



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS SUPERIORES

ANESTESICOS ENDOVENOSOS:
ESTUDIO COMPARATIVO DE
LOS VEHICULOS O SOLVENTES.

T E S I S

QUE PRESENTA EL C. MEDICO CIRUJANO
CATALINA ALONSO DEL CORRAL
PARA LA OBTENCION DEL GRADO DE:

A N E S T E S I O L O G O

MEXICO, D. F.

1977



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

CENTRO MEDICO LA RAZA.

CURSO DE ESPECIALIZACION.

PROFESOR TITULAR DEL CURSO:

DR. LUIS PEREZ TAMAYO.

A mis padres y hermanas.

Mi agradecimiento al maestro
Dr. Luis Pérez Tamayo.

" En medicina, uno debe tomar en cuenta no las teorías plausibles, sino la experiencia y razón juntas... estoy de acuerdo que el teorizar sea aprobado, siempre que se base en hechos y en forma sistemática haga sus deducciones de lo que observa... pero las conclusiones logradas sin bases sólidas, pueden difícilmente ser útiles; no así aquellas obtenidas de hechos reales observados."

Hipócrates : preceptos.

ANESTESICOS ENDOVENOSOS

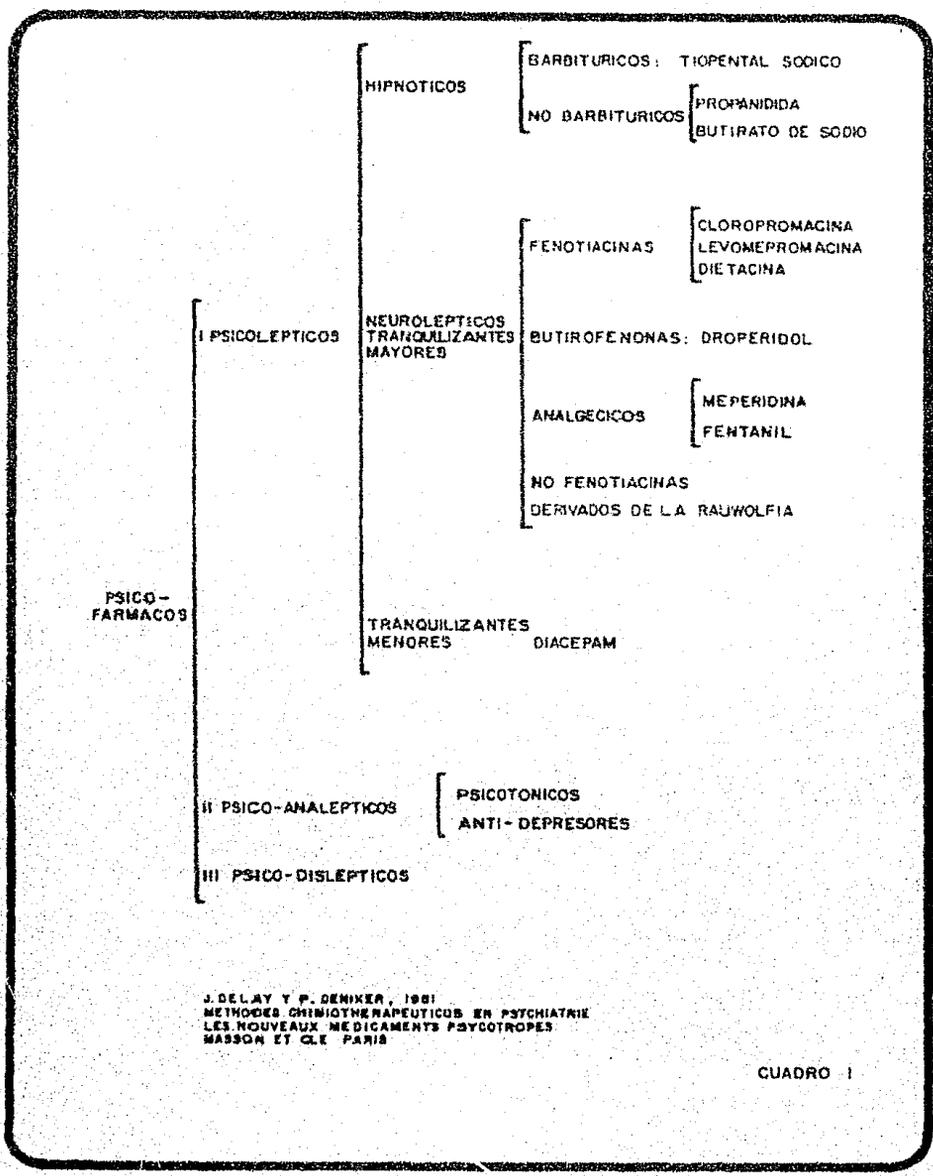
ESTUDIO COMPARATIVO DE LOS VEHICULOS O SOLVENTES

INTRODUCCION

En la actualidad, son numerosos los medicamentos que se utilizan como inductores y/o como anestésicos de base.^{1,2.}

(Cuadros 1 y 2).

En general, el anestesiólogo conoce las principales características farmacológicas de cada uno de los inductores endovenosos, sin embargo; no está familiarizado con las propiedades químicas, los tipos y efectos colaterales de los vehículos que se utilizan en las distintas presentaciones. (Cuadro 3 y 4).



J. DELAY Y P. DENIKER, 1961
 METHODES CHIMIOTHEAPEUTICUS EN PSYCHIATRIE
 LES NOUVEAUX MEDICAMENTS PSYCOTROPES
 MASSON ET C^E. PARIS

CUADRO I

PSICO-FARMACOS

ESTIMULANTES
Y/O
DEPRESORES

- 1 NO HIPNOTICOS
 - PROPRANIDIA
 - HIDROXIBURATO DE SODIO
 - KETONIDA
 - ALFAXALONA
- 2 NEUROLEPTICOS
TRANQUILIZANTES
MENORES
 - FENOTIACINAS
 - CLOPROPOMACINA
 - PROMETACINA
 - PROMACINA
 - BUTIROFENOMAS: DROPERIDOL
 - ANALGESICOS
 - MEPERIDINA
 - PENTAZOCINA
 - FENTANIL
 - NO FENOTIACINAS: HYDERGINA
 - DERIVADOS DE LA RAUWOLFIA
- 3 TRANQUILIZANTES MENORES
BENZODIACEPINAS
 - DIACEPAM
 - CLORDIACEPOXIDO
- 4 HIPNOTICOS : BARBITURICOS
- 5 PSICOTOMICOS
 - ANFETAMINAS
 - STAMIVAN
 - METILFENDATO
 - DOXOPRAM
- 6 ANTIDEPRESORES
 - INHIBIDORES DE LA MAO
 - IMIPRAMINA
 - DESIPRAMINA
- PERTURBADORES
 - CANABIS INDICA
 - DIETIL-AMIDA-ACIDOLICERGICO
 - FENCICLIDINA

MODIFICADORES DE DELAY Y DENIKER
PEREZ TAMAYO, L Y PALACIOS VILLALPANDO, H (1973)

MEDICAMENTO		SOLVENTE Y CONTENIDO EN PORCIENTO	PRESENTACION
NOMBRE			
GENERICO	COMERCIAL		
TIOSBARBITURATO DE SODIO	PENTOTAL	SOLUCION SALINA (100%)	AMPOLLETA (20 ml) TIOPENTAL SODICO (POLVO) 1 g. CARRONATO DE SODIO (BUFFER) 0.080 g
DIACEPAM	VALIUM	PROPYLE GLICOL (40%) ETIL-ALCOHOL (10%)	AMPOLLETA (1 ml) DIACEPAM 5 mg PROPYLEN-GLICOL 40% ETIL-ALCOHOL 10% BENZATO DE SODIO Y ACIDO BENZOICO (BUFFER) 5% BENZIL-ALCOHOL (CONSERVADOR) 15%
PROPANIDIDA	EPONTOL	CREMOPHOR EL* (20%)	PROPANIDID 5 mg CREMOPHOR EL 15 g CLORURO DE SODIO* 0.07 g AGUA c. b. p. 100 ml.
ALFAXOLONA- ALFADOLONA	ALFATESIN	CREMOPHOR EL (20%)	ALFAXOLONA 0.9 g ALFADOLONA 0.3 g CREMOPHOR EL 20.0 g CLORURO DE SODIO 0.25 g AGUA c. b. p. 100 ml.
SULFATO DE ETOMIDATO	ETOMIDATO	SOLUCION SALINA (100%)	SULFATO DE ETOMIDATO (1.8 mg ETOMIDATO BASE) GLUCOSA MONOHIDRATADA 42.0 mg $N_2 H_2 PO_4 \cdot H_2 O$ 2.2 mg $N_2 PO_4 \cdot 12 H_2 O$ 1.8 mg AGUA c. b. p. 1 ml.

* ACEITE DE RECINO POLIOXETILADO HIDROSOLUBLE

* PARA MANTENER LA ISOTOMICIDAD

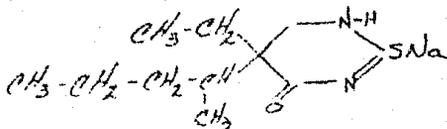
CUADRO 3

MEDICAMENTO	P H
TIOBARBITURATO DE SODIO	10.5
DIACEPAM	64.69
PROFANIDIDA	5.15
ALFAXALONA	7.3
ETOMIDATO	3.5

CUADRO 4

TIOBARBITURATO DE SODIO

Formula desarrollada.



Farmacocinética. El tiobarbiturato de sodio tiene un grado de ionización bajo, pK 8.1 (83% no ionizable)³ con un coeficiente de partición lípidos agua alto, de 3.30⁵.

Presentación. Ampolletas de 0.5 - 1.0 g. Polvo amarillo, higroscópico de sabor amargo, su punto de fusión es de 158 a 159 C. Altamente soluble en agua pero farmacológicamente - inactivo; parcialmente soluble en alcohol de 96%, insoluble en éter o benceno. La ampolleta contiene además carbonato anhidro de sodio, que reacciona con el tiopental al ser diluído y evita su precipitación. Esta sustancia, al ser aplicada por vía endovenosa, es neutroalizada rápidamente en la sangre y el tiopental es liberado quedando como ácido o forma - activa, el cual es captado por las proteínas plasmáticas (albumina) o diluído en la sangre. Su pH de 10.5, (cuadro 4) le confiere un efecto bacteriostático. Su caducidad es de más de 5 años. 4 y 6.

La Dosis Letal (DL50) es de 90 mg./kg., y la dosis anes-
tésica (DA) en ratones es de 13.2 mg./kg. Aumenta la produc-
ción de histamina hasta un 350% sobre los niveles normales.

Se han publicado casos de anafilaxia.^{8 y 9.}

SOLVENTE. El tiopental (sal) debe ser diluido en agua o solución salina (NaCl 0.9 g y H₂O 100 ml.) isotónica (ph neutro),⁷ no histaminogena.⁸ La solución glucosada al 5% o la de ringer lactado (Hartmann^R) disminuyen el ph y ocasionan precipitación del ácido libre, tornandose viscosa la solución alrededor de una hora despues de hecha la dilución. La solución salina no produce hipotonicidad a altas diluciones. Una dilución de más del 5% precipita por saturación. Cuando se diluye el tiopental en agua bidestilada se modifica la osmolaridad con respecto a las "soluciones isotónicas de globulos rojos"; en concentraciones menores al 2% causan hemólisis por hipotonicidad, mientras que la solución salina no modifica su tonicidad independientemente del grado de dilución. Las concentraciones mayores al 3.4% causan hemólisis por hipertonicidad. La concentración iso-osmótica del tiopental sódico es de 3.31% (British Pharmacopea USP). La dilución del tiobarbiturato de sódio en solución salina es de 0 a 3.4% y en agua bidestilada es de 2 a 3.4%.^{4.}

SUBSTANCIAS AGREGADAS. Una ampollita de tiobarbiturato de sódio contiene 100 partes de este ácido y 6 partes de carbong to anhidro de sódio (Na₂CO₃ 135.99), lo que previene la precipitación del ácido libre insoluble por el bióxido de carbono atmosférico.^{4.}

El carbonato de sódio anhidro tiene un peso molecular de 105.99 y es un polvo cristalino blanco o transparente, soluble en 3 ml. de agua e insoluble en alcohol; fluorescente en aire seco a 50 C. Su ph en solución es de 11.5, cuando se combina con ácidos débiles como el tiopental forma la sal del ácido - (liberando bióxido de carbono), la cual es fuertemente básica, lo que explica el ph elevado (ph de 10.5).^{12.}

EFFECTOS COLATERALES. La dilución es la mejor forma de - prevenir la producción de cristales. A concentraciones mayores al 5% se forman cristales por precipitación del ácido libre y es- tos cristales producen hemólisis intravascular por "saturación"; también se produce agregación plaquetaria y trombosis. Cuando se forman cristales por una concentración elevada (5% o mas), pero se inyecta la solución en una vena de grueso calibre, no - se producen trombosis.^{15.}

VIA DE MINISTRACION, Cuando se inyecta por vía intramus- cular no se han producido complicaciones importantes, sin em- bargo, cuando se aplica por vía endovenosa en concentraciones elevadas (2.5 a 5%) produce dolor en el trayecto venoso, siendo mas frecuente cuando se utiliza un vaso de pequeño calibre.

La incidencia de trombosis disminuye al aumentar la dilución. Clarke y Dundee observaron que con las concentraciones al 5% se produce un 5.8% de secuelas (flebitis, trombosis, dolor); mien

tras que con las concentraciones al 2.5% la incidencia es del 2%.¹⁶. (Cuadro II).

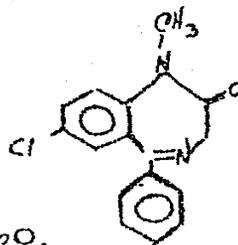
La incidencia de inyecciones intra-arteriales varía entre 1 en 3,500 y 1 en 56,000 aplicaciones. Burns y Hobs¹⁷, han explicado el espasmo vascular producido por la inyección intra-arterial de tiopental como secundario a una liberación de nora-drenalina en los sitios de contacto entre los cristales y las paredes, Brown y Lyons¹⁵ señalan que la precipitación de cristales ácidos acentúan la agregación plaquetaria y la hemólisis. Entre las alteraciones que pueden producirse en relación a la inyección intra-arterial se encuentran las siguientes: dolor, irritación, espasmo arterial y muscular; hiperemia, edema, equimosis, necrosis, gangrena, inconciencia, colapso vascular e hipotensión.

La aplicación subcutánea de tiopental provoca alteraciones que varían desde la irritación local hasta la necrosis.¹⁰

Lorenz⁸ y Dundee⁹, han descrito reacciones anafilácticas en individuos susceptibles y/o con antecedentes alérgicos y refieren manifestaciones cutáneas como "rash" en cara, cuello y torax, así como el "cutis marmóreo" generalizado.

DIACEPAM

Formula desarrollada.



Formula condensada. $C_{16}H_{13}ClN_2O$.

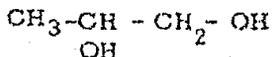
FARMACOCINETICA. El diacepam tiene un grado de ionización bajo pK 3.5 (prácticamente no ionizable en el 100%) a pH de 7.4, con un coeficiente de partición lípido-agua alto, lo que favorece su paso al través de la "barrera" hematoencefalica.^{3.}

PRESENTACION. Ampolletas de 1 y 2 ml. con 5 y 10 mg. de diacepam. Es un polvo cristalino de color blanco-amarillento, inodoro; estable en aire atmosférico. Su punto de fusión es de 131 a 135 C. Un gramo se disuelve en 333 ml. de agua, en 16 ml. de alcohol, 2 ml. de cloroformo o 39 ml. de eter.^{18.}

La Dosis letal en ratones (DL50) de diacepam en una solución de goma de acasia al 5% es de más de 100 mg/kg. de peso.¹⁹ La DL con los solventes convencionales: propilén glicol y etil alcohol es de 27.5 a 30 mg/kg. de peso, de donde se deduce que la toxicidad se relaciona con los solventes, a pesar de que algunos autores²⁰ refieren la inocuidad de estos. Dundee y Kettly mencionan, por otro lado, que el propilén glicol, el etil alcohol y el benzoato de sodio en ácido benzóico solo son tóxicos en "dosis excesivas".^{21.}

SOLVENTE. El diacepan se encuentra diluido en propilén glicol y alcohol.

El propilén glicol $C_3 H_8 O_2$,



1,2 propanodiol.

Es un líquido claro, incoloro, inodoro, viscoso, con discreto sabor acre. Su densidad específica es de 1.035 - 1.037; tiene un punto de ebullición entre 184 y 189 C.¹³ Miscible en agua, acetona y cloroformo en todas proporciones, soluble en eter y la mayoría de aceites esenciales. Se utiliza como solvente, - preservativo y humectante; tan efectivo como el etil alcohol para inhibir cepas y fermentación.²²

El propilén glicol es derivado de la glicerina y en contraste con esta es totalmente inócuo. La glicerina, dependiendo de la concentración y la vía de ministración puede ocasionar hemólisis. Sobre riñon se ha observado hemoglobinúria y falla renal; es hepatotóxico.²³

El etil alcohol es etanol o alcohol USP $C_2 H_5 OH$, su pureza es de 96% a 15.56 C; con un peso molecular de 46.07, es un líquido transparente, incoloro, volatil, con olor característico y sabor quemante. Su punto de fusión es de 78 C pero se volatiliza a bajas temperaturas. Es inflamable y su densidad específica a 15.56 C es de 0.816. Miscible en agua, acetona, cloroformo y otros solventes orgánicos. Es un depresor del sistema

nervioso central, sedante y analgésico. Se ha utilizado para sedación quirúrgica a dosis de 1 a 1.5 ml./kg. de peso.^{14.}

El etil alcohol, produce daño celular por precipitación y -deshidratación protoplasmática, puede actuar como astringen- te en aplicación local; es irritante sobre superficies despulli- das y mucosas. Aplicado por vía subcutánea produce dolor - agudo y anestésia. Si se inyecta cercano a nervios puede oca- sionar degeneración nerviosa o neurítis. ^{24.}

SUBSTANCIAS AGREGADAS. Una ampolleta de diacepam con- tiene 5% de benzoato de sódio y ácido benzoico y 1.5% de bencil- -alcohol.

El benzoato de sódio $C_7H_5NaO_2$ tiene un peso molecular de 144.11, su presentación es en forma de sal sódica del ácido ben- zoico; es un polvo granular, cristalino o blanco casi inodoro, es- table al medio ambiente. Su pH en solución es de 8. Soluble en agua, 1 g. en 2 ml., en alcohol (96) 1 g. en 75 ml., y en alcohol (90) 1 g. en 50 ml. Actúa como preservativo en productos alimen- ticios a un pH no mayor de 4. Se metaboliza en hígado y se excre- ta por riñón como ácido hipúrico. Se utiliza como bacteriostático y fungistático. ^{25.}

El benzoato de sódio es un potente disociador de la unión bi- lirrubina-albúmina. Actúa por desplazamiento de la bilirrubina - liposoluble, dejándola libre. El aumento de bilirrubina puede acen-

tuar el daño en niños con sensibilización al factor RH (aumentando la susceptibilidad del infante al kernicterus).^{26,27.}

El ácido benzoico, $C_7 H_6 O_2$, tiene un peso molecular de 122.12 al igual que el benzoato de sódio actua como "buffer", se presenta en forma de cristales o escamas blancas sin olor, volátiles en vapor; su punto de coagulación es de 121 a 123 C y de ebullición de 250 C. Es soluble en 275 ml. de agua, 3 ml. alcohol, en cloroformo y eter. Junto con el benzoato de sódio se utiliza como preservativo en conservas. Con el ácido salicílico se usa como fungicida.^{28.}

El bencil alcohol $C_7 H_8 O$, tiene un peso molecular de - 108.14, es un líquido incoloro con sabor quemante y olor a romatico. Su densidad específica es de 1.042 a 1.047 a 25 C. Su punto de ebullición es de 202.5 a 206.5 C. Se solubiliza en - 200 ml. de agua y miscible en alcohol, éter y cloroformo. Es usado como anestésico local en soluciones al 4% y como bacteriostático (conservador) en soluciones parenterales.^{29.}

EPECTOS COLATERALES. El diacepam al ser diluído se emulsifica, sin embargo, su potencia no es afectada.²¹ Estudios en perros han demostrado mayor incidencia de lesiones por el vehículo en sí, que por la droga, en aplicaciones seriadas.¹⁹

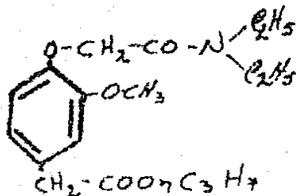
VIA DE MINISTRACION. El diacepam aplicado por vía endovenosa puede producir dolor y flebitis. La tromboflebitis tiene -

una incidencia menor. Estas lesiones pueden ser evitadas o disminuidas en su gravedad cuando se elige para la aplicación de este medicamento una vena de mayor calibre.³⁰

La aplicación intramuscular causa irritación.^{19.}

PROPANIDID

Formula desarrollada.



Formula condensada. $C_{18}H_{27}O_5N$

PRESENTACION. Ampolletas de 10 ml. con 500 mg. de Propanidid. Es un aceite amarillo con peso molecular de 337.4, punto de ebullición de 210-212 C y pH entre 4 y 5, siendo el pH de la solución estandarizada de 5.15, y su estabilidad de 2 años.³¹ Su nombre comercial es Epontol.

Derivado de los Eugenoles principal constituyente del aceite de clavo y canela. Sus precursores, el G29505 o Estil derivado de la dietilamida del ácido Eugenol glicólico usado en odontología por su acción antiséptica y analgésica, y el Propinal, habiendo sido ambos abandonados por producir elevada incidencia de trombosis venosa. La dosis letal 50 en ratones es de 200 mg./kg. de peso, la dosis anestésica 50 es de 22.9 mg./kg., la DL 50 en conejos es de 75 mg./kg.^{32,33.}

SOLVENTE. Los precursores de la Propanidida; el Propinal y el Estil, tuvieron como solvente primero a la lecitina y glucosa al 4 y 5%, posteriormente propilen glicol al 60% y benzoato de sodio al 25% que ocasionaban dolor intenso a la inyección.

ción y producían hemólisis por lo que fueron abandonados.^{33.}

Hacia 1954 los estudios continuados llegan a la Propanidida, en la cual se utiliza como solvente el Gremophor EL, aceite de castor polioxietilado hidrosoluble, emulsificador perteneciente al grupo de agentes de superficie activa no ionizables, producto de la etoxilación del aceite de ricino que contiene 80-85% de triglicéridos del ácido ricino-oleico, que le da consistencia oleosa, color amarillento y olor característico.³⁴ Tiene un peso molecular de 3000 a 20 C y 3170 a 37 C.^{35.}

El Gremophor EL actúa por "envolvimiento" incorporando las moléculas de Propanidida dentro de sus micelas para formar coloides. Tiene solo una porción hidrofílica. Administrado al 20% solo actúa el 16%. La tonicidad de la mezcla es mantenida por 0.9% de cloruro de sodio.^{36.}

La dosis letal 50 en el ratón es de 6 500 mg./Kg. y de 640 mg./kg. de peso en el perro. La toxicidad en el perro es debida a liberación de histamina por lo que no se considera un buen espécimen de estudio para la solución estandarizada.³⁷

El Gremphor EL marcado con C¹⁴ se elimina por riñón alrededor de 50-75% 2 horas después de su administración.³⁸ Se le atribuyen más propiedades tóxicas al Gremophor EL que a la Propanidida, pero múltiples estudios en animales no muestran evidencia de ello.^{32.}

SUBSTANCIAS AGREGADAS, Una ampolleta de 10 ml. de E-pontol, contiene 0.7 gr. de cloruro de sodio,³².

El cloruro de sodio USP NaCl, tiene un peso molecular de 58.44, se presenta en cristales hexaédricos incoloros, o polvo cristalino blanco, sin olor, sabor salado, pH neutro. En solución al 23% congela a -20 C.

Es utilizado en soluciones parenterales por ser isotónica en solución. Es utilizado también como preservativo al 5% por que impide el desarrollo de Clostridium Botulinum.⁷

EFFECTOS COLATERALES. La viscosidad de una ampolleta de E-pontol puede ser disminuida diluyendola con solución salina o agua.³².

La dilución de la presentación comercial (al 5%) con solución salina hasta 3.5% reduce la incidencia de lesiones venosas de 15.2 a 6%. La mezcla en solución acuosa debe ser utilizada inmediatamente ya que no es estable a largo plazo.³³.

VIA DE ADMINISTRACION. Las lesiones locales venosas tienen mas alta y severa incidencia con propanidida que con tiopental.³⁹.

La inyección intravenosa rápida termina con la desaparición precóz de su efecto y una disminución en la velocidad de administración proporciona hasta un 30% mas de duración.³³.

La aplicación local de Propanidida provoca un bloqueo de

conducción de larga duración. Actúa como analgésico tópico aplicado en mucosas.

Las reacciones colaterales tales como flebitis, son escasas.

La aplicación intraarterial accidental es menos grave que con tiopental, no se han observado lesiones importantes del endotelio y el pronóstico es bueno en general.³³

Por lo que respecta al Cremophor EL, aplicado a dosis necesarias para anestesiarse un gato (16 u l/kg.; correspondiente al empleado con propanidid 8 mg./kg.) tiene acción presora por 5 minutos y taquicardia en estos animales.⁴⁰

En perros, el Cremophor EL, causa una respuesta que consiste en una reacción anafilactoide típica de la inyección de compuestos poliméricos.⁴¹

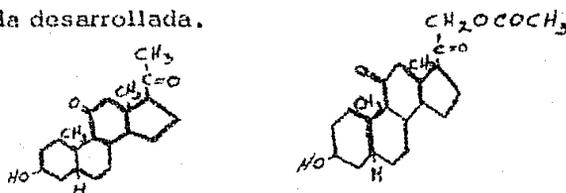
A pesar de que Child y sus colaboradores no han observado reacciones anafilactoides en humanos o especies no relacionadas con los perros,⁴⁰ y los estudios de Doenicke, reportan que el Cremophor EL no libera histamina,⁴² existen múltiples reportes aun por este último autor, de reacciones secundarias como eritema generalizado secundario a la aplicación de Cremophor EL,⁴³ reportes de shock anafiláctico con eritema generalizado, alteración de la circulación periférica e hipotensión con intradermoreacción positiva para el Crema-

phor EL⁴⁴ y reportes de broncoespasmo y shock anafiláctico - por sensibilización con el mismo solvente por aplicación de Althesin en 2 ocasiones en el segundo caso, mencionandose la posibilidad de que el solvente sea el causante en personas susceptibles.^{46.}

Otros autores, ^{32,47} han observado por otra parte, que el Cremophor EL no causa depresión cardiovascular o estimulación respiratoria y su efecto es nulo sobre el flujo coronario y la captación de oxígeno por el miocardio, si bien se observa un aumento en la presión arterial pulmonar, es la traducción de la liberación de histamina por el Cremophor EL (por otros - autores plenamente aceptado), a la cual la circulación pulmonar es particularmente sensible.^{53.}

ALFAXALONA-ALFADOLONA

Fórmula desarrollada.

Fórmula condensada. C₂₁ H₃₂ O₃ C₂₃ H₃₄ O₅.

PRESENTACION. Ampolletas de 5 ml. conteniendo 9 mg. de Alfaxalona y 3 mg. de Alfadolona por ml. de consistencia oleosa, cristalina, con pH cercano a 7 e isotónico para aplicación intravenosa.

Los esteroides son sintetizados a partir de las Sapogeninas Esteroides, de las cuales la Diosgenina es la de mayor valor, siendo el producto clave intermedio la 16-dehidropregnenolona. Seyle en 1942 inicia los estudios sobre las propiedades anestésicas de los esteroides, y hasta 1965 se trabaja sobre el compuesto GR2 234 (Alfaxalona) culminando con el Alfatesin CT - 1341 que es una mezcla de Alfaxalona y Alfadolona.

La relación entre la dosis anestésica y la dosis letal 50 DA 50/DL 50 es mayor de 30, 4 superior al tiopental (6, 9); metohexital (7, 1); propanidid (8, 1) y ketamina (8, 5).⁴⁸ La DL 50 es de 54, 7 mg/Kg y la AD50 es de 1.8 mg/Kg. en ratones.

SOLVENTE. El compuesto GR2 234 (Alfaxalona) fue hecho soluble por adición de Cremophor EL al 20%, aceite de castor

polioxiethylado hidrosoluble, agente de superficie activa no - ionizable que aumento 100 veces la solubilidad de la Alfaxalona⁴⁹ pero resultado insuficiente, por lo que se adiciono el compuesto GR2 1574 (Alfadolone) que aumento al triple la solubilidad del primero compuesto teniendo solo el 47% de su poder - anestésico.⁴⁸

Las características del Cremophor EL son tratadas con detalle en páginas anteriores.

SUBSTANCIAS AGREGADAS. Una ampollita de 5 ml. de Alfatesin contiene 2.5 mg. de cloruro de sodio por ml., adicionado a la mezcla para hacerla isotónica con respecto a la sangre.⁵⁰

Al igual que el Cremophor EL, el cloruro de sodio USP fue - detallado con anterioridad.

EFFECTOS COLATERALES. La mezcla Alfatesin para su aplicacion debe conservar sus características de claridad y estar libre de cristales, no debe agitarse pues forma espuma. Debe ser conservada al medio ambiente porque bajo refrigeración - cristaliza siendo difícil su resubilización.⁴⁸

VIA DE ADMINISTRACION. Algunos autores refieren que el Alfatesin no ocasiona irritación venosa ni arterial.⁴⁸ También se ha observado que no causa tan alta incidencia de trombosis venosa como el tiopental o propanidid.⁵¹ Fig. 6.

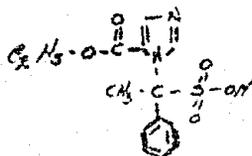
Los estudios sobre liberación de histamina revelan que el Alfatesin al igual que la propanidida es histaminógeno,⁴² -

siendo la incidencia de reacciones histaminógenas del índice de $4.3 \times 100,000$ y de Broncoespasmo de $1.3 \times 100,000$.⁵²

Con respecto al grado de reacción, shock anafiláctico y - sensibilización existen múltiples trabajos mencionando los más al solvente Cremophor EL como posible causante.^{44,45,46.}

ETOMIDATO.

Fórmula desarrollada.



Fórmula condensada. $C_{14}H_{16}N_2O_2$.

PRESENTACION. Frasco ampula con 30 mg. de Etomidato en polvo y un segundo frasco ampula con 20 ml. de agua - - bidestilada conteniendo 2.1 mg. de Sulfato de etomidato equivalente a 1.5 mg. de etomidato base por cada ml. de solución isotónica standard.⁵⁴

Polvo blanco o amarillento, cristalino o amorfo con un - - punto de fusión entre 65 y $70^{\circ}C$. insoluble en agua, fue hecho soluble con solventes orgánicos y minerales obteniendo un pH menor de 3. Soluble en propilén-glicol, en alcohol y cloroformo.⁵⁸ Su peso molecular es de 244.28, posee 2 formas isómeras, siendo la dextrogiro la farmacológicamente activa.⁶⁰

Hipnótico no barbitúrico que comparado con el metohexital, tiopental y propanidid, parece ser significativamente más potente y seguro, aplicado por vía intravenosa.⁵⁵ Actúa a dosis bajas y tiene una recuperación rápida.⁵⁷

La dosis letal 50 en ratas de 200 mg. es de 15.1 mg./Kg. de peso y la LD50/ED50 es de 26.4,⁵⁷ siendo la dosis letal 50 veces mas alta que la dosis hipnotica.⁵⁹

El Etomidato fue usado por primera vez en el hombre en 1972. Su dosis es de 0.15 a 0.30 mg/Kg en inyección, aplicada en un lapso de tiempo de 10 a 60 segundos.⁶¹

La dosis 0.2 mg./Kg de etomidato es proporcional a 1.5 - mg./Kg. de metohexitone, habiendo igual duración de sueño pero con recuperación tardía.⁶²

Su margen de seguridad es 3 veces mayor que el del metohexital y propanidid y 9 veces mayor que el del tiopental.⁶⁰

Su corta acción se debe a una hidrólisis parecida a la que se presenta en la propanidida.⁶³

La vida media del etomidato es de 160 minutos, eliminándose por riñón el 75% en las primeras 24 horas, siendo el 2% aproximadamente no degradado. Su principal metabolito es el R-(+)-1-(alfametil-bencil)-5-imidazol-ácido carboxílico que es farmacológicamente inactivo.⁶⁴

SOLVENTE. 2.1 mg. de sulfato de etomidato deben ser diluidos con 1 ml. de solución salina para formar una solución isotónica standard.⁵⁴

Las características de la solución salina son descritas en páginas anteriores.⁷

SUBSTANCIAS AGREGADAS. Cada ml. de solución isotónica standard de etomidato contiene 2.2 mg. de fosfato monosódico monohidratado y 1.8 mg. de fosfato disódico dodecahidratado.⁵⁴

El NaH_2PO_4 , bifosfato sódico, o fosfato monosódico anhidro es un polvo cristalino blanco o transparente, sin olor y fácilmente deliquescente, produce efervescencia con carbonato de sodio es fácilmente soluble en agua, insoluble en alcohol y es usado como acidificante urinario. Es laxante a grandes dosis. Su peso molecular es de 119.98.⁶⁵

El fosfato es el más abundante anión en el sistema buffer del túbulo renal distal, se excreta como fosfato ácido de sodio, que intercambia H^+ secretados por la célula tubular y se convierte en fosfato básico sódico, de esta manera se excretan grandes cantidades de ácido sin disminuir el pH de la orina al grado que pueda ocasionar bloqueo del transporte de hidrogeniones por el alto gradiente de concentración entre el fluido luminal y la célula tubular. A grandes cantidades intravenosas pueden disminuir el ión calcio de la circulación y dar sintomatología de hipocalcemia.⁶⁶

Los fosfatos actúan en el cuerpo como un sistema amortiguador; a un pH de 7.4 la razón $\text{HPO}_4^{2-} / \text{H}_2\text{PO}_4^-$ es 80/20. En la solución de etomidato éste sistema invierte su relación ya que el pH es de 3.5 aumentándose el H_2PO_4^- que mantiene ácido el medio.⁶⁷

EFFECTOS COLATERALES. La potencia y la toxicidad del Etomidato se elevan con el aumento en la velocidad de inyección sin afectar el margen de seguridad.⁵⁷

VIA DE ADMINISTRACION. Estudios en conejos han demostrado que el etomidato aplicado por vía endovenosa a concentraciones por abajo de 0.5% (5 mg./ml.) no causan irritación. Cuando se administra a concentraciones de 1% (10 mg./ml.) aparece irritación que cede en 24 a 96 horas posteriores y si la concentración se eleva de 2 a 4% (20 y 40 mg./ml) se presenta severa irritación y necrosis de los tejidos.⁵⁶

Morgan⁶³ ha encontrado que el porcentaje de dolor a la administración varia de un 80% cuando se utiliza una vena periférica a un 8% cuando se utilizan venas del antebrazo. El autor reporta solo un caso de tromboflebitis.

Otra de sus desventajas es que produce mioclonias, pero estas son fácilmente eliminadas con una buena medicación preanestésica por lo general a base de diazepam que además prolonga el sueño.^{61,63.}

Con dosis por encima de 3.5 mg/Kg se presenta apnea, pero la tos, hipo y laringoespasmos son poco frecuentes. El efecto cardiovascular es mínimo, observándose que la estabilidad de la presión sanguínea y la frecuencia cardíaca, - así como la ausencia de eritema, indican que el etomidato no libera histamina, siendo mas frecuentes los fenomenos de - sensibilidad cuando el etomidato es asociado con otros medicamentos.^{63,68.}

Otros autores⁶⁰ niegan la aparición de tos, broncoespasmos o laringoespasmos durante la inducción con etomidato, ob-

servándose además que su aplicación no se asocia a ningún grado detectable de liberación de histamina.

ESTUDIO COMPARATIVO DE LOS VEHICULOS O SOLVENTES

MATERIAL. Se estudiaron 60 pacientes en el Centro Médico La Raza, en los servicios de Gineco-Obstetricia, Traumatología y Cirugía General, en los cuales se utilizaron diacepam, tiopental, propanidida y alfaxalona para anestésias cortas y/o inducciones anestésicas, cuando se empleó anestesia general inhalatoria con halotano, oxígeno y óxido nítrico. Los cuatro medicamentos fueron diluidos con solución salina isotónica y aplicados al través de un punzocat No. 18 colocado en una vena periférica del dorso de la mano.

METODO. Los pacientes fueron divididos en 4 grupos de 15 pacientes cada uno. Se empleó un anestésico en cada grupo, a tres concentraciones diferentes, tomándose como parámetros para su estudio: velocidad de ministración y grado de dilución del anestésico, presencia de dolor y su localización al momento de su aplicación, fenomenos irritativos y/o tos, laringoespasma, broncoespasma, "rash" o shock anafiláctico, relacionandolos con las diferentes concentraciones de los medicamentos. En todos los pacientes se tomó un registro continuo de tensión arterial, pulso, frecuencia respiratoria y frecuencia cardíaca durante toda la duración del procedimiento anestésico. Las dosis empleadas fueron las recomendadas para cada anestésico, suspendiendo la ministración al com-

pletarse la inducción.

RESULTADOS.

GRUPO I.

Incluyó 15 pacientes, 10 del sexo femenino y 5 del masculino, con edades que fluctuaron entre 22 y 72 años, con media de 32.8 y promedio de peso de 62.1 Kg., con riesgo anestésico quirúrgico (RAQ) incluidos en los grupos 1 y 2, en los que se efectuó cirugía menor. Se aplicó bloqueo peridural en la mayoría de los casos (9 casos) y en otros anestesia general inhalatoria (2 casos) y general endovenosa (4 casos). Estos 15 pacientes se subdividieron en tres grupos de cinco cada uno, en los cuales se ministró diazepam a una concentración diferente en cada grupo: 0.5%, 0.1% y 0.05%, con fines de sedación en los casos de bloqueo peridural y como una asociación anestésica en los casos de inducción y/o de anestias de corta duración, ministrándose siempre el diazepam 5 minutos antes de la aplicación del anestésico al cual se asoció. La dosis de 10 mg. de diazepam se ministró en un lapso de 1 minuto, disminuyéndo o aumentando el tiempo de aplicación de acuerdo si la dosis disminuía o aumentaba respectivamente.

Las pacientes expresaron dolor en el momento de aplicación del diazepam al 0.5% en 4 de los 5 casos, localizándose en tres de ellos en el antebrazo, y en uno ascendió al bra-

zo, en el 5o. caso no hubo dolor. Se manifestó dolor durante la aplicación del diacepam al 0.1% hasta antebrazo en 2 de los 5 casos, en los otros 3 no hubo dolor. Y solamente en uno de los casos con la concentración al 0.05% se presentó dolor que se localizó hasta antebrazo. No se observaron complicaciones como irritación, flebitis, etc.,... posteriores. (cuadro 5 y 6).

GRUPO II.

Se estudiaron 15 pacientes, 13 femeninos y 2 masculinos, - con edades que fluctuaron entre 18 y 45 años, con media de - 28.4 y promedio de peso de 61.6 Kg., con RAQ 1 y 2, efectuándose en todos ellos cirugía menor, bajo anestesia general inhalatoria en 3 casos y endovenosa en los 12 restantes. Se dividió este grupo en 3 de 5 pacientes cada uno, en los cuales se utilizó tiopental a concentración diferente en cada grupo: 5%, - 2.5% y 1.6%, ministrándose 500 mg. en 1 minuto y dependiendo de la dosis se redujo o aumentó el tiempo de aplicación en forma correspondiente.

Se encontró dolor a la ministración del anestésico en 4 de los 5 pacientes a los que se aplicó a la concentración de 5%, siendo en el sitio de ministración en 2 pacientes, ascendiendo antebrazo en uno y a brazo en uno más. En la concentración al 2.5% solo hubo un caso de dolor en el sitio de la aplicación durante la misma. En la concentración al 1.6% no

COMPLICACIONES	DILUCIONES DEL ANESTESICO		
	0.5%	0.1%	0.05%
DOLOR	4	2	1

CUADRO 5

LOCALIZACION DEL DOLOR	DILUCION		
	0.5%	0.1%	0.05%
LOCAL	4	2	1
ANTEBRAZO	3	2	1
BRAZO	1	0	0

CUADRO 6

COMPLICACIONES LOCALES	DILUCIONES		
	5 %	2.5 %	1.6 %
DOLOR	4	1	0
LOCALIZACION DEL DOLOR			
LOCAL	2	1	0
ANTEBRAZO	1	0	0
BRAZO	1	0	0
REACCIONES GENERALES			
LARINGOESPASMO	0	0	1

CUADRO 7

COMPLICACIONES	DILUCIONES		
	5 %	2.5 %	1.6 %
DOLOR	0	0	1
RASH ALERGICO (CUELLO Y TORAX)	1	0	0
TOS	1	1	0
LOCALIZACION DEL DOLOR			
LOCAL	0	0	1

CUADRO 8

COMPLICACIONES	DILUCIONES		
	0.9 %	0.45 %	0.30 %
RASH ALERGICO (CUELLO Y TORAX)	1	1	0
TOS	1	0	0

CUADRO 9

hubo dolor en ningún caso, pero se presentó laringoespasma en un paciente. No hubo ningún otro tipo de complicación. Cuadro 7.

GRUPO III.

De los 15 pacientes estudiados, 14 fueron del sexo femenino y uno masculino, con edades que fluctuaron entre 19 a 51 años con media de 34.5, promedio de peso de 55.8 Kg. con RAQ - dentro de los grupos 1 y 2; en los que se practicó cirugía menor (14 casos) y en uno cirugía mayor. El tipo de anestesia - fue general inhalatoria en tres casos y endovenosa en los otros 12. Este grupo se subdividió en 3 grupos de 5 pacientes cada uno, en los que se aplicó propanidid a concentraciones de 5%, 2.5% y 1.6% en cada grupo, ministrándose 500 mg. en 1 minuto con sus correspondientes variaciones en el tiempo dependiendo de la dosis.

Se observó dolor en el sitio de ministración en 1 caso del grupo de concentración al 1.6%; se presentó tos en un paciente al que se aplicó la concentración al 5% y en otro con la - concentración al 2.5%; apareció "rash" alérgico en cuello y tórax en 1 paciente con la concentración al 5%. No hubo ningún otro tipo de complicación. Cuadro 8.

GRUPO IV.

Todas las pacientes de este grupo fueron del sexo femenino con media de edad de 27 años y promedio de peso de 47.3 Kg., con RAQ dentro de los grupos 1 y 2. En todas las pacientes

se efectuó cirugía menor, aplicándose anestesia inhalatoria en 1 caso y en los 14 restantes anestesia endovenosa de corta duración. Se empleó alfaxalona a las concentraciones de 0.9%, 0.45% y 0.30% en tres grupos de 5 pacientes respectivamente. El tiempo de aplicación fue de 1 minuto para 3 ml., con sus variaciones correspondientes.

Se observaron dos casos de "rash" en cuello y tórax; uno en el grupo de la concentración al 0.9% y otro en la concentración al 0.45%; se presentó tos en una paciente en el grupo al que se aplicó a la concentración de 0.9%. No hubo más complicaciones. Cuadro 9.

DISCUSION .

Con el objeto de estudiar las alteraciones que pueden derivarse de los solventes o vehículos de diversos anestésicos, se estudiaron 60 pacientes, en los que se ministraron 4 medicamentos: Diacepam, tiopental, propanidida y alfaxalona, dos de ellos con el mismo solvente, el Cremophor EL. Se utilizaron a diferentes concentraciones para evaluar el efecto de la dilución de un medicamento sobre la incidencia de complicaciones.

Se observó que el diacepam produce dolor en el 46% de los casos, mientras que el tiopental produjo este sintoma en 33.3% y la propanidid en el 6.6%, no se observó dolor con la aplicación de alfaxalona. Fig. 1.

Es importante mencionar que debido a las propiedades anestésicas de la propanidida, ya que actúa como anestésico local provocando un bloqueo de conducción³³, prácticamente está exento de producir dolor en el momento de su aplicación. - Cuando se observe esta manifestación dependerá de una susceptibilidad especial del paciente.

Se observó por otro lado, que la incidencia del dolor disminuyó en forma importante al emplearse los medicamentos diluidos, descendiendo de 26.6% cuando la concentración de diacepam fue de 0.5% a 6.6% cuando la concentración fue del 0.05% (Fig. 2). En este caso en particular, se observó que al diluir el medicamento se produce emulsión, pero que esta

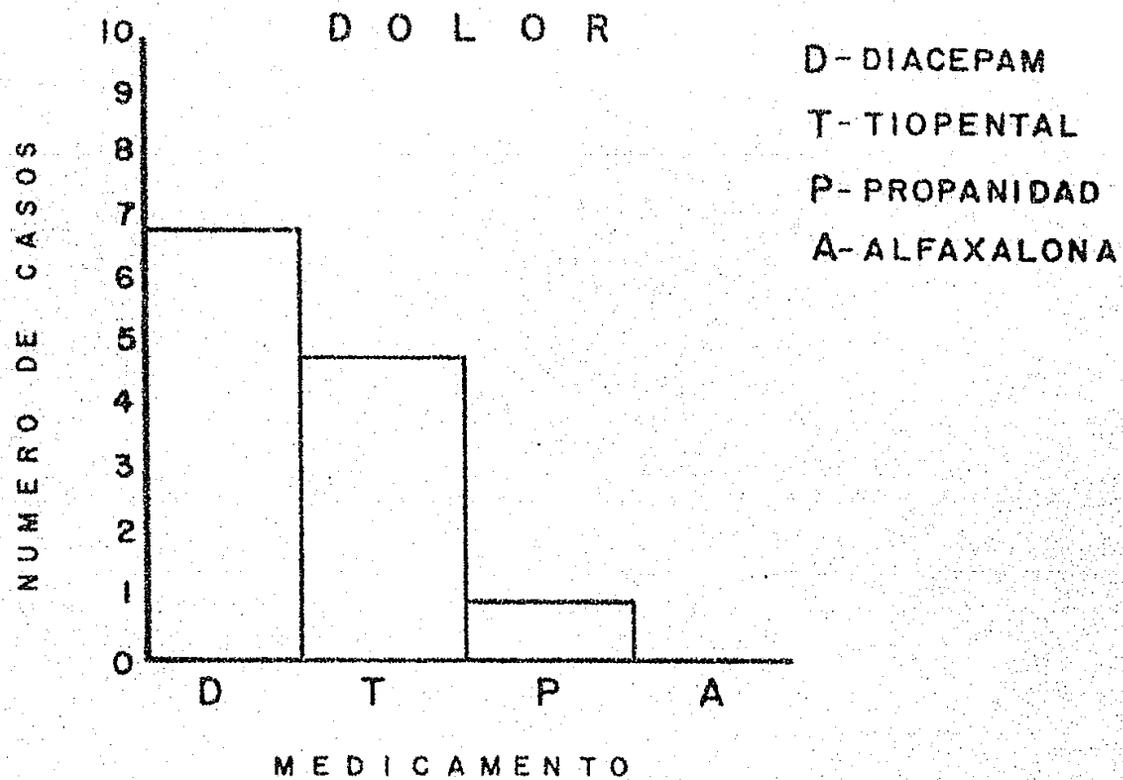


FIG. I

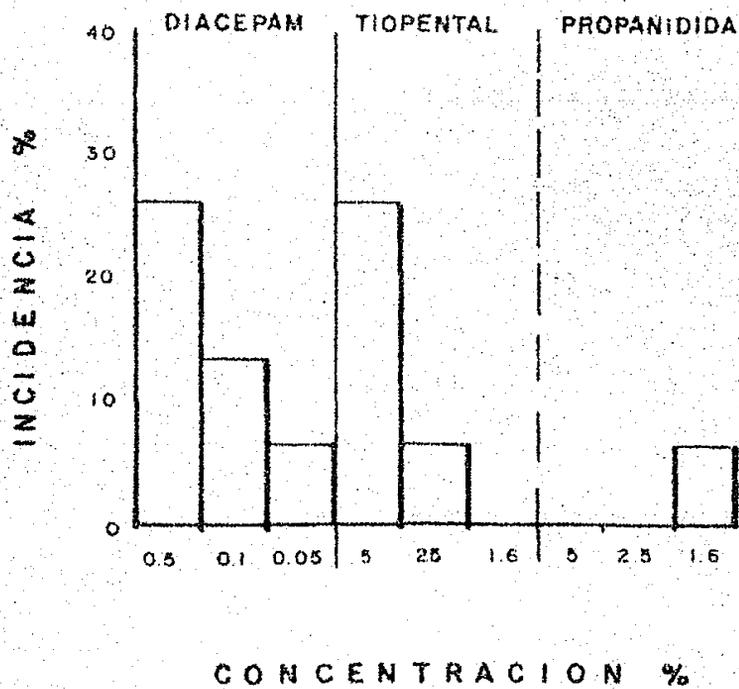


FIG. 2

no modifica su potencia de acuerdo a Dundee y Keltly.²¹ Por lo anterior, se puede aseverar que es conveniente diluir este medicamento.

Los solventes que se utilizan para el diacepam son responsables casi totalmente de los efectos colaterales y originan reacciones adversas como las atribuidas a la propanidida en la etapa clínica inicial con esta droga,³³ lo que ocasionó su desuso. Por otro lado, el solvente propilén glicol y etil alcohol tienen una toxicidad elevada.¹⁹

Fue evidente que la concentración mantuvo una relación directa con la intensidad y extensión del dolor. Fig. 3.

En el caso del tiopental, el solvente (solución salina) es prácticamente inocuo y la característica dolor esta dada por el pH, que es fuertemente alcalino (obtenido al reaccionar el ácido debil con la solución salina y transformarse en una base fuerte); la concentración adquiere entonces la principal importancia y guarda, al igual que el diacepam, la misma relación estrecha con la presentación intensidad y localización del dolor. Dundee¹¹, en 1955, reportó un estudio efectuado en 46 casos de inyección intra-arterial accidental de tiopentone a diferente dilución (cuadro 10). El autor observo un mayor grado de lesión con las concentraciones mas altas. Igualmente Clarke y Dundee¹⁶, en 1965, comunicaron la misma relación en secuelas venosas. Cuadro 11.

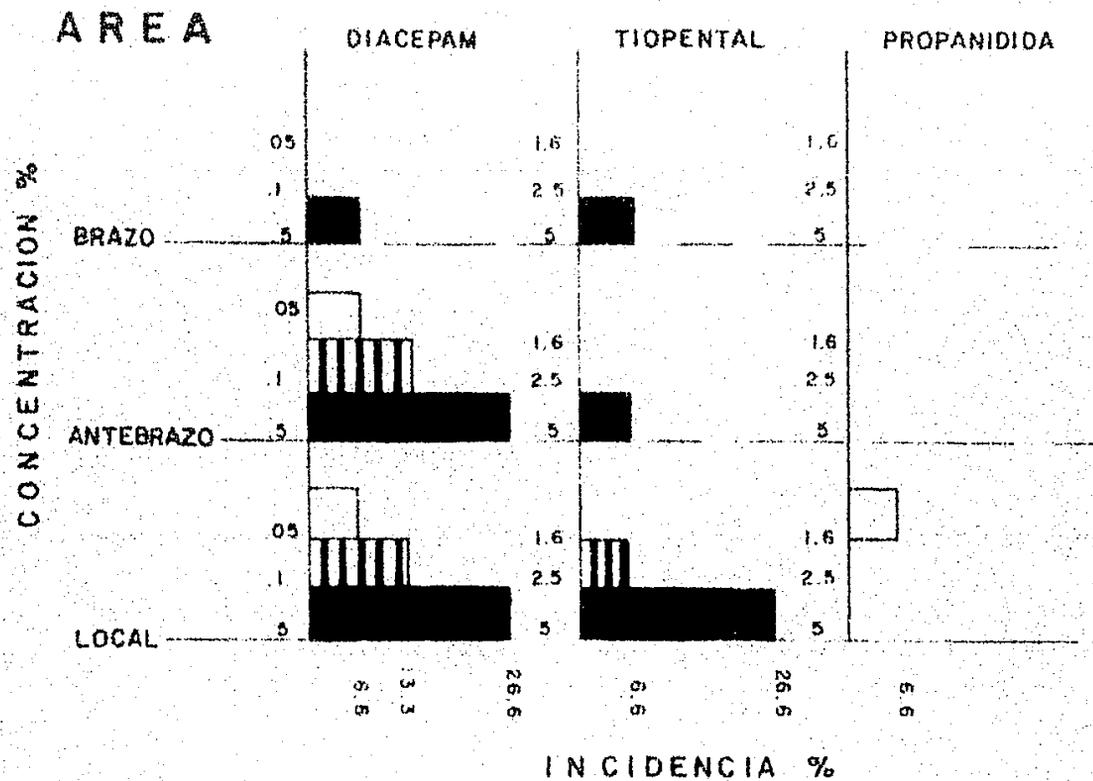


FIG. 3

En nuestro trabajo, no observamos lesiones tales como flebitis, trombosis, tromboflebitis etc... como han demostrado otros estudios.⁵¹, Fig 6.

Por otra parte, las reacciones como: tos, laringoespasmos y "rash" alérgico, fueron encontradas en nuestro trabajo con mayor incidencia cuando se empleó propanidida y alfaxalona (fig 4) la incidencia de reacciones fue similar, esto es importante porque en ambos se utiliza el mismo solvente: Cremophor EL, el cual ha sido señalado por muchos autores como posible causante de estas alteraciones.^{44, 45, 46}. Al igual que con la aparición del dolor, la presentación de estas manifestaciones está directamente relacionada con la dilución del anestésico, siendo más frecuentes mientras más concentrada sea la solución. Fig 5

Es necesario tener en cuenta, cuando se efectúa un trabajo clínico como el presente, que existen muchos factores que no deben ignorarse, pues podrían hacernos tener falsas impresiones respecto de nuestros resultados.

Estos factores son: a) alteraciones físicas que ocasionan los productos químicos como el polivinil-cloruro, el propileno o el teflón (sustancias con las que se elaboran los cateteres endovenosos)⁶⁹, b) el sitio de la venopuntura, c) el tiempo en que se mantiene el paso de las soluciones⁷⁰, para explicar la aparición de flebitis; d) fenómenos bioquímicos altamente complejos como la producción de hemólisis (observada con el tiopental) donde probablemente no solo actúa la osmolaridad, sino el pH,

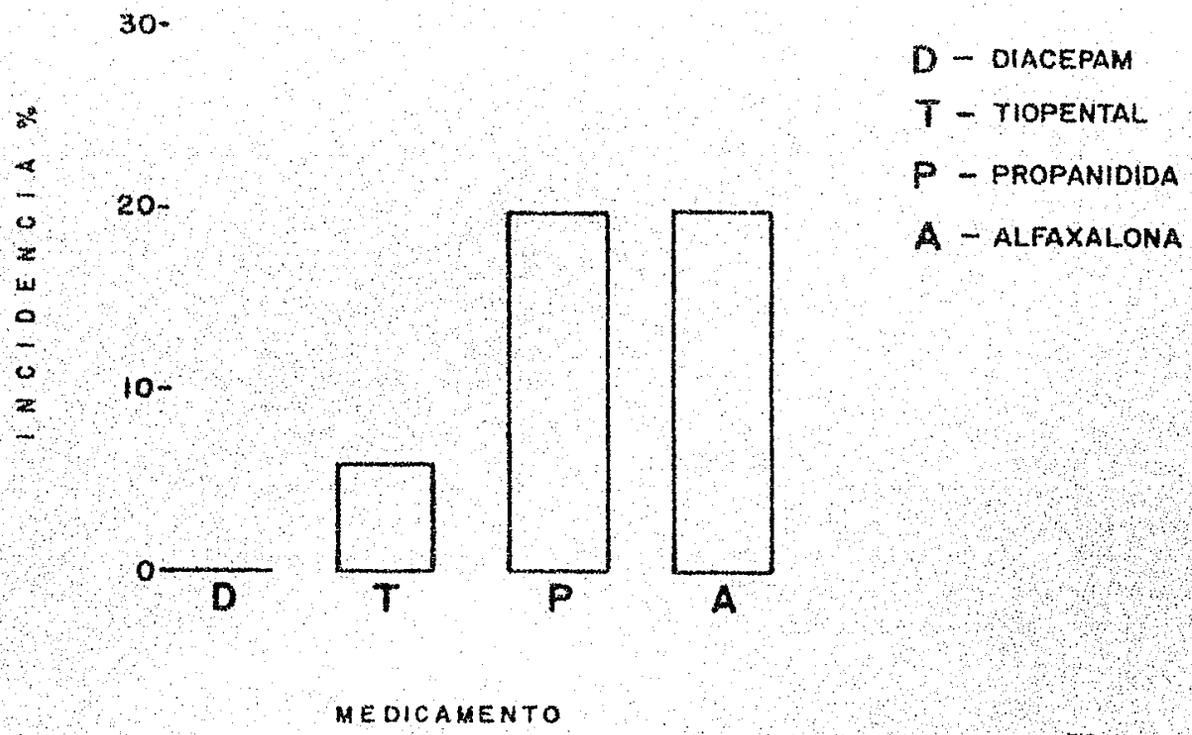


FIG. 4

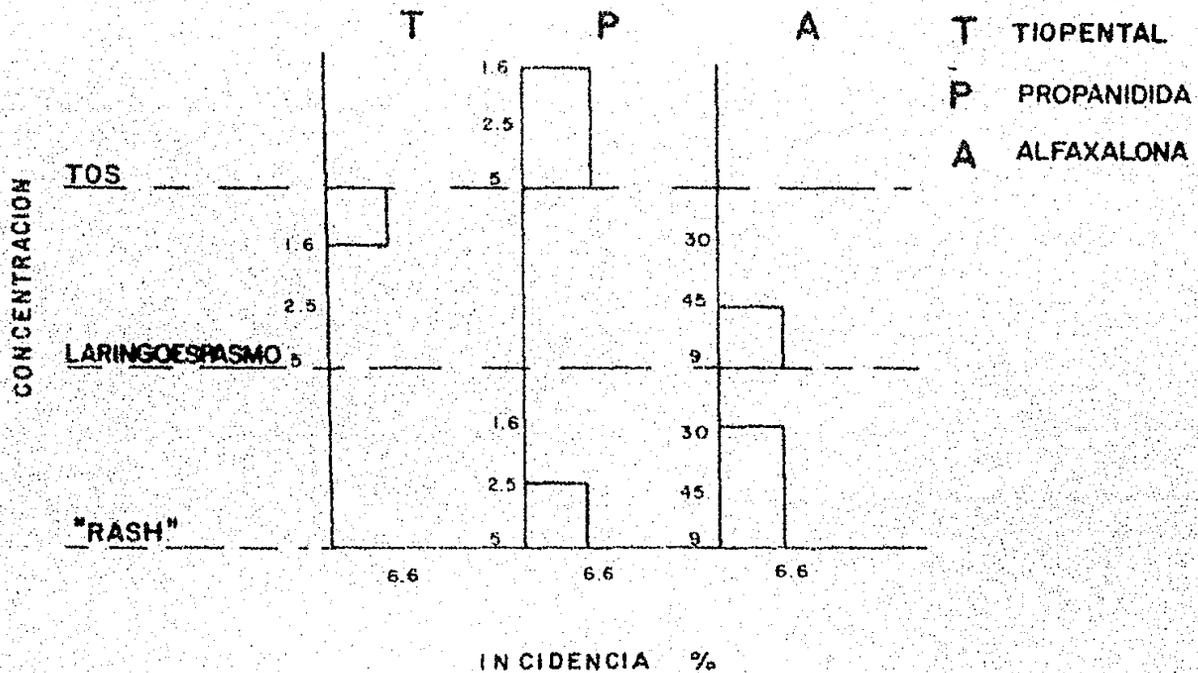
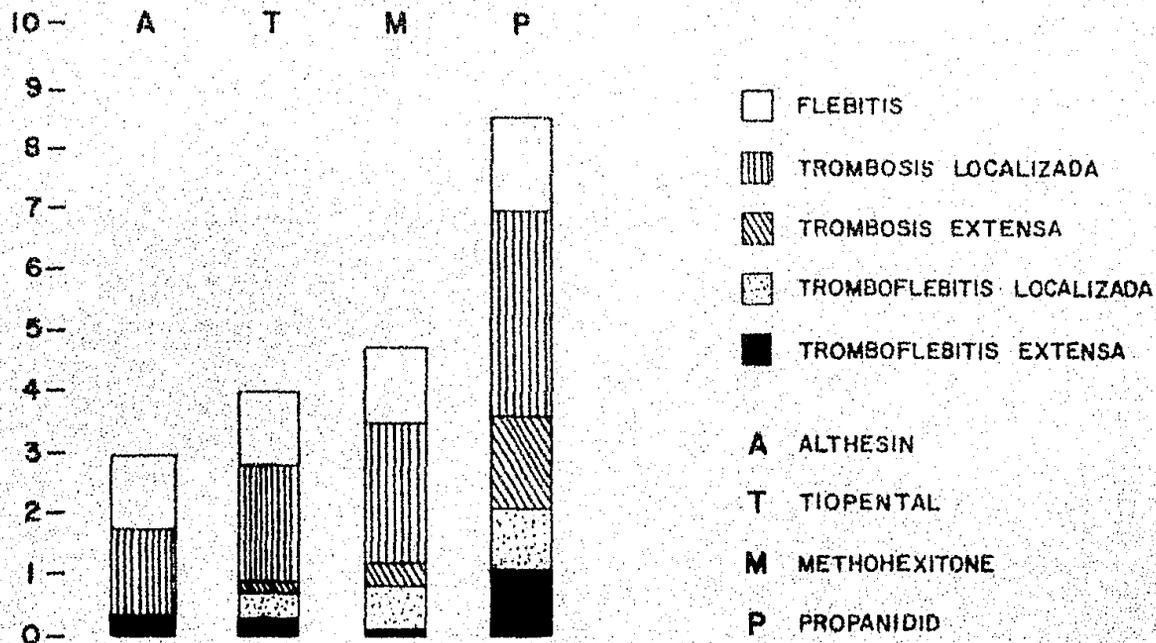


FIG. 5



PORCENTAJE DE INCIDENCIA DE SECUELAS
CON 4 AGENTES INTRAVENOSOS

TOMADO DE:

CARSON, I.W. ALEXANDER, J.P., HEWITT, J.C & DUNDEE, J.W. (1972)
CLINICAL STUDIES OF INDUCTION AGENTS XLI: VENOUS SEQUELAE
FOLLOWING THE USE OF THE STEROID ANAESTHETIC AGENT, ALTHESIN
BRITISH JOURNAL OF ANAESTHESIA, 44, 1313-1313.

PORCENTAJE DE LA SOLUCION	NO. DE CASOS	NATURALEZA	SECUELAS PERMANENTES		NINGUNA SECUELA	
			NÓ. DE CASOS	PORCENTAJE	NÓ. DE CASOS	PORCENTAJE
10	11	AMPUTACION REQUERIDA	5	45	2	18
		GANGRENA DE DEDOS	3	28		
		PIEL NECROSADA	1	9		
5	16	AMPUTACION REQUERIDA	3	19	11	69
		PIEL NECROSADA	1	6		
		AREA DE HIPOESTESIA	1	6		
<5> 2.5	5				5	100
2.5 O MENOS	14	? DISCRETA HIPOESTESIA	1	7	13	93

UN ESTUDIO REPORTANDO 46 CASOS EN 1955, MOSTRANDO LAS SECUELAS DE INYECCION INTRA-ARTERIAL DE TIOPENTONE, RELATIVO A LA CONCENTRACION DE LA SOLUCION USADA.
 DUNDEE "BARBITURATES: EFFECT ON THE BODY" INTRAVENOUS ANAESTHESIA CHURCHILL LIVINGSTONE EDINBURG AND LONDON 1974-101.

CUADRO 10

% CONCENTRACION	5.0	2.5
% SECUELAS	5.8	2

INCIDENCIA DE SECUELAS VENOSAS
 CLARKE R.S.J. & DUNDEE J.W. (1965)

CUADRO 11

solubilidad en lípidos, el tamaño de iones y de las moléculas de soluto, inhibición de lipolipasas en la membrana celular y desnaturalización de las proteínas de la membrana plasmática.

ca. 71

Por último, es necesario no olvidar que las características químicas y farmacológicas de los medicamentos deberán ser diferenciadas de las de sus solventes, pero deberá tomarse en cuenta que al aplicarse dos sustancias juntas, pueden aparecer características que no correspondan a ninguna de las dos, cuando actúan separadas.

B I B L I O G R A F I A .

1. Delay, J. & Deniker, P.: Methodes chimiotherapeutiques en Psychiatrie. Les Nouveaux medicaments psychotropes. masson et Cie. Paris. 1971.
2. Pérez Tamayo, L. y Palacios, V.H.: "Psicofármacos" - Rev. Mex. Anest. y Ter. Int. Vol. 24, núm 1. 1975.
3. Way, W.I. & Trevor A.J.: "Sedative-Hipnotics" Anesthesiology 34: 2, p. 171, Feb. 1971.
4. Dundee, J.W. & Wyant, G.M.: "Barbiturates: Chemistry & Pharmacokinetics" Intravenous Anaesthesia. - Churchill Livingstone Edinburgh and London. 1974. - p. 31.
5. Ibid. 38.
6. Price, Henry L. "General Anesthetics". The Pharmacological Basis of Therapeutics. L.S. Goodman and A. Gilman. Fifth edition. MacMillan Publishing, Co. - Inc. New York, 1975. p. 97
7. Surgenor, Douglas M. PhD. "Blood, Fluids, Electrolytes, and Hematologic Drugs: Electrolytes and Systemic Buffers". Remington's Pharmaceutical Sciences. - Anderson et al, Fifteenth edition. Mack Publishing

Company, 1975.754.

8. Lorenz, W., Doenicke, A., Meyer, R., Reimann, H., J., -- Kusche, J., Barth, H., Geesing, M., Hutzl, M. & -- Weissenbacher, B. (1972) "Histamine release in man by propanidid and thiopentone: Pharmacological effects and clinical consequences." Brit, J. Anaesth, 44, 355-369.
9. Dundee J.W. & Wyant, G.M. "Barbiturates: Effect on the body" Intravenous Anaesthesia. Churxhill Livingstone Edinburg and London. 1974. 64.
10. Ibid 98.
11. Ibid 101.
12. Swinyard, Ewart A. PhD. "Pharmaceutical necessities: miscellaneous". Remington's Pharmaceutical Sciences, Anderson et. al, 15 th. edition. Mack Publishing - Company, 1975. P. 1221.
13. Ibid 1223.
14. Ibid 1224
15. Brown, S.S., Lyons, S.M. & Dundee, J.W. Intra-arterial barbiturates: a study of some factors leading to intravascular thrombosis. Brit. J. Anaesth, 1968.

16. Clarke, R.S.J. & Dundee J.W. Clinical studies of induction agents XII: The influence of some premedicants on the course and sequelae of propanidid anaesthesia. Brit J. Anaesth. 1965. v.37. 51-56.
17. Burn, J.H. & Hobbs, R. Mechanism of arterial spasm following intra-arterial injection of thiopentone. - Lancet, i, 1959. 1112-1115.
18. Swinyard, Ewart A. PhD "Sedatives and Hypnotics: Miscellaneous sedatives and hypnotics (Mild Tranquilizers)." Remington's Pharmaceutical Sciences; Anderson et. al. 15 th. edition. Mack Publishing Company, 1975. P.997.
19. Dundee, J.W. & Wyant G.M. "Tranquillisers" Intravenous Anaesthesia. Churchill Livingstone, Edinburgh and London, 1974. 248 p.
20. Morris, H.J. et. al. Observations on the chronic toxicities of propylene-glycol, diethylene glycol, ethyl-ether. Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 1942. v. 74. 266- 273.
21. Dundee, J.W. & S.R. Keitly. "Diazepam" Newer Intravenous Anaesthetics. v.7, No. 1. Spring 1969. 91 p.
22. Sokoloski, Theodore D. PhD. "Solutions and Phase equilibria". Remington's Pharmaceutical Sciences; Anderson

et al. 15th. edition. Mack Publishing Company. 1975.
P. 229.

23. Swinyard, Ewart A. "Locally Acting Drugs". The Pharmacological Basis of therapeutics. L.S. Goodman & A. Gilman. 15th. edition. Mac. Millan Publishing, Co. INC. New York. 1975. 946.
24. Murdoch Ritchie, J. "The Aliphatic Alcohols". The -- Pharmacological Basis of Therapeutics. L.S. Goodman & A. Gilman. 15th edition. Mac. Millan Publishing Co. INC. New York. 1975. 137.
25. Harvey, Stewart C. PhD. "Antimicrobial Drugs: Antiseptics". Remington's Pharmaceutical Sciences; Anderson et al. 15th edition. Mac. Publishing Company. 1975. p. 1087.
26. Levinson, Gershon. M.D. "Valium Innovar & Ketamine in obstetrics". The anesthesiologist mother & new born. Shnider, S.M., M.D. Williams & Wilkins Co. Maryland. - 1974. P.49.
27. Schiff, D. et. al. "Fixed drug Combinations & the displacement of bilirubin from Albumin. Pediatrics 48:- 139, 1971.
28. Harvey, Stewart C. PhD. "Antimicrobial Drugs: Antifungal Drugs." Remington's Pharmaceutical Sciences. Anderson et al. 15th edition. Mack Publishing Company.

29. Swinyard, Ewart A. PhD. "Local Anesthetics" Remington's Pharmaceutical Sciences. Anderson et al. 15th. editon. Mack Publishing Company, 1975. p. 986.
30. Cheesman, A.D. "Experience with the use of intravenous diazepam in outpatient procedures". J. Laringol Otol - 87: 1249-52, Dec. 73.
31. Dundee J.W. & Lyons, S.M. "Clinical studies of induction agents XX: A. Methohexitone - propanidid mixture". Brit. J. Anaesth. 1967. 39. 957-962.
32. Richard S. J. Clarke. "The Eugenols". Intravenous Anaesthesia. Dundee. Pag. 162.
33. Steimberg R.D. "Aspectos farmacologicos sobre el uso clínico de la Propanidida. Metodos convencionales y nuevas técnicas". Suplemento a la farmacología de la anestesi: general. Editor David Steimberg R. Hosp. Miguel Pérez Carreño (J.V.S.S.) Hosp. Ortopedico Infantil. Caracas Venezuela. 1975, 17.
34. Bandera, L.M., Pérez Tamayo L., Mata Roman J. "Valoración Clínica de la Propanidida en Gineco-Obstetricia". Rev. Mex. Anest. Vol. 16 1967, 382.
35. Scholtan, W. & Lie, S.Y. Kolloid-chemische Eigenschaf-

ten eines neuen kueznarkoticums. Arzneimittel-Forschung, 16, 679-691. 1966.

36. Clarke R.S. "The Eugenols-Propanidid". Newer Intravenous Anaesthetics. Vol. 7. No. 1. Spring 1969, 43.
37. Doenicke, A. "General pharmacology of Propanidid". Acta Anesthesiologica Scandinavica. Supplement 17, 1965. - 21-26.
38. Duhm, B., Maul, W., Medenwald, H., Patschke, K. & Wegner, L.A. Tierexperimentelle Untersuchungen Mit Propanidid 14 C. In Die intravenose kurznaarkose mit dem neuen Ethenoxyessigsaeurederivat Propanidid (Epontol). - 1965. Edited by K. Horatz, R. Frey and M. Zundler, Berlin: Springer -Verlag. pp. 78-88.
39. O'Donnell, J.F. Hewith, J.C. & Dundee, J. W. "Clinical studies of induction agents XXVIII: A further comparison of venous complications following thiopentone, methohexitone and propanidid. Brit. J. Anaesth 41, 1969. 681-683.
40. Child, K. J., Davis, B. Dodds, M.G. & Turssell, D. J. Anaesthetic, cardiovascular and respiratory effects - of the new steroidal agent CT 1341: a comparison with other intravenous anaesthetic drugs in the unrestrained cat. British Journal of Pharmacology, 46, 1972. - 189-200.

41. Krantz, J. C. Carr, C.J., Bird, J.G. & Cook, S. Journal of Pharmacology & Experimental Therapeutics, 1948, 93-188
42. Doenicke, A. Lorenz W., Beigh R., Bezerny. "Histamine Release after intravenous application of short-acting hipnotics." Brit. J. Anaesth. Nov. (06-01990).
43. Doenicke, A. "Clinical Pharmacology of Etomidate" Research Laboratories Janssen Pharmaceutica Beerse (Belgium). 1974. (tabla) 06-00884.
44. Mehta. S. "Anaphylectic reaction to Althesin". Anaesthesia 28, 669-1973.
45. Notcutt. W.G. "Adverse Reaction to Althesin". Anaesthesia 28. 673, 1973.
46. Horton J.N. (1973). "Adverse reaction to Althesin". - Anaesthesia 28, 182.
47. Sonntag, H. & Kettler, D., Fottingen, Federal Republic of Germany. "Effects of induction agents on myocardial haemodynamics-influence on the choice of induction agents for patients with ischaemic heart disease". VI - Congreso Mundial de Anestesiología. Abril 1976. México.
48. Maneiro V.B., & Steimberg R.D. "Alfatesin: Nuevo hipnotico esteroideo". Suplemento a la Farmacología de -

la anestesia general. Editor David Steimberg R. Hospital Miguel Pérez Carreño I.V.S.S.) Hospital Ortopedico Infantil , Caracas Venezuela. 1975. 33.

49. Davis, B. Pearce, D.R. "An introduction to Althesin. (CT-1341)." Postgraduate Medical Journal Supp/2. Vol. 48. June 1972, 13.
50. Clarke, R.S. et al. "The effects of single and intermittent administrations of Althesin and other intravenous anaesthetic agents on liver function. Anesth. Analg. (Cleve) 53:461-8 May-Jun-74.
51. Carson, I.W., Alexander, J.P., Hewitt, J.C. & Dundee, J.W. (1972). Clinical studies of induction agents XLI: Venous sequelae following the use of the steroid anaesthetic agent, Althesin. Brit. J. Anaesth. 44, 1311-1313.
52. Dundee, J.W., Assem, E.S.E., Gaston, J.M., Keitty, S. R., Sutton, J.A., Clarke, R.S.J., & Grainger, D. Sensitivity to intravenous anaesthetics: report of three cases. Brit. Med. Journal, 1, 1974. 63-65.
53. Foex P., Prys-Roberts C. "Pulmonary haemodynamics and myocardial effects of Althesin in the goats." Postgraduate Med. 5. 48:24-31, 1972.
54. Niemeyers, C.J.E. "Acute intravenous toxicity of Etomidate, Methohexital, Propanidid, Thiopental. In -

mice, rats, guinea-pigs, rabbits and dogs." Janssen Research Products information Service. January 1974. Serial Number R26490/4. Pags. 06-00069.

55. Ibid. 06-00821.

56. Ibid. 06-00072.

57. Ibid. 06-00073.

58. Janssen, J.A. Niemegeers, J.E., Schellekens. "Etomidate, R-(+)-Ethyl-1-(α -methyl-benzil)-imidazole-5-carboxylate (R 16659) Research Laboratories. Janssen Pharmaceutical Beerse (Belgium), 1974. P. 06-00801-A.

59. Ibid. 06-00805-b.

60. Campos, A.S., Steimberg, R.D. "Etomidato nuevo hipnotico de acción ultrabreve". Suplemento a la farmacología de la Anestesia general. Editor David Steimberg. Hospital Miguel Pérez Carreño (I.V.S.S.) Hospital Ortopédico Infantil. Caracas, Venezuela. 1975. 57 p.

61. Doenicke, A. et al. "Brain function and Safety after I.V. use of Etomidate, a new Barbiturate-free hypnotic". Anaesthesist 22, 357-366. 1973.

62. Kay, B. A dose-response relationship for etomidate, with some observations on cumulation. British Journal of Anaesthesia. Vol. 48, No. 3, Mar. 1976. Pag. 213-6.

63. Holdcroft, A., et al. Effect of dose and premedication on induction complication with etomidate. Brit. Journal Anaesth, 48. No. 3, Mar. 1976. 199-205.
64. Heykants, J. et al. "On the pharmacokinetics of etomidate (R26490) en human volunteers: plasma levels, metabolism and excretion". Janssen Research Products Information Service. 1974. 06-00922.
65. Swinyard, Ewert A. PhD. "Diuretic Drugs: Osmotic Diuretics". Remington's Pharmaceutical Sciences. Anderson et al. 15th edition. Mack Publishing Company, 1975. - p. 861.
66. Peach, Michael J. "Anions: Phosphate, iodide, Fluoride and other anions." The Pharmacological Bases of Therapeutics. L.S. Goodman & A. Gilman. 15th edition. Mac. Millan Publishing Co. Inc. New York. 1975. 798.
67. Tietz, Norbert W. "Balance de Electrolitos". Quimica Clínica Moderna. Trad. por Dra. Ma. Teresa Toral. - Nva. Editorial Interamericana. 1972. 697 p.
68. Doenicke, A. "Etonidate, a new intravenous hypnotic" Acta Anaesth. Belg. 3:307-315, 1974.
69. Jones, M.V. & Craig, Douglas B. "Venous reaction to plastic intravenous cannulas: Influence of cannula - composition" Canadian Anaesthetists' Society Journal, 1972. 19, 491-497.

70. Fonkalsrud, E.W. et al. Reduction of infusion thrombophlebitis with buffered glucose solutions. Surgery, 1968. 63, 280-284.

71. Dwight, L. Deardorff, PhD. "Isotonic Solutions". Remington's Pharmaceutical Sciences. Anderson et al. - 15th edition. Mack Publishing Company, 1975. 1405 p.