

Valoración del flunitrazepam como agente de inducción

DR. GUILLERMO VASCONCELOS PALACIOS *
DR. HUMBERTO MACEDO C. **

UNO de los logros más grandes de la anestesiología moderna, es poder contar para la anestesia general, con agentes de inducción por vía endovenosa que además de ser rápidos en su acción sobre las funciones del sistema nervioso central, sean agradables al enfermo y estén libres de efectos colaterales indeseables. Sin embargo, para llenar esta ambición, debe ser muy grande nuestro esmero para elegir el medicamento que ofrezca los mayores beneficios para el paciente en cada caso particular.

No obstante las ventajas de los barbitúricos y su innegable valor en muchos casos, también sabemos de sus inconvenientes en otros^{1,2,3}. De la misma manera podemos hablar de propanidida^{4,5}, ketamina⁶, Alfathesin^{7,8}, hidroxibutirato de sodio⁹, etc.

Entre otros de los muchos inconvenientes de los agentes convencionales, uno de los más importantes es el desequilibrio que determinan en la función cardiorrespiratoria, por sus efectos sobre el sistema neurovegetativo, los barorreceptores periféricos y so-

bre los centros altamente diferenciados del sistema nervioso central.

Nuestro interés en los derivados benzodiazepínicos y en particular en flunitrazepam, se basó en las citas de numerosos autores que les señalan clínicamente poco efecto depresor sobre la respiración, frecuencia cardíaca y tensión arterial.

Desde 1965, estudiamos el diazepam como agente anestésico^{10,11} y durante los dos últimos años, estamos observando las características farmacodinámicas de flunitrazepam como agente de inducción. En el diseño de este estudio longitudinal prospectivo, nuestros principales propósitos han sido:

1. Determinar la dosis mínima útil para lograr la pérdida de la conciencia.
2. Observar clínicamente las propiedades farmacodinámicas siguientes: latencia, duración, grado de hipnosis, analgesia, amnesia, relajación muscular, efectos

* Jefe del Servicio de Anestesiología del Hospital de Gineco-Obstetricia Núm. 1, Instituto Mexicano del Seguro Social, México, D. F.

** Anestesiólogo del Hospital de Gineco-Obstetricia Núm. 1, Instituto Mexicano del Seguro Social, México, D. F.

vagomiméticos, irritación del endotelio venoso, etc.

3. Comprobar por medio de amonestación electrónica y de laboratorio, sus efectos sobre las funciones cardiovascular y respiratoria, valorados en las variables siguientes: presión, intraarterial sistólica, diastólica y media, frecuencia cardíaca, presión venosa central, electrocardiograma, Ph, PaO_2 , PaCO_2 , CO_2 total, bicarbonato, déficit de base, hemoglobina, hematócrito.
4. Por medio del proceso estadístico, conocer las diferencias significativas entre el grupo control y el grupo problema en las doce variables investigadas.

MÉTODO

Se estudiaron tres grupos diferentes, de pacientes seleccionadas con el propósito de observar las variables señaladas en cada grupo.

GRUPO A. Comprende cincuenta pacientes entre los 19 y 40 años de edad. Estado físico I-II ASA, sometidas a operaciones ginecológicas, laparoscopias y laparotomías, que recibieron medicación preanestésicas con 10 mg. de diazepam y 2 mg. de aminóxido de atropina una hora antes del procedimiento anestésico.

GRUPO B. Comprende veinticinco pacientes de edad semejante al grupo anterior. Estado físico I-III ASA, sometidas a legrado uterino por

aborto incompleto, con hipotensión por hemorragia y mal estado general. Sin medicación preanestésica.

GRUPO C. Comprende 20 pacientes de edad semejante a los grupos anteriores. Estado físico I-II ASA, quienes fueron sometidas el mismo día, a operaciones ginecológicas. El 50 por ciento corresponde al grupo control (tiopental sódico) y el otro 50 por ciento al grupo problema (flunitrazepam). Sin medicación preanestésica.

A todas las pacientes de los tres grupos se les practicó examen preanestésico, anotando los datos importantes para los propósitos del estudio, en una hoja de protocolo especialmente diseñada, en la que se consignaron los efectos farmacodinámicos atribuibles al medicamento durante la inducción de la anestesia, así como los datos de interés en el periodo postanestésico inmediato.

A las pacientes del Grupo B, además del estudio clínico, de la función cardiorrespiratoria, se les tomó en el quirófano electrocardiograma antes y después de la pérdida de la conciencia.

Las pacientes del Grupo C fueron estudiadas en la sala de terapia intensiva. Además del estudio clínico de la función cardiorrespiratoria, se les registró antes y cinco minutos después de la pérdida de la conciencia: presión venosa central, frecuencia cardíaca, presiones intrarteriales sistólica-diastólica-media (con el monitor Hewlett Packard Mod. 7803 V), electrocardiogra-

ma, gases arteriales PO_2 , PCO_2 , Ph actual, déficit de base, hemoglobina y hematócrito.

El 50 por ciento de este grupo recibió tiopental (250 mg.), suficiente en todos los casos para lograr la pérdida de la conciencia. El otro 50 por ciento, recibió flunitrazepam en dosis que varió de 3 a 4 mg.

Una vez recuperadas de la dosis exclusiva para la pérdida de la conciencia, se enviaron al quirófano para realizar la cirugía planeada bajo los procedimientos anestésicos convencionales.

Los resultados fueron procesados para computación estadística, mediante la prueba de t. de Student y la prueba de p.

RESULTADOS

GRUPO A. La dosis necesaria de flunitrazepam para lograr la pérdida de la conciencia fue de 3 a 4 mg. con una velocidad de inyección de 45 segundos.

Las variaciones de la T.A. no fueron mayores del 10 por ciento (cuadro I).

TENSION ARTERIAL Y FRECUENCIA CARDIACA

GRUPO A

	Casos
Normal	32
Hipertensión	14
Hipotensión	4
Normal	35
Taquicardia	8
Bradycardia	7

CUADRO I

La frecuencia y amplitud respiratoria (cuadros II y III), tuvieron variaciones importantes en el 50 por ciento de los casos, pudiéndose observar clínicamente depresión respiratoria en el 46 por ciento y apnea en cinco casos.

FRECUENCIA RESPIRATORIA

GRUPO A

	Casos
Normal	26
Taquipnea	1
Bradipnea	18
Apnea	5

CUADRO II

AMPLITUD RESPIRATORIA

GRUPO A

	Casos
Normal	46
Deprimida	4

CUADRO III

Como efectos colaterales se observaron: psialorrea en dos casos, eritema en 17 casos y laringoespasma en uno (cuadro IV).

EFFECTOS COLATERALES

GRUPO A

	Casos
Psialorrea	2
Eritema	17
Laringoespasma	1
Postoperatorio	
Amnesia	50
Irritación venosa	5
Recuerdo agradable	50
Recuerdo desagradable	0

CUADRO IV

En el postoperatorio se anotaron como datos importantes:

Amnesia 50 casos, irritación venosa cinco casos, recuerdo agradable 50 casos, no hubo casos con recuerdo desagradable.

GRUPO B. En este grupo la dosis necesaria de flunitrazepam para lograr la pérdida de la conciencia fue de 4 mg., con una velocidad de inyección de 60 segundos.

Los cambios de T. A. fueron los siguientes: normal 13 casos, hipertensión cinco e hipotensión siete casos (cuadro V).

TENSION ARTERIAL Y FRECUENCIA CARDIACA

GRUPO B

	Casos
Normal	13
Hipertensión	5
Hipotensión	7
Normal	8
Taquicardia	14
Bradicardia	3

CUADRO V

La frecuencia respiratoria fue normal en 12 casos, en siete hubo taquipnea y en seis apnea (cuadro VI).

FRECUENCIA RESPIRATORIA

GRUPO B

	Casos
Normal	12
Taquipnea	7
Bradipnea	0
Apnea	6

CUADRO VI

La amplitud respiratoria fue normal en dos casos y superficial en 20 (cuadro VII) En tres casos hubo depresión.

AMPLITUD RESPIRATORIA

GRUPO B

	Casos
Normal	2
Superficial	20
Deprimida	3

CUADRO VII

Los efectos colaterales en este grupo fueron: psialorrea en seis casos y eritema en dos. No hubo laringoespasmos (cuadro VIII).

EFFECTOS COLATERALES

GRUPO B

	Casos
Psialorrea	6
Eritema	2
Laringoespasmio	0
Postoperatorio	
Amnesia	25
Irritación venosa	1
Recuerdo agradable	25
Recuerdo desagradable	0

CUADRO VIII

En el postoperatorio inmediato se anotaron los datos siguientes: Amnesia 25 casos, irritación venosa un caso, recuerdo agradable en 25 casos; en ninguno hubo recuerdo desagradable. No se encontraron variaciones importantes en el electrocardiograma.

GRUPO C. Como puede observarse en los valores del tratamiento estadístico (cuadro IX), en cada una de las variables estudiadas, no hay diferencias significativas entre los valores previos contra los posteriores de: PO_2 (control) CO_2 total, bicarbonato, déficit de base (experimental) y T.A. sistólica (control).

En cambio, sí hay diferencias significativas en: Ph, PO_2 (experimental), PCO_2 , déficit de base (control), frecuencia cardíaca, presión venosa central (P.V.C.), T.A., sistólica (experimental). Sin embargo, haciendo una comparación entre los valores de t y de p en las 12 variables estudiadas, se encuentran diferencias significativas únicamente en la P.V.C. y en el hematócrito (cuadro X).

Los efectos colaterales en el grupo problema fueron: eritema en un caso, no hubo laringoespasmos ni psialorrea.

EFFECTOS COLATERALES

GRUPO C

	Casos
Psialorrea	0
Eritema	1
Laringoespasmos	0
Postoperatorio	
Amnesia	10
Irritación venosa	1
Recuerdo agradable	10
Recuerdo desagradable	0

CUADRO IX

En el postoperatorio se anotaron los datos siguientes: amnesia 10 casos, irritación venosa un caso, recuerdo agradable 10 casos, no hubo casos con recuerdo desagradable. No se encontraron variaciones importantes en el electrocardiograma.

COMENTARIO

Numerosos autores¹²⁻³⁷ se han interesado en la valoración farmacológica de este nuevo agente introducido en anestesiología como agente de inducción, como complemento hipnótico de los procedimientos de anestesia regional y como anticonvulsivantes en el tratamiento de los fenómenos de toxicidad por agentes anestésicos locales.

Nos llamó mucho la atención aquellos reportes que se referían a su poca acción depresora cardiorrespiratoria valorada exclusivamente por la apreciación clínica subjetiva de los investigadores³⁸.

Fue motivo de gran sorpresa e inquietud de nuestra parte, el observar en nuestros casos depresión respiratoria y aún apnea, con dosis apenas suficientes para lograr la pérdida de la conciencia en los grupos A y B. Por tal razón decidimos estudiar por medios electrónicos, de laboratorio y por computación estadística, factibles en nuestro medio, el grado de depresión cardiorrespiratoria provocada por esas dosis hipnóticas, en un tercer grupo de pacientes estudiadas en la sala de terapia intensiva. De esta manera pudimos comprobar con resultados muy distintos de otros autores extranjeros¹², que en efecto, la droga deprimió la respiración (PCO_2) en ambos grupos, de

VARIABLE	TRATAMIENTO	ESTADISTICO	VALORES		PRUEBA DE HIPOTESIS (VALOR PREV. VS POST.)	
			PREVIA	POSTERIOR	T	P
PH	CONTROL	$\bar{x}$ Δ $\Delta \bar{x}$	7.45 0.02 0.01	7.40 0.04 0.01	4.6414	< 0.01
	PROBLEMA	$\bar{x}$ Δ $\Delta \bar{x}$	7.44 0.04 0.01	7.40 0.04 0.01	6.1429	< 0.01
PO ₂	CONTROL	$\bar{x}$ Δ $\Delta \bar{x}$	67.32 7.93 2.51	62.72 12.70 4.02	1.2168	> 0.05
	PROBLEMA	$\bar{x}$ Δ $\Delta \bar{x}$	70.75 9.26 2.93	57.14 13.06 4.13	5.6396	< 0.01
PCO ₂	CONTROL	$\bar{x}$ Δ $\Delta \bar{x}$	23.18 3.44 1.09	24.85 4.82 1.52	-2.0886	< 0.05
	PROBLEMA	$\bar{x}$ Δ $\Delta \bar{x}$	25.74 3.91 1.24	28.43 3.45 1.09	-4.4896	< 0.01
CO ₂ TOTAL	CONTROL	$\bar{x}$ Δ $\Delta \bar{x}$	16.22 2.37 0.75	15.41 3.08 0.97	1.5039	> 0.05
	PROBLEMA	$\bar{x}$ Δ $\Delta \bar{x}$	17.59 2.82 0.89	17.61 2.79 0.88	-0.0462	> 0.05
HCO ₃	CONTROL	$\bar{x}$ Δ $\Delta \bar{x}$	15.52 2.29 0.72	14.84 2.79 0.88	-1.4700	> 0.05
	PROBLEMA	$\bar{x}$ Δ $\Delta \bar{x}$	16.86 2.77 0.88	16.52 2.73 0.86	0.8003	> 0.05
DEFICIT DE BASE	CONTROL	$\bar{x}$ Δ $\Delta \bar{x}$	-5.65 2.03 0.64	-7.10 2.33 0.74	-2.9858	< 0.05
	PROBLEMA	$\bar{x}$ Δ $\Delta \bar{x}$	-5.25 3.03 0.96	-5.85 3.27 1.03	-1.3454	> 0.05

CUADRO IX A

VARIABLE	TRATAMIENTO	ESTADISTICO	VALORES		PRUEBA DE HIPOTESIS (VALOR PREV. VS POST.)	
			PREVIA	POSTERIOR	T	P
PRESION VENOSA CENTRAL	CONTROL	$\bar{X}$ Δ $\Delta \bar{X}$	6.3 1.0 0.3	5.1 1.6 0.5	2.8656	< 0.01
	PROBLEMA	$\bar{X}$ Δ $\Delta \bar{X}$	7.8 1.9 0.6	10.0 2.3 0.7	-2.5385	< 0.025
TENSION INTRARTERIAL MAXIMA	CONTROL	$\bar{X}$ Δ $\Delta \bar{X}$	123.5 10.0 3.2	122.0 13.2 4.2	0.2789	> 0.05
	PROBLEMA	$\bar{X}$ Δ $\Delta \bar{X}$	132.0 13.2	115.5 27.5	1.9876	< 0.05
TENSION INTRARTERIAL MINIMA	CONTROL	$\bar{X}$ Δ $\Delta \bar{X}$	79.5 6.0 1.9	78.0 7.5 2.4	0.4611	> 0.05
	PROBLEMA	$\bar{X}$ Δ $\Delta \bar{X}$	78.5 7.1 2.2	74.0 11.1 3.5	1.1739	> 0.05
FRECUENCIA CARDIACA (LAT/MIN)	CONTROL	$\bar{X}$ Δ $\Delta \bar{X}$	78 12 4	84 16 5	-1.9262	< 0.05
	PROBLEMA	$\bar{X}$ Δ $\Delta \bar{X}$	74 6 2	82 9 3	-2.4962	< 0.025
HEMOGLOBINA (GR/100 ML)	CONTROL	$\bar{X}$ Δ $\Delta \bar{X}$	13.94 1.20 0.38	13.94 1.20 0.38	0.0000	> 0.05
	PROBLEMA	$\bar{X}$ Δ $\Delta \bar{X}$	14.72 1.34 0.42	14.72 1.34 0.42	0.0000	> 0.05
HEMATOCRITO (GR %)	CONTROL	$\bar{X}$ Δ $\Delta \bar{X}$	41.70 3.27 1.03	41.70 3.27 1.03	0.0000	> 0.05
	PROBLEMA	$\bar{X}$ Δ $\Delta \bar{X}$	44.30 3.02 0.96	41.70 3.27 0.96	0.0000	> 0.05

CUADRO IX B

VARIABLE	VALOR DE T		VALOR DE P	
	PREVIO	POSTERIOR	PREVIO	POSTERIOR
FRECUENCIA CARDIACA	0.7821	0.4910	> 0.05	> 0.05
PRESION VENOSA CENTRAL	- 2.2170	- 5.6441	< 0.025	< 0.0005
TENSION INTRARTERIAL MAXIMA	- 1.6250	0.6735	> 0.05	> 0.05
TENSION INTRARTERIAL MINIMA	0.3408	0.9487	> 0.05	> 0.05
HEMOGLOBINA	- 1.3731	- 1.3731	> 0.05	> 0.05
HEMATOCRITO	1.8477	1.8477	< 0.05	< 0.05
PH ACTUAL	0.7826	0.0026	> 0.05	> 0.05
PO ₂	- 0.8893	0.9687	> 0.05	> 0.05
PCO ₂	- 1.5313	- 1.9503	> 0.05	< 0.05
CO ₂ TOTAL	- 1.1763	1.6763	> 0.05	> 0.05
HCO ₃	- 1.1791	1.3611	> 0.05	> 0.05
DEFICIT DE BASE	- 0.3469	- 0.9851	> 0.05	> 0.05

CUADRO X

una manera semejante a la del tiopental y en algunos parámetros como PO_2 (experimental), más que este agente. Aún cuando esta depresión respiratoria no tiene mayor importancia bajo un punto de vista pragmático, puesto que inmediatamente después de la pérdida de la conciencia se administra el relajante muscular para practicar la intubación, pensamos que sí tienen utilidad práctica nuestros resultados, por dos razones fundamentales:

1. Algunos anestesiólogos acostumbramos oxigenar con mascarilla y presión positiva antes de proceder a las maniobras de intubación endotraqueal. Otros, con el pretexto de evitar el paso de aire al estómago no lo hacen así y es a estos compañeros precisamente, a los que interesa saber con evidencias, que agentes de inducción provocan mayor descenso de la PaO_2 .

2. Es común en nuestro medio el uso de benzodiazepínicos como complemento hipnótico en las técnicas de anestesia regional, por lo que debe llamarse la atención acerca de la depresión respiratoria que causan estos agentes que es causa frecuente de accidentes graves cuando no se vigila estrechamente la respiración espontánea de los enfermos y no se trata de manera oportuna y adecuada dicha depresión.

Es innegable que flunitrazepam es más potente que diazepam, pero a su vez la duración del sueño es mucho mayor. Este efecto así como la falta de analgesia, son condiciones suficientes para no recomendarlo en los procedimientos anestésicos de breve duración. En el Grupo B tuvimos problemas importantes por estas razones.

Es importante hacer notar que las pacientes del Grupo C no recibieron medica-

ción previa. Por esta razón y la natural respuesta psicológica ante un método de estudio desconocido, varias pacientes se mostraron nerviosas y tal vez con un nivel importante de catecolaminas que seguramente fueron la causa del aumento en la frecuencia cardíaca y la T.A. previas. Es probable que por estas razones al bloquearse la conciencia, los niveles hayan descendido en forma importante (en el experimental, T.A. previa 132 y posterior 115).

Aún cuando no se encontraron alteraciones importantes en el electrocardiograma de las pacientes normales de los grupos estudiados, algunas pacientes con patología cardiovascular fueron sometidas a estudio con el método descrito. En estas pacientes con cardiopatía hipertensiva y otras con datos sugestivos de isquemia septal, el electrocardiograma tomado cinco minutos después de la pérdida de la conciencia, presentó la misma morfología en los complejos.

Con las dosis de flunitrazepam administradas, todas las pacientes se mostraron somnolientas durante un tiempo prolongado antes de ser sometidas a los métodos convencionales de anestesia (Grupo C), y después del procedimiento quirúrgico (grupos A y B), de donde podemos inferir la larga duración hipnótica de este agente. En ningún caso la dosis administrada (Grupo B), fue suficiente para realizar el legrado uterino. Aun cuando inconscientes, las pacientes respondieron a estímulos dolorosos y fue necesario el empleo de otro agente anestésico para el mantenimiento.

En nuestras observaciones fueron evidentes dos grandes propiedades farmacológicas de flunitrazepam: la amnesia que confiere

en el cien por ciento de los casos y la poca acción irritante del endotelio venoso.

CONCLUSIONES

A pesar del corto número de casos estudiados, nos atrevemos a comunicar las siguientes consideraciones concluyentes como corolario de este estudio:

1. Flunitrazepam deprime la respiración de un modo significativo, tanto clínicamente como estadísticamente (PO_2 y PCO_2 $p < 0.01$). Debe tenerse especial cuidado de oxigenar a la paciente con presión positiva durante la inducción con este agente y de vigilar estrechamente la respiración cuando se usa como complemento hipnótico en las técnicas de anestesia regional.
2. Flunitrazepam provoca modificaciones significativas en el aparato cardiovascular. Frecuencia cardíaca $p < 0.025$, P.

V.C. $p < 0.025$, tensión intrarterial máxima $p < 0.05$.

3. Flunitrazepam es un excelente hipnótico, no analgésico, de larga duración y por lo tanto no debe emplearse como agente de inducción en operaciones cortas.
4. Flunitrazepam es de agradable y rápida inducción, poco irritante del endotelio venoso y provoca amnesia en el cien por ciento de los casos, propiedad útil en anestesia quirúrgica.

NOTA: Nombres genéricos y marcas registradas:

Flunitrazepam: Rohipnol® Roche.

Tiopental sódico: Pentothal® Abbott.

Diazepam: Valium® Roche.

Aminóxido de atropina: Atropigen® Lauzier.

BIBLIOGRAFIA

1. DUNDEE, J. W.; MC CLEERY, W. N. C. Y CLARKE, R. S. J.: *The hazard of thiopental anesthesia in porphyria*. Anesth. Analgesia, Current Researches, 41:567, 1962.
2. DUNDEE, J. W., Y RIDING, J. E.: *Barbiturate narcosis in porphyria*. Anesth. 10:55, 1955.
3. SARGENT, N. W.: *Anaphylactoid reaction to thiopentane*. Brit. Anaesth. 43:591, 1971.
4. BRADBURN, C. C.: *Severe hypotension following induction with propanidid*. Brit. J. of Anaesth. 42:362, 1970.
5. JOHNS, G.: *Cardiac arrest following induction with propanidid*. Brit. J. Anaesth. 42:74, 1970.
6. JOHNSTONE, M.: *The prevention of ketamine dreams*. Anaesth. Intens. Care. 1:70, 1972.
7. AVERY, A. F. Y EVANS, A.: *Reactions to althesin*. Brit. J. Anaesth. 45:301, 1973.
8. AUSTIN, T. R.; ANDERSON, J. Y RICHARDSON, J.: *Bronchospasm following althesin anaesthesia*. Brit. Med. J. 11:661, 1973.
9. VIRTUE, R. W.; LUND, L. O.; BELKWITT, H. J. Y VOGEL, J. H. K.: *Cardiovascular reactions to gamma hydroxybutyrate in man*. Can. Anaesth. Soc. J. 13:119, 1966.
10. STOVNER, J. Y ENDRESEN, J.: *Diazepam in intravenous anaesthesia*. Lancet, 2:1928, 1965.
11. GAMIZ, E.; GARCÍA, I.; VASCONCELOS, G. Y CASTAÑEDA, V.: *El diazepam en operación cesárea*. Rev. Mex. de Anest. 14:80, 1965.
12. DE CASTRO, J.: *Utilisation en anesthesiologie du Ro 5-4200. Premières observations cliniques*. Ars. Medici. 27:1270, 1972.
13. LECRON, L.; LEVY, D.; COLLARD, C.; DELVILLE, F. Y TOPPET, E.: *Etude clinique préliminaire d'une nouvelle benzodiazépine, le Ro 5-4200 en anesthésie*. Ars. Medici. 27:1270, 1972.

14. COLEMAN, A. J.; DOWNING, J. W. MOYES, D. G. y O'BRIEN, A.: *The acute cardiovascular effects of Ro 5-4200, a new anaesthetic induction agent*. Presentado en el "Anaesthetic Congress", Johannesburg. Dossier experimental des Laboratoires Hoffman-La Roche, Bale. 1972.
15. HARE, S. A.: *Oral pre-anaesthetic medication with a new benzodiazepine hypnotic*. S. Afr. Med. J. 6: 109, 1973.
16. COLLARD, J.: *Le controle de l'insomnie par une nouvelle benzodiazepine; le flunitrazepam ou Ro 5-4200 (investigations principes de phase I et controle de phase II)*. Acta Psychiat. Belg. 72:721, 1972.
17. GEEN-BASTENIER, J.; GENICOT, C.; PRIMO-DUBOIS, J.: *Utilisation du Ro 5-4200 comme agent hypnotique dans la neuroleptanalgesie. Comparaison avec le methohexital et le diazepam*. A paraître dans: Anesthésie, Analgésie, Réanimation. 5:687, 1974.
18. DEL NERO, R. R.; SAVIAYO, A.; CARNEIRO, A. P.; TELLINI, J. T. C.; GONZALES, D. N.; D'ALESSANDRO R. y PERLANTE, L. E. S.: *Ro 5-4200 novo diazepamico na inducao de anestesia general. Observacoes clinicas e laboratoriais sobre 50 casos*. Rev. Bras. Anest. 23: 79, 1973.
19. POLISENA, A. A.; SANDA, O. y ORIOLO, P.: *Empleo del Ro 5-4200 en anestesiologia*. Presentado en las XI Jornadas Argentinas de Anestesiología, Villa Carlos Paz, Córdoba, Rep. Argentina 9-11. Dossier experimental des Laboratoires Hoffmann-La Roche.
20. UNGERER, M. J. y ERASMUS, F. R.: *Evaluation of a new benzodiazepine, flunitrazepam (Ro 5-4200) as an anaesthetics induction agent*. S. Afr. Med. J. 6:787, 1973.
21. VEGA, D. E.: *Inducción del sueño anestésico con un nuevo derivado benzodiazepínico*. Rev. Urug. Anest. 5:41, 1971.
22. VEGA, D. E.: *Nuevo derivado benzodiazepínico. Su utilización como agente inductor del sueño anestésico*. Presentado en la Sociedad de Anestesiología del Uruguay 13.9. Dossier experimental des Laboratoires Hoffmann-La Roche, Bale, 1971.
23. GONZÁLEZ RUIZ, F.: *Empleo del Ro 5-4200 como inductor de la anestesia*. Rev. Med. Galicia, 11:227, 1973.
24. MOLINA, F. J.; DUNAN, G. B. y MORALES, B. C.: *Investigación clínica de un nuevo derivado de las benzodiazepinas como agente de inducción anestésica*. Presentado en el XII Congreso Latino-Americano de Anestesia, Bogotá 23-30.8. Dossier Experimental des Laboratoires Hoffmann-La Roche, Bale, 1973.
25. MOLINA, F. J.; SCALOGNA, J. V.; FERREIRO, A. M.; FERNÁNDEZ, R. y SANCHE, B. C.: *Estudio comparativo entre un derivado de las benzodiazepinas y el tiopental sódico en la inducción anestésica*. XII Congreso Latino-americano de Anestesia, Bogotá 23-30.8. Dossier experimental des Laboratoires Hoffmann-La Roche, Bale, 1973.
26. STOVNER, J.; ENDRESEN, R. y OSTERUD, A.: *Intravenous anaesthesia with a new benzodiazepine Ro 5-4200*. Acta Anaesth. Scand. 17: 163, 1973.
27. STOVNER, J. y ENDERSEN, R.: *Intravenous Ro 5-4200 for induction of anaesthesia*. Dossier Experimental des Laboratoires Hoffman-La Roche, Bale, 1973. pág. 163.
28. DE CASTRO, J.: *Flunitrazepam (Ro-4200)*. Ars. Medici, 8: 125, 1945.
29. LECRON, L. y LEVY, D.: *Flunitrazepam. Synthese des résultats expérimentaux obtenus en anesthésie-réanimation*. Anesthésie et Réanimation Pratique. 8:55, 1976.
30. TURNER, M.; TASSINARI, C. A. y GASTAUT, H.: *Valoración terapéutica del Mogadon y del Ro 5-4200 con control electroencefalográfico en casos de hiposomía*. Presentado en las Terceras Jornadas Rioplatenses de Neurología y Neurocirugía. Montevideo, pág. 8, 1972.
31. RICCARDI, R. y SAVIANO, A.: *Flunitrazepam oral in pre-anesthesia studies*. Anesthésie et Réanimation Pratique. 8:111, 1976.
32. RIFAT, K. y GEMPERLE, M.: *Effects cardiocircatoires du flunitrazepam utilisé pour l'induction anesthésique*. Anesthésie et Réanimation Pratique. 8:169, 1976.
33. GEMPERLE, M. y RIFAT, K.: *L'action sur la respiration du flunitrazepam injecté par voie intraveineuse*. Anesthésie et Réanimation Pratique. 8:185, 1976.
34. DARDO, E.: *Flunitrazepam: its association with analgesics in the intravenous general anaesthesia*. Anesthésie et Réanimation Pratique. 8: 205, 1976.
35. DEL NERO, R.: *Flunitrazepam intravenous in anaesthesiology studies*. Anesthésie et Réanimation Pratique. 8:219, 1976.
35. GESTIN, Y.: *Introduction d'une nouvelle benzodiazepine en anesthésiologie, le Ro 5-4200*. Ann. Anesth. Franc. 13:541, 1972.
37. PIZARRO SUÁREZ, H. y TORES, L. C.: *Nuevas técnicas de anestesia general en el tratamiento dental de los niños*. Presentado en el Segundo Congreso Europeo de Narco-Odonestomatología. Bolonia, Italia. Dossier experimental de los laboratorios Roche, 1973.
38. PIZARRO H.; SALINAS F. y CHRIST M.: *Aplicación clínica del flunitrazepam en anestesiología*. Investig. Med. Internacional, 3: 3, 139, 1976.