

11202
20/11



UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTONOMA DE MEXICO

HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
CENTRO MEDICO
" LA RAZA "



Hipotensión Controlada con
Verapamil en Neuroanestesia

Handwritten signatures and notes

Handwritten signature

T E S I S
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
ANESTESIOLOGO
P R E S E N T A
Dr. Juan Calleja Alvarez

MEXICO, D. F.



1985



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 está 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.

"HIPOTENSION CONTROLADA CON VERAPAMIL EN NEUROANESTESIA"

Dr. Juan Calleja Alvarez	+
Dr. Ricardo Quevedo Hernández	++
Dr. Luis Pérez Tamayo	+++

Las técnicas y agentes utilizados para la hipotensión controlada, han aparecido por hallazgos accidentales, así tenemos la hipotensión hemorrágica descrita por Gardner¹ en 1946, ó la hipotensión por bloqueo espinal alto provocada por Griffiths y Gillies en 1948². Enderby³, Davison⁴, y Organe⁵ en 1950, proponen el uso de bloqueadores ganglionares para producir hipotensión controlada. Avances recientes han incrementado nuestro conocimiento acerca de los cambios fisiológicos que ocurren, durante la anestesia con hipotensión controlada.

Hospital de Especialidades. Centro Médico La Raza.

Instituto Mexicano del Seguro Social.

+ Médico Residente de 2o. Año.

++ Médico de Base del Servicio de Anestesiología.

+++ Jefe de Servicio de Anestesiología.

Las principales indicaciones de la hipotensión inducida transoperatoria son: facilitación del acto quirúrgico y reducción de las pérdidas sanguíneas.

Durante los últimos 15 años, se han obtenido grandes avances en la cirugía de los aneurismas intracraneales la complejidad de éstos procedimientos microquirúrgicos, concomitantemente con el uso de hipotensión controlada requiere de personal especializado y una estrecha colaboración entre el Neurocirujano y el Anestesiólogo. ^{6, 7.}

Es difícil separar las complicaciones inherentes de la hipotensión controlada y cada caso debe ser evaluado en forma individual, valorando los riesgos en contra de los beneficios. Hay naturalmente contraindicaciones absolutas a agentes específicos como el Nitroprusiato de Sodio en la insuficiencia renal y acidosis metabólica ^{8.}

El agente hipotensor ideal debería exhibir las siguientes propiedades:

- a) Administración sencilla.
- b) Eficacia.
- c) Predictibilidad.
- d) Confiabilidad.
- e) Inicio de acción rápida y recuperación igualmente rápida.
- f) Eliminación rápida (sin efectos acumulativos)

Al mismo tiempo no debería tener:

- 1) Efectos tóxicos o metabolitos tóxicos.
- 2) Taquifilaxia.
- 3) Taquicardia refleja.
- 4) Hipertensión de rebote.

Finalmente debe ser compatible con los anestésicos.

El Verapamil es un derivado sintético de la papaverina. En 1962 se introdujo como un vasodilatador coronario y 5 años después se encontró que -- inhibía selectivamente el flujo del calcio a través de las membranas.

La biotransformación se realiza a nivel hepático donde el 80 a 90% de la droga es depurada, consistiendo en N-alkilación y sus metabolitos tienen del 5 al 10% de la actividad del producto original. El tiempo alfa de vida media es de 2 a 10 minutos, con un promedio de 3.5 minutos.

El Verapamil tiene una elevada unión a proteínas y otros fármacos con -- igualmente elevada unión a proteínas como el diazepam, lidocaína y propranolol, pueden desplazar el Verapamil, aumentando de manera significativa la fracción libre del agente.

Los efectos hemodinámicos primarios son: disminución en las resistencias periféricas, disminución de la presión sanguínea, con respuestas variables en la frecuencia cardíaca y contractilidad miocárdica⁹.

Han aparecido diversos reportes acerca de los efectos del Verapamil a nivel cardiovascular, Oates¹⁰ compara la infusión del Verapamil con Nitroprusiato de Sodio en ratas, obteniendo de acuerdo a dosis hipotensoras equipotentes un inicio de acción más lento y terminación del efecto en -- menor tiempo que el observado con el Nitroprusiato de Sodio, no encuentran además taquifilaxia con la infusión prolongada del primero, ni hipertensión de rebote.

En 1981 Zimpfer¹¹ utiliza este agente, para inducir hipotensión a dosis de 0.07 mg/kg en bolo obteniendo una disminución del 24% en la presión -- arterial media, sin cambios significativos en la frecuencia cardíaca y

tampoco en la presión de la arteria pulmonar. Kates y Kaplan¹² reportan los efectos benéficos del agente en pacientes sometidos a revascularización coronaria encontrando disminución en la presión arterial media, así como la presión en cuña de la arteria pulmonar y resistencias periféricas.

Bedford¹³ señala que el Verapamil debería ser evitado en pacientes que tengan distensibilidad intracraneana comprometida, ya que este agente aumenta la presión intracraneana en un 67%.

Hantler¹⁴ señala que los efectos deletereos producidos por la hipotensión sobre la perfusión renal no se presentan a pesar de una disminución del 40 al 50% en la presión arterial media en anestesia con Halotane y Verapamil.

Por lo anterior se considera de interés valorar, la utilidad del Verapamil, como agente para inducir hipotensión controlada efectiva y segura en Neurocirugía y comparar sus efectos sobre la presión arterial media y frecuencia cardiaca, con los producidos por el Nitroprusiato de Sodio.

MATERIAL Y METODOS:

Se integran 2 grupos de 10 pacientes cada uno, tomados al azar, de ambos sexos, programados en forma electiva para craneotomía y resección de - - aneurisma intracraneal; con un RAQ I a III de acuerdo a la clasificación de la ASA (Sociedad Americana de Anestesiología).

Se excluyen todos los pacientes con antecedentes de Infarto del Miocardio de menos de 6 meses a la fecha de cirugía, así como aquellos que tuviesen insuficiencia hepática, y los que estuviesen tomando digitálicos y/o beta bloqueadores.

A todos los pacientes se les administra medicación preanestésica con Diazepam 100 mcg/kg y Sulfato de Atropina 10 mcg/kg intramuscularmente, 30 minutos antes de su ingreso a quirófano.

A su llegada a quirófano, se canulan 2 venas periféricas como mínimo con punzocat # 14 y 17, se colocan electrodos para monitorizar frecuencia y conducción cardiaca, mediante electrocardioscopio (Electronics for Medicine), se instala brazalete de esfigomanómetro y estetoscopio en brazo derecho para medir tensión arterial y se toma frecuencia del pulso, registrándose las cifras basales. Posteriormente se administra medicación consistente en Droperidol 100 mcg/kg. y Diazepam 100 mcg/kg.

La inducción de la anestesia se realiza a base de Fentanyl 5 mcg/kg. Pancuronio 80 a 100 mcg/kg y Tiopental 4 a 6 mg/kg, administrándose Oxígeno al 100% con mascarilla, y se procede a intubar con sonda orotraqueal tipo Magill, 3 a 5 minutos después de administrados los fármacos ya citados. Se canula arteria radial de antebrazo izquierdo (previa prueba de Allen)

y se monitoriza presión arterial media con monitor electrónico (electronics for medicine) corroborándose cifra con la obtenida por el método in directo (esfingomanómetro y estetoscopio), igualmente se monitoriza la frecuencia cardiaca, llenado capilar y condiciones del campo operatorio, cada 5 minutos como mínimo.

El mantenimiento de la anestesia se lleva a cabo mediante FiO_2 del 50% - con Oxido Nitroso y dosis intermitentes cada 25 a 30 minutos de Fentanyl 2 mcg/kg y Tiopental 1.5 a 2 mg/kg.

La ventilación se controló mecánicamente con ventilador Ohio a una frecuencia de 12 por minuto y un volumen corriente de 10 a 12 ml/kg y presión inspiratoria de 20 cms. de agua.

La posición de la cabeza durante el transoperatorio, en ambos grupos fué con elevación de 15 grados con respecto a el resto del cuerpo.

La reducción del volumen cerebral se realiza con Mannitol a 1 gr/kg, y - Furosemide a 150 mcg/kg, valorándose según apreciación objetiva del Anestesiólogo y Neurocirujano, del campo operatorio.

En ambos grupos el manejo anestésico fué similar, variando en cuanto a el agente utilizado para inducir hipotensión controlada, siendo para el grupo I Nitroprusiato de Sodio a dosis de 1 mcg/kg/minuto, en infusión conti nua mediante bomba de infusión IVAC 530, momento antes a el pinzamiento - del aneurisma. En el grupo II se utilizó Verapamil a dosis de 100 mcg/kg, en dosis única administrada en 1 minuto lentamente, previo a el pinzamiento del aneurisma.

El balance hídrico se calculó según la técnica del Massachusetts General Hospital para el ayuno, reponiéndose este en 3 horas, los egresos se calcularon en 2 ml/kg/hora de pérdidas insensibles, agregándose el sangrado

transoperatorio y la diuresis horaria, procurando mantener a él paciente al término de la cirugía con un balance negativo del 10 al 15% del volumen sanguíneo estimado a 60 ml por kilogramo.

El análisis estadístico se realizó mediante la prueba de T de Student's para la comparación entre ambos grupos y la T pareada para la comparación dentro del mismo grupo.

RESULTADOS:

El estudio realizado refleja, la comparación de 2 grupos de pacientes neuquirúrgicos, con diagnóstico de aneurisma intracraneal, los que requieren en su manejo transoperatorio hipotensión controlada, que se realiza en el grupo I con Nitroprusiato de Sodio y en el grupo II con Verapamil.

En los grupos comparados, se encuentra homogeneidad, en cuanto a edad, peso y sexo. (Cuadro I). La dosis de fármacos para mantenimiento de la anestesia, presenta ligeras variaciones que no tienen significancia estadística (Cuadro II).

Respecto a la duración del tiempo anestésico quirúrgico para el grupo I es de 3.5 horas y para el grupo II de 3.8 horas (Cuadro III).

El riesgo anestésico quirúrgico es bastante similar en ambos grupos (Cuadro IV). La localización de los aneurismas presenta diferencias en ambos grupos (Cuadro V).

Relativo a la actividad farmacológica de las drogas hipotensoras observamos que para el grupo I, las cifras basales de la presión arterial media fueron de 88 ± 3 mm Hg mostrando un descenso a $69 \pm$ mm Hg (21.6%) al primer minuto posterior a la administración del agente. Al minuto 2 se registró un valor de 68 ± 4 mm Hg (22.6%), conservándose en valores similares a partir de este momento, hasta el momento en el cual se suspende la infusión del Nitroprusiato de Sodio, del cual se registran valores -- iguales a los basales.

En el grupo II de un valor inicial en la presión arterial media (PAM) de

87 \pm 3 mm Hg desciende a 77 \pm 3 mm Hg (11.5%) en el primer minuto posterior a la administración del agente.

En el minuto 3 se registra un valor de 76 \pm 3 mm Hg (13.8%). A partir del minuto 5 se encuentra una tendencia de aumento en la PAM, hasta el minuto 10 en el cual se registran 83 \pm 3 mm Hg (4.5%) respecto a el valor basal.

(Gráfica I)

La frecuencia cardiaca en el grupo I se encuentra en un valor inicial de 74 \pm 5 latidos por minuto, elevándose a 83 \pm 6 latidos por minuto, que representa un incremento del 12%, conservándose en valores similares, hasta el momento en el cual se suspende la administración del Nitroprusiato de Sodio.

La frecuencia cardiaca en el grupo II de un valor inicial de 71 \pm 3 latidos por minuto, presenta un valor de 69 \pm 3 latidos por minuto, posterior a la administración del Verapamil que corresponde a un descenso del 3%.

(Gráfica 2).

Al comparar los 2 grupos, se demuestra que no hay significancia estadística en los valores basales de la PAM y frecuencia cardiaca una vez administrado agente hipotensor y hasta el minuto 7. En el minuto 10 se observa que la hipotensión producida por el Nitroprusiato de Sodio persiste no -- así la del Verapamil, que en este momento practicamente carece de repercusión sobre la PAM (gráfica 3), no así en la frecuencia cardiaca (gráfica 4).

CUADRO I

PROMEDIO \bar{X} DE LOS PACIENTES EN CUANTO A EDAD PESO Y SEXO

	GRUPO I N. P. S.	GRUPO II VERAPAMIL	P
EDAD (AÑOS)	39 ± 14	35 ± 11	NS
PESO (Kg)	64 ± 9	60 ± 8	NS
SEXO	4M 6F	4M 6F	NS

CUADRO II
 AGENTES UTILIZADOS Y DOSIS EN EL
 ACTO ANESTESICO — QUIRURGICO

FARMACOS	GRUPO I N. P. S.	GRUPO II VERAPAMIL	P
DIAZEPAM MCG / Kg	78 ± 10	89 ± 20	> 0.50
DHBP MCG / Kg	92 ± 10	83 ± 1	> 0.50
PANCURONIO MCG / Kg	98 ± 10	98 ± 10	> 0.50
FENTANYL MCG / Kg	16 ± 6	19 ± 4	> 0.50
TIOPIENTAL Mg / Kg	12 ± 3	9.5 ± 3	> 0.50

CUADRO III

DURACION DEL ACTO ANESTESICO - QUIRURGICO

	GRUPO I	GRUPO II
HORAS \bar{x}	3.5	3.8

CUADRO IV

RIESGO ANESTESICO QUIRURGICO ·
DE LOS PACIENTES

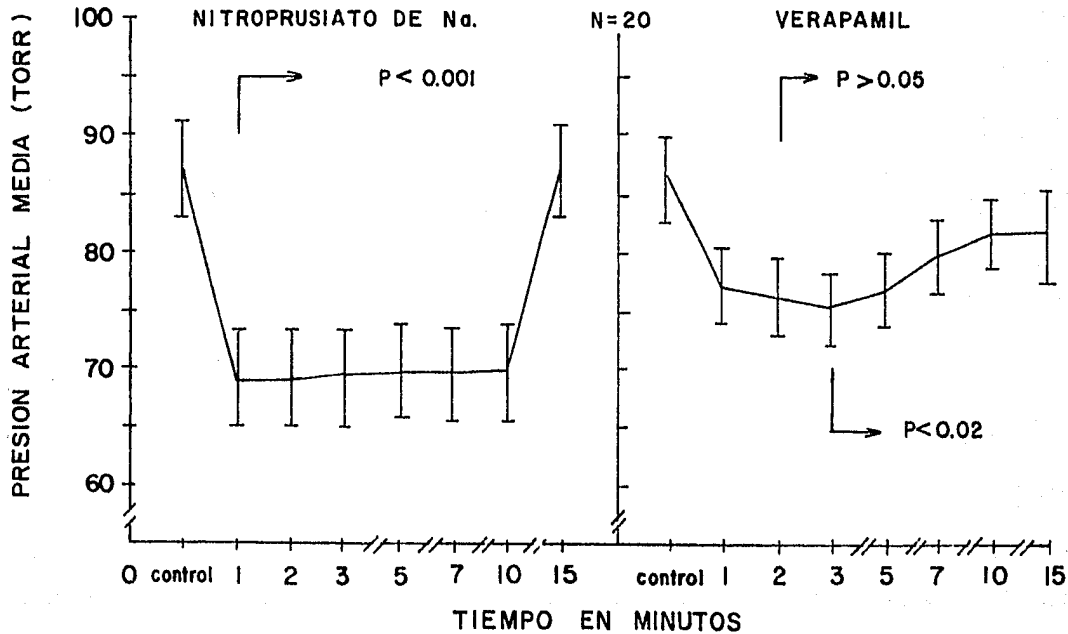
RAQ	GRUPO · I	GRUPO · II
I	1	0
II	4	6
III	5	4
	10	10

CUADRO V

LOCALIZACION DE LOS ANEURISMAS INTRACRANEALES

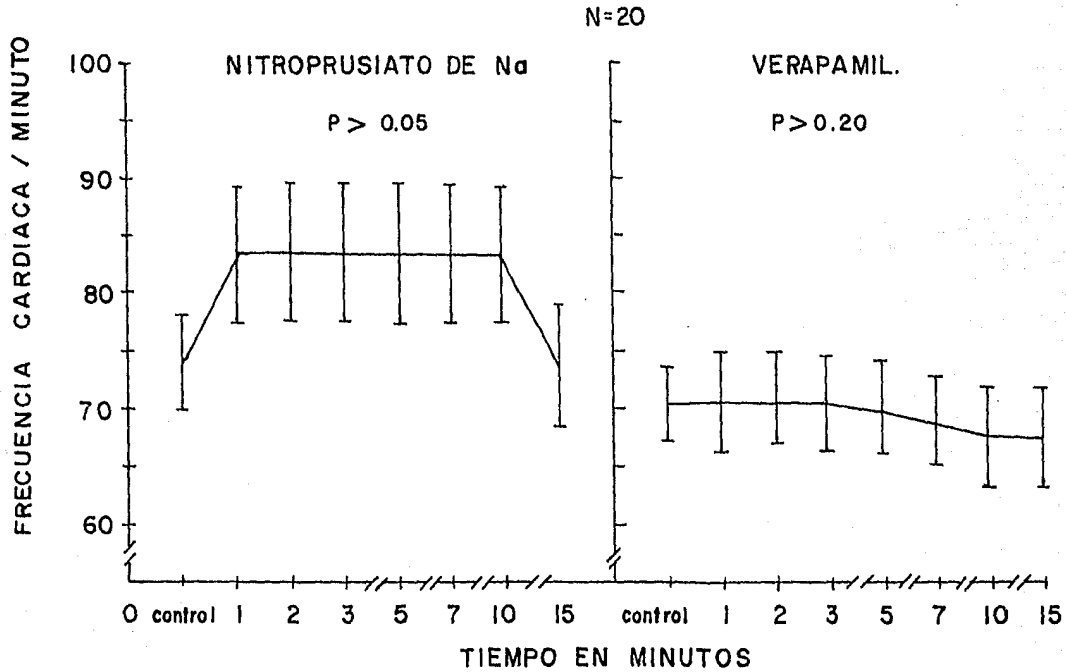
	GRUPO I	GRUPO II
COMUNICANTE POSTERIOR	5	3
CAROTIDEA IZQUIERDA	2	2
CAROTIDEA DERECHA	1	2
CEREBRAL MEDIA	1	3
COMUNICANTE ANTERIOR.	1	0

HIPOTENSION ARTERIAL EN NEUROANESTESIA INDUCIDA CON VERAPAMIL VS NITROPRUSIATO.



* SE MUESTRAN PROMEDIOS Y ERRORES ESTANDAR.

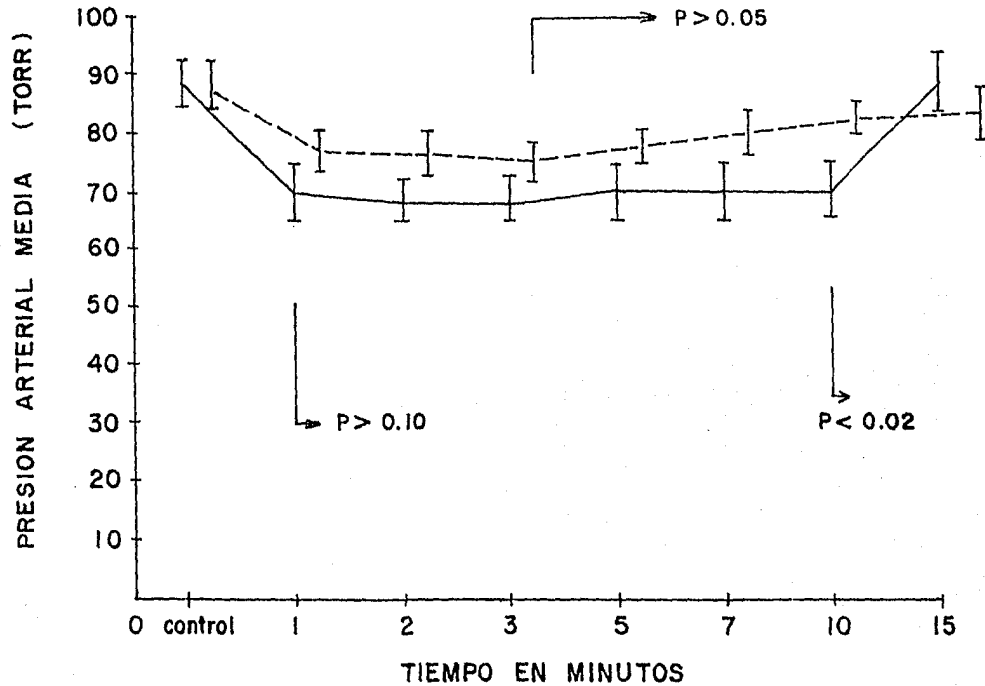
HIPOTENSION ARTERIAL EN NEUROANESTESIA
INDUCIDA CON VERAPAMIL VS NITROPRUSIATO.
FRECUENCIA CARDIACA / MIN *



* SE MUESTRAN PROMEDIOS Y ERRORES ESTANDAR.

HIPOTENSION ARTERIAL EN NEUROANESTESIA INDUCIDA CON VERAPAMIL VS NITROPROSIATO

N=20

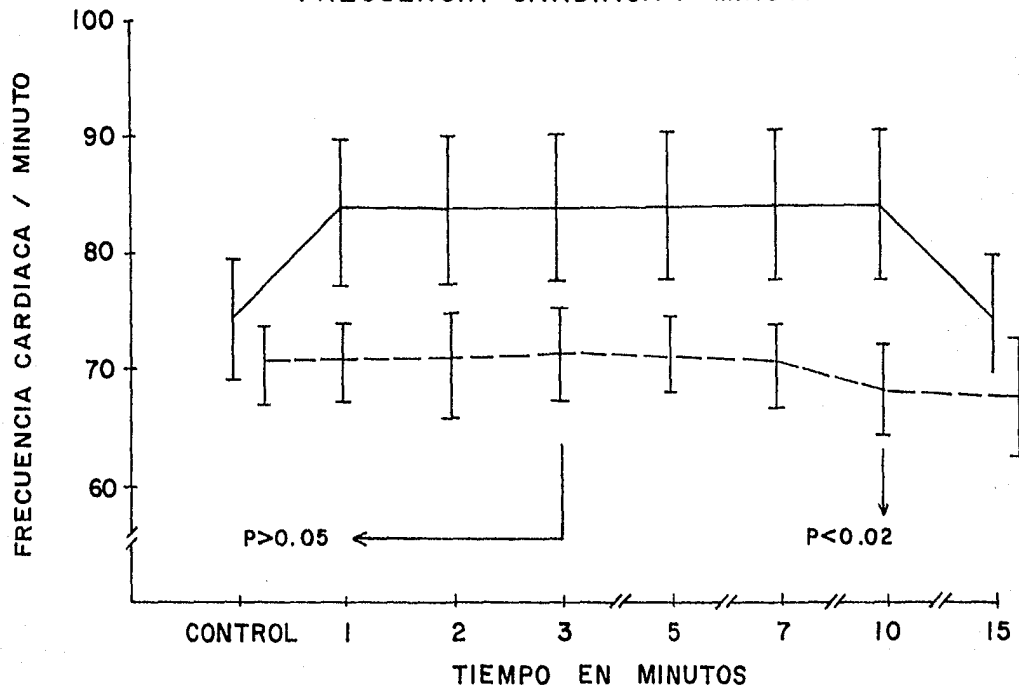


* SE MUESTRAN PROMEDIOS Y ERRORES ESTANDAR

— GRUPO I - - - GRUPO II

GRAFICA No. 3

HIPOENSION ARTERIAL EN NEUROANESTESIA.
 INDUCIDA CON VERAPAMIL VS NITROPRUSIATO.
 FRECUENCIA CARDIACA / MINUTO



* SE MUESTRAN PROMEDIOS Y ERRORES ESTANDAR

GRUPO-I GRUPO-II

GRAFICA No. 4

DISCUSION:

El presente estudio demuestra, que el Verapamil puede ser utilizado para inducir hipotensión controlada. Nuestros resultados difieren de los obtenidos por Zimpfer¹¹ y Bedford¹³ ya que ellos reportan descenso en la presión arterial media del orden del 24% y 20%, y nosotros un descenso del 16%, que es similar a los resultados obtenidos por Kates y Kaplan¹².

En la frecuencia cardiaca no observamos variaciones y nuestros resultados son similares a los reportados, por otros autores, 11, 12 y 13. En 2 pacientes después del minuto 10 de administrado el Verapamil se notó cierta tendencia a la bradicardia (50-58 latidos por minuto) la cual se corrigió con Sulfato de Atropina 10 mcg/kg IV.

Los momentos, los cuales se registran variaciones hemodinámicas (PAM y -- FC) son inmediatamente después de administrado el fármaco y el efecto máximo se observó alrededor del tercer minuto, posterior a dicha administración. Los descensos en la PAM no son sostenidos, observándose fluctuaciones continuas, hasta el minuto 10 en el que practicamente se encuentra -- que las cifras registradas corresponden a las basales.

Los pacientes estudiados al igual que en otras series (11,13) se encuentran sin enfermedad cardiaca subyacente que pueda influir en las variaciones hemodinámicas registradas.

Respecto a los hallazgos, en cuanto a la farmacocinética del agente son compatibles a los datos reportados por Dominic¹⁶ que señala que a dosis de 150 mcg/kg IV el efecto máximo se observa en 1 a 3 minutos posterior

a la administración.

La posición de la cabeza, durante el procedimiento AQ se mantuvo con una elevación de 15 grados y que según Durward¹⁷, es con esta elevación con lo cual se disminuye la presión intracraneana.

El Tiopental, así como el Droperidol y Fentanyl, causan una disminución en la presión sanguínea, del flujo sanguíneo cerebral (FSC) y la presión intracraneana e igualmente disminuyen la tasa metabólica de consumo de Oxígeno, siendo hasta de un 50% para el Tiopental¹⁸.

La utilización de los relajantes musculares depolarizantes como la succinilcolina y su relación con la presión intracraneana es controvertida y es el Pancuronio el relajante de elección, a pesar de su efecto adverso sobre la TA y FC que también pueden aumentar la presión intracraneana, lo cual es minimizado si se administra en forma lenta.

Los agentes antes mencionados se utilizan a dosis iguales, en ambos grupos, lo cual excluye que se presentasen alteraciones en la PAM y FC por diferencias en cuanto a dosis de éstos.

Los factores más importantes manipulables por los anesthesiólogos, en pacientes con hematoma y/o edema cerebral son aquellos que cambian el flujo sanguíneo cerebral y el volumen sanguíneo intracraneal. El flujo sanguíneo cerebral (FSC) se relaciona de manera lineal con los niveles arteriales de PCO₂ en un rango de 20 a 80 Torr, y aumentan de 1 a 2 ml/100 - gr/minuto por cada Torr que cambien la PCO₂. La autorregulación del flujo cerebral normalmente es constante entre un valor de 50 a 150 Torr de PAM. Fuera de este rango de presión el flujo está directamente relacionado con la presión. En pacientes hipertensos, tanto los límites superiores como los inferiores de autorregulación están desviados a presiones

más altas.

En nuestro estudio, en ambos grupos la ventilación se controla mecánicamente con una frecuencia de 12 por minuto y un volumen corriente de 10 a 12 ml/kg, parámetros que según estudios previos permiten hiperventilar a los pacientes, con una consecuente alcalosis respiratoria que disminuye la presión intracraneana y el contenido cerebral.

El Mannitol es el agente más ampliamente utilizado para deshidratación cerebral. Dosis exageradas pueden incrementar el volumen intravascular y el gasto cardiaco, por lo tanto debe tenerse precaución en pacientes con función miocárdica y/o renal comprometida. Los diuréticos de asa como el Furosemide pueden ser utilizados, junto con los diuréticos osmóticos para promover la diuresis y reducir la cantidad de edema cerebral, el Furosemide es capaz de disminuir la presión intracraneana, sin aumentar el volumen intravascular.

En el presente estudio la asociación de Mannitol, Furosemide y Verapamil, ofrecieron condiciones adecuadas en el campo operatorio que permitieron el pinzamiento y resección del aneurisma sin complicaciones.

El empleo de neuroleptoanestesia durante el transoperatorio muestra estabilidad cardiovascular adecuada.

Los bloqueadores de los canales de calcio (BCC) tiene 2 usos perioperatorios bien definidos: 1.- Arritmias supraventriculares y 2.- Enfermedad isquémica coronaria (espasmo coronario - angor pectoris). Otros usos contrvertidos de estos agentes son: la cardiomiopatía hipertrófica, la hipertensión pulmonar, crisis hipertensivas, espasmo cerebral y relajación uterina²⁰.

La presión arterial es mantenida en circunstancias normales por: 1.- Liberación de catecolaminas; 2.- Aldosterona y retención de sodio; 3.- Sistema de renina-angiotensina y 4.- Sistema Nervioso Autónomo. Los 3 primeros mecanismos son hormonales y conciernen substancialmente con el nivel del tono vascular mientras que el último es responsable de los ajustes minuto a minuto de la presión arterial. La mayoría de las técnicas utilizadas para producir hipotensión están dirigidas a influir sobre el Sistema Nervioso Autónomo. Esto involucra las resistencias vasculares -- periféricas y el gasto cardiaco, sin embargo otros factores como la volemia, viscosidad de la sangre y el grado de elasticidad de las paredes arteriales deben tenerse en cuenta para el mantenimiento de dicha presión.

CONCLUSIONES:

El Verapamil es un agente bloqueador de los canales de calcio, capaz de producir hipotensión controlada en neuroanestesia, para resección de - aneurismas intracraneales. No obstante su efecto es menor en intensidad, que el producido por el Nitroprusiato de Sodio, la duración de la hipotensión es poco sostenida y fugaz, aunque sin embargo permitió o facilitó uno de los momentos importantes del acto quirúrgico como es el pinzamiento y resección del aneurisma.

En cuanto a la frecuencia cardiaca, no se observan alteraciones importantes y se mantienen cifras similares a las basales, lo cual se traduce en un menor trabajo a nivel miocárdico y disminución del consumo de Oxígeno a dicho nivel.

El efecto del Verapamil es útil, eficaz, confiable, predecible, con un - inicio de acción rápida, sin efectos colaterales adversos indeseables - - para la integridad del paciente y puede ser un agente elegible para inducir hipotensión controlada.

Creemos que se necesitan evaluaciones posteriores, para determinar niveles plasmáticos que produzcan el efecto deseado por un tiempo más prolongado.

RESUMEN:

Se estudian 2 grupos de 10 pacientes cada uno, programados en forma electiva para resección de aneurisma intracraneal, manejados con neuroleptoanestesia, utilizándose 2 diferentes agentes para inducir hipotensión controlada. En el grupo I Nitroprusiato de Sodio (NPS) a dosis de 1 mcg/kg/minuto. (50 mg en 500 Ml de Dextrosa al 5%) en infusión continua antes del pinzamiento del aneurisma y Verapamil para el grupo II a dosis de 100 mcg/kg intravenosamente administrado en un minuto.

En el grupo I la presión arterial media (PAM) disminuyó de 88 ± 3 Torr a 68 ± 4 Torr (22.6%) P menor a 0.01; mientras que la frecuencia cardiaca aumentó de 74 ± 5 latidos por minuto a 83 ± 6 latidos por minuto (12%) P mayor a 0.05 durante la infusión.

En el grupo II la PAM disminuyó de 87 ± 3 Torr a 76 ± 3 Torr (13.8%) P menor a 0.02, después de la administración del Verapamil; y la frecuencia cardiaca de 74 ± 5 latidos por minuto disminuyó a 69 ± 3 latidos por minuto (3%) P mayor a 0.02.

No hubo diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos en la presión arterial media y la frecuencia cardiaca. P mayor 0.05.

SUMMARY:

Two groups of ten patients each, scheduled for elective NeuroSurgery, under neuroleptanesthesia. It was utilized sodium nitroprusside and Verapamil; were used to induce controlled hipotension. In Group I sodium nitroprusside was used 1 mcg/kg/minute (50 mg of SNP in 500 ml - 5% dextrose) I.V. as continuous infussion, before the disecction of the aneurysm and was discontinued after successful ligation. In the Group II Verapamil was injected in one minute 100 mcg/kg.

There was no statistical difference between the mean arterial blood - pressure and the heart rate between the two groups.

REFERENCIAS:

1. GARDNER JAMES W. The control of Bleeding during operation by induced hipotension. Journal Of The American Medical - Association. 1946. Vol 132. 572-574.
2. Griffiths H.W.C. and Gillies J. Thoracolumbar splanchni- cectomy and sympathectomy: anaesthetic procedure. Anaes-- thesia 1948. 3. 134.
3. Enderby G.E.H. Controlled circulation with hipotensive - drugs and posture to reduce bleeding in surgery. Prelimi nary results with pentamethonium iodide. Lancet 1950. 1. 1145.
4. Davison M.H.A. Pentamethonium iodide in anaesthesia. Lan- cet 1950. 1. 252.
5. Organe G. Decamethonium iodide in anaesthesia. Lancet - 1950.1.773.
6. Enderby G.E.H. Guest Editorial. British journal of Anaes- thesia. 1975. Vol 47. No. 7 743-744.
7. Fox L. John. Microsurgical treatment of neurovascular di- sease. Part II. Neurosurgery 1978. Vol. 3. No. 2. 305-321.

8. Lam M. Arthur.. Induced Hipotension. Canadian Anaesth Soc. Journal. 1984. 31:3. pp S56-S62.
9. Reves J.G., Kissin Igor., Lell W.A., Tosone S. Calcium entry blockers: uses and implications for anesthesiologists. Anesthesiology. 1982. 57: 504-518.
10. Oates H.R.F., Stoker L.M. Stokes G.S. Verapamil as hipoten-
sive agent; A comparasion, in the anesthetized rat, with
hydralazine, diazoxide and nitropruside. Clin Exp Hiper-
tens. 1979 1:473-485.
11. Zimpfer M., Fitzal S., Tonczar: Verapamil as a hypotensive
agent during neuroleptanaesthesia. Br. J. Anaesth. 1981.
53 885-889.
12. Kaplan J.A., Kates R.A., Guffin A.V. et al. Verapamil and
myocardial preservation in patients undergoing coronary -
artery bypass surgery. Anesth Analg. 1984. Vol 63 175-284
pp 230.
13. Bedford R.F., Dacey Ralph., Winn R., Lynch C. Adverse im-
pact of a calcium entry blocker (Verapamil) on intracra--
nial pressure in patients witha brain tumors. Journal Neuro
surgery. 1983. 59: 800-802.

14. Hantler C.B., Felbeck B.S. et al. Renal vascular interactions between halotene and Verapamil. Anesthesiology. 1983. Vol. 59 No. 3 suppl A45.
15. Kates A.R., Kaplan A.J. Cardiovascular responses to Verapamil during coronary artery bypass graft surgery. Anesth Analg 1983. Vol 62. 821-826.
16. Dominic JA, Bourne DWA, TAN TG, Kirsten EB, Mc Allister RG. The Pharmacology of Verapamil III. Pharmacokinetics - in normal subjects after intravenous drug administration. J. Cardiovasc Pharmacol. 1981. 3:35-38.
17. Durward J.Q., Lorne A.A., Del Maestro F.R. et al. Cerebral and cardiovascular responses to changes in head elevation in patients with intracranial hypertension. J. Neurosurgery 1983 59: 938-944.
18. Smith AL, Wollman H. Cerebral blood flow and metabolism: effects of anesthetic drugs and techniques. Anesthesiology. 1972. 36:378-400.
19. Guzmán Lucero G.N., Quevedo Hernández R., Pérez Tamayo - Lo Fracción inspirada de O_2 Transanestésica a nivel de - la Ciudad de México. Tesis recepcional 1983.

20. Braunwald Eugene. Mechanism of action of calcium-Channel blocking agents. New England Journal of medicine. 1982. Vol 307. No. 26: 1618-1627.