propa-nidil])bis(1-[3,4-dimetoxifenil-metil]-1,2,3,4,-tetrahidro-6,7-dimetoxi-2-metilisoquinolino) dibencenosulfonato (fig. 2).

PRESENTACIÓN

El besilato de cisatracurio se conserva en ampollas de 2,5, 5 o 10 ml de una solución estéril, clara, incolora o con tonalidad discretamente amarilla-verdosa, con una concentración de 2 mg/ml de fármaco en una solución de agua para inyectable y ácido bencenosulfónico al 32%. Debe evitarse su congelación y la luz directa. Se conserva en la nevera a 28 °C (manteniendo así su potencia 24 meses). Al carecer de conservantes antimicrobianos existe riesgo de contaminación si no se maneja con asepsia o al utilizar soluciones preparadas las 24 h anteriores que no se han conservado refrigeradas. Se comercializa como Nimbex[®] (Glaxo-Wellcome).

Los estudios de compatibilidad farmacológica apenas demostraron reactividad del cisatracurio con otros medicamentos concurrentes. Entre el grupo de fármacos incompatibles destacan las cefalosporinas (fundamentalmente la cefoperazona), por lo que es conveniente no mezclarlos o en caso de infusión intravenosa conjunta emplear vías diferentes⁶.

FARMACOCINÉTICA

El tipo de anestesia, sexo, edad, aclaramiento de creatinina (como expresión de la función renal) y la obesidad se ha observado que, a pesar que pueden influir

significativamente sobre las variables farmacocinéticas y farmacodinámicas del cisatracurio, carecen de efecto considerable sobre el perfil de recuperación previsto del cisatracurio⁷.

La eliminación del cisatracurio in vitro en el plasma humano depende básicamente de la vía de Hofmann (hidrólisis, pH y temperatura dependiente), con formación de laudanosina y un acrilato monocuaternario que, a su vez, se hidroliza por esterasas plasmáticas a un alcohol monocuaternario⁸ (fig. 3). La vía metabólica en el plasma de la rata difiere de aquella del ser humano. La técnica analítica de laboratorio para las determinaciones plasmáticas de cisatracurio y sus metabolitos es la cromatografía líquida/espectrometría de masas de alta resolución⁹.

La eliminación del cisatracurio (tabla I) en los seres humanos se realiza básicamente por la vía de Hofmann (el 77% del aclaramiento corporal total), siendo el 23% restante realizado por diferentes órganos, entre los que destaca el riñón. La naturaleza independiente de la eliminación por órganos de cisatracurio se caracteriza por la relación entre el volumen de distribución en equilibrio y el aclaramiento corporal total de cisatracurio. La vida media de eliminación es una variable independiente y no depende de éstos¹⁰. Esto se aprecia bien en la tabla II, al analizar la duración de la vida media en función de la dosis de cisatracurio^{11,12}. La mínima diferencia entre los resultados de los 2 estudios analizados puede deberse al tiempo empleado en la administración del fármaco por Tran et al¹² (5 min en infusión continua respecto a su dosificación en bolos).

Debido a la importancia de la vía de Hofmann en la eliminación del cisatracurio, los parámetros farmacocinéticos son prácticamente independientes de la dosis administrada si se encuentra entre 0,1 y 0,4 mg·kg⁻¹, es decir, dentro del rango empleado en la clínica, constituyendo por ello una ventaja¹³. Las concentraciones de laudanosina y alcohol monocuaternario para 0,1 mg·kg⁻¹ (2 DE₉₅) fueron de 38 ± 21 y 101 ± 27 ng·ml⁻¹, y con 0,2 mg·kg⁻¹ (4 DE₉₅) de 103 ± 24 y 253 ± 21 ng·ml⁻¹, respectivamente¹⁴.

FARMACODINAMIA: EFECTOS NEUROMUSCULARES

La DE₉₅ del cisatracurio se ha calculado en 0,05 mg·kg⁻¹ (catión de 929 daltons de peso molecular) para anestias con O₂-N₂O-opiáceos, mientras que la del besilato de atracurio es 0,25 mg·kg⁻¹ (sal de 1.245 daltons), por lo que, respecto a un punto de vista molar, el cisatracurio es 3-3,5 veces más potente que el atracurio^{15,16}. Con idéntica técnica anestésica se indican en la tabla III los tiempos de bloqueo y la recuperación del bloqueo por cisatracurio^{17,18} a diferentes dosis. Es importante destacar que los índices de recuperación del 5-95% y el 25-75% (índice de recuperación clínica) no dependen de forma tan significativa de la dosis de cisatracurio. Estos índices, y especialmente el de recuperación del 25-75%, se utilizan en los estudios sobre relajantes musculares por su relativa independencia de la dosis empleada. En el caso del cisatracurio, al incrementar la dosis se prolonga el período de bloqueo neuromuscular profundo (sin respuestas a la neuroestimulación), pero al iniciar la recuperación espontánea el perfil presentado es similar a pesar de la diferencia de dosificación, permitiendo entonces predecir el tiempo de recuperación.

Al administrar el miorrelajante en infusión continua, se precisan dosis de $1,35 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ para un bloqueo del 95% del estímulo simple (T1) con unos índices de recuperación del 5-95% y el 25-75% de $33,2 \pm 1,8$ y $15,0 \pm 0,6$ min, respectivamente, sin diferencias significativas respecto a la recuperación del cisatracurio cuando se administra en dosis única en bolo¹⁷.

El bloqueo neuromuscular residual (6-21% del T1) se puede revertir con neostigmina ($0,06 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$) con una media de 4-7 min en obtener un T1 del 95% según los diferentes autores, acortándose este tiempo a menor intensidad del bloqueo residual^{17,19}. El índice de recuperación del 25-75% en los pacientes que revierten con la dosis anterior de neostigmina se acorta a $2,8 \pm 0,2$ min¹⁷.

A la vista de los anteriores valores expuestos, el empleo del cisatracurio para la intubación endotraqueal se caracteriza por una demora en el tiempo necesario para conseguir adecuadas condiciones de intubación si se compara con el atracurio. Para reducir el tiempo de espera se puede incrementar la dosis de cisatracurio, ya que al ser más estable hemodinámicamente que la mezcla racémica del atracurio permite esta maniobra, si bien es a expensas de incrementar de forma notable el período de bloqueo neuromuscular.

Al comparar con el atracurio se observa un inicio de acción más lento (dosis de $2\cdot\text{DE}_{95}$), con bloqueos máximos en $3,1 \pm 1,0$ y $2,3 \pm 1,1$ min para el cisatracurio y el atracurio, respectivamente. Al suspender las infusiones continuas necesarias para mantener un bloqueo del 95% ($1,5 \pm 0,4 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ de cisatracurio y $6,6 \pm 1,7 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ de atracurio) se aprecia un índice de recuperación clínica de 18 ± 11 y 18 ± 8 min, respectivamente, que se acortan a 5 ± 2 y 4 ± 3 min si se revierte el bloqueo con $0,045 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ de neostigmina²⁰.

Respecto al rocuronio, se observa que las condiciones de intubación a los 60 s de la administración de 8 DE_{95} de cisatracurio ($0,4 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$) son comparables a las de 3 DE_{95} de rocuronio ($0,9 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$), si bien la duración del bloqueo por cisatracurio era notablemente mayor en el caso del rocuronio²¹.

EFFECTOS SECUNDARIOS

Reacciones alérgicas

El cisatracurio, al igual que todos los relajantes musculares no despolarizantes, puede desencadenar procesos alérgicos de gravedad variable en caso de sensibilización previa al fármaco o reacción cruzada al grupo amonio cuaternario de otro miorrelajante²².

Liberación de histamina

Una de las ventajas principales del cisatracurio es su reducida (no inexistente, ya que algún paciente experimenta incrementos de histamina sérica) capacidad de liberación de histamina, que es menor que la inducida por el tiopental y prácticamente equiparable al vecuronio^{23,24}.

Efectos cardiovasculares

En estudios comparativos con atracurio (2 DE₉₅) no se apreciaron alteraciones significativas de la presión arterial (reducción al 20%) o la frecuencia cardíaca (incremento $\geq 20\%$) al administrar 2,4 u 8 veces la DE₉₅ de cisatracurio en los pacientes sanos sometidos a cirugía programada²⁵. Al estudiar a los pacientes con coronariopatías intervenidos de revascularización miocárdica por derivación aortocoronaria, no se observaron diferencias significativas entre el cisatracurio (0,3 mg·kg⁻¹) y el vecuronio en la frecuencia cardíaca, la presión arterial media, la presión arterial media pulmonar, la presión capilar pulmonar de enclavamiento, la presión en la aurícula derecha, el índice cardíaco o las resistencias vasculares sistémicas y pulmonares²⁶.

EMPLEO DEL CISATRACURIO EN CASOS ESPECÍFICOS

Anestesia pediátrica

La DE₉₅ del cisatracurio en los niños¹³ se estima en 0,04 mg·kg⁻¹. La administración de 2' DE₉₅ (0,08 mg·kg⁻¹) en los niños de 2-12 años anestesiados con halotano presenta un efecto máximo en $2,5 \pm 0,8$ min, con una duración de acción del 25% de 31 ± 7 min y un índice de recuperación del 25-75% de $11,1 \pm 1,7$ min, sin apreciar efectos acumulativos ni alteraciones cardiovasculares²⁷. Al comparar en niños de 2-12 años el efecto del halotano sobre el bloqueo mioneuronal inducido por cisatracurio, no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes anestesiados con O₂-N₂O-halotano y aquellos O₂-N₂O-opiáceos²⁸. En los niños de 2-12 años, al emplear sevoflurano como agente inductor y realizar un mantenimiento anestésico con O₂-N₂O-sevoflurano-opiáceos, se aprecia una potenciación del bloqueo neuromuscular del cisatracurio del 67% respecto a los niños anestesiados sólo con O₂-N₂O-opiáceos, con una prolongación de la duración clínica de $28 \pm 4,3$ frente a $46,3 \pm 11,5$ min, una duración de acción del 95% de $46 \pm 5,3$ frente a $63,9 \pm 11,7$ min y una recuperación clínica (TOF-ratio o TR > 70%) de $44 \pm 5,5$ frente a $64 \pm 9,2$ min en el grupo O₂-N₂O-opiáceos frente a idéntica técnica con sevoflurano, respectivamente²⁹.

Hay un caso descrito de sobredosificación accidental por cisatracurio en un lactante de 7 meses que recibió 0,86 mg·kg⁻¹. No manifestó alteraciones hemodinámicas ni cutáneas, y se resolvió el caso con ventilación mecánica prolongada, hasta que a los 110 min apareció cierta recuperación neuromuscular y el bloqueo residual se revirtió con edrofonio³⁰.

Pacientes geriátricos

El comportamiento farmacocinético del cisatracurio apenas presenta diferencias entre los adultos jóvenes y los ancianos, y se observa un incremento mínimo del inicio de acción del 90% ($3,4 \pm 1,0$ min en los ancianos respecto a $2,5 \pm 0,6$ min en los adultos jóvenes)³¹ debido a la demora en el equilibrio del cisatracurio en la biofase³². El perfil de recuperación del bloqueo es similar entre ambos grupos de edad, y se aprecian aclaramientos plasmáticos de cisatracurio (al administrar en dosis-bolo única) de $5,0 \pm 0,9$ y $4,6 \pm 0,8$ ml·kg⁻¹·min⁻¹ en los ancianos y los jóvenes, respectivamente³¹. La

reducción estimada del aclaramiento plasmático de cisatracurio con la edad se estima en $1,5 \text{ ml}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ por año¹³.

Insuficiencia hepática

No se observan diferencias farmacocinéticas significativas al administrar $2' \text{ DE}^{95}$ de cisatracurio a los pacientes con insuficiencia hepática terminal sometidos a trasplante de hígado. El volumen de distribución en estado de equilibrio del fármaco es lógicamente mayor en los pacientes con hepatopatía ($0,19 \pm 0,03 \text{ l}\cdot\text{kg}^{-1}$) si se compara con el de los pacientes sanos control ($0,16 \pm 0,02 \text{ l}\cdot\text{kg}^{-1}$). El aclaramiento plasmático de cisatracurio es de $6,6 \pm 1,1 \text{ ml}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ y la semivida de eliminación de $24,9 \pm 2,9 \text{ min}$ en hepatopatas, valores similares a los controles sanos, con $5,7 \pm 0,8 \text{ ml}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ y $23,5 \pm 3,5 \text{ min}$, respectivamente³⁴. Los parámetros de bloqueo y recuperación no varían significativamente, y el grupo de pacientes con insuficiencia hepática presenta un tiempo en obtener el bloqueo máximo de $2,4 \pm 0,8 \text{ min}$ frente a $3,3 \pm 1,0 \text{ min}$ en el grupo control, una duración clínica de $53,5 \pm 11,9 \text{ min}$ frente a $46,9 \pm 6,9 \text{ min}$, un índice de recuperación clínica de $15,4 \pm 4,2 \text{ min}$ frente a $12,8 \pm 1,9 \text{ min}$ y unas concentraciones de laudanosina de $16 \pm 5 \text{ ng}\cdot\text{ml}^{-1}$ respecto a $21 \pm 5 \text{ ng}\cdot\text{ml}^{-1}$ en los pacientes sanos³⁴.

Insuficiencia renal

Al igual que sucede en la insuficiencia hepática, los pacientes con insuficiencia renal crónica no presentan diferencias significativas en la recuperación del bloqueo mioneural inducido por cisatracurio ($2' \text{ DE}_{95}$)³⁵, a pesar del incremento de la semivida de eliminación, con $38,9 \text{ min}$ en los nefrópatas respecto a $30,6 \text{ min}$ en los pacientes sanos³⁶. El inicio de acción hasta un bloqueo del 90% se enlentece en los enfermos con enfermedad renal al administrar $2' \text{ DE}_{95}$ de cisatracurio ($3,7 \text{ min}$ respecto a $2,4 \text{ min}$ en los pacientes control)³⁵.

El aclaramiento plasmático se reduce un 13% en el fallo renal³³, mientras que las concentraciones séricas de laudanosina se incrementan, aunque de modo considerablemente menor (aproximadamente la décima parte) a las concentraciones de laudanosina detectadas al emplear atracurio en presencia de insuficiencia renal^{33,36}.

Cardiopatías

Se ha utilizado el cisatracurio en los pacientes con coronariopatías intervenidos de revascularización miocárdica ($0,1\text{-}0,3 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$) con buenos resultados, en estudios comparativos con el atracurio y el vecuronio, y hasta el momento no se han observado alteraciones cardiovasculares en los parámetros hemodinámicos habituales^{26,37}.

Comparado con el rocuronio, ambos presentan estabilidad cardiovascular, pero la intubación con cisatracurio es más lenta²¹.

Se precisan series más amplias para poder valorar adecuadamente el empleo del cisatracurio en los pacientes con compromiso cardiovascular.

Cuidados intensivos

Las características del bloqueo por cisatracurio le confieren la consideración de candidato ideal para el mantenimiento del bloqueo neuromuscular en los pacientes críticos de cuidados intensivos. Al compararlo con el atracurio, no se encontraron diferencias significativas en la recuperación clínica (60 min para el cisatracurio y 57 min para el atracurio) al suspender la administración de las infusiones: $3,1 \pm 0,2$ y $10,4 \pm 0,9 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$, respectivamente³⁸.

Se consigue un adecuado nivel de relajación muscular en los pacientes críticos con infusiones de cisatracurio de $0,15\text{-}0,2 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$ suplementado con dosis-bolo si es preciso^{38,39}.

La vida media del cisatracurio en los pacientes de cuidados intensivos es de $27,6 \pm 3,6$ min, y las concentraciones plasmáticas de laudanosina menores con cisatracurio (valor pico de $1,3 \mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$) que con atracurio ($4,4 \mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$)⁴⁰.

Respecto al vecuronio, el cisatracurio experimenta una recuperación más rápida en los pacientes críticos de cuidados intensivos, con estabilidad hemodinámica similar, por lo que se considera de elección si se desea una desconexión rápida de la ventilación mecánica^{14,41}. Al comparar infusiones prolongadas (1-5 días) de miorelajante en la UCI, se ha comprobado que la recuperación del bloqueo inducido por vecuronio es considerablemente más lenta (387 ± 163 min) que en el caso del cisatracurio (68 ± 13 min)⁴¹.

Enfermedades neuromusculares

No hay casos descritos, hasta el momento de realizar esta revisión, del empleo del cisatracurio en los pacientes con miopatías, pero es lógico suponer que se puede aplicar con cierta seguridad en aquellos casos donde el atracurio puede estar indicado, como la miastenia grave, observando siempre idénticas normas de prudencia: administración de dosis menores de lo habitual (1' DE₉₅) y rigurosa monitorización avanzada del bloqueo neuromuscular con un electromiógrafo, acelerómetro o mecanomiógrafo.

CONCLUSIONES

El cisatracurio es un relajante neuromuscular no despolarizante, isómero del atracurio, 3 veces más potente y con menor liberación de histamina que éste.

La DE₉₅ es $0,05 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ ($0,04 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ en los niños), aunque por su lento inicio de acción (mayor que el atracurio, vecuronio o rocuronio) clínicamente se emplean 2-4' DE₉₅ para reducir el tiempo de bloqueo máximo y acortar el período previo a la intubación, si bien esta maniobra incrementa considerablemente el tiempo de bloqueo.

Se metaboliza sobre todo por la vía de Hofmann, con escaso aclaramiento plasmático órgano-dependiente, por lo que es una alternativa a considerar en caso de insuficiencia hepática o renal y en los pacientes geriátricos.

Su estabilidad cardiovascular permite la administración de dosis elevadas incluso en los pacientes comprometidos hemodinámicamente, y se equipara al vecuronio o el rocuronio.

Es un fármaco útil en los pacientes críticos de cuidados intensivos, con índices de recuperación de la función neuromuscular al suspender su administración más cortos que los relajantes musculares derivados esteroides (vecuronio), por lo que se considera de elección si se desea una desconexión rápida de la ventilación mecánica.

BIBLIOGRAFÍA

1. Savarese JJ, Wastila WB. The future of the benzyloquinolinium relaxants. *Acta Anaesthesiol Scand* 1995; 106 (Supl): 91-93.
2. Diefenbach C, Nigrovic V, Mellinghoff H, Buzello W. Muscle relaxants. New substances and neuromuscular monitoring. *Anaesthesist* 1997; 46: 3-13.
3. Mirakhur RK, NcCourt KC, Kumar N. *Acta Anaesthesiol Belg* 1997; 48: 29-34.
4. Nigrovic V, Diefenbach C, Mellinghoff H. Esters and stereoisomers. *Anaesthesist* 1997; 46: 282-286.
5. Wastila WB, Maehr RB, Turner GL, Hill DA, Savarese JJ. Comparative pharmacology of cisatracurium (51W89), atracurium and five isomers in cats. *Anesthesiology* 1996; 85: 169-177.
6. Trissel LA, Martínez JF, Gilbert DL Jr. Compatibility of cisatracurium besylate with selected drugs during Y-site administration. *Am J Health Syst Pharm* 1997; 54: 1.735-1.741.
7. Schmith VD, Fielder-Kelly J, Phillips L, Grasela TH Jr. Prospective use of population pharmacokinetics/pharmacodynamics in the development of cisatracurium. *Pharm Res* 1997; 14: 91-97.
8. Welch RM, Brown A, Ravitch J, Dahl R. The in vitro degradation of cisatracurium, the R, cis-R' isomer of atracurium, in human and rat plasma. *Clin Pharmacol Ther* 1995; 58: 132-142.
9. Dear GJ, Harrelson JC, Jones AE, Johnson TE, Pleasance S. Identification of urinary and biliary conjugated metabolites of the neuromuscular blocker 51W89 by liquid chromatography/mass spectrometry. *Rapid Commun Mass Spectrom* 1995; 9: 1.457-1.464.
10. Kisor DF, Schmith VD, Wargin WA, Lien CA, Ornstein E, Cook DR. Importance of organ-independent elimination of cisatracurium. *Anesth Analg* 1996; 83: 1.065-1.071.
11. Bergeron L, Pharm B, Varin F, Berrill A, Kahwaji R, Bevan D. Kinetics and dynamics of cisatracurium at 3 doses in anaesthetized patients. *Anesthesiology* 1996; 85: 324.
12. Tran T, Pharm B, Varin F, Fiset P. Pharmacokinetic-pharmacodynamic modeling of a short cisatracurium infusion in ASA I and II patients under propofol/sufentanil/N₂O anesthesia. *Anesthesiology* 1996; 85: 325.
13. Schmith VD, Fielder-Kelly J, Phillips L, Grasela TH Jr. Dose proportionality of cisatracurium. *J Clin Pharmacol* 1997; 37: 625-629.
14. Lien CA, Schmith VD, Belmont MR, Abalos A, Kisor DF, Savarese JJ. Pharmacokinetics of cisatracurium in patients receiving nitrous oxide/opioid/barbiturate anesthesia. *Anesthesiology* 1996; 84: 300-308.

15. Mellingshoff H, Diefenbach C. The clinical pharmacology of cisatracurium. *Anesthesist* 1997; 46: 481-485.
16. Bryson HM, Faulds D. Cisatracurium besilate. A review of its pharmacology and clinical potential in anaesthetic practice. *Drug* 1997; 53: 848-866.
17. Belmont MR, Lien CA, Quessy S, Abou-Donia MM, Abalos A, Eppich L et al. The clinical neuromuscular pharmacology of 5 IW89 in patients receiving nitrous oxide/opioid/barbiturate anesthesia. *Anesthesiology* 1995; 82: 1.139-1.145.
18. Berrill A, Kahwaji R, Bevan D. Pharmacodynamic half-life of cisatracurium. *Anesthesiology* 1996; 85: 833.
19. Lepage JY, Malinovsky JM, Malinge M, Lechevalier T, Dupuch C, Cozian A et al. Pharmacodynamic dose-response and safety study of cisatracurium (51W89) in adult surgical patients during N₂O-O₂-opioid anesthesia. *Anesth Analg* 1996; 83: 823-829.
20. Mellingshoff H, Radbruch L, Diefenbach C, Buzello W. A comparison of cisatracurium and atracurium: onset of neuromuscular block after bolus injection and recovery after subsequent infusion. *Anesth Analg* 1996; 83: 1.072-1.075.
21. Lien CA, Pavlin EG, Belmont MR, Visco E, Abalos A, McClung C. Evaluation of intubation at 60 seconds following 0.4 mg/kg cisatracurium or 0.9 mg/kg rocuronium. *Anesthesiology* 1996; 85: 830.
22. Clendenen SR. Anaphylactic reaction after cisatracurium. *Anesthesiology* 1997; 87: 690-692.
23. Doenicke A, Soukup J, Hoernecke R, Moss J. The lack of histamine release with cisatracurium: a double-blind comparison with vecuronium. *Anesth Analg* 1997; 84: 623-628.
24. Soukup J, Doenicke A, Hoernecke R, Qass J. Cisatracurium -is the stereoisomer an "ideal" relaxant? Histamine liberation and tryptase determination after bolus administration of cisatracurium: a comparison with vecuronium. *Anaesthesist* 1997; 46: 486-491.
25. Lien CA, Belmont MR, Abalos A, Eppich L, Quessy S, Abou-Donia MM et al. The cardiovascular effects and histamine-releasing properties of 51W89 in patients receiving nitrous oxide/opioid/barbiturate anesthesia. *Anesthesiology* 1995; 82: 1.131-1.138.
26. Reich DL, Konstadt SN, Van-Aken H, Murlier J, Viby-Mogensen J, DePerio M et al. A three-center study of the cardiovascular effects of cisatracurium in patients with coronary artery disease. *Anesthesiology* 1997; 85: 834.
27. Meretoja OA, Taivainen T, Wirtavuori K. Pharmacodynamic effects of 51W89, an isomer of atracurium, in children during halothane anaesthesia. *Br J Anaesth* 1995; 74: 6-11.
28. Meretoja OA, Taivainen T, Wirtavuori K. Cisatracurium during halothane and balanced anesthesia in children. *Paediatr Anaesth* 1996; 6: 373-378.
29. O'Neill BL, Foley EP. The neuromuscular blocking effects of cisatracurium in children during sevoflurane anesthesia. *Anesthesiology* 1997; 85: 1.058.
30. Brandom BW, Westman HR. Effects of 0.86 mg/kg cisatracurium in an infant. *Anesthesiology* 1996; 85: 688-689.
31. Ornstein E, Lien CA, Matteo RS, Ostapkovich ND, Díaz J, Wolf KB. Pharmacodynamics and pharmacokinetics of cisatracurium in geriatric surgical patients. *Anesthesiology* 1996; 84: 520-525.

32. Sorooshian SS, Stafford MA, Eastwood NB, Boyd AH, Hull CJ, Wright PM. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of cisatracurium in young and elderly adult patients. *Anesthesiology* 1996; 84: 1083-1091.
33. Eastwood NB, Boyd AH, Parker CJ, Hunter JM. Pharmacokinetics of 1R-cis 1'R-cis atracurium besylate (51W89) and plasma laudanosine concentrations in health and chronic renal failure. *Br J Anaesth* 1995; 75: 431-435.
34. De Wolf AM, Freeman JA, Scott VL, Tullock W, Smith DA, Kisor DF et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of cisatracurium in patients with end-stage liver disease undergoing liver transplantation. *Br J Anaesth* 1996; 76: 624-628.
35. Boyd AH, Eastwood NB, Parker CJ, Hunter JM. Pharmacodynamics of the 1R-cis-1'R-cis isomer of atracurium (51W89) in health and chronic renal failure. *Br J Anaesth* 1995; 74: 400-404.
36. Hunter JM, Eastwood NB, Boyd AH, Parker CJ. Pharmacokinetics of 51W89: preliminary data. *Acta Anaesthesiol Scand* 1995; 106 (Supl): 94-97.
37. Konstadt SN, Reich DL, Stanley TE-3rd, DePerio M, Chuey C, Schwartzbach C et al. A two-center comparison of the cardiovascular effects of cisatracurium (Nimbex) and vecuronium in patients with coronary artery disease. *Anesth Analg* 1995; 81: 1010-1014.
38. Newman PJ, Quinn AC, Grounds RM, Hunter JM, Boyd AH, Eastwood NB et al. A comparison of cisatracurium (51W89) and atracurium by infusion in critically ill patients. *Crit Care Med* 1997; 25: 1139-1142.
39. Pearson AJ, Harper NJ, Pollard BJ. The infusion requirements and recovery characteristics of cisatracurium or atracurium in intensive care patients. *Intens Care Med* 1996; 22: 694-698.
40. Boyd AH, Eastwood NB, Parker CJ, Hunter JM. 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* 1996; 76: 382-388.
41. Prielipp RC, Coursin DB, Scuderi PE, Bowton DL, Ford SR, Cardenas VJ Jr et al. Comparison of the infusion requirements and recovery profiles of vecuronium and cisatracurium 51W89 in intensive care unit patients. *Anesth Analg* 1995; 81: 3-12.

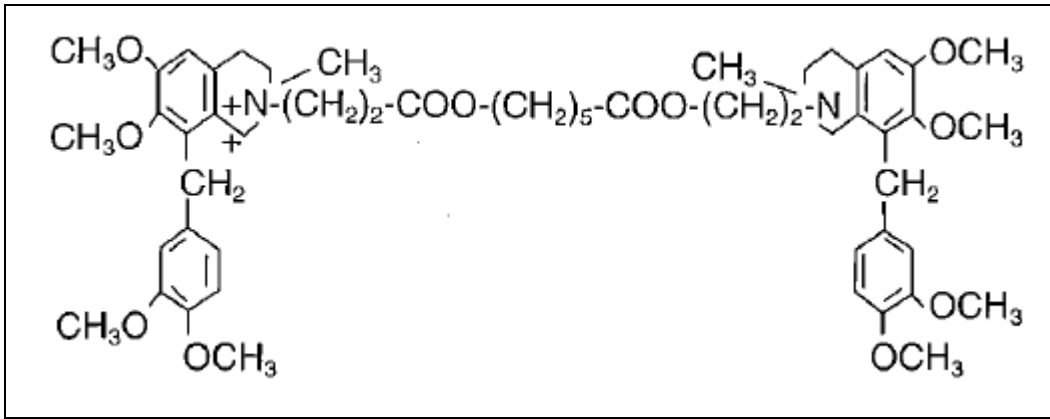


Figura 1. Estructura química del atracurio.

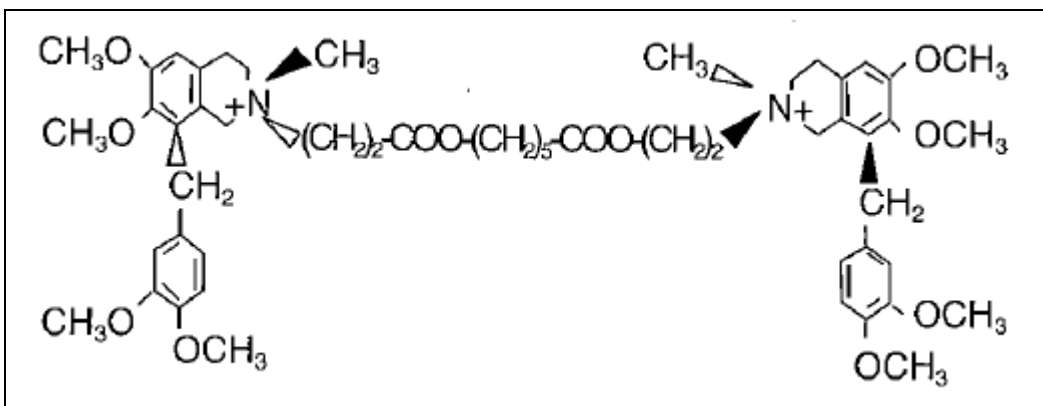


Figura 2. Estructura química del cisatracurio.

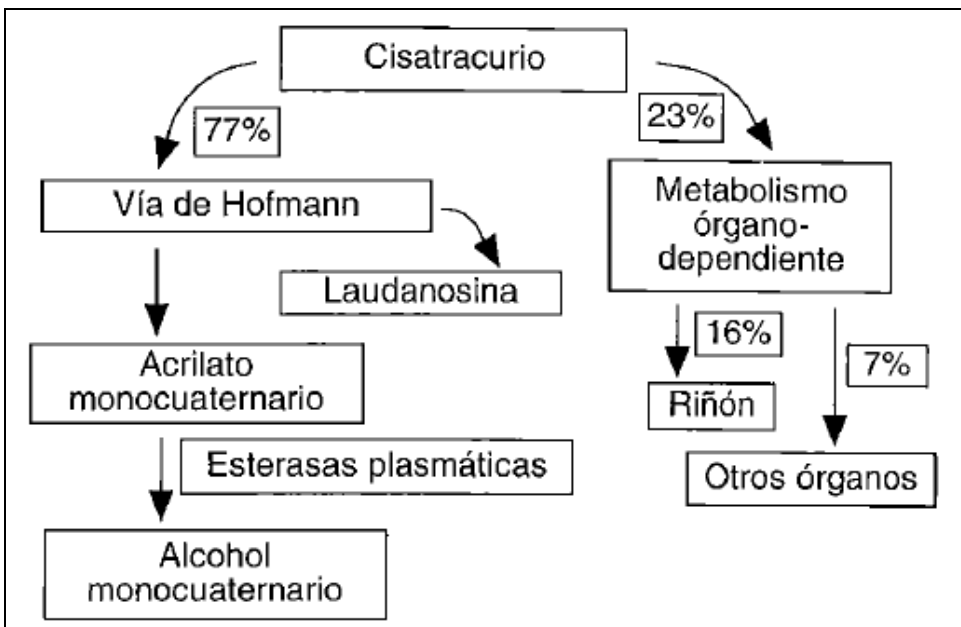


Figura 3. Metabolismo del cisatracurio.

Tabla 1. Vías de eliminación del cisatracurio		
Eliminación	Aclaramiento (ml·kg⁻¹·min⁻¹)	Porcentaje
Total	5,2 ± 0,8	100
Vía de Hofmann	4,0 ± 1,4	77
Órgano-dependiente	1,2 ± 0,7	23
Renal	0,8 ± 0,3	16
Valores expresados como media ± desviación estándar. Tomada de Kisor et al ¹⁰ .		

Tabla 2. Parámetros de farmacocinéticos del cisatracurio					
Dosis	Vida media (min)	Aclaramiento corporal total (ml·kg⁻¹·min⁻¹)	Vdss (l·kg⁻¹)	Técnica anestésica	Autor
1,5' DE ₉₅	26,5 ± 3,6	4,6 ± 0,5	0,12 ± 0,02	O ₂ -N ₂ O-propofol-fentanilo	Bergeron et al ¹¹
3' DE ₉₅	25,6 ± 2,6	4,5 ± 0,6	0,12 ± 0,01	O ₂ -N ₂ O-propofol-fentanilo	Bergeron et al ¹¹
6' DE ₉₅	25,3 ± 2,5	4,6 ± 0,7	0,12 ± 0,03	O ₂ -N ₂ O-propofol-fentanilo	Bergeron et al ¹¹
2' DE ₉₅	22,6 ± 3,6	3,6 ± 0,1	0,07 ± 0,01	O ₂ -N ₂ O-propofol-sufentanilo	Tran et al ¹²
Valores expresados como media ± desviación estándar. DE ₉₅ : dosis expresada como múltiplos de la dosis eficaz 95 = 0,05 mg·kg ⁻¹ ; Vdss: volumen de distribución en estado de equilibrio.					

Tabla 3. **Parámetros farmacodinámicos del cisatracurio**

Dosis	TBMáx	DA 25%	DA 90%	DA 95%	IR 5-95%	IR 25-75%	Autor
1,5 • ED ₉₅	4,3	33,6	50,9	—	—	12,3	Berrill et al ¹⁸
2 • ED ₉₅	5,2	—	—	64,4	29,6	12,6	Belmont et al ¹⁷
3 • ED ₉₅	2,4	52,0	72,2	—	—	13,8	Berrill et al ¹⁸
6 • ED ₉₅	2,1	77,9	101,3	—	—	14,5	Berrill et al ¹⁸
8 • ED ₉₅	1,9	—	—	121,0	32,3	14,3	Belmont et al ¹⁷

Valores expresados como la media en minutos. Dosis en función del número de veces administrada la dosis eficaz 95 (DE₉₅) (0,05 mg.kg⁻¹). TBMáx: tiempo de bloqueo máximo desde la administración del cisatracurio; DA 25%: tiempo de recuperación del 25% de la amplitud basal del estímulo simple (TI) desde la administración del cisatracurio; DA 90% y 95%: ídem para TI del 90 y el 95%, respectivamente; IR 5-95%: tiempo comprendido entre la recuperación del 5% del TI basal al 95%; IR 25-75%: ídem entre el 25% y el 75% del TI.