



Universidad Nacional Autónoma de México

Facultad de Medicina

División de Estudios de Posgrado

Dirección General de Servicios Médicos del D.D.F.

Subdirección de Enseñanza e Investigación

Curso Universitario de Especialización en Anestesiología



**PREVENCIÓN CON LIDOCAINA DE LOS CAMBIOS CARDIOVASCULARES  
PRODUCIDOS POR LA LARINGOSCOPIA E INTUBACIÓN ENDOTRAQUEAL**

**Trabajo de Investigación Clínica**

**P r e s e n t a :**

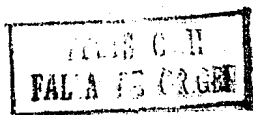
**DR. GUILLERMO LABASTIDA FLORES**

**Para obtener el grado de:**

**ESPECIALISTA EN ANESTESIOLOGÍA**

**Director de Tesis: Dr. Fernando Rodríguez de la Fuente**

1984





Universidad Nacional  
Autónoma de México



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

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

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

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

Introducción .....	I
Objetivos .....	3
Planteamiento del problema .....	4
Antecedentes científicos .....	6
Farmacología de la lidocaina .....	9
Farmacología del tiopental .....	13
Farmacología de la succinilcolina .....	15
Farmacología del diazepam .....	17
Material y métodos .....	19
Resultados .....	21
Gráficas .....	23
Discusión .....	30
Conclusiones.....	32
Referencias bibliográficas .....	33

## INTRODUCCION.

A través del periodo de entrenamiento como anesthesiólogos nos damos cuenta de varios factores:

Primero.-De la amplitud del campo de la medicina que abarca, puesto que trata a pacientes en estado crítico, inhaloterapia, pacientes quemados, pacientes con problemas renales, hepáticos, cardiológicos, pancreáticos, oftalmológicos etc., lo que hace indispensable tener conocimientos de medicina interna, trata a pacientes pediátricos o sea otro tipo de medicina totalmente diferente a la de los adultos, a pacientes gineco-obstetras con sus peculiaridades fisiológicas, da atención al recién nacido y al paciente geriatra ambos tipos especiales de pacientes ya que en uno no hay madurez enzimática y en el otro las reacciones no son ya totalmente adecuadas. Se puede pensar que el anesthesiólogo solo labora en la sala de quirófano, pero sería un concepto equivocado si no se tuviera en cuenta que la labor inicia con la visita preanestésica en donde se tiene el primer contacto con el paciente, siempre fundamental para ambos ya que el primero obtiene confianza del procedimiento anestésico y el segundo conocimiento del riesgo y selección de la técnica anestésica así como la medicación previa al acto anestésico. Además del acto anestésico en sí, el cual por demás está recalcar su importancia, el anesthesiólogo deberá vigilar al paciente en la sala de recuperación ya que se dice y tal vez con justa razón que los periodos más críticos para el paciente son la inducción-intubación y la recuperación. Por si esto fuera poco, el anesthesiólogo deberá estar capacitado para intervenir en estudios especializados endoscopías y estudios radiológicos.

Segundo.-El médico general y de otras especialidades desconocen casi totalmente el campo de la anesthesiología derivándose de este hecho la poca importancia que se le ha dado en nuestro país y el escaso prestigio de quienes la practican.

Tercero.-Si entre los médicos se desconocen las bases de la anes

tesiólogía, se podrá imaginar fácilmente lo que sucede entre la población general la cual llegado el momento de decidir una intervención quirúrgica tiene tanta o más incertidumbre del acto anestésico que del quirúrgico.

Como se puede apreciar queda mucho camino por recorrer si queremos que nuestra especialidad tome el sitio que le corresponde y para lograrlo debemos sensibilizar tanto a los pacientes como a los médicos cumpliendo eficazmente con nuestra labor.

## OBJETIVOS DEL TRABAJO DE TESIS:

A).-Demostrar que la laringoscopia e intubación endotraqueal producen cambios cardiovasculares importantes aunque transitorios en pacientes normotensos e hipertensos manifestados por incremento en la tensión arterial (sistólica, diastólica y media), frecuencia cardíaca (FC) y aumento del consumo de oxígeno, principalmente cardíaco.

B).-Demostrar que la lidocaina es capaz de abolir o disminuir esta respuesta.

C).-Valorar las diferencias que existen en la respuesta cardiovascular a la laringoscopia e intubación endotraqueal después de administrar lidocaina por infusión directa intravenosa en comparación a la aplicación tópica en la mucosa orotraqueal.

OBJETIVOS DEL TRABAJO DE TESIS:

A).-Demostrar que la laringoscopia e intubación endotraqueal producen cambios cardiovasculares importantes aunque transitorios en pacientes normotensos e hipertensos manifestados por incremento en la tensión arterial(sistólica, diastólica y media), frecuencia cardíaca(FC) y aumento del consumo de oxígeno, principalmente cardíaco.

B).-Demostrar que la lidocaina es capaz de abolir o disminuir esta respuesta.

C).-Valorar las diferencias que existen en la respuesta cardiovascular a la laringoscopia e intubación endotraqueal después de administrar lidocaina por infusión directa intravenosa en comparación a la aplicación tópica en la mucosa orotraqueal.

## PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

Se dá por hecho, que quien se responsabiliza en someter a anestesia a un paciente, debe conocer perfectamente al enfermo que va a - anestesiar y sus antecedentes importantes, el tipo de cirugía al - que va a ser sometido, al cirujano que va a llevar a cabo la intervención quirúrgica, la farmacología de los anestésicos y demás drogas que va a emplear, el funcionamiento del equipo de anestesia y - por último la fisiología integral del paciente y el cambio que esta sufre por la intervención del cirujano y del anestesiólogo.

Este último aspecto lleva incluido el hecho de que un alto porcentaje de las intervenciones quirúrgicas, sobre todo las de cráneo, tórax y abdomen alto requieren anestesia general y en nuestro medio - la mayoría son de tipo inhalatoria siendo indispensable la colocación de un tubo endotraqueal. Como hemos podido ver personalmente y así lo confirman muchos artículos(1),(2),(3),(4),(5),(6) etc., durante la intubación traqueal se producen cambios cardiovasculares importantes manifestados por incremento de los valores basales de tensión arterial(TA), FC, tensión arterial media(TAM) y aumento del consumo de oxígeno por el miocardio. Esto ha despertado la inquietud de diversos investigadores a fin de suprimir de alguna manera esta respuesta refleja al parecer de tipo stress ya que está mediada por catecolaminas(5), empleando muy variados métodos. Este interés se explica por el hecho de que una elevación brusca aunque transitoria de la TA podría producir complicaciones cardiovasculares como ruptura de aneurismas cerebrales, disecantes aórticos, abdominales etc - (2),(8); así mismo, la elevación de la TA y FC aumentan el consumo de oxígeno por el miocardio cuestión que tiene gran importancia en pacientes con enfermedad vascular coronaria en quienes la relación aporte-consumo de oxígeno está seriamente comprometida pudiendo desencadenar en un momento dado, arritmias ventriculares e incluso - isquemia o infarto del miocardio (9),(14),(19).

De lo anterior podemos inferir que si es importante eliminar un -



riesgo en un paciente cardiópata o con un aneurisma conocido, esta importancia adquiere mayor magnitud en nuestro medio de trabajo en donde no existen recursos materiales para estudiar en forma adecuada a un paciente que va a ser operado y en quien en un momento dado pudiera pasar inadvertida una patología de este tipo con las posibles consecuencias indeseables.

Por todo lo anterior, creo de utilidad valorar la magnitud de estos cambios cardiovasculares producidos por la intubación, la influencia del tratamiento y sus posibles efectos secundarios indeseables.

## ANTECEDENTES CIENTIFICOS.

En los últimos 15 años se ha despertado gran interés por la respuesta cardiovascular que se produce durante las maniobras de la laringoscopia e intubación traqueal. Uno de los primeros estudios fué el de Forbes AM; 1970(1) que describe la hipertensión producida por la intubación en pacientes normotensos, encontrando elevación significativa de la TA y FC. Más tarde Fox EJ y colaboradores en 1977(2) declara que las complicaciones más frecuentes con la respuesta presora a la intubación son ruptura de aneurismas cerebrales y aórticos. En 1981 Russell WJ y col.(5) encontraron que con la intubación se elevan los niveles plasmáticos de catecolaminas, principalmente la norepinefrina y concluyen que esto se debe a un estímulo simpático intenso. También Davies JM en 1981(8) recalca que hay un aumento importante del consumo de oxígeno obtenido por la relación del producto de la tensión arterial sistólica (TAS), por la frecuencia cardíaca, observando que muchas veces es superior a 22,000, cifra considerada como peligrosa en pacientes con insuficiencia coronaria. De esta forma muchos autores han tratado por todos los medios de encontrar un medio eficaz para abolir o disminuir esta respuesta y así tenemos que Stoelting en 1978(3), hace un estudio comparativo de la administración de lidocaina tóptica y de nitroprusiato de sodio encontrando que disminuía más la respuesta con el nitroprusiato de sodio que con la lidocaina, sin embargo requiere de estudios de laboratorio y gabinete así como monitorización continua lo que resta utilidad práctica a este método. Hamill JF, y col. en 1981(14) hace un estudio con la aplicación tóptica y endovenosa de lidocaina en pacientes programados para craneotomía, con medicación preanestésica a base de atropina-diazepam e inducidos con tiopental y succinilcolina y encuentra que tanto la presión del líquido cefalorraquídeo(LCR) como la TA y FC tenían un incremento menor con la administración de lidocaina intravenosa (IV) que la tóptica, posiblemente debido a que para alcanzar niveles terapéuticos de 4 mcgr/ml se necesitan 8 a 16 minutos con

la aplicación tópica y solo un minuto con administración intrave--  
nosa. Davies JM en 1981(8) demuestra que la premedicación con hi--  
dralazina a dosis de 4 mcgr/kg es útil para atenuar esta respuesta  
y la recomienda en pacientes en los cuáles la elevación de la ten--  
sión arterial constituye un riesgo como por ejemplo en cardiópatas  
o con aneurismas. Kumar SM en 1980(16) declara que la asociación -  
diazepam-ketamina-pancuronio evita que haya incrementos significa--  
tivos en la FC y la TA. Se ha empleado el fentanyl (9 y 19) para -  
prevenir esta respuesta aprovechando la propiedad que tiene de pro--  
vocar analgesia profunda, ser vagotónico y disminuir ligeramente -  
la TA, los resultados que se han obtenido han sido satisfactorios  
sin grandes efectos secundarios indeseables. De la misma forma han  
sido empleados los bloqueadores simpáticos de receptores B en un -  
intento de abolir esta respuesta, sobre todo en pacientes cardiópa--  
tas (6), pero se ha encontrado que en pacientes que reciben B blo--  
queadores en forma crónica la intubación produce incremento de la  
FC y TA. Esto se explica por una menor susceptibilidad de estos pa--  
cientes al fármaco. Por otra parte si disminuye la FC no actúa en  
forma satisfactoria disminuyendo la TA por lo que es recomendable  
utilizar otro método. También se ha tratado de dilucidar si los -  
fármacos que se utilizan para relajación e inducción influyen en -  
esta respuesta, así por ejemplo Cummings MF y col hicieron un estu--  
dio comparativo en las concentraciones de catecolaminas y tensión  
arterial media utilizando pancuronio y alcuronio en la intubación  
y encontró que el aumento era mayor en los pacientes que adminis--  
tró pancuronio. En otro estudio se utilizó D tubocurarina y suxame--  
tonio y los valores fueron más elevados con la primera.

Hemos visto una amplia gama de métodos utilizados con el propósi--  
to en estudio lo cual refleja la poca efectividad o falta de uso -  
práctico de ellos, sin embargo es siempre aconsejable uno de los -  
tantos métodos existentes en la actualidad a fin de emplearlo en -  
pacientes que sean considerados de alto riesgo como aquellos con a

neurismas diagnosticados, en pacientes con insuficiencia coronaria e incluso en pacientes hipertensos.

## FARMACOLOGIA DE LA LIDOCAINA.

La lidocaina es un anestésico local de tipo amido, derivado del ac. dietilaminoacético, se le considera de potencia y duración intermedia entre la procaina (derivado éster) y la bupivacaina y la etidocaina (derivados amino- amido). Su  $K$  es de 7.72 y a un pH de 7.35 se encuentra en forma ionizada en un 65% (tiene interés el grado de ionización porque el anestésico ingresa a la célula en forma no ionizada y tiene acción en forma ionizada), su unión a proteínas es de 65%. Se encuentra en presentaciones comerciales sola o con epinefrina en concentración de 1:200,000 cambiando con esto su pH (I1 y I2).

Comparte su mecanismo de acción con los demás anestésicos locales interrumpiendo en forma total pero reversible la conducción nerviosa. Actúa en la forma siguiente:

- A).-Desplaza al calcio de los receptores.
- B).-Los receptores son ocupados por el anestésico.
- C).-Impide que entre el sodio a la célula.
- D).-Disminuye la velocidad de despolarización.
- E).-No se alcanza el umbral de excitación.
- F).-No se produce el potencial de acción.
- G).-Hay bloqueo de la conducción.

A nivel cardiovascular tiene importantes efectos:

Automaticidad. Las concentraciones terapéuticas de lidocaina no producen en forma frecuente depresión del nódulo sinusal humano, pero puede producirse en sujetos con enfermedad preexistente del nódulo sinusal. Las concentraciones terapéuticas de lidocaina disminuyen la pendiente de despolarización de la fase 4 en las fibras de Purkinje. Esta acción se debe al aumento sustancial de la corriente de fondo hacia el exterior ( $iK$ ), acompañado a veces de disminución de la corriente de fondo hacia el interior ( $iB$ ). Puede contrarrestar las despolarizaciones tardías causadas por la digital. Esto se debe probablemente al aumento de  $iK_1$ , que vence a -

las pequeñas corrientes internas que causan despolarización.

Excitabilidad y umbral. La lidocaina causa aumento del umbral de la corriente eléctrica diastólica en las fibras de Purkinje, aumentando la conductancia al potasio (K), sin aumentar el potencial de reposo y el potencial umbral.

Respuesta y conducción. Debido al considerable factor de seguridad para la conducción, generalmente la lidocaina no tiene efecto en los tejidos normales. En circunstancias anormales la lidocaina puede disminuir la velocidad de conducción (en tejidos isquémicos) o aumentarla (en tejidos despolarizados con bajo K).

Duración del potencial de acción y la refractariedad. Produce aumento del potencial de acción en las fibras de His-Purkinje y acorta el período refractario efectivo.

Efecto sobre las arritmias por reentrada. Puede abolir la reentrada ventricular, ya sea mejorando la conducción o causando un bloqueo bidireccional. La conducción puede mejorarse con lidocaina si la despolarización y la conducción lenta se deben a estiramiento o bajo K, o si la conducción lenta depende de las duraciones largas y desiguales de los potenciales de acción en porciones del circuito de entrada. La lidocaina puede aumentar el potencial de reposo transmembrana en el primer caso, o acortar selectivamente la duración del potencial de acción en el segundo. Alternativamente, si hay bloqueo unidireccional en los elementos isquémicos despolarizados de un circuito de reentrada, es probable que la lidocaina elimine la reentrada produciendo un bloqueo doble.

Efectos electrocardiográficos. En contraste con la quinidina y la procainamida la lidocaina no causa cambios importantes en el electrocardiograma (ECG); el intervalo Q-T puede acortarse pero el QRS no se ensancha. Puede causar bloqueo AV total dentro del sistema de Purkinje en pacientes con enfermedad preexistente.

A nivel de vasos sanguíneos. Tiene efecto vasodilatador directo a dosis elevadas, sin embargo puede producirse después de una do-

sis de infiltración.

A nivel de sistema nervioso central. Después de la absorción, todos los anestésicos locales pueden causar estimulación del sistema nervioso central (SNC), produciendo inquietud y temblores que pueden llegar a convulsiones y coma. Este efecto está en relación directa a la potencia del anestésico. Puede preverse la aparición es tos síntomas según el anestésico empleado y la concentración plasmática alcanzada, se dice que para la lidocaina la concentración plasmática ideal es de 1-4mcg/ml.

Absorción, distribución y eliminación.-Aunque la lidocaina se ab sorbe bién después de la administración oral, está sujeta a un intenso metabolismo hepático de primer paso, y solamente un tercio de la droga llega a la circulación general. Las concentraciones de la droga en plasma son así bajas e imprevisibles. Además muchos pa cientes experimentan náuseas, vómito y molestias abdominales después de la administración oral de lidocaina, por lo que no se usa por esta vía. La droga se absorbe casi totalmente después de la ad ministración intramuscular. La distribución es rápida si es administrada por vía endovenosa (IV), siendo más lenta si se administra por ví intramuscular y mucho más por administración local. El volu men de distribución de la lidocaina es normalmente alrededor de 1 litro por kilogramo. Este volumen es mucho menor en los pacientes con insuficiencia cardíaca.

El metabolismo de la lidocaina se lleva a cabo en el hígado. Alrededor del 80% de una dosis de lidocaina puede ser d terminada como metabolitos. En el hombre la vía principal de biotransformación primaria parece ser la N-desalquilación, que forma monoetilglicilxilidina (MEGX), seguida de una N-desalquilación secundaria que for ma glicilxilidina (GX), o de hidrólisis para formar 2,6 xilidina, la cuál va a ser metabolizada a 4-hidroxi-2-6 xilidina. La vida me dia para la MEXG parece ser igual o ligeramente mayor que la que corresponde a la lidocaina y parece probable que la toxicidad se sume a la de este fármaco. Esta toxicidad sería mayor en pacientes

con insuficiencia cardíaca en los cuáles la velocidad de eliminación está disminuida. La GX tiene una vida más larga que la lidocaina y por lo tanto continúa acumulándose aún después de haber suspendido la infusión de lidocaina. La xilidina carece de efectos estimulantes en el SNC y cardiovascular en las personas normales, sin embargo la respuesta podría ser diferente en el paciente cardíaca.

Toxicidad.-La lidocaina produce la muerte por fibrilación ventricular o paro cardíaco. Un notable efecto secundario es el de la somnolencia y mareos. Como ya se refirió anteriormente tiene acción importante a nivel de SNC.

Preparaciones.- El clorhidrato de lidocaina, U.S.P. Xilocaina viene en presentaciones de jalea, unguento, crema, inyecciones, solución tópica y alcohol. Concentraciones de 0.5, 1, 2, y 4%.



## PHARMACOLOGIA DEL TIOPIENTAL.

Es un inductor que pertenece a la familia de los barbitúricos, - se le considera de acción ultracorta, se caracteriza por tener un radical hidrógeno (H) en la posición I, y un radical azufre (S) en la posición 2 que le confieren la propiedad de producir sueño en - el tiempo de circulación brazo cerebro. Es de los más usados en a- nestesia (I2),(I4),(I9)y(22).

Propiedades físicas.-Preparado en forma de sales sódicas, de col- or amarillo, hidrosópico, soluble en agua, insoluble en éter y - benzeno, punto de fusión 158<sup>o</sup>C, se prepara en concentración de 2.5% pH de 10.5, es incompatible con ácidos. Una vez hecha la mezcla - conserva su estabilidad durante 2 semanas.

Distribución y destino final en el organismo.-El tiopental se - combina con la seroalbúmina alcanzando su máximo con un pH de 8. - Al ser administrado, circula fijándose en el cerebro en el tiempo de circulación brazo cerebro continuando por un tiempo de 15-30 se- gundos, las primeras manifestaciones electroencefalográficas se ma- nifiestan a los 8-12 segundos (picos altos, rápidos y posteriormen- te disminución de la actividad). Posteriormente se distribuye en - el organismo en el siguiente orden.

1 minuto-----Hígado, riñón.

15 minutos-----Músculo.

2-2.5hs.-----Tejido adiposo.

El tiopental cuando se administra por dosis repetidas por tiempo prolongado(2-3hs) alcanza un equilibrio entre las concentraciones anestésicas en sangre y los órganos, entre ellos el cerebro, requi- riéndose dosis cada vez menores para mantener la inconciencia aún cuando se aumenta la tolerancia por el cerebro y se recobre la con- ciencia con concentraciones mayores. Solo que a mayor dosis ini- - cial se requieren mayores dosis de mantenimiento(tolerancia aguda).

Desintoxicación y biotransformación.-Se lleva a cabo en el hígado a un ritmo de 10-15% por hora; las reacciones más importantes - son oxidación, la 5 d smetilación, resulfuración, hidrólisis, al--

quilación.

Eliminación renal.

Existe transferencia placentaria. No hay un período de seguridad entre su administración y la aparición en el producto.

Efectos orgánicos:

En el SNC disminuye el consumo de oxígeno, disminuye el flujo cerebral y la presión del líquido cefalorraquídeo, deprime la corteza probablemente por actuar en la sustancia reticular, es antianalgésico a pequeñas dosis, el grado de analgesia está en relación directa con el estímulo quirúrgico y no con la depresión respiratoria o relajación muscular.

En el sistema cardiovascular disminuye el consumo de oxígeno por el miocardio, causa hipotensión por vasodilatación directa principalmente y en forma secundaria por liberación de histamina, es depresor del miocardio, deprime el sistema simpático y parasimpático y produce taquicardia refleja a la hipotensión.

Puede disminuir la frecuencia respiratoria, así como también deprime la respuesta a la hipoxia y acumulación de bióxido de carbono. Puede haber broncoespasmo, tos e hipo.

Indicaciones.-Los barbitúricos pueden emplearse como único anestésico en intervenciones menores, como inductores, en neurocirugía para producir coma barbitúrico, como agente terapéutico (convulsiones, tétanos, eclampsia, intoxicación por analgésicos).

Contraindicaciones.-Descompensación cardíaca, hipotensión, uremia grave, estado asmático y en la porfiria.

## FARMACOLOGIA DE LA SUCCINILCOLINA. (12), (22).

Agente bloqueador muscular, despolarizante de acción ultracorta.

Su mecanismo de acción es despolarizar la membrana del mismo modo que la Acetilcolina (ACh), pero en forma más duradera. Esto produce un breve periodo de excitación repetitiva que puede manifestarse por fasciculación muscular transitoria. Esta fase va seguida de bloqueo de la transmisión neuromuscular. Antes de causar parálisis hay fasciculaciones musculares transitorias observadas principalmente en tórax y abdomen. Al progresar el efecto paralítico los músculos del cuello, del brazo y de la pierna se afectan mientras solo hay ligera debilidad de los músculos faciales, masticatorios, linguales, laríngeos y faríngeos. La relajación aparece en término de un minuto, se hace máxima a los dos minutos y desaparece a los cinco minutos. Puede prolongarse el efecto por dosis repetitivas o por infusión. El efecto desaparece rápidamente por hidrólisis de la droga por la pseudocolinesterasa plasmática. Durante la despolarización prolongada las células musculares pueden perder cantidades considerables de K y ganar sodio, cloro y calcio. En los pacientes con lesión muscular extensa la salida de K que sigue a la administración continua de succinilcolina puede ser de riesgo mortal.

La succinilcolina produce poco efecto sobre los ganglios, sin embargo se reporta bradicardia, taquicardia e incluso paro cardíaco. Esto no puede excluir que el anestésico acompañante sea el responsable de tales efectos. Libera también histamina aunque en grado menor que la tubocurarina.

Toxicología.-Pueden producirse efectos tóxicos como resultado de sobredosis y son: apnea, colapso cardiovascular y aquellas atribuibles a la liberación de histamina. Otros factores no relacionados con la dosis de la droga son el frío que aumenta el efecto, deficiencia de colinesterasa y pseudocolinesterasa así como desequilibrio hidroelectrolítico, principalmente de K. También en enfermedad

des como la miastenia grave y el carcinoma del pulmón la respuesta a esta droga está alterada. La succinilcolina se considera como una droga gatillo para la hipertermia maligna. Se diferencia de los bloqueadores por competencia por su corta duración, porque no tiene revertidor y porque no se produce el fenómeno de facilitación - postetánica.

La succinilcolina se metaboliza en el plasma dando un metabolito activo la succinilmonocolina.

Preparados y vías de administración.-(Anectine, Quelicin, Sucos-trin, Sux-cert, Ectinex etc), concentraciones de 20, 50 o 100mg/ml. Dosis de 1mg/kg de peso. Intramuscular o intravenosa.

## PHARMACOLOGIA DEL DIAZEPAM (12),(16),(22).

Derivado benzodiazepínico, junto con el diazepóxido está considerado como prototipo de los tranquilizantes menores.

### Propiedades farmacológicas:

**Sistema nervioso central.**-Las dificultades para evaluar la eficacia terapéutica en las drogas psicotrópicas en el hombre son más marcadas en el caso de las drogas ansiolíticas, debido en gran parte a contribución de factores no farmacológicos en el tratamiento de la ansiedad. Algunos autores han encontrado resultados negativos, mientras que otros refieren que son más efectivos que un placebo. El clordiazepóxido y el diazepam bloquean la excitación cortical por estimulación de la sustancia reticular del tronco cerebral. Tienen acción depresora en los reflejos espinales, deprimen la duración de la poscarga eléctrica en el sistema límbico, incluyendo la región septal, la amígdala, el hipocampo y el hipotálamo. Además potencia al ac. gammaaminobutírico (GABA) y a otros transmi- sores inhibitorios del SNC.

**Efectos sobre el sueño.**-Se utilizan eficazmente como hipnóticos, tienen solo poco efecto en la supresión del periodo REM, pero sí tiene tendencia a suprimir la fase 4 que es la más profunda del sueño. El electroencefalograma (EEG) muestra aumento de la actividad B, así como aumentan el umbral a las crisis convulsivas.

**Sistema cardiovascular y respiratorio.**-Es necesario prestar considerable atención a los efectos cardiovasculares y respiratorios que se producen ya que se utilizan de manera abundante. En general la presión arterial disminuye solo ligeramente, la respiración también se deprime en forma leve. También puede haber aumento de la FC. Si se administra por vía oral es improbable que se produzcan estos efectos.

**Músculo esquelético.**-Se usa como relajante muscular, sin embargo no tiene ninguna ventaja sobre aspirina o placebo.

**Absorción, destino y excreción.**-El diazepam alcanza niveles plas-

máticos máximos a la hora de administrado por vía oral. Casi todas las benzodiazepinas se ligan a proteínas en un 85-95%. El volumen aparente de distribución es de 1-3 litros por kilogramo. La vida media del diazepam es de 2.5hs y el tiempo medio de eliminación es de 1.5 días. El diazepam se metaboliza en el hígado y sus metabolitos son activos N desalquilados u oxidados como el desmetildiazepam o nordiazepam. Todas las benzodiazepinas se excretan por la orina en forma de metabolitos oxidados o conjugados como glucurónidos.

Reacciones tóxicas y efectos secundarios.-Son extensión de sus efectos a nivel del SNC como somnolencia y ataxia. Concentraciones ansiolíticas son de 400-600ng/ml, efecto sedante y deterioro psicomotriz a concentraciones de 900-1000ng/ml. Puede producir en un momento dado aumento de ansiedad e irritabilidad. Entre las reacciones tóxicas pueden aparecer erupciones cutáneas, agranulocitosis y alteraciones menstruales.

Indicaciones.-Aparte del efecto hipnótico y ansiolítico del diazepam se ha explotado su efecto relajante muscular. Se ha usado en el tratamiento del tétanos en dosis intravenosa de 2 a 20mg. Alivia la espasticidad o atetosis en la parálisis cerebral. Se emplea en cardioversión, para yugular las crisis epilépticas etc.

Presentaciones.-Tabletas de 2.5, 5 y 10mg, ampolletas de 10mg.

## MATERIAL Y METODOS.

Fueron sometidos a estudio un total de 60 pacientes valorados - con riesgo ASA I-II, programados para cirugía electiva de todo tipo, seleccionados en forma sistemática, con edades mayores a los - 20 años y menores de 75 años, sin importar sexo o peso. Se excluye ron del estudio a los pacientes con TA menor a 90/60mmHg y a aque- llos con cardiopatía.

Todos los pacientes recibieron medicación preanestésica a base - de diazepam oral a dosis de 200mcg/kg, dosis no mayor de 10mg, 45- minutos antes de la inducción.

El estudio se dividió en tres fases:

La primera fase con un grupo de 20 pacientes a los cuáles se les indujo con tiorental a dosis de 5-7mg/kg, succinilcolina a dosis - de 1mg/kg, se ventilaron con mascarilla y oxígeno al 100% durante I minuto y se intubaron.

La segunda fase con un grupo de 20 pacientes a los cuáles se les indujo de la misma manera, pero inmediatamente después de termina- da la aplicación del relajante se aplicó lidocaina tópica en la mu cosa orotraqueal a dosis de 1mg/kg, se ventilaron durante I minuto y se intubaron.

La tercera fase con un grupo de 20 pacientes a los que después - de termina da la administración del relajante se les administró li- docaina simple a dosis de 1mg/kg por vía intavenosa, se ventilaron I minuto y se intubaron.

Los parámetros que se midieron fueron:TA,FC, TAM y consumo de o- xígeno por el miocardio por minuto mediante la relación TA sistóli- ca por FC. Los tiempos de medición fueron: antes de la inducción,I minuto después de la inducción pero antes de la intubación, I minu- to después de la intubación, así como a los 5, 10 y 15 minutos.

Se valoraron los resultados de cada grupo por separado obtenien- dose los valores medios de cada parámetro. Se graficaron los resul- tados relacionando tiempo contra FC,TAS,TAM,TAD y relación de TASx

FC y por último se relacionaron los valores de los tres grupos para apreciar las diferencias.



## RESULTADOS.

Se reportan los valores medios de la TA (sistólica, diastólica y media), FC y consumo de oxígeno (FCxTAS) y así encontramos:

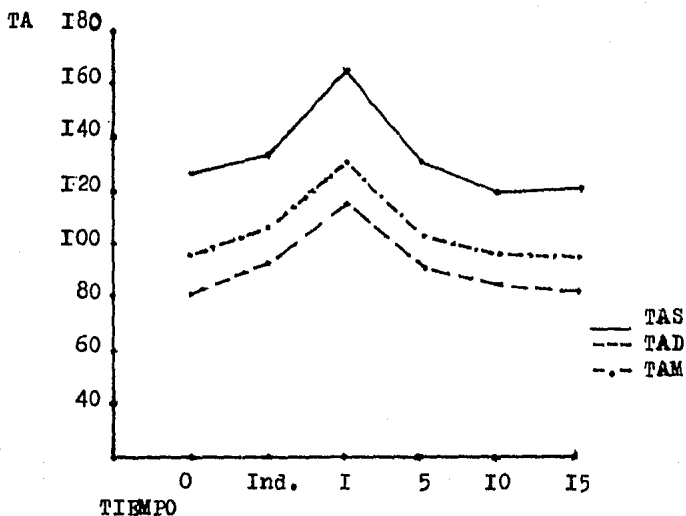
En el primer grupo una TA sistólica de 126mmHg, una TAM de 94mmHg y una TA diastólica de 80mmHg como valores de ingreso a la sala de operaciones (gráfica I, cuadro I). Al minuto de la inducción la TA aumentó y así tenemos 132mmHg, 91mmHg y 104mmHg para la TA sistólica, diastólica y media respectivamente. Sin embargo el máximo aumento fué registrado a la hora de la intubación ascendiendo la TA a 162mmHg la sistólica, 129mmHg la media y a 114mmHg la diastólica; en este momento encontramos valores mínimos de 140mmHg, 106mmHg y 90mmHg y máximos de 215mmHg, 185mmHg y de 170mmHg para la sistólica, media y diastólica respectivamente. A partir de este momento los valores descendieron gradualmente de tal manera que a los 5 minutos de la intubación eran casi los de ingreso, lográndose esto solo hasta los 10 minutos en que encontramos TAS de 118mmHg, TAM de 92mmHg y TAD de 80mmHg. Los valores de frecuencia cardíaca (gráfica 2, 3 y cuadro I) y consumo de oxígeno corren paralelos a la TA y así encontramos que la FC de ingreso fué 81x' y de 99x', 90x', 86x', y de 82x' al momento de la inducción, al minuto de la intubación, a los 5, 10 y 15 minutos respectivamente. Por lo tanto se recuperó hasta los 15 minutos. Los valores del consumo de oxígeno fueron de 10,191 al ingreso, con una elevación súbita a 13,287 al minuto de la inducción, la cual se continúa al intubar llegando a ser de 16,434 para descender en forma súbita y recuperarse totalmente a los 10 minutos.

En el grupo II a los que se les administró lidocaina tópica los valores de ingreso fueron similares a los del grupo I (comparar cuadros I y 2), TAS de 126mmHg Vs 122mmHg; TAD 80mmHg Vs 79mmHg; TAM de 94mmHg Vs 93mmHg y FC de 81 Vs 94x' en los grupos I y II respectivamente. El incremento de la TA y consumo de oxígeno fué comparativamente menor en el grupo II que en el grupo I, no así la FC

que fué ostensiblemente menor en el primero (gráficas 4, 5, 6, 10 y II). Así por ejemplo en el momento de intubar tenemos TAS de 162 mmHg Vs 142mmHg; TAD de 114mmHg Vs 97mmHg; TAM de 129mmHg Vs 112mmHg; consumo de oxígeno de 16,434 Vs 14,003 y FC de 99x'Vs 108x' en los grupos I y II respectivamente. Por otra parte la recuperación tanto de la TA como del consumo de oxígeno se llevó a cabo antes de los 5 minutos; la FC no llegó a recuperarse totalmente.

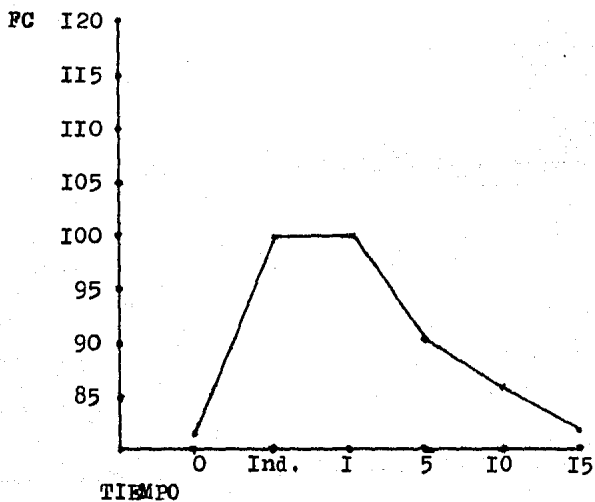
En el grupo III encontramos también los valores de ingreso similares a los valores de ingreso del grupo I (gráficas 7, 8, 9 y cuadro 3), TAS de 126mmHg Vs 120mmHg; TAD 80mmHg Vs 76mmHg; TAM de 94 mmHg Vs 90mmHg; FC de 81x'Vs 76x'; consumo de oxígeno de 10,191 Vs 9,176 en los grupos I y III respectivamente. El incremento de TA - fué similar en los grupos II y III con recuperación antes de los 5 minutos (gráficas 10 y II). El incremento del consumo de oxígeno - fué mayor en el grupo II que en el grupo III y la FC se recuperó - totalmente a los 15 minutos en el grupo III.

Gráfica I (Grupo I)



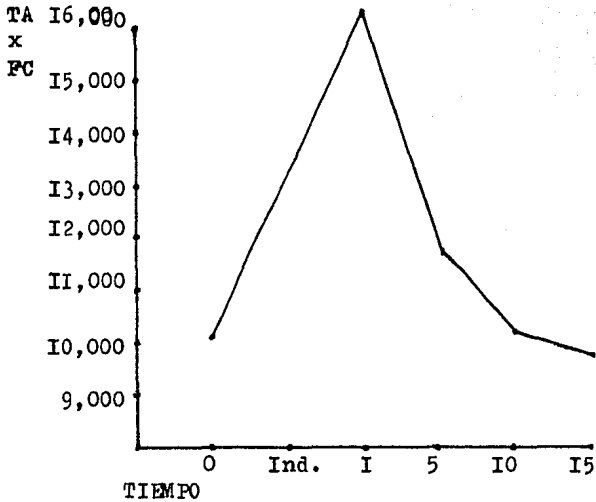
Tensión arterial (sist; diast; media) en el grupo control.

Gráfica 2 (Grupo I)



Frecuencia cardíaca en el grupo control.

Gráfica 3 (Grupo I)



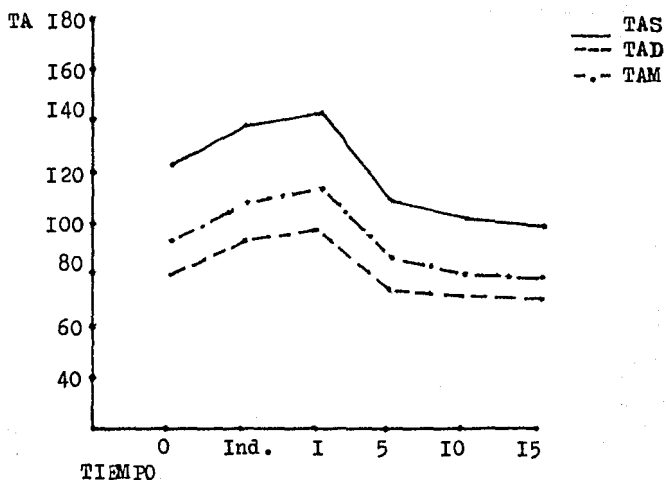
Consumo de oxígeno por el miocardio en el grupo control.

CUADRO I (GRUPO I)

	0	INDUC.	I	5	10	15
TA (s)	126	132	162	130	118	118
TA (d)	80	91	114	90	83	80
TA (m)	94	104	129	102	94	92
FC	81	99	99	90	86	82
TA x FC	10,191	13,287	16,434	11,193	10,243	8,849

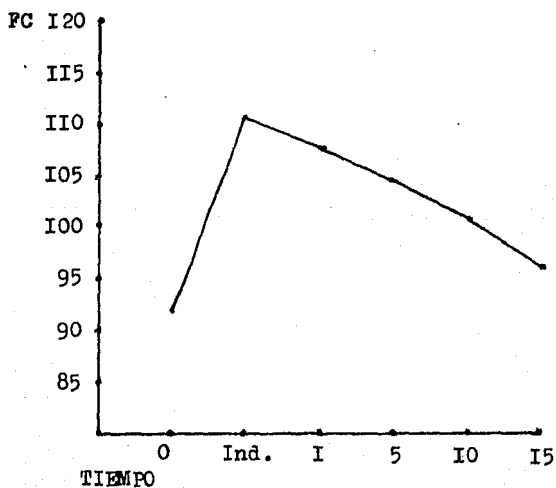
Resumen de valores de tensión arterial, frecuencia cardíaca y consumo de oxígeno en el grupo control.

Gráfica 4 (Grupo II)



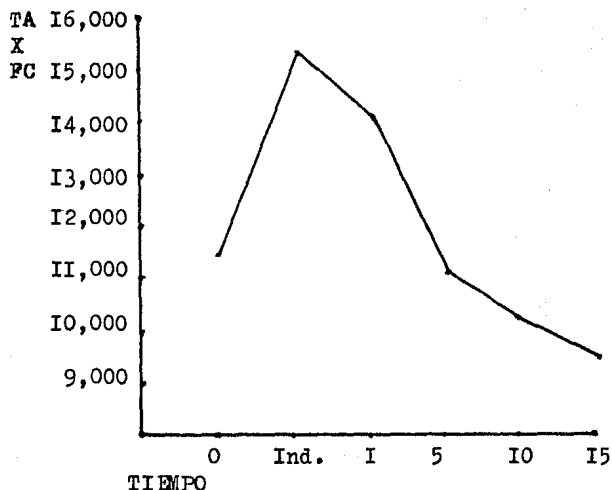
Valores de TAS, TAD y TAM en el grupo con aplicación tópica de lidocaina.

Gráfica 5 (Grupo II)



Frecuencia cardíaca en el grupo con aplicación tópica de lidocaina.

Gráfica 6 (Grupo II)



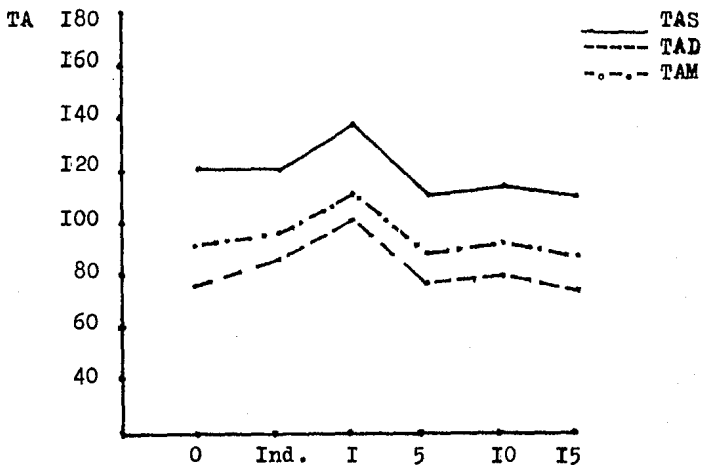
Consumo de oxígeno, por el miocardio en el grupo con aplicación tópica de lidocaina.

CUADRO 2 (GRUPO II)

	0	INDUG.	I	5	10	15
TA (s)	122	137	142	107	101	98
TA (d)	79	92	97	73	70	69
TA (m)	93	107	112	84	80	78
FC	92	111	108	105	101	96
FC X TAS	11,449	15,330	14,003	11,130	10,196	9,527

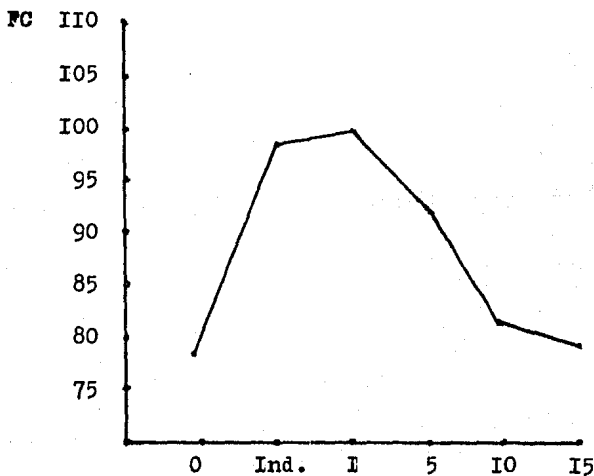
Resumen de los resultados obtenidos en el grupo con aplicación tópica de lidocaina.

Gráfica 7 (Grupo III)



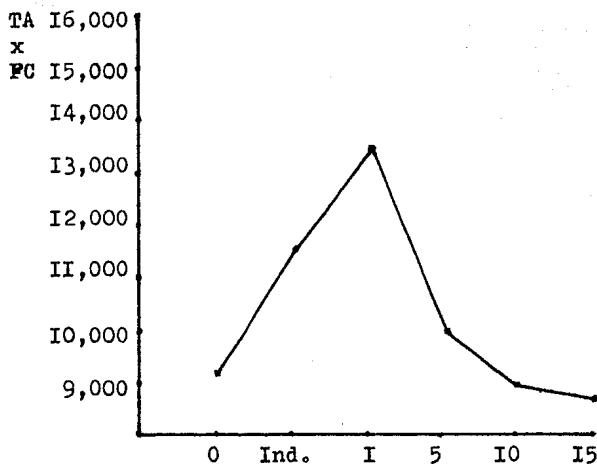
TIEMPO  
Tensión arterial en el grupo con administración intravenosa de lidocaina.

Gráfica 8 (Grupo III)



TIEMPO  
Frecuencia cardíaca en el grupo con administración endovenosa de lidocaina.

Gráfica 9 (Grupo III)



TIEMPO

Consumo de oxígeno por el miocardio en el grupo con administración intravenosa de lidocaina.

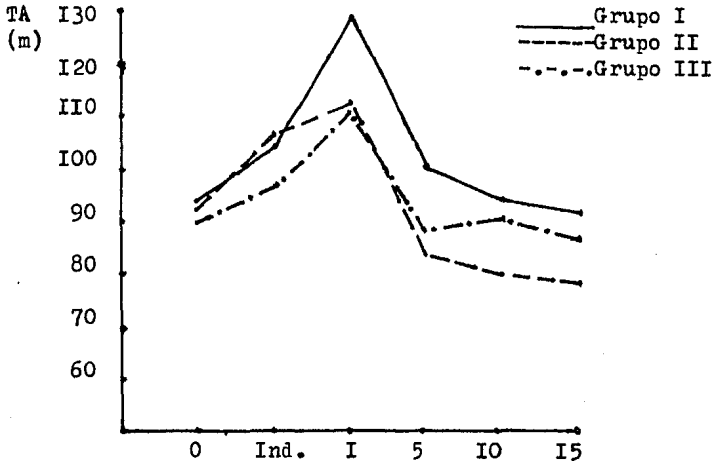
CUADRO 3 (GRUPO III)

	0	INDUC.	I	5	10	15
TA (s)	120	120	136	110	114	110
TA (d)	76	86	100	78	80	76
TA (m)	90	97	111	88	91	87
FC	76	96	97	90	78	77
FC x TA	9,176	11,480	13,384	10,032	8,924	8,604

Resumen de los resultados obtenidos en el grupo con administración intravenosa de lidocaina.

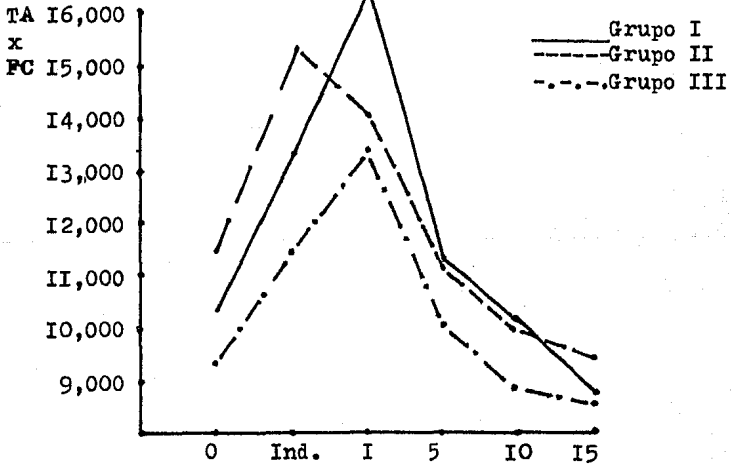


Gráfica IO (Grupos I-II-III)



TIEMPO  
 Tensión arterial media; gráfica comparativa de los tres grupos.

Gráfica II (Grupo I-II-III)



TIEMPO  
 Consumo de oxígeno por el miocardio; gráfica comparativa de los tres grupos.

## DISCUSION.

Los resultados analizados anteriormente demuestran que la intubación endotraqueal produce cambios cardiovasculares importantes y de corta duración.

En este estudio se comprueba, como ha sido reportado por algunos autores (8), que la medicación preanestésica usual no previene estos cambios. En este caso en particular pudo haber influido la vía de administración del diazepam ya que se reportó que por vía oral los niveles plasmáticos terapéuticos se alcanzan en 60 minutos (12) y a los pacientes se les administró 45 minutos antes de la inducción.

En el grupo control se encontró la máxima elevación de la TA durante la intubación, sobre todo en 4 de los 20 pacientes que presentaron TA de 210/150mmHg, 215/170mmHg, 190/120mmHg y 200/130mmHg y consumo de oxígeno de 25,200, 25,800, 7,600 y 19,200 respectivamente, en los cuales los cambios fueron potencialmente peligrosos. Sin embargo es importante hacer notar que tanto el incremento de la TA como de la FC se inició con la inducción en un alto porcentaje de los casos y en algunas ocasiones las cifras fueron mayores durante la inducción que durante la intubación (ver consumo de oxígeno del grupo II en la gráfica 6). La explicación posible a este fenómeno es que tanto el tiopental como la succinilcolina pueden producir taquicardia y por otra parte no bloquean la descarga adrenérgica producida por las maniobras de laringoscopia e intubación. Así también, se observa que los cambios vuelven a los valores basales al término de 10-15 minutos, lo que está de acuerdo con lo reportado en la literatura.(1),(3),(4),(5) etc.

En el grupo II, según lo esperado, los valores de ingreso son similares a los del grupo I y a los del grupo III, sin embargo durante la intubación se obtiene una elevación sensiblemente menor que en el primer grupo, siendo las cifras de inducción para la FC y consumo de oxígeno incluso mayores que durante la intubación y la recuperación antes de los 5 minutos solo se llevó a cabo con la TA

ya que la FC no retornó a cifras basales al cabo de 15 minutos. En este aspecto pudo influir el hecho que algunos pacientes al momento de la aplicación de lidocaina en la mucosa orotraqueal presentaron activación del reflejo de la tos y en ellos se elevó la FC y la TA.

En el grupo III la elevación de la TA fué similar al grupo II, - la recuperación total se efectuó antes de los 5 minutos posteriores a la intubación, la FC se recuperó totalmente y no presentó elevaciones importantes. Por otra parte no se registraron efectos secundarios por la administración intravenosa de lidocaina.

En el grupo I los pacientes que presentaron elevaciones máximas de TA fueron: Masculino de 20 años, operado de amigdalectomía e intubado por nariz 210/150mmHg.

Masculino de 20 años, operado de cierre de colostomía, se intubó en dos ocasiones por no ser aplicada en la primera la sonda adecuada 190/120mmHg.

Masculino de 36 años, operado de cierre de dehiscencia de sutura en pared abdominal, TABasal de 150/90 mmHg y de 200/130mmHg en la intubación.

Masculino de 20 años, operado de amigdalectomía, con TA basal de 130/90mmHg, postinducción de 100/60mmHg y postintubación de 215/170mmHg.

Probablemente sea correcto deducir que es importante el antecedente previo de tendencia de hipertensión, así como la duración y delicadeza con que se lleven a cabo las maniobras de laringoscopia e intubación.

## CONCLUSIONES.

Con los resultados obtenidos en este estudio podemos concluir -  
que:

- 1.- Las maniobras de laringoscopia e intubación producen cambios -  
importantes en la TA, FC y consumo de oxígeno por el miocardio
- 2.- La medicación preanestésica usual no evita que estos cambios -  
se presenten.
- 3.- La lidocaina tópica, aunque evita un incremento importante de  
la TA, produce aumento de la FC y con ello del consumo de oxí-  
geno cardíaco.
- 4.- La lidocaina por vía intravenosa disminuye en forma importante  
la respuesta a la laringoscopia e intubación manifestandose es-  
to por incremento solo moderado en la TA, FC y consumo de oxí-  
geno. Además a las dosis empleadas en este estudio se demostró  
la inocuidad de la droga ya que no se observaron efectos inde-  
seables.
- 5.- Aunque se demostró la utilidad de este método, lo fundamental  
es tener en mente la respuesta refleja producida por la larin-  
goscopia e intubación y aplicar ya sea este u otro método para  
evitarla, sobre todo en pacientes de riesgo como hipertensos,  
con aneurisma o con insuficiencia coronaria.

## REFERENCIA: BIBLIOGRAFICAS.

- I.-Forbes AM, Dally FG; Acute hypertension during induction of anaesthesia and endotracheal intubation in normotensive man. Brt. J. Anaesthesia, 45: 671, 1970.
- 2.-Fox EJ, et. al; Complications related to the pressor response to endotracheal intubation. Anesthesiology, 47: 524, 1977
- 3.-Stoelting RK; Circulatory response to laryngoscopy and endotracheal intubation with or without prior oropharyngeal viscous lidocaine. Anaesthesia y Analgesia, 56: 618, 1977.
- 4.-Abou-Madi MN; Cardiovascular reaccion to laryngoscopy and tracheal intubation following small and large intravenous doses of lidocaine. Can. Anaesthesia Sc. Jour., 24: 12, 1977.
- 5.-Russell WJ, et. al; Changes in plasma catecholamine concentration during endotracheal intubation. Br. J. Anaesthesia, 53: 837, 1981.
- 6.-LMc Cammon R, et. al; Effect of propranolol on circulatory responses to induction of diazepam-nitrous oxide anesthesia and to endotracheal intubation. Anaesthesia Analgesia, 60: 579, 1981.
- 7.-Salzer LB; A comparison of methods of lidocaine administration in patients. Clin. Pharmacol. Ther., 29: 617, 1981.
- 8.-Davies JM; The prevention of hypertension at intubation. Anaesthesia, 36: 147, 1981.
- 9.-Dahlgren N; treatment of estress response to laryngoscopy and intubation with fentanyl. Anaesthesia, 36: 1022, 1981.
- 10.-Murray S. Spiegel; "Media, mediana y moda y otras medidas de agrupación". En Teorías y problemas de estadística. Editorial McGraw-Hill, México D.F. Pag 24-32, 1981.
- 11.-Stanton-Hicks M; "Farmacología de los anestésicos locales más modernos". Anestesia regional, avances y tópicos. Editorial Salvat Barcelona España. Pag 1-17, 1981.
- 12.-J.Murdoch R, M.Greene N, y Stewart C. Harvey; "Anestésicos locales", "Antiarrítmicos" e "Hipnóticos y sedantes". Bases farmacológicas

- gicas de la terapéutica de Goodman y Gilman. Editorial Panamericana, Sexta edición, México D.F. Pags.306-23; 752-78 y 344-65, 1980.
- 13.-Gold MI, and S. Muravchick; Arterial oxygenation during laryngoscopy and intubation. *Anesthesia Analgesia*, 60:316, 1981.
- 14.-Hamill JF, et al; Lidocaine before endotracheal intubation: intravenous or laryngotracheal. *Anesthesiology*, 55: 578, 1980.
- 15.-Downes H, Gerber N, and Hirshman CA; I.V. Lignocaine in reflex and allergic bronchoconstriction. *Br. J. Anaesthesia*, 52:873, 1980.
- 16.-Kumar SM, et al; Lack of cardiovascular stimulation during endotracheal intubation in cardiac surgical patients anesthetized with diazepam-ketamine-pancuronio. *Clin. Ther.*, 3(1):43, 1980.
- 17.-Kautto UM; effect of combinations of topical anaesthesia, fentanyl halotane or N2O on circulatory intubation response in norm- and hypertensive patients. *Acta Anaesthesiol. Scand.*, 27(3):245, 1983.
- 18.-Mahara R3; Treatment of hypertension following endotracheal intubation. A study comparing the efficacy of labetalol, practolol, and placebo. *S. Afr. Med.*, 30;63(18): 681, 1983.
- 19.-Roseberg H; Low dose fentanyl blunts circulatory responses to tracheal intubation. *Anesth. Analg.*, 61(8): 680, 1982.
- 20.-Cummings MF, Russell WJ and Frewin DB; effects of pancuronium and alcuronium on the changes in arterial pressure and plasma catecholamine concentrations during tracheal intubation. *Br. J. Anaesthesia*, 55(7): 619, 1983.
- 21.-Cummings MF, Russell WJ and Frewin DB; The effects of suxametonio and D-tubocurarine on the pressor and plasma catecholamine responses to tracheal intubation. *Anaesthesia Intensive Care*, 11(2): 103, 1983.
- 22.-W. Dundee John, y Cecil Gray T; "Barbitúricos, farmacología y su empleo en clínica" y "Farmacología de los medicamentos relajantes de utilización en clínica". *Anestesia general de Cecil Gray. Editorial Salvat, Tercera edición inglesa, Barcelona España. Pags 501-32 y 608-22, 1974.*

## CONCLUSIONES.

Con los resultados obtenidos en este estudio podemos concluir - que:

- 1.- Las maniobras de laringoscopia e intubación producen cambios - importantes en la TA, FC y consumo de oxígeno por el miocardio
- 2.- La medicación preanestésica usual no evita que estos cambios - se presenten.
- 3.- La lidocaina tópica, aunque evita un incremento importante de la TA, produce aumento de la FC y con ello del consumo de oxígeno cardíaco.
- 4.- La lidocaina por vía intravenosa disminuye en forma importante la respuesta a la laringoscopia e intubación manifestandose es to por incremento solo moderado en la TA, FC y consumo de oxígeno. Además a las dosis empleadas en este estudio se demostró la inocuidad de la droga ya que no se observaron efectos indeseables.
- 5.- Aunque se demostró la utilidad de este método, lo fundamental es tener en mente la respuesta refleja producida por la laringoscopia e intubación y aplicar ya sea este u otro método para evitarla, sobre todo en pacientes de riesgo como hipertensos, con aneurisma o con insuficiencia coronaria.

## REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.

- I.-Forbes AM, Dally FG; Acute hypertension during induction of anaesthesia and endotracheal intubation in normotensive man. Brt. J. Anaesthesia, 45: 671, 1970.
- 2.-Fox EJ, et. al; Complications related to the pressor response to endotracheal intubation. Anesthesiology, 47: 524, 1977
- 3.-Stoelting WK; Circulatory response to laryngoscopy and endotracheal intubation with or without prior oropharyngeal viscous lidocaine. Anaesthesia y Analgesia, 56: 618, 1977.
- 4.-Abou-Madi MN; Cardiovascular reaccion to laryngoscopy and tracheal intubation following small and large intravenous doses of lidocaine. Can. Anaesthesia Sc. Jour., 24: 12, 1977.
- 5.-Russell WJ, et. al; Changes in plasma catecholamine concentration during endotracheal intubation. Br. J. Anaesthesia, 53: 837, 1981.
- 6.-McCannon R, et. al; Effect of propranolol on circulatory responses to induction of diazepam-nitrous oxide anesthesia and to endotracheal intubation. Anaesthesia Analgesia, 60: 579, 1981.
- 7.-Salzer LB; A comparison of methods of lidocaine administration in patients. Clin. Pharmacol. Ther., 29: 617, 1981.
- 8.-Davies JM; The prevention of hypertension at intubation. Anaesthesia, 36: 147, 1981.
- 9.-Dahlgren N; treatment of estress response to laryngoscopy and intubation with fentanyl. Anaesthesia, 36: 1022, 1981.
- 10.-Murray S. Spiegel; "Media, mediana y moda y otras medidas de agrupación". En Teorías y problemas de estadística. Editorial McGraw-Hill, México D.F. Pag 24-32, 1981.
- 11.-Stanton-Hicks M; "Farmacología de los anestésicos locales más modernos". Anestesia regional, avances y tópicos. Editorial Salvat Barcelona España. Pag 1-17, 1981.
- 12.-J.Murdoch R, M.Greene N, y Stewart C. Harvey; "Anestésicos locales"; "Antiarrítmicos" e "Hipnóticos y sedantes". Bases farmacológicas



- gicas de la terapéutica de Goodman y Gilman. Editorial Panamericana, Sexta edición, México D.F. Pags.306-23; 752-78 y 344-65, 1980.
- 13.-Gold MI, and S. Muravchick; Arterial oxygenation during laryngoscopy and intubation. *Anesthesia Analgesia*, 60:316, 1981.
- 14.-Hamill JF, et al; Lidocaine before endotracheal intubation: intravenous or laryngotracheal. *Anesthesiology*, 55: 578, 1980.
- 15.-Downes H, Gerber N, and Hirshman CA; I.V. Lignocaine in reflex and allergic bronchoconstriction. *Br. J. Anaesthesia*, 52:873, 1980
- 16.-Kumar SM, et al; Lack of cardiovascular stimulation during endotracheal intubation in cardiac surgical patients anesthetized with diazepam-ketamine-pancuronio. *Clin. Ther.*, 3(1):43, 1980.
- 17.-Kautto UM; effect of combinations of topical anaesthesia, fentanyl halotane or N2O on circulatory intubation response in norm- and hypertensive patients. *Acta Anaesthesiol. Scand.*, 27(3):245, 1983.
- 18.-Mahara RT; Treatment of hypertension following endotracheal intubation. A study comparing the efficacy of labetalol, practolol, and placebo. *S. Afr. Med.*, 30;63(18): 681, 1983.
- 19.-Rosemberg H; Low dose fentanyl blunts circulatory responses to tracheal intubation. *Anesth. Analg.*, 61(8): 680, 1982.
- 20.-Cummings MF, Russell WJ and Frewin DB; effects of pancuronium and alcuronium on the changes in arterial pressure and plasma catecholamine concentrations during tracheal intubation. *Br. J. Anaesthesia*, 55(7): 619, 1983.
- 21.-Cummings MF, Russell WJ and Frewin DB; The effects of suxametonio and D-tubocurarine on the pressor and plasma catecholamine responses to tracheal intubation. *Anaesthesia Intensive Care*, II(2): 103, 1983.
- 22.-W. Dundee John, y Cecil Gray T; "Barbitúricos, farmacología y su empleo en clínica" y "Farmacología de los medicamentos relajantes de utilización en clínica". *Anestesia general de Cecil Gray. Editorial Salvat, Tercera edición inglesa, Barcelona España. Pags 501 32 y 608-22, 1974.*