



## Breve historia de los bloqueadores neuromusculares

### *Brief history of neuromuscular blockers*

Enrique Antonio Martínez Rodríguez,\* Adrián Palacios Chavarría,† Mariela García Bravo,§  
Mónica Acosta Ramírez,\* Itzel Daniela Pérez López,§ Marco Antonio Chávez Ramírez¶

**Citar como:** Martínez REA, Palacios CA, García BM, Acosta RM, Pérez LID, Chávez RMA. Breve historia de los bloqueadores neuromusculares. An Med ABC. 2021; 66 (3): 223-228. <https://dx.doi.org/10.35366/101672>

#### RESUMEN

Los bloqueadores neuromusculares tienen un papel importante en la anestesia actual. Aunque el efecto paralizante del curare se describe en los años 1500 con la llegada de colonos al «Nuevo Mundo», los alcaloides activos del curare se descubrieron y se usaron en la práctica clínica a principios del siglo XX. Se utilizó por primera vez con fines clínicos fuera de la anestesia. Cuando surgió la posibilidad de la producción sintética en mayores cantidades, el curare y sus muchos sucesores pasaron a formar parte de la anestesia general. Se desarrollaron y utilizaron muchos compuestos sintéticos para la práctica clínica, pertenecientes, principalmente, a los derivados esteroideos y bencilisoquinolínicos. Cada uno de ellos con la finalidad de crear el bloqueador «ideal», libre de efectos adversos, de inicio rápido, entre otras características. Prácticamente se comprenden tres periodos en la historia de estos compuestos: la era del curare (antes de 1942), la modificación química de especies naturales como succinilcolina (1942-1980) y el periodo actual (posterior a 1980) con su síntesis a partir del benzoquinonio y de aminoesteroides.

**Palabras clave:** Bloqueadores neuromusculares, curare, tubocurarina.

#### ABSTRACT

*Neuromuscular blockers play an important role in current anesthesia. Although the paralyzing effect of curare is described in the 1500 with the arrival of settlers to the «new world», the active alkaloids in curare were discovered and used in clinical practice in the early 20th century; it was first used for clinical purposes outside of anesthesia. When the possibility of synthetic production in larger quantities arose, curare and its many successors became part of general anesthesia. Many synthetic compounds were developed and used for clinical practice mainly belonging to the steroidal and benzylisoquinoline derivatives. Each of them with the purpose of creating the «ideal neuromuscular blocker» sunscreen, free of adverse effects, quick-start among other characteristics. There are practically three periods in the history of these compounds: the era of curare (before 1942), the chemical modification of natural species such as succinylcholine (1942-1980) and the actual period (after 1980) with its synthesis from the benzoquinonium and amino steroids.*

**Keywords:** Neuromuscular blockers, curare, tubocurarine.

[www.medigraphic.org.mx](http://www.medigraphic.org.mx)

\* Médico Residente de segundo año de Anestesiología.

† Anestesiología y Medicina Crítica.

§ Médico Residente de tercer año de Anestesiología.

¶ Jefe del Servicio de Anestesiología.

Correspondencia:

Dr. Enrique Antonio Martínez Rodríguez

E-mail: [enrique\\_timc@hotmail.com](mailto:enrique_timc@hotmail.com)



**Abreviaturas:**

BNM = Bloqueadores neuromusculares.

ACh = Acetilcolina.

IOT = Intubación orotraqueal.

UNM = Unión neuromuscular.

*La historia no es una narración única, sino miles de narraciones alternativas, siempre que decidimos contar una, también decidimos silenciar las otras...*

Yuval Noah

## INTRODUCCIÓN

La anestesia se realizó casi durante 100 años sin el uso de bloqueadores neuromusculares (BNM).<sup>1</sup> En cirugías intraabdominales, previo a su uso, se necesitaban niveles profundos de anestesia para provocar «inmovilidad», sin embargo, esto generó mayor morbilidad respiratoria y cardiovascular; se pensó que el uso de BNM era completamente seguro, pero haciendo alusión a la frase de Paracelso «...nada es veneno, todo es veneno, la diferencia está en la dosis...» también es importante reconocer que tiene efectos adversos dependientes de dosis, que al paso de los años fueron reconociéndose. El inicio de la «era de los BNM» tuvo tal importancia en la anestesiología como el descubrimiento del éter y el óxido nitroso y la ventilación mecánica.<sup>2</sup>

A continuación se describe una breve historia de los BNM, la cual se divide en pasado (descubrimiento del curare y sus derivados), presente (los BNM en la actual práctica médica) y futuro (desarrollo de nuevos medicamentos).

## PASADO

La historia del curare abarca alrededor de 300 años, desde la llegada de Colón y demás «conquistadores» en busca del Nuevo Mundo, las historias de muerte por flechas envenenadas, hasta el traslado de estas flechas a Europa para ser analizadas. Se relata un orden cronológico sobre el curare y sus descubrimientos.

**1516:** Pietro Martire d'Anghier redacta en su libro *De Orbe Novo* (El nuevo mundo) la muerte de soldados españoles con flechas «envenenadas» durante una exploración en Sudamérica y el Caribe.<sup>3</sup>

**1595:** Sir Walter Raleigh investiga estas flechas e identifica a la «toxina» extraída de las plantas: y la llamó *ourari*; con posible traducción de la palabra hindú *uirraery* que significa pájaro y su muerte; se intentó traducir en idioma europeo consiguiendo varias versiones como *urari*, *wouari* y al final *curare*

(Figura 1). Los ingredientes de la toxina (Figura 2) descritos fueron: *Chondrodendron tomentosum* (contiene d-tubocurarina) en Ecuador y Perú; *Strychnos toxifera* (contiene toxiferinas) en Las Guayanas. De estas toxinas se desarrollan la d-tubocurarina, metocurina, benzoquinonio, carbolonio, hexafluorenio, C-curarina y C-toxiferina, alcuronio y más tarde las bencilisoquinolinas (derivados del laudexio, este último derivado de la d-tubocurarina). Del grupo aminoesteroides como pancuronio, pipecuronio, vecuronio, rocuronio y rapacuronio son derivados de un esteroide natural llamado Malouetine, que se aísla de las raíces y corteza de *Malouetia bequaertiana* y *Malouetia schomburgkii*.<sup>4</sup>

**1648:** Margraaf utiliza por primera vez el término «curare».

**1745:** Charles Marie de La Condamine en una expedición a Ecuador describe el curare.

**1745:** Abbé Felice Fontana demostró que el curare abolía la irritabilidad de los músculos esqueléticos, siendo fatal sólo por vía parenteral.

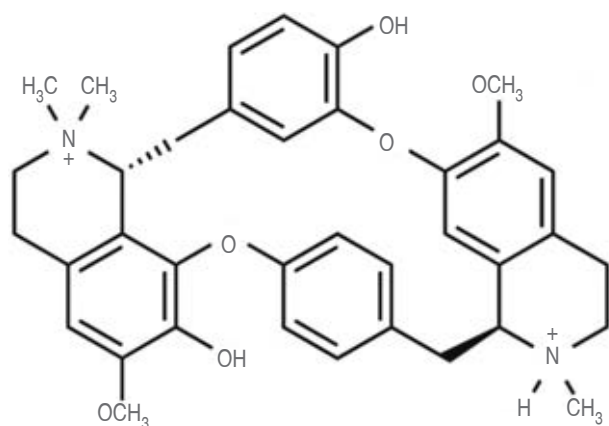
**1811:** Benjamin Brodie demuestra que los conejos paralizados con curare sobrevivían con ventilación mecánica. En sus experimentos observa que el curare no tiene afección cardíaca. Lo utiliza por primera vez en humanos en un paciente con tétanos.<sup>5</sup>

**1850:** Claude Bernard demuestra que la estimulación muscular (y no nerviosa) resultaba en contracción y a su vez el curare lo evitaba, concluyendo que tiene su efecto sobre la transmisión neuromuscular.

**1860:** Thomas Richard Fraser y Alexander Crum Brown, realizando ajustes en la estructura química



**Figura 1:** *Chondrodendron tomentosum*, perteneciente a la familia Menispermaceae, liana de la selva amazónica, alto contenido en *curare*.



**Figura 2:** Molécula de tubocurarina, el alcaloide más importante del curare, molécula dimérica bis-bencil-isoquinolina asimétrica, con dos grupos cuaternarios.

de alcaloides como la atropina, codeína, morfina y nicotina, observan que al cambiar sus átomos de nitrógeno de su forma terciaria a la cuaternaria tuvieron actividad similar al curare, siendo esto el precursor de los BNM.<sup>6</sup>

**1866:** Alfred Vulpian demuestra que el curare al ser aplicado en la placa motora producía parálisis rápida y profunda; si se aplicaba cerca del nervio motor producía un efecto menor y más lento.

**1914:** Henry Hallett Dale (Premio Nobel de Medicina en 1936) identifica a la acetilcolina (ACh) como neurotransmisor de la unión neuromuscular.<sup>7</sup>

**1918:** Arthur Lawen utiliza curare intramuscular en cirugía intraperitoneal en pacientes bajo anestesia con éter.

**1921:** Otto Loewi se dedicó al estudio del sistema nervioso autónomo; en experimentos con corazones de sapos demostró que una sustancia química estaba involucrada en transmitir la información a través de un nervio, así aísla la ACh.

**1935:** Harold King aísla la tubocurarina de una muestra de curare, describiéndola como una molécula con dos grupos de amonio cuaternario.<sup>8</sup> No es hasta 1970 cuando se identifica correctamente en monocuaternario.<sup>9</sup> Es llamado tubocurarina porque las muestras de las plantas fueron transportadas a Europa para su estudio en «tubos».<sup>10</sup>

**1938:** se observa que el uso de curare provocaba hipotensión por bloqueo ganglionar y liberación de histamina.<sup>11</sup>

**23 de enero de 1942:** Harold Griffith y Enid Johnson introducen el curare en la anestesia clínica en un paciente sometido a apendicectomía, aunque la intubación orotraqueal (IOT) y la ventilación mecánica

no eran procedimientos comunes, se utilizó para evitar depresión respiratoria, presentando buenos resultados.<sup>12</sup>

**1951:** Bovet divide los curares en dos grupos: panchycurares (alcaloides de estructura voluminosa y mecanismo de acción no despolarizante) y leptocurares (moléculas flexibles con mecanismo de acción despolarizante).

**1954:** Henry Beecher y Donald Todd, analizando estudios previos en los que se demostraron las dosis de curare, observaron que los músculos de la respiración, en especial el diafragma, perdían gran parte de su tono; debido a esto «advierten» que el curare aumentaba seis veces la mortalidad en anestesia; además, determinan que 63% de las muertes se debieron a depresión respiratoria y 37% a colapso cardiovascular;<sup>13</sup> por lo que se consensó que al utilizar un relajante el paciente debe estar bajo ventilación mecánica y se debía antagonizar la curarización residual.<sup>14</sup>

**Se describen factores que interfieren con el efecto clínico de los BNM:** los gases anestésicos potencian el curare (1943), el curare provoca broncoconstricción e hipotensión (1947), la influencia de la hipotermia (1951) y el pH sobre el curare (1954).<sup>15</sup>

**1960:** Donald H. Jenkinson demuestra la interacción competitiva del curare y la ACh en el receptor.

**1967:** William Drummond Macdonald Paton y Douglas R. Waud demuestran que se necesita el 70% de receptores de ACh ocupados para que disminuya la contracción muscular y del 95% para un bloqueo profundo, llamado margen de seguridad de la transmisión neuromuscular.<sup>16</sup>

Posterior a los experimentos y descubrimientos antes mencionados, se usó el curare de forma empírica en enfermedades que generaban contractura muscular, como tétanos y rabia, y en enfermedades convulsivas como epilepsia. Sin embargo, los resultados no fueron del todo aceptados, ya que sí disminuían la contractura, pero algunos generaban depresión respiratoria e incluso la muerte.

## PRESENTE

Hasta 1967 el curare era el BNM disponible, de seguridad ineficiente a nivel cardiovascular. Con el surgimiento de cirugías más complejas, como la cirugía cardíaca, la hipotensión que se generaba por la liberación de histamina del curare, se buscó crear un BNM con perfil más seguro desde el punto de vista hemodinámico y respiratorio. Dos conceptos falsos guiarían la búsqueda de nuevos BNM por varios años: indispensable la presencia de dos nitrógenos

cuaternarios con una distancia de 1.2-1.4 nm entre ellos y que la incorporación de ellos en una estructura rígida de anillos heterocíclicos facilitaba el bloqueo. Adquirieron importancia factores como la estereoquímica, la presencia de grupos funcionales que favorecieran el metabolismo o la degradación de la molécula, el grado de hidro- o liposolubilidad que pudieran modificar la farmacocinética (distribución y eliminación) y el diseño molecular para disminuir o suprimir los efectos secundarios.<sup>9</sup> Es así como a partir de productos naturales o totalmente sintéticos, se desarrollaron alrededor de 45 fármacos, todos ellos derivados sólo de dos grupos químicos: los esteroides y las bencilisoquinolinas.

**1851:** Hofmann AW describe que a 100 °C las sales de amonio cuaternario pueden descomponerse en un medio fuertemente alcalino (pH fisiológico) para formar una base terciaria, eliminando un radical de carbono  $\alpha$ - $\beta$ ; actualmente, en su honor, se denomina la reacción como «eliminación de Hofmann».<sup>17</sup>

**1938:** Fegler demuestra que la fisostigmina antagoniza al curare.

**1947:** Daniel Bovet (Premio Nobel de Medicina 1957) sintetiza la gallamina, un compuesto con tres nitrógenos cuaternarios, siendo el primer BNM sintético utilizado en la clínica. Sin embargo, fue poco utilizado por sus altos efectos vagolíticos.<sup>18</sup>

**1949:** se utiliza en la clínica el primer relajante despolarizante sintético: decametonio, seguido del suxametonio (succinilcolina, aunque sintetizado en 1906), pertenecientes a los llamados leptocurares. Introducido por Bovet y colaboradores, dos moléculas de ACh unidas entre sí a través de una cadena de ácido succínico, estimulando primero la unión neuromuscular (UNM), seguido de su inactivación, siendo su característica principal el tiempo de inicio de acción. Kallow (1957) describe que la duración de acción dependía de la colinesterasa plasmática. Se continuó estudiando y aparecieron los efectos adversos: bradicardia (por su actividad parasimpática en corazón),<sup>19</sup> aumento de la presión intragástrica (1962), mialgias (1954), liberación de potasio (1954) e histamina (1957).

**1949:** J. Clutton-Brock utiliza neostigmina para revertir los efectos del curare, pero causaba bradicardia severa, incluso llegando a inestabilidad hemodinámica y muerte.<sup>20</sup>

**1964:** Hewett y Savage sintetizan un aminoesteroideo, a partir de un alcaloide esteroideo de la corteza del arbusto *Malouetia bequaertiana*, con dos grupos de amonio cuaternario, utilizando un androstano esteroideo como andamiaje para dos moléculas de ACh, éste proporcionaría la separación requerida

entre los grupos cuaternarios, llamado pancuronio. Su ventaja es que no liberaba histamina, teniendo mejor margen de seguridad cardiovascular, su principal desventaja, el bloqueo muscarínico cardiaco.<sup>21</sup> A partir del anillo básico del androstano, y mediante una serie de sustituciones, especialmente a nivel de los átomos de carbono 2, 3, 16 y 17, se sintetizaron todos los otros compuestos de estructura esteroideo (vecuronio, pipecuronio, rocuronio y rapacuronio). Todos tienen dos átomos de nitrógeno cuaternario.<sup>22</sup>

**1975:** John J. Savarese y Richard J. Kitz utilizan por primera vez el término de «relajante muscular ideal» con las características de acción no despolarizante, no acumulativo, breve, de rápido inicio y recuperación, reversible por un antagonista apropiado y carecer de efectos secundarios cardiovasculares clínicamente importantes.<sup>23</sup>

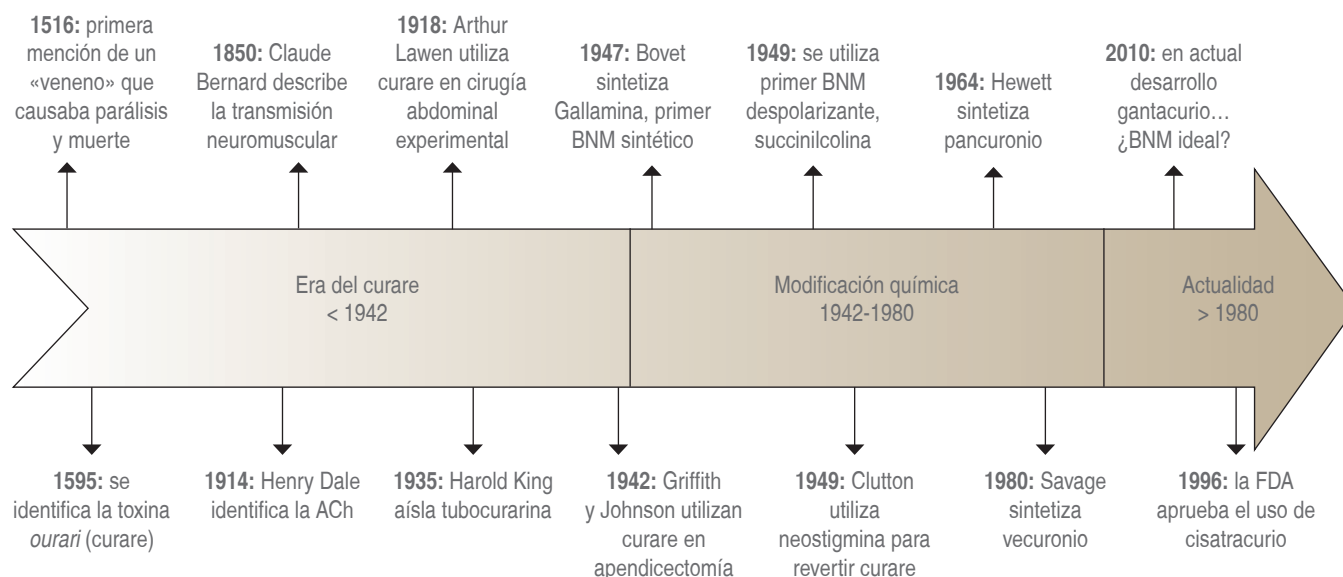
**1980:** Savage reconoció que la actividad del receptor muscarínico residía en el grupo cuaternario en un extremo (anillo A) y la actividad del bloqueo neuromuscular residía por separado en el otro grupo cuaternario (anillo D). Mediante la desmetilación del nitrógeno del anillo A, creó el vecuronio, una «droga limpia» sin efectos cardiacos.<sup>24</sup>

**1981:** Stenlake sintetiza atracurio, una molécula de bencilisoquinolina de un compuesto bicuaternario de una mezcla racémica de 10 estereoisómeros que se descompone irreversiblemente a pH y temperatura fisiológicos. Investigaciones posteriores demostraron que el atracurio tiene al menos tres vías metabólicas: eliminación de Hofmann, hidrólisis éster y eliminación a través de órganos, en la cual probablemente el hígado tiene la mayor participación.<sup>25</sup>

**1984:** Francis Foldes introduce el principio de cebado (*priming*), debido a que los BNM no despolarizantes tenían un inicio de acción lento y era necesario superar el retraso en la intubación.<sup>26</sup>

**1988:** Bowman estableció que en los BNM no despolarizantes de este grupo la velocidad a la que ocurría el bloqueo era proporcional a la potencia del agente, es decir, los fármacos con menos potencia (aquellos que requerían más dosis para producir el mismo efecto) tenían un tiempo de inicio de acción más rápido; a partir de esto sintetiza rocuronio, como análogo desacetoxi de vecuronio.<sup>27</sup>

**1988:** el grupo de Savarese desarrolla el mivacurio, una bencilisoquinolina, con un enlace éster y dos fragmentos similares a colina, difiere del atracurio por la presencia de un grupo fenólico metilado adicional y en la posición relativa de los grupos ésteres; de esta manera, es metabolizado por la colinesterasa plasmática.<sup>28</sup>



**Figura 3:** Reseña histórica de los bloqueadores neuromusculares.

**1989:** Meakin G. publica el primer estudio dosis/respuesta para uso de suxametonio en pediátricos, describen los ED95 por grupo de edades, concluyendo que los recién nacidos tienen los mayores requerimientos.<sup>29</sup>

**1996:** la *Food and Drug Administration* (FDA) aprueba el uso de cisatracurio, isómero 1R cis-1'R cis del atracurio, el único isómero que no libera histamina y el cual constituye 15% de la estructura de atracurio.<sup>30</sup>

Durante el periodo comprendido de 1942-1980 se desarrollaron productos derivados de la modificación química de especies naturales (*Chondrodendron spp.*, *Strychnos spp.*, *Erythrina coralloides*), aunque muchos tuvieron una vida corta en uso, incluso muchos no se conocieron; los de uso clínico actualmente son succinilcolina y pancuronio. En el periodo posterior a 1980 se producen BNM de síntesis, provenientes de la sustitución de diferentes radicales en dos grupos: bencilisoquinolinas, precursor del benzoquinonio, y los aminoesteroides (Figura 3). Las bencilisoquinolinas actuales son atracurio, doxacurio (1988), mivacurio (1988), atracurio (1982) y cisatracurio (1995).

## FUTURO

En estos últimos años, los BNM tienen sus limitaciones y el desarrollo del BNM «ideal» continúa: de rápido inicio (como la succinilcolina), con metabolismo independiente de función renal y/o hepática (como

atracurio, cisatracurio y mivacurio), reversible y libre de efectos adversos hemodinámicos (como vecuronio y cisatracurio).

1. Gantacurio, derivado del ácido clorofumárico, de la familia tetrahydroisoquinolinas, bloqueador no despolarizante de acción ultracorta en investigación, se estima que su ED95 sea de 0.12-0.19 mg/kg, con 2 ED95 se obtiene su inicio de acción a los 1.5 minutos con recuperación menor a 10 minutos, sufre degradación no enzimática a metabolitos inactivos por el amonio L-cisteína plasmática, puede ser antagonizado con atropina o quizás con cisteína<sup>31</sup> y/o sugammadex,<sup>32</sup> podría reemplazar a la succinilcolina para la IOT.

## CONCLUSIONES

La historia de los fármacos tipo curare, la descripción de su mecanismo de acción y el conocimiento sobre su sitio objetivo es fascinante. Refleja partes importantes del desarrollo de la medicina moderna. Sin la disponibilidad de los BNM, la cirugía nunca se habría desarrollado de la forma en que lo ha hecho. Los estudios sobre morfología y fisiología y sobre la interacción farmacológica con la transmisión neuromuscular fueron, frecuentemente, ejemplos para diseñar estudios en otros campos donde los receptores están involucrados en la transmisión de señales.

## REFERENCIAS

1. Robinson DH, Toledo AH. Historical development of modern anesthesia. *J Invest Surg.* 2012; 25 (3): 141-149.
2. Booi HHDJ. The history of neuromuscular blocking agents. *Curr Anaesth Crit Care.* 2000; 11 (1): 27-33.
3. Utting JE. The era of relaxant anaesthesia. *Br J Anaesth.* 1992; 69 (6): 551-553.
4. Birmingham AT. Fifth W.D.M. Paton memorial lecture. Waterton and Wouralia. *Br J Pharmacol.* 1999; 126 (8): 1685-1689.
5. Raghavendra T. Neuromuscular blocking drugs: discovery and development. *J R Soc Med.* 2002; 95 (7): 363-367.
6. Bynum WF. Chemical structure and pharmacological action: a chapter in the history of 19th century molecular pharmacology. *Bull Hist Med.* 1970; 44 (6): 518-538.
7. Dale HH, Feldberg W, Vogt M. Release of acetylcholine at voluntary motor nerve endings. *J Physiol.* 1936; 86 (4): 353-380.
8. King H. Curare alkaloids: 1, tubocurarine. *J Chem Soc.* 1935. pp. 1381-1389.
9. Everett BJ, Lowe LA, Wilkinson S. Revision of the structures of (+)-tubocurarine chloride and (+)-chondrocurine. *Chem Commun.* 1970; 16: 1020-1021.
10. Valenzuela DM, Stitt TN, DiStefano PS, Rojas E, Mattsson K, Compton DL et al. Receptor tyrosine kinase specific for the skeletal muscle lineage: expression in embryonic muscle, at the neuromuscular junction, and after injury. *Neuron.* 1995; 15 (3): 573-584.
11. Brown TC, Gebert R, Meretoja OA, Shield LK. Myasthenia gravis in children and its anaesthetic implications. *Anaesth Intensive Care.* 1990; 18 (4): 466-472.
12. Kyle RA, Shampo MA, Harold R, Griffith--introduction of muscle relaxants to anesthesia. *Mayo Clin Proc.* 1992; 67 (3): 237.
13. Beecher HK, Todd DP. A study of the death associated with anesthesia and surgery. *Ann Surg.* 1954; 140 (1): 2-34.
14. Abajian J Jr, Arrowood JG, Barrett RH, Dwyer CS, Eversole UH, Fine JH et al. Critique of "A study of the deaths associated with anesthesia and surgery". *Ann Surg.* 1955; 142 (1): 138-141.
15. Beom KY, Sung TY, Seuk YH. Factors that affect the onset of action of non-depolarizing neuromuscular blocking agents. *Korean J Anesthesiol.* 2017; 70 (5): 500-510.
16. Inada E, Philbin DM, Machaj V, Moss J, D'Ambra MN, Rosow CE et al. Histamine antagonist and d-tubocurarine-induced hypotension in cardiac surgical patients. *Clin Pharmacol Ther.* 1986; 40 (5): 575-580.
17. Stenlake JB, Waigh RD, Urwin J, Dewar GH, Coker GG. Atracurium: conception and inception. *Br J Anaesth.* 1983; 55 Suppl 1: 3S-10S.
18. Dorkins HR. Suxamethonium – the development of a modern drug from 1906 to present day. *Med Hist.* 1982; 26 (2): 145-168.
19. Brown TCK. Aspects of depolarizing neuromuscular blockers: decamethonium and suxamethonium. *Paediatr Anaesth.* 2013; 23 (9): 868-870.
20. Clutton-Brock J. Death following neostigmine. *Br Med J.* 1949; 1 (4613): 1007.
21. Baird WL, Reid AM. The neuromuscular blocking properties of a new steroid compound, pancuronium bromide. A pilot study in man. *Br J Anaesth.* 1967; 39 (10): 775-780.
22. Savage DS, Sleight T, Carlyle I. The emergence of NC-45, The emergence of ORG NC45,1-[(2β,3α,5α,16β,17β)-3,17-bis(acetyloxy)-2-(1-piperi-dinyl)-androstan-16-YL]-1-methylpiperidinium bromide, from the pancuronium series. *Br J Anaesth.* 1980; 52 Suppl 1: 3S-9S.
23. Savarese JJ, Kitz RJ. Does clinical anesthesia need new neuromuscular blocking agents? *Anesthesiology.* 1975; 42 (3): 236-239.
24. Buckett WR, Hewett CL, Savage DS. Pancuronium bromide and other steroidal neuromuscular blocking agents containing acetylcholine fragments. *J Med Chem.* 1973; 16 (10): 1116-1124.
25. Stenlake JB, Waigh RD, Dewar GH. Biodegradable neuromuscular blocking agents. Part 4 Atracurium besylate and related polyalkylene di-esters. *Eur J Med Chem.* 1981; 16: 515-524.
26. Foldes F. Rapid tracheal intubation with non-depolarizing neuromuscular blocking drugs: the priming principle. *Br J Anaesth.* 1984; 56 (6): 663.
27. Bowman WC, Rodger IW, Houston J, Marshall RJ, McIndewar. Structure: action relationship among some desacetoxy analogues of pancuronium and vecuronium in the anesthetized cat. *Anesthesiology.* 1988; 69 (1): 57-62.
28. Savarese JJ, Ali HH, Basta SJ, Embree PB, Scott RP, Sunder N et al. The clinical neuromuscular pharmacology of mivacurium chloride (BW B1090U). A short-acting nondepolarizing ester neuromuscular blocking drug. *Anesthesiology.* 1988; 68 (5): 723-732.
29. Meakin G. Dose-response curves for suxamethonium in neonates, infants and children. *Br J Anaesth.* 1989; 62 (6): 655-658.
30. Belmont MR, Lien CA, Quessy S, Abou-Donia MM, Abalos A, Eppich L et al. The clinical neuromuscular pharmacology of 51W89 in patients receiving nitrous oxide/opioid/barbiturate anesthesia. *Anesthesiology.* 1995; 82 (5): 1139-1145.
31. Savarese JJ, McGilvra JD, Sunaga H, Belmont MR, Van Ornum SG, Savarad PM et al. Rapid chemical antagonism of neuromuscular blockade by L-cysteine adduction to and inactivation of the olefinic (double-bonded) isoquinolinium diester compounds gantacurium (AV430A), CW 002, and CW 011. *Anesthesiology.* 2010; 113 (1): 58-73.
32. Heerdt PM, Sunaga H, Savarese JJ. Novel neuromuscular blocking drugs and antagonists. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2015; 28 (4): 403-410.