

ESTUDIO COMPARATIVO ENTRE LA ALFAXOLONA-ALFADOLONA Y LA PROPANIDIDA

*DR. MARIO VIDAL PINEDA DÍAZ
 **DR. SERGIO AYALA SANDOVAL
 ***DRA. ISMAELA ALDAY CEJA
 ***DR. MARIO ESTEBAN LUCATERO CARRANZA
 ***DRA. MA. TERESA BARRAGÁN MEDINA

RESUMEN

Este estudio tiene por objeto evaluar comparativamente la alfaxolona alfadolona y la propanidida. Ambos productos están clasificados como psicotrópicos, del subgrupo de los psicolépticos y corresponden a los hipnóticos no barbitúricos de acción muy corta.

Se estudiaron 200 pacientes con tratamientos quirúrgicos con peso corporal entre 10 y 80 kilogramos y con riesgo anestésico de I a III según la clasificación de la Sociedad Americana de Anestesiología.

Las dosis usadas de alfaxolona-alfadolona fueron de 0.075 ml. por kilogramo de peso y de 10 mg. por kilogramo de peso para la propanidida. La vía de administración fue endovenosa.

Se describe la técnica para efectuar el estudio.

Se anotan los resultados respecto a las alteraciones de las frecuencias cardíaca y respiratoria, el tiempo de latencia, los síntomas colaterales y el trazo electrocardiográfico.

Se hacen comentarios acerca de las opiniones comunicadas en la literatura médica por los diferentes autores.

SUMMARY

The aim of this paper is to evaluate by comparison the substances alphaxolone-alphadolone and propanidide. Both products are classified as psychotropics, in the subgroup of psycholeptics and they agree with the hypnotics of the no barbituric kind, of short action.

Two hundred patients were studied. They were under surgical treatment and their weight fluctuated from 10 to 80 kilos, with an anaesthetical risk from I to III, according to the American Society of Anaesthesiology classification.

The applied dosage of alphaxolone-alphadolone was in the level of 0.075 ml. per weight kilogram and 10 mg. per weight kilogram as for propanidide. The endovenous was the way of administration.

There is a description of the technique used in the study. Different results are listed regarding such factors as changes in cardiac and respiratory frequencies, latency time, collateral symptoms and the electrocardiographical plot.

Comments are added about points of view found in medical literature offered by different authors.

INTRODUCCIÓN

EL objeto constante del médico anestesiólogo es el descubrimiento del inductor ideal que a la vez que produzca un estado de hipnosis, no altere la homeostasis del organismo y carezca de efectos de irritación local y que se caracterice por una rápida absorción, distri-

bución preferente al sistema nervioso central, metabolismo sin productos tóxicos a la economía, no acumulación, con rápida y fácil excreción. Este agente inductor no existe; sin embargo, se dispone de una variedad de fármacos con propiedades hipnóticas, útiles en la clínica anestésica. Lo anterior exige el conocimiento de la conducta farmacológica de cada una de

*Servicio de Anestesiología del Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional. IMSS. México, D.F.

**Jefe del Servicio de Anestesiología del Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional. IMSS. México, D.F.

***Residente de Anestesiología del Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional. IMSS. México, D.F.

estas drogas, para poder discernir acerca de sus indicaciones y contraindicaciones en cada paciente.

En este grupo de medicamentos se encuentran dos fármacos que destacan por su rapidez de acción, por su poca duración, que no deprimen el aparato respiratorio y de origen no barbitúrico. El primero derivado esteroideo (alfaxolona-alfadolona) y el segundo derivado del eugenol (propanidida).

Este estudio tiene como objeto evaluar comparativamente la alfaxolona-alfadolona y la propanidida. Ambos están clasificados como psicotrópicos, del subgrupo de los psicolépticos y corresponden a los hipnóticos no barbitúricos de acción mucho muy corta.

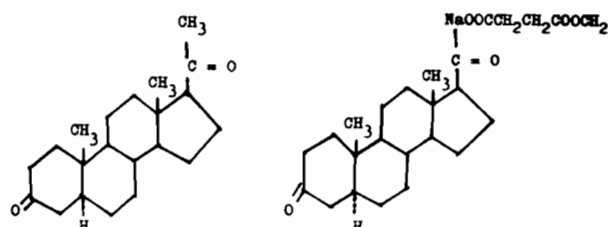
El compuesto CT-1341 alfaxolona más acetato de alfadolona, tiene como antecedentes que Selye, en 1941^{1, 2} observó las propiedades hipnóticas en los esteroides. Un año después se habían sintetizado 75 esteroides con propiedades narcóticas, de los cuales la pregnadiona (figura 1) fue la más potente, pero tenía actividad hormonal. P'ans y colaboradores³ en 1955 encontraron en la hidroxidiona (figura 2) mayor potencia anestésica, pero un tiempo de latencia largo, una frecuencia grande de tromboflebitis y actividad hormonal. Finalmente, en 1972 Sutton y colaboradores⁴ encontraron que al agregar un grupo 3 alfa-hidroxi al núcleo esteroide, se adquiría un tiempo de latencia corto, potencia hipnótica satisfactoria y ningún efecto hormonal. A este último compuesto se denominó CT-1341 o alfaxolona más acetato de alfadolona^{4, 5} (figura 2).

CUADRO I. HISTORIA DE LA EVOLUCION DE ESTEROIDES CON PROPIEDADES HIPNOTICAS

Investigador	Esteroides	Año
Hans Selye	Progesterona	1941
Hans Selye	Pregnadiona	1942
Hoeffer y Glasser	H.A.C.T.	1950
P'ans y Laubach	Hidroxidiona	1955
Sutton y Child	Alfaxolona-alfadolona	1972

El compuesto CT-1341 es una combinación medicamentosa *in vitro* de dos esteroides con propiedades hipnóticas, en proporción de nueve miligramos de alfaxolona y tres miligramos de acetato de alfadolona en cada mililitro. En solución es un líquido un poco viscoso, con pH de 7, isotónico respecto a la sangre y su vehículo es el aceite de castor polioxietilado hidrosoluble con objeto de aumentar la solubilidad de estos esteroides.^{4, 5}

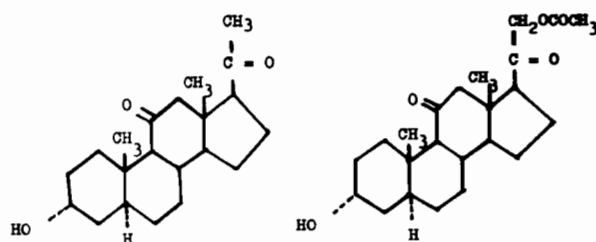
Su administración es endovenosa; la dosis



PREGNANEDIONA

HIDROXIDIONA

Figura 1.



ESTEROIDE I
(Alfaxolona)

ESTEROIDE II
(Acetato de alfadolona)

CT - 1341 (ALFATESIN)

Esteroides I = 3-Hidroxi-5-Pregnano-11,20 diona.

Esteroides II = 21-acetoxi-3-Hidroxi-pregnano-11,20 diona.

Figura 2.

varía de 0.050 a 0.075 ml. por kilogramo de peso corporal. Se une a las proteínas del plasma entre un 35 a un 50 por ciento, a una albúmina no identificada. Su biodegradación es a nivel de los microsomas hepáticos, se excreta por hígado y riñón. Se han identificado dos metabolitos en la orina: el 3 alfa, 20 alfa-hidroxi-5 alfa pregnano-11-diona y el 3 alfa, 21 dihidroxi-5-alfa pregnano-11-diona, los cuales se excretan de manera conjugada durante las primeras ocho horas y no son activos desde el punto de vista anestésico y hormonal.⁶

La alfaxolona-alfadolona induce narcosis o hipnosis en 30 segundos, con buena relajación muscular y la duración de estas acciones es de siete a diez minutos.⁷

El compuesto CT-1341 disminuye el flujo sanguíneo cerebral, la captación de oxígeno a nivel neuronal, la presión intracraneana y el metabolismo cerebral. El trazo electroencefalográfico se vuelve lento en frecuencia y de alto voltaje irregular con predominio frontotemporal.^{8, 9, 11}

También produce disminución de la tensión arterial de 10 a 20 por ciento por vasodila-

tación, el gasto cardíaco se modifica poco y el trazo electrocardiográfico no tiene cambios anormales.

Es poca la repercusión en la función respiratoria, puede producir apnea de poca duración.^{10, 11}

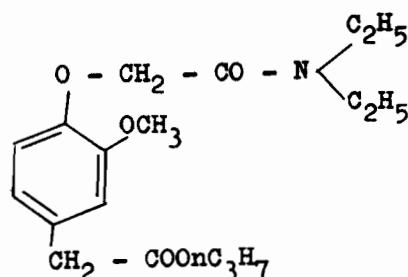
La recuperación es rápida y tranquila, sin efectos residuales. Cuando se usa en la atención del parto, no produce depresión del producto.¹²

Algunos efectos colaterales descritos son movimientos musculares irregulares, náusea, hipo, tos, rubicundez.^{13, 14} Se anotan como contraindicaciones, enfermedades hepática, epilepsia, farmacodependencia, alcoholismo, tratamiento con inhibidores de la MAO y pacientes cardíacos descompensados. Sus indicaciones son inducción anestésica, agente único en procedimientos anestésicos cortos y como sedante en salas de terapia intensiva.

La propanidida fue sintetizada en 1957; derivado del aceite de clavo, insoluble en agua, se disuelve para formar una solución acuosa al cinco por ciento en aceite de castor polioxi-etilado hidrosoluble.¹⁵ Su precursor principal es el compuesto G 24 505,¹⁶ que se desechó por producir movimientos anormales, irritación venosa y hemólisis. La propanidida es el éster del N dietil propílico del ácido 3-metoxi-4N, N-dietilcargonil-metoxi-fenilacético (figura 3). Su pH es de 5.15.¹⁶ Su biodegradación se inicia al llegar el fármaco al torrente sanguíneo, ya que las colinesterasas plasmáticas la desdoblan, resultando dos metabolitos inactivos que se excretan por vía renal, también a nivel hepático existen colinesterasas capaces de desdoblar la propanidida. Algunos autores mencionan que estos dos metabolitos son potencialmente nefrotóxicos.¹⁶ En dosis de 10 mg. por kilogramo de peso corporal produce hipnosis 45 segundos después de su administración endovenosa y la duración de esta acción es de 10 minutos;¹⁵ aumenta el tono muscular, puede producir pequeños movimientos musculares y en algunos pacientes actividad convulsiva epileptiforme^{15, 16} y ocasionalmente hipo.¹⁷ No es analgésico ni antianalgésico.

Los reflejos permanecen; relaja los músculos maseteros. El trazo electroencefalográfico muestra aumento de voltaje y de frecuencia que en ocasiones semeja actividad convulsiva.^{16, 19}

Está comprobado su efecto depresor cardiovascular manifestado por taquicardia sinusal, vasodilatación periférica, hipotensión y gasto cardíaco disminuido.²⁰ El electrocardiograma muestra depresión del segmento S-T y bloqueo AV transitorio. Estimula la función respiratoria, pero puede aparecer hipoventilación y apnea.²⁰ Su indicación es la inducción anesté-



PROPANIDIDA

Figura 3. La estructura química del propanidid corresponde al n-propil éster del ácido 3-metoxi-4-(N-dietilcaramidometoxi) fenilacético. Eugenol, derivado del aceite de clavo.

sica y como agente único en procedimientos cortos. Está contraindicada en hipovolemia, anemia hemolítica, intoxicación alcohólica aguda, insuficiencia coronaria o cardíaca o ambas, hipertensión arterial grave, padecimientos convulsivos y nefropatías. Las náuseas y los vómitos son inconvenientes menores.¹⁷

Se han informado reacciones de hipersensibilidad con colapso cardiovascular y broncoespasmo con el uso de ambas drogas; sin embargo, esto se ha atribuido más al aceite de castor (vehículo), que al principio activo.^{17, 21}

MATERIAL Y METODO

De los pacientes de tratamiento quirúrgico del Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional del IMSS, se estudiaron doscientos con peso comprendido entre 10 y 80 kilogramos, calificados, según la clasificación de la Sociedad Americana de Anestesiología con riesgo anestésico quirúrgico de I a III. A cien pacientes se les efectuó cirugía programada a cien cirugía de urgencia. Se dividieron en cuatro grupos que se anotan en el cuadro II.

CUADRO II. DISTRIBUCION DE LOS PACIENTES.

Núm. de pacientes	Cirugía	Inductor
50	Programada	Alfaxolona-Alfadolona
50	Urgencia	Alfaxolona-Alfadolona
50	Programada	Propanidida
50	Urgencia	Propanidida

La dosis usada en el caso de la alfaxolona-alfadolona fue de 0.075 ml. por kilogramo de peso y para la propanidida de 10 miligramos por kilogramo de peso. La vía de administración fue la endovenosa. Se hizo el estudio sólo durante

los 10 primeros minutos posteriores a la administración de estos fármacos. El tiempo que se usó para la administración varió de 30 a 60 segundos. Los pacientes de cirugía programada se medicaron 45 minutos antes con dehidrobenzperidol, 0.1 miligramo por kilogramo de peso, más escopolamina, 0.01 miligramo por kilogramo de peso. Se excluyeron del estudio los pacientes en estado crítico, con historia de hipertensión arterial, la farmacodependencia o tratados con inhibidores de la MAO o con cuadros de crisis convulsivas o alteraciones hepáticas.

En estado basal, a intervalos durante los 10 primeros minutos después de la aplicación de estos fármacos, se registraron las frecuencias cardíacas y respiratoria. En todos los casos se efectuó control por monitor de ondas electrocardiográficas por medio de cardioscopio; sólo en ocasiones se imprimió este trazo en papel.

RESULTADOS

Para lograr que los resultados tuvieran significación estadística, fue necesario distribuir la varianza entre cada uno de los factores contribuyentes del estudio: inductor, medicación preanestésica, tiempo de administración, latencia, frecuencia cardíaca y frecuencia respiratoria. También fue necesario efectuar interacciones entre los factores enumerados, con objeto de conocer si existieron diferencias entre ambos fármacos.

CUADRO III. FRECUENCIA CARDIACA.
ANÁLISIS DE VARIANZA

	Fuente de variación	F
Factores principales		
Anestésico	6.044	menor 0.05
Medicación	148.579	menor 0.001
Tiempo	14.230	menor 0.001
Interacciones		
Anest. por medicación	7.790	menor 0.01
Anest. por tiempo	6.215	menor 0.001
Med. por tiempo	5.948	menor 0.001
Anest. por medicación por tiempo	0.766	N.S.
Bloques		
Paciente	7.474	menor 0.001
Residual		
Error	--	--

CUADRO IV. FRECUENCIA CARDIACA.
PRUEBA DE COMPARACIONES MÚLTIPLES DE TUKEY

Diferencias entre tiempos				
	1 minuto	5 min.	10 min.	basal
Promedios:	110.350	108.075	104.340	103
D.M.S.H.	+	_____	+	
P = 0.05	6.002		+	_____
P = 0.01	7.275	+	_____	_____

CUADRO V. FRECUENCIA CARDIACA.

Tabla de promedios				
Error estándar = 11.69 n = 50				
		CT-1341	Propanidid	Total
Con medicación	Basal	95.64	97.00	96.32
	1 min.	103.26	106.04	104.65
	5 min.	106.26	104.32	105.29
	10 min.	101.80	98.50	100.15
	Total:	101.74	101.47	101.60
Sin medicación	Basal	106.52	116.04	111.28
	1 min.	111.78	120.32	116.05
	5 min.	110.52	111.20	110.86
	10 min.	109.22	107.84	108.53
	Total:	109.51	113.85	111.68

Los resultados respecto a las variaciones de la frecuencia cardíaca se anotan en los cuadros III, IV y V, así como en las gráficas de la figura 4. En este caso, la significancia más importante fue la del factor anestésico $P = 0.05$ en relación con el tiempo y la medicación $P = 0.001$. Sin significancia cuando se consideraron estos tres indicadores. Cuando se consideraron las interacciones, la mayor significancia fue la del anestésico por tiempo con $P = 0.01$. Al analizar los promedios de la frecuencia cardíaca, el CT-1341 en pacientes medicados aumenta y se conserva hasta el final del estudio; no así con la propanidida que aumenta hasta la segunda toma y disminuye finalmente a sus valores iniciales. En el caso de pacientes no medicados, también existe aumento de la frecuencia cardíaca, que es mayor con la propanidida que con la alfaxolona-alfadolona.

Del mismo modo, la significancia más importante en la frecuencia respiratoria (FR) fue nuevamente la del factor anestésico con $P = 0.01$ y secundariamente la medicación y el tiem-

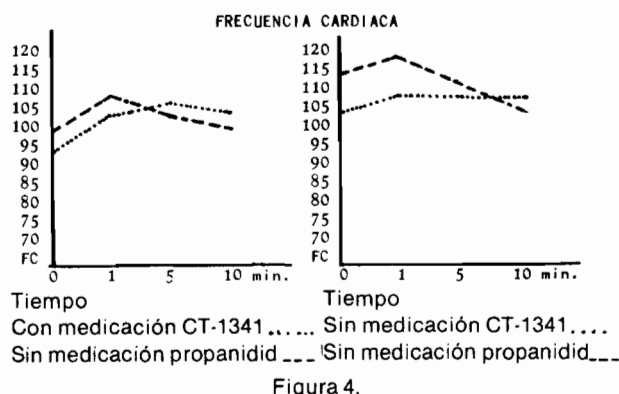


Figura 4.

po con una $P = 0.001$. Cuando se consideraron las interacciones, la que tuvo mayor valor fue la del anestésico por medicación por tiempo con $P = 0.011$; en segundo lugar anestésico por tiempo con $P = 0.001$ y finalmente sin signifi-

CUADRO VI. FRECUENCIA RESPIRATORIA.
ANÁLISIS DE VARIANZA

Fuente de variación	F	P
Factores principales		
Anestésico	8.038	menor 0.01
Medicación	13.407	menor 0.001
Tiempo	13.828	menor 0.001
Interacciones		
Anest. por medicación	1.618	N.S.
Anest. por tiempo	12.184	menor 0.001
Med. por tiempo	0.528	N.S.
Anest. por medicación menor 0.05 por tiempo.	5.935	
Bloques		
Paciente	2.274	N.S.
Residual		
Error	..	..

FRECUENCIA RESPIRATORIA

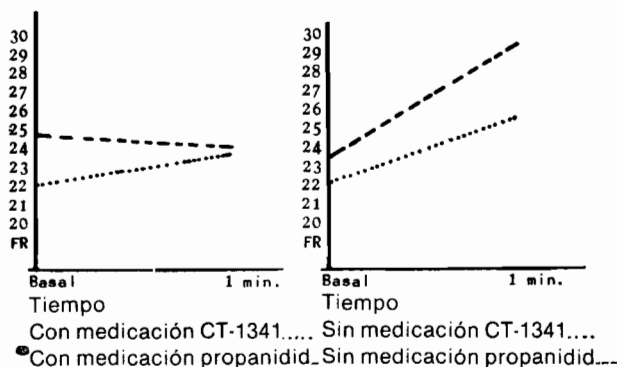


Figura 5.

cancia en las alteraciones de anestésico por medicación y la de medicación por tiempo. Las diferencias observadas pueden considerarse como casuales. También respecto a promedios en los pacientes medicados, la alfaxolona-alfadolona produjo aumento moderado de la frecuencia respiratoria, en cambio, con la propanidida hubo tendencia a la disminución. En los pacientes sin medicación hubo aumento de la frecuencia respiratoria con ambas drogas, mayor con la propanidida. Estos resultados se describen en los cuadros VI y VII así como en la figura 5.

En los cuadros VII y IX, así como en la figura 6, se anotan los resultados del factor tiempo (tiempo de administración y tiempo de latencia). El tiempo de latencia absoluto no tuvo significancia para ambas drogas, pero sí la hubo cuando consideraron juntos el tiempo de latencia respecto al tiempo de administración mediante el análisis de varianza (covarianza). Se observa que la medicación aumenta los tiempos totales en ambas drogas, más para la propanidida que para el CT-1341. La varianza en el factor medicación se comprueba con una $P = 0.05$ y en la interacción de anestésico por medicación con $P = 0.05$.

CUADRO VII. FRECUENCIA RESPIRATORIA.

Error estándar 4.69						
Tiempo	Basal	CT-1341 1 min.	Total	Basal	PROPANIDIDA 1 min.	Total
Con medicación	22.43	23.64	23.04	25.00	24.07	24.54
Sin medicación	22.75	25.29	24.02	23.86	30.36	27.11
Total	22.59	24.46	23.53	24.43	27.21	25.82

CUADRO VIII. TIEMPO DE LATENCIA

Fuente de variación	F	P
Tiempo de latencia absoluto		
Anestésico	0.013	N.S.
Medicación	3.492	N.S.
Anest. por medica- ción	1.715	N.S.
Error		
(1)		
Tiempo de latencia respecto a:		
Tiempo de adm.		
Anestésico	2.102	N.S.
Medicación	4.333	menor 0.05
Anest. por medica- ción	4.333	menor 0.05
Desviaciones		
Error		
(2)		

(1) Análisis de varianza (2) Análisis de covarianza

CUADRO IX. TIEMPO DE LATENCIA ABSOLUTO. PROMEDIOS

Error estándar 26.34	n = 48	
Alfaxolona-Alfadolona	Propanidida	
Con medicación	44.48	49.90
Sin medicación	42.35	37.81
Total	43.42	43.85

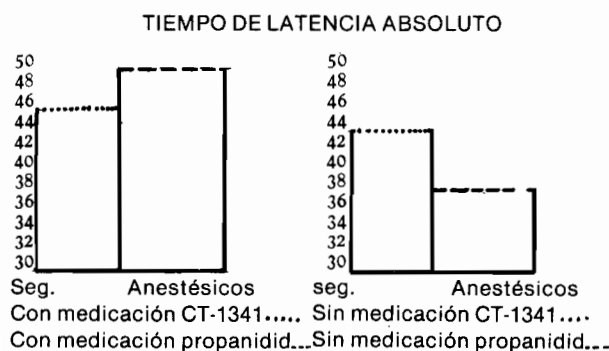


Figura 6.

Finalmente, se evaluaron los síntomas colaterales que aparecieron durante la inducción con ambas drogas; éstos se dividieron en tres grupos: digestivos,¹ respiratorios y generales.³ Los resultados se anotan en los cuadros X y XI.

CUADRO X. SINTOMAS COLATERALES. ANALISIS DE VARIANZA

Fuente de variación	F	P
Factores principales		
Anestésico	112.000	Menor 0.01
Medicación	69.143	Menor 0.05
Tipo de síntoma	268.428	Menor 0.01
Interacciones		
Anest. por medicación	2.286	N.S.
Anest. por tipo	220.429	Menor 0.01
Medicación por tipo	6.143	N.S.
Residual		
Error		

En este cuadro se observa que existe significancia importante, tanto en los factores principales como en las interacciones, sobre todo cuando fue tomado el anestésico y el tipo de síntoma colateral con una P de 0.01 en promedio y sin significancia en las interacciones de anestésico por medicación y medicación por kilo.

CUADRO XI. SINTOMAS COLATERALES. PORCENTAJES

Error estándar 1.53	n = 1	
	CT-1341	Propanidida
Con medicación		
Digestivos	10%	10%
Respiratorios	18%	26%
Generales	48%	16%
Total	76%	52%
Sin medicación		
Digestivos	2%	0%
Respiratorios	8%	16%
Generales	48%	10%
Total	58%	26%
Total		
Digestivos	12%	10%
Respiratorios	26%	42%
Generales	96%	26%
Total	134%	78%

La presión arterial y la temperatura corporal no se informan en este trabajo, ya que la muestra fue insuficiente.

En el cuadro XI se observa una reducción en el diseño (n) a un factorial menos completo, pero más balanceado, eliminando algunas observaciones de los grupos.

En este último cuadro se observa el gran porcentaje de síntomas colaterales por parte de CT 1341, predominando los de origen general, poco significativos los digestivos; en cambio, en los respiratorios, el propanidid tuvo predominio en pacientes medicados y no medicados. Estos síntomas, en clínica, no tuvieron influencia en el procedimiento anestésico y su duración se limitó a la inducción anestésica.

El trazo electrocardiográfico influido por la alfaxolona-alfadolona, no tuvo alteraciones y sólo se manifestó aumento de la frecuencia cardíaca (figura 7). Con el propanidid aparecieron arritmias en siete pacientes.

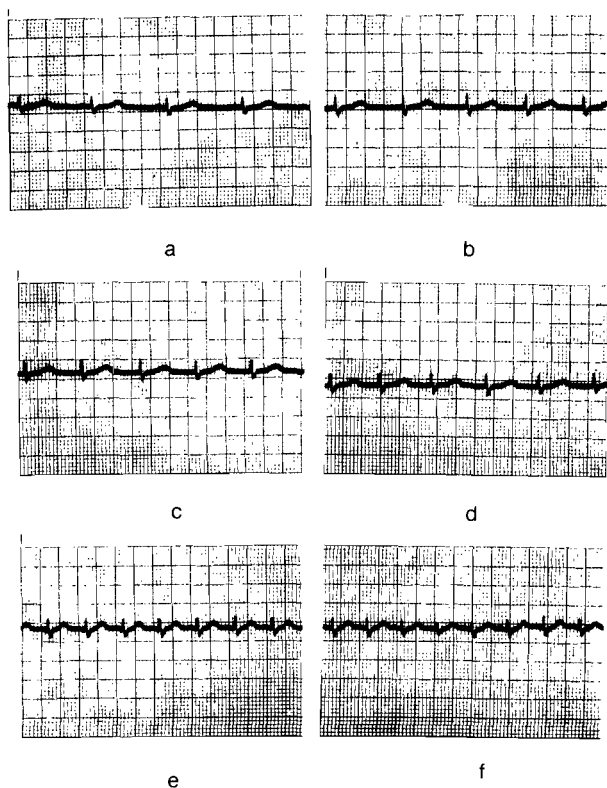


Figura 7. Trazo electrocardiográfico con alfaxolona-alfadolona en diferentes periodos de la inducción.

COMENTARIOS

Recientemente se han agregado a los recursos farmacológicos del anestesiólogo, agentes aplicables por vía parenteral que son útiles en la inducción y que permiten un inicio del procedimiento anestésico rápido, con paso,

en pocos segundos, del estado de vigilia a la narcosis farmacológica. Los esteroides con propiedades anestésicas son relativamente nuevos, se informaron primero por Hans Selye.^{1, 2} Su uso en clínica anestesiológica se limitó por sus efectos colaterales y su tiempo de latencia y solubilidad; con el compuesto CT-1341 se resolvieron estos problemas.^{4, 5} Los informes clínicos iniciales lo describieron como una combinación medicamentosa esteroidea que produce narcosis farmacológica en el tiempo brazo-cerebro.^{4, 5}

Takahashi⁸ menciona que disminuye el metabolismo cerebral, el consumo de oxígeno y el flujo sanguíneo cerebral. El trazo electroencefalográfico se traduce en ondas de alto voltaje irregulares y lentas, de predominio frontotemporal.⁹

La relajación muscular que proporciona el CT-1341 es satisfactoria, pero en ocasiones aparecen movimientos musculares involuntarios que preceden a la fase de relajación. Se menciona que la dosis, la velocidad de administración y la medicación preanestésica, pueden influir en la aparición de estos movimientos.^{13, 14} Clarke y Dundee¹³ mencionan que el uso de la escopolamina como medicina preanestésica aumenta la frecuencia de estos movimientos.

Los efectos cardiovasculares del CT-1341 los estudiaron Savage¹¹ y colaboradores y demostraron la existencia de hipotensión arterial, taquicardia y disminución del gasto cardíaco con dosis de 0.06 ml. por kilogramo de peso corporal.

Soutag y colaboradores²² comprobaron aumento del trabajo cardíaco como resultado de la taquicardia y afirman que la hipotensión arterial no disminuye la irrigación del miocardio.

Con el uso de propanidid se constata la existencia de arritmias cardíacas, lo que concuerda con lo informado por Dodds y Twissell en 1972.

El CT-1341 induce algún grado de depresión respiratoria. Tomlin refiere la existencia de apnea cuando se combina con morfínicos.²³

Los informes de hipersensibilidad a ambos medicamentos son frecuentes. Los estudios de estas reacciones respecto al CT-1341 usando carbono 14, sugieren que pueden producir simultáneamente sensibilidad inmunológica, bloqueo inhibitor del complemento y activación de C₃ con liberación de histamina sin previa sensibilización. El propanidid parece producir sensibilización con frecuencia semejante, pero sin bloqueo inhibitor.¹⁷ Los mecanismos de estas reacciones de inmunidad inmediata y los métodos para reducir su frecuencia están en discusión. Watikigs²⁴ informó en 1975 un número alarmante de casos de sensibilidad inme-

diata a la CT-1341, con frecuencia de uno en 11,000 a 19,000 administraciones. No se han co-

municado muertes después de estas reacciones con alfaxolona-alfadolona.

REFERENCIAS

1. SELVE, H.: *Anesthetic effects of steroid hormones*. Proceedings of the Society for Experimental Biological Medicine. 46:116, 1941.
2. SELVE, H.: *Studies concerning the correlation between anesthetic potency hormonal activity and chemical structure among steroid compounds*. Current Researches and Anesthetic and analgesia. 21:41, 1942.
3. PANS, C.; GARDOOKI, J.F.; HUTCHOEN, D.E.; RUEL, H.; KODET, M.J.; LAUBACH, G.D.: *General anaesthetic and other pharmacology properties of soluble steroid 21-hidroxipreg-nadiones sodium succinate*. J. Pharmac. Therpa. 115: 432, 1955.
4. SUTTON, J.: *A brief history of steroid anaesthesia before althesin*. Postgrade. Med. J. 48:9, 1972.
5. DAVID, B.; PEARCE, D.R.: *An introduction to althesin (CT-1314)*. Postgrade. Med. J. 48:115, 1972.
6. CHILD, K.J.; GIBSON, W.; HARNBY, G.; HART, J.W.: *Metabolism and excretion of CT-1341 (althesin) in the rat*. Postgrade. Med. J. 48:37, 1972.
7. MURPHY, F.J.; GUADAGNI, N.P.; DE BON, F.: *Use of steroid anaesthesia in surgery*. J. Amer. Med. Assoc. 158:1402, 1955.
8. TAKAHASHI, T.; TAKAHASHI, M.; NAMIKI, A.; DOH, D.: *Effects of althesin on cerebral spinal fluid pressure*. Brit. J. Anaesth. 45:179, 1972.
9. TAKAHASHI, T.: *Wave band analysis of EEG patterns during anaesthesia produced by althesin*. Postgrade. Med. J. 48:96, 1972.
10. HARRISON, S.; SELLIK, B.A.: *Cardiovascular effects of althesin in patients with cardiac pathology*. Brit. J. Anaesth. 44:1205, 1972.
11. SAVAGE, T.M.; FOLEY, E.; COUTLAS, R.J.; WALTON, B.; STRUNIN, C.; SIMPSON, B.R.; SCOTT, D.F.: *CT-1341, some effects in man. Cardiorrespiratory, electroencephalographic and biochemical measurements*. Brit. J. Anaesth. 26:42, 1971.
12. PEREZ, T.L.; CAMACHO, C.R.; BELMAR, Q.Q.: *Anestesia esteroidea para la operación cesárea*. Rev. Mex. Anest. 23:102, 1974.
13. CLARKE, R.; DUNDEE, J.W.: *Some aspects of the clinical pharmacology of althesin*. Postgrade. Med. J. 48:63, 1972.
14. CLARKE, R.S.J.; DUNDEE, J.W.; CARSON, I.W.; ARORA, M.; MAC CAUGHEY, W.: *Clinical studies induction agents: Althesin with various premedicants*. Brit. J. Anaesth. 36:100, 1964.
15. CONWEY, C.M.; ELLIS, P.B.: *Clinical studies of inductions agents: A comparative with G 29505 and standar barbiturates*. Brit. J. Anaesth. 36:100, 1974.
16. FLORES, C.A.; SÁNCHEZ, M.R.; LOZANO, N.R.; MORENO, A.C.R.: *Anafilaxis al propanidid. Reporte de un caso*. Anestesiología. 1:97, 1974.
17. NIPPERTAND, D.: *EEG phenomena after intravenous epon-tol*. Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol. 30:2641, 1971.
18. GARCÍA, L.F.; STRECKER, F.C.; LEÓN, V.O.: *Electroencefalografía transanestésica en pediatría*. Rev. Mex. Anest. 23: 129, 1974.
19. MILOSCHESKY, D.: *Cardiovascular collapse following induction with propanidid*. Brit. J. Anaesth. 42:192, 1973.
20. HORTON, J.N.: *Adverse reaction to althesin*. Anesth. 28: 182, 1973.
21. SONNTAND, H.; KETTER: *Effects of induction agents in cardiac haemodynamics, coronary blood flow and myocardial oxygen consumption in man*. Sixth World congress Anesthesiology. Escepta Medica. 1976, Pág. 202.
22. TOMLIN, P.J.: *The respiratory effects of alfathesin*. Post-grade. Med. J. 48:85, 1972.
23. WATKINGS, J.: *Immunological mechanisms in adverse reactions to intravenous anaesthetic agent*. Sixth Congress World Anesthesiology. Excerpta Medica 1976. Pág. 90.