

Bloqueadores Neuromusculares Despolarizantes

Dr. Ricardo Bustamante Bozzo
Hospital de Urgencia Asistencia Pública

Son los bloqueadores neuromusculares (BNM) cuyo mecanismo de acción es competir activamente con la acetilcolina por los receptores de la unión neuromuscular, imitando el efecto de la acetilcolina y de este modo reproduciendo una despolarización normal. Actúan especialmente sobre los receptores nicotínicos colinérgicos postsinápticos de la placa motora, pero también a nivel muscarínico, lo que se traduce en una serie de efectos secundarios.

Los años previos a la succinilcolina, se utilizó como BNMD el bromuro de decametónio, cuya única diferencia con el hexametónio, un antiguo bloqueador ganglionar, era la presencia de 4 grupos metilénos adicionales, que transformaban la droga en un fármaco activo principalmente sobre la unión neuromuscular.

Desde la introducción de la succinilcolina en 1951, el decametónio fue substituido rápidamente por la succinilcolina, una droga más eficiente y más específica sobre la placa motora, pero que también tiene efectos sobre receptores fuera de la unión neuromuscular. Desde entonces, la succinilcolina es el único BNMD de uso en clínica.

Succinilcolina o Suxametonio.

La succinilcolina ha sido una de las drogas más importantes, populares y controversiales de la práctica anestésica. Parece increíble que después de más de 50 años de uso en clínica aún siga vigente, a pesar de sus conocidos inconvenientes, pero es necesario ponerla en su justo lugar: la succinilcolina tiene cada día menos uso en el adulto y salvo algunas excepciones, su uso está proscrito en los niños.

En 1906 Hunt y Taveau¹ observaron los efectos cardiovasculares de la succinilcolina, pero no pudieron describir sus efectos neuromusculares pues hicieron sus ensayos en animales de experimentación curarizados. Es así que su efecto bloqueador neuromuscular fue descubierto sólo después de 43 años por Bovet y Phillips.^{2,3} Muy poco tiempo después de su descubrimiento fue introducida en Europa en 1951 por Brücke⁴ y en Estados Unidos en 1952 por Foldes.⁵

La descripción de su efecto, hecha por Foldes en una de las primeras publicaciones sobre la droga, es una respuesta del porqué de su vigencia:

"Comparada con otros relajantes, la succinilcolina posee varias ventajas, siendo la más relevante su fácil control, que permite cambios casi instantáneos en el grado de relajación muscular. Con la succinilcolina, tanto el aumento como la disminución de la relajación muscular, toman menos de un minuto."

Foldes FF. N Eng J Med 1952;247:596

La gran ventaja de la succinilcolina, inigualada por otros BNM, es la producción de una relajación profunda, con rápido inicio de acción. Esta característica farmacodinámica es de gran valor cuando la vía aérea debe ser rápidamente aislada. La corta duración de acción también es una virtud de la droga, pero ésta ha sido casi igualada por algunos nuevos bloqueadores neuromusculares no despolarizantes (BNMND), como el mivacurio. Su corto inicio de acción es parcialmente dependiente de su corta duración, pues deriva más de la práctica de administrar una dosis mucho mayor que la necesaria, que del efecto propio del fármaco. Las dosis de intubación habituales de los BNMND son de 2 DE₉₅, en cambio la dosis de intubación de succinilcolina es de 5 DE₉₅. Otra ventaja secundaria de la succinilcolina es su bajo costo. La Tabla I compara las desiguales ventajas y desventajas de la succinilcolina.

DESVENTAJAS	VENTAJA
<p>Falta de comprensión de su mecanismo de acción Naturaleza cambiante del bloqueo Gran variabilidad individual Lista creciente de efectos secundarios y complicaciones asociadas:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Fasciculaciones - Dolores musculares - Hiperkalemia - Efectos autonómicos - Aumento de P. Intragástrica - Aumento de P. Intraocular - Aumento de P. Intracraneana - Prolongación del bloqueo - Bloqueo en fase II - Gatillante de hipertermia maligna - Reacciones anafilácticas - Edema pulmonar - Rigidez muscular 	<p>Producción de una relajación profunda, con rápido inicio de acción. Corta duración de acción. Bajo costo.</p>

Tabla I: Comparación de las desventajas versus ventajas del uso de succinilcolina.

Pocas otras drogas de uso clínico tan popular actúan de forma tan masiva, simultánea y agonística. La parálisis producida por despolarización de la musculatura esquelética es por así decirlo, comparable a la inconsciencia por despolarización de las neuronas. De este modo, la succinilcolina produce relajación algo así como la electricidad produce coma.

Desde la aparición de los primeros BNMND de acción intermedia (atracurio y vecuronio), su uso ha disminuido notablemente y el hábito de los anestesiistas ha ido evolucionando lenta pero progresivamente. En la década de los 80, casi el 80% de todos los pacientes sometidos a anestesia general recibían succinilcolina. La situación actual es totalmente distinta y prácticamente se usa casi sólo en las intervenciones que requieren una inducción en secuencia rápida (estómago lleno, cesárea, cirugía digestiva de urgencia, etc.), e incluso en algunas de ellas está contraindicada (heridas perforantes oculares, sección medular, etc.). Desde los años 80 se ha anunciado el réquiem de la succinilcolina, sin embargo, aunque sus indicaciones se han limitado en forma extremada, sigue siendo una droga indispensable en el arsenal anestesiológico.⁶ Hasta en las más recientes encuestas su uso alcanza al 13,6% de las inducciones.⁷

Química:

Químicamente la succinilcolina o suxametonio corresponde a 2 moléculas de acetilcolina unidas por sus radicales cuaternarios: succinildicolina (Figura 3). Es fuertemente soluble en agua, y se degrada por el calor, la luz y el pH alcalino, por lo que debe conservarse entre 4 y 10°C. Sus dos grupos de amonio cuaternario, responsables de su alto grado de ionización a pH fisiológico, se encuentran a una distancia de 14 Å.

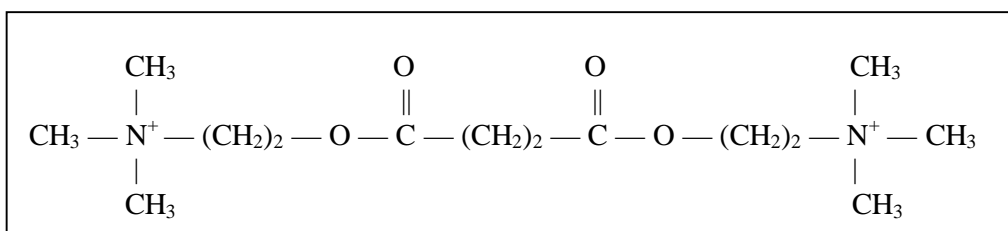


Figura 3: Estructura química de la Succinilcolina.

Mecanismo de acción:

La succinilcolina tiene efecto agonista sobre los receptores nicotínicos pre y postsinápticos de la placa motora. Igual que la acetilcolina, produce despolarización de la membrana postsináptica, de modo que el potencial de membrana excede el umbral necesario para que se genere un potencial de acción y se hace insensible a estímulos siguientes. Ya que el acoplamiento excitación-contracción necesita que exista una repolarización y despolarización repetida para mantener el tono muscular, al no existir repolarización se produce una parálisis flácida que se traduce clínicamente en relajación muscular. Pero a diferencia de la acetilcolina que es rápidamente metabolizada, la succinilcolina permanece varios minutos en la biofase (hendidura sináptica), y su continua presencia eleva el umbral, de modo que cualquier despolarización agregada es ineficaz de generar un potencial de acción en el músculo. Difunde fuera de la hendidura sináptica en función del descenso de los niveles plasmáticos. El efecto dura hasta que la succinilcolina es metabolizada.

Por el contrario de lo que ocurre con los BNMND, que deben bloquear más del 80% de los receptores para producir relajación clínica, es suficiente la activación de sólo un 10% de los receptores postsinápticos para producir despolarización y bloqueo de la transmisión neuromuscular, lo que explica en parte la rapidez de acción de la succinilcolina.

La succinilcolina también activa receptores presinápticos, produciendo impulsos ortodrómicos y antidrómicos, que se propagan por toda la unidad motora y producen contracciones desordenadas de las fibras musculares inervadas, que se traducen clínicamente en fasciculaciones.

La relajación muscular dura mientras la membrana postsináptica permanece despolarizada, pero al desaparecer la succinilcolina, la membrana recupera el potencial de reposo, lo que permite nuevamente la propagación de estímulos subsecuentes, recuperándose el tono muscular. La succinilcolina se elimina de la biofase a una velocidad unas 1.000 veces menor que la acetilcolina, por lo que la membrana de la unión neuromuscular permanece despolarizada por unos cuantos minutos.

Sin embargo, el bloqueo producido por la succinilcolina no es completamente explicado por su efecto despolarizante, sino que después de un tiempo surgen algunas características del bloqueo no despolarizante. En base a estas observaciones, se introdujo el concepto de bloqueo en “fase I” y en fase II” para diferenciar los dos tipos de efectos.⁸

- **Bloqueo en fase I:**

Tras la administración de succinilcolina se producen fasciculaciones musculares transitorias, seguido de un bloqueo neuromuscular profundo y rápido que es el que se conoce con el nombre de fase I, y tiene las siguientes características durante una parálisis parcial:

Respuesta mantenida a la estimulación tetánica de 50-100 Hz: no se produce fatiga (fade), y sólo se observa una disminución uniforme de la respuesta, proporcional la magnitud del bloqueo.

Ausencia de facilitación post-tetánica: no hay aumento de la respuesta al estímulo único después de la aplicación de una estimulación tetánica a 50 Hz.

Respuesta al tren de cuatro estímulos con una relación T_4/T_1 mayor que 0,7: la amplitud de la cuarta respuesta al tren de cuatro es más de un 70% que la primera.

Potenciación del bloqueo con anticolinesterásicos: la administración de anticolinesterásicos prolonga la duración del bloqueo.

- **Bloqueo en fase II:**

Se le conoce también como bloqueo dual o de desensibilización.⁹ Se trata de un tipo de bloqueo precedido por un bloqueo en fase I, que ocurre después de una administración prolongada de succinilcolina, en infusión o en dosis repetidas, y que tiene las siguientes características:

Respuesta no mantenida a la estimulación tetánica: aparición de una disminución de la tensión mecánica durante una estimulación continuada (fatiga) y disminución de la amplitud del potencial de acción pese a un estímulo mantenido.

Potenciación post-tetánica: respuesta a un estímulo aumentada después de la aplicación de una estimulación tetánica a 50 Hz.

Respuesta al tren de cuatro estímulos con una relación T_4/T_1 menor que 0,7: la amplitud de la cuarta respuesta al tren de cuatro es menos de un 70% que la primera.

Reversión del bloqueo con anticolinesterásicos: la administración de anticolinesterásicos antagoniza el bloqueo.

El diagnóstico de bloqueo en fase II y la predicción de su reversibilidad se hacen en base a la respuesta al tren de cuatro estímulos o a la potenciación post-tetánica.^{10,11} Mientras la relación T_4/T_1 es superior a 0,70% aunque las cuatro respuestas están disminuidas en relación al control, el bloqueo se considera aún típicamente despolarizante, pero cuando esta relación comienza a disminuir, indica un componente no despolarizante en el bloqueo: una relación T_4/T_1 menor que 0,3 es diagnóstica (Figura 1). La aparición de potenciación post-tetánica después de 5 segundos de estimulación tetánica a 50 Hz (T), también indica un cambio en el modo de acción de la succinilcolina: una respuesta post-tetánica el triple o mayor que una respuesta pre-tetánica es diagnóstica (Figura 2).

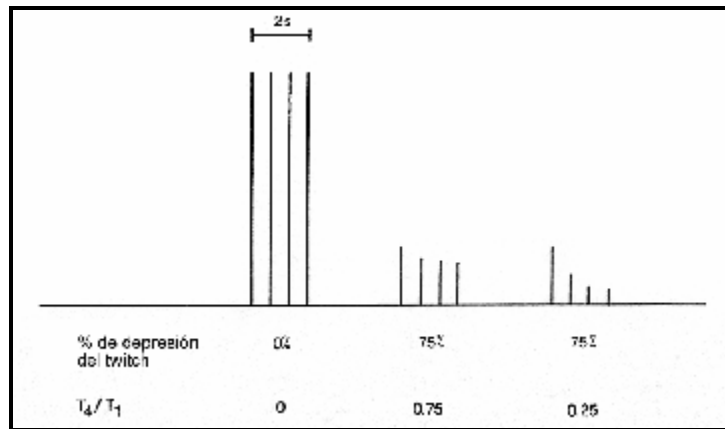


Figura 1: Diagnóstico de bloqueo en fase II con tren de cuatro estímulos: la relación T_4/T_1 cambia de 75% a 25%. Una relación de hasta 75% todavía indica un bloqueo despolarizante, en cambio una relación de 25% indica un componente no despolarizante en el bloqueo.

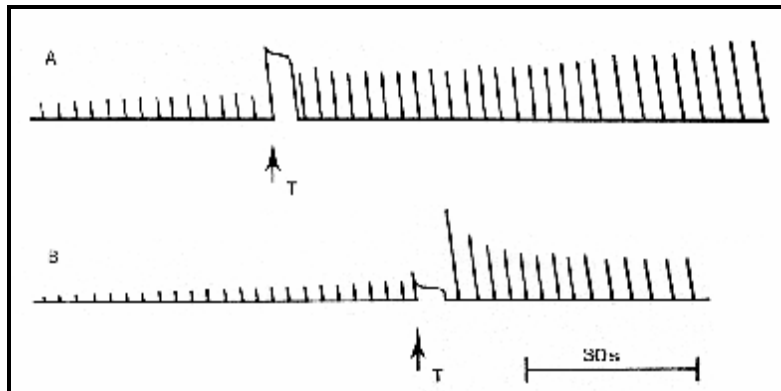


Figura 2: Diagnóstico de bloqueo dual con potenciación post-tetánica.: después de una respuesta normal (A), la aparición de potenciación post-tetánica (B) después de 5 segundos de estimulación tetánica a 50 Hz (T), indica el cambio de modo de acción de la succinilcolina.

Para complicar las cosas, estas características no se producen simultáneamente, sino en una transición gradual. Se describen las siguientes etapas en el desarrollo de este tipo de bloqueo:

Bloqueo despolarizante típico.

Taquifilaxia: dosis repetitivas producen progresivamente menos bloqueo.

Inhibición de Wedensky: se produce fatiga con estímulos de alta frecuencia (tétanos), pero no a estímulos de baja frecuencia..

Debilitamiento y potenciación post-tetánica.

Bloqueo no despolarizante típico.

El inicio del bloqueo en fase II es tiempo y dosis dependiente. Estos parámetros han ido variando en la medida que se ha diagnosticado el fenómeno con dosis cada vez menores. Pasando el tiempo suficiente un bloqueo neuromuscular con succinilcolina siempre resulta en un bloqueo en fase II: mientras los sujetos normales requieren una dosis grande de succinilcolina para desarrollar un bloqueo en fase II clásico, los sujetos con colinesterasa plasmática atípica muestran signos de este tipo de bloqueo cuando recién emergen de un bloqueo prolongado, después de una dosis habitual de succinilcolina. Obviamente la duración, más que la dosis es la verdadera determinante del bloqueo en fase II.¹²

La forma de presentación es variada según la vía de administración, los agentes anestésicos utilizados, el músculo estudiado, las variaciones individuales de los pacientes y si se ha usado dosis repetidas o en infusión. Hay que estar atento a la manera impredecible en que el mecanismo de acción de la succinilcolina puede variar con el tiempo, y en lo posible se debe usar un relajante no despolarizante cada vez que sea posible.

El mecanismo por el cual la succinilcolina cambia su modo de acción no está claro. No parece deberse a bloqueo de canales iónicos ni a desensibilización (los receptores se hacen inactivos ante la presencia continua de un agonista), como se postuló antiguamente.¹³ Se cree que pudiera deberse a una activación persistente de los receptores nicotínicos presinápticos lo que produce un descenso de la liberación de acetilcolina,¹⁴ al efecto de metabolitos activos (succinilmonocolina), o a una hiperpolarización producida por la bomba de Na^+/K^+ sobreestimulada por la apertura del canal iónico del receptor.

Farmacocinética:

La farmacocinética precisa de la succinilcolina es difícil de determinar, debido a problemas técnicos derivados de su degradación plasmática. La succinilcolina es degradada a nivel plasmático mediante hidrólisis enzimática. Su corta duración de acción se debe a la gran velocidad con que se realiza la hidrólisis, y secundariamente a redistribución.

El relajante después de ser administrado por vía endovenosa en pacientes con actividad normal de CP, sufre una rápida disminución de las concentraciones plasmáticas, según una cinética de orden 1. Este rápido descenso está relacionado además de la hidrólisis plasmática, a una rápida distribución en todo el organismo, de modo que sólo una mínima porción administrada alcanza la unión neuromuscular. La vida media de eliminación es de 2 y 4 minutos. No hay paso a la barrera placentaria ni hematoencefálica, pues la succinilcolina está altamente ionizada a pH plasmático.

El estudio farmacocinético/farmacodinámico más reciente demuestra una vida media de eliminación de 47 segundos.¹⁵ La constante de eliminación es de entre 0,14 y 0,20 min, de lo que se deduce que al duplicar la dosis administrada, el efecto se prolonga en un valor similar a la vida media de eliminación (3,5 minutos). La constante de eliminación es mucho mayor en el recién nacido que en el adulto, de modo que resulta en una vida media de entre 1,7 y 1,8 minutos.

La mayoría de los estudios está de acuerdo en que el volumen de distribución de la succinilcolina es similar al resto de los relajantes musculares, no excediendo en condiciones normales al volumen del líquido extracelular: 20% del peso corporal.

Metabolismo:

A diferencia de la acetilcolina, la succinilcolina no es hidrolizada por una enzima presente en la unión neuromuscular como la acetilcolinesterasa sino por una esterasa que se encuentra en el plasma y en el hígado: la colinesterasa plasmática (CP). El proceso de hidrólisis es mucho más lento que el de la acetilcolina y se realiza en dos etapas: la primera etapa produce succinilmonocolina y colina, y la segunda etapa produce ácido succínico y colina (Figura 4). La primera etapa es 6 ó 7 veces más rápida que la segunda. La succinilmonocolina tiene aproximadamente la cuadragésima parte de la potencia del bloqueo de la succinilcolina y la colina tiene sólo la centésima parte. Los metabolitos no tienen efecto tóxico.¹⁶

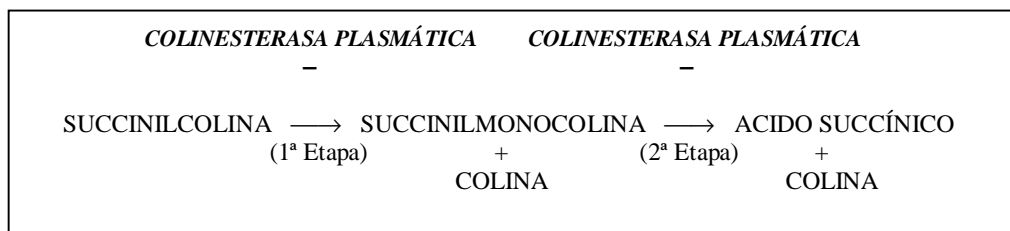


Figura 4: Esquema de la hidrólisis enzimática de la succinilcolina.

La hidrólisis de la succinilcolina *in vitro* tiene una velocidad máxima de 74 U/litro. En cambio, la velocidad de hidrólisis del mivacurio, el único BNMND que se metaboliza fundamentalmente por la acción de la CP, es sólo alrededor de un 80% de la succinilcolina. En pacientes con baja actividad de CP o con bajo nivel plasmático de la enzima, la duración de acción de la succinilcolina estará prolongada.

La hidrólisis enzimática es un proceso exponencial de primer orden, dependiendo de la concentración de sustrato: después de un minuto de ser administrada se ha hidrolizado el 70%, después de 3 minutos el 80% y después de 5 minutos el 92%. Más del 90% de la succinilcolina se metaboliza antes de alcanzar la placa motora; esto indica que sólo una pequeña proporción del total inyectado basta para producir su efecto relajante.¹⁷ El metabolismo en el hombre es aproximadamente un 35% más rápido que en la mujer, y se hace más lento con la edad.

La succinilcolina tiene otras vías de eliminación alternativas más lentas: un proceso de hidrólisis alcalina no enzimática a una velocidad mucho más lenta (5% por hora), eliminación renal (menos del 2% por hora), y redistribución. Estas vías alternativas en conjunto contribuyen muy poco en su eliminación en pacientes con niveles y actividad de CP normales, pero pasan a tener importancia en pacientes con niveles y/o actividad de CP disminuidas.

Colinesterasas:

Las esterasas son enzimas que catalizan la hidrólisis de los enlaces ésteres.¹⁸ En anestesia tienen especial relevancia las colinesterasas, que hidrolizan los ésteres de la colina; además de la succinilcolina, mivacurio, anestésicos locales de tipo éster (procaína y tetracaína), remifentanilo, metilprednisolona, esmolol, aspirina, cocaína y heroína. Existen en el organismo dos tipos distintos de colinesterasas: la acetilcolinesterasa y la colinesterasa plasmática, llamada también pseudocolinesterasa, butirilcolinesterasa, acilcolina-acilhidrolasa, o Número de la Comisión de Enzimas EC 3.1.1.8.

La acetilcolinesterasa metaboliza la acetilcolina, el neurotransmisor de la unión neuromuscular, y la convierte en ácido acético y colina. Se trata de una hidrólisis que ocurre a gran velocidad, a diferencia de lo que ocurre con los demás ésteres de la colina. La acetilcolinesterasa se encuentra fundamentalmente en la sustancia blanca del SNC, en los ganglios colinérgicos, en la placa neuromuscular y en los eritrocitos. Los anticolinesterásicos (neostigmina, edrofonio y piridostigmina), inhiben esta enzima, aumentando los niveles de acetilcolina y revirtiendo así el bloqueo competitivo producido por los BNMND.

La CP se sintetiza en el hígado y es liberada al plasma en concentraciones muy superiores a las requeridas. Aunque no se conoce exactamente su función biológica, metaboliza una serie de fármacos, como algunos otros ésteres de la colina, entre los cuales está la succinilcolina. Hay variaciones de la concentración de CP en individuos normales, pero nunca es tan baja como para prolongar el efecto de la succinilcolina. Pero la CP puede estar inhibida en actividad, disminuida en concentración, o ser genéticamente atípica. En algunas de estas situaciones puede producirse un bloqueo prolongado por succinilcolina. Sin embargo, es necesaria una disminución del 75-80% de los niveles de la enzima normal antes de que ocurra una prolongación del bloqueo clínicamente significativa.¹⁹

- **Colinesterasa plasmática inhibida:**

Los niveles de CP pueden estar inhibidos en individuos en variadas circunstancias:

Por efecto de agentes anticolinesterásicos: la neostigmina, el edrofonio y la piridostigmina son inhibidores específicos de la CP, e indudablemente afectan la evolución del bloqueo por succinilcolina, dependiendo si es predominante el bloqueo en fase I o en fase II: en el primer caso aumentan el bloqueo y en el segundo lo antagonizan.²⁰

Individuos en contacto con pesticidas organofosforados.

Pacientes en tratamiento quimioterápico con algunos agentes citotóxicos como la ciclofosfamida.

El yoduro de ecotiofato, un colirio utilizado en el tratamiento del glaucoma, es un potente inhibidor de la CP. Su efecto anticolinesterásico puede durar hasta un mes y medio después de suspendida la droga.

Entre los BNMND, el pancuronio tiene un efecto anticolinesterásico que puede traducirse clínicamente en la prolongación de un bloqueo por succinilcolina.

Otros fármacos: inhibidores de la monoaminooxidasa, anestésicos locales del tipo éster, aprotinina, metoclopramida, quinidina, propranolol, esmolol, bambuterol, clorpromazina.

- **Colinesterasa plasmática disminuida:**

La CP puede estar disminuida especialmente en algunas circunstancias fisiológicas o iatrogénicas:

Los niveles de CP caen entre un 25 a 30% desde el primer trimestre del embarazo debido al aumento del volumen plasmático, y se mantienen así durante el resto de la gestación. Sin embargo, se desarrollan niveles aún más bajos (33% de reducción) durante los 7 primeros días del puerperio. No existe correlación entre las concentraciones de CP durante el embarazo y la duración de la succinilcolina; los niveles, aunque disminuidos, son suficientes para la hidrólisis normal de dosis clínicas de succinilcolina, a no ser que exista un problema genético agregado.²¹ En el postparto sin embargo, aproximadamente el 10% de las mujeres tienen riesgo de una prolongación de bloqueo por succinilcolina.

En las edades extremas de la vida, tanto en el recién nacido como en el paciente senil hay una disminución de la concentración de CP. En los recién nacidos alcanza la mitad de los niveles del adulto.

En los pacientes con patología hepática existe un gran margen de seguridad en la producción de CP, de modo que pacientes con grave trastorno hepático tienen sólo una mínima disminución de su actividad, y raramente una pequeña prolongación de acción de la succinilcolina.

Pacientes en tratamiento con estrógenos, glucocorticoides o anticonceptivos orales.

Plasmaféresis y circulación extracorpórea.

Misceláneas: hipertiroidismo, desnutrición, distrofia muscular, tétanos, tifus, quemados, carcinomatosis generalizada.

En todas estas situaciones de CP inhibida o disminuida, con excepción de situaciones extremas como una intoxicación aguda por organofosforados, la succinilcolina no está contraindicada en forma absoluta, sino que se recomienda su administración titulada en pequeñas dosis de 5 a 10 mg, evaluándose la dosis con estimulador de nervio periférico. De este modo puede prevenirse una parálisis prolongada por sobredosis relativa.

- **Colinesterasa plasmática atípica:**

Algunos sujetos pueden tener una baja actividad de la CP condicionada por razones genéticas. A la CP que presentan estos sujetos, que ocasiona diversos grados de prolongación del efecto de la succinilcolina, se le llama atípica.²² El tipo de CP que un individuo sintetiza se hereda en forma autosómica recesiva. La característica radica en dos genes polimórficos E_1 y E_2 . Existen cuatro alelos del gen E_1 (u = usual, a = atípico, f = flúor resistente y s = silente) y dos del gen E_2 ($^+$ y $^-$). Existen además otros dos genes silentes y siguen apareciendo variantes genéticas.

Teniendo en cuenta este grado de complejidad, existe en la población una gran variedad de genotipos homocigotos y heterocigotos, que pueden dar origen a muchas variables genéticas. El 96% de los individuos sin embargo tiene el genotipo homocigoto $E_1^u E_1^u$ con CP de actividad normal. En el otro extremo, con una incidencia de 1 en 100.000 a 150.000 están los individuos con el genotipo homocigoto $E_1^s E_1^s$ con CP totalmente ausente o imposible de cuantificar, en los que una dosis habitual de succinilcolina puede prolongar el bloqueo durante de 70 a 330 minutos.²³

Entre ambos extremos hay un amplio rango de genotipos:

1. Heterozigotos:

- Heterozigotos: para el gen normal y el atípico: $E_1^u E_1^a$. Tienen una actividad CP moderadamente baja, con una incidencia de 1 en 25. En el 10% de estos pacientes la duración de efecto de la succinilcolina se prolonga a 20 minutos.
- Heterozigotos para el gen normal y el flúor resistente: E_1^u, E_1^f . Tienen una actividad CP ligeramente baja, con una incidencia de 1 en 280. Son moderadamente sensibles a la succinilcolina, presentando períodos prolongación del bloqueo variable de entre 30 y 120 minutos.
- Heterozigotos para el gen normal y el silente: $E_1^u E_1^s$. Tienen una actividad CP ligeramente baja, con una incidencia de 1 en 190. La respuesta a la succinilcolina es normal o ligeramente prolongada.
- Heterozigotos para el gen flúor resistente y el gen atípico o el gen silente: $E_1^f E_1^a$ y $E_1^f E_1^s$. Tienen una actividad CP baja y una incidencia de 1 en 20.000 y 1 en 150.000 respectivamente. Son pacientes sensibles o moderadamente sensibles a la succinilcolina, con una duración del bloqueo de alrededor de 30 minutos.
- Heterozigotos para el gen silente y atípico: $E_1^s E_1^a$. Tienen una actividad CP muy baja., con una incidencia de 1 en 29.000. Son muy sensibles a la succinilcolina, presentando parálisis de 1,5 a 13,5 horas de duración.

2. Homozigotos:

- Homozigotos para el gen atípico: $E_1^a E_1^a$. Tienen una actividad CP muy baja, con una incidencia de 1 en 2.800. Los pacientes presentan una acentuada sensibilidad a la succinilcolina, con duraciones de acción que van entre los 25 y 250 minutos.
- Homozigotos para el gen flúor resistente: $E_1^f E_1^f$. Tienen una actividad CP muy baja, con una la incidencia más baja: 1 en 150.000 a 1 en 300.000. Los pacientes son moderadamente sensibles a la succinilcolina, con una duración del bloqueo mayor que los homozigotos para el gen usual pero menor que los $E_1^f E_1^a$.

Las incidencias del gen atípico son muy variables en distintos países e incluso en distintas regiones. Las cifras dadas anteriormente son de Gran Bretaña, pero por ejemplo, el genotipo E_1^u, E_1^f , que tiene una incidencia de 1 en 280 en Gran Bretaña, tiene un 0,11% en Andalucía, un 5,28% en Barcelona y un 6,2 en Levante.²⁴

Puede ocurrir que pacientes con genotipos que no producen un aumento muy significativo del bloqueo por succinilcolina ($E_1^u E_1^a$, $E_1^u E_1^s$ y $E_1^u E_1^f$), coincidan con circunstancias que cursan con CP disminuida en actividad o concentración. En tales casos se expresa un aumento del bloqueo producido por la succinilcolina que en circunstancias normales no ocurre.

Se conocen además dos alelos del locus E2: E_2+ y E_2- , de acuerdo al hallazgo de una banda de desplazamiento electroforético lento de la CP. Los individuos que tienen esta banda son E_2+ , y tienen una actividad de la CP un 30% superior a la normal. Se cree que existen otros loci que determinan aumento de la actividad de la CP mucho más importantes, que no han sido identificados.

Bloqueo Neuromuscular:

• Características y potencia del bloqueo:

En el adulto la DE_{95} de la succinilcolina medida en el aductor del pulgar con estímulo único es de 0,26 mg/kg. Los agentes inhalatorios potencian el efecto de la succinilcolina y hacen más rápida la aparición de bloqueo en fase II. La DE_{95} de la succinilcolina disminuye a 0,21 mg/kg con halotano, y se reduce en alrededor de un 30% con el protóxido de nitrógeno. Sin embargo, debido a las condiciones habituales de la inducción anestésica, esta potenciación no se manifiesta clínicamente.

La sensibilidad de los maséteros es similar a la del aductor del pulgar, en tanto que el diafragma es más resistente que el aductor del pulgar. A diferencia de lo que ocurre con el rocuronio, la succinilcolina no sólo actúa más rápido en los aductores laríngeos que en el aductor del pulgar, sino que el bloqueo es más potente (Figura 5). La causa probable de esta diferente sensibilidad, se debe a que los músculos laríngeos son ricos en fibras musculares de tipo II, que son más sensibles a la succinilcolina que

las fibras de tipo I, y a que sus fibras musculares son de una velocidad de contracción más rápida. En general todos los BNM bloquean antes los músculos de la laringe que los músculos de las extremidades, pero esto es especialmente llamativo con la succinilcolina en que se obtienen condiciones satisfactorias para intubación a los 40 a 50 segundos de su administración endovenosa..

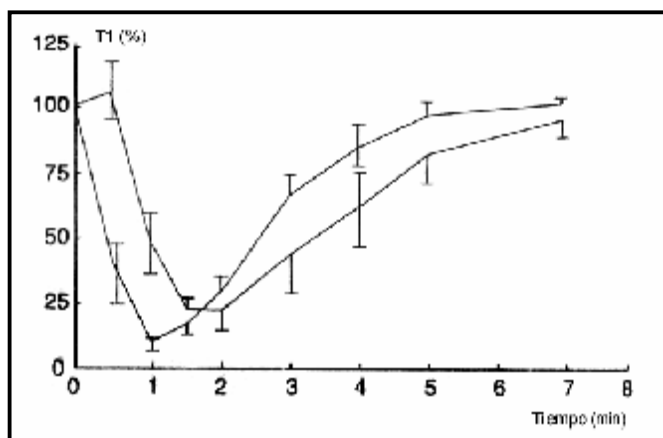


Figura 5: Diferente sensibilidad a la succinilcolina (0,5 mg/kg) en los aductores de la laringe (curva de la izquierda) y el aductor del pulgar (curva de la derecha). En la laringe el bloqueo es más rápido y más profundo.²⁵

Cuando la succinilcolina es administrada después de BNMND, se produce antagonismo de su efecto, y cuando es administrada antes se produce potenciación. De este modo, cuando se administra un BNMND como precurarización para prevenir fasciculaciones, debe administrarse más succinilcolina para producir el mismo efecto. La situación inversa, cuando se administra succinilcolina antes de un BNMND, se produce un aumento de la duración de acción del BNMND. Cuando hay un bloqueo no despolarizante establecido y se administra succinilcolina la situación es más complicada, y la respuesta depende de la dosis administrada y de la naturaleza del bloqueo de la succinilcolina, pudiendo producirse antagonismo o potenciación. No debe administrarse succinilcolina para el cierre peritoneal cuando el bloqueo no despolarizante no es suficiente, pues su efecto sobre la relajación muscular es totalmente incierto.

Los anticolinesterásicos prolongan significativamente su acción; no debe administrarse succinilcolina después de haber revertido un BNMND con anticolinesterásicos. Otras drogas que pueden potenciar el efecto de la succinilcolina sobre la transmisión neuromuscular son el sulfato de magnesio y el carbonato de litio. Por el contrario, en la Miastenia Gravis, hay resistencia al bloqueo por succinilcolina y aumento de su tiempo de inicio de acción.

- **Inicio de acción:**

La administración endovenosa se traduce rápidamente en la aparición de fasciculaciones, cuya intensidad es influenciada por la dosis y la cantidad de masa muscular. Una dosis de 1 mg/kg produce una completa desaparición de la respuesta al estímulo único, con características de bloqueo en fase I y excelentes condiciones de intubación alrededor de los 60 segundos. Este tiempo de inicio de acción puede aumentar si hay efecto de relajante no despolarizante, ya sea que se haya usado como precurarización o sea por el efecto residual de una dosis paralizante. Cuando se usa precurarización o en los recién nacidos, se recomiendan dosis de intubación de succinilcolina de 1,5 mg/kg y 2 mg/kg respectivamente.

El rápido inicio de acción de la succinilcolina es parcialmente dependiente de su corta duración; es así como el rápido inicio de acción no depende sólo del carácter intrínseco del fármaco, sino de que en la práctica se administra una dosis mucho mayor que la necesaria para producir bloqueo. Es esta sobredosis la que garantiza su corto inicio de acción. La mayor parte de la dosis administrada nunca alcanza la unión neuromuscular y es rápidamente degradada por la CP.

- **Duración de acción.**

La duración de acción es proporcional a la dosis y depende de la actividad de la CP. Aunque hay una gran variabilidad individual, después de una dosis de 1 mg/kg la recuperación en el aductor del pulgar comienza después de 4 a 8 minutos, llegándose a una recuperación de un 90% del valor control de la fuerza muscular entre 6 a 13 minutos, aunque puede tardar hasta 20 minutos.

Las dosis de mantenimiento se hacen en forma de bolos similares a la dosis de inicio, después que ha empezado la recuperación espontánea. Sin embargo, el uso de dosis de repetición de succinilcolina debe ser una excepción. La segunda dosis produce con frecuencia mucho mayores complicaciones autonómicas que una dosis única, y el uso de dosis repetidas puede producir taquifilaxia y bloqueo en fase II, que pueden corresponder al mismo fenómeno.²⁶ En la actualidad, en que existe una amplia variedad de BNMND de distinto espectro de duración de acción y efecto predecible y reversible, su uso en forma de infusión está proscrito.

Efectos Colaterales y Complicaciones.

Aunque los efectos colaterales de la succinilcolina son muy variados y tienen muy diversos mecanismos de acción, la mayoría resultan de la gran intensidad de su mecanismo de acción agonista, manifestado no sólo como despolarización de la musculatura esquelética, sino también como activación directa de los receptores colinérgicos cardíacos.

Conviene diferenciar los efectos secundarios habituales, que son los más comunes y de menor significación clínica, de las complicaciones que son más raras e imprevisibles y de gran impacto clínico. La mayoría de las complicaciones más serias de la succinilcolina nunca habían sido descritas antes en otros fármacos y son únicas de la succinilcolina, pero por su baja incidencia, tardó mucho tiempo de uso clínico para ser reconocidas.

• Efectos secundarios:

- 1- Fasciculaciones: Son habituales en los adultos musculosos y menos frecuentes en los niños. Las fasciculaciones estarían relacionadas con la despolarización de los receptores colinérgicos presinápticos inducidos por la succinilcolina. Por esto los BNMND con mayor efecto presináptico como el rocuronio, tienen una mejor respuesta en la prevención de las fasciculaciones. Existe una correlación directa entre la aparición de fasciculaciones y la incidencia de dolores musculares postoperatorios²⁷, y el aumento de presión intragástrica.²⁸ Aunque son un índice del inicio de acción de la droga, es conveniente evitarlas, y para ello se ha recomendado diversas técnicas:

Precurarización: Se usa una dosis subparalizante del relajante no despolarizante que se va a usar para mantener la relajación 3 minutos antes de la succinilcolina. Esta técnica habitualmente previene o atenúa las fasciculaciones pero puede producir caída de los párpados, visión borrosa e incluso, dificultad respiratoria o abolición de los reflejos de protección. No previene el aumento de presión intraocular.²⁹ Se recomienda dosis de 0,5 a 1 mg de pancuronio o vecuronio, 2,5 a 5 mg de atracurio y 0,06 mg/kg de rocuronio. El cisatracurio no tiene una buena eficacia en el bloqueo de las fasciculaciones.³⁰ Después de efectuar una precurarización se requiere una dosis mayor de succinilcolina para producir el mismo grado de bloqueo; se recomienda una dosis de intubación de 1,5 mg/kg.

Pretratamiento: El uso de pequeñas dosis de 10 mg de succinilcolina (0,2 mg/kg), antes de la administración de la dosis total también se ha descrito que previene las fasciculaciones, pero debido a la gran variabilidad de efecto que caracteriza en general a todos los relajantes musculares, puede producir un bloqueo neuromuscular y aumento de la presión intraocular en algunos pacientes.³¹

Preinducción con diazepam: el uso de 0,05 mg/kg de diazepam previene la aparición de fasciculaciones, disminuye la incidencia de dolores musculares, algunos efectos cardiovasculares de la succinilcolina y el aumento del potasio sérico en pacientes normales. Su efecto sería superior a la precurarización y el pretratamiento.³²

Aumento del tiempo de inyección: la administración más lenta de succinilcolina, disminuye la incidencia de fasciculaciones.

Otras: se ha propuesto también el pretratamiento con lidocaína, fentanil, vitamina C, propofol y dantrolene, pero los resultados no son superiores que con precurarización, y en algunos casos contradictorios.

2- Dolores Musculares (mialgias): Se producen en el postoperatorio dolores similares a los ocasionados por el ejercicio violento, especialmente en pacientes jóvenes sometidos a cirugías menores o ambulatorias. Su incidencia es variada entre el 1,5 y el 89% y la efectividad de la precurarización en su profilaxis es contradictoria en diferentes publicaciones.³³ Aunque están relacionados con la aparición de fasciculaciones, la correlación con la intensidad de las fasciculaciones, así como con los niveles de CPK y mioglobulinemia/mioglobulinuria es baja. Incluso pueden aparecer cuando no se ha usado succinilcolina.³⁴ Su incidencia también está relacionada con la movilización precoz de los enfermos. Suelen aparecer a las primeras 12 a 24 horas del postoperatorio y durar 1 ó 2 días. Se ha demostrado que el uso de propofol como agente inductor reduce significativamente las mialgias y fasciculaciones en relación al uso de tiopental.³⁵ Además de la precurarización, se ha propuesto diversas formas de prevención: disminución de la dosis de succinilcolina y pretratamiento con fenitoína, aspirina, cloruro de calcio, gluconato de calcio, sulfato de magnesio, vitamina C, clorpromazina, dantrolene, etc.

2 - Hiperkalemia: En individuos normales, la administración de succinilcolina aumenta los niveles de potasio en 0,5 mEq/L, lo que no es completamente abolido con la precurarización.³⁶ El mecanismo se debería a que la succinilcolina no actuaría sólo en la placa motora, sino en la totalidad de la membrana del músculo, por lo que se expresa especialmente en pacientes con aumento de receptores presinápticos por denervación, en que los receptores proliferan anormalmente por fuera de la unión sináptica, cubriendo las fibras musculares. Esto hace aumentar el número de canales de Ca^{++} , y por lo tanto la liberación de K^+ a través de la membrana del músculo. Así, en individuos con sección medular, accidentes vasculares recientes, distrofias musculares, miotonías, quemados, sepsis, trauma mayor y en menor grado en inmovilidad prolongada y trastornos del sistema nervioso central y periférico (encefalitis, traumatismo encéfalo-craneano, aneurismas, esclerosis múltiple, polineuropatías), el aumento del potasio tiende a alcanzar niveles de hasta 6,0 mEq/, reportándose frecuentemente arritmias y ocasionalmente paro cardíaco.³⁷ En el caso de un accidente vascular con hemiplejía o sección medular con paraplejía, el riesgo de una hiperkalemia es máximo entre la primera semana y el sexto mes, sin embargo el riesgo puede persistir por años.³⁸ En el caso de una quemadura, la hiperkalemia es proporcional a la extensión de la quemadura: comienza a las 24 horas y es máxima después de 7 a 8 días; las recomendaciones más conservadoras recomiendan evitar el uso de succinilcolina en pacientes quemados después de las primeras 24 horas y hasta 1 a 2 años después que la quemadura ha cicatrizado. En el trauma extenso, el período de contraindicación de succinilcolina aproximadamente coincide con el tiempo que requieren las células del músculo para hacerse hipersensibles a la despolarización que sigue a la denervación; es raramente visto inmediatamente después de la injuria y después de 20 días.³⁹ Una hiperkalemia de más de 5 mEq/L en el preoperatorio es también una contraindicación al uso de succinilcolina, no así en el insuficiente renal dializado que tenga niveles de potasio normal.

4 - Efectos Cardiovasculares:

- Autonómicos: La succinilcolina por su semejanza con la acetilcolina, estimula tanto los receptores colinérgicos nicotínicos como muscarínicos del nódulo sinusal, como los receptores nicotínicos de los ganglios simpáticos y parasimpáticos. No se observan otros efectos muscarínicos parasimpáticos clásicos (a nivel de intestino, vejiga, bronquios y pupilas). A nivel sinusal puede producir:
 - Bradicardia sinusal: Es el efecto predominante, derivado de una estimulación de los receptores muscarínicos cardíacos. Se ve especialmente en los niños con la primera dosis, pero aparece a menudo en una segunda dosis administrada antes de 20 minutos, tanto en niños como en adultos.⁴⁰ Puede ser prevenida con atropina y glicopirrolato y la administración más lenta de succinilcolina. Después de una segunda dosis de succinilcolina la bradicardia puede ser tan severa que ocasiona ritmos nodales, extrasistolías ventriculares e incluso asistolia. En caso de administraciones repetidas, la colina, uno de los productos de degradación de la succinilcolina, sensibilizaría al corazón y aumentaría los efectos bradicardizantes de la succinilcolina.⁴¹
 - Taquicardia: Es producto de una estimulación de los receptores nicotínicos ganglionares y de un aumento de la liberación de noradrenalina.⁴² Es la arritmia más habitual en adultos jóvenes. La aparición de taquicardia sería favorecida por una hipoxia o hipercarbia o el uso de halotano o digitálicos. En algunos pacientes es secundaria a una hiperkalemia masiva.
- Hemodinámicos: la succinilcolina puede producir un leve aumento de la presión arterial, especialmente en infusión, probablemente producto de la estimulación ganglionar. Aunque

es un leve liberador de histamina, no se describe hipotensión. Parece no tener efecto inótrope negativo.⁴³

- 5 - Aumento de la presión intragástrica: Ocurre un aumento transitorio de la presión intragástrica que depende de en parte de la intensidad de las fasciculaciones. Puede llegar hasta 40 cmH₂O, pero es de menor intensidad en los niños.⁴⁴ Sin embargo se produce un aumento concomitante de la presión del esfínter esofágico inferior, por lo que el efecto final es un aumento de la presión de barrera, lo que limita el riesgo de regurgitación y aspiración en el paciente con estómago lleno.⁴⁵ Puede ser prevenida casi completamente con una precurarización.⁴⁶
- 6 - Aumento de la presión intraocular: La succinilcolina produce un prolongado aumento de la presión intraocular, que comienza 1 minuto después de su administración y tiene de 5 a 7 minutos de duración, mucho mayor que la duración de las fasciculaciones. Alcanza niveles de 5 a 10 mmHg y no es abolido totalmente por la precurarización. La causa de este aumento de presión no es clara. Por mucho tiempo se atribuyó a la contractura de los músculos extraoculares, que producirían una compresión extrínseca del globo macular, sin embargo se demostró que el aumento de presión también ocurría cuando los músculos se desinsertaban.⁴⁷ En su prevención se ha utilizado tratamiento previo con acetazolamida, lidocaína, bloqueadores beta adrenérgicos, diazepam y nifedipino, pero el mejor rendimiento se logra con precurarización. Aunque todas estas técnicas atenúan el aumento de la presión intraocular, ninguna lo previene completamente. Aunque teóricamente el aumento de la presión intraocular podría empeorar las lesiones de un ojo abierto, no se ha asociado este hecho con un daño adicional y hay publicaciones que obtienen resultados satisfactorios con uso de succinilcolina y precurarización en heridas perforantes oculares.⁴⁸ Algunos siguen considerando contraindicada la succinilcolina en las heridas perforantes oculares, pero de ser así, la técnica de inducción elegida debe ser muy bien pensada especialmente si se asocia a estómago lleno, teniendo en cuenta que la laringoscopia e intubación en un paciente mal anestesiado o mal relajado causa aún mayores aumentos de la presión intraocular. Es una de las circunstancias en las cuales podría tener indicación una inducción en secuencia rápida con rocuronio.
- 7- Aumento de la presión intracraneana: En animales de experimentación con cerebros sanos se ha demostrado un pequeño y transitorio aumento de la presión intracraneana, probablemente por aumento del flujo sanguíneo cerebral.⁴⁹ Se supone que esto ocurre también en seres humanos, especialmente en pacientes con hipertensión intracraneana preexistente. Una hiperventilación y profundización previa de la anestesia pueden prevenir su aparición. Debe hacerse un análisis del balance costo-beneficio del uso de otras drogas, pues la succinilcolina ha demostrado ser superior en prevenir los aumentos de presión intracraneana producidos por la aspiración traqueal. Parece prudente no usarla en pacientes que ya tienen hipertensión intracraneana o en los que dicho aumento pueda producir algún daño. Es preferible realizar la aspiración traqueobronqueal de pacientes neuroquirúrgicos en ventilación mecánica con bloqueo profundo de un BNMND.
- 8 – Hay muchos reportes de reacciones anafilácticas y anafilactoídeas después de la administración de succinilcolina. En Francia representa el 43% de los accidentes anafilácticos relacionados con los relajantes musculares y el 28% de todas las reacciones anafilácticas en anestesia, a pesar de que su utilización es sólo del 10% en relación al resto de los BNM.⁵⁰ La incidencia de reacciones anafilácticas es de 1 en 6.000 anestias, y de reacciones anafilactoídeas de 1 en 3.500. Estos accidentes son mucho más frecuentes en mujeres y han sido observados en pacientes que nunca habían recibido succinilcolina anteriormente, por lo que se presume que algunos cosméticos o alimentos que contienen amonio cuaternario, pueden ser la causa de una sensibilización cruzada anterior.⁵¹ Existe antecedente de atopia en un tercio de los pacientes, y alergia cruzada con relajantes no despolarizantes en el 80% de los casos.⁵²

- **Complicaciones:**

- 1 - Prolongación del bloqueo neuromuscular: Actualmente se sabe que puede ocurrir prolongación del bloqueo en sujetos normales que reciben una sobredosis de succinilcolina, en sujetos con concentraciones de CP disminuida, con CP inhibida, o con CP atípica. El uso rutinario de estimulador de nervio periférico permite el diagnóstico después de una sola dosis de succinilcolina. Siempre debe esperarse el comienzo de la recuperación espontánea antes de iniciar una segunda dosis o de utilizar un BNMND para mantener la relajación muscular. El tratamiento aceptado es la ventilación mecánica hasta que se revierta lentamente el problema. El uso de plasma fresco, recomendado en la era pre-

SIDA, aunque mejora la reversión, puede producir complicaciones graves, inherentes a la transfusión. Se ha usado la CP humana CP purificada, pero tiene un alto costo y beneficio relativo.⁵³ La presencia de CP atípica no es de por sí una contraindicación al uso de succinilcolina: en tal caso se recomienda el uso obligado de estimulador de nervio periférico y dosis tan pequeñas como 0,05 a 0,1 mg/kg.

- 2 - Bloqueo en fase II: Debe sospecharse en pacientes normales en que se ha usado succinilcolina en dosis altas, o en pacientes con CP atípica en los que se ha usado dosis habituales. Se define como la aparición después del uso de succinilcolina de una relación $T_4/T_1 \leq 0,5$ cuando T_1 está recuperado 90% o más, o la aparición de una relación $T_4/T_1 < 0,7$, después de 10 minutos de recuperación espontánea. Una facilitación post-tetánica con una respuesta por lo menos tres veces mayor que la respuesta pretetánica, tiene también valor diagnóstico. Las dosis de succinilcolina para producir el bloqueo en fase II, varían entre 2 mg/kg en 30 minutos, hasta 13 mg/kg en bolo durante 130 minutos, o infusiones de 60 a 90 minutos según las diferentes publicaciones. El uso de dosis menores de 2 mg/kg es poco probable que produzca signos de bloqueo en fase II. El uso de dosis repetidas así como su uso en infusión tiene más posibilidades de producir taquifilaxia y bloqueo en fase II. En términos generales, si los agentes anestésicos utilizados son narcóticos, se requieren mayores dosis que si son halogenados, y las diferencias entre éstos son poco significativas o contradictorias en las distintas publicaciones. La duración del bloqueo en fase II es muy variable de un paciente a otro y depende de la dosis y la duración de la administración. El bloqueo en fase II es rápidamente reversible con anticolinesterásicos en pacientes con CP normal y parcialmente en pacientes con CP atípica. El uso de edrofonio puede revertir el bloqueo en fase II cuando la relación T_4/T_1 es $< 0,4$ y con neostigmina incluso cuando la relación T_4/T_1 es $> 0,4$. En la práctica clínica se recomienda el uso de anticolinesterásicos sólo cuando el diagnóstico de bloqueo en fase II se puede confirmar con algún sistema de registro, y se desaconseja en los casos causados por déficit congénito de CP. En todo caso tiene una recuperación espontánea más rápida que el pancuronio.
- 3 - Aumento de los niveles de CPK y mioglobina plasmáticos: se observa especialmente en niños mayores de un año y raramente en adultos y niños menores, especialmente cuando se usan agentes inhalatorios. Puede disminuir su incidencia y gravedad con precurarización. Lo más probable es que se trate de un cuadro de intensidad intermedia de hipertermia maligna.
- 4 - Hipertermia Maligna: La succinilcolina es uno de los agentes desencadenantes de hipertermia maligna más comunes, y está presente en la mayoría de los cuadros más floridos.⁵⁴ La probabilidad de aparición de hipertermia maligna es mayor cuando se administra succinilcolina después de iniciada la inhalación de un halogenado. El cuadro clínico sin embargo está descrito mucho antes del uso en clínica de la succinilcolina. Su mortalidad y morbilidad varía en función de la intensidad de la crisis, la rapidez del diagnóstico y el inicio del tratamiento. Su incidencia es de alrededor de 1 en 15.000 anestesiados en niños y 1 en 50.000 a 100.000 anestesiados en adultos, pero aumenta a 1 en 4.200 anestesiados cuando se consideran sólo aquellas en que se ha usado anestésicos halogenados y succinilcolina. Aunque esta incidencia es sumamente baja, y por estadística un anestesista no está involucrado con más de un caso en su vida profesional, se justifica tenerla presente y evitar el uso indiscriminado de succinilcolina. En algunos pacientes, especialmente en niños, la succinilcolina puede producir un cuadro de contractura de los músculos maséters. La incidencia del espasmo de los maséters varía entre 0,1 y 3%, y aumenta cuando se usa halotano y en cirugía de estrabismo.⁵⁵ Este signo clínico ha sido considerado como precursor de hipertermia maligna, pues su incidencia es mucho mayor en este grupo que en la población general. La incidencia de hipertermia maligna en niños con contractura de maséters se reportó primitivamente en un 1%,⁵⁶ sin embargo utilizando biopsia muscular, se ha demostrado una incidencia de hasta el 59%.⁵⁷ En estos casos es recomendable la suspensión de la cirugía si se trata de una operación electiva y el estudio de susceptibilidad a hipertermia maligna. En operaciones de urgencia, debe continuarse la anestesia con agentes seguros (no desencadenantes), y debe vigilarse estrechamente la aparición de otros signos.
- 4 - Se ha reportado edema pulmonar, especialmente en niños, pero su mecanismo de acción y el rol etiológico de la succinilcolina no se ha determinado.
- 5 - En pacientes portadores de enfermedades neuromusculares como la distrofia muscular de Duchenne, de Becker y otras miopatías inespecíficas, que pudieran ser asintomáticas, puede producir un cuadro clínico similar a la hipertermia maligna, caracterizado por diferentes grados de hiperkalemia, taquicardia o fibrilación ventricular, hipertermia, contractura muscular y rabdomiolisis, que puede terminar en asistolia.⁵⁸

6 - En pacientes con miotonía, puede producir contracción muscular sostenida, causando trismos y rigidez de la musculatura respiratoria.⁵⁹

Indicaciones.

La principal indicación clínica para usar un BNM de tiempo de inicio corto es la inducción en secuencia rápida en pacientes con estómago lleno real (falta de ayuno) o virtual (embarazo, hernia hiatal, trauma, etc). El rocuronio es el BNMND de elección cuando la succinilcolina está contraindicada en la inducción en secuencia rápida. En todas las otras indicaciones, la succinilcolina compite con BNMND tan efectivos pero más seguros y menos controvertidos, por lo que en la mayoría de los casos no hay argumentos para su uso rutinario. Su rol en intervenciones de muy corta duración como endoscopías, reducción de fracturas, luxaciones, etc., es discutible. Tiene aplicaciones vigentes en la terapia electroconvulsiva. Sigue siendo el BNM de elección en anestesia general para cesáreas. Su uso pediátrico está restringido a la urgencia.

Está formalmente contraindicada en:

- antecedentes de alergia a succinilcolina o alergia cruzada a otros BNM
- antecedentes familiares o personales de hipertermia maligna
- todos los cuadros en que se ha podido determinar un aumento de riesgo de padecer hipertermia maligna, aunque en algunos casos la asociación no esté bien establecida: distrofia muscular de Duchenne, distrofia muscular de Becker, enfermedad del núcleo central, síndrome de King-Denborough, síndrome de muerte súbita del lactante, osteogénesis imperfecta y miotonía congénita entre otras.
- hiperkalemias
- pacientes con aumento de receptores presinápticos por denervación (dependiendo del tiempo de ocurrido el fenómeno)
- déficit congénito de CP: homocigotos para el gen atípico y heterocigotos para el gen silente y atípico
- miopatías, enfermedad de Steinert

Está parcialmente contraindicada en:

- heridas perforantes oculares
- hipertensión intracraneana
- alteraciones de la actividad de la colinesterasa (disminuida o inhibida): tratamiento con ecotiopato
- miastenia gravis

• Intubación con estómago lleno:

Aunque se ha pretendido que varios BNMND que están en uso clínico o en fase de investigación, sustituirán a la succinilcolina también en esta indicación, el hecho es que esto aún no ha ocurrido y el abandono definitivo de la succinilcolina debe ser postergado por algún tiempo. Aún existe la necesidad de un fármaco con el perfil clínico de la succinilcolina, pero menos efectos colaterales indeseados.

La meta de los últimos años ha sido producir compuestos con rápido inicio de acción y corta duración, por lo que se ha hecho varias modificaciones químicas a la molécula de vecuronio, obteniéndose primero el bromuro de rocuronio, un BNM muscular con un perfil de duración y recuperación similar a los relajantes de acción intermedia, pero con un inicio de acción más corto, y luego el rapacuronio, que combina las atractivas características de rápido inicio de acción y corta a intermedia duración de acción.

Ambas drogas han sido ampliamente comparadas con la succinilcolina que es el estándar de los BNM en relación al tiempo de inicio de acción. El rapacuronio fue introducido en Estados Unidos, y rápidamente sacado del mercado por producir una alta incidencia de broncoespasmo severo, alguno casos de muy difícil resolución, lo que lo hacía incompatible con su uso clínico habitual: se estaba cambiando eventos graves pero rarísimos desencadenados por la succinilcolina (hipertermia maligna), por eventos igualmente graves pero de una incidencia mucho mayor con el rapacuronio (broncoespasmo severo).^{60,61,62}

Aunque se ha acumulado bastante literatura que compara favorablemente el rocuronio con la succinilcolina en situaciones electivas o simulando una inducción en secuencia rápida, que indica que el rocuronio puede ser apropiado en inducciones en secuencia rápida, este hecho debe ser confirmado en situaciones de urgencia. Sin embargo, un estudio comparativo evaluando el riesgo de aspiración, por la baja incidencia de la complicación, tendría que comprender varios miles de casos; hasta que esto no ocurra, el rocuronio es la droga de elección en situaciones que requieren de inducción rápida sólo cuando está contraindicada la succinilcolina (susceptibles a hipertermia, herida perforante ocular, no metabolizadores, etc.).

El rocuronio produce condiciones satisfactorias de intubación en 30 segundos después que la succinilcolina y tiene un tiempo de duración intermedio, lo que puede ser un inconveniente cuando hay que aislar la vía aérea lo más rápido posible. Además el rocuronio tiene un mayor rango de efecto que la succinilcolina, haciendo que la succinilcolina sea una droga más predecible.⁶³ Algunos investigadores plantean que no hay diferencias entre las condiciones de intubación producidas por la succinilcolina y el rocuronio, especialmente cuando se ha usado previamente al inductor (timing).

Pacientes bien anestesiados y con estómago vacío, pueden ser perfectamente intubados con un bloqueo muscular parcial, sin embargo la seguridad de esta práctica no ha sido confirmada en pacientes con estómago lleno. En tales circunstancias, el cricoides y el cuello son más difíciles de manipular. La parálisis precoz de los músculos laríngeos puede ser un arma de doble filo, pues deja la vía aérea más precozmente expuesta a la aspiración, en la medida que el paciente haga fuerza y vomite. Es así como la meta final para una intubación rápida, donde sí verdaderamente importa el tiempo de inicio, es una relajación rápida y completa.

Fue la descripción de Foldes en su primer trabajo sobre la droga, la que marcó el punto de referencia. Es así como “menos de un minuto” ha sido el criterio estándar de rápido inicio de acción desde 1952.⁵ Quizá el parámetro 1 minuto deba ser reevaluado, debido a que con rocuronio se obtienen intubaciones igualmente seguras a los 90 segundos, pero en la medida que no haya publicaciones que lo demuestren en situaciones de urgencia, la succinilcolina seguirá usándose. Debe hacerse un análisis costo beneficio de las ventajas de aislar la tráquea 30 segundos antes con la succinilcolina y todos sus potenciales efectos secundarios, o 30 segundos después con una droga carente de toda complicación.

La succinilcolina sigue siendo el BNM de elección en inducciones en secuencia rápida y en el manejo de la vía aérea en situaciones de emergencia especialmente en adultos o si se anticipa una intubación difícil. En este último caso el tiempo de inicio de acción no es tan importante, pero se requiere un bloqueo neuromuscular profundo, del que pueda recuperarse rápidamente si fracasan los intentos de intubación. La indicación en niños tiene controversias y se reservan a casos de emergencia. El rocuronio es la primera elección ante cualquier contraindicación de la succinilcolina.

- **Mantenimiento de la relajación:**

El mantenimiento de la relajación después de una intubación con succinilcolina en intervenciones de mediana a larga duración, se hace habitualmente con bloqueadores no despolarizantes, a una dosis menor que la habitual. Es recomendable esperar hasta que haya algún grado de recuperación después del bloqueo con succinilcolina, antes de administrar un bloqueador no despolarizante, para asegurarse de que no haya una prolongación del bloqueo por razones metabólicas (no metabolizadores de succinilcolina). El efecto del BNMND siempre es mayor que si no se hubiera usado succinilcolina.

La succinilcolina en infusión ha caído en desuso debido a la gran incidencia de complicaciones como arritmias o bloqueo en fase II, sobre todo con la aparición de agentes no despolarizante de duración intermedia o corta, que pueden ser usados en infusión en forma segura. Al igual que en bolo, la respuesta individual a la infusión de succinilcolina es muy amplia. Las dosis aproximadas para mantener un bloqueo de un 90% varían entre 2 y 15 mg/kg/h.

Es muy tentador el uso de succinilcolina en la presencia de un bloqueo residual no despolarizante, por ejemplo, en el cierre peritoneal. Sin embargo, una pequeña dosis de succinilcolina en tales casos puede antagonizar completamente el efecto no despolarizante, o producir un bloqueo despolarizante, dependiendo del grado de bloqueo residual. Si se ha administrado un anticolinesterásico, el efecto de la succinilcolina puede ser prolongado. Todo esto hace que lo mejor sea evitar esta situación.

- **Terapia electroconvulsiva:**

La succinilcolina sigue siendo usada para controlar la actividad muscular durante la terapia electroconvulsiva.⁶⁴ Su corta duración la hace especialmente conveniente para este propósito, eliminando casi completamente la posibilidad de fracturas óseas durante la convulsión. Sin embargo se ha descrito también en estos casos las complicaciones que caracterizan a la succinilcolina, inclusive paros cardíacos, lo que es especialmente grave porque el procedimiento no siempre se realiza con la monitorización adecuada o en las confortables circunstancias de un pabellón de operaciones.

La duración de acción del mivacurio no es lo suficientemente corta como para reemplazar a la succinilcolina en esta indicación, salvo en los casos en que está contraindicada, debido a la premura de tiempo con la que se realizan estos procedimientos. No es infrecuente que en hospitales psiquiátricos se realicen 10 o 12 electroshocks en una mañana.

- **Uso obstétrico:**

Por diferentes razones, las pacientes embarazadas, y especialmente aquéllas en trabajo de parto, tienen un retardo del vaciamiento gástrico y deben ser consideradas con estómago lleno en el momento de la inducción de la anestesia. En estas pacientes está indicada una inducción en secuencia rápida, con presión transcricoidea (Maniobra de Sellick) y un relajante de corto inicio de acción y corta duración.

La succinilcolina proporciona rápidamente buenas condiciones de intubación y tiene mínimos efectos sobre el recién nacido.⁶⁵ Debe tenerse presente que la paciente embarazada tiene un 25 a 30% de disminución de la actividad de la CP, que habitualmente no se expresa clínicamente, pero que puede prolongar el bloqueo la primera semana después del parto.⁶⁶

La indicación de succinilcolina en la operación cesárea, por tratarse de pacientes con mayor incidencia de regurgitación y aspiración, con mayor posibilidad de intubación difícil no es discutida por nadie. Este grupo de pacientes deberá esperar la incorporación de un relajante no despolarizante con corto inicio y duración de acción, para poder desplazar a la succinilcolina: el intento de introducción forzada del rapacuronio no logró su objetivo, aunque en este grupo de pacientes hubiera tenido especial aplicación, ya que los efectos inconvenientes de este relajante fueron descritos sólo en niños. En el caso de intubación imposible, el uso de succinilcolina permite además, si la indicación de la cesárea no es urgente, despertar a la madre y realizar posteriormente una intubación vigil con fibrobroncoscopio o un bloqueo regional.

Las pacientes embarazadas hipertensas suelen recibir sulfato de magnesio, que puede potenciar el bloqueo de los BNMND, pero que no interfiere con la corta duración y corto inicio de acción de la succinilcolina.⁶⁷

- **Uso pediátrico:**

Desde el punto de vista teórico, puesto que los niños tienen proporcionalmente menos masa muscular que los adultos, y menos concentración de CP que los adultos, podría esperarse que fueran más susceptibles que los adultos a la succinilcolina.⁶⁸

En la práctica sin embargo ocurre lo contrario, describiéndose cierta resistencia de los niños a la succinilcolina. Varias publicaciones que estudiaron este hecho, demostraron que aunque la profundidad del bloqueo no puede correlacionarse con la edad, el tiempo de recuperación es más rápido en los niños.⁶⁹ La vida media de eliminación es de 1,7 a 1,8 minutos, comparada con 3,5 minutos en el adulto. Esta eventual resistencia es en realidad un artefacto, puesto que la diferencia entre niños y adultos desaparece si la dosis administrada se calcula en base a la superficie corporal y no al peso corporal (mg/m² en vez de mg/kg).^{70,71} La causa de esto puede radicar en el hecho de que el volumen sanguíneo y el volumen de líquido extracelular se correlacionan en forma más estable con la superficie corporal que con el peso.

La dosis DE₉₀ con anestesia balanceada es de 0,517 mg/kg en recién nacidos, 0,608 mg/kg en niños menores de 1 año y 0,352 mg/kg en niños mayores de 1 año.⁷² En condiciones similares, la DE₉₀ en los adultos es de 0,290 mg/kg, y disminuye alrededor de un 30% con agentes anestésicos inhalatorios, sin embargo, debido a las condiciones habituales de la inducción anestésica, esta potenciación no se

manifiesta clínicamente.⁷³ La dosis recomendada para todos los grupos en base a superficie corporal, es de 40 mg/m².⁷⁴

La administración endovenosa se traduce rápidamente en la aparición de fasciculaciones, cuya intensidad es influenciada por la dosis y la cantidad de masa muscular. Una dosis de 1 mg/kg produce una completa desaparición de la respuesta al estímulo único, con características de bloqueo en fase I y excelentes condiciones de intubación alrededor de los 60 segundos. Este tiempo de inicio de acción puede aumentar si hay efecto de relajante no despolarizante, ya sea que se haya usado como precurarización o sea por el efecto residual de una dosis paralizante. Cuando se usa precurarización o en los recién nacidos, se recomiendan dosis de intubación de succinilcolina de 1,5 mg/kg y 2 mg/kg respectivamente.

En situaciones de urgencia puede ser administrada en forma intramuscular, cuando no hay acceso venoso, en dosis de 4 mg/kg, para facilitar el control de la vía aérea. El bloqueo máximo se obtiene a los 3 a 4 minutos, pero el si hay laringoespasmo, cede en 30 segundos, recuperándose el bloqueo en 19 a 23 minutos.⁷⁵

Debido a la alta incidencia de complicaciones serias, muchos clínicos y la mayoría de los investigadores ha fomentado evitar o incluso suprimir su uso en la práctica anestésica pediátrica.⁷⁶ La FDA ha exigido que el fabricante indique en la etiqueta explícitamente que la succinilcolina sea reservada en niños y adolescentes, sólo a situaciones que requieran un manejo de la vía aérea de emergencia (laringoespasmo, vía aérea difícil, inducción en secuencia rápida, uso intramuscular en caso de vena inaccesible), pues puede no haber signos o síntomas que alerten sobre su peligro.^{77,78}

Bibliografía.

- ¹ Hunt R, Taveau M. On the physiological action of cf certain choline derivatives and new methods for detecting cholin. *Br Med J* 1906;2:1788.
- ² Bovet D, Bovet-Nitti F, Guarino S, Longo VG, Marotta M. Proprieta farmachodinamiche di alcuni derivati della succinilcolina dotati di azioni curarica. *Rend Inst Sup Sanita (Roma)* 1949;12:106.
- ³ Phillips AP Synthetic curare-like substitutes from aliphatic dicarboxylic acid amino-ethyl esters. *J Am Chem Soc* 1949;71:3264.
- ⁴ Brücke H, Ginzl KH, Klupp H, Pfaffenschlager F, Werner G. Bis-cholinester von Dicarbonsäuren als Muskelrelaxantien in der Narkose. *Wien Klin Wochenschr* 1951;63:464.
- ⁵ Foldes FF, McNall PG, Borrego-Hinojosa JM. Succinylcholine : A new approach to muscular relaxation in anesthesiology. *New Eng J Med* 1952;247:596.
- ⁶ Durant NN, Katz RL. Suxamethonium. *Br J Anaesth* 1982;54:195.
- ⁷ Geldner G, Fuchs-Buder T, Hofmockel R et al. Anwendung von Muskelrelaxanzien zur Routineeinleitung in Deutschland. *Anaesthesist*. 2003;52:435.
- ⁸ Jenden DJ. The effect of drugs upon neuromuscular transmission in the isolated guinea pig diaphragm. *J Pharmacol Exp Ther* 1955;114:398.
- ⁹ Churchill-Davidson HC, Christie TH, Wise RP. Dual neuromuscular block in man. *Anesthesiology* 1960;21:144.
- ¹⁰ Donati F, Bevan DR. Long-term succinylcholine infusion during isoflurane anesthesia. *Anesthesiology* 1983;58:6.
- ¹¹ Goudsouzian NG, Liu LMP. The neuromuscular response of infants to a continuous infusion of succinylcholine. *Anesthesiology* 1984;60:97.
- ¹² Lee C. Succinylcholine: its past, present and future. En: *Muscle Relaxants: Basic and clinical aspects*. RL Katz, ed. Grune & Stratton Orlando, Florida 1985.
- ¹³ Gissen AJ, Nastuk WL. Succinylcholine and decamethonium: comparison of depolarizing and desensitization. *Anesthesiology* 1970;33:611.
- ¹⁴ Galindo A. Depolarizing neuromuscular block. *J Pharmacol Exp Ther* 1971;178:339.
- ¹⁵ Torda TA, Graham GG, Warwick NR, Donohue P. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of suxamethonium. *Anaesth Intensive Care*. 1997 Jun;25(3):272.
- ¹⁶ Litwiler RW. Succinylcholine hydrolysis: a review. *Anesthesiology* 1969;31:356.
- ¹⁷ Lee C. Suxamethonium up-date. *Current Opinion In Anesthesiology* 1993;6:704.
- ¹⁸ Carrasco MS, Rojas A, Rosales C, Argumedo M. Colinesterasas plasmáticas. En: *Relajantes musculares en anestesia y terapia intensiva*. Álvarez JA, González F y Bustamante R, eds. Editorial Libro del Año. Madrid 2000: 215.
- ¹⁹ Viby-Mogensen J. Correlation of succinylcholine duration of action with plasma cholinesterase activity in subjects with genotypically normal enzyme. *Anesthesiology* 1980;53:517.
- ²⁰ Katz RL, Wolff CC, Papper EM. The non-depolarizing neuromuscular blocking action of suxamethonium in man. *Anesthesiology* 1963;24:784.
- ²¹ Blitt CD, Petty WC, Alberstern EE, Wright BJ. Correlation of plasma cholinesterase activity and duration of action of succinylcholine during pregnancy. *Anesth Analg (Cleve)* 1977;56:78.
- ²² Kalow W, Genest A. A method for the detection of atypical forms of human cholinesterase: determination of dibucaine numbers. *Can J Biochem* 1957;35:339.
- ²³ Whittaker M. Plasma cholinesterase variants and the anaesthetist. *Anaesthesia*. 1980;35:174.
- ²⁴ Carrasco MS, Martín ML. Apnea succinilcolínica. *Rev Esp Anestesiol Reanim* 1990;37:464.
- ²⁵ Meistelman C, Plaud B, Donati F. Neuromuscular effects of succinylcholine on the vocal cords and adductor pollicis muscles. *Anesth Analg* 1991;73:278.
- ²⁶ Sugai N, Gughes R, Payne JP. The skeletal muscle response to repeated administration of suxamethonium and its interaction with edrophonium in anaesthetized man. *Br J Clin Pharmacol* 1975;2:487.
- ²⁷ Collier C Suxamethonium pains and fasciculations. *Proc R Soc Med* 1975;68:105.
- ²⁸ Miller RD, Way WL. Inhibition of succinylcholine intragastric pressure by non-depolarizing muscle relaxants and lidocaine. *Anesthesiology* 1971;34:185.

- ²⁹ Meyers EF, Kuprin T, Jonson M, Zink H. Failure of non-depolarizing neuromuscular blockers to inhibit succinylcholine-induced increased intraocular pressure; a controlled study. *Anesthesiology* 1978;48:149.
- ³⁰ True CA, Carter PJ. A comparison of tubocurarine, rocuronium, and cisatracurium in the prevention and reduction of succinylcholine-induced muscle fasciculations. *AANA J*. 2003 Feb;71(1):23.
- ³¹ Baraka A. Self-taming of succinylcholine-induced fasciculations. *Anesthesiology* 1977;46:292.
- ³² Fahmy NR, Malek NS, Lappas DG. Diazepam prevents some adverse effects of succinylcholine. *Clin Pharmacol Ther* 1979;26:395.
- ³³ Meistelman C. Update on neuromuscular pharmacology. *Current Opinion in Anaesthesiology* 2001;14:399.
- ³⁴ Brodsky JB, Ehrenwerth J. Postoperative muscle pains and suxamethonium. *Br J Anaesth* 1980;52:215.
- ³⁵ Karamaz A, Kaya S, Turhanoglu S, Ozyilmaz MA. Effects of high-dose propofol on succinylcholine-induced fasciculations and myalgia. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2003;47(2):180.
- ³⁶ Paton WDM. The effects of muscle relaxants other than muscle relaxation. *Anesthesiology* 1959;20:453.
- ³⁷ Scanner PJ, Brown RL, Kirksey TD, Gunther RC et al. Succinylcholine-induced hyperkalemia in burned patients-1. *Anaesth Analg (Cleve)* 1969;48:764.
- ³⁸ Martyn JA, White DA, Gronert GA et al. Up-and-down regulation of skeletal muscle acetylcholine receptors. Effects on neuromuscular blockers. *Anesthesiology* 1992;76:822.
- ³⁹ Kopriva C, Ratliff J, Fletcher JR, Van Tassel P et al. Serum potassium changes after succinylcholine in patients with acute massive muscle trauma. *Anesthesiology* 1971;32:246.
- ⁴⁰ Lupprian KG, Churchill-Davidson HC. Effect of suxamethonium on cardiac rhythm. *Br Med J* 1960;2:1774.
- ⁴¹ Schoenstadt DA, Whitcher CE. Observation on the mechanism of succinylcholine-induced arrhythmias. *Anesthesiology* 1963;24:358.
- ⁴² Galindo AHF, Davis TB: Succinylcholine and cardiac excitability. *Anesthesiology* 1962;23:32.
- ⁴³ Graf K, Ström G, Wahlin A. Circulatory effects of succinylcholine in man. *Acta Anaesthesiol Scand* 1963;Suppl.XIV:1.
- ⁴⁴ Salem MR, Wong AY, Lin YH. The effect of suxamethonium on the intragastric pressure in infants and children. *Br J Anaesth* 1972;44:166.
- ⁴⁵ Smith G, Dailling R, Williams TI. Gastro-oesophageal pressure gradient changes produced by induction of anaesthesia and suxamethonium. *Br J Anaesth* 1978;50:1137.
- ⁴⁶ Miller RD, Way WL. Inhibition on succinylcholine-induced increased intragastric pressure by non depolarizing muscle relaxants and lidocaine. *Anesthesiology* 1971;34:185.
- ⁴⁷ Nelly RE, Dinner M, Turner LS, Haik B et al. Succinylcholine increases intraocular pressure in the human eye with the extraocular muscles detached. *Anesthesiology* 1993;79:984.
- ⁴⁸ Libonati MM, Leía JJ, Ellison N. The use of succinylcholine in open eye surgery. *Anesthesiology*. 1985;62:637.
- ⁴⁹ Lanier WL, Iazzo PA, Milde JH. The effects of intravenous succinylcholine on cerebral function and muscle afferent activity following complete ischemia in halothane-anesthetized dogs. *Anesthesiology* 1990;73:485.
- ⁵⁰ Laxenaire MC. Epidemiologie des reactions anaphylactoides peranesthesiques. Quatrieme enquete multicentrique (juillet 1994-decembre 1996) Le Groupe d'Etudes des Reactions Anaphylactoides Peranesthesiques. *Ann Fr Anesth Reanim* 1999;18:796-809.
- ⁵¹ Moneret-Vautrin DA, Guéant JL, Kamel L et al. Anaphylaxis to muscle relaxants : cross sensitivity studied by radioimmuneassays compared to intradermal tests in 34 cases. *J Allergy Clin Immunol* 1988;82:745.
- ⁵² Laxenaire MC. Substances responsables des chocs anaphylactiques peranesthesiques. Troisieme enquete multicentrique francaise (1992-94). *Ann Fr Anesth Reanim* 1996;15:1211.
- ⁵³ Naguib M, El-Gammal M, Daoud W et al. Human plasma cholinesterase for antagonism of prolonged mivacurium-induced neuromuscular blockade. *Anesthesiology* 1995;82:1288.
- ⁵⁴ Brito BA. Malignant hyperthermia. *Can Anaesth Soc J*. 1985;32(6):666.
- ⁵⁵ Carroll JB. Increased incidence of masseter spasm in children with strabismus anesthetized with halothane and succinylcholine. *Anesthesiology* 1987;67:559.
- ⁵⁶ Schwartz L, Rockoff MA, Koka BV. Masseter spasm with anesthesia: Incidence and implications. *Anesthesiology* 1984;61:772.
- ⁵⁷ O'Flynn RP, Shutack JG, Rosenberg H, Fletcher JE. Masseter muscle rigidity and malignant hyperthermia susceptibility in pediatric patients: An update on management and diagnosis. *Anesthesiology* 1994;80:1228.
- ⁵⁸ Rosenberg H, Gronert GA. Intractable cardiac arrest in children given succinylcholine. *Anesthesiology* 1992;77:1054.
- ⁵⁹ Aldridge LM. Anaesthetic problems in myotonic dystrophy: a case report and review of the Aberdeen experience comprising 48 general anaesthetics in a further 16 patients. *Br J Anaesth* 1985;57:1119.
- ⁶⁰ Meakin GH, Pronske EH, Lermann J, Orr R, Joffe E, Savarese A, Lynn A: Bronchospasm after rocuronium in infants and children. *Anesthesiology* 2001;94:925.
- ⁶¹ Naguib M: How serious is the bronchospasm induced by rapacurium? *Anesthesiology* 2001;94:924.
- ⁶² Kron SS: Severe bronchospasm and desaturation in a child, associated with rapacurium. *Anesthesiology* 2001;94:923.
- ⁶³ Wierda JMKH, van den Broek L, Proost JH et al. Time course of action and endotracheal intubating conditions of Org 9487, a new short-acting steroidal muscle relaxant; a comparison with succinylcholine. *Anesth Analg* 1993;77:579.
- ⁶⁴ Karis JH. Use of muscle relaxants outside the operating room. In: *Muscle Relaxants*. RL Katz, ed. Excerpta Medica, New York 1975;335.
- ⁶⁵ Baraka A, Yazigi A. Neuromuscular interaction of magnesium with succinylcholine vecuronium. Sequence in the eclamptic parturient. *Anesthesiology* 1987;67:806.
- ⁶⁶ Davis P, Lamdy M. Suxamethonium and mivacurium sensitivity from pregnancy-induced plasma cholinesterase deficiency. *Anaesthesia* 1998;53:1109.
- ⁶⁷ Baraka A, Yazigi A. Neuromuscular interaction of magnesium with succinylcholine vecuronium sequence in the eclamptic parturient. *Anesthesiology* 1987;67:806.
- ⁶⁸ Zsigmond EK, Downs JR. Plasma cholinesterase activity in newborns and infants. *Can Anaesth Soc J* 1971;18:278.
- ⁶⁹ Nightingale DA, Glass AG, Bachman L. Neuromuscular blockade by succinylcholine in children *Anesthesiology* 1966;27:736.
- ⁷⁰ Walts LF, Dillon JB. The response of newborns to succinylcholine and d-tubocurarine. *Anesthesiology* 1969;31:35.
- ⁷¹ Cook DR, Fischer CG. Neuromuscular blocking effects of succinylcholine in infants and children. *Anesthesiology* 1975;42:662.
- ⁷² Meakin G, Mackierman EP, Morris P, Baker RD. Dose-response curves for suxamethonium in neonates, infants and children. *Br J Anaesth* 1989;62: 655.
- ⁷³ Smith CE, Donati F, Bevan DR. Dose-response curves for succinylcholine: single versus cumulative techniques. *Anesthesiology* 1988;69:338.
- ⁷⁴ Walts LF, Dillon JB. The response of newborns to succinylcholine and d-tubocurarine. *Anesthesiology*. 1969;31:35.
- ⁷⁵ Liu MPL, De Cook TH, Goudsouzian NG et al. Dose response to intramuscular succinylcholine in children. *Anesthesiology* 1981;55:599.
- ⁷⁶ Fisher DM. Neuromuscular blocking agents in paediatric anaesthesia. *Br J Anaesth* 1999;83:58.

⁷⁷ Martínez MM, Morales ME, Álvarez JA, Aguilar MD. Bloqueantes despolarizantes: succinilcolina. Colinesterasas. En: Relajantes musculares en anestesia y terapia intensiva. Álvarez JA, González F y Bustamante R, eds. Editorial Libro del Año. Madrid 2000: 261.

⁷⁸ Kent RS. Revised label regarding use of succinylcholine in children and adolescent: 1(Correspondence) *Anesthesiology* 1994;80:244.