

Empleo del nitropusiato de sodio como agente hipotensor en anestesia

DR. ERNESTO AVILA VALDEZ.*

DR. MANUEL ENRIQUE DE JESÚS BARREDO SÁNCHEZ.*

DR. ADALBERTO TORO MATOS.**

POR medio de la reducción intencionada de la tensión arterial (TA) con objeto de disminuir el sangrado operatorio, ha sido posible mejorar la visibilidad del campo quirúrgico, facilitar la técnica, y en esta forma reducir el tiempo anestésico-quirúrgico, así como limitar o suprimir la necesidad de transfusión sanguínea^{1,36,66,72}. Algunos autores también consideran ventajosa la menor frecuencia de hematomas, fibrosis o edema postoperatorios¹⁵.

Recientemente el criterio para la interpretación en los valores de la TA se ha modificado, en tal forma que el concepto prevaeciente establece que el flujo sanguíneo es más importante que las cifras absolutas de este parámetro, situación que ha condicionado mayor liberalidad en la ejecución de la hipotensión controlada^{7,8}.

Los primeros intentos para obtener un campo quirúrgico favorable se inician en 1903 con el bloqueo raquídeo alto con cocaína, a los que siguieron la elevación de la extremidad cefálica¹¹, la reproducción

de un estado de choque hemorrágico²⁰ la inhibición simpática preganglionar por anestesia de conducción, hasta el empleo de bloqueadores alfa-adrenérgicos, inhibidores ganglionares y depresores del aparato cardiovascular^{5,15,16,17,22,40,51}.

El nitropusiato de sodio (NPS) fue descrito por Playfair en 1849 quien lo utilizó como reactivo en la identificación de diversas sustancias⁴⁶; Davidsohn observó hipotensión profunda en gatos que recibieron el medicamento. Charles C. Johnson²⁸ en 1928 mencionó su potencial terapéutico en el manejo de las crisis hipotensivas y determinó que el efecto normotensor era debido al radical NO- y no al CN-, siendo el efecto vasodilatador, del primero "típico de los nitritos, pero de 50 a 1000 veces más potente^{28,29}; Page y otros autores lo han reconocido como elemento valioso en el manejo de emergencias hipertensivas y aún de la encefalopatía^{21,35,42,43}.

A partir de 1966, con base en los estudios de Shiffman y Fuchs⁵² se inicia la

* Del Servicio de Anestesiología del Hospital Central Militar, México, D. F.

** Jefe del Servicio de Anestesiología del Hospital Central Militar, México, D. F.

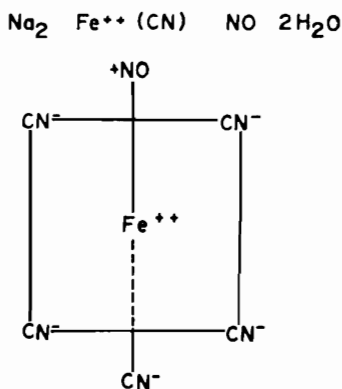
aplicación de NPS para obtener hipotensión deliberada en anestesia^{30,52}. Los informes iniciales de varios autores fueron francamente optimistas, mencionan entre sus ventajas el efecto fugaz, la menor incidencia de taquifilaxia y el sorprendente escaso número de efectos colaterales^{12,23,38,56,62,69,72}. Sin embargo la experiencia acumulada en los últimos 10 años tanto en humanos como en animales de experimentación que ha sido planteada brillantemente por Tinker y Michenfelder⁶³ de la Clínica Mayo, ha mostrado que el riesgo de intoxicación por cianuro es tal vez mayor de lo que originalmente se pensó aunque siempre en relación a dosificaciones elevadas a que han obligado algunos casos con poca respuesta, y que permanecen hasta la fecha sin explicación satisfactoria⁴⁷.

Motivados por estas inquietudes decidimos llevar a efecto el estudio de la adminis-

tración de NPS durante una técnica de anestesia balanceada tendiente a reducir la dosis del medicamento y la posibilidad de resistencia aguda.

Propiedades físicas y químicas. El NPS es un compuesto ferroso pentacianico hidratado, que se obtiene haciendo reaccionar el ferro o ferrocianuro sódico con 30 por ciento de ácido nítrico cuya fórmula es mostrada en la figura 1. Se presenta en forma de cristales romboides rojos, hidrosolubles en proporción de 1 a 2.5 y parcialmente solubles en alcohol; es relativamente estable, produce un olor característico con acetonas, aldehidos, sulfitos alcalinos y otras sustancias; su peso molecular es de 298 y el pH de las soluciones varía de 4.5 a 5.5, resiste la oxidación en soluciones ácidas o neutras y no así las alcalinas; es foto y termolábil, almacenándose en fras-

FORMULAS



H. C. M. 1976 - 77

FIGURA 1.

cos de color ámbar; la adición de citrato de sodio al 5 por ciento aumenta su estabilidad hasta por dos años; el cambio de coloración hacia café oscuro, azul o la formación de un precipitado indican descomposición; se recomienda una solución al 0.01 por ciento en dextrosa para su empleo en clínica^{27,54,55}.

Mecanismo de acción. Desde 1929 se estima que la acción del NPS es efectuada por la molécula íntegra y no por sus metabolitos, mediante un efecto dilatador específico directo sobre la fibra muscular lisa de los vasos sanguíneos^{29,43,44,45}. Se menciona además como posible mecanismo, activación de la adenilciclase e inhibición de la fosfodiesterasa^{34,64}; sin embargo hace poco Nedlemann postula que diferentes vasodilatadores como la teofilina, papaverina, isopropilarterenol y entre ellos el NPS, tienen receptores específicos en la parte externa de la membrana en la fibra muscular, pero todos actúan a nivel de un intermediario vasodilatador común, en donde los grupos sulfhidrilos son funcionalmente activos³⁹; se está en conocimiento de que el NPS es un oxidante efectivo de estos grupos²⁴ (figura 2).

Metabolismo y toxicidad. La biotransformación se inicia en los eritrocitos mediante una reacción no enzimática, en donde la oxihemoglobina cede un electrón y se convierte en metahemoglobina, el NPS se transforma entonces en un radical inestable que es capaz de liberar los radicales CN, uno de estos se combina con la metahemoglobina para formar cianometahemoglobina; los restantes son manejados a nivel mitocondrial por el hepatocito y el túbulo renal a través de la enzima sulfúril transfe-

rasa y convertidos en tiocianato (SCN), requiriendo como cofactores para este paso tiosulfato proporcionado por la cisteína y la vitamina B₁₂, el SCN tiene una vida media de siete días y finalmente es excretado por el riñón; en forma tardía mediante la enzima tiocianato-oxidasa se pudiera regenerar CN aunque a niveles no tóxicos^{59,60}.

En un porcentaje no conocido y con duración de una hora en el animal de experimentación, algunos radicales CN pudieran bloquear la cadena respiratoria a nivel del sistema citocromo-oxidasa⁶³ (figura 3).

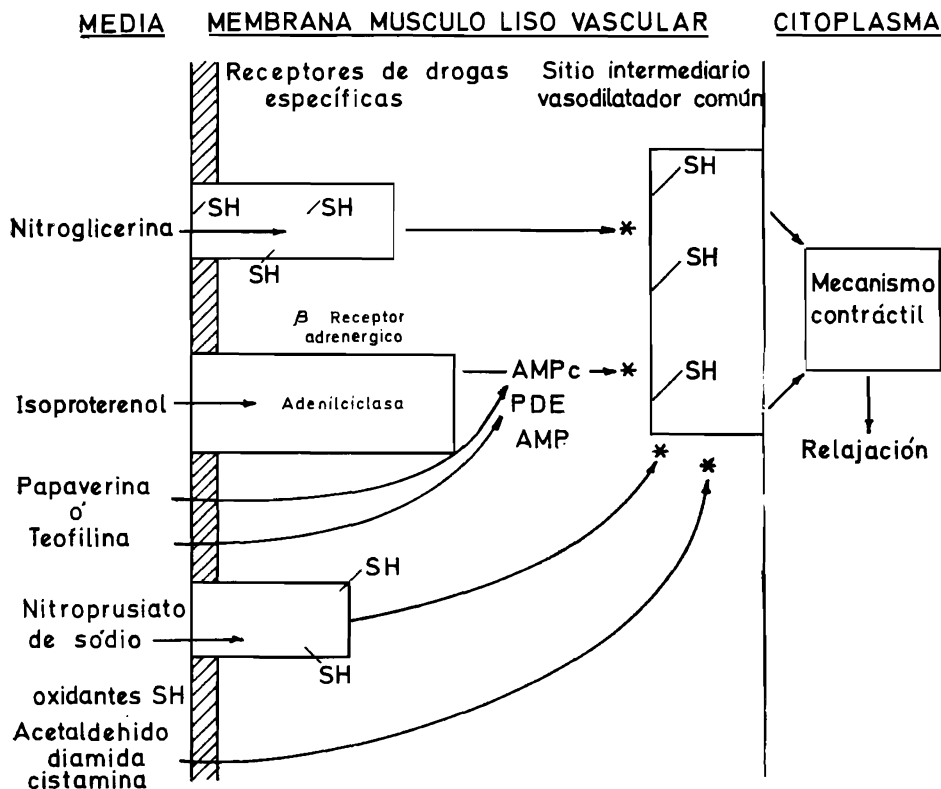
Las acciones tóxicas del NPS están dadas por niveles sanguíneos altos de CN y SCN; el primero ocasiona anoxia histotóxica, inhibición de la anhidrasa carbónica, natriuresis y acidosis metabólica por incremento del metabolismo anaerobio; el SCN es neurotóxico y potencialmente puede bloquear la captación de yodo por el tiroides^{41,58}. No hay datos sobre posibles efectos acumulativos y no existe evidencia de actividad histaminógena^{43,63}.

MATERIAL Y MÉTODO

Tuvimos oportunidad de manejar 65 pacientes de ambos sexos cuyas edades variaron entre 13 y 76 años, sometidos a diversos procedimientos quirúrgicos en su mayor proporción otorrinológicos, ortopédicos y oncológicos, en buen estado general, normotensos, estudiados previamente desde el punto de vista cardiovascular y sin evidencia de alguna lesión parenquimatosa o neurológica degenerativa (cuadros I y II).

La medicación preanestésica se efectuó a base de dehidrobenzoperidol en su gran

MECANISMO DE ACCION DE ALGUNOS VASODILATADORES



* Bloqueo del efecto vasodilatador por Acido etacrínico (alkilante grupo SH)

Needleman P., Jakschik B., Johnson EM: Sulfhydryl requirement for relaxation of vascular smooth muscle. J. Pharmacol Exp Ther 187:324-331, 1973

FIGURA 2.

EDADES Y SEXOS

Edad (años)	Masculino	Femenino	Total
11 — 20	8	7	15
21 — 30	9	6	15
31 — 40	7	5	12
41 — 50	3	5	8
51 — 60	7	—	7
61 — 70	3	2	5
71 — 80	2	1	3
Total	39	26	65

CUADRO I

TIPOS DE INTERVENCION

Especialidad	Casos	Por ciento
Otorrinolaringología	25	38
Oncología	15	23
Ortopedia	11	17
Neurocirugía	7	11
Otros	7	11
Total	65	100

CUADRO II

mayoría y un corto grupo con diazepam o clorpromacina, intencionadamente se omitió la administración de anticolinérgico. Se indujo el estado anestésico con diazepam en los mayores de 55 años y con tiopental en el resto; lidocaina seguida de succinilcolina pudo facilitar la intubación traqueal. El mantenimiento bajo respiración controlada con mezcla de óxido nítrico al 60 por ciento en O₂, d-tubocurarina y fentanyl, se complementó con halotano en concentración no mayor al 1 por ciento. Para provocar el episodio hipotensivo se empleó la perfusión de OPS al 0.01 por ciento en solución dextrosada protegida de la luz. En algunos casos recurrimos a la aplicación de atropina y neostigmina para revertir el efecto miorresolutivo residual.

Consideramos la respuesta efectiva cuan-

do en ausencia de hipovolemia se obtuvieron niveles tensionales alrededor de 60-80 mm. Hg. para la presión sistólica. Valoramos el tiempo y facilidad para obtener el descenso tensional, la dosis total administrada en función a la duración del episodio hipotensivo, y la recuperación a los niveles previos.

En todos los casos vigilamos continuamente la actividad cardiaca a través de un osciloscopio; la perfusión periférica fue juzgada subjetivamente considerando la temperatura, coloración y llenado capilar distales.

Nueve pacientes escogidos al azar fueron sometidos a registro directo de la TA mediante la colocación percutánea en la arteria radial de un catéter de teflón conectado a un monitor SIRECUST 302-A y se les determinaron inmediatamente antes de la etapa hipotensiva, 20 minutos después de establecida y a los 20 de finalizada la infusión, los niveles de PaO₂, PaCO₂, PH, HCO₃ y déficit de base, estos datos fueron analizados mediante la prueba de significancia de la curva normal. Se midió la presión venosa central (PVC) y la diuresis horaria transoperatoria en cinco pacientes que no recibieron diuréticos.

RESULTADOS

El estado hipotensivo se obtuvo en forma inmediata dentro de los primeros uno a dos minutos de iniciada la perfusión, en función a la velocidad de goteo; la recuperación a niveles tensionales basales se presentó en un periodo no mayor a ocho minutos de suspendida la administración; en ningún caso fueron necesarias otras medi-

das para procurar el restablecimiento. El periodo de perfusión más corto fue de 25 minutos y el de mayor duración 150, y para un tiempo promedio de 84 minutos de hipotensión se requirió una dosis de 12.7 mg./hora, siendo la dosis máxima administrada de 40 mg. Como era de esperarse prácticamente en todos los casos hubo disminución evidente del sangrado operatorio.

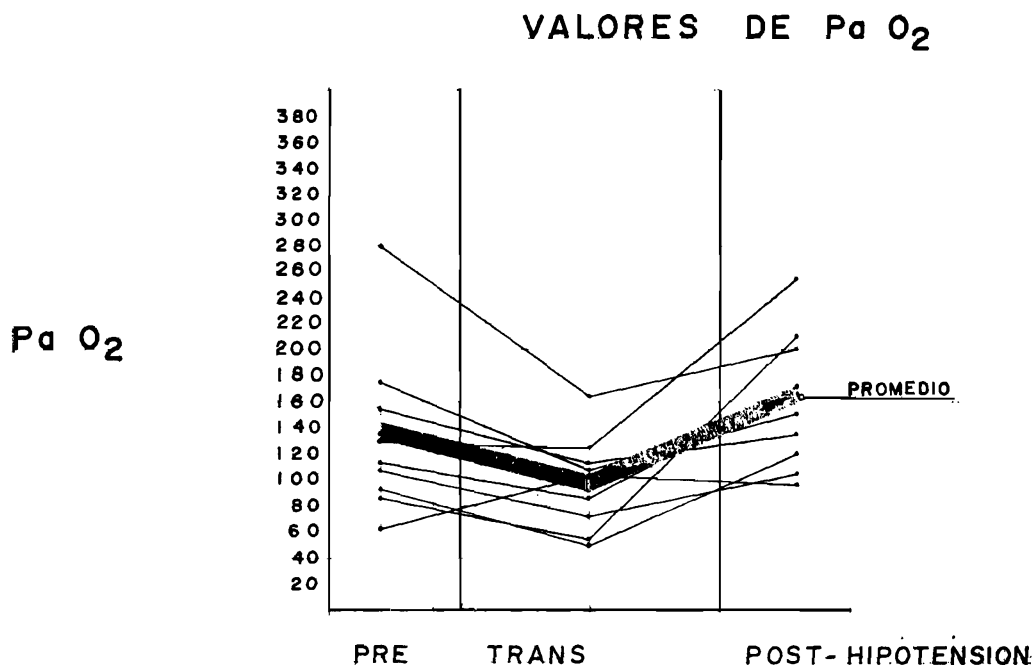
La frecuencia cardiaca durante la fase de baja presión tendió a elevarse en la mayoría de los casos alrededor de un 10 por ciento en el resto se mantuvo estable o disminuyó ligeramente. No pudimos detectar cambios en el patrón electrocardiográfico y la perfusión distal se mostró adecuada en todo momento.

Las cifras de oxígeno arterial mostraron disminución del valor inicial en todos los

casos excepto en uno, encontrándose como promedio para el registro basal 137.6 Torr, durante la hipotensión disminuyó a 95.5, y 20 minutos después de haberse recuperado las cifras tensionales el resultado fue de 160.9; aunque es claro el descenso en las cifras promedio, las grandes variaciones dieron como resultado que las diferencias no hayan mostrado significancia estadística (figura 4).

Encontramos un promedio de 26.2 Torr en lo que se refiere a PaCO_2 , incrementándose a 35.5 durante el procedimiento y a 38 en la última muestra (figura 5); estos últimos sí son estadísticamente significativos con respecto al primero (P a 0.05).

Los estudios del pH nos mostraron un valor de 7.42 para el promedio inicial, descendiendo a 7.35 en la fase hipotensiva y a



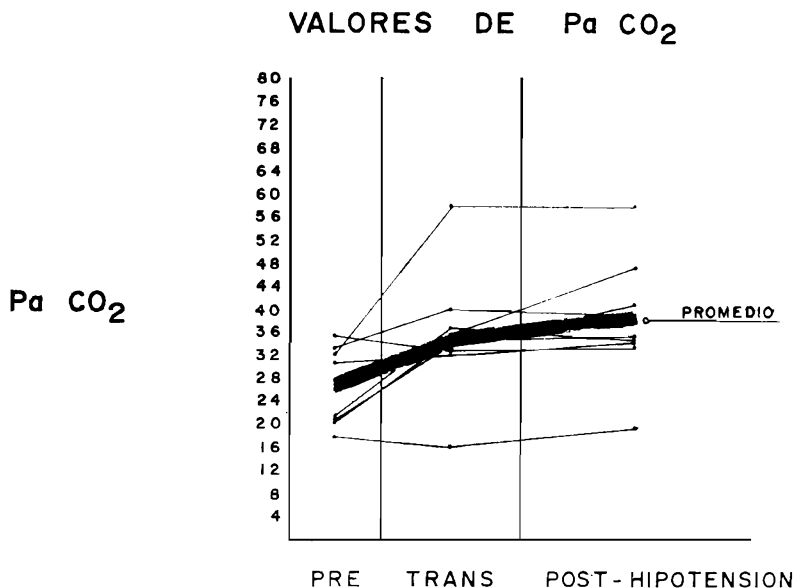


FIGURA 5.

7.33 al finalizar (figura 6); datos que son significativos (P a 0.05). En relación al ión bicarbonato los promedios encontrados fueron 17.1, 18.4 y 19.9 respectivamente (figura 7), diferencias que no fueron significativas (P a 0.05). Los valores encontrados en la determinación del déficit de base fueron -4 , -4.5 y -5.6 y aunque estos cambios fueron mínimos la diferencia sí es significativa (P a 0.05). Solamente un paciente requirió administración de bicarbonato para corrección de acidosis importante (figura 8).

En los casos en que se determinó la PVC pudimos observar descenso en proporción a los niveles de presión baja y la diuresis horaria se mantuvo aceptable, conservándose la respuesta a la administración de diuréticos cuando fue necesario en los pacientes neuroquirúrgicos; ningún enfermo presentó anuria u oliguria en el postoperato-

rio. No hubo evidencia de liberación de histamina y tampoco se registraron cifras de morbilidad o mortalidad atribuibles al procedimiento.

COMENTARIOS

Los efectos de la baja tensional sobre el flujo sanguíneo cerebral (FSC), han sido estudiados por diversos autores^{32,33,48,67,71}. El mecanismo de autorregulación en este territorio se mantiene estable cuando la TA se encuentra entre 50 y 60 Torr, procurando un FSC cuando menos 3 ml./min./100 g. de tejido cerebral; la hiperventilación extrema reduce el FSC²⁶, en tanto que los anestésicos halogenados lo aumentan, pero disminuyen el consumo cerebral de oxígeno⁶⁷ (CCO); la elevación de la cabeza disminuye en razón inversa la presión de perfu-

VALORES DE pH

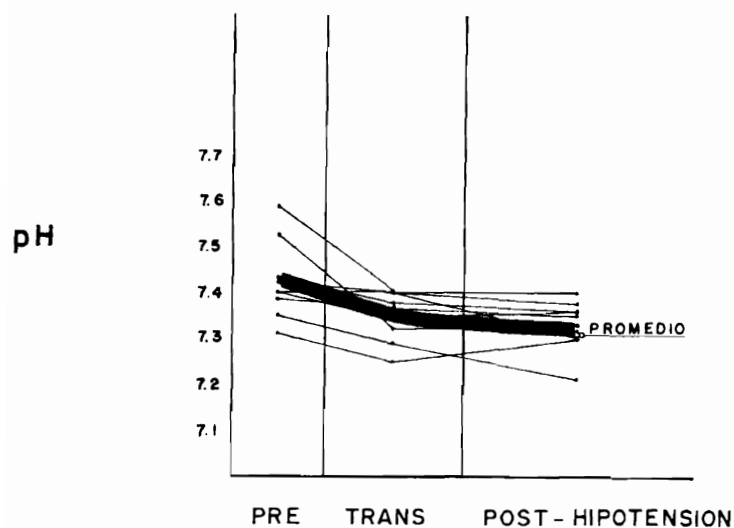


FIGURA 6.

VALORES DE BICARBONATO

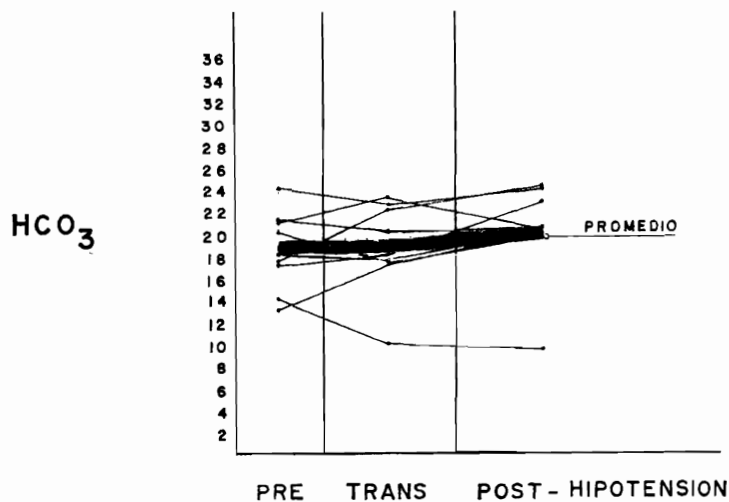


FIGURA 7.

VALORES EN EL DEFICIT DE BASE

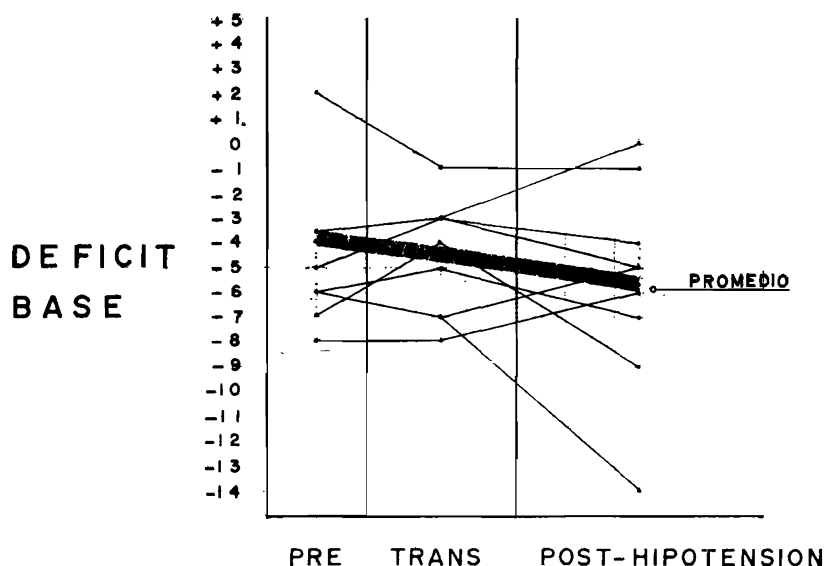


FIGURA 8.

sión cerebral, y no se recomienda una diferencia mayor a 10 grados¹³; las modificaciones electroencefalográficas ocurren solamente cuando se ha establecido una lesión hipóxica¹⁵ y no se han demostrado alteraciones en las pruebas psicométricas seriadas postoperatorias practicadas por Eckenhoff y cols.¹⁴

Los estudios sobre la circulación cerebral en animales anestesiados a los que se indujo hipotensión a 60 Torr con NPS, mostraron disminución del FSC alrededor de un 10 por ciento, deficiencia que permanece constante aún cuando el descenso se lleve a 30 Torr; encontraron también que el CCO no se modifica bajo las mismas circunstancias, quizá debido al efecto vasodilatador directo que disminuye la resistencia vascular cerebral, y a que el gasto cardíaco (GC)

prácticamente no se modifica. Aún cuando no hay estudios del FSC en el humano, las determinaciones experimentales sugieren que la autorregulación cerebral es más efectiva que con otras drogas hipotensoras⁶¹. No existen datos que sugieran efectos sobre el sistema nervioso autónomo⁶³.

Es habitual el incremento de la frecuencia cardíaca, seguramente en relación al descenso agudo de la TA, que se ha registrado hasta en un 17 a 25 por ciento^{4,38,53}; en nuestro estudio la elevación fue más discreta, alrededor del 10 por ciento, o bien no se presentó, tal vez por omitir anticolinérgico durante el manejo anestésico inicial, y en alguna forma la asociación medicamentosa carente de estos efectos.

Para algunos autores es habitual observar ligera disminución del GC,^{4,53} sin em-

bargo es más frecuente que se produzca aumento de este parámetro hasta un 20 a 30 por ciento en individuos anestesiados^{50, 62, 69}, el índice cardíaco sufre modificaciones semejantes y puede variar en un sentido o en otro hasta un 10 por ciento^{4, 53}. La resistencia periférica sistémica decae hasta en un 33 por ciento^{40, 53}, y razonablemente existe disminución en las presiones de llenado de las cavidades derechas, situación que explica el descenso de la PVC registrada en nuestros casos; la resistencia en el territorio pulmonar también disminuye en la misma proporción^{6, 25, 45, 69}.

El flujo coronario durante la hipotensión artificial moderada se incrementa hasta un 53 por ciento y en forma paralela el contenido de oxígeno en el seno coronario, efectos relacionados tal vez a reducción de las resistencias arteriales y presupone mejor perfusión y oxigenación miocárdicas⁴⁰; sin embargo a mayor hipotensión puede ocurrir disminución en el flujo coronario y aparecer datos electrocardiográficos de isquemia que se han encontrado reversibles⁴⁹; la ausencia de signos eléctricos anormales en nuestra serie sugiere aporte de oxígeno suficiente.

Todos estos efectos hacen pensar que la función miocárdica no se deteriora, el trabajo del corazón es más efectivo y se encuentra beneficiado por una mayor disponibilidad de oxígeno, de ahí que la administración de NPS ha sido útil en el manejo de infarto del miocardio, insuficiencia cardíaca congestiva venosa refractaria, edema pulmonar y en el choque cardiogénico^{6, 19}.

Es un hallazgo frecuente durante las técnicas de hipotensión el descenso de la PaO_2 como ocurrió en la presente serie¹; sin

embargo no encontramos datos en la literatura en cuanto a modificaciones de la $PaCO_2$ que en nuestros resultados aumentó significativamente. Askrog entre otros al estudiar el efecto de la baja tensional sobre la respiración pulmonar han encontrado invariablemente aumento de los espacios muertos anatómico y funcional, de la diferencia alveolo-arterial de oxígeno, así como incremento en la resistencia de las vías aéreas². La mayor proporción en estos cambios durante la administración de NPS pueden explicarse por disminución de la perfusión apical pulmonar con las alteraciones consecuentes en la relación ventilación-perfusión⁷⁰. Estos hechos conducen a procurar siempre el control de la respiración y la administración de concentraciones de oxígeno no menores al 40 por ciento.

El hecho de no haber encontrado oliguria en el postoperatorio, que la diuresis horaria se haya mantenido aceptable, y con respuesta a los diuréticos está de acuerdo con los estudios de Wang y Katz, donde manifiestan que el flujo sanguíneo renal (FSR) se mantiene o tiende a elevarse por disminución de la resistencia vascular⁶⁸; el flujo selectivo (cortical-medular) que al trastornarse por vasoconstricción durante el choque hemorrágico da lugar a necrosis tubular aguda, no es modificado en este sentido por la administración de NPS¹⁸; Bastron y Kaloyanides informan de aumento del FSR en el riñón aislado asociado a pronunciada natriuresis, aunque en el órgano intacto las cifras inferiores de 69 Torr se relacionan con disminución de la depuración de inulina, PAH y de la excreción de sodio³; Kaneko y otros han demostrado activación del sistema renina-angiotensina y posible compromiso en la perfusión^{31, 37};

Page encontró efectos no concluyentes en la depuración de PAH y creatinina en siete pacientes ⁴³.

No conocemos estudios sobre el efecto del NPS en el flujo sanguíneo hepático y aunque no estuvimos en posibilidad de efectuar pruebas funcionales en nuestros pacientes, ninguno de ellos tuvo evidencia de trastorno parenquimatoso postoperatorio.

El patrón metabólico evaluado por gasometría mostró ligera acidosis metabólica inicial, con tendencia a incrementarse durante la fase hipotensiva y que prevalece al final. Estos cambios que de ninguna manera nos parecieron alarmantes seguramente corresponden al estado de ayuno y están relacionados en parte con el estado anestésico. La paciente que desarrolló acidosis metabólica severa estuvo sometida a un procedimiento radical de siete horas de duración y fue el único caso que ameritó corrección sintomática.

Davies preconiza que no deben excederse dosis totales de 3 a 3.5 mg./Kg. de peso ^{9,10}, en tanto que Michenfelder piensa que dosis mayores a 1 mg./Kg. pueden iniciar manifestaciones de toxicidad por CN ⁶³. La literatura informa de tres muertes relacionadas con la administración de NPS durante la cirugía, en todas hubo manifestación de resistencia que condujo al empleo de dosis altas (400 a 700 mg.) y seguramente el fallecimiento se debió a la incapacidad para detoxificar CN ^{47,63}. La dosis total máxima de 40 mg. y la horaria 12.7 mg. administrada en nuestra serie estuvieron por debajo de las referidas; probablemente se derivan de la supresión del anticolinérgico y de la asociación medicamentosa utilizada, situación que desde luego permitió alejarse de los niveles próximos a la intoxicación.

A pesar del corto número revisado, la ausencia de taquifilaxia puede estar también relacionada con el manejo medicamentoso mencionado.

Debemos tener presente que ante la dificultad para obtener el descenso tensional, la presencia de acidosis metabólica importante o hipotensión refractaria en ausencia de hipovolemia, habrá que pensar en intoxicación por cianuro o incapacidad para detoxificarlo, y cuyo manejo incluye: inhalación de nitrito de amilo, aplicación endovenosa de tiosulfato sódico, nitrito de sodio, y la corrección sintomática de la acidosis metabólica ⁶³; la investigación del metabolismo de esta droga ha conducido a disponer de un tratamiento más racional, la administración endovenosa de hidroxicobalamina.

CONCLUSIONES

Son indudables los beneficios obtenidos a través de la reducción deliberada de la TA para la mejor realización de ciertas intervenciones quirúrgicas. En base al conocimiento de la farmacodinamia del NPS, que plantea su efecto específico directo y fugaz sobre las paredes vasculares y cuya toxicidad está relacionada a la administración de dosis elevadas, se decidió a manejarla en 65 pacientes seleccionados dentro de una técnica de anestesia balanceada tendiente a reducir la dosificación.

Fue evidente la rapidez en la respuesta tensional, sencillez en su regulación y la fácil recuperación. No observamos taquifilaxia, la dosis total administrada fue francamente menor a las referidas por otros autores y desde luego alejadas de los niveles

tóxicos; seguramente estos resultados se encuentran en relación a la asociación medicamentosa utilizada.

No se registraron cambios respiratorios ni metabólicos que significaran compromiso en nueve pacientes a los que se determinaron estos parámetros. En el total de 65

pacientes manejados no se registraron cifras de morbilidad o letalidad atribuibles al procedimiento.

Debe contemplarse la perspectiva que ofrece la administración profiláctica de hidroxibalamina para facilitar el proceso de biotransformación de la droga.

BIBLIOGRAFIA

1. AMARANATH, H.F.; CASCORBI, A.V.; SINGH, A. Y COLS.: *Relation of anesthesia to total hip replacement and control of operative blood loss.* Anesth. Analg. 54: 641, 1975.
2. ASKROG, V.F.; PENDER, J.W. Y ECKENHOFF, J.E.: *Changes in physiological dead space during deliberate hypotension.* Anesth. 25: 744, 1964.
3. BASTRON, R.D. Y KALOYANIDES, G.F.: *Effect of sodium nitroprusside on function in the isolated intact dog kidney.* J. Pharmacol. Exp. Ther. 181: 244, 1972.
4. BHATIA, S.K. Y FROHLICH, E.D.: *Hemodynamic comparison of agents useful in hypertensive emergencies.* Am. Heart S. 85: 367, 1973.
5. BROMAGE, P.R.: *Vascular hypotension in 107 cases of epidural analgesia.* Anesth. 6: 26, 1951.
6. CHATTERJEE, K.; PARMLEY, W.W.; GANZ, W. Y COLS.: *Hemodynamic and metabolic responses to vasodilator therapy in acute myocardial infarction.* Circulation 48: 1183, 1973.
7. COHN, N.J.: *Blood pressure measurement in shock, mechanism of inaccuracy in auscultatory and palpatory methods.* J.A.M.A. 199: 972, 1967.
8. DATY, B.D. Y WEIL, M.H.: *Comparison of the microcirculatory and central hematocrit as a measure of circulatory shock.* Surg. Gynecol. Obst. 124: 1263, 1967.
9. DAVIES, D.W.; KADAR, D.; STEWARD, D.J. Y COLS.: *A sudden death associated with the use of sodium nitroprusside for induction of hypotension during anaesthesia.* Can. Anaesth. Soc. J. 22: 547, 1975.
10. DAVIES, D.W.; GREISS, L. Y STEWARD, D.J.: *Sodium nitroprusside in children: Observations on metabolism during normal and abnormal responses.* Can. Anaesth. Soc. J. 22: 553, 1975.
11. DAW, D.F.; DIDIER, E.P. Y THEYE, R.A.: *Hipotensión controlada.* Clin. Quir. N.A., p. 1003, Edit. Interamericana, México, 1965.
12. EDITORIAL: *Sodium nitroprusside in anaesthesia.* Br. Med. J. 1: 524, 1975.
13. ECKENHOFF, J.E.; ENDERBY, G.E.H. Y LARSON, A.: *Human cerebral circulation during deliberate hypotension and head-up tilt.* J. Appl. Physiol. 18: 1130, 1963.
14. ECKENHOFF, J.E.; COMTO, J.R.; LARSON, A. Y COLS.: *Assessment of cerebral effects of deliberate hypotension by psychological measurements.* Lancet 2: 711, 1964.
15. EDWARDS, M.W. Y FLEMMING, D.C.: *Hipotensión deliberada.* Clin. Quir. N.A., p. 953, Edit. Interamericana, México, 1975.
16. ENDERBY, G.E.H.: *Controlled circulation with hypotensive drugs and posture to reduce bleeding in surgery: preliminary results with pentamethonium iodide.* Lancet 1: 1145, 1950.
17. ENDERBY, G.E.H.; DAVIDSON, M.H.A.; KORKIS, F.B. Y COLS.: *Discussion in the use of hypotensive drugs in surgery.* Proc. Roy. Soc. Med. 44: 829, 1951.
18. ENGELMAN, R.M.; GUY, H.H.; SMITH, S.J. Y COLS.: *Effect of hypotensive anaesthesia on renal haemodynamics.* J. Surg. Res. 18: 293-300, 1975.
19. FRANCIOSA, J.A.; GUIHA, N.H.; LIMAS, C.J. Y COLS.: *Improved left ventricular function during nitroprusside infusion in acute myocardial infarction.* Lancet 1: 650, 1972.
20. GARDNER, W. J.: *The control of bleeding during operation by induce hypotension.* J.A.M.A. 132: 572, 1946.
21. GIFFORD, R.W. JR.: *Current practices in general medicine: Treatment of hypertensive emergencies including uses of sodium nitroprusside.* Proc. Mayo Clin. 34: 387, 1959.
22. GREENE, M.N.: *Hypotensive spinal anaesthesia.* Surg. Gynec. Obst. 95: 331, 1952.
23. GRIFFITHS, D.P.G.; CUMMINS, B.H.; GREENBAUM, R. Y COLS.: *Cerebral blood flow and metabolism during hypotension induced with sodium nitroprusside.* Br. J. Anaesth. 46: 671, 1974.
24. GRUNERT, R.R. Y PHILLIPS, P.H.: *A modification of the nitroprusside method of analysis for glutathione.* Arch. Biochem. 30: 217, 1951.
25. GUIHA, N.H.; COHN, J.N.; MIKULIC, E. Y

- COLS.: *Treatment of refractory heart failure with infusion of nitroprusside*. N. Engl. J. Med. 291: 587, 1974.
26. HARP, J.R. y WOLLMAN, H.: *Cerebral metabolic effects of hyperventilation and deliberate hypotension*. Br. J. Anaesth. 45: 256, 1973.
 27. HODGMAN, C.D.: *Handbook of Chemistry and Physics*, Ed. 17, Chemical Rubber Publishing Co, Cleveland, Ohio, 1932, p. 338.
 28. JOHNSON, C.C.: *Mechanisms of actions and toxicity of nitroprusside*. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 26: 102, 1928.
 29. JOHNSON, C.C.: *The actions and toxicity of nitroprusside*. Arch. Inter. Pharmacodyn. Ther. 35: 489, 1929.
 30. JONES, G.O.M. y COLE, P.: *Sodium nitroprusside as a hypotensive agent*. Br. J. Anaesth. 40: 804, 1968.
 31. KANEKO, Y.; IKEDA, T.; TAKEDA, T. y COLS.: *Renin release during acute reduction of arterial pressure in normotensive subjects and patients with renovascular hypertension*. J. Clin. Invest. 46: 705, 1967.
 32. LASSEN, N. A.: *Cerebral blood flow and oxygen consumption in man*. Physiol. Rev. 39: 183, 1959.
 33. LASSEN, N.A.: *Autoregulation of cerebral blood flow*. Circ. Res. 15: 201, 1964.
 34. LUGNIER, C.: *Cyclic nucleotide phosphodiesterase inhibition and was vascular smooth muscle relaxation*. Eur. J. Pharmacol. 19: 134, 1972.
 35. MANI, M.K.: *Nitroprusside revisited*. Br. Med. J. 3: 407, 1971.
 36. McNEILL, T.W.; DEWALD, R.L., KUO, K.N. y COLS.: *Controlled hypotensive anesthesia in scoliosis surgery*. J. Bone Joint Surg. 56: 1167, 1974.
 37. MILLER, E.D.; ACKERLY, J.A.; DARRACOTT, E. y COLS.: *The renin angiotensin system during controlled hypotension with sodium nitroprusside*. Anesth. 47: 257, 1977.
 38. MORACA, P.P.; BITTE, E.N. y HALE, D.F.: *Clinical evaluation of sodium nitroprusside as a hypotensive agent*. Anesth. 23: 193, 1962.
 39. NEEDLEMAN, P.; JAKSCHIK, B. y JOHNSON, E. M.: *Sulphydryl requirement for relaxation of vascular smooth muscle*. J. Pharmacol. Exp. Ther. 187: 324, 1973.
 40. NICHOSON, M.J.; SARNOFF, S.J. y CREHAM, J. P.: *The intravenous use of a thiophanum derivative (Arfonad Ro 2-2222) for the production of flexible and rapidly reversible hypotension during surgery*. Anesth. 14: 215, 1953.
 41. NOUOK, D.S.; GLASSOCK, R.S.; SOLOMON, D. H. y COLS.: *Hypotiroidism following prolonged sodium nitroprusside therapy*. Am. J. Med. Sci. 248: 129, 1953.
 42. PAGE, I.H.: *Treatment of essential and malignant hypertension*. J.A.M.A. 147: 1311, 1951.
 43. PAGE, I.H.; CORCORAN, A.C. y DUSTAN, H.P.: *Cardiovascular actions of sodium nitroprusside in animals and hypertensive patients*. Circulation 11: 188, 1955.
 44. PALMER, R.F. y LASSETER, K.D.: *Sodium nitroprusside*. N. Engl. J. Med. 293: 294, 1975.
 45. PARMLEY, W.W.; CHATTERJEE, K. y CHARUZI, Y.: *Hemodynamic effects of noninvasive systolic unloading (nitroprusside) and distolic augmentation (external counter-pulsation) in patients with acute myocardial infarction*. Am. J. Cardiol. 33: 819, 1974.
 46. PLYFAIR, L.: *On the nitroprusside: A new class of salts*. London R.J.E., Taylor, 1849.
 47. POSNER, M.A.; TOBEY, R.A. y McELROY, H.: *Hydroxycobalamin therapy of cyanide intoxication in guinea pigs*. Anesth. 44: 157, 1976.
 48. RAPELA, C.E. y GREEN, H.D.: *Autoregulation of canine cerebral blood flow*. Circ. Res. 15: 201, 1964.
 49. ROLLASON, W. N. y HONGH, J.M.: *Some electrocardiographic studies during hypotensive anesthesia*. Br. J. Anaesth. 31: 66, 1959.
 50. ROWE, C.G. y HENDERSON, R.H.: *Systemic and coronary hemodynamics effects of sodium nitroprusside*. Anesth. 38: 173, 1973.
 51. SARNOFF, S.J.; GOODLE, W. T. y SARYOFF, L. C.: *Graded reduction of arterial pressure in man by means of a thiophanum derivative (Ro-2-2222). Preliminary observations on its effect in acute pulmonary edema*. Circulation 6: 63, 1953.
 52. SCHIFFMANN, H. y FUCHS, P.: *Controlled hypotension effected by sodium nitroprusside*. Acta Anaesthesiol. Scand. Suppl. 2: 704, 1966.
 53. SCHLANT, R.C.; TSAGIRIS, T.S. y ROBERTSON, R.J.: *Studies on the acute cardiovascular effects of intravenous sodium nitroprusside*. Am. J. Cardiol. 9: 51, 1962.
 54. SCHUMACHER, G.E.: *Sodium nitroprusside pharmacology*. Am. J. Hosp. Pharm. 25: 532, 1966.
 55. SIDGWICK, N.V.: *Chemical elements and their compounds*. University Press. vol. 2: 1,343, London, 1950.
 56. SIEGEL, P.; MORACA, P.P. y GREEN, J.R.: *Sodium nitroprusside in the surgical treatment of cerebral aneurysms and arteriovenous malformations*. Br. J. Anaesth. 43: 790, 1971.
 57. SMITH, A.: *Effects of the anesthetics on privation of oxygen in cerebral metabolism and blood flow*. Cl. Quir. N. A. Edit. Interamericana, México, 1975.
 58. SMITH, R.P.: *Cyanate and thiocyanate: Acute toxicity*. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 142: 1041, 1973.
 59. SMITH, R.P. y KRUSAYNA, H.: *Nitroprusside produces cyanide poisoning via a reaction with hemoglobin*. J. Pharmacol. Exp. Ther. 191: 557, 1974.
 60. SMITH, R.P. y KRUSAYNA, H.: *Use and toxicity*.

- city of nitroprusside (letter). N. Engl. J. Med. 292: 1081, 1975.
61. STOKA, W.W. y SHUTZ, H.: *The cerebral response to sodium nitroprusside and trimethaphan controlled hypotension*. Canad. Anesth. Soc. J. 22: 275, 1975.
 62. STYLES, M.; COLEMAN, A.J.; LEARY, W.P. y COLS.: *Some hemodynamic effects of sodium nitroprusside*. Anesth. 38: 173, 1973.
 63. TINKER, J. H. y MICHENFELDER, J. D.: *Sodium nitroprusside: Pharmacology, toxicology and therapeutics*. Anesth. 45: 340, 1976.
 64. TRINER, L.; VULLIEMOZ, Y.; VEROSKY, M., y COLS.: *Adenylcyclase; phosphodiesterase system in arterial smooth muscle*. Life Sci. 11: 817, 1972.
 65. VESEY, C.J.; COLE, P.V.; LINNELL, J.C. y COLS.: *Some metabolic effects of sodium nitroprusside in man*. Br. Med. J. 2: 140, 1974.
 66. WALLACE, C.T.: *Anesthesia for intracranial aneurysms*. South. Med. J. 68: 725, 1975.
 67. WALTZ, A.G.: *Effect of blood flow in ischemic and nonischemic cerebral cortex*. Neurology 18: 613, 1968.
 68. WANG, H.H.; KATZ, R.L. y LIU, L.M.: *A comparison of the cardiovascular effects of sodium nitroprusside and trimethaphan*. Anesth. 46: 40, 1977.
 69. WILDSMITH, J.A.W.; MARSHALL, R.L.; JENKINSON, J.L. y COLS.: *Haemodynamic effect of sodium nitroprusside during nitrous oxide/halothane anaesthesia*. Br. J. Anaesth. 45: 71, 1973.
 70. WILDSMITH, J.A.W.; BRUMOND, G.B. y MACRAE, W. R.: *Blood gas changes during induced hypotension with sodium nitroprusside*. Br. J. Anaesth. 47: 1205, 1975.
 71. YASHON, M.D.; LOCKE, G.E.; BINGHAM, W. G. y COLS.: *Cerebral functions during profound oligemic hypotension in dog*. J. Neurosurg. 34: 494, 1971.
 72. YASHON, D.; MAGNESS, A.P. y VISE, W.M.: *Systemic hypotension in neurosurgery*. J. Neurosurg. 43: 579, 1975.