

11/202
UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO 44

DIVISION DE ESTUDIOS SUPERIORES 24

Hospital General Centro Médico Nacional

I. M. S. S.



FALLA DE ORIGEN
GT-1341 Y LA PROPANIDIDA COMO
INDUCTORES EN PEDIATRIA

T E S I S
QUE PARA OBTENER EL GRADO DE
ANESTESIOLOGO
P r e s e n t a

Dr. Mario Estebán Lucatero Carranza

1995



Universidad Nacional
Autónoma de México



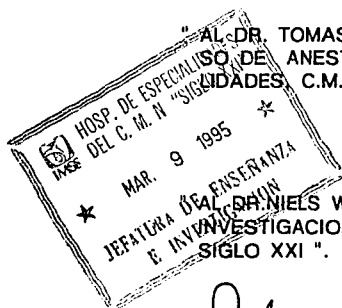
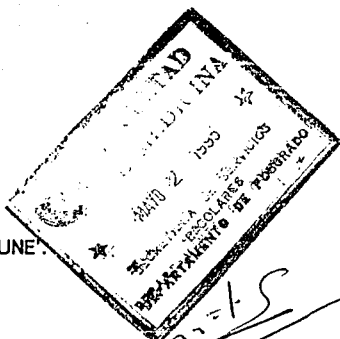
UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

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.

A MIS PADRES Y HERMANOS
POR TODO EL CARIÑO QUE NOS UNE.



" AL DR. TOMAS DECTOR JIMENEZ, PROFESOR DEL CURSO DE ANESTESIOLOGIA DEL HOSPITAL DE ESPECIALIDADES, C.M.N. SIGLO XXI ".

" AL DR. DANIELS WACHEY RODANTE, JEFE DE ENSEÑANZA E INVESTIGACION, HOSPITAL DE ESPECIALIDADES, C.M.N. SIGLO XXI ".

" AL DR. MARIO VIDAL PINEDA DIAZ GRACIAS POR LA DIRECCION DE ESTA TESIS ".

" AL DEPARTAMENTO DE ANESTESIOLOGIA DEL HOSPITAL DE PEDIATRIA C.M.N. SIGLO XXI, GRACIAS POR SU APOYO EN LA ELABORACION DE ESTE TRABAJO ".

INTRODUCCION

El presente estudio tiene por objeto valorar de manera comparativa, los efectos de dos agentes anestésicos parenterales; del grupo de los psicodépticos (hipnóticos).

Desde el inicio de la anestesia, se ha buscado el agente anestésico ideal, que produzca un estado anestésico completo sin efectos indeseables. De tales investigaciones -- surge en 1957 la Propanidida y en 1972 la Alfaxalona y Alfadolona; siendo estos anestésicos ambos de corta duración, -- pero de origen químico diferente y con características físicas y químicas diversas. Por lo consiguiente, es necesario abundar un poco sobre las características de estos agentes anestésicos en estudio, por lo que a continuación mencionaré los antecedentes científicos, la química, la física, el metabolismo, etc.

ALFAXALONA Y ACETATO DE ALFADOLONA, CT-1341 (ALFATESIN). En 1941 Hans Selye (1,2), descubrió el poder anestésico de los esteroides, estudios subsecuentes abrieron la puerta a una nueva fuente potencial de compuestos de elevada actividad anestésica y baja toxicidad (2). La primera sintetizada, -- fué la pregnandiona (Fig. 1), que era la más potente, pero también con actividad hormonal. Sutton (1972), (3), revisando los estudios de Selye, centró su atención en otras -- sustancias como la hidroxidiona (Fig. 1), y la alfaxalona y acetato de alfadolona. Haciendo hincapié en que la potencia anestésica de estas últimas, estribaba en una parte de su molécula, en la que había un átomo de oxígeno. La Hidroxidiona (4), tenía mejor margen de seguridad, pero había un retraso prolongado para iniciar la acción anestésica y la -

inconveniencia de causar tromboflebitis (5,6,7):

Continuando la investigación y tratando de mejorar los tratados esteroides, surgió el GR/2/234 (Alfaxalona), de rápida acción, alta potencia y amplio margen de seguridad (3) pero con problemas de solubilidad, puesto que su vehículo, el cremofor E1 (aceite de castor polioxietilado hidrosoluble), no le proveía esta habilidad (8), posteriormente la adición del GR 2/1574 (Acetato de Alfadolona), aumentó la solubilidad en el cremofor E1 (9); y la alfadolona por tener propiedades anestésicas per se, proporciona un potente estado hipnótico. Esta mezcla que originalmente se nombró CT-1341, corresponde al preparado Alfaxalona/Alfadolona (Alfatesfn).

En este compuesto de 2 esteroides, cada mililitro contiene 9 mgs. de alfaxalona y 3 mgs. de alfadolona, es ligeramente viscosa tiene un ph alrededor de 7, es isotónica en relación a la sangre, si se agita produce burbujas. La presentación del producto es de 5 y 10 mililitros y su dosificación es expresa en mcl./Kg.

El CT01341, se une a las proteínas del plasma en un 35 a 50%, a una albúmina no específica y una globulina específica. Se ha comprobado que este hecho no tiene relación con la duración de acción de este anestésico. Ambos esteroides pasan el filtro pulmonar, llegan al cerebro y son excretados por hfgado y riñón, son eliminados rápidamente y no hay redistribución en grasa corporal.

Los estudios en el hombre demostraron que a concentraciones de 50, 100 y 200 mcl/Kg., estos esteroides sufren -- una caída rápida con una vida media de 6 a 9.4 min. (9).

Dos metabolitos han sido identificados en la orina el 3 alfa, 20 alfa-dihidroxi-5 alfa-pregnano, 11-dione son excretados de una manera conjugada las primeras 8 hrs. Después de su administración, y no son metabolitos activos desde el punto de vista anestésico no hormonal (9).

El CT-1341 tiene mayor índice terapéutico, comparado con hidroxidiona, ketamina, propanidid, tiopental y metohexital (10), en el hombre y en los animales. El principal efecto en SNC es que reduce el consumo de oxígeno cerebral hay depresión metabólica secundaria a descenso del flujo cerebral y de la presión del líquido cefalorraquídeo (11).

Los efectos cardiovasculares (10,14), son similares a dosis equivalentes de tiopental y metohexital, estos últimos causan mayor aumento en el gasto cardíaco por disminución de la frecuencia y disminución de la tensión arterial. El CT-1341, produce menor depresión respiratoria en comparación con los barbitúricos (10,13).

Las dosis efectivas, se encuentran de 50 a 75 mcI/Kg., con amplio margen de dosificación, las dosis menores de 40 mcI. en el paciente no producen estado anestésico y dosis de 150 mcI./Kg., llevan una marcada depresión respiratoria. Estos dos extremos nos dan un amplio margen de investigación. Una rápida administración, predispone a que haya una alta incidencia de movimientos musculares involuntarios (9). El hipo, la tos, y el laringo espasmo son raros a dosis terapéuticas, sin embargo, la frecuencia puede aumentar si se aumentan las dosis (12, 16, 17, y 19). El CT-1341 prolonga la acción de auxametonio, ni causa trombosis o irritaciones venosas; utilizado en operación cesárea a dosis de 50 mcI./Kg. no produce depresión del producto (15).

PROPANIDIDA. Sintetizada en 1957, es un eugenol derivado del aceite de clavo, insoluble en agua, de color amarillo claro, se disuelve para formar solución acuosa al 5%, al agregarle cremofor E1 (9,19).

Es un agente anestésico, endovenoso, produce estimulación inicial de la respiración y después depresión respiratoria; es destruida rápidamente por enzimas (estearasas), (20), que intervienen en la ruptura de la unión éster, en particular las estearasas del hígado y las pseudocolinesterasas del plasma, de esta manera se realiza la desintegración de la droga (21,22).

El propanidid, es el éster del N, dietilpropílico del ácido 3 metoxi-metoxi-4N. N-dietil-carboil-metoxi-fenil --acético. El ph del compuesto está entre 4 y 5 y el ph de éste en solución, es de 5.15 (23). La presentación clínica es de ampulas de 10 mililitros con 50 mgs./ml., la dosis varía de 7 a 10 mgs./kg. El agente soluble es el cremofor E1, causante de los efectos indeseables; se elimina el 50 al 75% dos horas después de su administración (24). El propanidid, tiene dos metabolitos (25), que son el ácido fenil acético y el ácido 4 carboximetoxi fenil acético, que no tienen propiedades anestésicas, pero si son tóxicos; se eliminan por riñón en un 90%, pulmón y heces (24,25).

La propanidida produce sueño (26); aumento del tono muscular y pequeños movimientos musculares involuntarios, en algunos pacientes ocasionan actividad convulsiva epileptiforme (27,28), y ocasionalmente hipo (19). No se ha podido comprobar analgesia, excepto si el enfermo está inconsciente, no es antanalgésico, ejerce una acción anestésica local (9, 19, 29), a dosis elevada, se presenta hipotensión en el 10% de los pacientes, bajando más de 20 mm hg. y es de corta duración.

Está comprobado su efecto depresor sobre el miocardio, depresión del segmento S-T, un bloqueo AV transitorio; disminución del volúmen sistólico y diastólico, la inducción con este fármaco produce una taquicardia sinusal, vasodilatación periférica e hipotensión, además, de la depresión de la contractilidad del miocardio (19, 30).

La estimulación respiratoria, es el rasgo más destacado clínicamente, va seguido de hipoventilación, o en algunos casos de apnea (21), 30, 31). Hay interacción entre la propanidida y el suxametonio, que consiste en aumento del efecto relajante, y por la acción de la droga sobre la fibra muscular (sa, 33). Sobre la función hepática y renal no se ha podido comprobar su acción tóxica, aún durante largos períodos de administración a dosis elevadas, se ha visto que provoca tromboflebitis igual que otros agentes endovenosos (31, 34).

La propanidida, es un anestésico útil para intervenciones breves, con una recuperación rápida, puede usarse solo, pero es aconsejable usarlo con halothane, óxido nítrico y oxígeno. El medicamento se contraíndica en enfermedades cardiovasculares o hipovolemia, anemia hemolítica, intoxicación alcohólica aguda, insuficiencia coronaria y/o cardíaca, hipertensión arterial grave, padecimientos convulsivos y nefropatías. Si se exceden las dosis, ocurren con frecuencia movimientos musculares e hipotensión, la viscosidad de la preparación y las náuseas postoperatorias, constituyen inconvenientes menores (19).

MATERIAL Y METODOS:

Se estudiaron 200 pacientes, del Hospital de Pediatría del CMN (IMSS) con riesgo AQ I a III según la clasificación internacional de Anestesiología Americana (ASA), los pacientes fueron escogidos al azar, sin distinción de sexo, ni ---

edad, divididos en 4 grupos de 50 pacientes. La mitad de estos niños fueron pacientes programados para cirugía electiva medicados 45 min. antes del estudio, por vía intramuscular. La otra mitad de los niños, fueron de cirugía de urgencia, sin medicación, tal como se muestra en el cuadro correspondiente.

Cien niños recibieron CT-1341; como inductor, a dosis de 75 mcg/kg. corporal y el resto recibieron propanidida a dosis de 10 mgs./kg. corporal. La ministración fue llevada a cabo por el método de doble ciego. El tiempo para el estudio en cada paciente fue dentro de los primeros 10 minutos, posteriores a la inyección, a la cual se le dió un tiempo de aplicación de 30 a 60 segundos. Quedaron fuera del estudio pacientes de alto riesgo anestésico, con historia de hipertensión arterial, con antecedentes de tratamiento con inhibidores de la monoamino oxidasa (MAO), con antecedentes convulsivos y alteraciones hepáticas.

Se tomaron registros de los principales parámetros clínicos, tanto en estado basal, como durante el tiempo del estudio. Los parámetros utilizados fueron frecuencia cardíaca, frecuencia respiratoria, presión arterial en algunos de los casos.

RESULTADOS:

Los resultados obtenidos en este estudio, fueron realizados en el Departamento de Estadística del IMSS, tomando como método principal el Análisis de Varianza.

Analizando la frecuencia cardíaca, observamos que se eleva y se mantiene, en los pacientes medicados hasta el final del estudio 1,5 y 10 minutos cuando se ministró el CT-1341. No así con la Propanidida, que se elevó en los primeros 5 minutos, descendiendo en la tercera toma a sus valores

iniciales. En el caso de pacientes no medicados, también -
apreciamos elevación de la frecuencia cardíaca, siendo más
aparente con la propanidida que con el CT-1341 (ver gráficas)
En este caso, la significancia más importante fué la del fac
tor anestésico $P = 0.05$ y una mayor relación al tiempo y la
medicación $P = 0.001$. No tuvieron significancia cuando se -
relacionaron el tiempo, la medicación y el anestésico; el --
error standart fué de 11.69.

Del mismo modo, analizando los resultados en la frecuen
cia respiratoria, observamos que en los pacientes medicados
con(Escopolamina y Droperidol) y en los que se utilizaron --
tanto el CT-1341 como la Propanidida, los promedios fueron -
prácticamente similares; no así cuando se valoraron sin medi
cación preanestésica, apreciando pocos cambios con el CT- -
1341; los tiempos promedio fueron de 22.75 respiraciones por
minuto y al minuto de aplicado el CT-1341 fué de 25.29 respi
raciones por minuto; en cambio con la propanidida el prome--
dio basal fué de 23.86 y al minuto esta se elevó hasta 30.36
respiraciones por minuto. La significancia más importante -
fué nuevamente la del factor anestésico con una $P = < 0.01$ y -
en segundo término la medicación y el tiempo con una $P = < 0.001$.

Cuando se tomaron en cuenta las interacciones, la que -
tuvo mayor valor, fué la del anestésico por medicación por -
tiempo, con una $P = < 0.05$, en segundo lugar anestésico por --
tiempo con una $P = < 0.001$ y finalmente sin significancia en -
las interacciones de anestésico por medicación y la de medica
ción por tiempo; el error standart en este parámetro fué de
4.69.

La temperatura y la presión arterial no se reportan en
este trabajo, ya que estos factores, en este tipo de valora
ción la muestra de población recogida fué insuficiente, no -
tomándola en cuenta el Departamento de Estadística.

Cuando se revisaron los resultados del factor tiempo - (tiempo de administración y tiempo de latencia). El tiempo de latencia absoluto no tuvo significancia para ambas drogas; pero si las hubo cuando se tomaron en cuenta juntos el tiempo de latencia con respecto al tiempo de ministración, observando que la medicación alarga los tiempos globalmente en ambas drogas, más para la propanidida que para el CT-1341 y la varianza en el factor medicación se comprueba con una $P < 0.005$ y la interacción anestésico - por medicación con una $P < 0.05$. El error standart en este factor es de 26.34.

Tomando en cuenta los síntomas colaterales, la significancia más importante se encontró en el factor anestésico - con un $P < 0.01$ en el CT-1341, predominando los síntomas digestivos, comprobándose cuando se tomó en cuenta la interacción anestésico por tipo, con una $P < 0.01$. También se obtuvo significancia del factor anestésico para ambas drogas, pero en menor grado con una $P < 0.05$, el error standart fué de 1.53.

Estos datos comprueban la hipótesis planteada inicialmente, aunque se redujo el diseño a un factorial menos completo, pero más balanceado, eliminando al azar algunas observaciones de los grupos.

CONCLUSIONES:

En el presente estudio se demuestra:

- 1.- Que se estudiaron dos agentes anestésicos parenterales, de acción ultracorta, cuyo comportamiento farmacológico difiere uno de otro en los parámetros estudiados, a pesar de tener el mismo vehiculo de solución.
- 2.- En los resultados obtenidos clínicamente y los resultados ya planteados, se encontraron mejores ventajas del com-

puesto CT-1341, en relación con la propanidida, para producir un estado anestésico de más duración con mayor margen de seguridad.

3.- No obstante, que el cremofor E1 se encuentra como diluyente en ambos anestésicos, las diferencias encontradas, no se culpan a esta substancia, sino a las acciones particulares de cada anestésico.

4.- Se demostró que la medicación preanestésica en este estudio, prolonga los tiempos de latencia absolutos, tanto del propanidid, como del CT-1341.

5.- Los efectos del CT-1341, en sistema cardiovascular, a pesar de que la frecuencia cardíaca se elevó y se mantuvo, son menos agresivos que los de la propanidida, la cual, no obstante de haberse normalizado en los primeros minutos, indican una mayor depresión cardíaca, como lo demuestran los datos de electrocardiografía tomados al azar.

6.- Se observó clínicamente que la frecuencia respiratoria aumenta con la propanidida y que con el CT-1341 tiende a --mantenerse estable.

7.- Como se demuestra en la tabla correspondiente, los efectos colaterales del CT-1341 son más importantes en relación con la propanidida, pero estos no impidieron, dificultaron u obstaculizaron las técnicas anestésicas y quirúrgicas empleadas, desapareciendo sus efectos a los pocos minutos del mantenimiento anestésico.

8.- La inducción anestésica con CT-1341 y la propanidida fué placentera clínicamente, los efectos colaterales ya expuestos, en el inciso anterior, se comprueban en porcentajes en la gráfica correspondiente.

Estos resultados demuestran que ambos agentes anestésicos son satisfactorios como inductores anestésicos, a pesar de los cambios obtenidos, aunque el nuevo anestésico CT/1341 (alfatesín) tiene varias e interesantes propiedades completamente nuevas y particulares, como la relajación mandibular adecuada, menor depresión cardíaca y electroencefalográficamente muestra ondas de tipo hipnótico (no convulsivantes como las del propanidid).

TESIS SIN PAGINACION

COMPLETA LA INFORMACION

ESTUDIO COMPARATIVO ENTRE EL COMPUESTO CT-1341
Y LA PROPANIDIDA

<u>Esteroides</u>		
<u>DROGA</u>	<u>AUTOR</u>	<u>AÑO</u>
Progesterona	Hans Selye	1941
Pregnadiona	Hans Selye	1942
ACTH	Hoeffler y Glasser	1950
Hidroxidiona	PAN y Colbs.	1955
Alfaxalona y Acetato de Alfadolona (Alfatesin)	Sutton	1972

Hospital de Pediatría
C.M.N. I.M.S.S.

ESTUDIO COMPARATIVO ENTRE EL COMPUESTO CT-1341
Y LA PROPANIDIDA

<u>Eugenoles</u>		
<u>DROGA:</u>	<u>AUTOR</u>	<u>AÑO</u>
G. 29-505	Thuyllir	1957
Propinal	Nishimura	1962
Bayer 1420 (Propanidida)	Hiltmann	1965

Hospital de Pediatría
C.M.N. I.M.S.S.

ESTUDIO COMPARATIVO ENTRE EL COMPUESTO CT-1341
Y LA PROPANIDIDA

Acciones Farmacológicas en Sistema Nervioso Central

ACCION	ALFATESIN	PROPANIDIDA
Flujo Sanguíneo Cerebral	↓	↓
Presión Intracraneana	↓	↓
Captación de Glucosa	↓	↓
Metabolismo Cerebral	↓	↓
Consumo de O ₂	↓	↓

Hospital de Pediatría
C.M.N. I.M.S.S.

ESTUDIO COMPARATIVO ENTRE EL COMPUESTO CT-1341
Y LA PROPANIDIDA

Acciones Farmacológicas en Aparato Cardiovascular

<u>ACCION</u>	<u>ALFATESIN</u>	<u>PROPANIDIDA</u>
T.A.	↓	↓
F.C.	↑	↑
P.V.C.	↓	↓
G.C.	→	↓
I.C.	→	↓
Tono Vascular	↓	↓
E.C.G.	Normal	Bloqueo AV y Disminución del segmento ST

Hospital de Pediatría
C.M.N. I.M.S.S.

ESTUDIO COMPARATIVO ENTRE EL COMPUESTO CT-1341
Y LA PROPANIDIDA

Acciones Farmacológicas en Aparato Respiratorio

<u>ACCION</u>	<u>ALFATESIN</u>	<u>PROPANIDIDA</u>
F. R.	<u>↓</u>	<u>↑ ↓</u>
Vol. Minuto	<u>↑</u>	<u>↓ ↑</u>
PCO2	<u>↑</u>	<u>↓ ↑</u>
PO2	<u>↓</u>	<u>±</u>

Hospital de Pediatría
C.M.N. I.M.S.S.

ESTUDIO COMPARATIVO ENTRE EL COMPUESTO CT-1341
Y LA PROPANIDIDA

CT-1341		PROPANIDIDA	
50 pacientes con medicación Preanestésica	50 pacientes sin medicación Preanestésica	50 pacientes con medicación Preanestésica	50 pacientes sin medicación Preanestésica

MEDICACION PREANESTESICA

Escopolamina 0.01 mg./kg.

Droperidol 1.00 mg./kg.

Hospital de Pediatría
C.M.N. I.M.S.S.

TABLA DE AÑOS

CT-1341

PROPANIDID

	SIN MEDICACION	CON MEDICACION	SIN MEDICACION	CON MEDICACION
1-4 años	17	10	18	14
5-9 "	16	21	28	22
10-14 "	14	11	4	13
15-19 "	3	8	1	7

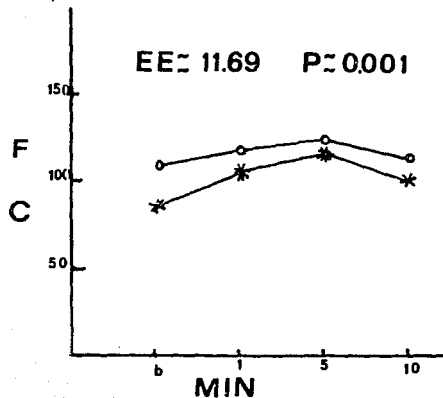
TABLA DE PESOS

CT-1341

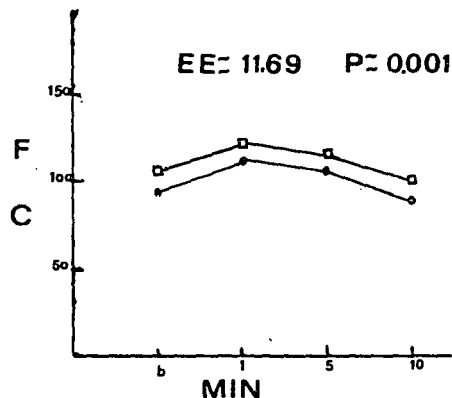
PROPANIDID

	SIN MEDICACION	CON MEDICACION	SIN MEDICACION	CON MEDICACION
10-14Kgs.	11	11	11	7
15-19 "	10	12	20	13
20-24 "	9	9	11	11
25-29 "	5	4	1	4
30-34 "	5	3	3	3
35-39 "	3	1	1	5
40-44 "	2	1	-	2
45-49 "	3	3	1	1
50-54 "	-	-	1	3
55-59 "	1	-	-	1
60-64 "	-	6	-	-
65-69 "	-	-	-	-
70-74 "	1	-	1	-
75-79 "	-	-	-	-

FRECUENCIA CARDIACA



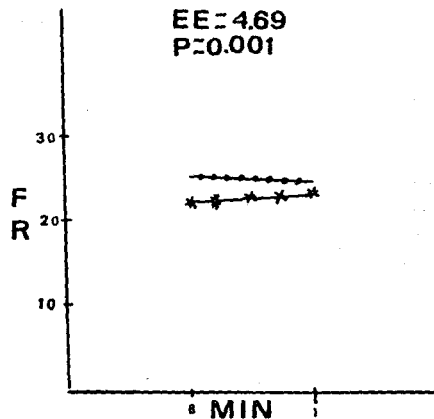
* CT-1341 con medicación Preanestésica
 ○ " " " " "



○ Propanidida con medicación Pre
 □ " " sin " "

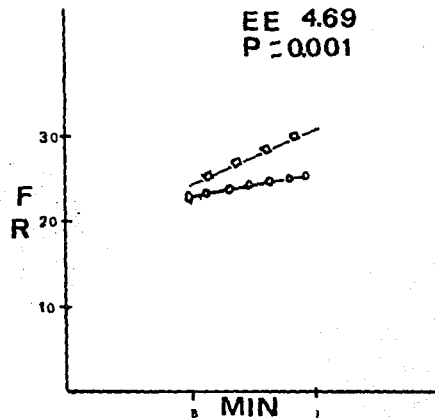
ESTA TESIS NO DEBE
 SALIR DE LA BIBLIOTECA

FRECUENCIA RESPIRATORIA



CT-1341 *-*-*
PROPANIDIDA ○-○-

con medicación



CT-1341 ○-○-○-○-
PROPANIDIDA □-□-□-□-

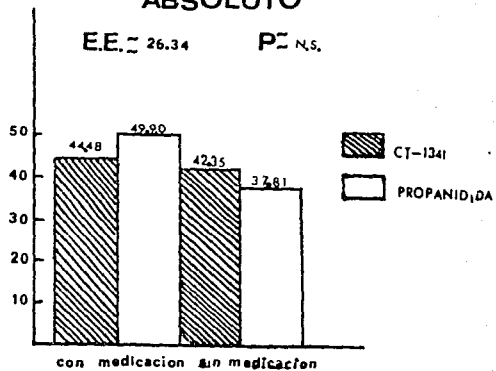
sin medicación

TIEMPO DE LATENCIA ABSOLUTO

E.E. = 26.34

P = N.S.

SEGUNDOS



ESTUDIO COMPARATIVO ENTRE EL COMPUESTO CT-1341
Y LA PROPANIDIDA

Efectos Colaterales (%)

	ALFATESIN		PROPANIDIDA	
	Medicados	No medicados	Medicados	No medicados
Apnea	6 %	14 %	10 %	24 %
Tos	2 %	2 %	0	2 %
Broncoespasmo	0	2 %	6 %	0
Intubación sin relajante	20 %	18 %	0	0
Hipo	2 %	10 %	0	2 %
Náuseas	0	0	0	4 %
Movimientos Anormales	18 %	18 %	10 %	10 %
Irritación Venosa	0	2 %	0	2 %
Relajación Vesical	6 %	6 %	0	4 %

Hospital de Pediatría
C.M.N. I.M.S.S.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Selye H., "Anesthetic effects of steroid hormones" Pro
ceedings of experimental biology and Medicine. Vol. 46
Pags. 116-121, 1941.
- 2.- Selye H., "Studies concerning the correlation between
anesthetic potency, hormonal activity and chemical struc
ture among steroid compounds". Currente researches and
anesthesia and analgesia, Vol. 21 Pag. 41-47, 1942.
- 3.- Sutton, J.A.: "A brief history of steroid anesthesia be
fore Althesin "CT-1341". Postgraduate Medical Journal,
Suplement Vol. 2, No. 48, Pag. 9-13, 1972
- 4.- P. An, Y., Gardocki, J.F., Hutcheon, D.E., Rudel, H.,
Kodet, M.J. and Laubach, G.D.: "General anesthetic and
other pharmacological properties of soluble steroid 21
hydroxypregnaedione sodium succinate". Journal of phar
macology and experimental therapeutica. Vol. 115, 432-
441, 1955.
- 5.- Murphy F.J., Guadagni, N.P. and De Bon, F.: "Use of ster
oid anaesthesia in surgy. Journal of American Medical
Association Vol. 158 Pags. 1402-1414, 1955.
- 6.- Galley, A.H. and Rooms, M.: "Intravenous steroid anaes
thetic: experiences with viadril". Lanced, Vol. 1, Pags.
990-994, 1956.
- 7.- Taylor, N. and Shearer, W.M.: "The anaesthetic proper
ties 21- hydroxipregnandione sodium misuccinate (hydroxi
dione)" Brit. J. Anaesth. Vol. 45, Pags. 100-107, 1973.
- 8.- Davis, B. and Pearce, D.F.: "An Introduction to Althesin
(CT-1341)". Postgrad. Med. J. (Suppl.) 2, Vol. 48, Pags.
115-116, 1972.

- 9.- Dundee, J.W. "Intravenous Anesthesia". Cap. 9 Steroids. Pags. 195. Edit. Churchill Livingston, Edimburgo 1975.
- 10- Child, K.J.: Currie, J.P.: Davis, B.: Dodds, N.G. Pearce, and Twissell D.J. "The pharmacological properties in animals of CT-1341 and new steroid anesthetic agent" Brit. J. Anaesth. Vol. 43, Pag. 1971.
- 11- Peckrodt, V.: Macdowall, D.G.: Coroneos, J.J. and Keaney N.P.: "Effects of Althesin on Carotid Blood flow, and in tracraneal pressure in the anesthetised baboon: a preliminary communication" Postgrad. Medical J., (Suppl.) Junio 1972.
- 12- Clarke, R.S.J., Dundee J.W.: Carson, J.W.: "Some aspects of the clinical pharmacology of Althesin" Postgrad. Med. (Suppl.) Vol. 48, 63, 1972:
- 13- Tomlin, P.J.: "The respiratory effects of Althesin" Post grad. Med. J. (Suppl.) 2, Vol. 48, Pags. 85-89, 1972.
- 14- Campell, D., Miller, D.C., and Bradford, Elizabeth, M.W.: "Althesin: further studies of interaction with anaesthetic agents". Postgrand. Med. J. (Suppl.) June, Pags. 123, 1972.
- 15- Pérez Tamayo L. Camacho C.R. Belmar Q. Q.: A Limón Lazón Estrada E.U. "Anestesia Esteroides para la operación cesárea" Gineco Obst. Mex. 38:119, 1972.
- 16- Swerdlow M.: Charkraborty, S.K. and Zakangri, M.A. H.M. "A trial of CT 1341" Brit. J. Anaesth. Vol. 43 Pag. 1075.
- 17- Clarke R.S.J. Dundee J.W., Carson J.W.: Arora, M. And M. M. and Maccaughey, W. "Clinical studies induction agents. XL: Althesin with various premedicants" Brit. J. Anaesth. Vol. 44, pag. 845-848, 1972.
- 18- Clarcke R.S.J.: Montgomery, S.J., Dundee J.W. and Boll J. G. "Clinical studies of indication agents. XXXIX: CT 1341 a new steroid anesthetic". Brit. J. Anaesth. Vol. 43, Pag. 947-952, 1951.

- 19.- Cecil T. Gray and Munn J.F. Anestesia General Capit. 34
"Anestésicos no barbitúricos por vía intravenosa" Tomo
I Salvat.
- 20.- Thullier, N.J. and Domenjoz "Zur Pharmakologie der in-
travenösen Kurznarkose mit dos-methoxy- 4-allyphenoxi-
ssigsäure-N,N-diäthylamid (G.2905) Anaesthesist Vol. 6
Pag. 163-167, 1975.
- 21.- López Alonso. "Fundamentos de Anestesiología. Capit.13
Farmacología de los Anestésicos Intravenosos" Propani-
dida pág. 145-146. Edit. Prensa Médica Mexicana 2a. E-
dición 1976.
- 22.- Fry, E.N.S. "The use of propanidida and lignocaine to
the reduce suxamethonium fasciculations" Brit. J. Ana-
esth. Vol. 44 Pags. 723-724, 1975.
- 23.- Hilmann R.; Wollweber, H., Wirth and Hoffmeister, F.
"New estrgeruppnhltige phnoxyessigsäureamide mit narko-
tischer werksamkeit. In die intravenöse kirznarkose -
mit dem neuen phenoxyessigsäurederivat propanidid (Epon-
tol) pp. 1-17 editör By K. Horatz R. Fry and M. Zindler
Berlin: Apronger-Verlang, 1965.
- 24.- Duhm, B.; Mehl, W.; Medenwald H., Patschke, and Werner,
I.A., "Tier experimentie Undersuehungent mit propanidid
14 C In Die intravenöse kurazonorkose mit den neuen -
phnox y essigssäure derivat propanidid (Epontol), PP.
78-88-editör By K. Horatz, R. Frey. and M. Zindher.
Berlin Springer - Verlang, 1965.
- 25.- Püther, J.: "Über die fermentativeabbaudes Propanidid.
In Die intravenöse Kurznarkose mit den neuen Phenoxye-
ssizso urederivat Propanidid (Epontol)" PP. 61-67 Edit.
By K. Horats, R. Frey and M. zindher. Berlin Springer-
Verlang.
- 26.- Thomas, E.T. "The relative potencies of methoxyhitone

- and thiopentane. A Statical study in man" *Anaesth.*, -
Vol. 22 Pag. 16-22, 1976.
- 27.- Harrfeldt, H.P.: "Tehnik and Erfabrungen Bei 2700 Kurznorkoson mit propanidid. In Die intravenose Kurznarke sen mit Den neven Phenoxyessigseoure Derivat Propanidid. (Epontoi), 182-202, Edited by K. Hertz R. Frey - and Zindler Berlin Springer Verlang, 1965.
 - 28.- Dundee, J.W., and Carcke; R.S.J. Clinical Studies of in duction agents. IX: "A comparative study of a new eugenol derivative, FBA. 1420, with G 29;505 and standart - barbiturates" *Brit. J. Anaesth.* Pag. 100 a 105, 1964.
 - 29.- Doenicke, A; Kingler, J. and Laub, M.: "Evaluation of recovery Street-Fitneis by E.E.G. and psychadiagnostic tests after anesthesia" *Canadian Anaesth. Society J.* - Vol. 1a. Pag. 567-583, 1967.
 - 30.- Payne, J.P. and Wright, D.A.: " Observations on the phar macology of a eugenol derivative, G. 29,505" *Brit. J. - Anaesth.* Vol. 34, Pag. 360-8-378, 1962.
 - 31.- Swerdlow M. "A new intravenous anesthetic, G. 29505". *Brit. J. Anesth.* Vol. 33 Pag. 104-108, 1961.
 - 32.- Baureau, J.: "G 29,505-a shart-acting intravenous narco tie drug: "Its place in anesthesia" *Anesth. and Anal.*, Current researchs, Vol. 41 Pag. 297. 297-300, 1962.
 - 33.- Clarcke, R.S.J.; Dundee J.W. and Dave, R.N.: "Clinical studies of induction agents. XI (XI) the influence of some intravenous anaesthetic on the respiratory effects and sequelse of suxamethonium." *Brit. J. Anaesth.* Vol. 36, Pag. 307-313, 1964.
 - 34.- Writh, A.A. and Payne J.P. " Clinical studie of intra- venous anaesthesia with a eugenol derivative, G. 29, - 5065." *Brit. J. Anaesth.* Vol. 34 Pag. 378-389, 1962.

- 35.- Rafal, S. Amman, J.P.: Bunodiére, M., Deligné, P.:
Essais D. Anesthésie avec le CT 1341 (Alfathésine en -
bronchoscopie chez l'adulte". Anns. Anesth. Franc. --
Vol. 14, Pags. 573, 1973.
- 36.- Hammington-Kieff, J.P.: "Comparative recovery rates follow-
ing induction of anesthesia with althesin and methoxi-
tone in out patients". Postgrad. Med. J. (Suppl) 2 Pags.
116 June, 1975.
- 37.- Bustamante, M., Gutiérrez, M., Sucilla, H., Cicero, R.:
"La endoscopia traqueobronquial bajo anestesia alfaxalo-
na alfadolona", Anestesiología (Méx.), 2:21., 1975.
- 38.- Dunnill, R.: "The use of althesin for relation". Brita-
nic J. Anaesth. Vol. 47, Pags. 1117-1118, 1975.
- 39.- Ramsay, M.A.E., Savage, T.M., Simpson, B.R., Goodwing,
R.: "Controlled sedation with alphaxalone-alphadolone".
Britanic Medical Journal, 3: 656, 1974.
- 40.- Dundee, J.W.: "Intravenous Anaesthesia" Cap. 9 Asteroids.
Pag. 195, Edit. Churchill-Livingstone, Edinburgo 1975.
- 41.- Leading, Article.: "Steroid anaesthesia. Lancet 1:8, 88,
1972.