

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID**  
**FACULTAD DE MEDICINA**  
**Departamento de Fisiología**



**TESIS DOCTORAL**

**Efectos del Halothane sobre los mecanismos de regulación de la presión arterial y frecuencia cardiaca en el gato**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR  
PRESENTADA POR

**María Jesús Toro Jiménez**

Madrid, 2015

María Jesús Toro Jiménez

TP

1981

089



\* 5 3 0 9 8 5 5 5 8 2 \*

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE

52-02292-1

**EFFECTOS DEL HALOTHANE SOBRE LOS MECANISMOS DE REGULACION  
DE LA PRESION ARTERIAL Y FRECUENCIA CARDIACA EN EL GATO**

Departamento de Fisiología  
Facultad de Medicina  
Universidad Complutense de Madrid  
1981



BIBLIOTECA

© María Jesús Toro Jiménez  
Edita e imprime la Editorial de la Universidad  
Complutense de Madrid. Servicio de Reprografía  
Noviciado, 3 Madrid-8  
Madrid, 1981  
Xerox 9200 XB 480  
Depósito Legal: M-10213-1981



DEPARTAMENTO DE FISILOGIA  
Facultad de Medicina  
Universidad Complutense  
Ciudad Universitaria  
Madrid-3

D. JOSE SIMON MARTIN, Profesor Agregado de la  
Cátedra I de Fisiología de la Facultad de  
Medicina de la Universidad Complutense de  
Madrid.

CERTIFICA : Que el trabajo "Efectos del Halothane sobre  
los mecanismos de regulación de la presión  
arterial y frecuencia cardiaca en el gato",  
realizado bajo mi dirección, reúne las con-  
diciones necesarias para ser presentado co-  
mo Tesis Doctoral.

Madrid, 13 de Julio de 1979.

Prof. J. SIMON MARTIN



UNIVERSIDAD COMPLUTENSE

FACULTAD DE MEDICINA

EFFECTOS DEL HALOTHANE SOBRE LOS MECANISMOS DE  
REGULACION DE LA PRESION ARTERIAL Y FRECUENCIA  
CARDIACA EN EL GATO.

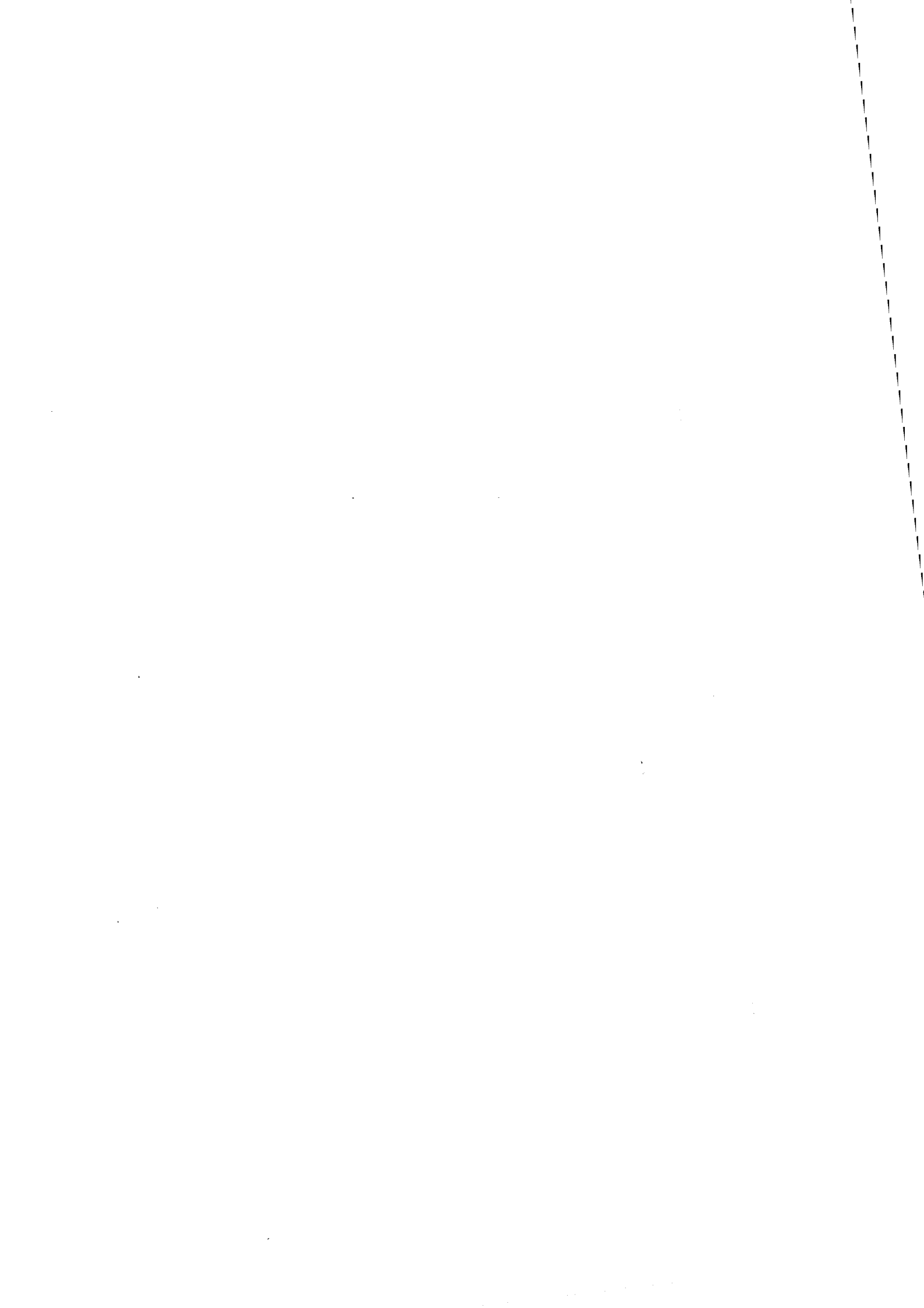
María Jesús Toro Jiménez

Tesis presentada para aspirar  
al grado de Doctor en Medi-  
cina y Cirugía.

Director: Prof. J. Simón

= CATEDRA I DE FISIOLOGIA =

Madrid, 1979.



Quiero expresar aquí mi agradec  
cimiento a las siguientes personas:

A mis padres en reconocimiento  
a una vida dedicada a la formación de sus hijos.

Al Profesor José Simón Martín,  
por aceptar la responsabilidad de dirigir este trabajo y cu-  
yas aportaciones y estímulo constante lo han hecho posible.

Al Profesor Antonio Gallego,  
a quien debo mi motivación y formación básica en Fisiología  
y la oportunidad de realizar este trabajo en la Cátedra I  
de Fisiología.

A mis compañeros, de quienes  
he recibido continuo estímulo y apoyo.



A Juan Miguel



I N D I C E



	<u>Pag.</u>
SECCION PRIMERA: JUSTIFICACION .....	1
SECCION SEGUNDA: INTRODUCCION	
Capítulo I. Historia .....	5
Capítulo II. Propiedades Físicas y Químicas .....	8
Capítulo III. Ingreso y distribución de los anestésicos inhalatorios y en particular del Halothane .....	12
Capítulo IV. Efectos del Halothane sobre el sistema nervioso .....	29
Capítulo V. Efectos del Halothane sobre el sistema respiratorio .....	46
Capítulo VI. Efectos del Halothane sobre la hemodinámica .....	54
Capítulo VII. Efectos del Halothane sobre otros órganos	89
SECCION TERCERA: MATERIAL Y METODOS .....	97
SECCION CUARTA: RESULTADOS	
I. Efectos del Halothane en el animal descerebrado ..	110
II. Efectos del Halothane en el animal descerebrado y espinal .....	144
III. Efectos del Halothane en el animal descerebrado y con sección vago simpática cervical .....	159
IV. Efectos del Halothane en el animal descerebrado, espinal y con sección vago simpático cervical ....	178

V.	Efectos del Halothane en el animal descerebrado, con sección vagosimpática cervical y desafere <sub>n</sub> do .....	193
VI.	Efectos del Halothane en el animal intacto .....	213
VII.	Efectos del Halothane en el animal descerebrado tras la administración de hexametonio .....	237
	SECCION QUINTA: REGISTROS EXPERIMENTALES .....	249
	SECCION SEXTA: DISCUSION .....	275
	SECCION SEPTIMA: CONCLUSIONES .....	291
	SECCION OCTAVA: BIBLIOGRAFIA .....	295

SECCION PRIMERA

JUSTIFICACION

" Ninguno de los descubrimientos realizados en el campo de la Medicina ha demostrado ser más beneficioso para la humanidad que el de la anestesia, no solo por los inmensos sufrimientos que ha evitado en el curso de las intervenciones quirúrgicas, sino también por que la estructura global de la Medicina moderna se ha reforzado con su éxito y la cirugía ha podido llevar a cabo, gracias a su colaboración, progresos superiores en el último siglo y cuarto que en los milenios precedentes" ARMSTRONG DAVIDSON (1974), quien prosigue:

"...con todo, el agente que ha obtenido la máxima popularidad es, sin lugar a dudas el Halothane, ampliamente difundido desde 1957. Esta sustancia es como una reminiscencia del cloroformo y el indudable éxito que ha acompañado su utilización, a pesar de algunas evidentes desventajas es, por lo menos en parte, uno de los signos de los grandes procesos realizados en la técnica anestésica durante el último siglo."

Es precisamente la gran di fusión que en la actualidad tiene este anestésico lo que nos ha estimulado a estudiar uno de los aspectos más inquietantes que plantea sistemáticamente su uso. Nos referimos al efecto depresor sobre el sistema cardiovascular que ya desde los primeros experimentos fue reseñado por RAVENTOS (1956) y que constituye uno de los principales motivos por los que en ocasiones se prescinde de su uso en la práctica clínica.

SECCION SEGUNDA

INTRODUCCION

## C A P I T U L O I

HISTORIA

El 2 bromo, 2 cloro, 1, 1, 1 trifluoroethano (Halothane, Fluothane), sintetizado en Gran Bretaña junto con otros once compuestos fluoro-alkanos por SUCKLING en 1952, es el resultado de un largo proceso de búsqueda de un potente agente anestésico volátil, no explosivo, que fue estimulado por el "Committee on non explosive anesthetics" del British Medical Council (BURN, 1957).

Efectivamente, en 1950 se había planteado como objetivo el hallazgo de un anestésico volátil que cumpliera ciertos requisitos entre los cuales destaca-

ba: ser potente, seguro, de efectos reversibles y que permitiera ser administrado con suficiente cantidad de oxígeno como para no plantear compromisos hipóxicos, con una solubilidad en el agua limitada, para que el tiempo de inducción fuera razonable; además debía ser poco soluble en las grasas para permitir un rápido despertar, ser inerte con el fin de poder ser eliminado por el pulmón, no ser tóxico, inflamable ni explosivo ni sufrir alteraciones a su paso a través de la cal sodada, para así poder ser utilizado en sistemas de ventilación cerrados total o parcialmente (NGAI, 1972).

Estos compuestos sintetizados por Imperial Chemical Industries, fueron sometidos por RAVENTOS (1956) a los correspondientes estudios farmacológicos hasta determinar que el Halothane era el anestésico que mejor se atenia a las condiciones originalmente impuestas por lo que se pasó a experimentar en humanos, corriendo a cargo de JOHNSTONE esta fase del estudio.

Desde entonces se suceden ininterrumpidamente los trabajos publicados en torno a este agente anestésico y el uso clínico se generaliza, estimándose que en estos últimos veinte años se han realizado con su concurso apro

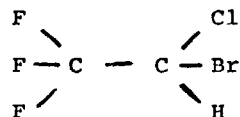
7.

ximadamente 400 millones de anestias (I.C.I., 1976).

## C A P I T U L O    I I

PROPIEDADES FISICAS Y QUIMICAS

De peso molecular 197.4, el 2 bromo, 2 cloro, 1, 1, 1 trifluoro etano presenta la siguiente formula desarrollada.



Se trata de un liquido volátil, incoloro, de olor dulce, con un peso específico de 1.86 a

20°C (RAVENTOS, 1956), punto de ebullición 50.2°C, presión de vapor a 20°C de 243 mm Hg (BOTTOMLEY y SEIFLOW, 1963), coeficiente de solubilidad aceite-agua 330, siendo mucho menos soluble en los fosfolípidos cerebrales que en las grasas neutras del tejido adiposo, con un coeficiente de distribución sangre-gas de 2.3 y un coeficiente de distribución grasa-sangre de 2.6.

Se descompone con la luz, pero se hace estable añadiendo Timol a concentración de 0.01 % o conservandolo en botellas color ambar (SUCKLIN, 1957). No se perturba con el contacto con la cal sodada (RAVENTOS, 1956); ataca a todos los metales excepto al níquel y al titanio.

Uno de los inconvenientes que se podría argumentar contra su uso es la gran solubilidad que tiene en las piezas de caucho, ya que tiene un coeficiente de partición goma-gas de 120 (EGER y col., 1962; TITEL y LOWE, 1968) lo cual retardaría el tiempo de inducción anestésica, pero este efecto se ve minimizado con la utilización de flujos altos de gas durante este periodo.

La densidad de vapor varia

a presión de saturación de vapor, de 1.13 g/l. a 0°C, a 3.9 g/l. a 30°C. A presión de vapor de 200 mm Hg, la densidad de vapor es de aproximadamente 2 g/l. en un amplio rango de temperaturas (BOTTOMLEY y SEIFLOW, 1963).

En contacto directo con la llama o chispa se liberan productos nocivos como el fosgeno (LARSEN, 1972). Las radiaciones gamma lo transforman en dicloro-hexafluoro-buteno (PENNINGTON, 1968).

Con respecto a posibles impurezas contaminantes, en el proceso de fabricación aparecen productos químicos volátiles de los cuales el más abundante es el heptafluoro-dicloro-buteno, cuya administración a animales de experimentación (RAVENTOS y LEMON, 1965) en dosis elevadas produce fundamentalmente alteraciones pulmonares consistentes en congestión, edema, hepatización, hemorragias, depósitos alveolares de fibrina con infiltración de macrófagos y polimorfonucleares. Secundariamente se aprecian atelectasias, enfisema y fibrosis. En el riñón se ven pequeñas trombosis de capilares glomerulares así como vacuolización y otros cambios degenerativos en la primera parte del tubo contorneado proximal, asociado a un aumento de cilindros coloides. La única afectación hepática observada ha sido un cierto grado de congestión, sin

que se vean afectadas las pruebas funcionales. El corazón en estos animales se encuentra generalmente aumentado de tamaño sin asociarse a otros hallazgos patológicos.

Otro contaminante, el hexafluoro-bromo-buteno produce convulsiones. Sin embargo es el Halothane uno de los anestésicos más puro pues aun cuando contiene trazas de estas impurezas, no superan un máximo total de 0.05 % y nunca concentraciones mayores del 0.01 % de un contaminante en particular (RAVENTOS y LEMON, 1965).

Con respecto a los métodos de determinación del Halothane, se han postulado diversos procedimientos cuantitativos. En 1957 KALOW describió la técnica por espectrofotometría, ROBINSON y DENSON (1962) determinaron la concentración por medio de un analizador de rayos ultravioleta aplicando WOLFSON en 1968 este procedimiento para la evaluación de los vaporizadores comerciales. Por ultimo, la cromatografía de gases permite hacer determinaciones de gran precisión de la concentración de este vapor (BUTLER y FREEMAN, 1962).

## C A P I T U L O   I I I

INGRESO Y DISTRIBUCION DE LOS ANESTESICOS INHALATORIOS Y EN PARTICULAR DEL HALOTHANE.

Tras la administración por vía pulmonar, la tasa de ingreso del anestésico general en cualquier tejido depende del ritmo de entrada en la circulación, el nivel del gradiente de concentración entre la sangre y los tejidos y la afinidad de éstos por el anestésico en cuestión (EGER, 1963; 1964 y 1976).

Todos los anestésicos difunden fácilmente en el sistema nervioso central. La adquisición de una determinada tensión de anestésico en este, depende del

balance entre la tasa de entrada del anestésico en la sangre y su extracción por éste y el resto de los tejidos.

El camino que sigue el anestésico puede dividirse en tres fases. Durante la inducción, el agente entra en los tejidos del organismo por los gradientes de concentración que existe entre la sangre arterial y los tejidos, los cuales eventualmente pueden llegar a un equilibrio con la tensión inspirada y, si se mantiene esta fase, el flujo neto del anestésico entre los tres compartimentos será cero. Durante la recuperación, la concentración inspirada se reduce a cero y la eliminación del anestésico se hace mediante la inversión de los gradientes de tensión.

En la práctica, la larga constante de tiempo de algunos tejidos hace que el equilibrio rara vez se consiga durante la anestesia. El ingreso de la mayor parte de los anestésicos se continúa durante horas, aunque en cantidades cada vez más pequeñas.

La tasa de ingreso de un agente anestésico, y por tanto la duración de la inducción vienen determinadas por la tasa según la cual la tensión alveolar

se aproxima a la del gas inspirado (MUNSON y BOWERS, 1967). Existen diferencias despreciables entre la tensión de un anestésico en el gas alveolar, la sangre arterial y el tejido cerebral.

Los factores importantes que determinan la tensión alveolar de un anestésico son la solubilidad del agente en la sangre, la tensión inspirada, la ventilación alveolar, el volumen minuto cardíaco y los niveles venosos del anestésico, por lo que pasamos a describir más detalladamente estos factores.

#### SOLUBILIDAD EN LA SANGRE

Se expresa en términos de coeficiente de partición del agente entre la sangre y el gas a temperatura corporal. Los agentes con un alto coeficiente de partición sangre-gas son extraídos en grandes cantidades desde el alveolo por la sangre capilar pulmonar, reduciendo la masa y por lo tanto la concentración del agente en el alveolo.

Cuando la tensión en la sangre arterial es aproximadamente igual a la del alveolo, las tensiones en la sangre y en el cerebro se elevan suavemente. Por contraste, los gases insolubles, como el oxido nitroso y el ciclopropano, solo se eliminan en pequeñas cantidades desde el alveolo. La tensión alveolar por lo tanto rapidamente se aproxima a la tensión inspirada y la inducción de la anestesia es rápida.

#### TENSION EN LOS GASES INSPIRADOS

La fase de inducción prolongada que se ve en los agentes solubles, puede en algun sentido evitarse aumentando la tensión de anestésico en el gas inspirado. En este sentido, se puede conseguir una tensión adecuada en sangre mucho antes de que se haya conseguido el equilibrio entre las tensiones alveolar e inspirada. Debido a la complejidad del cambio de gases en el pulmon, el ritmo de ingreso de un anestésico es función de la tensión inspirada.

#### VENTILACION ALVEOLAR

Un aumento de la ventilación alveolar, por un aumento de la cantidad absoluta de anestésico en el pulmon, puede aumentar la tasa de ingreso. Este factor es de gran importancia con los agentes solubles. La sangre se satura bastante facilmente con los agentes insolubles por lo que la posibilidad de un aumento de masa de anestésico tiene poco efecto en la tasa de ingreso, puesto que con los agentes solubles, la sangre que abandona los pulmones tiene generalmente una gran capacidad no satisfecha de anestésico. Asi, aumentando al doble la ventilación alveolar en la anestesia con dietil eter puede casi disminuirse a la mitad la duración de la fase de inducción, dada la gran solubilidad de este agente.

#### VOLUMEN MINUTO CARDIACO

Un aumento en el volumen minuto cardiaco puede arrastar más agente a moverse desde el pulmon por la sangre y por lo tanto aumentar el gradiente de tensión entre la mezcla de gas inspirado y la de gas alveolar (MUNSON y col., 1968).

Cuando el volumen minuto se reduce, se extrae menos anestésico desde el pulmon y la tensión

alveolar se aproxima a la tensión inspirada más rápidamente. Sin embargo este efecto de cambio del volumen minuto cardíaco solo se ve al comienzo del estado de inducción. Cuando el volumen minuto cardíaco aumenta, una mayor cantidad del agente anestésico se extrae desde el alveolo y se ofrece a los tejidos los cuales se saturan más rápidamente. La subida concomitante del nivel venoso del anestésico limita fundamentalmente la extracción del agente desde el alveolo.

Durante la anestesia clínica los cambios del volumen minuto cardíaco se acompañan frecuentemente de amplias alteraciones en la distribución de la sangre, las cuales pueden tener complejos e incalculables efectos en el ingreso del anestésico.

#### NIVELES VENOSOS

La cantidad de anestésico que puede salir desde el alveolo también puede ser función de la diferencia de tensión arterio venosa. En equilibrio, las tensiones de vapor arteriales y venosas son iguales y el flujo es cero.

La diferencia arterio venosa

es debida al ingreso en los tejidos y dependera de la solubilidad del agente y del flujo sanguineo de estos.

El coeficiente tejido sangre de un anestésico varia segun el tejido, siendo en general más alto este coeficiente en los tejidos grasos.

Los tejidos corporales se pueden dividir en tres compartimentos. Inicialmente los tejidos ricos en vasos pueden jugar un papel dominante en la captación. Entre estos podemos considerar el cerebro, riñon, sistema hepatoportal, corazon y glandulas endocriñas. El ingreso en el músculo y la piel se hace más lentamente. Los tejidos pobres en vasos son fundamentalmente los grasos, los cuales por su escasa irrigación pueden frecuentemente seguir tomando anestésico durante muchas horas despues de que cualquier otro tejido ha llegado al equilibrio. Por tanto, la constante de tiempo de ingreso del anestésico viene determinada por la relación entre la capacidad histica y la irrigación sanguinea.

Aunque la irrigación sanguinea por unidad de volumen en la grasa y en el tejido muscular

en reposo son aproximadamente iguales, la solubilidad del anestésico es mucho mayor en la grasa.

Para el Halothane, el coeficiente de partición grasa-sangre es de 60, lo que condiciona una constante de tiempo de dos días. Por ello la absorción de del Halothane por la grasa no cesa hasta mucho después de que el cerebro y el músculo hayan dejado de extraerlo de la sangre.

En la tabla I, se expresan diferentes coeficientes de partición del Halothane para diversos tejidos.

Considerando los datos expuestos en esta tabla podemos conocer la contribución relativa de cada tejido sobre la presión parcial media del anestésico en la sangre venosa, teniendo en cuenta la fracción del volumen minuto cardíaco que irriga cada tejido en particular.

Además de los factores que habíamos planteado inicialmente y analizamos hasta el momento, no podemos concluir esta exposición sin considerar otros dos que por su importancia teórica y clínica se consideran hoy día

TABLA I

COEFICIENTES DE PARTICION DEL HALOTHANE A 37°C

Sangre/Gas	2.30
Cerebro S.Gris/Sangre	2.03
Cerebro S.Blanca/Sangre	3.50
Higado/Sangre	2.60
Riñon/Sangre	1.60
Musculo/Sangre	3.50
Grasa/Sangre	60.00
Aceite/Gas	224.00

=====  
Datos procedentes de EGER y LARSON (1976).  
=====

de gran significación a la hora de estudiar la dinámica de los anestésicos inhalatorios.

Nos referimos a los efectos de la "concentración" y de un "segundo gas".

EPSTEIN, (1964), elaboró y posteriormente confirmó experimentalmente la hipótesis de que tanto la tasa absoluta como la relativa de ingreso de un gas en el organismo, depende de la concentración ya que la absorción pulmonar produce una disminución de la presión intraalveolar y por ello se establece un gradiente de presión que origina un aumento de flujo traqueal. Cuanto mayor sea la concentración que ofrecemos, mayor será este efecto, siendo aun mucho más marcado si el gas que se administra es muy soluble en la sangre.

A esto se llama "efecto de concentración", que para el Halothane resulta de escasa significación.

Sin embargo el ingreso en el organismo del Halothane se ha observado que se hace a mayor

velocidad cuanto mayor es la concentración de óxido nítrico en la mezcla del gas inhalado, a concentraciones de Halothane constantes. Este aumento en la tasa de ingreso se ha denominado "efecto del segundo gas" por que es debido a un aumento relativo de la tasa de ingreso del primer gas: óxido nítrico.

La repercusión de ambos efectos es pequeña, pero los datos sugieren que a concentraciones constantes de Halothane inspirado quizá se puede absorber un 10 % más en los primeros cinco minutos, cuando el óxido nítrico se administra a concentraciones clínicamente efectivas.

El efecto se hace progresivamente menor en largos intervalos. El efecto del segundo gas, también medido con combinaciones de gases anestésicos, es un fenómeno general que se aplica a todos los componentes de una mezcla respiratoria, siempre que uno de los componentes sea suficientemente soluble y en concentración suficientemente alta para producir efecto de concentración.

#### ELIMINACION DE LOS ANESTESICOS VOLATILES

Durante la eliminación de

los anestésicos volátiles a través del pulmón, los factores que condicionan su ingreso en el organismo van a operar en sentido inverso.

La tensión alveolar será el resultado de la cantidad de anestésico liberado al alveolo desde la sangre y de la cantidad evacuada del alveolo a través de la ventilación.

Los agentes insolubles se liberan fácilmente de la sangre y al evacuarse con la ventilación permiten una recuperación rápida. Los solubles, dada su afinidad por la sangre se eliminan del organismo más lentamente.

La duración de la fase de recuperación también está relacionada con la cantidad de anestésico contenida en los tejidos corporales, y por lo tanto se verá afectada por la duración de la anestesia y por la solubilidad del anestésico en los tejidos.

La alta solubilidad de un agente en la grasa puede hacer que durante la recuperación ha

ya un gran reservorio de anestésico que dada la escasa perfusión sanguínea que recibe, haga que durante un largo tiempo se produzca liberación lenta a la sangre.

#### FARMACODINAMICA DEL HALOTHANE

Dado que el coeficiente de partición sangre-gas es relativamente bajo (LARSON y col., 1962) y que los vapores no son irritantes, la inducción de la anestesia con Halothane y oxígeno es rápida. De todas formas, en condiciones clínicas hay grandes fluctuaciones en el ingreso de éste fármaco en el organismo (BUTLER, 1963).

Administrando una concentración de 0.2 % en circuito abierto, se encuentra a los cinco minutos concentraciones alveolares del agente anestésico del 50 % de la concentración de la mezcla inhalada, llegándose al cabo de las dos horas a concentraciones alveolares del 80 %.

Naturalmente, cuanto más soluble en la sangre es un anestésico volátil, más lentamente se

conseguira un equilibrio entre la concentración alveolar de este gas y la concentración que nosotros le aportamos en el gas fresco, ya que la mayor parte del aporte que hacemos se ira por el torrente circulatorio (SECHZER, 1963).

Otro angulo de enfoque de este mismo problema lo analizaron EGER y GUADAGNI en 1963, estudiando las fluctuaciones a que deberian someter la concentración de la mezcla inhalada con el fin de mantener a lo largo de toda la anestesia una concentración constante en el gas alveolar.

Estos resultados experimentales se ven correspondidos con los procedentes de modelos experimentales matemáticos y eléctricos elaborados por EGER (1963) y MAPLESON (1963).

La comparación entre la concentración de agente anestésico en el gas inhalado y en el gas alveolar nos da idea del ingreso de la sustancia en el organismo, pero tanto o más importante que este dato es, tratandose de un agente anestésico, el equilibrio entre la sangre arterial y el tejido cerebral.

Para considerar estos dos factores tenemos que contar con otro elemento condicionante que es el flujo cerebral el cual a su vez va a ser sometido a cambios en función de diversos parámetros entre los que destaca la presión parcial de anhídrido carbónico en la sangre arterial, ( $p_{CO_2}$ ).

MUNSON y BOWERS (1967) han reseñado que en humanos, para conseguir equilibrio entre la sangre arterial y el tejido cerebral con Halothane, con un volumen ventilatorio de 4 l./min. y con una presión parcial de  $CO_2$  en la sangre arterial de 40 mm Hg, requiere 28 minutos. Aumentando al doble la ventilación alveolar pero manteniendo constante la presión parcial de  $CO_2$ , el equilibrio se obtiene en 13 minutos, es decir, se ha mantenido teóricamente constante el flujo cerebral (44 ml/min.) y la única modificación radica en la cantidad de anestésico que se ha aportado al organismo. Si en estas condiciones ventilatorias pasamos de una presión parcial de  $CO_2$  en sangre arterial de 40 a 20 mm Hg, el flujo cerebral baja a 25 ml/min., y como consecuencia el tiempo de equilibrio entre la sangre y el tejido cerebral se retrasa a 20 minutos.

Esto además nos demuestra que la hiperventilación durante la fase de inducción anestésica con Halothane, no solo no acorta esta fase sino que la prolonga, amén del inconveniente que suponen los riesgos cardiovasculares de esta hiperventilación (MUNSON y BOWERS, 1967).

Por el contrario el ritmo de saturación cerebral del Halothane puede estar aumentado en los estados en los que el volumen minuto cardiaco está disminuido y por lo tanto hay un decremento en el flujo sanguíneo de los tejidos extracerebrales, manteniéndose en consecuencia un buen aporte de anestésico al cerebro. Asimismo, en situaciones de excitación en las que el volumen minuto está aumentado, si hay un excesivo riego de los tejidos extracerebrales la inducción anestésica puede verse retrasada (MUNSON, EGER y BOWERS, 1968).

Las consideraciones anteriormente expuestas están basadas en la administración de Halothane mezclado con oxígeno. Sin embargo clínicamente la administración de este anestésico se suele hacer en una mezcla con oxígeno y óxido nítrico, por lo que la absorción de Halothane puede verse modificada por el anteriormente descrito "efecto

del segundo gas".

Por otra parte tenemos que considerar un factor de pérdida constante de Halothane a lo largo de todo el tiempo de administración. STOELING y EGER (1969) evaluaron en el hombre las pérdidas de este anestésico a través de la superficie corporal en un estudio comparativo con otros agentes volátiles, siendo al cabo de 60 minutos de administración de una concentración de 0.9 % de 0.0076 ml/min./m<sup>2</sup>.

#### BIOTRANSFORMACION

Tradicionalmente considerado como un anestésico inerte, sin embargo REHDER y FORBES (1967) detectaron en humanos ácido trifluoroacético y bromo en la orina lo que sugiere una catabolización del Halothane, siendo esta de un valor aproximado del 12 % del total absorbido, pero por el largo tiempo (4-5 días) que persiste la eliminación de estos catabolitos, se sospecha que el ácido trifluoroacético no sea el único metabolito alifático del Halothane en el hombre.

## C A P I T U L O   I V

EFFECTOS DEL HALOTHANE SOBRE EL SISTEMA NERVIOSO.

Los mecanismos de acción por los que ejercen sus efectos los anestésicos generales han suscitado siempre gran interés habiéndose elaborado abundantes hipótesis sobre las cuales se han planteado numerosos diseños experimentales.

EGER (1976) sintetiza el planteamiento general de este problema considerando tres niveles relacionados entre sí: el macroscópico (o anatómico), el microscópico (o celular) y el nivel molecular. Vamos a pasar a estudiar los datos de que disponemos sobre todo de

los dos primeros niveles referidos.

#### ACCION SOBRE LA CONDUCCION AXONICA

DE JOHN y NACE (1967) estudiaron los efectos de diversos anestésicos inhalatorios entre ellos el Halothane, sobre el potencial de acción compuesto obtenido por estimulación eléctrica en el nervio femoral y en el nervio safeno del gato, anestesiado previamente con pentobarbital. Estos autores llegaron a la conclusión de que a dosis anestésicas en Halothane tiene un efecto pequeño o nulo en la amplitud de los potenciales de las fibras A alfa, A delta y C.

Pero no solo la conducción de las fibras sensitivas se afecta escasamente, sino que FORBES y col. (1961) encontraron resultados similares en nervios motores.

Ante la sospecha de que las dosis utilizadas clínicamente fueran insuficientes para perturbar la propagación de los potenciales de acción, KITAHATA

(1968) analizó el comportamiento "in vitro" de este anestésico, encontrando efectivamente bloqueos por despolarización, pero solo en el caso de utilizar concentraciones cercanas a la dosis letal.

#### ACCION SOBRE LA TRANSMISION SINAPTICA

La transmisión de impulsos a través de las sinapsis implica una cadena de acontecimientos entre los que uno o más pueden ser afectados por los anestésicos. Han sido resumidos por WALL (1967) e incluyen la transmisión del impulso en el axon aferente, la descarga repetitiva en la arborización terminal, la transmisión química en las superficies de contacto, la transmisión eléctrica en las superficies de de contacto, la propagación del cambio hasta la colina axónica, la variación del umbral en los puntos de iniciación del impulso y la descarga postsináptica repetitiva.

El Halothane, como otros anestésicos generales, deprime la transmisión sináptica.

Una de las vías de estudio

indirecto de la transmisión sináptica es a través de los reflejos y así, DE JONG (1967) estudió los efectos del Halothane en el reflejo H del hombre, reflejo espinal monosináptico.

Este reflejo se establece estimulando eléctricamente el nervio tibial, lo cual da lugar a dos contracciones de los músculos gastrocnemio u sóleo. La primera, o respuesta M, es debida a la estimulación directa de las fibras motoras del nervio; la segunda, o respuesta H, es consecuencia de la descarga refleja de las motoneuronas espinales, provocada por la estimulación de las fibras aferentes del nervio que hacen sinapsis con ellas. Este reflejo se reduce aproximadamente un 30 % cuando la concentración alveolar de Halothane es de 0.8 %, observandose una correlación entre la depresión en la amplitud del reflejo H y la concentración del anestésico administrada.

Este mismo autor en 1968 corroboró en series de gatos descerebrados o espinales, que la depresión de la transmisión sináptica es proporcional al logaritmo de la concentración de anestésico.

Además, analizando la morfología de las respuestas eléctricas en raíz ventral, tras estímulo en raíz dorsal, comprobó que las concentraciones elevadas de Halothane deprimen la respuesta monosináptica más profundamente que la polisináptica. Cuando la respuesta monosináptica había desaparecido, se observaba un aumento pequeño pero significativo de la transmisión polisináptica mediada por vías de larga latencia. Se concluye que este anestésico deprime la transmisión de impulsos aferentes tanto en un relevo sináptico simple de la medula espinal como a varios niveles de una cadena sináptica, pero como la transmisión sináptica no es un proceso continuo sino discreto condicionado por la liberación de transmisor y por el umbral postsináptico de disparo, es más probable que un impulso se vea interrumpido si solo tiene oportunidad de superar un relevo sináptico, mientras que la divergencia de circuitos polisinápticos aumenta las probabilidades de supervivencia del mensaje.

Otro procedimiento indirecto de ver la perturbación que causa el Halothane en la transmisión sináptica es el empleado por FREUND (1968) que observa que la relajación clínica de los músculos abdominales es aceptable cuando el reflejo H está deprimido en un 25 % de la amplitud

control, y es buena cuando el reflejo es menor del 25 % de la referencia control.

A nivel de la transmisión gangliónica GARFIELD (1968), también confirmó la depresión que produce el Halothane en el ganglio simpático cervical del perro a concentraciones del 2 % en el gas inhalado.

CHALAZONITIS (1967) ya analizó los efectos sobre la transmisión sináptica en neuronas gigantes del *Helix* y la *Aplysia*, de concentraciones de Halothane del 5 %. Encontró que el fallo en la transmisión sináptica durante la administración de Halothane se asocia a cambios en el potencial de membrana postsináptico o perisináptico y a cambios de la excitabilidad. Los procesos presinápticos no están afectados, no viéndose disminuida la velocidad de conducción en la rama preterminal aferente, ni retraso detectable en el comienzo del potencial excitatorio postsináptico (PEPS).

Estimulando con una frecuencia de un pulso por segundo y con una intensidad constante equivalente al umbral, tras 20 segundos de exposición a una concentra

ción de Halothane del 5 % aparecen evidentes signos de hipoexcitabilidad, como son retraso o fallo en la generación del potencial de acción. Sin embargo, los PEPS aparecían siempre sin retraso mensurable en su comienzo. Los efectos son reversibles a los 3 minutos de suprimir la administración del Halothane. Este autor concluye que la abolición del potencial de acción somático, sin retraso en la latencia del PEPS, es evidencia de la hipoexcitabilidad producida por el anestésico. La disminución de la amplitud del PEPS y el aumento de su latencia, serían efectos secundarios de un aumento en la conductancia de la membrana producidos por el Halothane. Estos datos corroboran el papel de la membrana postsináptica en el efecto de la abolición narcótica de la transmisión sináptica.

Además, en neuronas autorritmicas (CHALAZONITIS, 1967), el Halothane reduce la frecuencia de descarga y la amplitud del potencial de acción.

Sobre la sinápsis neuromuscular (GISSEN y col., 1966) se ha visto que no altera el potencial de membrana postsináptico pero la respuesta a estímulos indirectos disminuye. Por otra parte se ha confirmado que disminuye la amplitud de los potenciales miniatura.

Estos resultados se interpretan como un efecto de desensibilización o estabilización de la membrana postsináptica, probablemente a través de cambios en la permeabilidad iónica.

#### ACCION SOBRE RECEPTORES

Se estudiaron los receptores cutáneos en respuesta al tacto y a la presión con pelos de prueba en gatos anestesiados previamente con pentobarbital (DE JONG y NACE, 1967) encontrándose que el Halothane, administrado en dosis anestésicas apenas influye en la frecuencia ni amplitud de disparo de estos receptores.

Sin embargo sobre las terminaciones sensoriales de fibras mielínicas receptoras a la distensión pulmonar o de baroreceptores carotídeos, (PAINIAL, 1964; BISCOE y MILLAR, 1963, 1964), el Halothane incluso a bajas concentraciones produce sensibilización sin estimulación de estos receptores. El efecto inicial es un aumento de la sensibilidad que va siendo mayor según se prolonga la exposición, llegando finalmente a una disminución de sensibilidad y posterior bloqueo de los receptores.

Al suprimir el anestésico la sensibilidad de la terminal gradualmente se recupera y vuelve a ser normal tras pasar por un máximo. En ningún caso se produce una estimulación del receptor sino una disminución del umbral. La sensibilización de estos receptores se confirma "in vivo" e "in vitro".

Se había sugerido como explicación que el anestésico favorecería el proceso de recuperación del receptor. Otra posibilidad es que la amplitud del potencial generador producida por un cierto estímulo natural pueda ser aumentada tras el anestésico, pero esto es poco probable puesto que el umbral del terminal no se modifica.

#### ACCION SOBRE CADENAS NEURONALES

El complejo proceso de transmisión de la información a través de cadenas neurales ha hecho que los neurofisiólogos diseñen diversas técnicas entre las cuales hoy día el análisis de los potenciales evocados es una de las más fructíferas. En esencia se basa en la aplicación de estí

mulos electricos o especificos en un area del sistema nervioso, analizandose el registro electrico obtenido en otro foco neuronal más o menos alejado. Este análisis se enriquece gracias a los datos anatómicos y funcionales de que se va disponiendo día a día por lo que se pueden establecer relaciones estímulo-respuesta tipificadas y por lo tanto compararlas con las obtenidas tras la variación de las condiciones experimentales, por ejemplo con la administración de un agente anestésico.

Las respuestas evocadas en el sistema somatosensorial han sido estudiadas por DAVIS y col., (1961) en el gato observandose que a concentraciones de 0.25 %, el Halothane ejerce escaso efecto en la actividad del núcleo ventroposterolateral del tálamo, el cual forma parte de la vía somatosensorial consciente conocida como sistema lemniscal, pero si tiene efecto significativo sobre la formación reticular mesencefálica periacueductal, consistente en depresión relacionada con la dosis de anestésico para concentraciones entre 0.25 y 2 %.

Estos hallazgos hicieron pensar que el estado de anestesia general se basaría en una importante depresión reversible del sistema activador de la formación reticular mesencefálica (MORI, 1968), permaneciendo relativamen-

te intactas las vías específicas del lemnisco medial. Esta mayor eficacia depresora del Halothane sobre la formación reticular mesencefálica que sobre los sistemas sensoriales ha sido demostrada no solo con el sistema somatosensorial sino también con el sistema auditivo y visual.

Así, SASA (1967) en cerebro aislado de gato ve que concentraciones entre el 1 y 3 % deprimen los potenciales evocados en la corteza auditiva antes de que se produzca inhibición en el colliculo inferior, y WINTERS (1967) también en el gato encuentra efectos depresores en las respuestas auditivas evocadas, no solo en la formación reticular mesencefálica, sino también en las vías clásicas auditivas, aunque de menor magnitud.

Los efectos depresores en las vías clásicas aferentes se hacen más evidentes reciclando respuestas evocadas, mejor que estudiando la amplitud o latencia de respuestas evocadas aisladas. Con esta técnica KITAHTA (1968) estudio las respuestas evocadas en corteza auditiva del gato estimulando con parejas de estímulos de igual intensidad y variando el intervalo, observando que tras la administración del anestésico, los periodos refractarios absoluto y rela

tivo se hacen más largos cuanto mayor es la concentración del Halothane.

En el hombre DOMINO y col. (1963) demuestran que con un nivel de anestesia quirúrgico no se elimina la respuesta cortical a la luz aun cuando la forma de las ondas se altera y su latencia aumenta.

Por otra parte a la entrada en la médula de la información sensorial MELZACK y WALL en 1965 propusieron un sistema en el asta dorsal que modularía la información sensorial haciendose un balance entre los impulsos de las fibras finas y gruesas y estableciendose lo que ellos llamaron "gate control" de la información basada en mecanismos presinápticos que controlaría la entrada de estímulos nocivos.

DE JONG y WAGMAN (1968) estudiando la actividad unitaria de neuronas de la lámina IV en rhesus descerebrados, observan en los animales anestesiados con Halothane una disminución gradual de la actividad espontanea cuando se profundiza la anestesia, una disminución de la respuesta de las neuronas del asta dorsal a la estimulación aferente,

un aumento del umbral a la estimulación cutánea y restricción en el tamaño del campo receptor y la desaparición de las respuestas repetitivas tras la estimulación de fibras C y fibras A.

Ultimamente HEAVNER (1975) comprobó que concentraciones del 2 % en monos descerebrados, suprime progresivamente la respuesta de neuronas de la lámina IV del asta dorsal de la médula espinal, ante estímulos específicos en la piel así como con estímulos eléctricos de nervios cutáneos.

Por el contrario apenas se afecta la función en estructuras más profundas en el asta dorsal que responden al movimiento de las articulaciones (HEAVNER 1975).

La depresión de actividad en la lámina IV comienza por una progresiva restricción de su campo cutáneo receptivo que, en general, evoluciona hacia su completa desaparición. También se ve un aumento inicial en el número de potenciales seguido de una progresiva disminución en la frecuencia de descarga tanto durante como al fi

nal de la estimulación de la piel, como hay un aumento inicial seguido de una disminución de la postdescarga evocada por la estimulación del nervio.

#### ACCION SOBRE EL ELECTROENCEFALOGRAMA

Por todo lo expuesto anteriormente era de esperar que el registro global de la actividad bioeléctrica cerebral se viera afectado de alguna manera bajo el efecto de este anestésico general y así ya RAVENTOS en 1956 describió el patrón electroencefalográfico en el conejo bajo anestesia con Halothane, que resultó ser en apariencia muy similar al provocado con la anestesia con eter, y al año siguiente GAIN y PALETZ (1957), describen en el hombre los siete niveles siguientes:

I) frecuencia rápida (ritmo beta) con ondas de bajo voltaje (15-20 Hz, 10-25 mV).

II) frecuencia rápida, actividad de muy bajo voltaje con superposición de ondas lentas, (ritmo theta de 3 a 6 Hz y 50 mV).

III) frecuencia lenta, ondas de alto voltaje (4 Hz, 50-100 mV).

IV) solo frecuencias lentas con ondas de alto voltaje (ritmo delta de 2 a 3 Hz y 100-300 mV.).

V) ondas de frecuencia baja (1 Hz, 100-200 mV).

VI) aparente supresión de actividad eléctrica. (0.3-0.5 Hz).

VII) completa ausencia de ondas.

Los autores plantean en este trabajo la posibilidad de que los patrones electroencefalográficos correspondientes a anestesia más profunda puedan haber sido influidos por depresión circulatoria y por lo tanto la perturbación progresiva de la función eléctrica cerebral no sea atribuible a una acción directa del anestésico sobre el sistema nervioso central.

Otros factores que pueden enmascarar la acción del anestésico sobre la actividad elec-

trica cerebral son la interferencia con otras drogas (barbitúricos, óxido nítrico) y los parámetros gasométricos arteriales derivados de las distintas técnicas ventilatorias, por lo que KITAHATA (1968) concluye que sería imposible establecer una absoluta correlación entre los patrones electroencefalográficos y la concentración de Halothane. Esto es de esperar, puesto que la actividad eléctrica cerebral está influenciada por un conjunto de factores que incluyen el estado ventilatorio, la depresión circulatoria, hipotermia, estado físico o enfermedad del paciente y el efecto de drogas adicionales. Por ejemplo, la hiperventilación se asocia con la aparición de ondas lentas que se hacen muy evidentes con niveles de presión parcial de  $\text{CO}_2$  en sangre arterial inferiores a 20 mm Hg. Por otra parte, la presión arterial a la cual aparecen cambios electroencefalográficos en el hombre es frecuentemente difícil de predecir y la mayor parte de los pacientes toleran presiones sistólicas de 60 mm Hg sin cambios, a condición de que la disminución de la presión arterial se haya desarrollado lentamente.

A este respecto BATTISTA (1971) confirma en el gato que los patrones electroencefalográficos obtenidos con una concentración determinada de anes

tésico no se afectan significativamente con la disminución considerable de la presión arterial, mientras que sufren variación rápidamente en cuanto se producen alteraciones en la  $p\text{CO}_2$  de la sangre arterial.

## C A P I T U L O V

EFFECTOS DEL HALOTHANE SOBRE EL SISTEMA RESPIRATORIO

El Halothane, al igual que otros potentes anestésicos, deprime la respiración y este efecto observado en la clínica humana ha sido objeto de análisis no solo en este campo sino mediante diseños experimentales en animales.

Con dosis pequeñas, es decir administrando concentraciones alveolares capaces de mantener un estado de anestesia poco profundo, apenas se observa afectación en el intercambio gaseoso alveolo-capilar, pero según se va profundizando el grado de anestesia se observa sistemáticamente una disminución en la amplitud de los movimien-

tos respiratorios que aparece asociada a una elevación en la frecuencia de estos. En estas condiciones como es de esperar y puesto que la fracción del volumen minuto respiratorio correspondiente a espacio muerto anatómico se ve automáticamente incrementada, esto tiene como consecuencia una elevación de los valores de presión parcial de  $\text{CO}_2$  en la sangre arterial ( $\text{PaCO}_2$ ), es decir, una retención de anhídrido carbónico (BURNAP y col., 1958; DEVINE y col., 1958; DEUTSCH y col., 1962; MUNSON y col., 1966).

En principio cabría pensar que esta depresión respiratoria podría venir dada por una disminución general de la actividad cerebral debida al anestésico a la que podría añadirse una acción específica depresora sobre los mecanismos de regulación nerviosa de la respiración.

Ademas se ha podido comprobar que se asocia un efecto mediante el cual durante la anestesia con este fármaco, se produce una elevación significativa del dintel de  $\text{Pa CO}_2$  para el cual se desencadena la respiración espontanea. Asi, FINK y col, (1961 y 1962) ven que con respiración espontanea a concentraciones de Halothane entre 1 y 1.5 %, la  $\text{Pa CO}_2$  alcanza valores medios de 47 mm Hg. y si cd

estas circunstancias hacemos descender estas cifras a 40 mm Hg. se produce como consecuencia apnea. Variaciones comparables se observan cuando el Halothane es administrado a concentraciones entre el 2 y 2.5 % pasando la Pa CO<sub>2</sub> a 54 mm Hg. y quedando el dintel de apnea a 47 mm Hg. Así pues, se elimina parte de la regulación química de la respiración.

En el hombre, la frecuencia respiratoria aumenta de 16 a 36 ciclos por minuto a concentraciones alveolares de 1.88 % de Halothane. El volumen corriente disminuye progresivamente de 425 a 93 ml. y en consecuencia la Pa CO<sub>2</sub> pasa de 35.5 a 74.3 mm Hg. Además, la respuesta respiratoria a la inhalación de CO<sub>2</sub> medida a través de la pendiente de la curva estímulo-respuesta, también disminuye hasta alcanzar solamente un 6 % de los valores control de respuesta (BRANDSTATER y col, 1965; MUNSON y col, 1966).

El aumento que experimenta la frecuencia respiratoria no parece sencillo de explicar. CESSI y col., 1963 y COLERIDGE y col., 1968, basados en sus hallazgos en animales sugieren que el Halothane provoca la taquipnea a través de una acción sensibilizante sobre receptores a la disten-

si3n pulmonar, pero en contra de esta hip3tesis NGAI y col. (1965) esgrimen el hecho de que esta taquipnea persiste durante la anestesia profunda con Halothae apesar de haber procedido previamente a la secci3n bilateral de los nervios vagos y por a1adidura PASKIN y col (1968) demuestran que el reflejo de Hering-Breuer no es operativo en el hombre dado que la insuflaci3n pulmonar no tiene como consecuencia en 3ste una inhibici3n de la respiraci3n.

Durante la anestesia con Halothane pueden fallar mecanismos compensatorios contra los disturbios de la homeostasis del  $CO_2$ , la hip3xia y la mecánica respiratoria. La  $Pa\ CO_2$  elevada y la disminuci3n de la respuesta ventilatoria a la inhalaci3n del  $CO_2$  evidencian que la anestesia perturba la funci3n primaria del sistema regulador.

Ademas PASKIN y col (1968), demuestran que la respuesta que se elabora en condiciones normales ante un aumento en la resistencia al flujo en las vias aereas, desaparece durante la anestesia. Asi, un sujeto anestesiado es incapaz de incrementar el esfuerzo inspiratorio y el volumen corriente ante un aumento de las resistencias y, sal

vo en el caso de anestesia muy superficial, habría que establecer ventilación asistida o controlada para asegurar un intercambio de gases adecuado.

Con frecuencia el establecimiento de una ventilación controlada conduce a un estado de hipocarbiamia más o menos acusado y por lo tanto, al finalizar el acto anestésico la recuperación de un adecuado ritmo respiratorio depende de diversos factores como son la profundidad de la anestesia, que determina como vimos anteriormente el dintel de sensibilidad de la  $P_a CO_2$ , y el nivel de esta que viene determinado por los parámetros ventilatorios anteriormente establecidos. La tasa de incremento de  $P_a CO_2$  durante la apnea tiene un promedio de 6 mm Hg./sg. (ALLEN y col., 1967) por lo que habrá que esforzarse en eliminar el Halothane del organismo, para hacer bajar el dintel de  $CO_2$ , antes de plantearse que el paciente inicie la recuperación de una respiración rítmica.

Por otra parte, parece que el Halothane no irrita el tracto respiratorio alto y además ejerce un efecto inhibitorio sobre el reflejo tusígeno. Así, la tos inducida por irritación en las vías aéreas queda considerablemente disminuida durante la anestesia con óxido nítrico, oxígeno

no y Halothane que con niveles equivalentes de anestesia con dietil eter, ciclopropano o thiopental asociado con oxido nitroso (HARRISON, 1962). La supresión de la tos es efectivamente una propiedad deseable durante la anestesia mantenida con intubación endotraqueal.

En cuanto a los efectos de este fármaco sobre el músculo liso traqueobronquial FLETCHER y col., demostraron en 1968 que relaja anillos traqueales de cobayo "in vitro". En el perro tambien se observa que produce una disminución en las resistencias pulmonares al flujo aereo y un aumento de la distensibilidad bronquial y de la complianza pulmonar (COLGAN, 1965; KLIDE y AVIADO, 1967). Estas propiedades permiten en la practica clinica aplicarlo con exito en casos de espasmo bronquial durante la anestesia (SNIDER y PAPPER, 1961). Sin embargo, BERGMAN (1969), contradice estas afirmaciones argumentando que los valores de la resistencia expiratoria pasiva en sujetos anestesiados con Halothane no presentan diferencias significativa con respecto a los obtenidos en individuos conscientes.

Durante cortocircuito cardiopulmonar, cuando los pulmones estan aislados funcionalmente de

la circulación sistémica, la administración del anestésico a través de esta circulación o por las vías aéreas, no modifica significativamente mecanismos pulmonares tales como la compliance dinámica, resistencia de las vías aéreas ni trabajo respiratorio (PATTERSON y col., 1968).

Los extractos de pulmón de conejo anestesiado con Halothane presentan valores mayores de tensión superficial que en los animales control (MOTOXAMA y col., 1969). Se sospecha por lo tanto que este anestésico puede deprimir la síntesis de surfactante pulmonar o su transporte aun cuando la repercusión clínica no está aun definida.

Parece que en el sujeto normal no hay cambios considerables del espacio muerto anatómico, pero NUNN (1964) y MARSHALL (1966) han determinado que durante la respiración espontánea se produce un aumento de un 33 % en la relación entre espacio muerto de ventilación y volumen corriente y este efecto es aun más marcado durante la respiración controlada (ASKROG y col., 1964).

Esto da origen a un efecto "shunt" derecha-izquierda que equivale en ocasiones a cortocircuitos del orden del 30 % del volumen minuto cardíaco, probable

mente causados por un desajuste entre la ventilación y la per  
fusión pulmonar (NUNN, 1964) y por lo tanto, entraña el riesgo  
de formación de atelectasias progresivas aun cuando en pacien-  
tes sin alteración previa cardio-respiratoria no parece que ten  
ga una importancia practica.

## C A P I T U L O VI

EFFECTOS DEL HALOTHANE SOBRE LA HEMODINAMICAEFFECTOS SOBRE LA PRESION ARTERIAL

Puesto que los valores de presión arterial son fáciles de obtener tanto experimental como clínicamente, disponemos de abundantes testimonios sobre los efectos que ejerce el Halothane sobre ella. Sin embargo, antes de extraer conclusiones debemos conocer las condiciones en las que se han hecho estas determinaciones ya que en muchos casos el estímulo quirúrgico , añadido a las eventuales condiciones cardiovasculares intercurrentes de los pacientes o la

asociación con otros fármacos, hacen que la interpretación y comparación de los datos sea difícil.

RAVENTOS (1956), es quien advirtió en primer lugar el efecto hipotensor del Halothane describiendolo en el perro , gato y conejo. Ya reseñó una estrecha dependencia entre los valores que adquiere la presión arterial y la concentración del vapor administrado, observando que este efecto es mayor durante el periodo de inducción coincidente con la administración de dosis altas, entre el 2 y 4 % y la caída de presión era máxima a los 30-40 minutos del comienzo de la anestesia.

BLACKMORE y col., (1960)

viendo los efectos del Halothane asociado unicamente a oxigeno en el perro no premedicado describen que la presión arterial sistólica experimenta un brusco descenso durante la inducción para concentraciones del 3 % y al pasar al 2 % los valores de presión se elevan para mantenerse constantes, aunque con menor amplitud que los preanestésicos. Manteniendo concentraciones del 1.5 % se observa nuevo establecimiento de una meseta y, por ultimo, la supresión total de la administración del fármaco permite una recuperación completa de las condiciones inicia-

les. Tambien en el perro PHILIPPART (1963) cuantifica la cada de presión arterial media en función de la concentración de anestésico aunque debemos tener en cuenta que estos animales estaban sometidos a manipulaciones quirúrgicas con el fin de determinar el flujo sanguíneo coronario.

La relación dosis efecto ha sido establecida por otros muchos autores entre los que cabe citar a NGAI y BOLME (1966), HAMILTON y col., (1966) y PRICE y PRICE (1966). SMITH y CORBASCIO (1966) lo hacen entre concentración de Halothane en sangre arterial y presión arterial, observando que el óxido nítrico no interfiere prácticamente esta relación.

Desde el punto de vista hemodinámico teórico cabe esperar que un factor de interferencia se derive de la técnica ventilatoria empleada en este tipo de experimentos, encontrándose resultados contradictorios. Así, DOBKIN y FEDORUK (1961) describen una disminución en la presión arterial media de 50 mm Hg. en perros que respiran 2 % de Halothane con ventilación espontánea mientras esta no es más que de 37 mm Hg. en animales con ventilación controlada.

Otros autores que han establecido esta relación en diversas condiciones experimentales en el perro son DOBKIN y col., (1962), GALINDO y BALDWIN (1963), REIN y col., (1963), MAHAFFEY y col., (1961), THEYE y SESSLER, (1967) y LI y col., (1968).

Los resultados obtenidos en el hombre difieren escasamente de los observados en otros mamíferos. JOHNSTONE (1956) en el primer informe clínico que se hace de este anestésico ya destaca el efecto hipotensor. En los primeros trabajos (SEVERINGHAUS y CULLEN, 1958: HUDON y col., 1957: STEPHEN y col., 1957) se sugiere que la profundidad de la anestesia contribuye al aumento de hipotensión arterial, demostrándose más tarde (CARSON y col., 1959: HANSEN y col., 1959) que también juega un papel importante en este aspecto la concentración usada para la inducción. Uno de los problemas con que se contaba en un principio era la imprecisión de los vaporizadores lo cual favorecía las intensas hipotensiones en la clínica.

Entre las primeras relaciones dosis efecto en humanos tenemos las de CHATAS y col. (1963) quienes refieren que el 8 % de los pacientes que reciben entre 0.2 y 1 % de concentración de Halothane experimentan hipoten-

siones del orden del 20 % desde los valores preanestésicos, y que esta proporción de pacientes se eleva a un 15 % si la concentración oscila entre 1.1 y 1.5 %.

En 603 casos de anestesia pediátrica en edades comprendidas entre recién nacido y 13 años, BREAKSTONE (1962) observa hipotensión de mediana intensidad sin morbilidad, aun cuando el estímulo quirúrgico puede haber influenciado los resultados.

Una de las causas de la hipotensión arterial que sistemáticamente refieren los diversos autores podría ser secundaria a una alteración de la frecuencia cardíaca puesto que MAZUZAN y col., (1962), en tres pacientes que mantenían frecuencia cardíaca constante como consecuencia de bloqueo aurículo ventricular o por marcapasos implantados, vieron que como consecuencia de la administración de concentraciones de Halothane entre 1 y 2 % no se producen alteraciones significativas de la presión arterial.

Como es de esperar, la mayor parte de los datos obtenidos de la clínica humana vienen condi

cionados por la posible interferencia con los efectos de otros fármacos asociados y así LUNDBORG y col. (1967) con cateterización cardíaca describen una disminución en la presión arterial de aproximadamente un 21 % a concentraciones entre 1 y 1.5 % de Halothane asociado a oxígeno con o sin óxido nítrico, estando premedicados con "cocktail lítico". SUMMERS y col. (1962) por otra parte ven en voluntarios humanos sanos disminuciones de unos 25 mm Hg. en la presión arterial sistólica habiéndose utilizado como inductor de la anestesia thiopental. ELLIOT y col., (1968) también en voluntarios sanos tras la inducción con thiopental y succinilcolina y manteniendo ventilación espontánea ven caídas de un 28 % en los valores de presión arterial media al cabo de 25 minutos de inhalación de Halothane al 2 % en oxígeno.

Quizas los experimentos en el hombre que están menos interferidos por otros medicamentos son los de DEUTSCH y col. (1962) y BAHLMAN y col. (1972) quienes llevan a cabo toda la anestesia con oxígeno y Halothane, manteniendo ventilación espontánea y observando disminución de un 28 % en la presión arterial media al cabo de 30 a 60 minutos del establecimiento de esta.

#### EFECTOS SOBRE LA FRECUENCIA CARDIACA

Las variaciones que ejerce el Halothane sobre la frecuencia cardiaca no son tan constantes como las observadas sobre la presión arterial o sobre el volumen minuto.

Parece ser que uno de los factores que condicionan este comportamiento irregular es precisamente el valor inicial del que se parte al comienzo de la administración del anestésico.

En gran variedad de mamíferos (monos, perros, gatos, conejos), RAVENTOS (1956) observa sistemáticamente una disminución en la frecuencia cardiaca muy espectacular durante la fase de inducción de la anestesia que al cabo de un tiempo va tendiendo a recuperar sus valores iniciales. Por otra parte, no encuentra alteraciones electrocardiográficas significativas, reseñando únicamente una disminución en el voltaje de los complejos QRS y solo en el caso de administrar adrenalina ve algun caso de taquicardia ventricular que, en ocasiones, evoluciona a fibrilación.

Sin embargo con preparaciones de corazon pulmon de perros BURN y col. (1957) describen que concentraciones entre el 1 y 2 % de Halothae ejercen poco efecto sobre el ritmo del marcapaso cardiaco y mientras al 1 % se origina un incremento de 150 a 160 latidos por minuto, al 2 % la frecuencia cardiaca pasa a ser de 148 latidos por minuto.

En el perro intacto por otra parte, observan BLACKMORE y col. (1960) que tras la inducción con Halothane al 2 % en oxigeno, la frecuencia cardiaca experimenta una disminuci3n que se estabiliza en forma de meseta y al pasar a administrar concentraciones de 1.5 % apenas se experimenta variaci3n, permitiendo la supresi3n del anest3sico una rapida recuperaci3n de los valores preanest3sicos. Las unicas alteraciones electrocardiogr3ficas que refieren estos autores son arritmia sinusal e inversi3n de la onda T en algunos casos, que revierte rapidamente al disminuir la concentraci3n al 1.5%.

NGAI y BOLME (1966) describen en el perro una caida de frecuencia cardiaca al administrar Halothane con oxigeno, de 126 a 90 latidos por minuto, y HAMILTON y col. (1966) encuentran menor cambio en perros previamente anestesiados con thiopental y succinilcolina.

Mas sorprendentes son los hallazgos de SMITH y CORBASCIO (1966) que tambien en perros inducidos con thiopental y ventilados con Halothane y oxigeno, con o sin oxido nitroso, describen una respuesta bifasica en la que la frecuencia cardiaca aumenta a bajas concentraciones de anes-tésico experimentando un significativo descenso segun se va au-mentando la concentración.

En otras condiciones experi-mentales, perros anestesiados con cloralosa, REIN y col. (1963) partiendo de valores iniciales de frecuencia cardiaca de 167 latidos por minuto ven que a concentraciones de Halothane de 0.5, 1, 1.5 y 2 % corresponden frecuencias de 161, 148, 140 y 134.

Contradictorios resultan nue-vamente los experimentos referidos por THEYE y SESSLER (1967) en la misma especie animal, puesto que al pasar de 0.8 a 2.5 %, la frecuencia cardiaca experimenta un aumento desde 95 a 119 latidos por minuto.

PURCHASE (1966) en gatos no premedicados inducidos con thiopental y succinilcolina o direc

tamente con oxígeno y Halothane describen que a altas concentraciones de este, se produce con frecuencia disociación aurículo ventricular con bloqueo anterógrado incompleto y retrógrado completo o ritmo nodal y con niveles ligeros de anestesia aparecen extrasístoles multifocales sobre todo cuando se asocia hipercarbia. Estos autores consideran que el anestésico ejerce una acción directa sobre la conducción intracardiaca y la causa de los extrasístoles piensan que puede ser secundaria a una descarga simpática, dado el ligero grado de anestesia con el que coincide. Por otra parte, en corazón aislado de gato observan que el Halothane desencadena sistemáticamente ritmo nodal.

En 1962 FLACKE y ALPR sistematizan los efectos sobre la frecuencia cardiaca de la preparación corazón pulmon del perro según los siguientes datos.

CONCENTRACION DE HALOTHANE	DISMINUCION DE LA FREC. CARDIACA	
	INDUCCION	A LOS 20'
0.25 %	5 %	5 %
0.50 %	7 %	10 %
1.00 %	12 %	17 %
1.50 %	17 %	33 %

Segun estos autores los valores no se afectan tras la administración de atropina ni en preparaciones procedentes de animales reserpinizados. Incluso partiendo de valores elevados de la frecuencia cardiaca mediante la administración de norepinefrina, al suministrar Halothane se observa sistematicamente una disminución de ella. Solo tras dosis muy altas de norepinefrina el anestésico origina sobre la frecuencia cardiaca un efecto bifásico con elevación inicial seguida de una caída significativa. La interpretación que dan a estos hallazgos es que el anestésico ejerce una acción directa sobre el marcapaso ya que el efecto bradicardizante no se modifica ni con la administración de atropina ni con la preparación de corazón denervado crónicamente. Asimismo suponen que en el animal intacto este efecto puede ser enmascarado por reflejos compensadores.

En los primeros trabajos en humanos (JOHNSTONE, 1956; BRYCE-SMITH, 1956) ya se describe el efecto enlentecedor sobre la frecuencia cardiaca pero no muy acusado probablemente por que la atropina usada como premedicación ejerce un efecto antagónico eficaz al menos parcialmente y ademas, segun se ha ido mejorando la precisión en los vaporizadores se hace cada vez menos frecuente la administra-

ción de altas concentraciones durante el periodo de inducción.

JOHNSTONE (1956) refiere que cuando la presión arterial experimenta un descenso, va asociado invariablemente con una disminución en la frecuencia cardíaca, la cual puede alcanzar valores de 45 l./min. En escasas ocasiones ve arritmias aurículo ventriculares que atribuye a de presión de la actividad simpática y que desaparecen rápidamente tras la administración de 0.5 mg. de atropina. También observa una tendencia al aumento en la frecuencia cardíaca a lo largo de anestias de gran duración. La aparición de extrasístoles solo se ve en sujetos insuficientemente ventilados.

Similares son los hallazgos de BRYCE-SMITH y col. (1956) que describen bradicardias entre 60 y 70 l./min., que ceden con atropina, pero no se asocian específicamente con caídas de la presión arterial. Por otra parte las únicas alteraciones del ritmo observadas son extrasístoles coincidiendo con estímulos de cierta envergadura tales como intubación traqueal, en pacientes a los cuales se ha anestesiado muy superficialmente. Administrando adrenalina describen un ligero aumento de la frecuencia cardíaca sin ningún otro hallazgo.

JOHNSTONE (1961) revisando los primeros cinco años de experiencia de este medicamento llega a la conclusión de que el efecto bradicardizante no se puede afirmar que solo sea debido a un mecanismo depresor simpático o a un efecto de irritación vagal, puesto que la disminución de frecuencia cardíaca originada por elevadas concentraciones de Halothane, no cede con la administración de atropina. Además, recoge abundantes testimonios de arritmias inducidas por la administración de catecolaminas.

A continuación vamos a referir la experiencia de varios autores que tienen en común en cuanto a la metodología el haber dispuesto de voluntarios sanos a los cuales solo se administraba Halothane con oxígeno. En estas condiciones DETSCH y col. (1962) no observan alteraciones en la frecuencia cardíaca durante la inducción y, a lo largo de anestésias prolongadas incluso experimenta una ligera elevación. Solo observan bradicardia cuando durante la administración del anestésico se produce una disminución muy marcada de la presión arterial y en este caso fácilmente se recuperan los valores iniciales de frecuencia cardíaca mediante la administración de atropina. EGER y col. (1970) no observan alteraciones en la frecuencia cardíaca, solo refiriéndose a ciertas arritmias

de significación más patológica como son ritmo nodal, disociación aurículo ventricular y extrasístoles ventriculares, estos últimos coincidentes con la administración de succinilcolina. BAHLMAN y col. (1972) refieren por el contrario un aumento en la frecuencia cardiaca que se va haciendo progresivo a lo largo del tiempo.

KATZ y col. (1962) compararon los efectos sobre el ritmo cardiaco en dos grupos de 100 pacientes anestesiados con Halothane a uno de los cuales administraban además adrenalina. La técnica anestésica en todos ellos era similar: inducción con thiopental, succinilcolina y Halothane al 3 % con oxido nitroso y oxígeno, y manteniendo a concentraciones entre 0.5 y 1 %. La incidencia de arritmias es del 6 % en los pacientes anestesiados y del 7 % en la población en la que además se administraba adrenalina, entre los cuales no se da ningún caso de taquicardia ventricular ni fibrilación. Argumentan estos autores que los brillantes resultados obtenidos en estas series vienen determinados por la correcta pauta de ventilación pulmonar, estableciendo eventualmente ventilación controlada en los casos de hipercarbia.

Se piensa que el mecanismo por el que el Halothane disminuye, en la mayor parte de los casos, la frecuencia cardiaca es al menos en parte por un incremento de la actividad vagal relativa o absoluta en función del grado de depresión de la actividad nerviosa simpática, (BLACK, 1965), que asociadas a la acción directa sobre el marcapaso cardiaco demostrado por FLACKE y ALPER (1962) y otros autores hacen que se desencadene un ritmo de frecuencia significativamente menor de los valores basales.

#### EFFECTOS SOBRE EL VOLUMEN MINUTO CARDIACO

El efecto de la anestesia con Halothane sobre el volumen minuto cardiaco (VMC) ha sido estudiado en preparación corazón-pulmon, animales intactos y en el hombre.

BURN y col. (1957) observan que causa una disminución en el VMC en preparación corazón-pulmon del perro de un 70 % referido al efecto ocasionado sobre este tipo de preparación con el cloroformo. FLACKE y ALPER (1962) con la misma técnica refieren que con concentraciones del 1 % se reduce la contractibilidad ventricular lo cual evi-

dentamente da lugar a una disminución del VMC asociado a un aumento de la presión auricular.

En el perro intacto ETSTEN y LI (1960) y STIRLING y col. (1960) establecen una relación dosis efecto en función de la concentración administrada, según la cual las dosis pequeñas no llegan a perturbar significativamente el valor inicial de VMC. Por su parte, SAITO y col. (1965, 1966) determinan que en el perro concentraciones del 2 % conllevan una disminución del VMC de un 25 % a condición de que el experimento se lleve a cabo con ventilación espontánea, mientras que concentraciones similares en animales sometidos a ventilación asistida no origina alteraciones del VMC con respecto a los valores control.

Otros autores han establecido relaciones dosis efecto en el perro y así THEYE y SESSLER (1967) describen una disminución del 58 % en el VMC al pasar de una concentración de 0.8 a 2.5 %, o bien disminución del 30 al 60 % al pasar de concentraciones de anestésico del 0.8 al 3.2 %. DOBKIN y col. (1962) expresan directamente los valores de VMC obtenidos, determinando un cambio de 3.17 a 1.95

litros por minuto.

Otro procedimiento de abordar el problema fue utilizado por SMITH y CORBASCIO (1966) quienes en perros a los que se inducía la anestesia con thio-pental y eran inmovilizados con succinilcolina, expresaron la relación entre la concentración de Halothane en sangre y el VMC, observando una disminución exponencial de los valores de este parámetro tanto si la administración del anestésico se hacía con oxígeno como si se añadía óxido nítrico a la mezcla de gases inspirados. Así, para niveles en sangre de 24 mg/100 ml. equivalentes a concentraciones alveolares de aproximadamente 1.32 %, se experimenta un descenso en el VMC que oscila entre el 35 y 40 %.

Son más abundantes los datos aportados por la clínica teniendo como contrapartida la dificultad en determinar los efectos propios del anestésico que nos ocupa, de otros factores quirúrgicos o farmacológicos que incidan en el sujeto de experimentación y así, TUOHY y THEYE (1964) que determinan que al cabo de 6 horas de administración de concentraciones entre 0.5 y 1 % de Halothane originan una caída del VMC desde 1.96 a 1.82 l./min., no pueden

descartar que los abundantes fármacos asimismo administrados, el establecimiento de ventilación controlada, el traumatismo quirúrgico y las pérdidas hemáticas no repuestas, participe en alguna medida interfiriendo los resultados obtenidos. La misma crítica se podría objetar a LUNDBORG y col. (1967) quienes observan disminución en un 16 % del VMC en pacientes sometidos a cateterización de las cavidades cardiacas. Testimonios similares aportan SEVERINGHAUS y CULLEN (1958), PAYNE y col. (1959), KUBOTA y VANDAM (1962), YOSHIDA y col. (1965) , así como Mc GREGOR y col. (1958) en anestesia clínica padiátrica.

Más orientadores son los datos aportados por WALKER y col. (1962) en torno al índice cardiaco que pasa de 2.65 a 2.43 l./min./m<sup>2</sup> en cinco voluntarios con ventilación espontánea a concentraciones de Halothane de 1.5 % o de VIRTUE y col. (1962) en diez voluntarios en los que obtienen datos contradictorios manteniendolos anestesiados con Halothane con una profundidad grado IV del electroencefalograma.

Cabe citar por último los

resultados obtenidos ya en 1958 por WYANT y col. , tambien en voluntarios a los que se administraba el anestésico a concentraciones tan altas como permitiera su seguridad hemodinámica determinando que experimenta una caída en el VMC de un 40 % desde los valores iniciales asociada al máximo de hipotensión arterial, obtenido el cual, se mantenía en forma de meseta.

### REFLEJOS PRESORRECEPTORES

Los receptores de estos reflejos están localizados por una parte en la región del seno carotídeo, en la bifurcación de la arteria carótida a nivel del cuello, estando el otro grupo constituido por los receptores aórticos que se encuentran en el cayado de la aorta y en el origen de las arterias subclavias.

El receptor modifica su frecuencia de descarga en relación directa con las variaciones de la presión arterial. Los impulsos generados en los receptores del seno carotídeo circulan por fibras del nervio de Hering (nervio del seno carotídeo) que se une al glossofaríngeo, mientras la información aferente que procede de los receptores de la región del arco aórtico, discurre por fibras sensoriales que van a formar parte del nervio vago.

Con presiones arteriales normales, algunas unidades receptoras son activas y cuando aumenta la presión generan impulsos a mayor frecuencia y otros recepto-

res hasta el momento silentes, comienzan a disparar. Este reclutamiento de receptores así como el aumento de la frecuencia unitaria continúa mientras persista el incremento de presión. Por el contrario si la presión disminuye, la frecuencia de impulsos de los receptores activos decrece e incluso algunos de ellos dejan de descargar.

Las fibras aferentes ingresan en el sistema nervioso central por el nervio glossofaríngeo y por el vago respectivamente y se dirigen al "centro vasomotor", al "centro cardiaco" o a ambos a nivel de la "medulla oblongata". Aquí, a través de uno o varios relevos sinápticos, se modifica la descarga de los nervios efectores del sistema nervioso simpático y de las ramas vagales del parasimpático.

Las conexiones reflejas hacen que cuando la presión arterial aumenta y por lo tanto aumenta la frecuencia de disparo de los presorreceptores, disminuya la actividad del sistema nervioso simpático y aumente la de las fibras vagales.

Parece ser que hay una descarga tónica condicionada por el sistema nervioso central tanto

de la actividad simpática como de la parasimpática. En el caso de que el sistema nervioso simpático disminuya su actividad en las fibras que van al corazón, la consecuencia será una tendencia a la disminución de la presión arterial a través de una disminución de la frecuencia cardíaca. Asimismo, la disminución de la actividad en las fibras que inervan los vasos periféricos, hace que aumente el calibre de estos y como consecuencia se produzca una disminución en la presión arterial a través de una disminución en la resistencia periférica.

Por otra parte la disminución de la actividad simpática producirá a nivel del corazón una disminución de la fuerza de contracción.

El aumento de la presión arterial origina reflejamente un aumento de la descarga vagal lo cual da lugar a una disminución en la frecuencia cardíaca sinérgicamente con una disminución de la actividad simpática. También puede disminuir la fuerza de contracción cardíaca.

Cuando la presión arterial

disminuye, la actividad de las fibras aferentes disminuye. Es to produce un aumento reflejo de la actividad simpática junto con una disminución de la actividad vagal. El incremento de la actividad simpática tiende a que la frecuencia cardíaca, la fuerza de contracción y el grado de constricción de los vasos periféricos se vean incrementados, y además, la disminución de la actividad vagal participa al aumento de la frecuencia cardíaca.

En cuanto a las características de los presorreceptores, su respuesta puede ser dividida en dos componentes principales:

1) Respuesta estática: el receptor necesita de un nivel de presión umbral para iniciar su actividad que es aproximadamente de 30 mm Hg. A esta presión se obtienen frecuencias de descarga mínimas del orden de 20 impulsos/sg. Según la presión media se va elevando sobre el umbral, la frecuencia va incrementándose rápidamente hasta que a niveles de 220 mm Hg. se llega a un máximo de frecuencia para cada fibra. La región receptora contiene fibras de diversos tamaños, umbrales y sensibilidades. LANDSGREN (1952) encuentra que las fibras prácticamente tienen las mismas características

sean finas o gruesas, siendo estas mejor estudiadas por ser más abordables.

2) Respuesta fasica: el latido cardíaco hace que se produzcan cambios fasicos en la presión arterial. Experimentalmente se remeda esta modalidad de estímulo para los presorreceptores con sistemas hidráulicos con ondas sinusoidales o cuadradas. Ante un estímulo fasico, el receptor dispara más rapidamente cuando la presión aumenta y cuando el ritmo de cambio de la presión es mayor. Cuando la tasa de variación de la presión se hace negativa, por ejemplo cuando baja la presión, frecuentemente el receptor deja de disparar incluso estando el nivel de presión por encima del umbral. El receptor por lo tanto se comporta como un sensor del nivel de presión media, pero ademas, al igual que otros mecanorreceptores es sensible a la velocidad de cambio de la presión.

Una de las posibilidades que se podrian plantear para justificar el efecto depresor sobre el sistema cardiovascular del Halothane , seria que este perturba los reflejos presores y asi, MILLAR y BISCOE en 1963 estudiaron los efectos de este anestésico sobre una preparación

del seno carotideo de perros y cabras analizando el comportamiento electrofisiológico de fibras aisladas del nervio del seno. Estudiando las respuestas tónica y fásica tras estímulos en forma de escalón, encontraron aumentos significativos en la frecuencia de descarga sobre los valores control de los receptores que se establecía con poca latencia desde el comienzo de la administración del anestésico a concentraciones entre el 1 y 3 % y esta situación se mantenía hasta tanto no se suprimiese la administración del fármaco.

Animados por estos resultados al año siguiente publican otro trabajo (BISCOE y MILLAR, 1964), con unas condiciones experimentales similares corroborando sus hallazgos en otras especies animales. Así, ven que sistemáticamente hay un acortamiento entre los intervalos tanto en la respuesta fásica como en la tónica y que la administración continuada del anestésico origina una sensibilización progresiva alcanzándose en ocasiones en la fase dinámica frecuencias de hasta 500 Hz. Deducen que este aumento de descarga puede jugar pues un papel de importancia en la rápida depresión cardiovascular que se observa en la fase de inducción de la anestesia.

Sin embargo AARS y HAUGE (1972) analizan la actividad global del nervio aórtico en

gatos y conejos intactos anestesiados asimismo con Halothane y encuentran que esta no se modifica y en ocasiones incluso disminuye, a concentraciones de 1.5 a 2.5 % de anestésico inhalado.

La discrepancia entre estos resultados y los de BISCOE y MILLAR pueden deberse a diferencias entre los receptores de las dos regiones aunque parece más probable que este basada en las distintas técnicas de registro ya que la actividad en el nervio completo esta dominada por la de las fibras A mielínicas y posiblemente la de las C, amielínicas, no se detecta con esta técnica. De todas formas BISCOE y MILLAR no distinguen los dos tipos de fibras por lo que es probable que tengan registros de las de tipo A.

PRICE y PRICE (1962) comprobaron los efectos relajantes del Halothane sobre el musculo liso y esto podría hacer que la aorta se dilatase y alterase indirectamente las condiciones mecánicas del receptor, pero aun cuando esto ha sido comprobado "in vitro" AARS y HAUGE descartan este efecto "in vivo" puesto que no detectan variaciones del diametro aortico en sus experimentos.

CIRCUITOS ESPECIALESCIRCULACION CEREBRAL

A excepción de los primeros trabajos de Mc DOWALL y col. (1963), el resto de los experimentos en perros parecen coincidir en que el Halothane dilata los vasos cerebrales. Este efecto esta relacionado con la dosis (concentración) administrada. Ya PIERCE (1962) describe una acción directa sobre los vasos cerebrales asi como la abolición de la autorregulación de la circulación cerebral en cuanto a los requerimientos de oxigeno, en contraposición con los efectos del thiopental el cual reduce el flujo sanguineo y el metabolismo cerebral, aumentando la resistencia vascular.

En el trabajo de THEYE y MICHENFELDER (1968) se procede a la determinación del flujo de sangre del seno sagital comprobándose que desde un valor inicial de 59.2 ml/100 gr./min. se pasa a 59.2 y 70.0 ml/100 gr./min. durante anestesia ligera y profunda con Halothane respectivamente. La presión parcial del anestésico en la

sangre del seno venoso longitudinal pasa de 2.8 a 5.7 Torr durante la anestesia ligera y de 6.6 a 9.4 Torr en la anestesia profunda. Por otra parte, la resistencia vascular cerebral experimenta una disminución de 66% y 37% respectivamente. El aumento en el flujo origina asimismo una disminución en la diferencia arteriovenosa de oxígeno que se corresponde con un aumento en la tensión venosa de oxígeno desde 27.8 (valor inicial) a 33.3 y 37.5 Torr. Las condiciones experimentales mantienen  $p\text{CO}_2$  y temperatura corporal constantes. Mc DOWALL (1967) afirma que el Halothane al 2% produce un aumento en el flujo de sangre a través de la corteza cerebral en el perro y a concentraciones del 4% apesar de producirse una importante disminución de la presión arterial, persiste practicamente similar a los valores control el flujo cerebral, gracias a la importante vasodilatación establecida.

Tambien en el hombre se ha descrito el efecto vasodilatador cerebral de este fármaco (WOLLMAN y col. 1964; CHRISTENSEN y col. 1967) determinandose un aumento del flujo cerebral de un 27% asociado a una caída en la resistencia vascular de este territorio de un 26%. Sin embargo la reactividad de los vasos cerebrales a las

fluctuaciones de la  $paCO_2$  se mantiene y así, apesar de administrar concentraciones de Halothane del 1%, ante niveles de carbónico en sangre arterial de 23 Torr, el flujo cerebral experimenta una disminución de 51 a 23 ml/100gr./min. junto con un aumento de resistencia vascular cerebral desde 1.1 a 2.6 mmHg/ml/100gr./min. (WOLLMAN y col. 1964) Asimismo la hipercarbia aumenta en flujo cerebral (CHRISTENSEN y col.1967).

Por otra parte en el perro como en el hombre, el Halothane disminuye el metabolismo cerebral en un 15% para COHEN (1964) el cual lo considero secundario a una disminución de la temperatura corporal, pero posteriores trabajos de Mc HENRY y col.(1965) y CHRISTENSEN y col. (1967) confirman este efecto en condiciones de temperatura corporal constante. Segun parece, el grado de depresión del metabolismo cerebral esta relacionado con el grado de profundidad de la anestesia. (Mc DOWALL, 1967; THEYE y MICHEMFELDER, 1968).

El aumento del flujo cerebral, junto con la disminución en el consumo de oxígeno han sido considerados factores aprovechables en la clinica, en

el caso de pacientes en los que se haya establecido un compromiso en la perfusión cerebral, como por ejemplo en los casos de estenosis carotídea (CHRISTENSEN y col. 1967).

Por otra parte el Halothane produce un aumento significativo de la presión intracraneal que en principio se considero secundario al aumento de la presión venosa sistémica (MARX y col. 1962), y que JENNETT y col. (1969) demuestran motivado por el aumento de volumen sanguíneo intracraneal y que desde un punto de vista práctico puede atenuarse al menos parcialmente mediante hipocarbía por hiperventilación. En todo caso este aumento sobre la presión intracraneal ha de tenerse en cuenta en pacientes que padezcan procesos expansivos.

#### CIRCULACION PULMONAR

El perros sometidos a tasa de llenado cardiaco constante STARLING y col.(1960) observaron como la administración de Halothane al 2% durante 30 minutos da lugar a un aumento de la presión en la arterial pul

monar de 20 a 30 mmHg. Pese a que la presión en la aurícula derecha, y probablemente la de la izquierda, experimentan elevaciones similares, algunos aumentos de la presión de la arterial pulmonar pueden ser reflejo de la experimentada en la aurícula izquierda.

El 6 sujetos sanos no premedicados, inducidos con thiamilal y mantenidos con Halothane WYANT y col. (1958) midieron la presión en la arteria pulmonar comprobando que tanto esta como la resistencia vascular persisten estables apesar de alcanzarse valores extremadamente bajos en la presión sistémica.

#### CIRCULACION CORONARIA

En el corazón aislado de conejo LONG y PITTINGER (1958) observaron que el Halothane produce un aumento del flujo sanguíneo coronario, efecto que interpretan como debido a acción directa favorable de este anestésico sobre el músculo liso coronario.

También se ha visto en el

corazón aislado de gato un aumento transitorio del flujo coronario con una duración de 20 a 30 minutos originado por el Halothane para una presión de perfusión constante de 40 mmHg. (PURCHASE, 1966).

En la preparación corazón-pulmón del perro diversos autores confirman un aumento del flujo coronario cuando el trabajo cardiaco permanece constante. (PHILIPPART, 1963; FLACKE y col., 1963; SAITO, 1965; SAITO y col. 1966; MERN y ROSENBLUM, 1967; ALPER y col., 1967).

Sin embargo, usando flujómetros electromagnéticos BAGWELL (1965) ha observado una disminución del flujo coronario durante la anestesia con Halothane asociandose este efecto a hipotensión arterial.

Por otra parte MERIN y ROSENBLUM (1967) asi como GOLDBERG (1968) comprueban una disminución del flujo coronario asociada a una disminución del consumo cardiaco de oxigeno, fenomeno que ha sido corroborado por WOLFF y col.(1972), MERIN y col.(1976) y DOMENECH y col.(1977).

Sin embargo basado en el estudio de exceso de lactatos BAGWELL (1965) ha sugerido que

aun cuando el flujo coronario se ve disminuido, es adecuado para las necesidades miocárdicas.

THEYE (1967) mide el consumo de oxígeno miocárdico por minuto en perros y ve que cuando pasa de concentraciones del 0.1 al 0.9% éste disminuye en un 5%. Esta disminución está relacionada directamente con el grado de disminución del volumen minuto cardíaco y de la presión arterial y se considera que representa un efecto depresor indirecto.

MERIN (1969) analizó en el corazón del perro "in situ" el consumo de oxígeno, ingreso de substrato así como el flujo de sangre miocárdico, viendo como tanto el flujo de sangre miocárdico, como el ingreso de oxígeno y el trabajo de eyección del ventrículo izquierdo disminuyen significativamente cuando se profundiza la anestesia con Halothane. No se observa evidencia de hipoxia miocárdica pasando el exceso de lactatos de positivo en los controles a negativo en el estado de depresión. Durante esta fase el ingreso de glucosa es muy bajo demostrándose un dintel muy elevado a la glucosa por parte del miocardio. Las conclusiones a las que llega son que la anestesia profunda con Halothane

no conlleva efectos deletereos en el corazón propiamente dicho.

En un intento de analizar el aparente bloqueo de ingreso de glucosa en el miocardio originado por el Halothane, MERIN (1970) origino hiperglucemias en numerosas series de perros comprobando que para glucemias entre 150 y 450 mg./100 ml., el ingreso de glucosa es pequeño a diversos niveles de profundidad de anestesia con este farmaco. La relación causa efecto entre este fenómeno y la depresión miocárdica vista con el Halothane aun no esta establecida.

#### CIRCULACION RENAL

El riñón tiene capacidad para mantener un flujo sanguíneo constante a lo largo de un amplio margen de presiones. Este fenomeno se conoce como autorregulación.

La anestesia general suele asociarse a una disminución en el flujo sanguíneo renal tanto

para presiones sistémicas disminuidas como normales e incluso elevadas. (BLACKMORE, 1960; DEUTCH y col., 1966; DEUTCH y PIERCE, 1967; DEUTCH y col., 1969).

Sin embargo en riñones de perros aislados y perfundidos con presiones del orden de 75 a 125 mmHg. BASTRON y col. (1977) han comprobado que el Halothane a concentraciones del 0.9% no modifica la autorregulación renal. Resultados equivalentes a los obtenidos por WESTERMARK y WAHLIN (1969) en el gato intacto. De todas formas debemos cuestionar estos últimos resultados dadas las condiciones experimentales, puesto que concentraciones del 0.9% de Halothane no afectan generalmente la hemodinámica de forma significativa.

## C A P I T U L O   V I I

E F E C T O S   D E L   H A L O T H A N E   S O B R E   O T R O S   O R G A N O SH I G A D O

Los posibles efectos del Halothane sobre el hígado fueron ya examinados por RAVENTOS en 1956, antes de iniciarse el estudio clínico. Ya se vio que en varias especies animales la exposición aguda o crónica a dosis anestésicas produce cambios significativos no solo funcionales sino morfológicos en este órgano. A comienzos de la década de los 60 abundantes testimonios confirman desde el punto de vista clínico que este anestésico puede suponer una agresión hepática que se manifiesta en el postoperatorio más o menos inmediato.

Estos últimos años la literatura se ve incrementada por abundantes trabajos toxicológicos, epidemiológicos y estudios prospectivos en pacientes quirúrgicos entre los que destacan los informes de BUNKER y col. (1969) y LITTLE (1968).

En opinión de este último autor, las anomalías en la función hepática del hombre son de menor entidad y de carácter transitorio en comparación con las observadas en los animales de experimentación y consisten en cambios en la colinesterasa sérica, esterificación del colesterol, fosfatasa alcalina, bilirrubina sérica y actividad enzimática del suero, transaminasa glutámico-oxalacético, transaminasa glutámico-pirúvico y ornitina carbamiltransferasa.

Sin embargo, se pueden encontrar grados similares de disfunción en pacientes anestesiados con otros agentes tales como el éter dietílico, ciclopropano y óxido nítrico. Quizás por ello si se revisan series pequeñas de pacientes no es fácil demostrar que el Halothane tenga un efecto tóxico específico sobre la función hepática. Además, otros factores tales como el stress de la anestesia

general y el traumatismo quirúrgico pueden contribuir al deterioro de la función hepática.

Se han eliminado estos factores intercurrentes mediante la preparación de hígado perfundido por sangre equilibrada con concentraciones del 3 al 6% de Halothane (MIDDLETON, 1966), viéndose depresión de la función hepática, disminución en el consumo de oxígeno y de la excrección de sulfo-bromoftaleína mientras la actividad sérica del enzima transaminasa glutámico oxalacético aumenta.

Se ha especulado que la hipotensión arterial y la hipercarbia durante la anestesia con Halothane pueden contribuir a la disfunción transitoria del hígado, confirmado por MORRIS y FELDMAN (1963) quienes postulan que el mecanismo sería por un compromiso en la perfusión hepática por vasoconstricción esplácnica secundaria a la retención de CO<sub>2</sub>.

Desde el punto de vista morfológico (MIDDLETON y col, 1966) han observado en varias especies, que el Halothane produce infiltración grasa y vacuolización en el hepatocito y sin embargo no se ven lesiones necróticas como las observadas con el cloroformo. El estudio

ultraestructural de la celula hepatica no evidencia acciones directas a dosis anestésicas y solo se han visto alteraciones importantes tras la administración de dosis elevadas en hígado perfundido; la administración de concentraciones entre el 5 y 6 % origina una gran distorsión de la estructura mitocondrial, así como vesiculación del retículo endoplásmico y desestructuración de la cromatina nuclear. De todas formas la significación de estas alteraciones no está claramente definida dadas las altas concentraciones usadas y de las características propias de la preparación experimental.

Las alteraciones morfológicas en el hombre son de aspecto variable y GALL (1969) apunta como factores que pueden estar implicados en la problemática de la hepatotoxicidad del Halothane, como son enfermedades preexistentes o intercurrentes, con mención especial para la hepatitis viral, administración de otros fármacos algunos de ellos difícilmente controlables. En este sentido The National Halothane Study, tras una revisión de 856.515 anestésias tras las cuales hay confirmación anatomopatológica de 10.171 casos concluye que en la mayor parte de los casos hay que considerar responsables de lesión hepática a otros factores ajenos al anestésico entre los que destacan el shock, la admi-

nistración prolongada de vasopresores, infecciones sobreañadidas, insuficiencia cardíaca congestiva prolongada y enfermedad hepática preexistente. De todas formas de 9 casos de necrosis hepática masiva y tras descartar otros factores, en 7 casos se había efectuado la anestesia con Halothane, así como en 10 casos de necrosis hepática intermedia en que 7 de los pacientes también habían recibido este anestésico (FORREST, 1969).

PAUL y col. (1974) observan en pacientes que han recibido repetidas anestésias con Halothane, y de los que se tiene confirmación de que no han estado en contacto con virus ni otros agentes hepatotóxicos, que desarrollan perturbaciones hepáticas indistinguibles de la hepatitis viral siendo sin embargo la mortalidad mayor que en esta última. Se ha sugerido que el Halothane origina la lesión hepática mediante el desencadenamiento de una previa hipersensibilización.

Otros datos que pueden contribuir a clarificar la etiopatogenia de este proceso son los aportados por MOUDGIL (1973), quien compara los efectos en roedores de la inoculación intraperitoneal del virus MHV<sub>3</sub> en

animales anestesiados con Halothane y controles que inhalaban solo oxígeno. La mortalidad se ve directamente relacionada con la dosis de virus administrada en ambos grupos, y por otra parte era significativamente mayor en los animales que habían sido anestesiados.

#### TRACTO GASTROINTESTINAL

Este anestésico deprime la secreción salival, lo cual es constatado en la experiencia clínica cotidiana. Asimismo MARSHALL y col. (1961), demostraron en el perro que administrado incluso a concentraciones que mantienen una ligera anestesia quirúrgica, se ve deprimida la motilidad gastrointestinal. Tanto el tono como la motilidad paristáltica del intestino disminuyen a los 2 a 5 minutos del comienzo de la administración, recuperándose asimismo muy rápidamente a los 5 a 10 minutos de la supresión del anestésico. Estos autores observaron además que antagoniza el efecto de la morfina, neostigmina, acetil-beta-metil-colina y bario sobre la motilidad intestinal apuntando que probablemente sería debido este efecto a una acción a través de la unión

neuro-efectora.

El cambio inducido sobre la sensibilidad de los receptores del musculo liso gastrointestinal se corresponde con la observada en otras variedades tales como el uterino o vascular, cuando estan sometidos a la acción de este anestésico.

En general la acción que ejerce el Halothane sobre el tracto gastrointestinal es similar a la de muchos otros anestésicos, a excepción del ciclopropano, el cual no afecta el tono ni elimina la contracción rítmica inducida por la morfina (WEISEL y col. 1938).

Desde un punto de vista practico como se ha comentado, la paresia gastrointestinal no repercute en la evolución postoperatoria de los pacientes dada la rápida recuperación y por otra parte PURKIS (1964) niega la posible correlación entre este efecto y la incidencia de nauseas o vómitos postanestésicos.

#### UTERO

Existen controversias en

en cuanto a la seguridad del Halothane para la anestesia obstétrica. En la mujer embarazada este fármaco elimina la contracción uterina y el grado de depresión está relacionado con la profundidad anestésica. (EMBREY y col. 1958; VASICKA y KRETCHMER, 1961). Con respecto a la depresión del recién nacido, la profundidad y duración de la anestesia parecen factores importantes.

La relajación uterina por la posible hemorragia postparto es la mayor objeción a la anestesia con Halothane, pero hay abundantes testimonios de que a concentraciones bajas no resulta peligroso. (MOYA y SPICER, 1968). Naturalmente resulta el anestésico de elección cuando se requiere relajación uterina rápida.

SECCION TERCERA

MATERIAL Y METODOS

MATERIAL

EQUIPO

- Mesa quirúrgica Palmer con fijación estereotáxica.
- Osciloscopio Tektronix 565.
- Registrador Hewlett Packard 7700 con unidades de preamplificación para presión arterial y electrocardiografía.
- Transductor de presión Hewlett Packard 1280 C.
- Termometro electrónico Panlab.
- Vaporizador Fluotec Mark 2.
- Valvula de Ruben.
- Respirador para pequeños animales Palmer.
- Caja de inducción de anestesia.
- Estereomicroscopio Wild.
- Baño termostato.
- Regulador de flujo de infusión DAF-30.
- Manta eléctrica.
- Analizador de gases en sangre Combi-Analyser A3.

QUIRURGICO

- Material quirúrgico necesario para laminectomía, descerebración y disección general. Canulas, catéteres, suturas.

QUIMICO Y FARMACOS

- Solución salina.
- Dextrano P.M.M. 70.000 (Macrodex salino).
- Agua destilada.
- Heparina 5%.
- Bromuro de Pancuronio (Pavulon).
- Hexametonio.
- Halothane (Fluothane).
- Lincaína 1%.
- Eter.
- Kit de radioinmunoensayo para la determinación de actividad de renina plasmática.

ANIMALES

- Se han utilizado 47 gatos adultos de ambos sexos con pesos comprendidos entre los 2.5 y 3.5 Kg.

METODOSQUIRURGICOS1.- Preparación general.1.a. Inducción anestésica.

Sin premedicación, los animales fueron introducidos en una caja de inducción anestésica en la que previamente era depositada una torunda de algodón empapada en Eter, y a través de la tapa transparente de esta caja era observado cuidadosamente con el fin de extraerlo en el momento que manifestara signos suficientes de hipnosis. Inmediatamente se procedía a instalar una mascarilla también con Eter para mantenerlo anestesiado mientras se realizaba la traqueotomía. Una vez instalada la canula endotraqueal se establecía ventilación controlada con presión positiva intermitente con aire en circuito abierto programándose la frecuencia ventilatoria y el volumen minuto de acuerdo al peso del animal así como al espacio muerto del circuito ( $pCO_2$  media 37 mmHg.  $pO_2$  75 mm Hg.) y pequeñas concentraciones de Halothane con el fin de proceder a la canalización quirúrgica de la arteria y vena femorales. Am

Los catéteres eran lavados con 1.5 ml. de solución salina heparinizada conectando el arterial al sistema de registro correspondiente, mientras el venoso permanecía cerrado mediante una llave de tres pasos. Finalmente suturábamos las incisiones quirúrgicas y colocábamos al animal en decúbito prono sujetando la cabeza con un sistema de inmovilización estereotáxico.

#### 1.b. Mantenimiento.

La temperatura del animal se medía mediante la instalación de una sonda rectal de un termómetro electrónico y era mantenida en niveles fisiológicos por la instalación de una manta eléctrica así como de una lámpara de rayos infrarrojos de 500 W en las cercanías de la preparación.

La relajación muscular se ha realizado con bromuro de pancuronio (Pavulon) a dosis de 0.1 mg/Kg seguido de dosis de 0.08 mg/Kg cada 45 minutos.

Desde el momento en que se establecía la ventilación controlada procedíamos a la monitorización electrocardiográfica con el fin de disponer de un elemento tan valioso para la evaluación del estado general

del animal.

Asimismo se establecía el registro constante de la presión arterial con el fin de desechar eventualmente animales cuyas condiciones se deterioraran durante el desarrollo del experimento.

En los casos en los que las maniobras quirúrgicas dieron lugar a pérdidas relativamente importantes de sangre, básicamente durante la descerebración, repusimos el volumen estimado con Macrodex salino.

#### Preparación del animal llamado "Intacto"

Entendemos por animal intacto aquel al que tras la inducción anestésica que hemos descrito y de la preparación general (traqueotomía, cateterización, monitorización electrocardiográfica) no sufría más maniobra que la sutura de las incisiones quirúrgicas previamente impregnadas con anestésico local y la relajación con Pavulon, suprimándose inmediatamente la administración de Halothane. La posterior administración del anestésico con fines experimentales no se llevaba a cabo nunca antes de media hora de haberlo

suprimido y siempre cuando los parametros hemodinamicos a analizar habian recuperado valores estables matenidos.

#### Descerebración.

En este grupo de animales una vez realizada la traqueotomia se disecaba el paquete vasculonervioso del cuello pasando sendas ligaduras a nivel de ambas carótidas comunes. Tras proceder al resto de las maniobras de la preparación general del animal, era colocado en decúbito prono fijando la cabeza. Entonces tensando lateralmente la piel de la cabeza y nuca hacíamos una incisión media desde la región superciliar a la apófisis espinosa de la tercera vertebra cervical, retrayendo los colgajos cutaneos lateralmente y desinsertando ambos musculos temporales. Se procedía entonces a realizar bilateralmente un trepano en el hueso temporal aproximadamente a 1 cm. de la línea media y de la cresta occipital, ampliando el orificio en dirección lateral para evitar el desgarrro del seno longitudinal. A continuación se traccionaban los hilos pasados alrededor de ambas carótidas comunes con el fin de ocluir las parcialmente y así evitar gran parte de la hemorragia que origina la descerebración. Se abría con tijera la duramadre y rechazabamos en dirección craneal ambos hemisferios cerebrales antes de seccionar el tronco cerebral lo cual se hacia deslizando un bisturi en sentido lateral por la cara anterior de la

tienda del cerebelo. Entonces introducíamos canula de aspiración para evacuar la masa encefalica craneal a la superficie de sección. Una vez confirmada visualmente la corrección de esta maniobra, colocabamos sobre el tronco cerebral espongo-  
stan y fragmentos de musculo temporal rellenando parcialmente el resto de la cavidad cn algodón y suprimiamos la semioclusión carotí-  
dea. Por ultimo suturabamos la amplia incisión quirurgica y estableciamos infusión endovenosa de un volumen de Macro-  
dex salino aproximado a las perdidas estimadas. Este era el momento en el que administrabamos la primera dosis de relajante muscu-  
lar en este grupo de animales, puesto que la gran rigidez, de establecimiento rapido, que se desencadena tras la descerebra-  
ción era un elemento más de confirmación de que la maniobra quirurgica habia sido realizada correctamente. No obstante, to-  
dos los animales descerebrados fueron revisados al terminar el experimento mediante amplia craniectomia.

#### Sección espinal.

Colocando al animal en decú-  
bito prono localizabamos por palpación la apofisis espinosa de la VII vertebra cervical y a partir de ella identificabamos de la V cervical a la III toracica incindiendo longitudinalmente

la piel entre ambas en la línea media. Rechazando lateralmente los colgajos cutaneos colocabamos una pinza vertebral en la apofisis espinosa de la III toracica e ibamos desinsertando lateralmente los musculos de las inmediaciones para exponer las laminas vertebrales de C VI y T II. Realizabamos laminectomia de C VII y T I y tras abrir la duramadre seccionabamos la medula espinal a ese nivel con control visual estereomicroscópico introduciendo posteriormente entre ambos fragmentos medulares espongoetan y suturando la piel.

#### Sección de los nervios carotídeos.

Para localizar el nervio carotídeo identificamos previamente el hueso hioides por debajo del cual se ve facilmente como discurre el nervio hipogloso. Entonces, bajo control visual con el estereomicroscopio a 15 aumentos disecamos cuidadosamente este nervio para buscar su primera rama y más craneal que es el nervio carotídeo, seccionandolo a este nivel.

#### Sección de los nervios aorticos.

Tambien con ayuda del estereomicroscopio identificabamos en el cuello para su posterior sec-

ción el nervio aortico el cual se localiza como un fino tronco unido laxamente al paquete vagosimpatico cervical y que a nivel del ganglio nodoso, en vez de introducirse en el directamente, lo hace atraves del nervio laríngeo superior, siendo facilmente distinguible a este nivel.

#### Sección vagosimpatica cervical.

La identificación del paquete vagosimpatico cervical en el gato es sencilla, puesto que discurre paralelamente a la arterial carótida comun y constituye una estructura anatómica identificable a simple vista.

#### TECNICAS DE REGISTRO Y MEDICIONES

##### Registro de la presión arterial.

La presión arterial fue registrada en todos los animales en la arteria femoral, mediante un transductor Hewlitt Packard 1280 C conectado atraves de una llave de tres pasos a un cateter de polietileno de 1.5 mm. de diametro lleno de solución salina heparinizada. La señal pasaba del transductor a un preamplificador Sanborn 350-1100 C y de

este al registrador Hewlett Packard 7700. Los valores de la curva de presión arterial que hemos tomado como variables son:

- valor de la presión arterial sistólica, o valor máximo de la curva de presión arterial.
- valor de la presión diastólica o valor mínimo de la curva de presión arterial.
- valor de la presión arterial media tomado mediante integración electrónica de la curva de presión arterial.

#### Registro del electrocardiograma.

De forma sistemática establecimos una de las derivaciones clásicas de Einthoven mediante la inserción de electrodos de aguja en la parte proximal de las extremidades siendo conectados a un preamplificador de alta ganancia Sanborn 350-2700 C, con salida al registrador y monitorizado en osciloscopio Tektronix 565.

#### Determinación de la actividad de renina plasmática.

La extracción de las muestras de sangre (3 ml.) se realizaba a través de la arteria femoral canalizada, con una jeringa mojada con EDTA en solución sodica al 15%. La muestra era conservada a una temperatura entre 2 y 4°C centrifugándose a esa temperatura a 4.000 R.P.M. durante 20 minutos. El plasma se conservaba a -20°C hasta el momento

de determinar la actividad de renina plasmática, lo cual se llevaba a cabo con radioinmunoensayo de Angiotensina I siguiendo el método referido por HABER y col. (1969), ajustando el pH óptimo de generación de Angiotensina para el gato.

Tratamiento de los datos.

Los diversos valores obtenidos han sido referidos al valor control expresándolo en tantos por ciento de este. Generalmente se refieren valores medios y a partir de estos se han construido las diversas tablas y gráficas.

107

SECCION CUARTA

RESULTADOS

I.- EFECTOS DEL HALOTHANE EN EL ANIMAL DESCEREBRADO.

I. 1. EFECTOS DE LA ADMINISTRACION DURANTE 2 MINUTOS

I. 1. a. EFECTOS SOBRE LA PRESION ARTERIAL

I. 1. b. EFECTOS SOBRE LA FRECUENCIA CARDIACA

I. 2. EFECTOS DE LA ADMINISTRACION DURANTE INTERVALOS  
MAYORES.

I. 2. a. EFECTOS SOBRE LA PRESION ARTERIAL

I. 2. b. EFECTOS SOBRE LA FRECUENCIA CARDIACA

I.- EFECTOS DEL HALOTHANE EN EL ANIMAL DESCEREBRADO.

Los valores que hemos obtenido de presión arterial y frecuencia cardiaca en el animal descerebrado antes de administrar Halothane se reúnen en la Tabla 1.

TABLA 1

Valores medios de PAS, PAD y PAM, expresados en mm. Hg. y de F.C. , expresados en lat/min. , en 19 gatos descerebrados.

	$\bar{X}$	s.d.
P.A.S.	142.60	30.9
P.A.D.	94.56	26.6
P.A.M.	107.90	26.6
F.C.	180.40	46.2

$\bar{X}$  = valor medio. s.d. = desviación estandar.

### I. 1. EFECTOS DE LA ADMINISTRACION DURANTE DOS MINUTOS

Se ha administrado Halothane segun la siguiente pauta: administración de anestésico durante dos minutos, seguida de recuperación durante más de 20 minutos. Esta rutina se ha repetido para concentraciones de Halothane del 0.5, 1, 1.5 y 2 %. Los valores de presión arterial (P.A.) y frecuencia cardiaca (F.C.) han sido tomados al cabo de dos minutos de la administración asi como a intervalos de cinco minutos durante la fase de recuperación, sien



do expresados en tantos por ciento del valor preanestésico y comparados con éste, el cual es considerado como valor control.

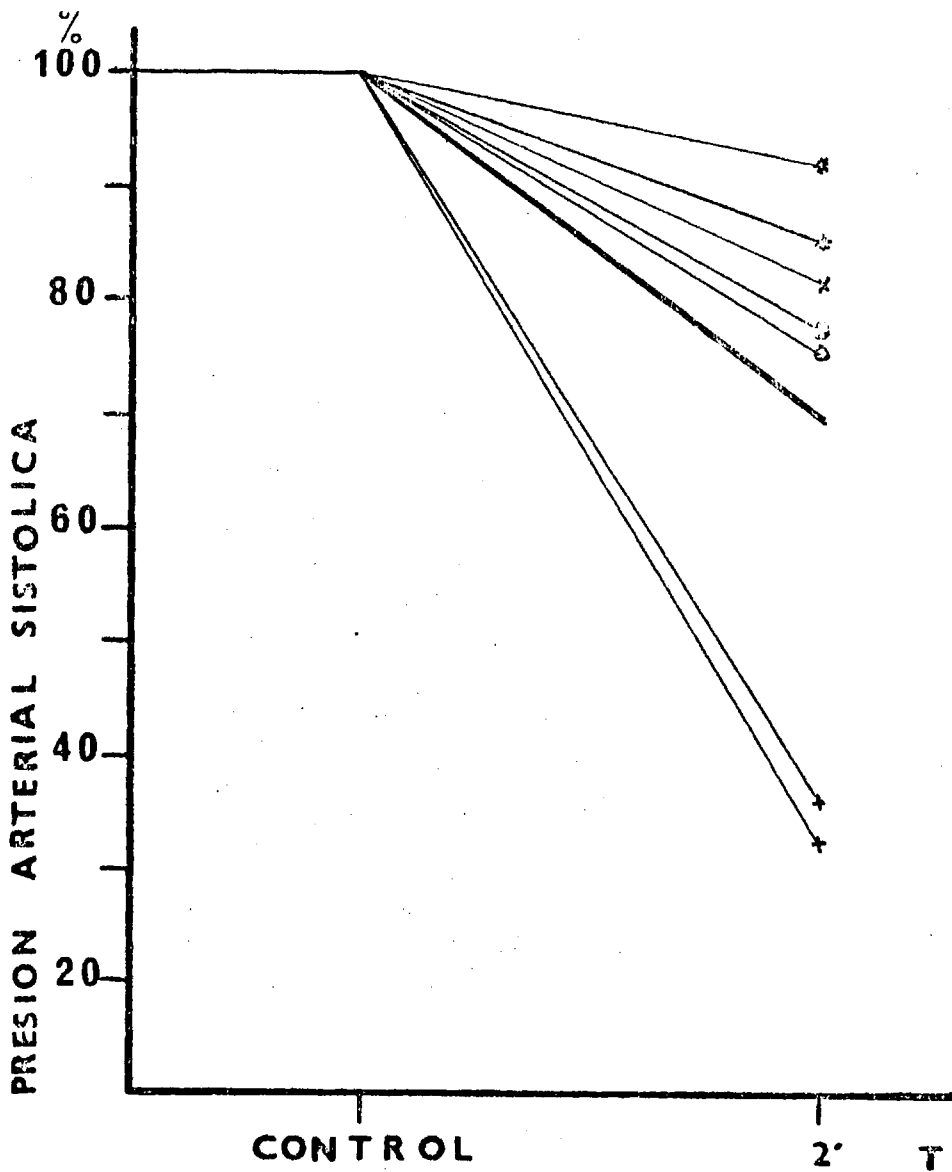
I. 1. a. EFECTOS SOBRE LA PRESION ARTERIAL

La inhalación de Halothane durante dos minutos provoca de forma sistemática una disminución de los valores de presión arterial con respecto a los valores preanestésicos. Estos efectos son dependientes de la dosis inhalada, como se observa en las gráficas 1, 2, 3 y 4, para la presión arterial sistólica. Los valores medios alcanzados a los dos minutos de la administración para la presión arterial sistólica, diastólica y media se recogen en forma resumida en la tabla 2.

TABLA 2

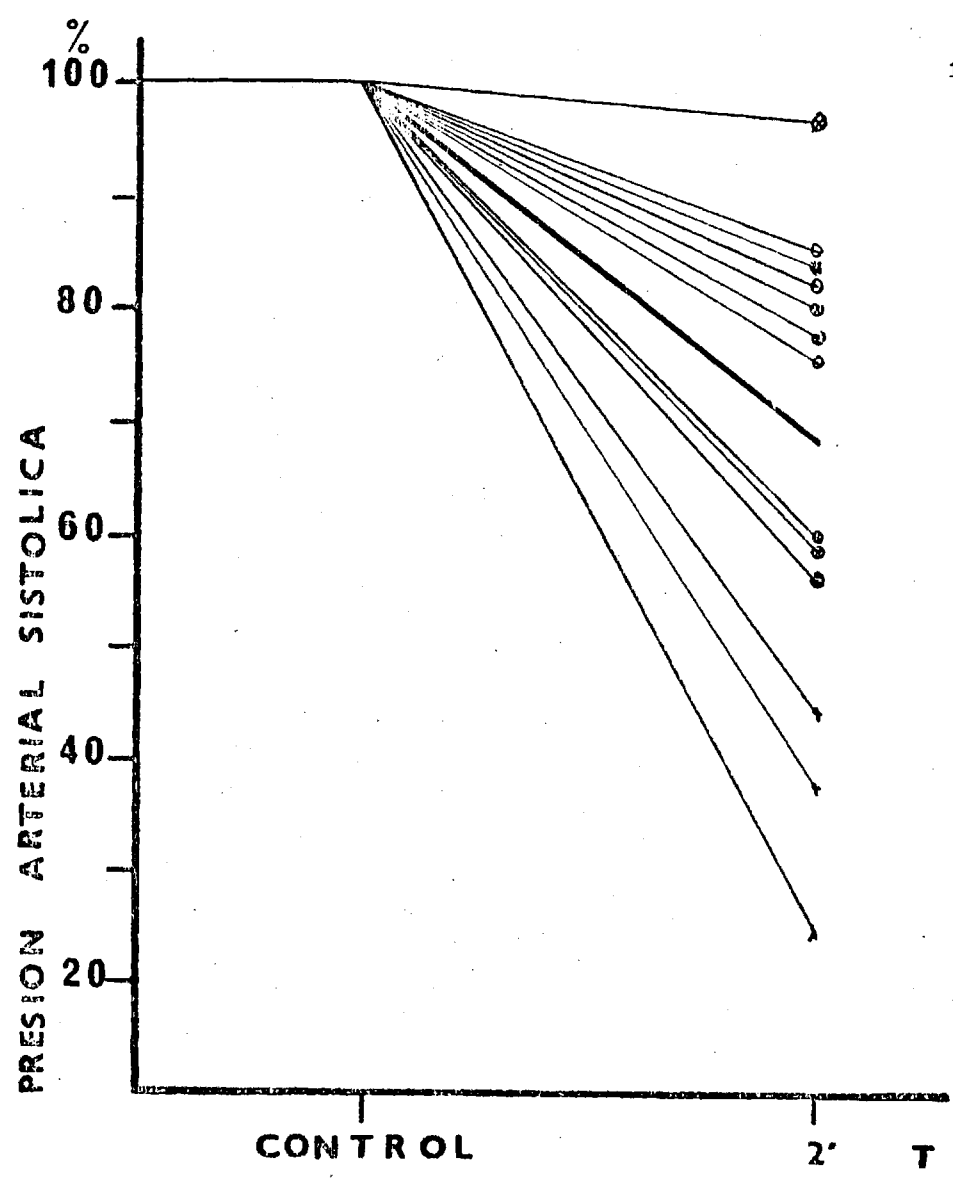
Animal descerebrado. Valores medios expresados en tantos por ciento de la presión arterial sistólica (PAS), presión arterial diastólica (PAD) y presión arterial media (PAM) a los 2 minutos de la administración de Halothane a concentraciones del 0.5, 1, 1.5 y 2 %.

Concentración de Halothane	P.A.S.	P.A.D.	P.A.M.
0.5 %	70	71	74
1 %	68	67	67
1.5 %	58	63	65
2 %	61	56	62



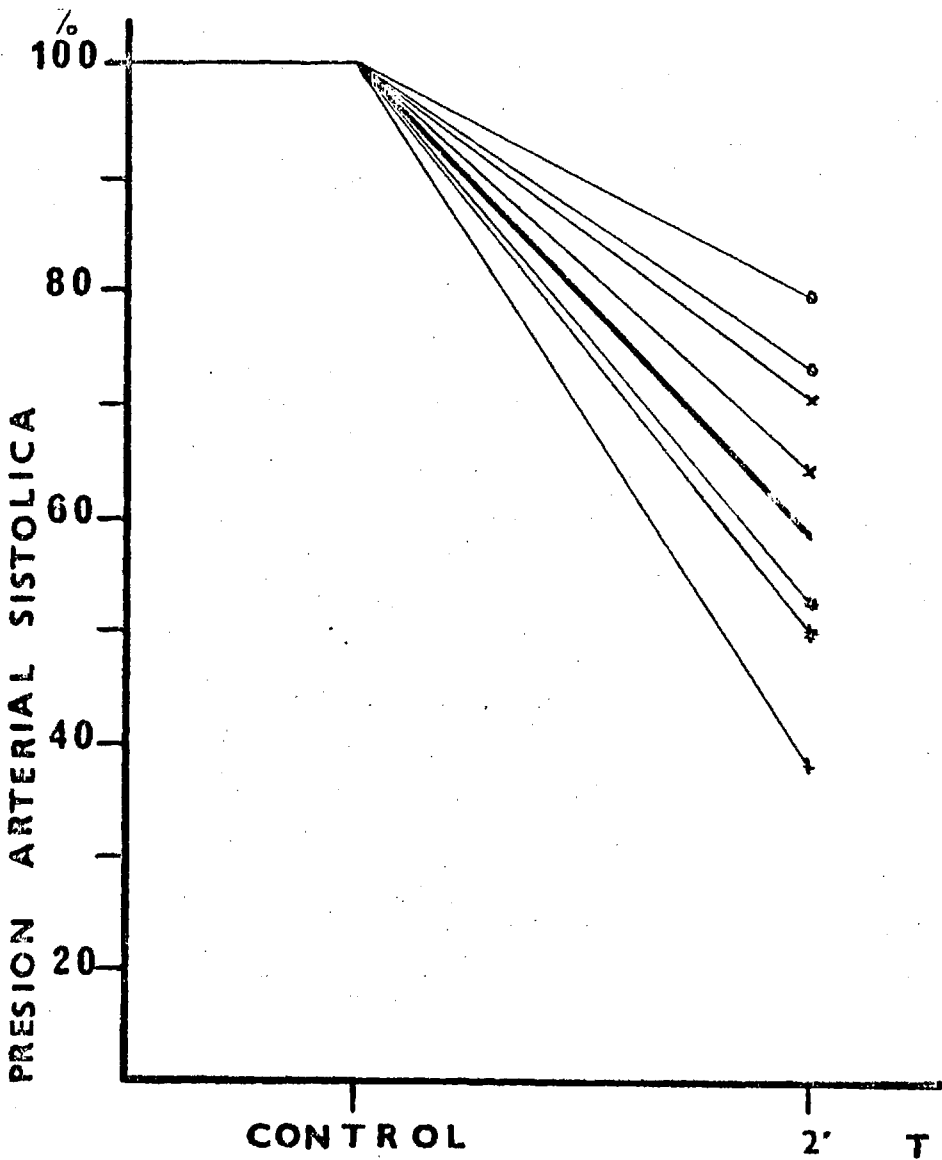
ANIMAL DESCEREBRADO. VARIACION DE LA PRESION ARTERIAL A LOS 2 MINUTOS DE LA ADMINISTRACION DE HALOTHANE AL 0.5 %. EN TRAZO GRUESO SE REPRESENTA LA VARIACION MEDIA.

GRAFICA 1



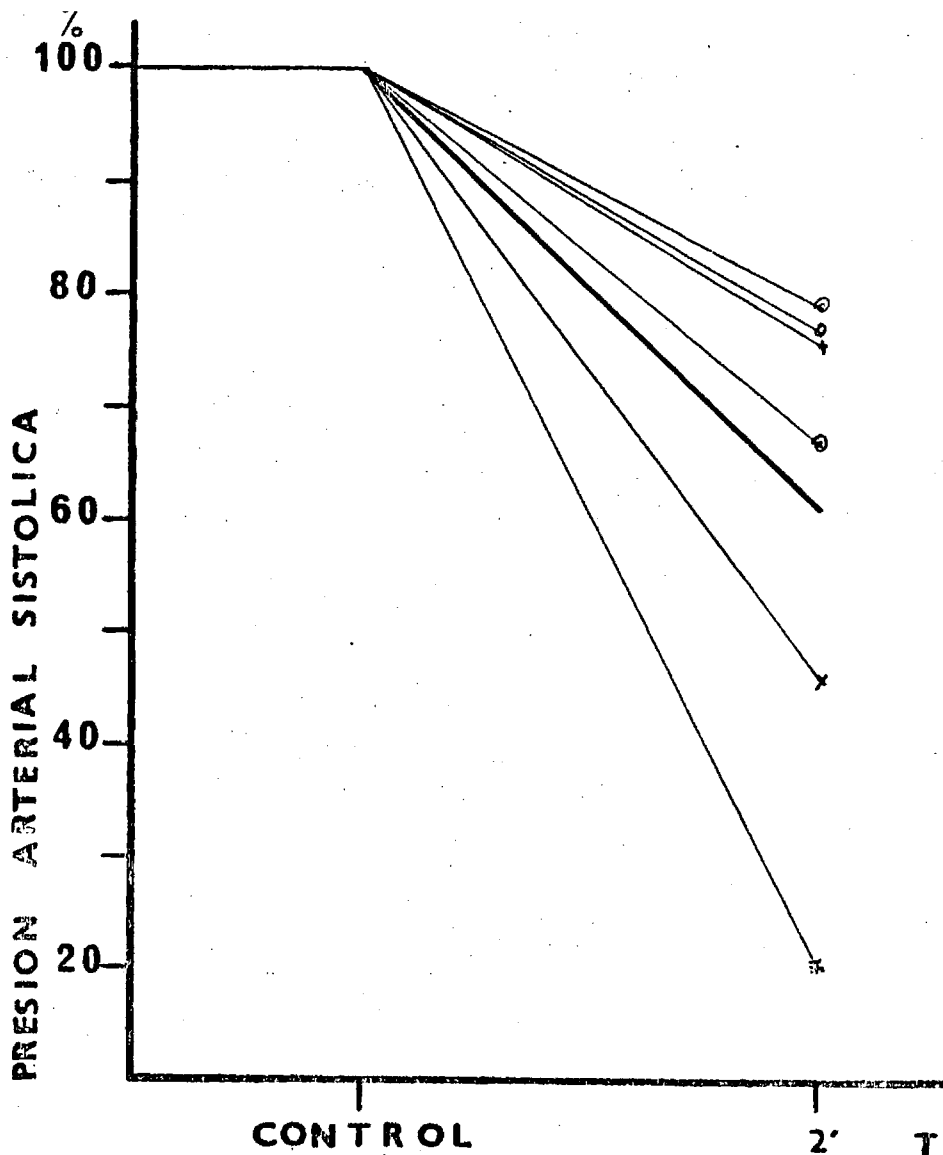
ANIMAL DESCEREBRADO. VARIACION DE LA PRESION ARTERIAL A LOS 2 MINUTOS DE LA ADMINISTRACION DE HALOTHANE AL 1 %. EN TRAZO GRUESO SE REPRESENTA LA VARIACION MEDIA.

GRAFICA 2



ANIMAL DESCEREBRADO. VARIACION DE LA PRESION ARTERIAL A LOS 2 MINUTOS DE LA ADMINISTRACION DE HALOTHANE al 1.5 %. EN TRAZO GRUESO SE REPRESENTA LA VARIACION MEDIA.

GRAFICA 3



ANIMAL DESCEREBRADO. VARIACION DE LA PRESION ARTERIAL A LOS 2 MINUTOS DE LA ADMINISTRACION DE HALOTHANE AL 2 %. EN TRAZO GRUESO SE REPRESENTA LA VARIACION MEDIA.

GRAFICA 4

Para estudiar la variación que experimentan durante la recuperación estos valores han sido medidos a los 5, 10 y 15 minutos después de suprimir la administración del anestésico. Como puede observarse en las gráficas 5, 6, 7 y 8, la P.A.S. experimenta una recuperación en sus valores a lo largo del tiempo de forma que a los 5 minutos de suspender la inhalación de Halothane a concentraciones bajas estos alcanzan los valores preanestésicos. En las tablas 3, 4 y 5 se recogen los valores medios de PAS, PAD y PAM.

TABLA 3

Animal descerebrado. Recuperación de la presión arterial sistólica. Valores medios expresados en % del control.

Concentración de Halothane	A	B	C	D
0.5 %	70	100	103	102
1 %	68	93	99	99
1.5 %	58	87	90	93
2 %	61	90	96	97

A: valor a los 2 minutos de la administración de Halothane  
 B: a los 5 minutos de la supresión del anestésico  
 C: a los 10 minutos de la supresión del anestésico  
 D: a los 15 minutos de la supresión del anestésico.

TABLA 4

Animal descerebrado. Recuperación de la presión arterial diastólica. Valores medios expresados en % del control.

Concentración de Halothane	A	B	C	D
0.5 %	71	105	107	108
1 %	67	91	95	96
1.5 %	63	89	90	91
2 %	56	92	94	97

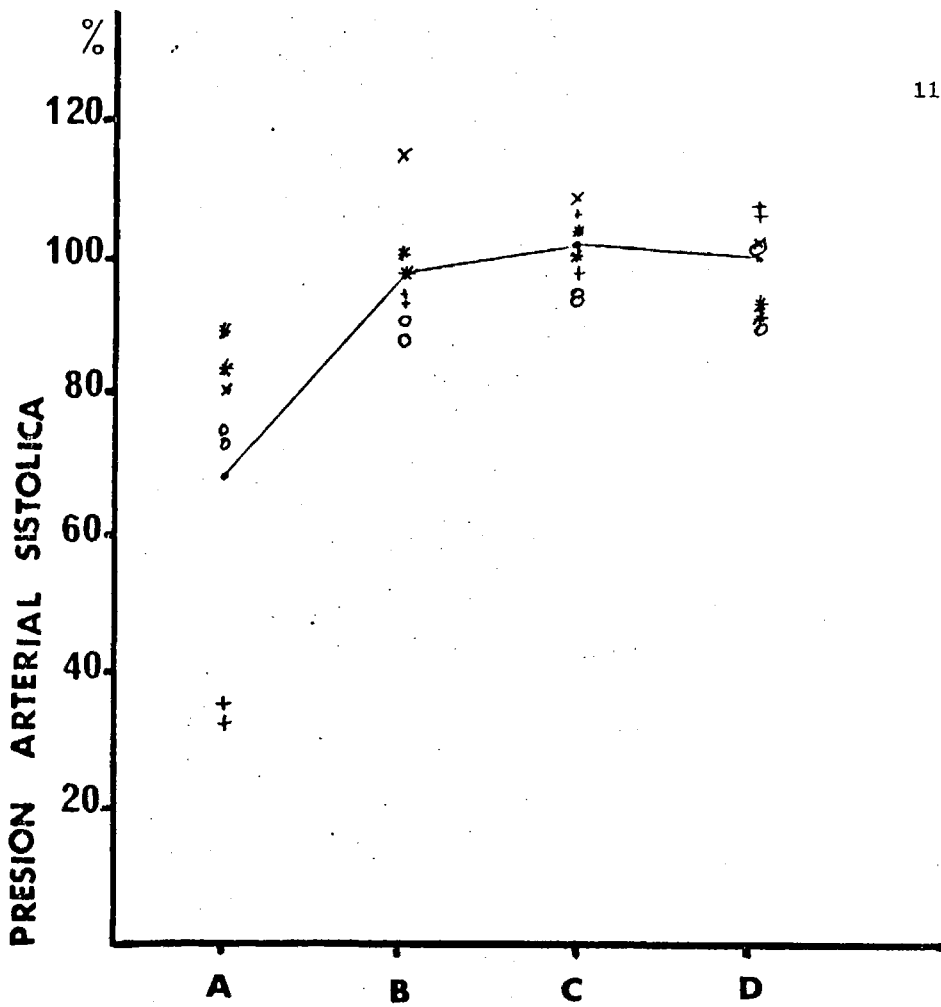
A: valor a los 2 minutos de la administración de Halothane  
 B: a los 5 minutos de la supresión del anestésico  
 C: a los 10 minutos de la supresión del anestésico  
 D: a los 15 minutos de la supresión del anestésico.

TABLA 5

Animal descerebrado. Recuperación de la presión arterial media. Valores medios expresados en % del control.

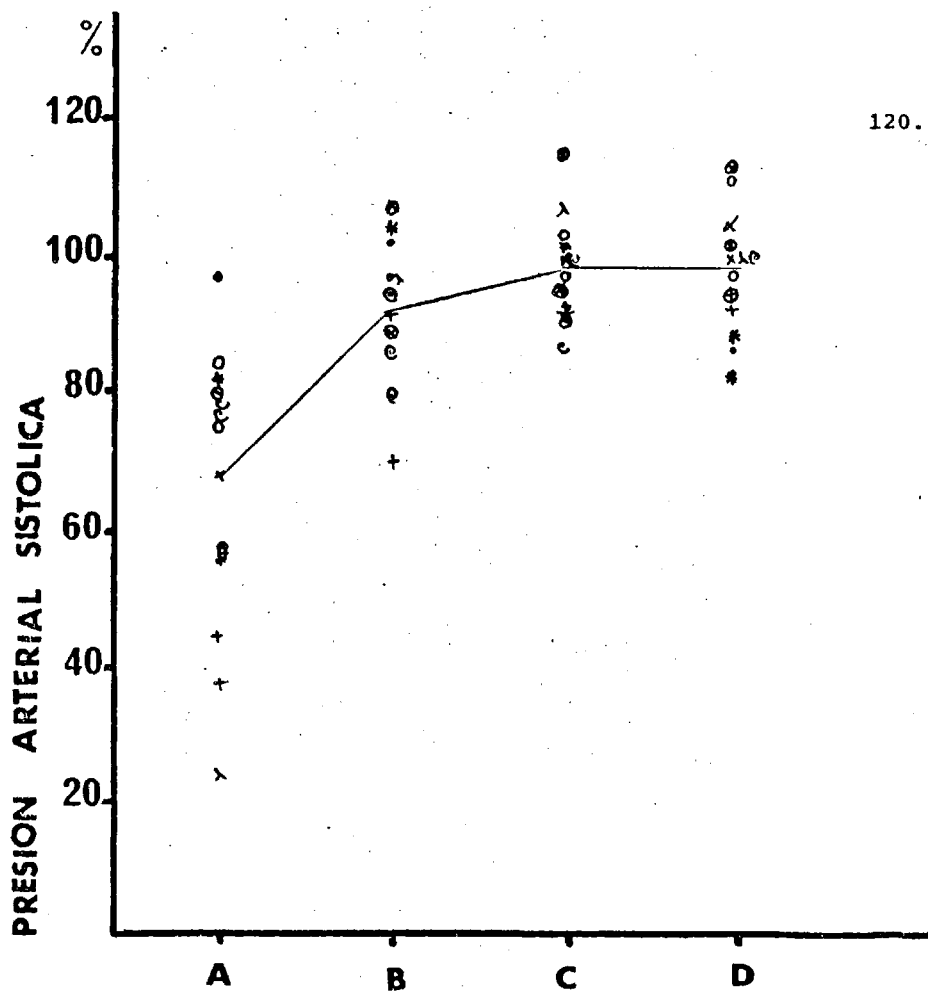
Concentración de Halothane	A	B	C	D
0.5 %	74	102	106	106
1 %	67	92	96	95
1.5 %	65	89	92	93
2 %	62	93	97	99

A: valor a los 2 minutos de la administración de Halothane  
 B: a los 5 minutos de la supresión del anestésico  
 C: a los 10 minutos de la supresión del anestésico  
 D: a los 15 minutos de la supresión del anestésico.



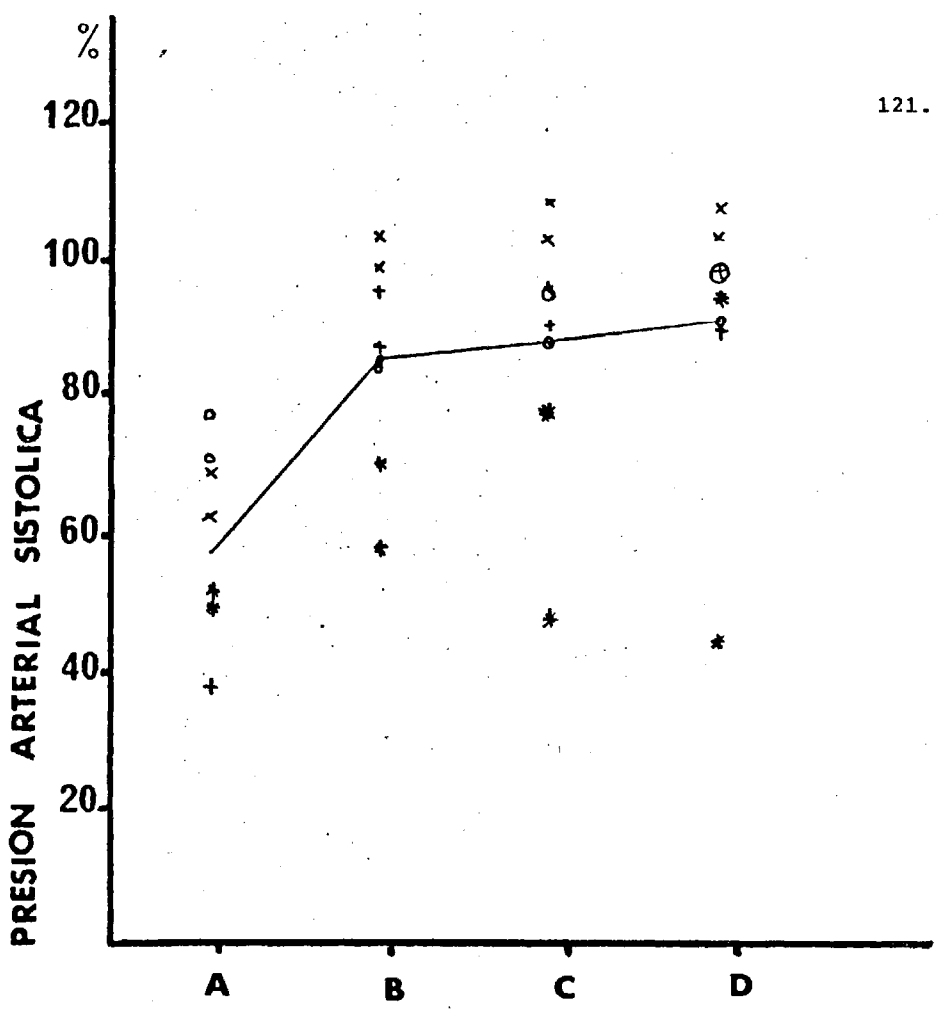
ANIMAL DESCEREBRADO. EVOLUCION DE LA P.A.S. DURANTE LA FASE DE RECUPERACION TRAS LA ADMINISTRACION DE HALOTHANE AL 0.5 % DURANTE 2 MINUTOS. LA LINEA PASA POR LOS VALORES MEDIOS. A: a los 2 minutos de Halothane 0.5 %. B, C y D: a los 5, 10 y 15 minutos respectivamente de la supresión del anestesico.

GRAFICA 5



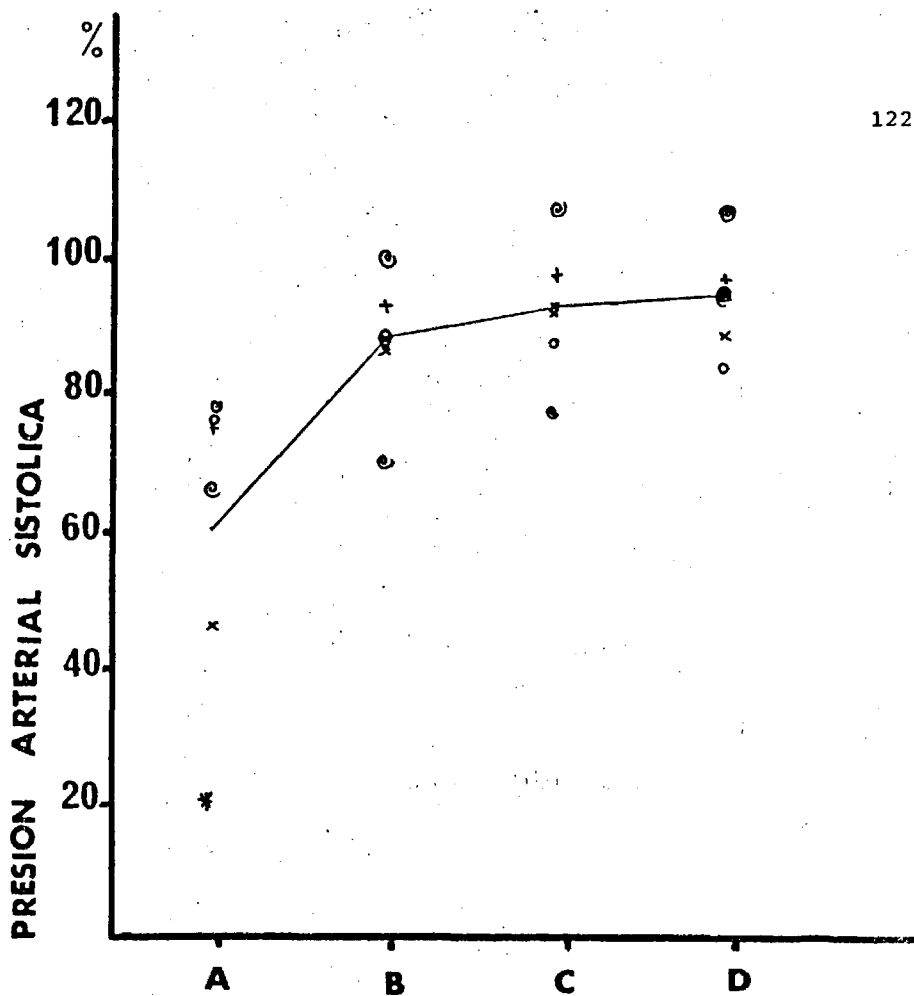
ANIMAL DESCEREBRADO. EVOLUCION DE LA P.A.S. DURANTE LA FASE DE RECUPERACION TRAS LA ADMINISTRACION DE HALOTHANE AL 1 % DURANTE 2 MINUTOS. LA LINEA PASA POR LOS VALORES MEDIOS. A: a los 2 minutos de Halothane 1 %. B, C y D : a los 5, 10 y 15 minutos respectivamente de la supresion del anestesico.

GRAFICA 6



ANIMAL DESCEREBRADO. EVOLUCION DE LA P.A.S. DURANTE LA FASE DE RECUPERACION TRAS LA ADMINISTRACION DE HALOTHANE AL 1.5 % DURANTE 2 MINUTOS. LA LINEA PASA POR LOS VALORES MEDIOS. A: a los 2 minutos de Halothane 1.5 %. B, C y D: a los 5, 10 y 15 minutos respectivamente de la supresion del anestesico.

GRAFICA 7



ANIMAL DESCEREBRADO. EVOLUCION DE LA P.A.S. DURANTE LA FASE DE RECUPERACION TRAS LA ADMINISTRACION DE HALOTHANE AL 2 % DURANTE 2 MINUTOS. LA LINEA PASA POR LOS VALORES MEDIOS. A: a los 2 minutos de Halothane 2 %. B, C y D: a los 5, 10 y 15 minutos respectivamente de la supresion del anestesico.

En los registros 1, 2, 3 y 4 podemos estudiar el curso temporal que siguen las variaciones de presión arterial durante la inhalación de diversas dosis de Halothane. Es importante observar como la disminución máxima de presión arterial es más rápida cuanto mayor es la dosis de anestésico utilizada (ver registro 4). Asimismo, durante el tiempo que dura la administración, la presión diferencial va disminuyendo paulatinamente y desaparecen las ondas lentas que estos animales presentan en los registros de presión arterial. Una vez que se interrumpe la administración del anestésico, la presión arterial inicia una recuperación siendo ésta con una constante de tiempo mayor cuanto mayor es la dosis de Halothane (registros 5, 6 y 7).

#### I. 1. b. EFECTOS SOBRE LA FRECUENCIA CARDIACA

El comportamiento que sigue la frecuencia cardiaca en el gato descerebrado al administrarle Halothane, es menor cuantitativamente comparado con las variaciones experimentadas por la presión arterial. Sin embargo con todas las dosis utilizadas se produce una ligera disminución de frecuencia cardiaca como puede verse en las

graficas 9, 10, 11 y 12, decremento que es más marcado para las concentraciones más altas de anestésico (1.5 y 2 %). Ver tabla 6.

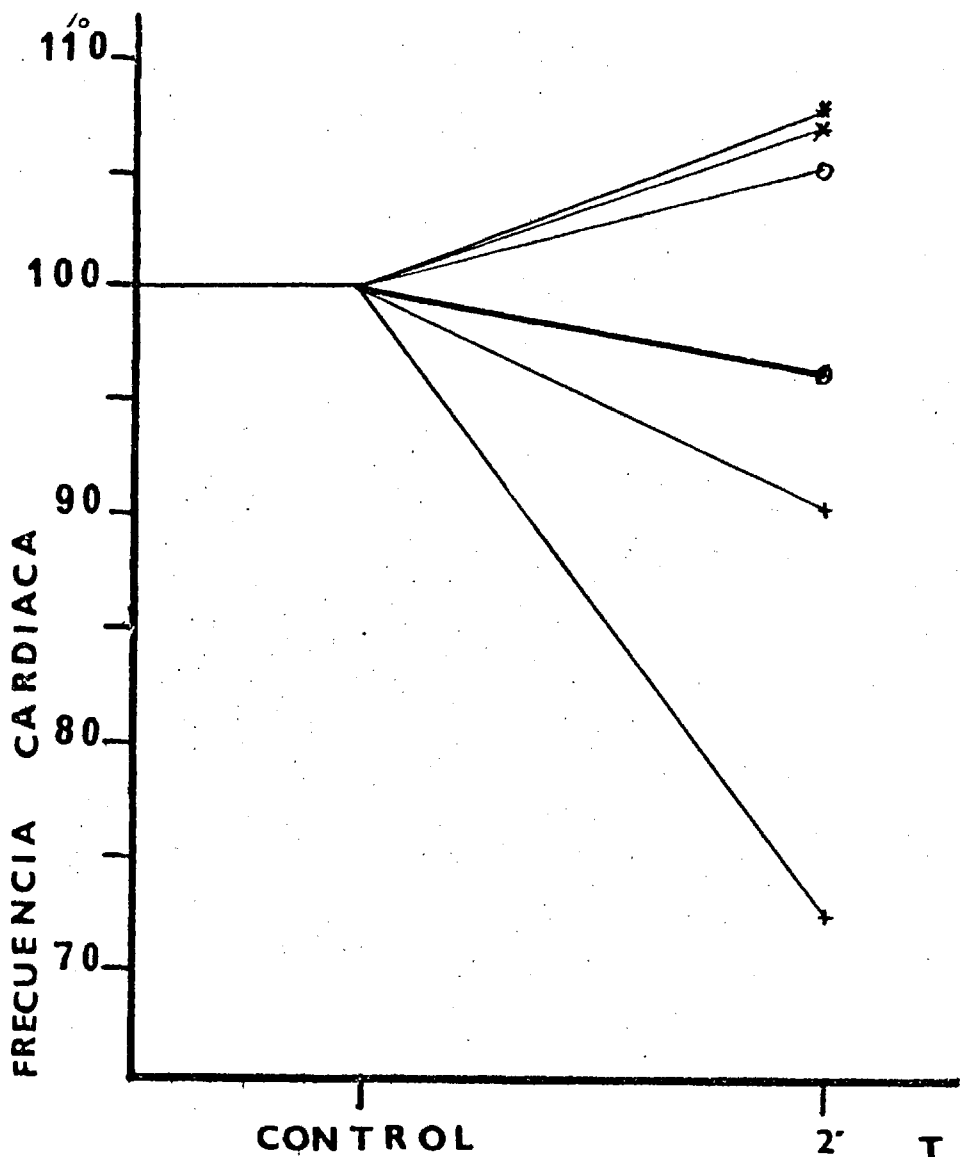
TABLA 6

Animal descerebrado. Valores medios de la frecuencia cardiaca a los 2 minutos de la administración de Halothane a diversas concentraciones, expresados en % del valor control.

Concentración de Halothane	0.5 %	1 %	1.5 %	2 %
Frec. Cardiaca	96	96	91	93

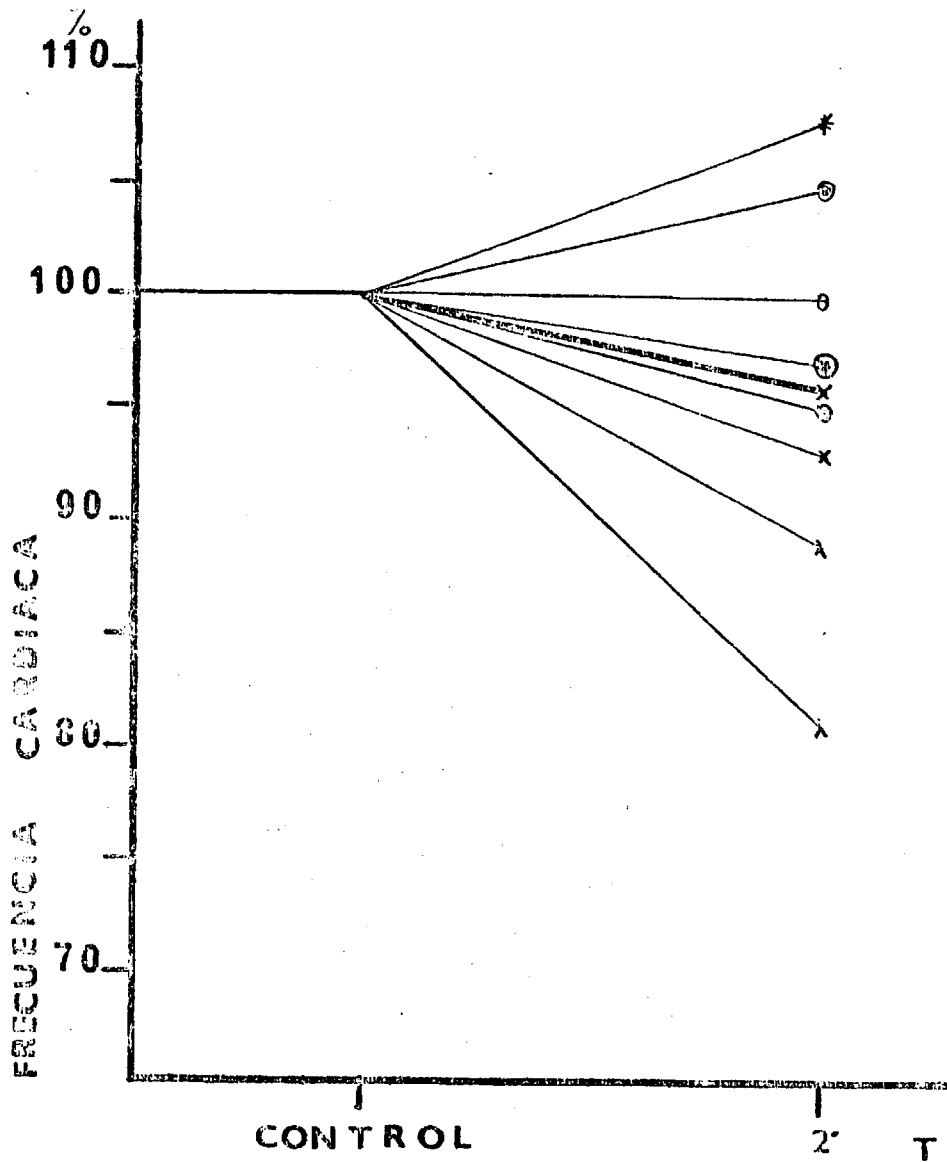
Una vez interrumpida la administración de anestésico, los valores de frecuencia cardiaca comienzan a recuperarse rápidamente sin que este proceso parezca ser influido por la dosis. Un resumen de estos cambios puede observarse en la tabla 7 y graficas 13, 14, 15 y 16.

Con el objeto de ver si existía alguna interrelación entre las caídas de la presión arterial sistólica y las modificaciones en la frecuencia car



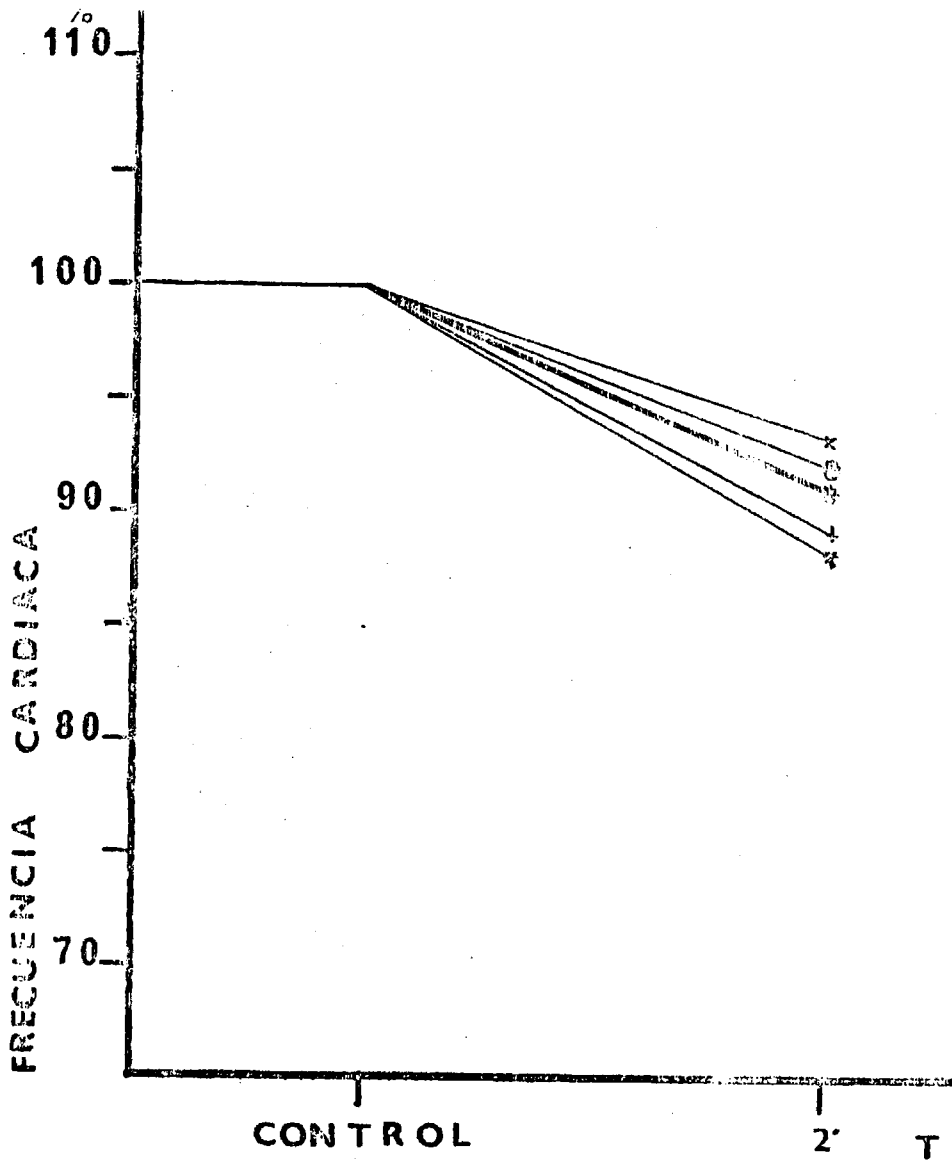
ANIMAL DESCEREBRADO. VARIACION DE LA FRECUENCIA CARDIACA A LOS 2 MINUTOS DE LA ADMINISTRACION DE HALOTHANE al 0.5 %.  
EN TRAZO GRUESO SE REPRESENTA LA VARIACION MEDIA.

GRAFICA 9



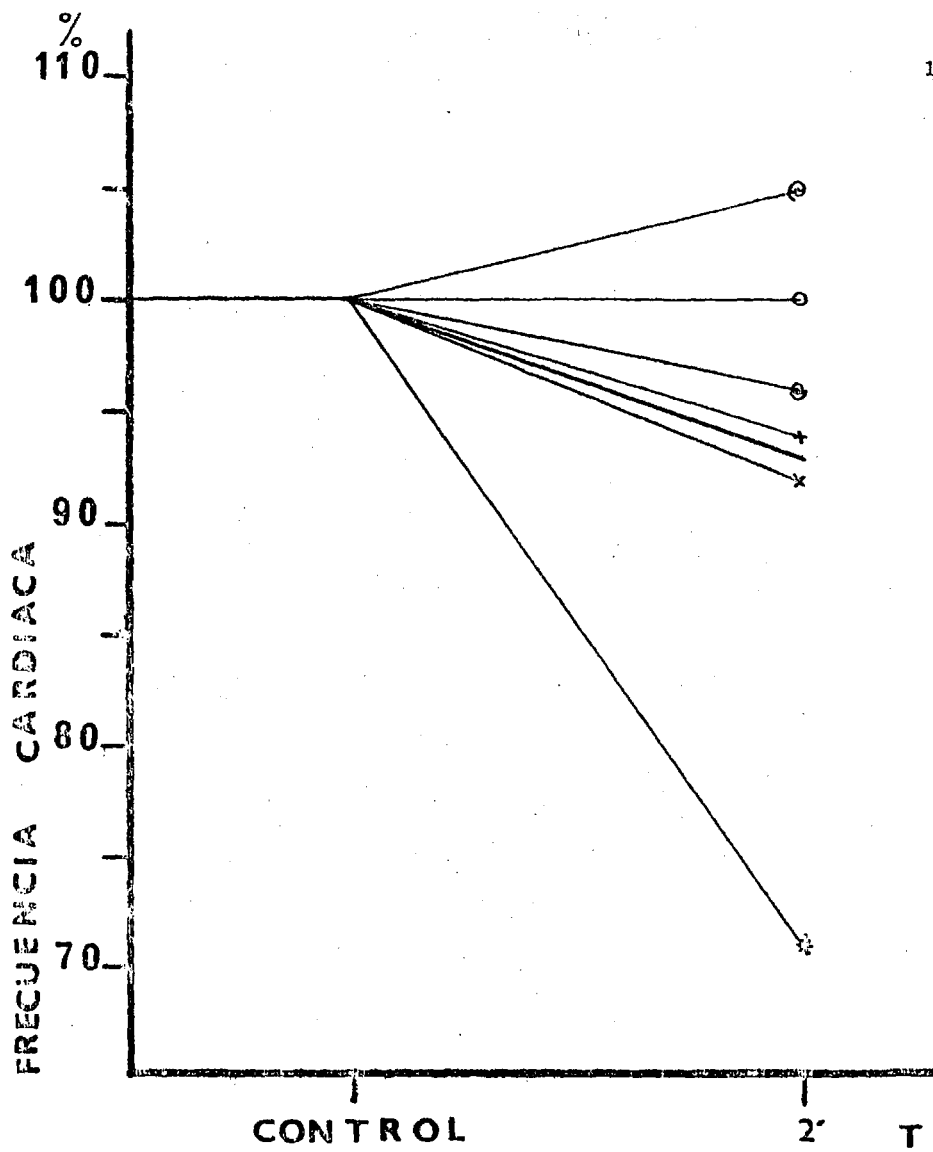
ANIMAL DESCEREBRADO. VARIACION DE LA FRECUENCIA CARDIACA A LOS 2 MINUTOS DE LA ADMINISTRACION DE HALOTHANE AL 1 %. EN TRAZO GRUESO SE REPRESENTA LA VARIACION MEDIA.

GRAFICA 10



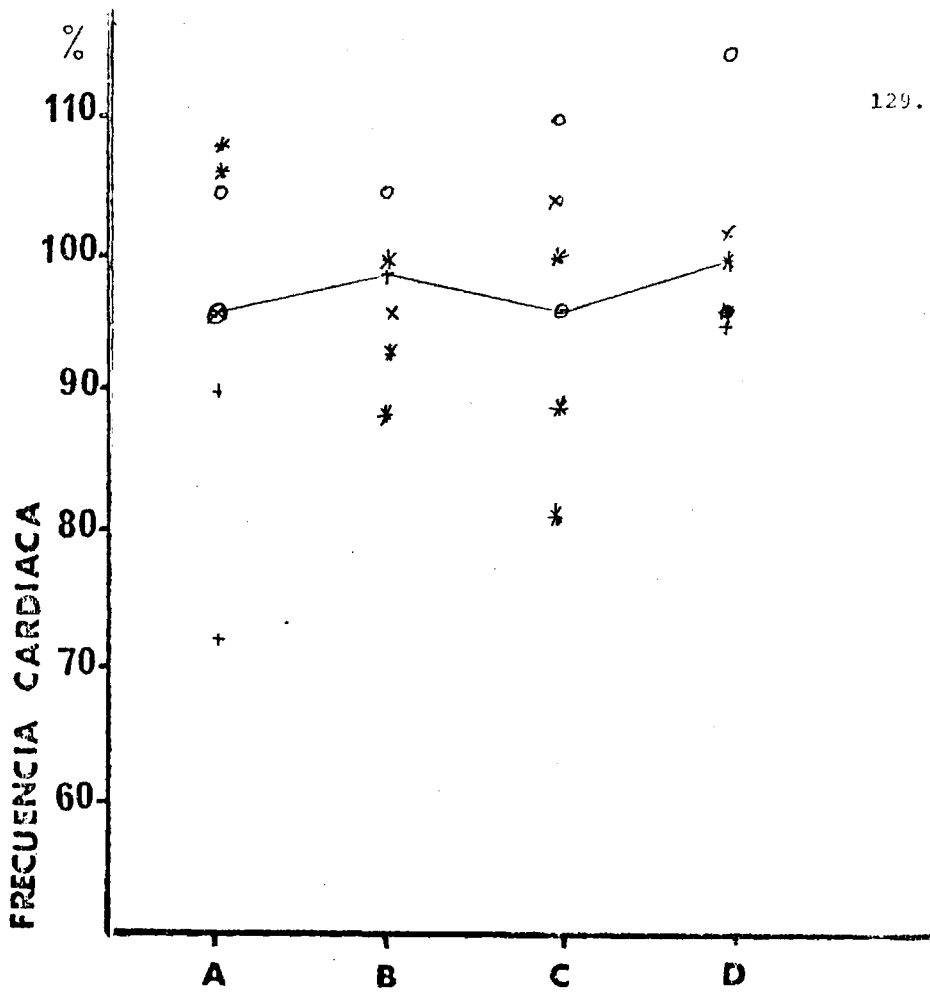
ANIMAL DESCEREBRADO. VARIACION DE LA FRECUENCIA CARDIACA A LOS 2 MINUTOS DE LA ADMINISTRACION DE HALOTHANE AL 1.5 %.  
EN TRAZO GRUESO SE REPRESENTA LA VARIACION MEDIA.

GRAFICA 11



ANIMAL DESCEREBRADO. VARIACION DE LA FRECUENCIA CARDIACA A LOS 2 MINUTOS DE LA ADMINISTRACION DE HALOTHANE AL 2 %. EN TRAZO GRUESO SE REPRESENTA LA VARIACION MEDIA.

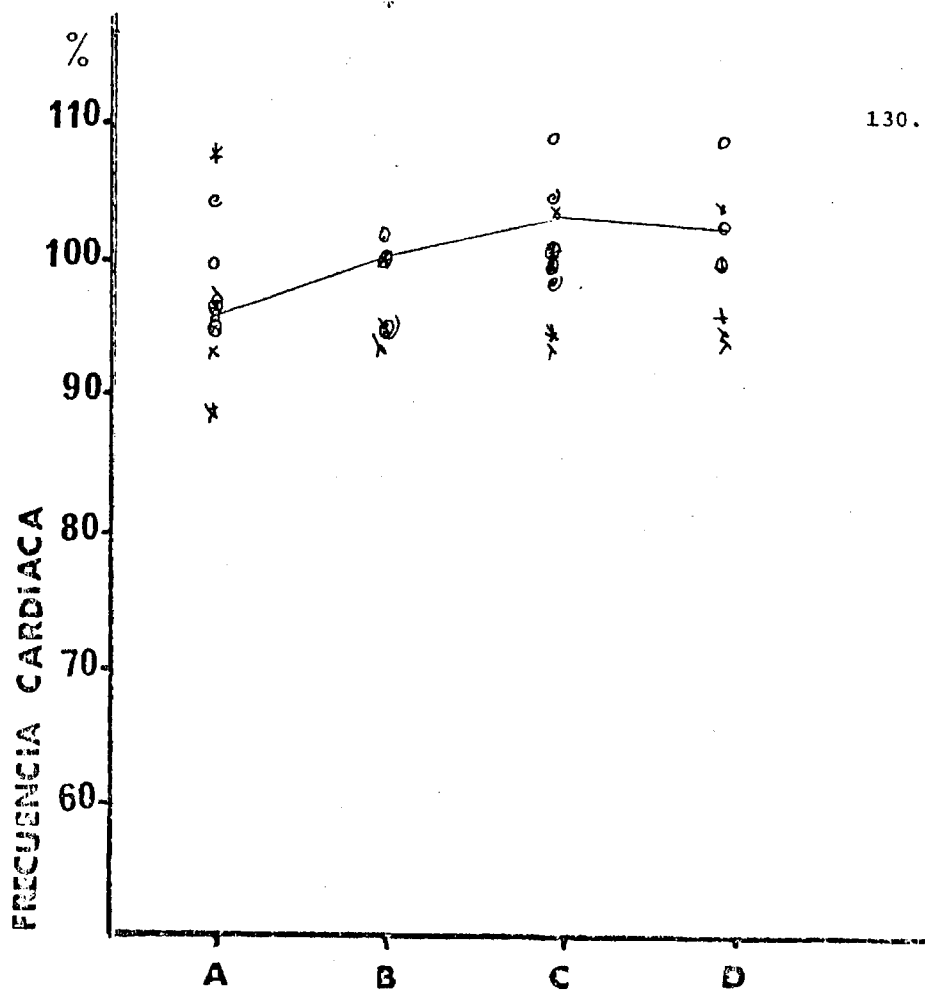
GRAFICA 12



129.

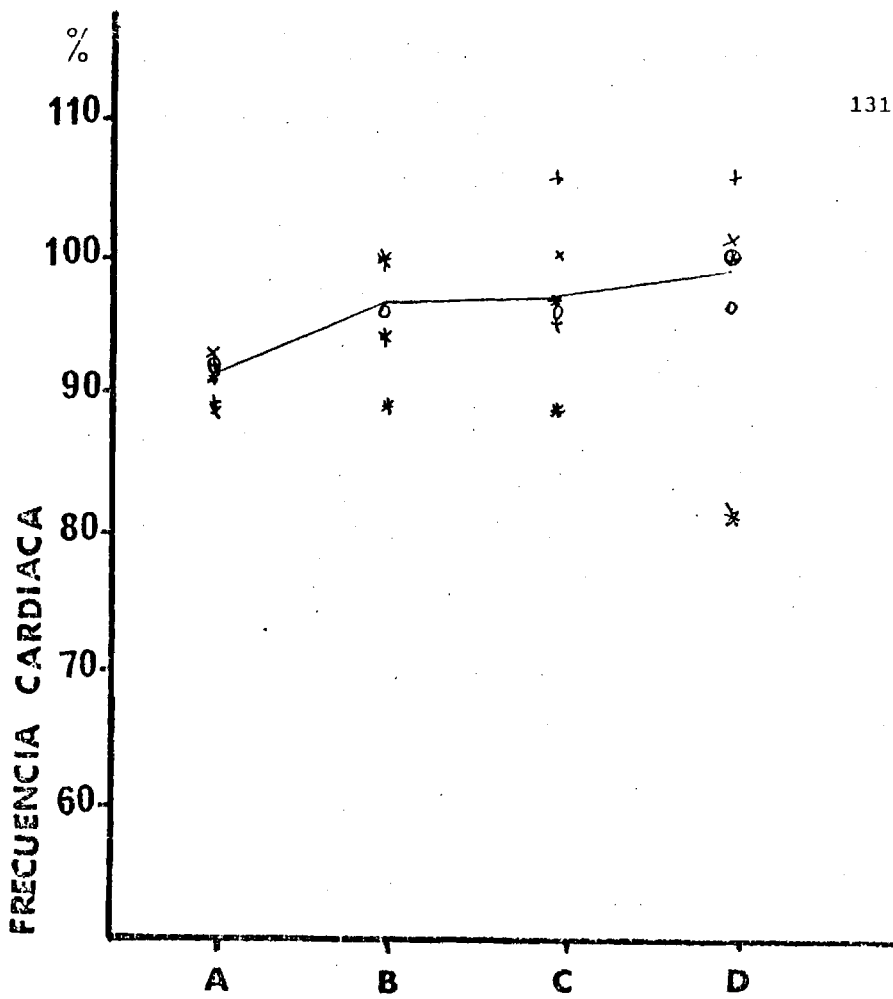
ANIMAL DESCEREBRADO. EVOLUCION DE LA F. C. DURANTE LA FASE DE RECUPERACION TRAS LA ADMINISTRACION DE HALOTHANE AL 0.5 % DURANTE 2 MINUTOS. LA LINEA PASA POR LOS VALORES MEDIOS. A: a los 2 minutos de Halothane 0.5%. B, C y D: a los 5, 10 y 15 minutos respectivamente de la supresion del anestesico.

GRAFICA 13

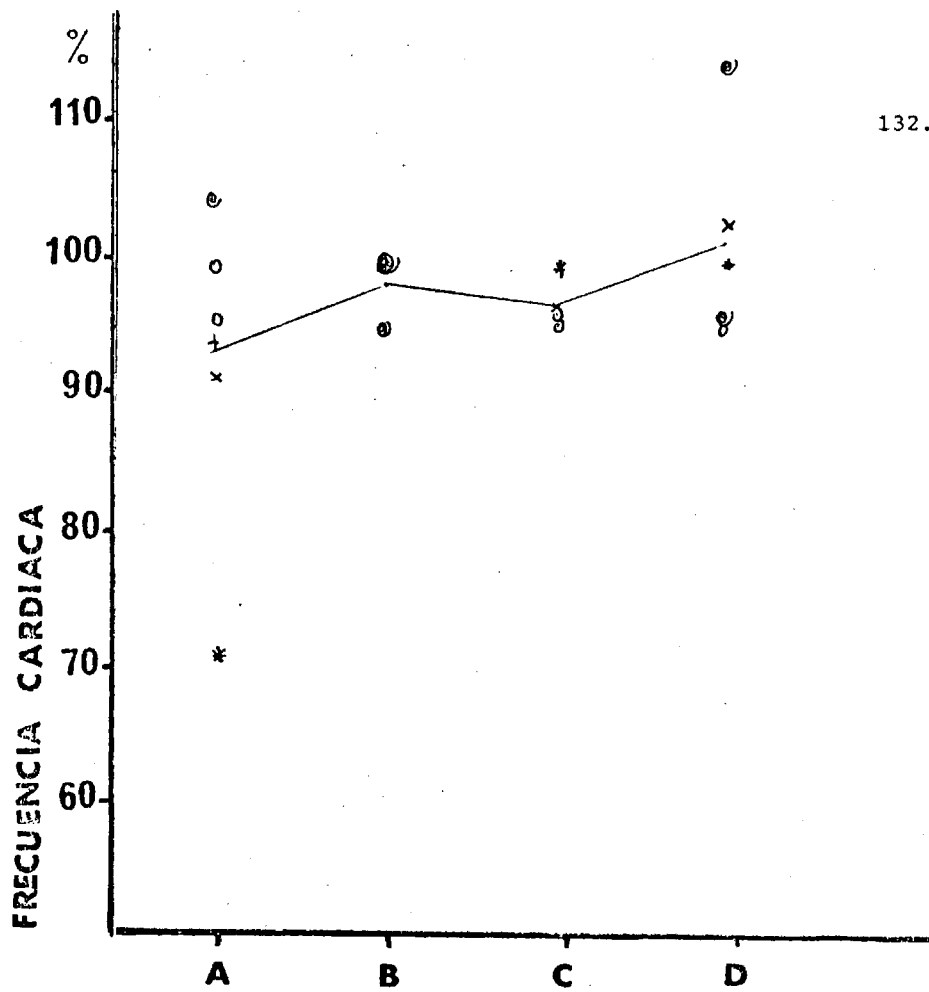


ANIMAL DESCEREBRADO. EVOLUCION DE LA F. C. DURANTE LA FASE DE RECUPERACION TRÁS LA ADMINISTRACION DE HALOTHANE AL 1 % DURANTE 2 MINUTOS. LA LINEA PASA POR LOS VALORES MEDIOS. A: a los 2 minutos de Halothane 1 %. B, C y D: a los 5, 10 y 15 minutos respectivamente de la supresión del anestesico.

GRAFICA 14.



ANIMAL DESCEREBRADO. EVOLUCION DE LA F. C. DURANTE LA FASE DE RECUPERACION TRÁS LA ADMINISTRACION DE HALOTHANE AL 1.5 % DURANTE 2 MINUTOS. LA LINEA PASA POR LOS VALORES MEDIOS. A: a los 2 minutos de Halothane 1.5 %. B, C y D: a los 5, 10 y 15 minutos respectivamente de la supresión del anestésico



ANIMAL DESCEREBRADO. EVOLUCION DE LA F. C. DURANTE LA FASE DE RECUPERACION TRAS LA ADMINISTRACION DE HALOTHANE AL 2 % DURANTE 2 MINUTOS. LA LINEA PASA POR LOS VALORES MEDIOS. A: a los 2 minutos de Halothane 2 %. B, C y D: a los 5, 10 y 15 minutos respectivamente de la supresion del anestésico.

GRAFICA 16

TABLA 7

Animal descerebrado. Valores medios de la frecuencia cardiaca expresados en % del valor control a distintas concentraciones de Halothane.

Concentración de Halothane	A	B	C	D
0.5 %	96	98	97	100
1 %	96	100	103	103
1.5 %	91	97	97	98
2 %	93	98	97	102

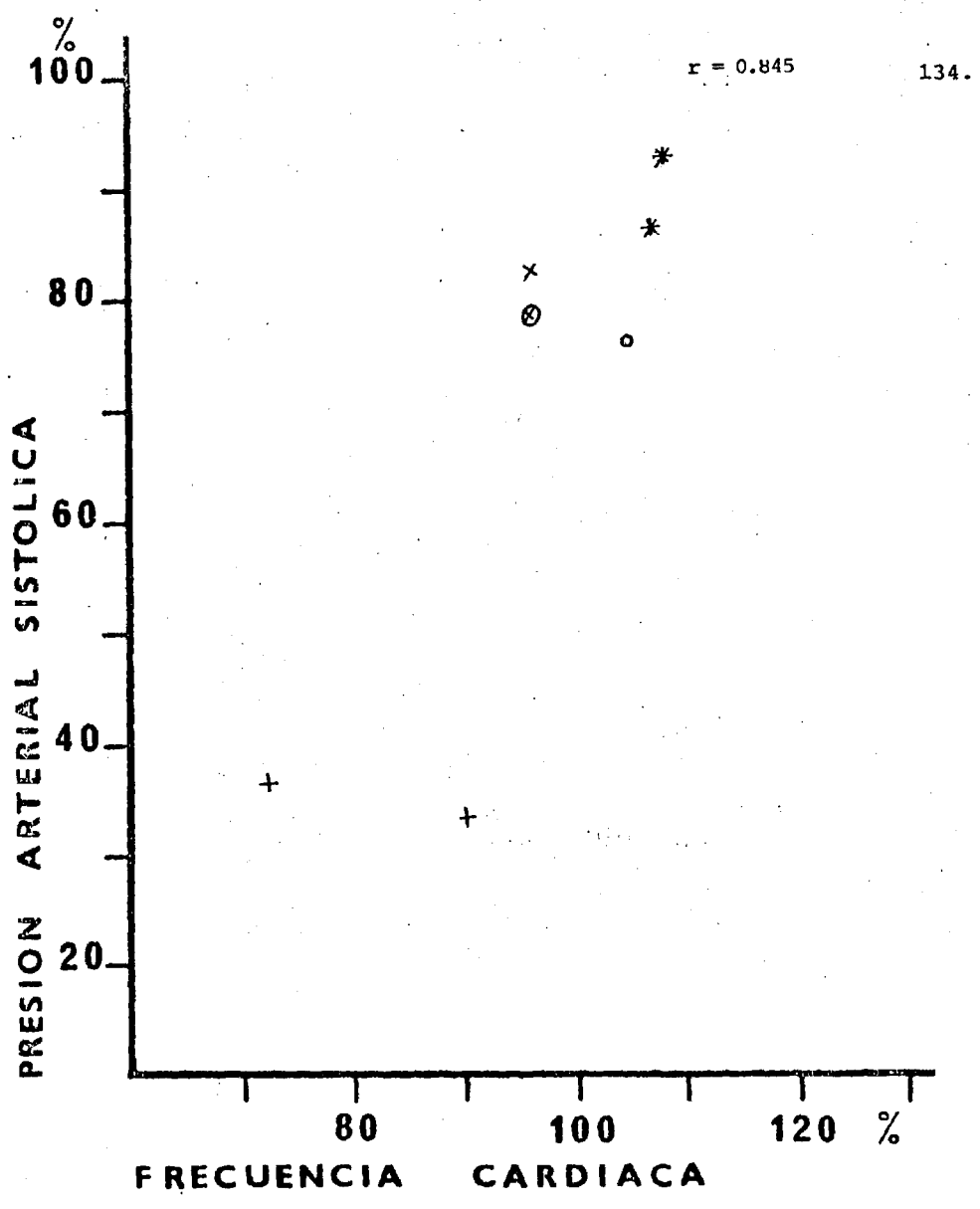
A: valor a los 2 minutos de la administración de Halothane

B: a los 5 minutos de la supresión del anestésico

C: a los 10 minutos de la supresión del anestésico

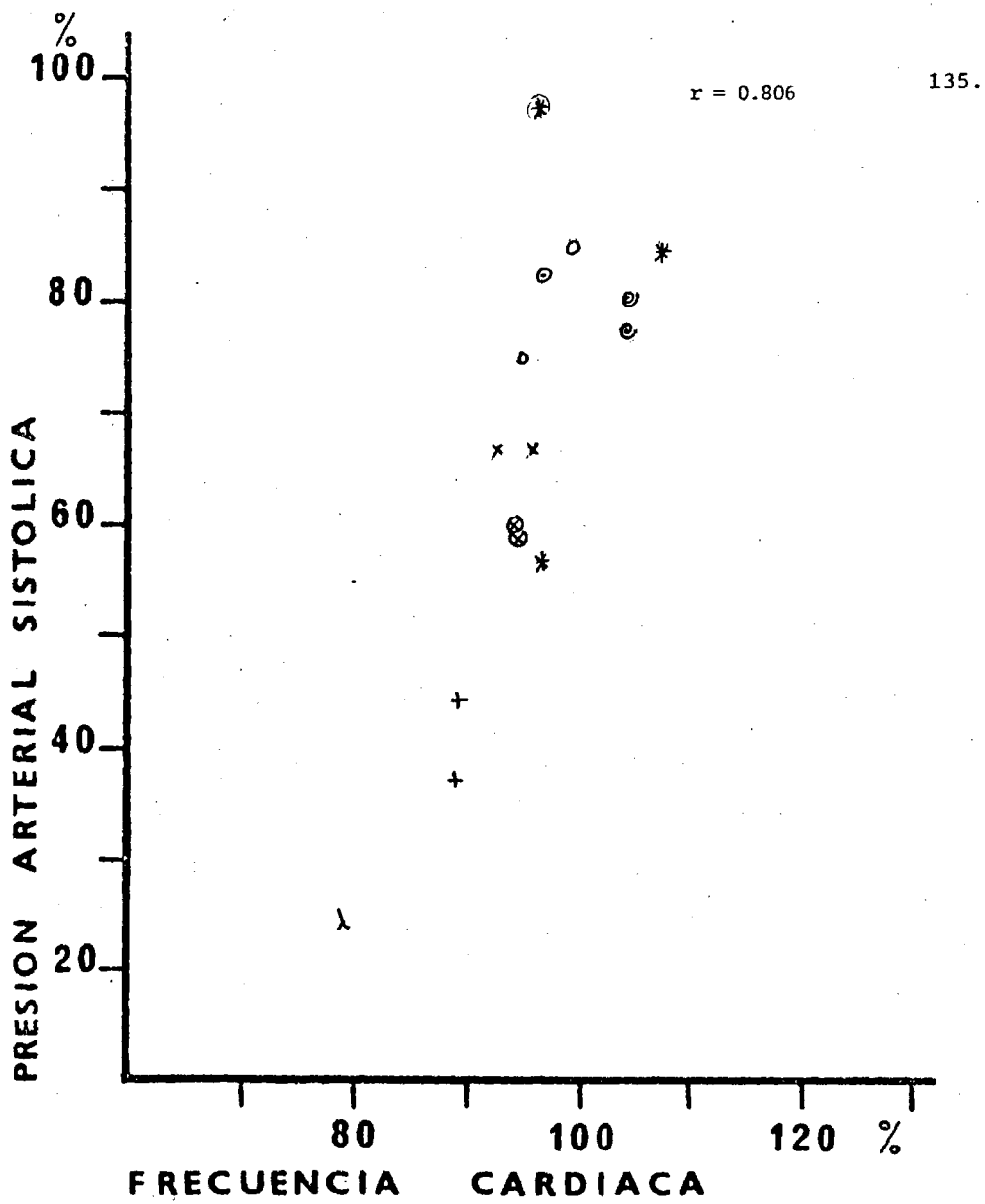
D: a los 15 minutos de la supresión del anestésico.

diaca, se han construido las graficas 17, 18, 19 y 20. En ellas podemos observar como para tres dosis existe una relación evidente entre la caída de presión arterial sistólica y la caída de frecuencia cardiaca, como son expresadas por los coeficientes de correlación entre ambos valores que tienen un grado de certeza estadística superior al 95 %.



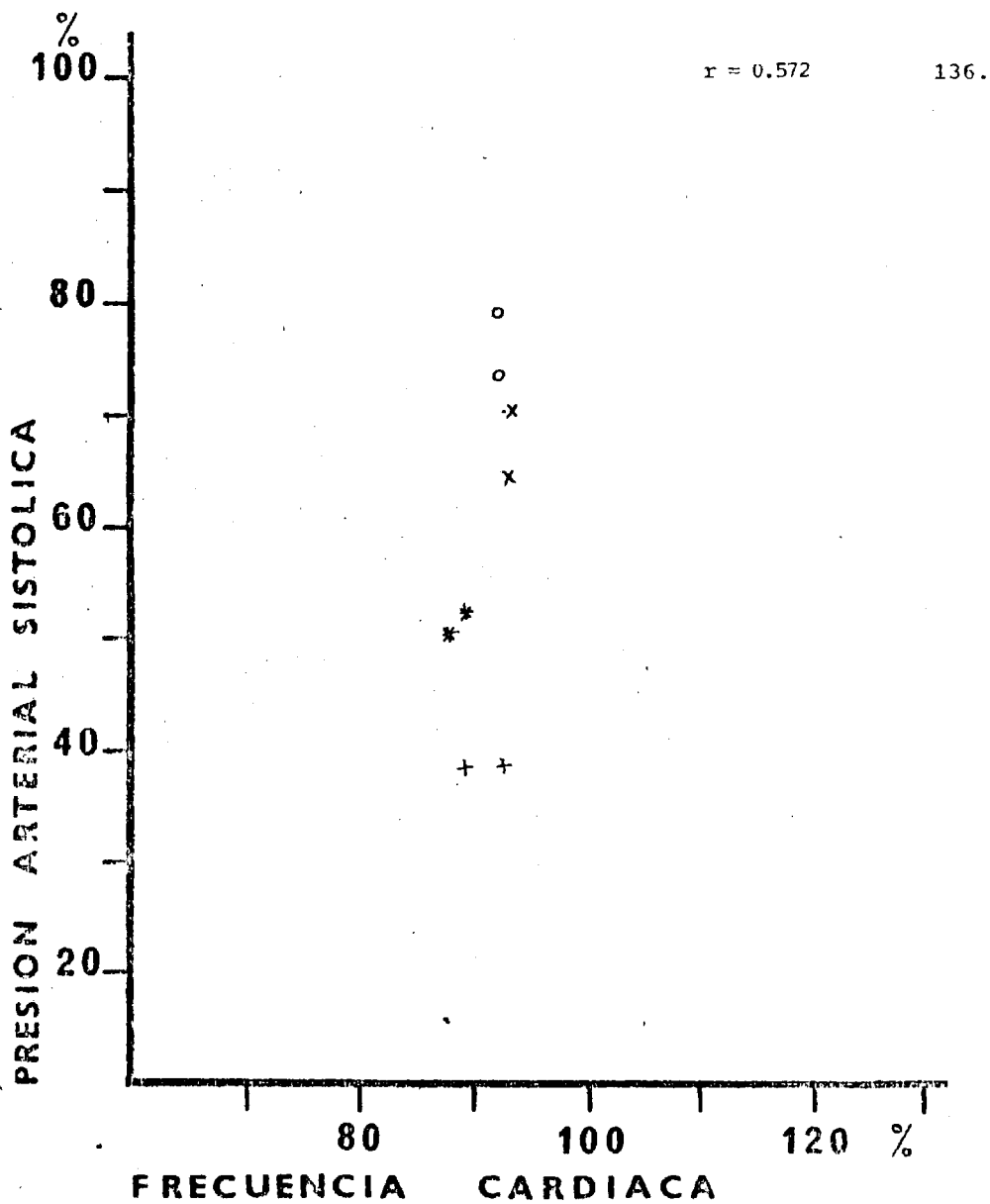
ANIMAL DESCEREBRADO. RELACION ENTRE LA PRESION ARTERIAL SISTOLICA Y LA FRECUENCIA CARDIACA A LOS 2 MINUTOS DE LA ADMINISTRACION DE HALOTHANE AL 0.5 %. (.PAS = 1.59 . FC - 82.6).

GRAFICA 17



ANIMAL DESCEREBRADO. RELACION ENTRE LA PRESION ARTERIAL SISTOLICA Y LA FRECUENCIA CARDIACA A LOS 2 MINUTOS DE LA ADMINISTRACION DE HALOTHANE AL 1 %. (PAS = 2.24 . FC - 149.2)

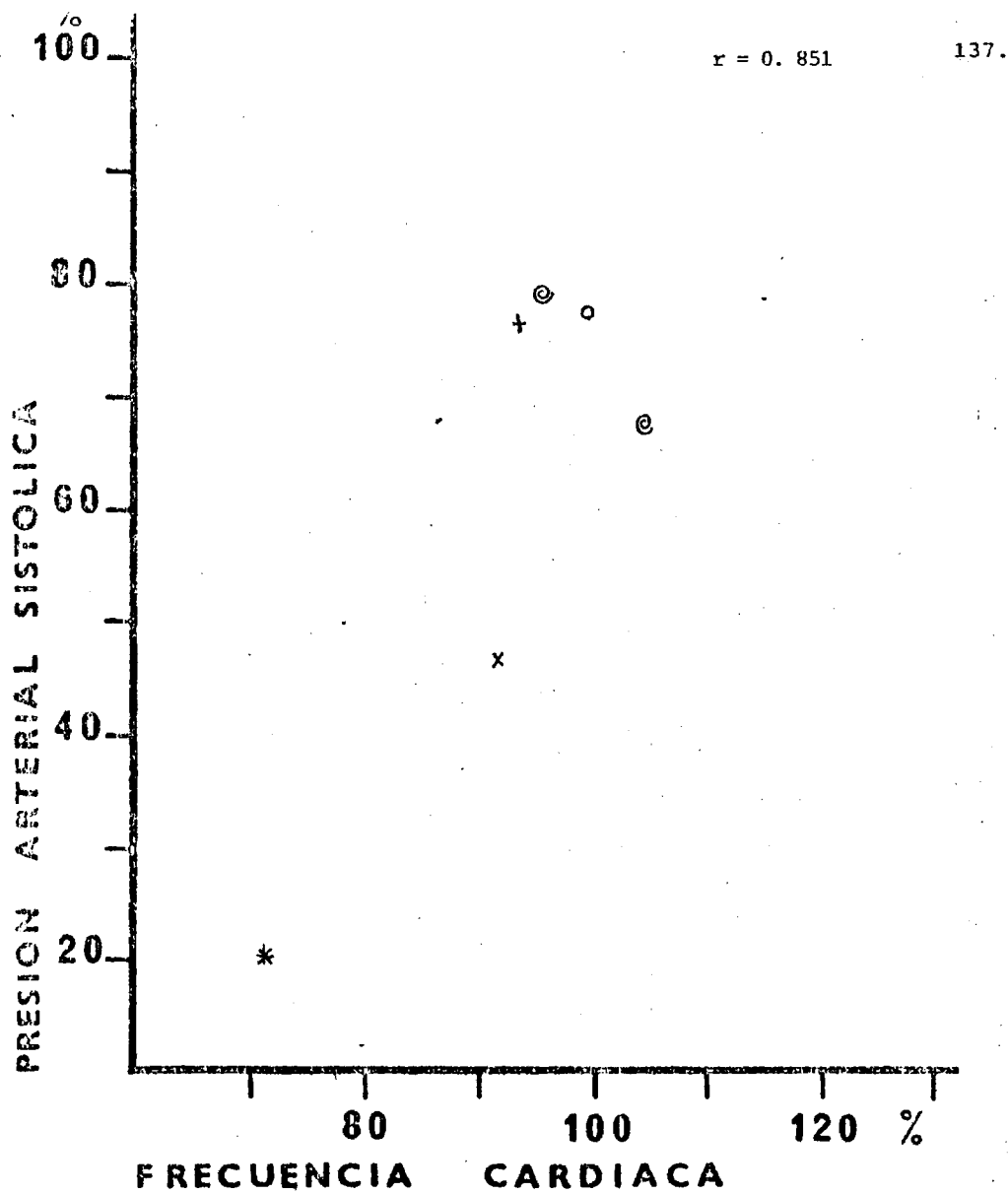
GRAFICA 18



ANIMAL DESCEREBRADO. RELACION ENTRE LA PRESION ARTERIAL SISTOLICA Y LA FRECUENCIA CARDIACA A LOS 2 MINUTOS DE LA ADMINISTRACION DE HALOTIENE

AL 1.5 %. (PAS = 4.9 . FC - 392.4)

GRAFICA 19



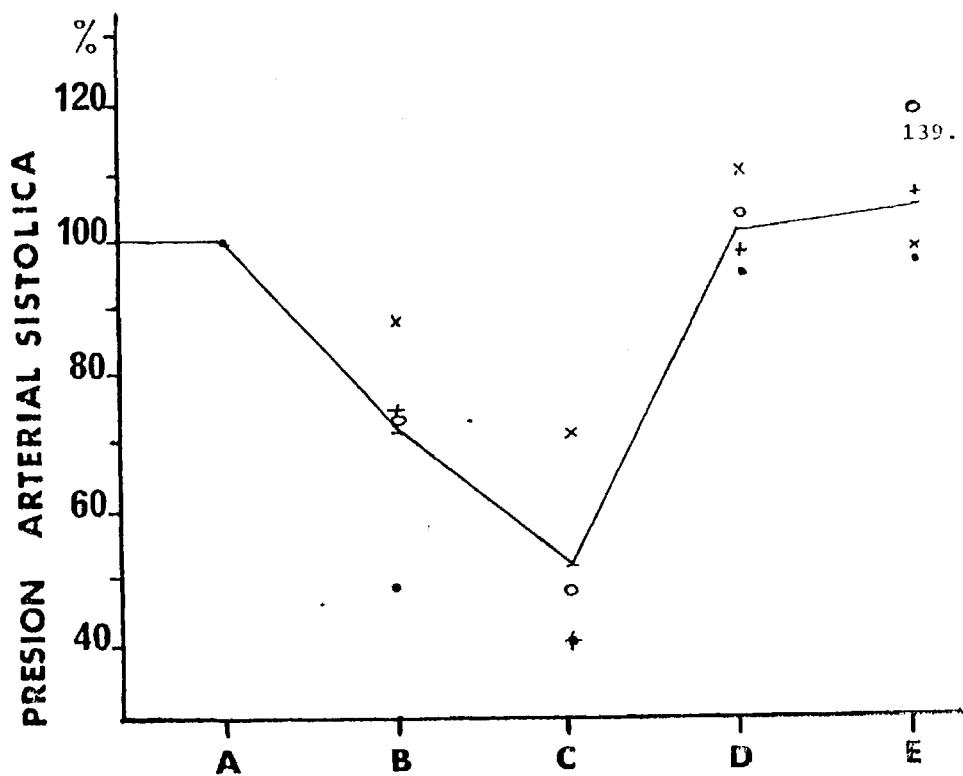
ANIMAL DESCEREBRADO. RELACION ENTRE LA PRESION ARTERIAL SISTOLICA Y LA FRECUENCIA CARDIACA A LOS 2 MINUTOS DE LA ADMINISTRACION DE HALOTHANE AL 2 %. (PAS = 1.70 . FC - 97.3)

## I. 2. EFECTOS DE LA ADMINISTRACION DURANTE INTERVALOS MAYORES

En otro grupo de animales se administró el anestésico según la siguiente pauta: durante 15 minutos a concentraciones del 0.5 % , aumentándola al 1 % durante los siguientes 15 minutos. Las determinaciones de presión arterial y frecuencia cardiaca se hacían al final de cada uno de estos periodos así como a los 15 y 60 minutos de la supresión del anestésico. Expresamos los valores en porcentajes con respecto al valor control preanestésico.

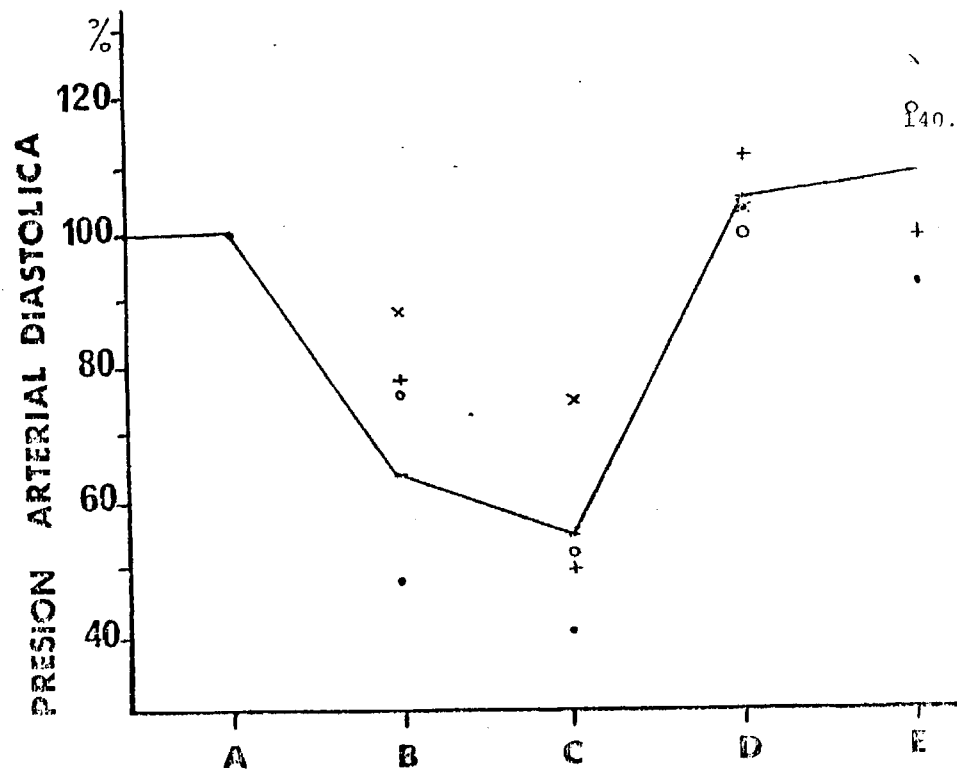
### I. 2. a. EFECTOS SOBRE LA PRESION ARTERIAL

La inhalación de Halothane al 0.5 % durante 15 minutos produce una disminución en la presión arterial sistólica, diastólica y media, que expresamos en la tabla 8. El posterior aumento de concentración de anestésico da lugar a una mayor disminución de estos valores, los cuales se recuperan en su totalidad a los 15 minutos de la supresión del Halothane. En las graficas 21, 22 y 23 se ve representada esta secuencia. En el registro poligráfico 8 se puede seguir el curso temporal de la presión arterial.



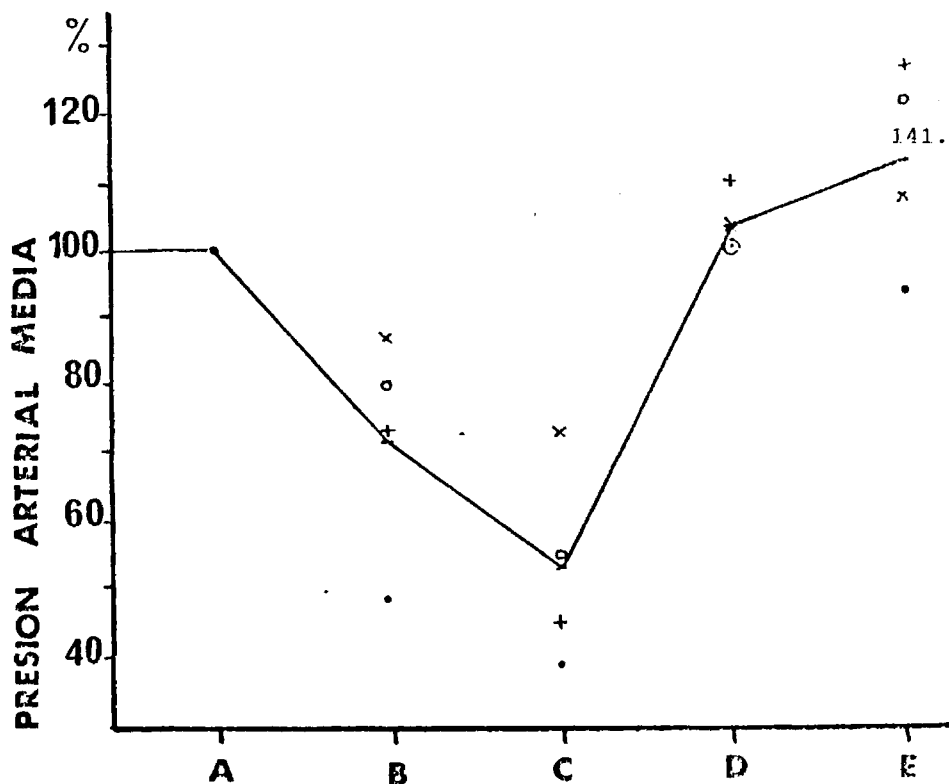
ANIMAL DESCEREBRADO. VALORES MEDIOS DE LA PRESION ARTERIAL SISTOLICA EXPRESADOS EN % DEL CONTROL EN LAS SIGUIENTES CIRCUNSTANCIAS: A: CONTROL. B: A LOS 15 MIN. DE ADMINISTRACION DE HALOTHANE 0.5 %. C: A LOS 15 MIN. DE LA ADMINISTRACION SUCESIVA DE HALOTHANE 1 %. D: A LOS 15 MIN. DE LA SUPRESION DEL ANESTESICO. E: A LOS 60 MIN. DE SUPRESION DEL ANESTESICO.

GRAFICA 21



ANIMAL DESCRIBADO. VALORES MEDIOS DE LA PRESION ARTERIAL DIASTOLICA EXPRESADOS EN % DEL CONTROL EN LAS SIGUIENTES CIRCUNSTANCIAS: A: CONTROL. B: A LOS 15 MIN. DE ADMINISTRACION DE HALOTHANE AL 0.5 %. C: A LOS 15 MIN. DE LA ADMINISTRACION SUCESIVA DE HALOTHANE AL 1 %. D: A LOS 15 MIN. DE LA SUPRESION DE ANESTESICO. E: A LOS 60 MIN. DE SUPRESION DEL ANESTESICO.

GRAFICA 22



ANIMAL DESCEREBRADO. VALORES MEDIOS DE LA PRESION ARTERIAL MEDIA EXPRESADOS EN % DEL CONTROL EN LAS SIGUIENTES CIRCUNSTANCIAS: A: CONTROL. B: A LOS 15 MIN. DE ADMINISTRACION DE HALOTHANE AL 0.5 %. C: A LOS 15 MIN. DE LA ADMINISTRACION SUCESIVA DE HALOTHANE AL 1 %. D: A LOS 15 MIN. DE LA SUPRESION DEL ANESTESICO. E: A LOS 60 MIN. DE SUPRESION DEL ANESTESICO.

GRAFICA 23

TABLA 8

Animal descerebrado. Valores medios expresados en % de la presión arterial sistólica (PAS), diastólica (PAD), media (PAM) y frecuencia cardiaca (FC).

	A	B	C	D	E
PAS	100	72	52	102	105
PAD	100	63	55	105	109
PAM	100	72	53	103	113
FC	100	117	107	115	127

A: Control.

B: Valor a los 15 minutos de la administración de Halothane 0.5%

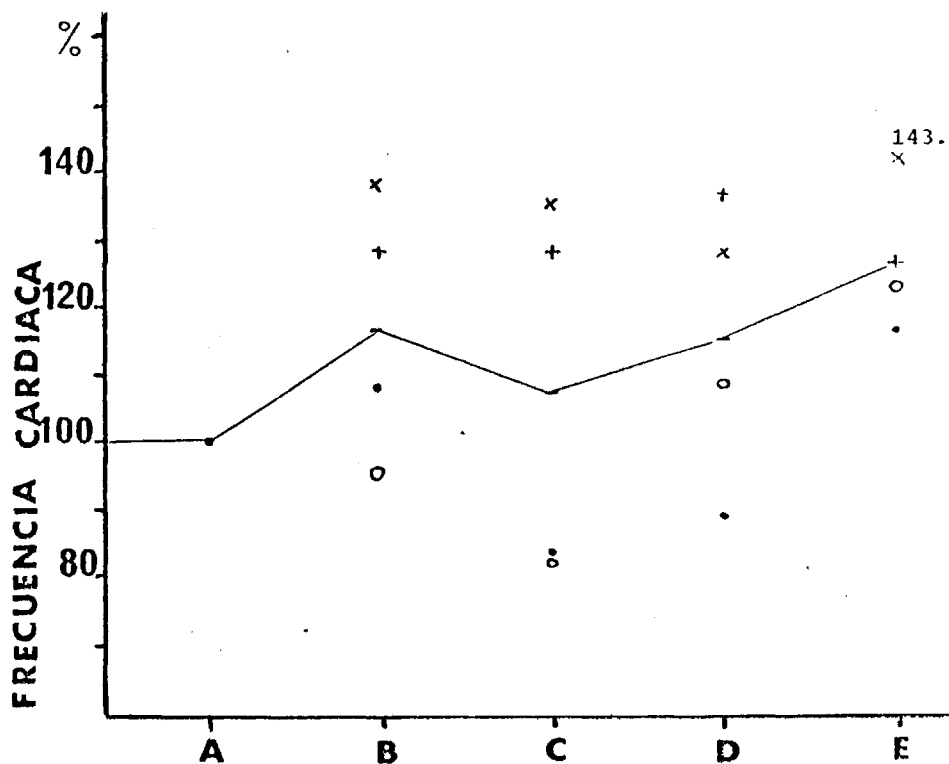
C: A los 15 minutos de la administración sucesiva de Halothane al 1 %.

D: A los 15 minutos de la supresión del anésteico

E: A los 60 minutos de la supresión del anésteico.

#### I. 2. b. EFECTOS SOBRE LA FRECUENCIA CARDIACA

A diferencia de lo observado en las administraciones de corta duración, la frecuencia cardiaca en estos animales sigue un curso distinto observándose un ligero incremento en sus valores el cual persiste incluso al cabo de una hora de la supresión del anésteico, como se puede comprobar en la grafica 24 asi como en la tabla 8.



ANIMAL DESCEREBRADO. VALORES MEDIOS DE LA FRECUENCIA CARDIACA EXPRESADOS EN % DEL CONTROL EN LAS SIGUIENTES CIRCUNSTANCIAS. A: CONTROL. B: A LOS 15 MIN. DE ADMINISTRACION DE HALOTHANE 0.5 % . C: A LOS 15 MIN. DE ADMINISTRACION SUCESIVA DE HALOTHANE 1 % . D: A LOS 15 MIN. DE LA SUPRESION DEL ANESTESICO. E: A LOS 60 MIN. DE SUPRESION DEL ANESTESICO.

GRAFICA 24

II.- EFECTOS DEL HALOTHANE EN EL ANIMAL DESCEREBRADO Y ESPINAL.

II.a. EFECTOS SOBRE LA PRESION ARTERIAL

II. b. EFECTOS SOBRE LA FRECUENCIA CARDIACA

II.- EFECTOS DEL HALOTHANE EN EL ANIMAL DESCEREBRADO Y ESPINAL.

Los valores de presión arterial sistólica, diastólica y media, así como la frecuencia cardíaca obtenidos en el gato descerebrado al cual efectuamos una posterior sección espinal cervical a nivel C7-T1, se presentan en la tabla 9.

TABLA 9

Valores medios de la presión arterial sistólica (P.A.S.), presión arterial diastólica (P.A.D.) y presión arterial media (P.A.M.) expresados en mm Hg., y de frecuencia cardiaca (F.C.) expresada en lat./min. . en 4 gatos descerebrados y posteriormente espinales.

	$\bar{X}$	e.e.m.
P.A.S.	132.5	26.18
P.A.D.	70.0	15.81
P.A.M.	83.7	16.00
F.C.	200.0	24.85

$\bar{X}$  = valor medio. e.e.m. = error estandar sobre la media.

El anestésico fue administrado a estos animales a concentración del 1 % durante 2 minutos suprimiendo a continuación durante un intervalo mayor de 20 minutos. A continuación y con este mismo criterio se administraron concentraciones de Halothane del 2 %. Los valores de presión arterial y de frecuencia cardiaca se tomaron a los 2 minutos de la administración así como a intervalos de 5 minutos durante la fase siguiente de supresión, expresándose en tantos por ciento del valor preanestésico, considerado control, y comparándose con este.

II. a. EFECTOS SOBRE LA PRESION ARTERIAL.

La administración de Halothane durante 2 minutos da lugar a una disminución de la presión arterial que viene expresada tanto en la tabla 10 como en las gráficas 25 y 26.

TABLA 10

Animal descerebrado y espinal. Valores medios expresados en tantos por ciento de la presión arterial sistólica (P.A.S.), presión arterial diastólica (P.A.D.) y presión arterial media (P.A.M.) a los 2 minutos de la administración de Halothane a concentraciones del 1 y 2 %.

Concentración de Halothane	P.A.S	P.A.D.	P.A.M.
1 %	65	63	65
2 %	43	41	42

Para analizar la evolución que experimentan estos parámetros durante la fase de recuperación han sido determinados a los 5, 10 y 15 minutos de la supresión del anestésico. En las gráficas 27 y 28 podemos observar las variaciones que sufre la presión arterial sistólica a lo largo de esta fase, no siendo muy llamativa la relación con la dosis de anestésico ad-

ministrada, puesto que al 2 % la caída de presión arterial sistólica es poco más marcada y la fase de recuperación es un poco más lenta que al 1 %. En las tablas 11, 12 y 13, se expresan los valores medios de presión arterial sistólica, diastólica y media.

TABLA 11

Animal descerebrado y espinal. Recuperación de la presión arterial sistólica. Valores medios expresados en tantos por ciento del control.

Concentración de Halothane	A	B	C	D
1 %	65	90	97	104
2 %	43	84	94	91

A: valor a los 2 minutos de la administración de Halothane

B: a los 5 minutos de la supresión del anestésico.

C: a los 10 minutos de la supresión del anestésico.

D: a los 15 minutos de la supresión del anestésico.

TABLA 12

Animal descerebrado y espinal. Recuperación de la presión arterial diastólica. Valores medios expresados en tantos por ciento del control.

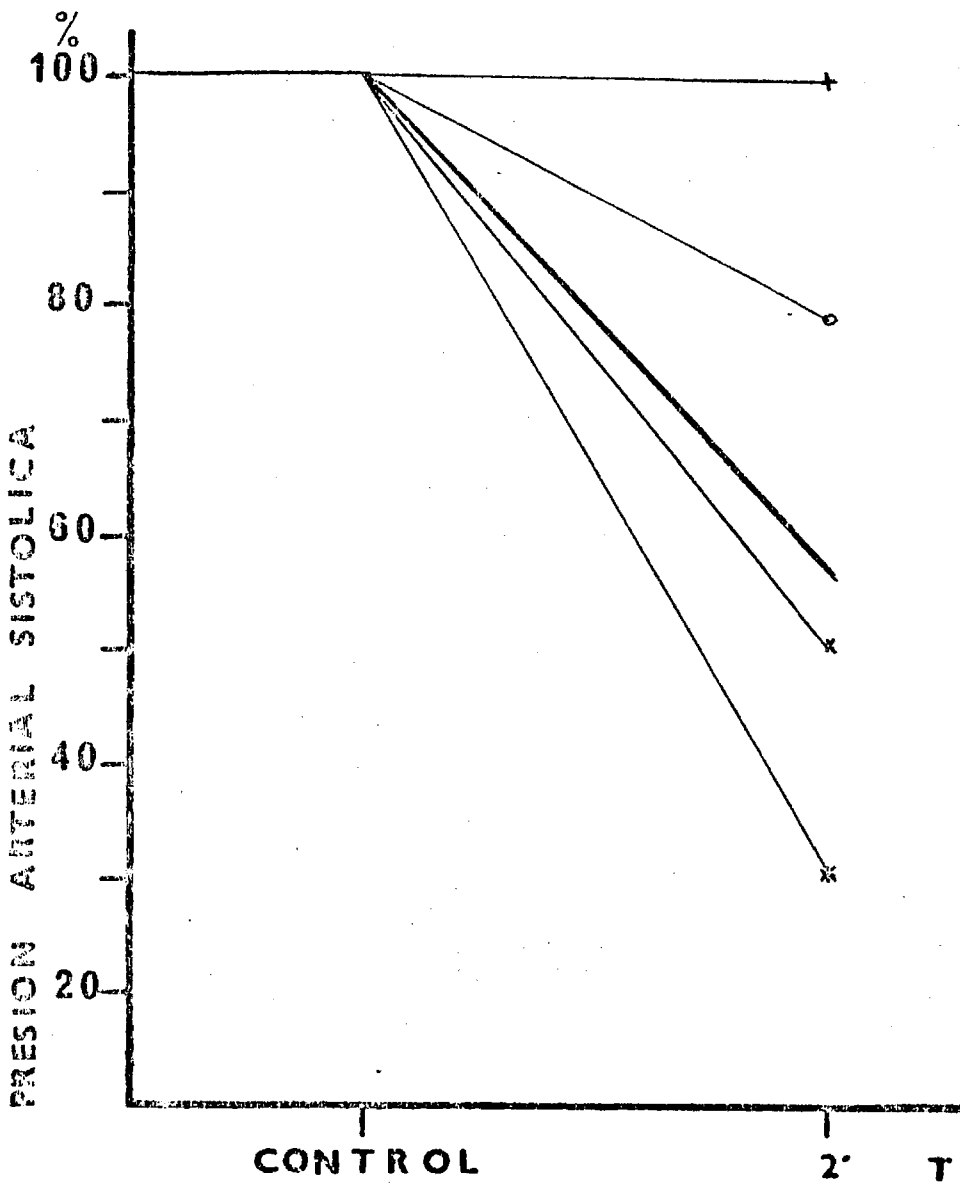
Concentración de Halothane	A	B	C	D
1 %	63	94	95	102
2 %	41	91	98	90

A: valor a los 2 minutos de la administración de Halothane.

B: a los 5 minutos de la supresión del anestésico.

C: a los 10 minutos de la supresión del anestésico.

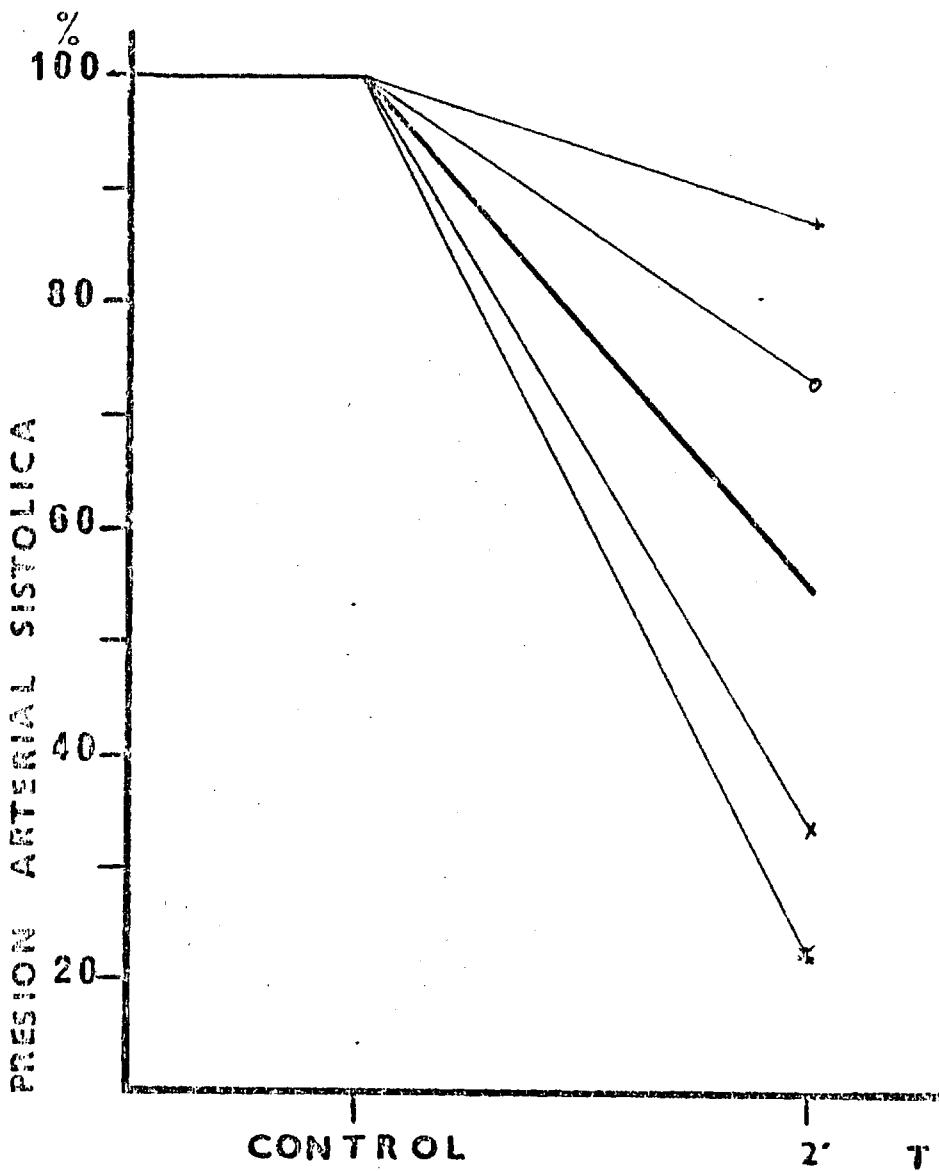
D: a los 15 minutos de la supresión del anestésico.



148.

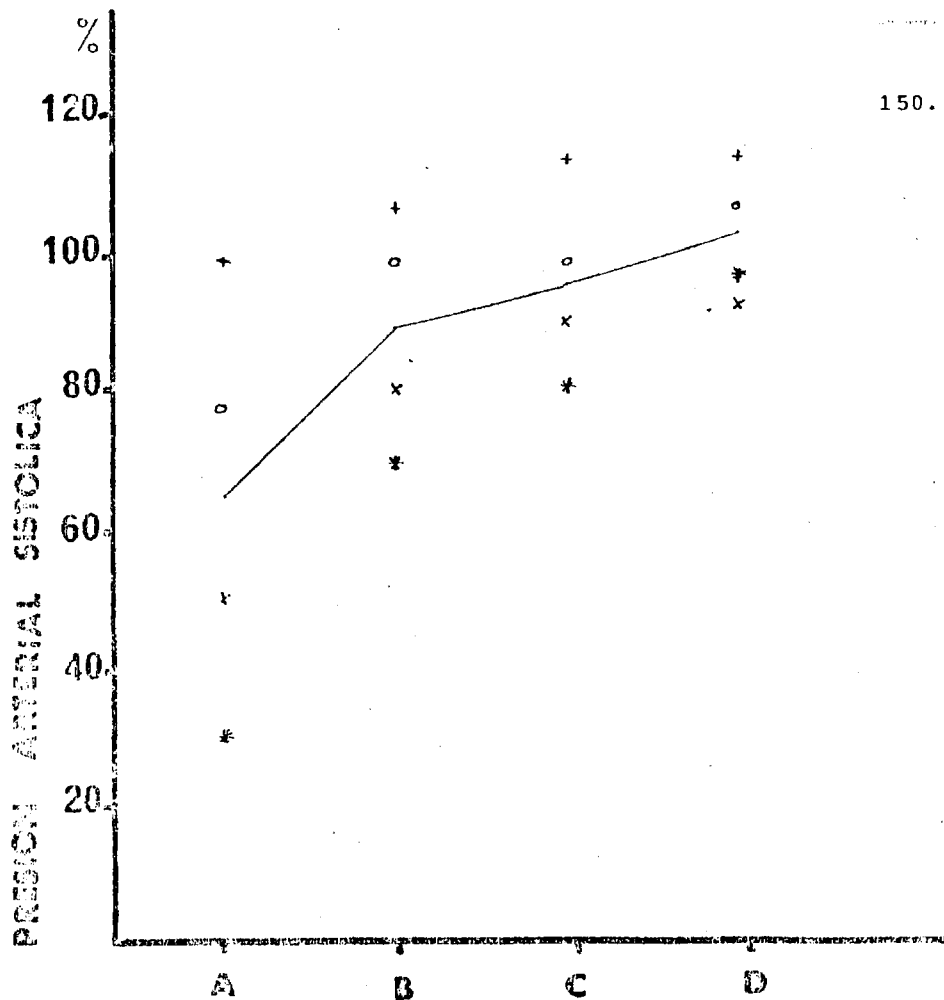
ANIMAL DESCEREBRADO Y ESPINAL. VARIACION DE LA PRESION ARTERIAL A LOS 2 MINUTOS DE LA ADMINISTRACION DE HALOTHANE AL 1 %. EN TRAZO GRUESO SE REPRESENTALA VARIACION MEDIA.

GRAFICA 25



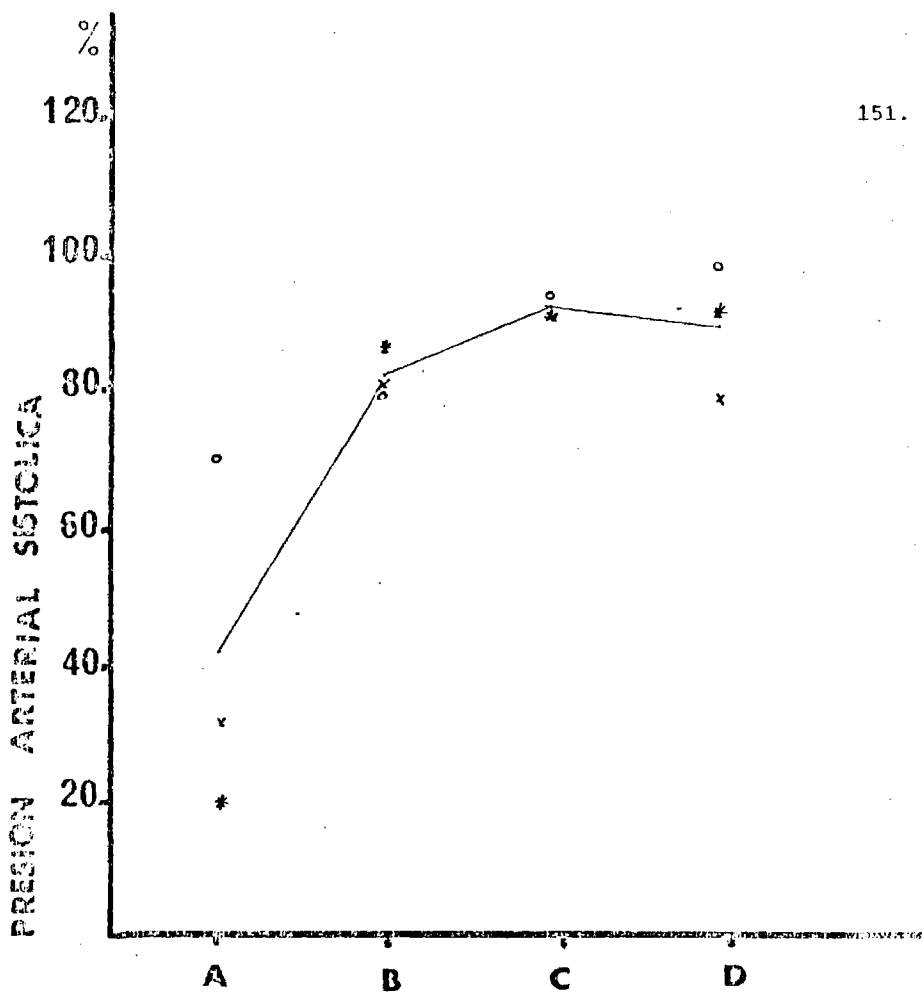
ANIMAL DESCEREBRADO Y ESPINAL. VARIACION DE LA PRESION ARTERIAL A LOS 2 MINUTOS DE LA ADMINISTRACION DE HALOTHANE AL 2 %. EN TRAZO GRUESO SE REPRESENTA LA VARIACION MEDIA.

GRAFICA 26



ANIMAL DESCEREBRADO Y ESPINAL. EVOLUCION DE LA P.A.S. DURANTE LA FASE DE RECUPERACION TRAS LA ADMINISTRACION DE HALOTHANE AL 1 % DURANTE 2 MINUTOS. LA LINEA PASA POR LOS VALORES MEDIOS. A; a los 2 minutos de Halothane 1%. B,C y D: a los 5, 10 y 15 minutos respectivamente de la supresión del anestésico.

GRAFICA 27



ANIMAL DESCEREBRADO Y ESPINAL. EVOLUCION DE LA P.A.S. DURANTE LA FASE DE RECUPERACION TRAS LA ADMINISTRACION DE HALOTHANE AL 2% DURANTE 2 MINUTOS. LA LINEA PASA POR LOS VALORES MEDIOS. A: a los 2 minutos de Halothane 2%. B, C y D : a los 5,10 y 15 minutos respectivamente de la supresión del anestésico.

GRAFICA 28

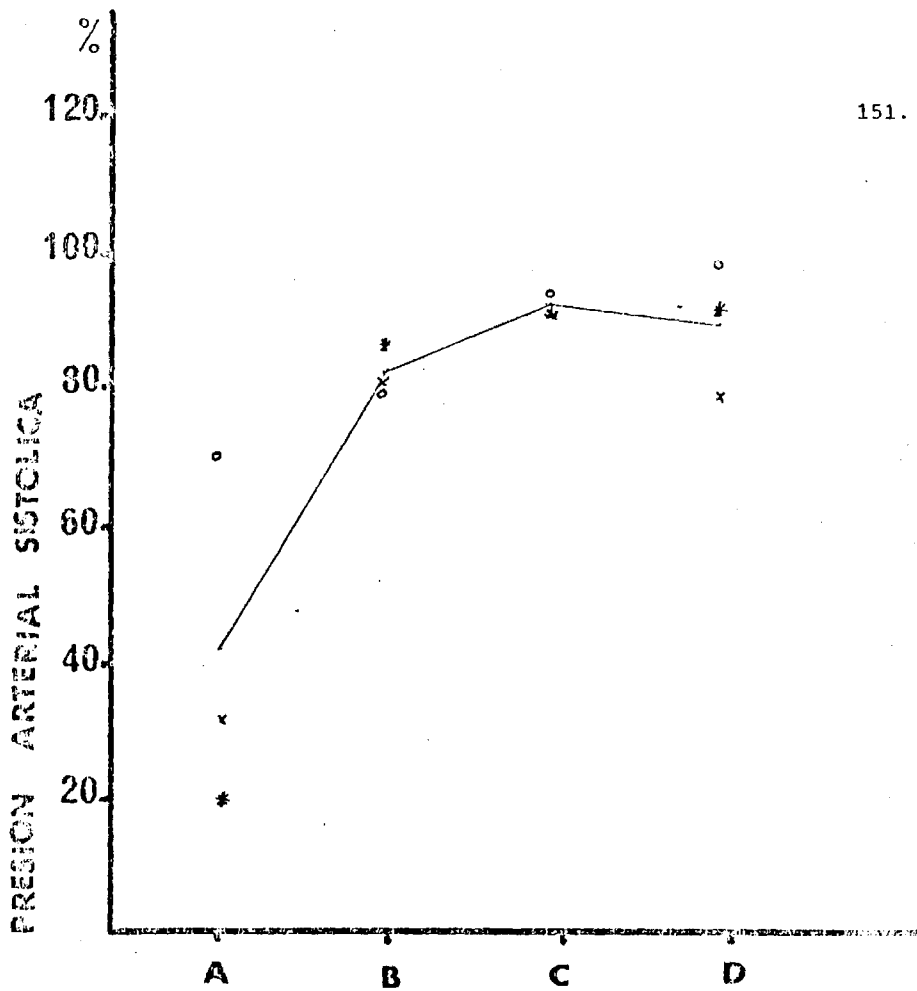
TABLA 13

Animal descerebrado y espinal. Recuperación de la presión arterial media. Valores medios expresados en tantos por ciento del control.

Concentración de Halothane	A	B	C	D
1%	65	91	98	104
2%	42	87	100	93

A: valor a los 2 minutos de la administración de Halothane  
 B: a los 5 minutos de la supresión del anestésico.  
 C: a los 10 minutos de la supresión del anestésico.  
 D: a los 15 minutos de la supresión del anestésico.

El registro 9 nos ofrece la evolución de la onda de presión arterial durante la administración a estos animales de Halothane al 1 y 2 %. Vemos que para la dosis mayor se produce una caída más rápida de presión arterial sistólica y diastólica. Asimismo, los valores finales alcanzados al cabo de los 2 minutos de administración del anestésico son menores en este segundo grupo. Sin embargo en cuanto a la recuperación, los registros 10 y 11 nos permiten comparar el comportamiento de la presión arterial según las dosis viéndose que la evolución es bastante similar en ambos casos.



ANIMAL DESCEREBRADO Y ESPINAL. EVOLUCION DE LA P.A.S. DURANTE LA FASE DE RECUPERACION TRAS LA ADMINISTRACION DE HALOTHANE AL 2% DURANTE 2 MINUTOS. LA LINEA PASA POR LOS VALORES MEDIOS. A: a los 2 minutos de Halothane 2%, B, C y D : a los 5, 10 y 15 minutos respectivamente de la supresión del anestésico.

GRAFICA 28

TABLA 13

Animal descerebrado y espinal. Recuperación de la presión arterial media. Valores medios expresados en tantos por ciento del control.

Concentración de Halothane	A	B	C	D
1%	65	91	98	104
2%	42	87	100	93

A: valor a los 2 minutos de la administración de Halothane  
 B: a los 5 minutos de la supresión del anestésico.  
 C: a los 10 minutos de la supresión del anestésico.  
 D: a los 15 minutos de la supresión del anestésico.

El registro 9 nos ofrece la evolución de la onda de presión arterial durante la administración a estos animales de Halothane al 1 y 2 %. Vemos que para la dosis mayor se produce una caída más rápida de presión arterial sistólica y diastólica. Asimismo, los valores finales alcanzados al cabo de los 2 minutos de administración del anestésico son menores en este segundo grupo. Sin embargo en cuanto a la recuperación, los registros 10 y 11 nos permiten comparar el comportamiento de la presión arterial según las dosis viéndose que la evolución es bastante similar en ambos casos.

II. b. EFECTOS SOBRE LA FRECUENCIA CARDIACA

La frecuencia cardiaca en el animal descerebrado y espinal tiene un comportamiento muy variable ante la administración de Halothane, de forma que aun cuando los valores medios disminuyen a cualquier dosis, se ven casos individuales en los que no solo se mantiene sino que en algunos casos se incrementa. La caída media de frecuencia cardiaca es apenas valorable para concentraciones de anestésico del 1 %, mientras que al 2 % esta variación es más notoria como puede verse en la tabla 14 asi como en las gráficas 29 y 30.

TABLA 14

Animal descerebrado y espinal. Valores medios de la frecuencia cardiaca a los 2 minutos de la administración de Halothane a diversas concentraciones, expresados en tantos por ciento del valor control.

Concentración de Halothane	1%	2%
Frec. Cardiaca	97	84

En cuanto suprimimos el anestésico, la frecuencia cardiaca se recupera de modo que a los 5 minutos los valores para todas las dosis son practicamente normales, obser-

vandose a los 10 y 15 minutos una ligera tendencia a superar los valores control preanestésicos. Estos cambios vienen expresados por las graficas 31 y 32 asi como por la tabla 15.

---

TABLA 15

---

Animal descerebrado y espinal. Recuperación de la frecuencia cardiaca  
Valores medios expresados en tantos por ciento del control.

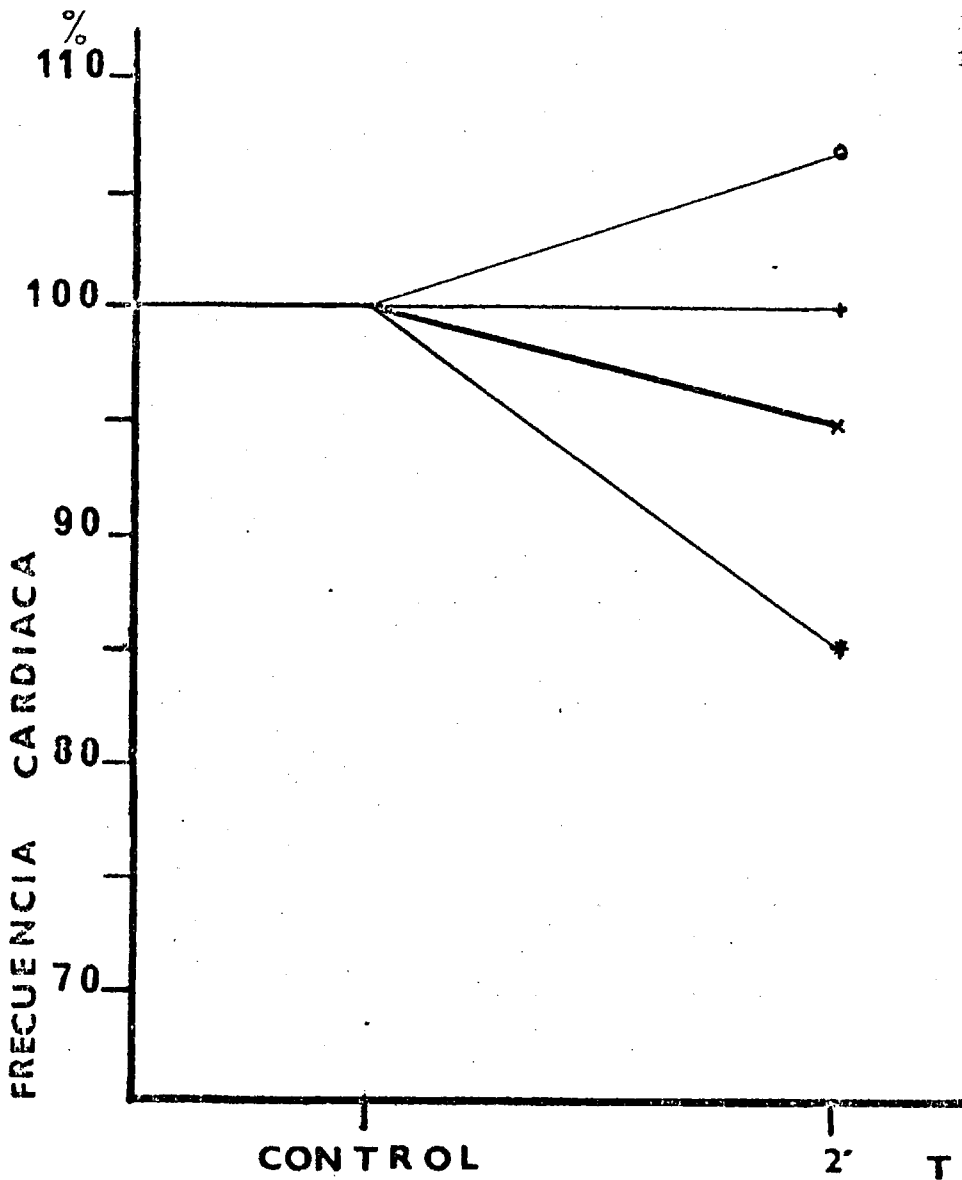
---

Concentración de Halothane	A	B	C	D
1 %	97	103	105	107
2 %	84	97	104	104

---

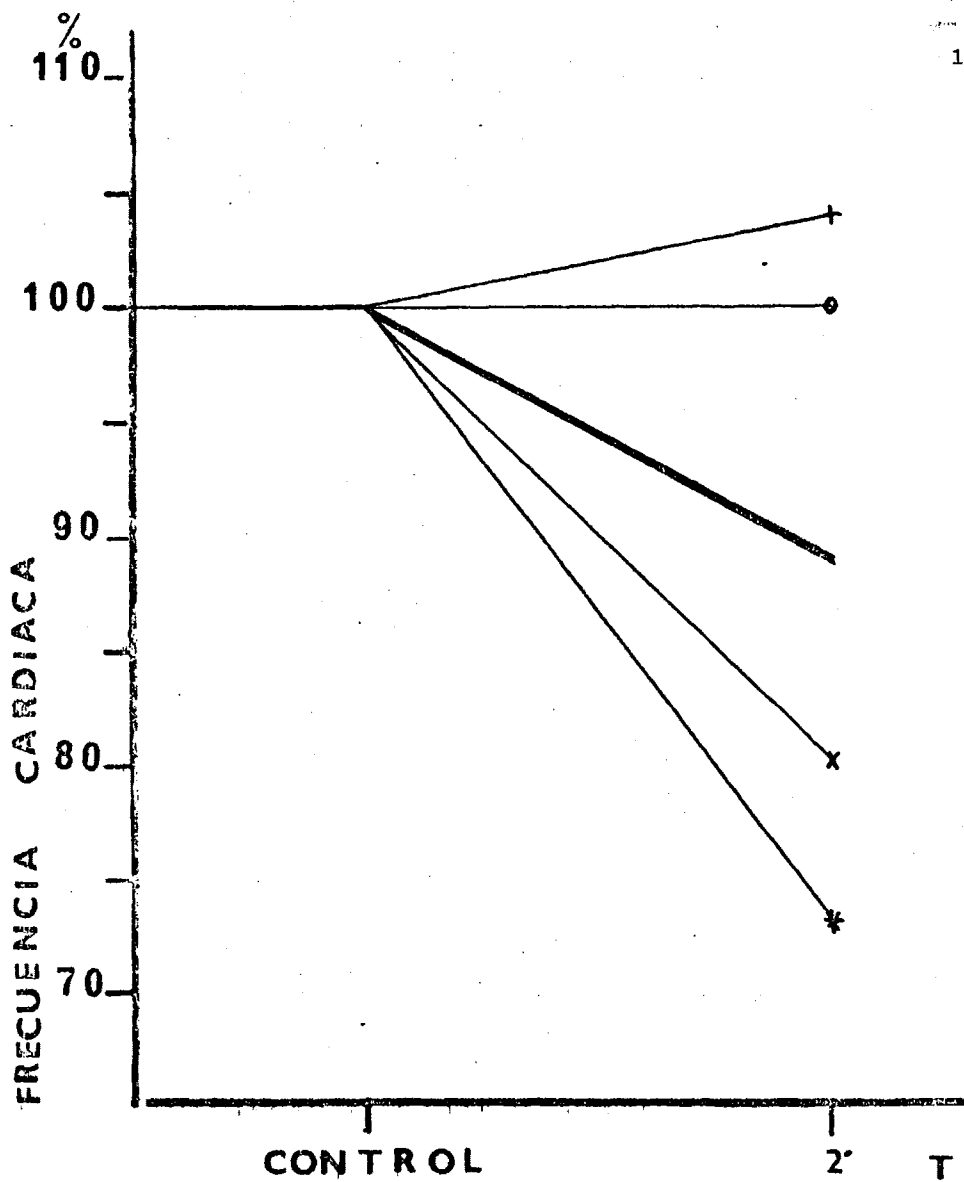
A: valor a los 2 minutos de la administración de Halothane  
B: a los 5 minutos de la supresión del anestésico.  
C: a los 10 minutos de la supresión del anestésico.  
D: a los 15 minutos de la supresión del anestésico.

---



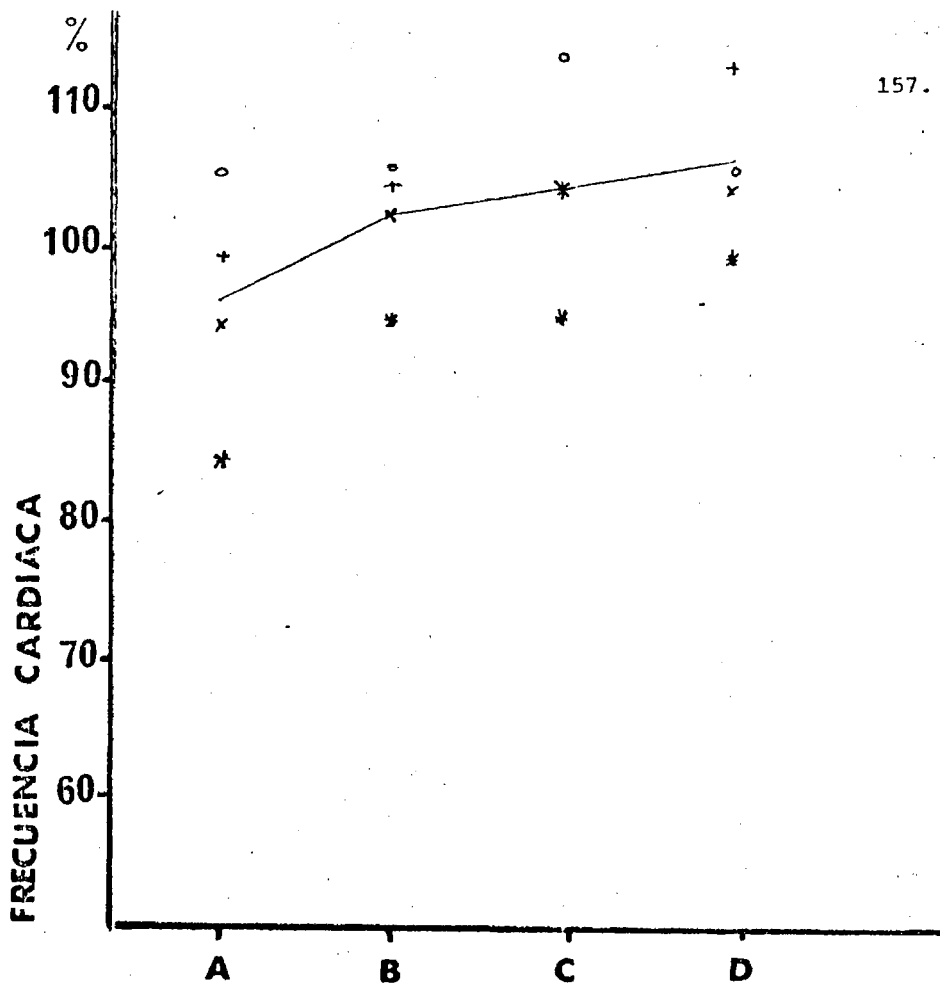
ANIMAL DESCEREBRADO Y ESPINAL. VARIACION DE LA FRECUENCIA CARDIACA A LOS 2 MINUTOS DE LA ADMINISTRACION DE HALOTHANE AL 1 %. EN TRAZO GRUESO SE REPRESENTA LA VARIACION MEDIA.

GRAFICA 29



ANIMAL DESCEREBRADO Y ESPINAL. VARIACION DE LA FRECUENCIA CARDIACA A LOS 2 MINUTOS DE LA ADMINISTRACION DE HALOTHANE AL 2 %. EN TRAZO GRUESO SE REPRESENTA LA VARIACION MEDIA.

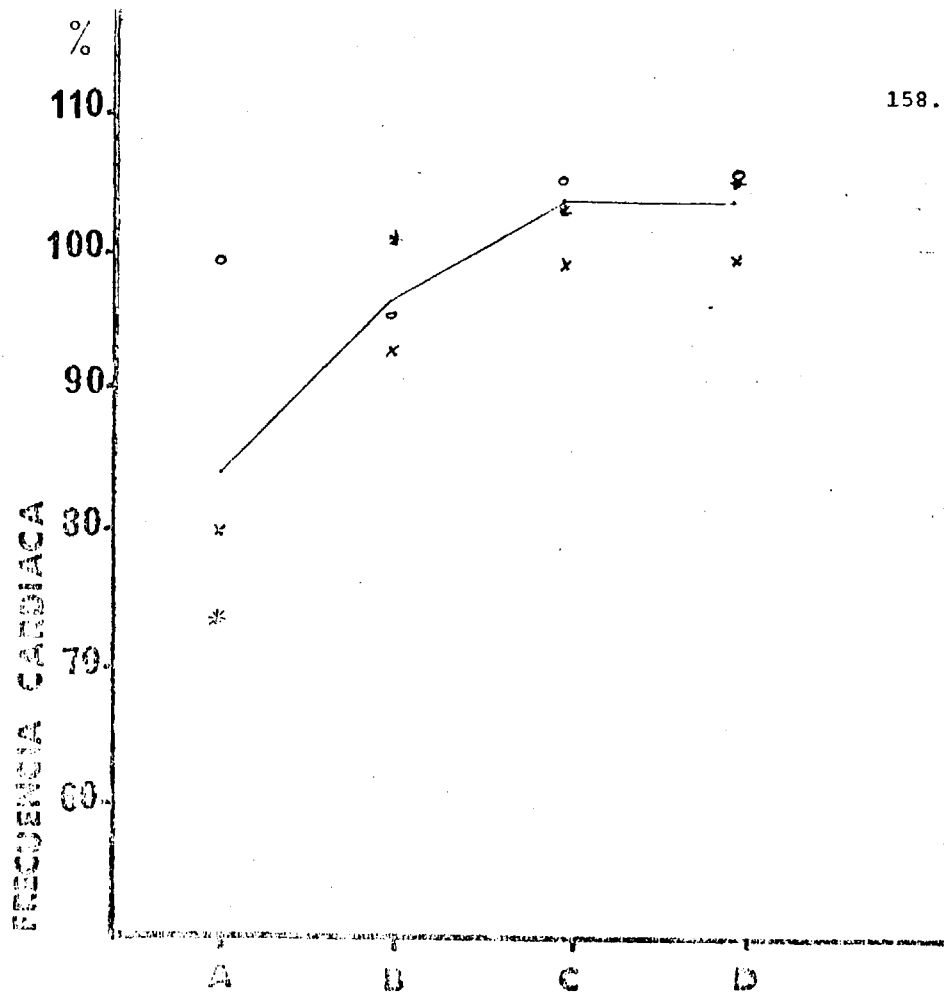
GRAFICA 30



157.

ANIMAL DESCEREBRADO Y ESPINAL. EVOLUCION DE LA F.C. DURANTE LA FASE DE RECUPERACION TRAS LA ADMINISTRACION DE HALOTHANE AL 1% DURANTE 2 MINUTOS. LA LINEA PASA POR LOS VALORES MEDIOS. A: a los 2 minutos de Halothane al 1%. B, C y D: a los 5, 10 y 15 minutos respectivamente de la supresión del anestésico.

GRAFICA 31



ANIMAL DESCRIBIDO Y ESPINAL. EVOLUCION DE LA F.C. DURANTE LA FASE DE RECUPERACION TRAS LA ADMINISTRACION DE HALOTHANE AL 2 % DURANTE 2 MINUTOS. LA LINEA PASA POR LOS VALORES MEDIOS. A: a los 2 minutos de Halothane al 2%. B, C y D : a los 5, 10 y 15 minutos respectivamente de la supresión del anestésico.

GRAFICA 32

III.- EFECTOS DEL HALOTHANE EN EL ANIMAL DESCEREBRADO Y CON  
SECCION VAGO SIMPATICA CERVICAL.

III. a. EFECTOS SOBRE LA PRESION ARTERIAL

III. b. EFECTOS SOBRE LA FRECUENCIA CARDIACA.

III.- EFECTOS DEL HALOTHANE EN EL ANIMAL DESCEREBRADO Y CON  
SECCION VAGO SIMPATICA CERVICAL.

Presentamos en la tabla 16 los valores hallados de presión arterial y frecuencia cardíaca en gatos descerebrados a los cuales asimismo les ha sido seccionado bilateralmente el paquete vago-simpático a nivel cervical.

TABLA 16

Valores medios de presión arterial sistólica (P.A.S.), presión arterial diastólica (P.A.D.) y presión arterial media (P.A.M.), expresados en mm Hg. y de frecuencia cardíaca (F.C.), expresados en lat./min., en 3 gatos descerebrados a los que se ha seccionado el vago y simpático cervicales.

	$\bar{X}$	e.e.m.
P.A.S.	108	12.81
P.A.D.	90	14.19
P.A.M.	99	12.79
F.C.	204	43.05

$\bar{X}$  = valor medio. e.e.m. = error estandar sobre la media.

A estos animales les ha sido administrado Halothane durante periodos de dos minutos que van seguidos de intervalos de más de veinte minutos sin anestésico. Las concentraciones utilizadas han sido de 0.5, 1 y 1.5 %.

Se han determinado los valores de presión arterial y frecuencia cardíaca a lo largo del experimento siendo expresados en tantos por ciento del valor preanestésico, considerado control, y comparandose con este.

III. a. EFECTOS SOBRE LA PRESION ARTERIAL

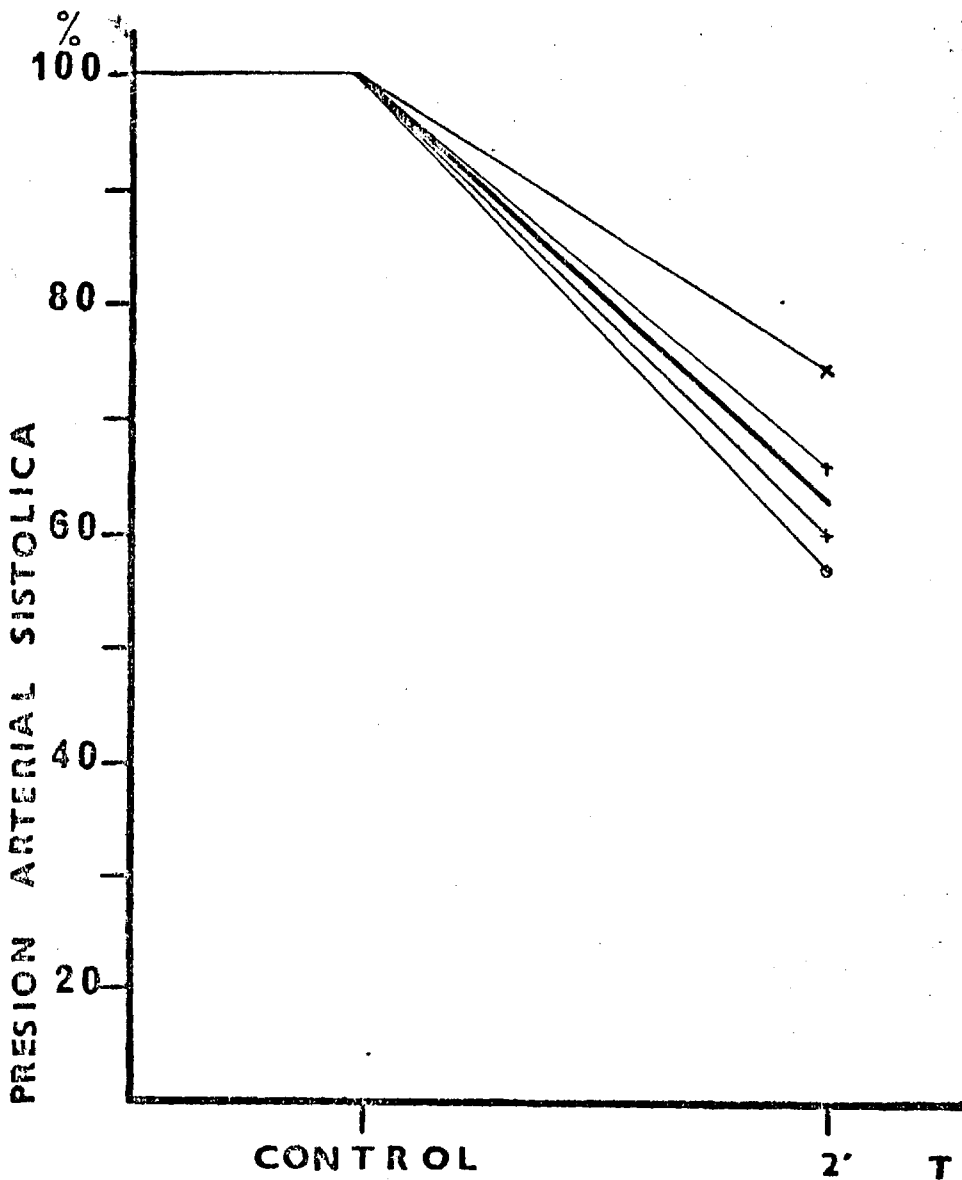
El animal descerebrado y con sección vago-simpática cervical experimenta una caída de presión arterial sistólica, diastólica y media como consecuencia de la administración de Halothane durante dos minutos, a concentraciones de 0.5, 1 y 1.5 %. En la tabla 17 se refleja la variación media experimentada por estos parámetros con respecto al valor control preanestésico (100 %).

TABLA 17

Animal descerebrado y con sección vagosimpática cervical. Valores medios expresados en tantos por ciento de la presión arterial sistólica (P.A.S.), presión arterial diastólica (P.A.D.) y presión arterial media (P.A.M.), a los 2 minutos de la administración de Halothane a concentraciones de 0.5, 1 y 1.5 %.

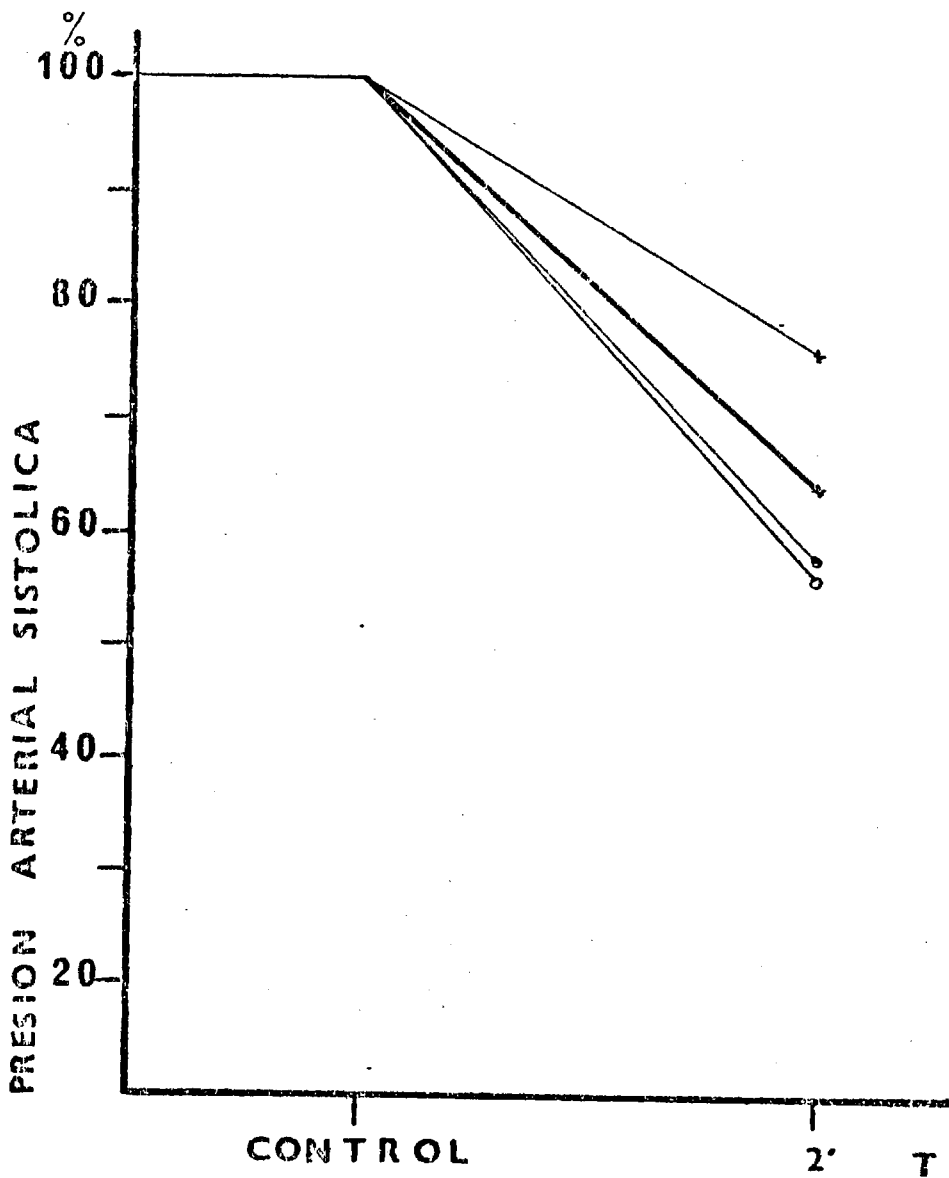
Concentración de Halothane	P.A.S.	P.A.D.	P.A.M.
0.5 %	60	61	60
1 %	64	58	58
1.5 %	53	50	56

Asimismo podemos ver el curso de la presión arterial sistólica para las distintas dosis en las graficas 33, 34 y 35.



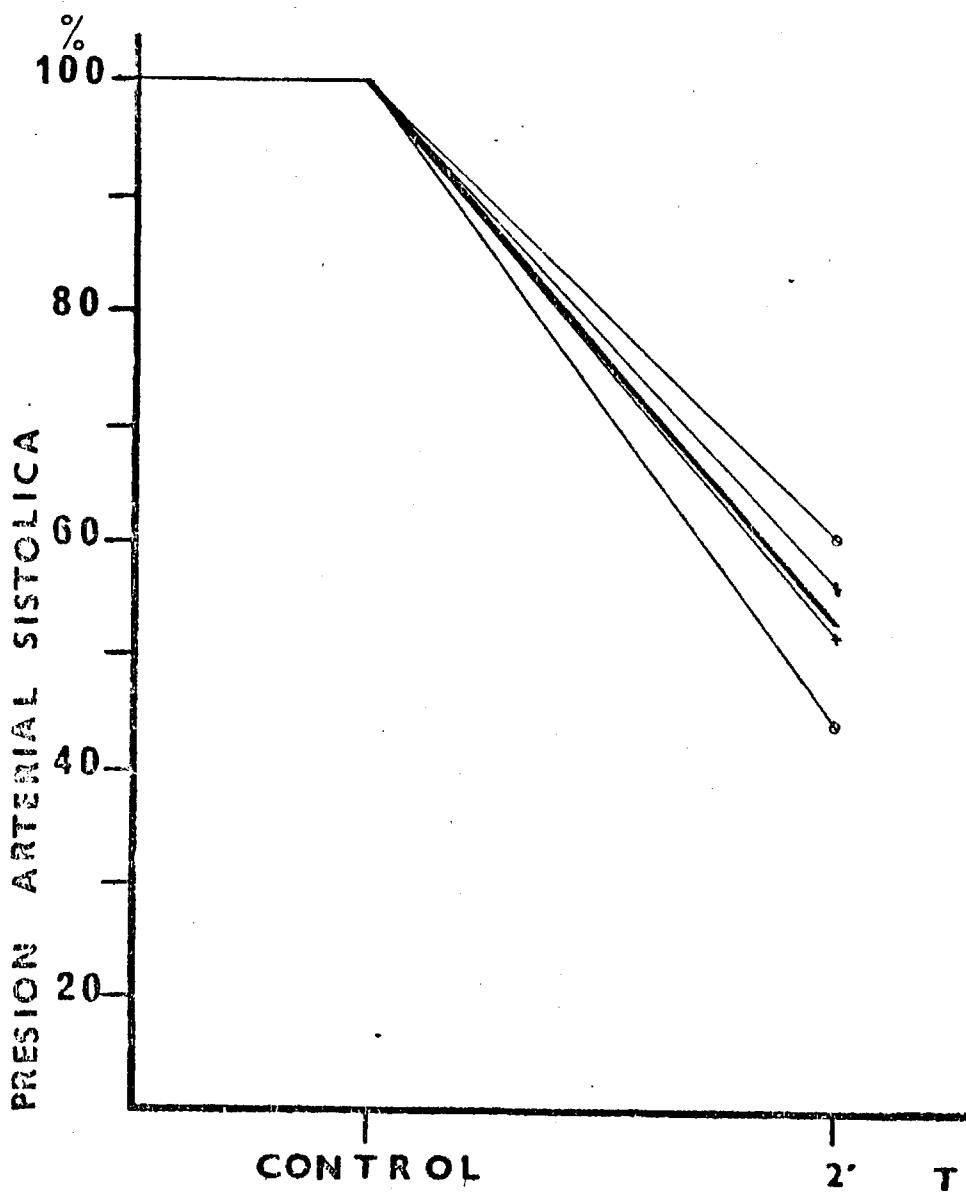
ANIMAL DESCEREBRADO Y CON SECCION VAGO-SIMPATICA CERVICAL.  
 VARIACION DE LA PRESION ARTERIAL A LOS 2 MINUTOS DE LA AD-  
 MINISTRACION DE HALOTHANE AL 0.5 %. EN TRAZO GRUESO SE RE-  
 PRESENTA LA VARIACION MEDIA.

GRAFICA 33



ANIMAL DESCEREBRADO Y CON SECCION VAGO-SIMPATICA CERVICAL.  
VARIACION DE LA PRESION ARTERIAL A LOS 2 MINUTOS DE LA AD-  
MINISTRACION DE HALOTHANE AL 1 %. EN TRAZO GRUESO SE RE-  
PRESENTA LA VARIACION MEDIA.

GRAFICA 34



ANIMAL DESCEREBRADO Y CON SECCION VAGO-SIMPATICA CERVICAL.  
 VARIACION DE LA PRESION ARTERIAL A LOS 2 MINUTOS DE LA ADMINISTRACION DE HALOTHANE AL 1.5 %. EN TRAZO GRUESO SE REPRESENTA LA VARIACION MEDIA.

Vemos la recuperación de los valores preanestésicos mediante determinaciones a los 5, 10 y 15 minutos después de suprimir el agente anestésico. Los valores obtenidos se reflejan en las tablas 18, 19 y 20, y han servido para confeccionar las gráficas 36, 37 y 38 referidas a la presión arterial sistólica.

TABLA 18

Animal descerebrado y con sección vagosimpática cervical. Recuperación de la presión arterial sistólica. Valores medios expresados en tantos por ciento del control.

Concentración de Halothane	A	B	C	D
0.5 %	60	83	89	92
1 %	64	76	82	99
1.5 %	53	73	82	95

A: valor a los 2 minutos de la administración de Halothane  
 B: a los 5 minutos de la supresión del anestésico.  
 C: a los 10 minutos de la supresión del anestésico.  
 D: a los 15 minutos de la supresión del anestésico.

TABLA 19

Animal descerebrado y con sección vagosimpática cervical. Recuperación de la presión arterial diastólica. Valores medios expresados en tantos por ciento del control.

Concentración de Halothane	A	B	C	D
0.5 %	61	82	89	91
1 %	58	72	84	95
1.5 %	50	73	85	95

A: valor a los 2 minutos de la administración de Halothane

B: a los 5 minutos de la supresión del anestésico.

C: a los 10 minutos de la supresión del anestésico.

D: a los 15 minutos de la supresión del anestésico.

TABLA 20

Animal descerebrado y con sección vagosimpática cervical. Recuperación de la presión arterial media. Valores medios expresados en tantos por ciento del control.

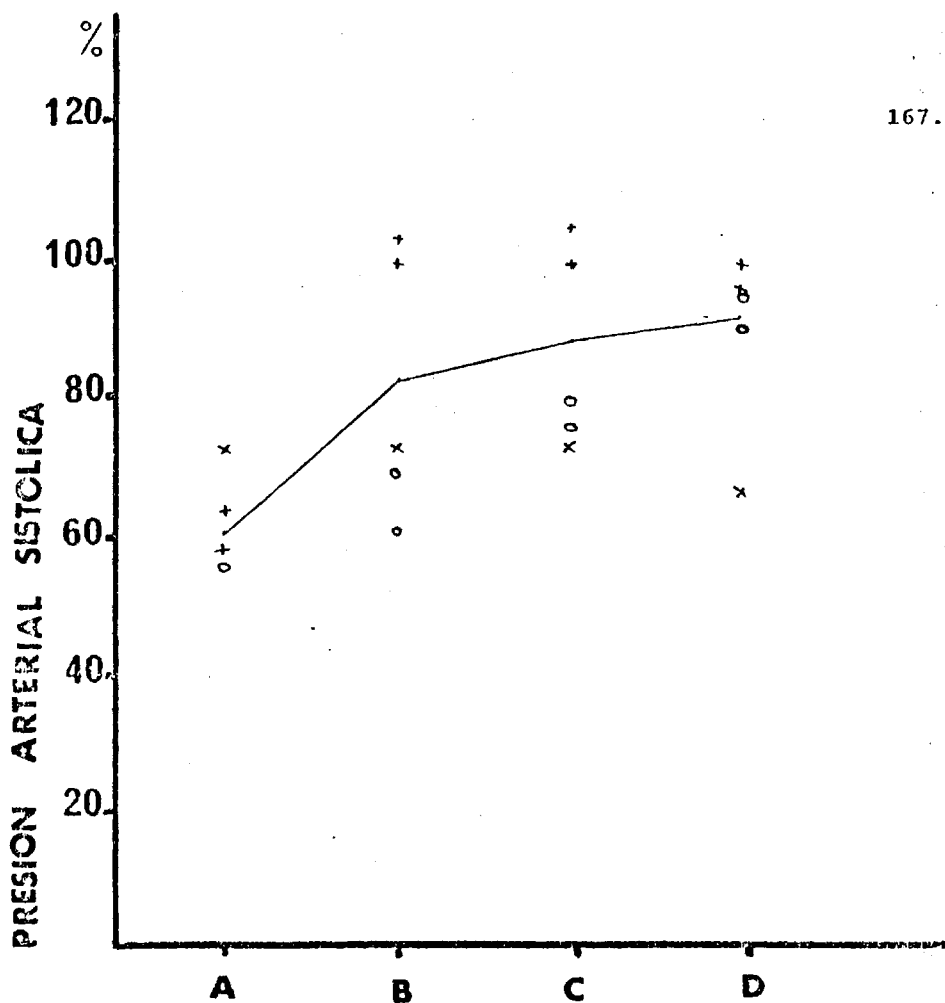
Concentración de Halothane	A	B	C	D
0.5 %	60	83	87	91
1 %	58	75	85	96
1.5 %	56	76	84	93

A: valor a los 2 minutos de la administración de Halothane

B: a los 5 minutos de la supresión del anestésico.

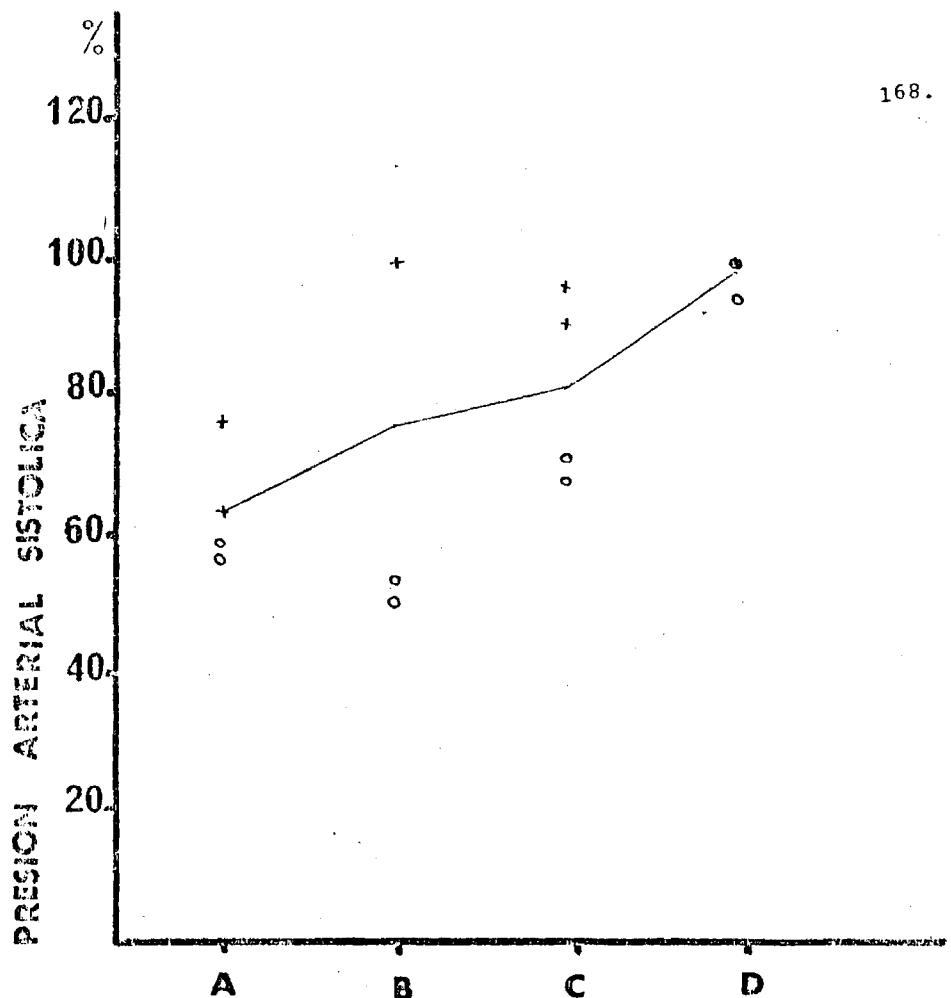
C: a los 10 minutos de la supresión del anestésico.

D: a los 15 minutos de la supresión del anestésico.



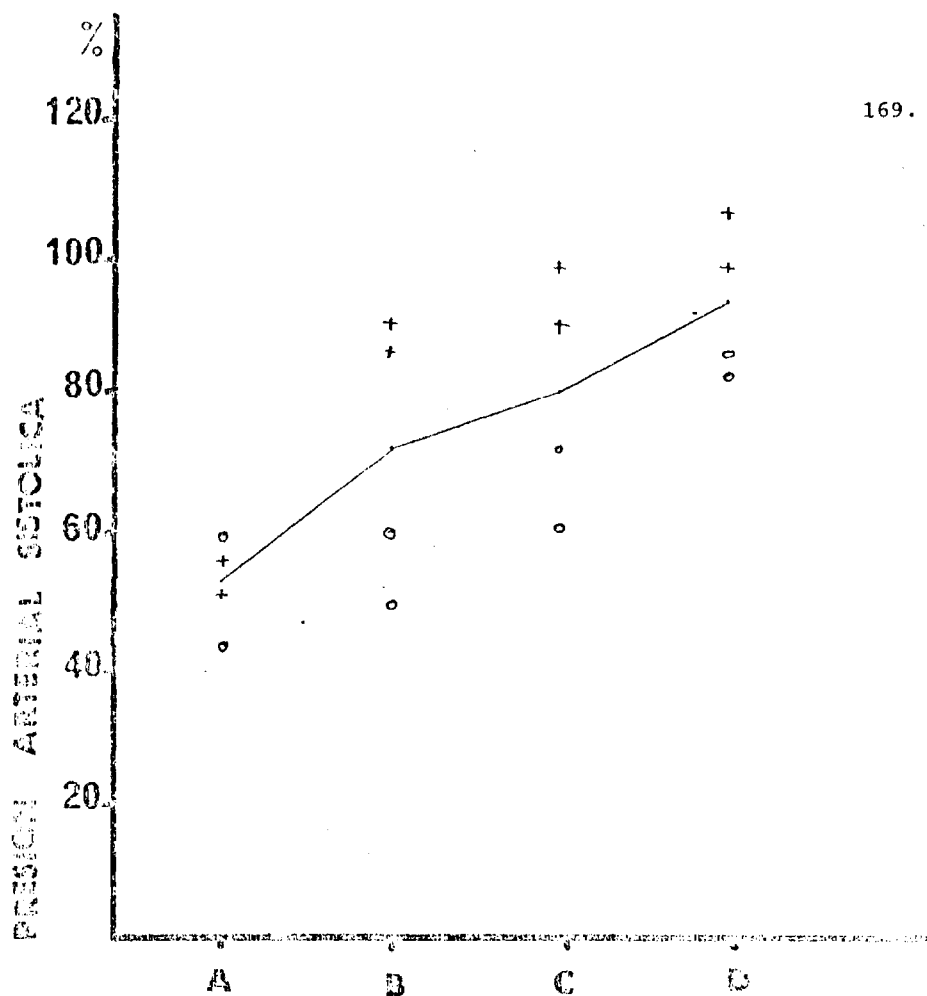
ANIMAL DESCEREBRADO Y CON SECCION VAGO-SIMPATICA CERVICAL. EVOLUCION DE LA P.A.S. DURANTE LA FASE DE RECUPERACION TRAS LA ADMINISTRACION DE HALOTHANE 0.5% DURANTE 2 MINUTOS. LA LINEA PASA POR LOS VALORES MEDIOS. A: a los 2 minutos de Halothane 0.5%. B, C y D: a los 5, 10 y 15 minutos respectivamente de la supresion del anestesico.

GRAFICA 36



ANIMAL DESCEREBRADO Y CON SECCION VAGO-SIMPATICA CERVICA. EVOLUCION DE LA P.A.S. DURANTE LA FASE DE RECUPERACION TRAS LA ADMINISTRACION DE HALOTHANE 1% DURANTE 2 MINUTOS. LA LINEA PASA POR LOS VALORES MEDIOS. A: a los 2 minutos de Halothane 1% . B, C y D: a los 5, 10 y 15 minutos respectivamente de la supresion del anestesico.

GRAFICA 37



ANIMAL DESCEREBRADO Y CON SECCION VAGO-SIMPATICA CERVICAL. EVOLUCION DE LA P.A.S. DURANTE LA FASE DE RECUPERACION TRAS LA ADMINISTRACION DE HALOTHANE 1.5% DURANTE 2 MINUTOS. LA LINEA PASA POR LOS VALORES MEDIOS. A: a los 2 minutos de Halothane 1.5%. B, C y D: a los 5, 10 y 15 minutos respectivamente de la supresión del anestésico.

GRAFICA 38

Gracias al registro 12 podemos estudiar el curso temporal que experimentan las variaciones de presión arterial durante la administración de distintas dosis. La presión diferencial disminuye a concentraciones del 1.5 %. En el registro 13 vemos cómo la recuperación incluso para la dosis más alta de anestésico se hace muy rápidamente y a los 15 minutos de suprimir el fármaco, la onda de presión arterial ha recuperado todas las características preanestésicas.

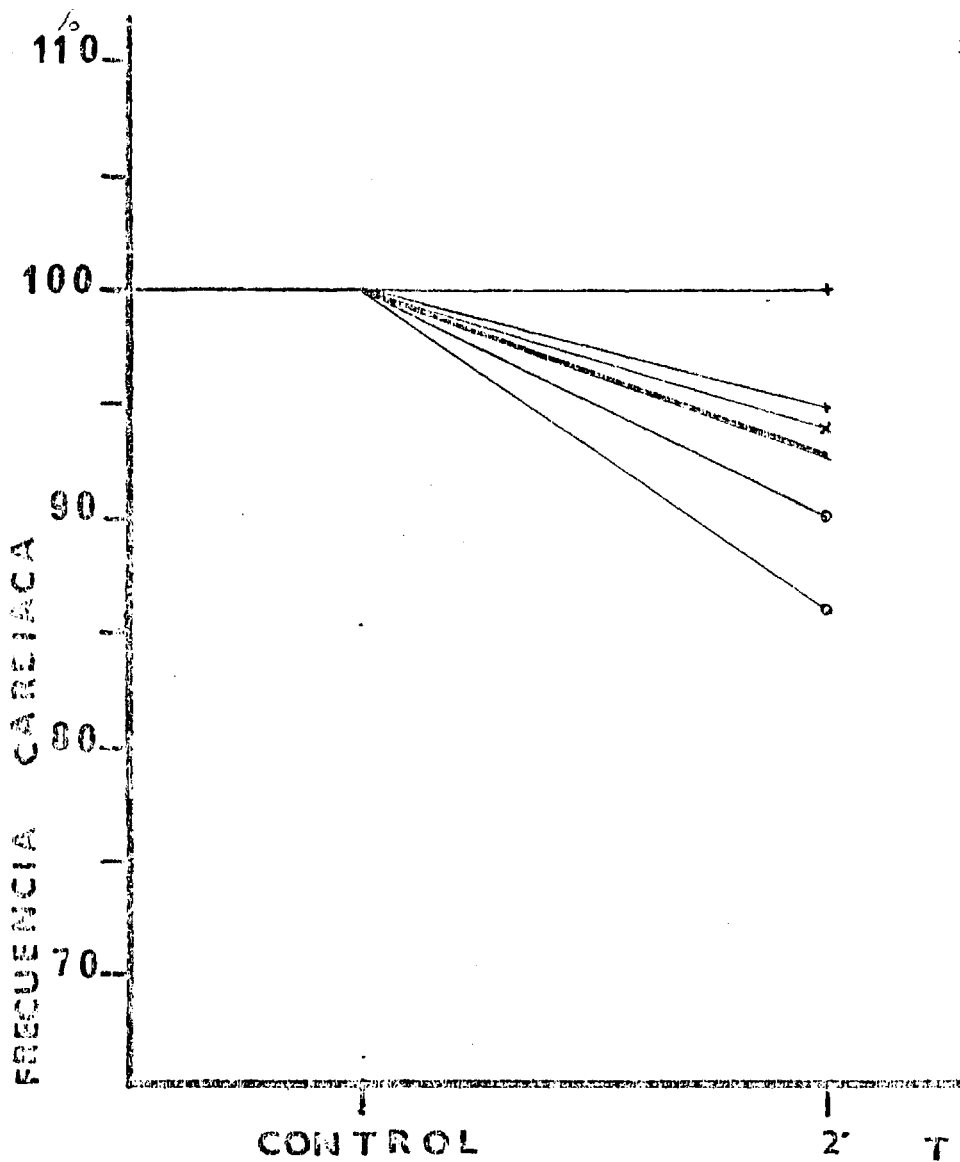
### III. b. EFECTOS SOBRE LA FRECUENCIA CARDIACA.

La administración de Halothane a este tipo de animal da lugar a una disminución escasa aunque bastante constante de la frecuencia cardiaca. Los valores medios van expresados en la tabla 21, representándose en las graficas 39, 40 y 41.

TABLA 21

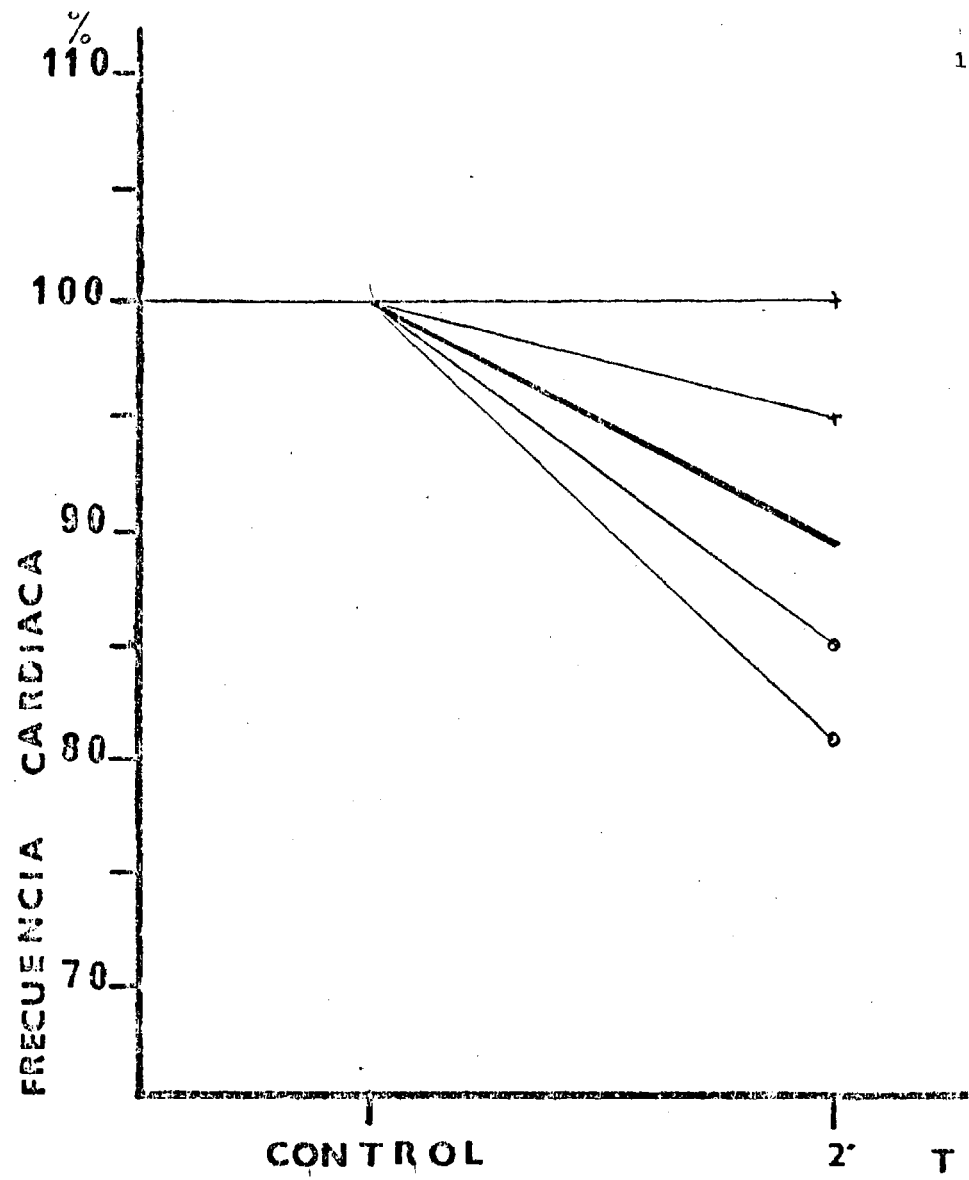
Animal descerebrado y con sección vagosimpática cervical. Valores medios de la frecuencia cardiaca a los 2 minutos de la administración de Halothane a diversas concentraciones, expresados en tantos por ciento del valor control.

Concentración de Halothane	0.5 %	1 %	1.5 %
Frec. Cardiaca	92	90	92



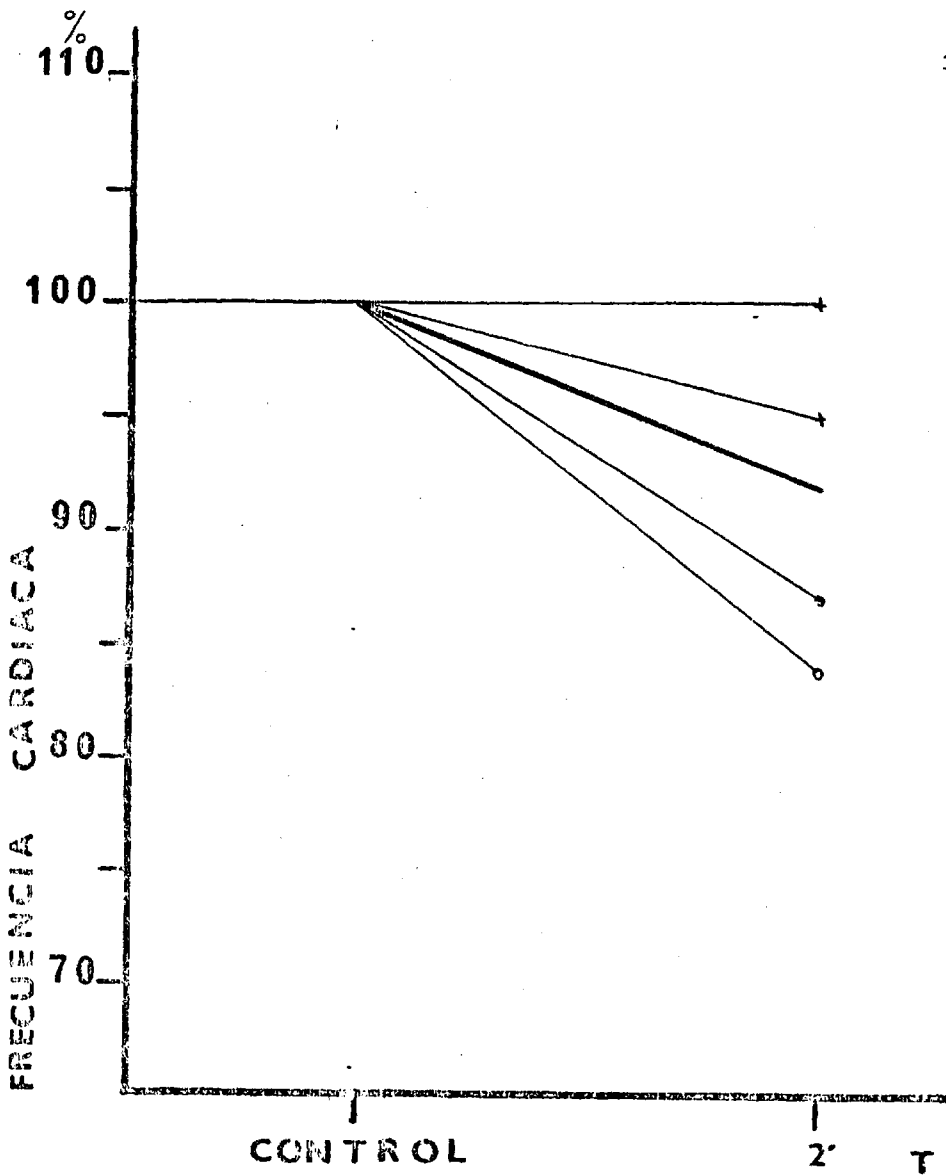
ANIMAL DESCEREBRADO Y CON SECCION VAGO-SIMPATICA CARVICAL.  
 VARIACION DE LA FRECUENCIA CARDIACA A LOS 2 MINUTOS DE LA  
 ADMINISTRACION DE HALOTHANE AL 0.5 %. EN TRAZO GRUESO SE  
 REPRESENTA LA VARIACION MEDIA.

GRAFICA 39



ANIMAL DESCEREBRADO Y CON SECCION VAGO-SIMPATICA CERVICAL.  
VARIACION DE LA FRECUENCIA CARDIACA A LOS 2 MINUTOS DE LA  
ADMINISTRACION DE HALOTHANE AL 1 %. EN TRAZO GRUESO SE  
REPRESENTA LA VARIACION MEDIA.

GRAFICA 40



ANIMAL DECEREBRADO Y CON SECCION VAGO-SIMPATICA CERVICAL.  
VARIACION DE LA FRECUENCIA CARDIACA A LOS 2 MINUTOS DE LA  
ADMINISTRACION DE HALOTHANE AL 1.5 %. EN TRAZO GRUESO SE  
REPRESENTA LA VARIACION MEDIA.

GRAFICA 41

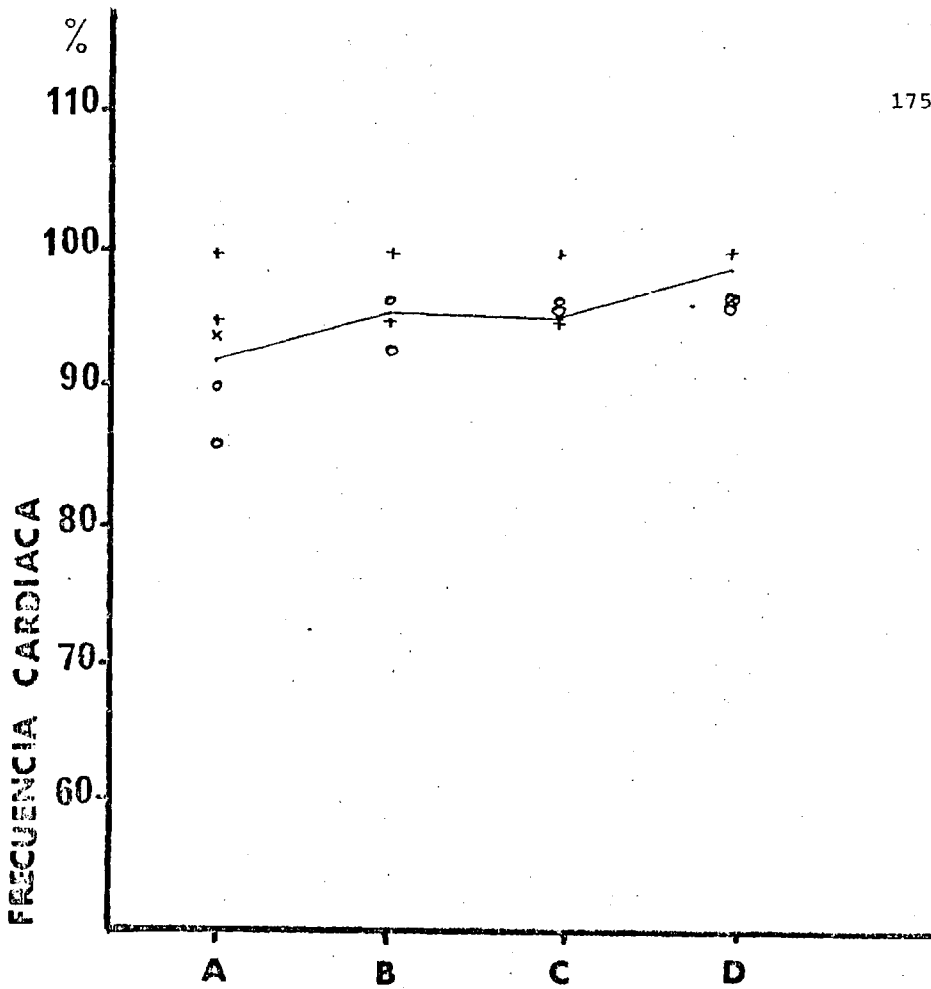
Se puede ver como no parece establecerse ninguna relación entre la caída de frecuencia cardiaca y la concentración de Halothane administrada. En el momento en que se interrumpe la administración de Halothane, la frecuencia cardiaca aumenta rapidamente tendiendo a alcanzar enseguida los valores control. Tabla 22 y graficas 42, 43 y 44.

TABLA 22

Animal descerebrado y con sección vagosimpática cervical. Valores medios de la frecuencia cardiaca expresados en tantos por ciento del valor control a distintas concentraciones de Halothane.

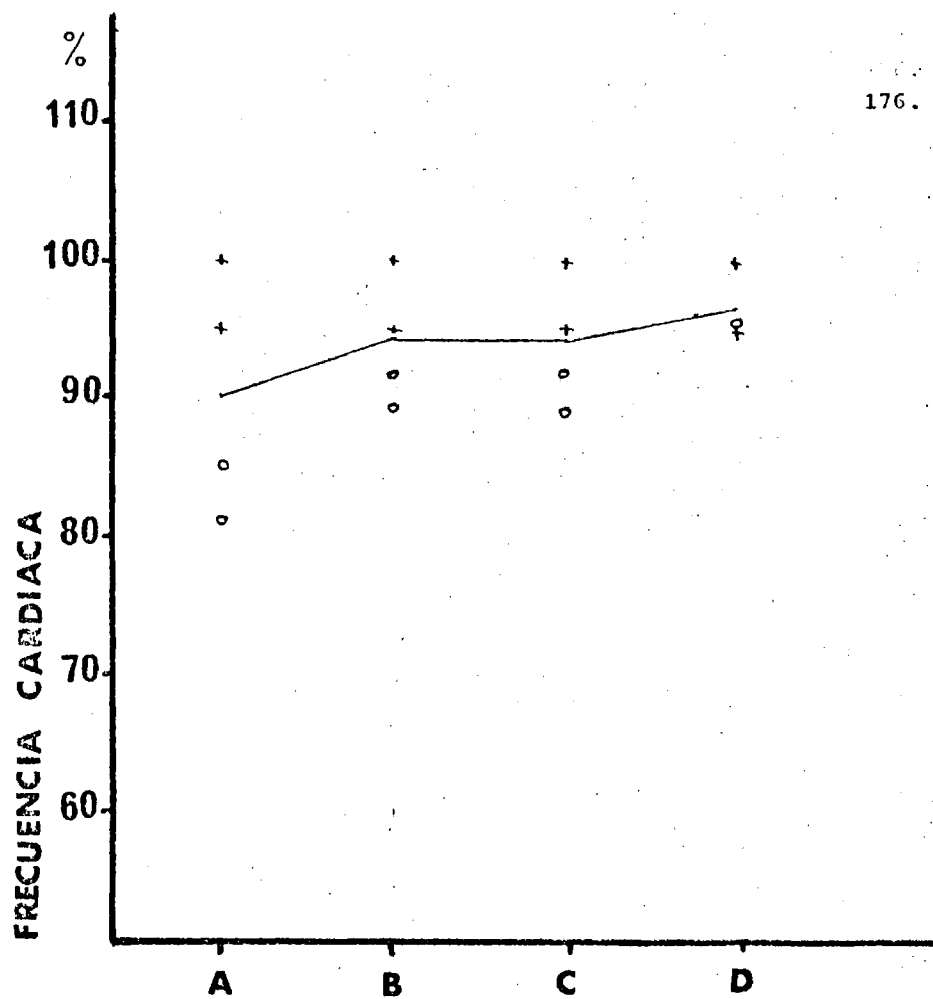
Concentración de Halothane	A	B	C	D
0.5 %	92	96	96	98
1 %	90	94	94	97
1.5 %	92	95	98	97

A: valor a los 2 minutos de la administración de Halothane.  
 B: a los 5 minutos de la supresión del anestésico.  
 C: a los 10 minutos de la supresión del anestésico.  
 D: a los 15 minutos de la supresión del anestésico.



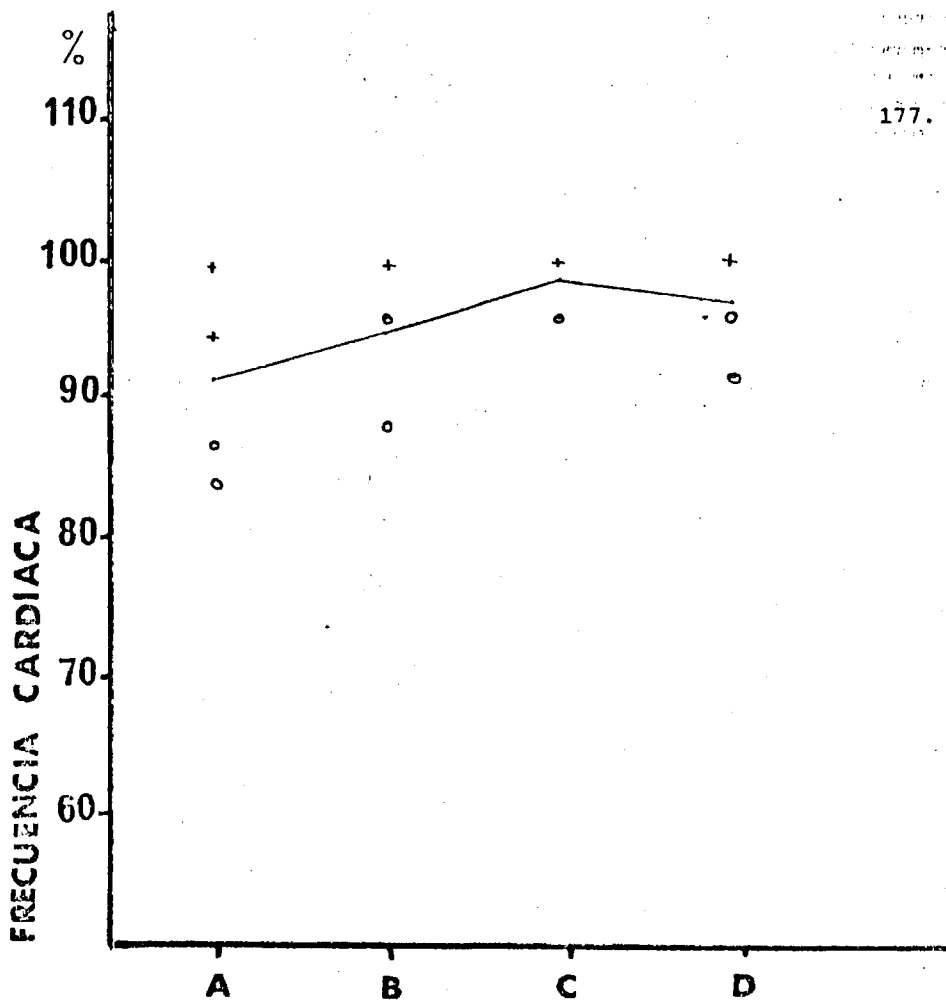
ANIMAL DESCEREBRADO Y CON SECCION VAGO-SIMPATICA CERVICAL. EVOLUCION DE LA F.C. DURANTE LA FASE DE RECUPERACION TRAS LA ADMINISTRACION DE HALOTHANE 0.5% DURANTE 2 MINUTOS. LA LINEA PASA POR LOS VALORES MEDIOS. A: a los 2 minutos de Halothane 0.5%. B, C y D: a los 5, 10 y 15 minutos respectivamente de la supresion del anestésico.

GRAFICA 42



ANIMAL DESCEREBRADO Y CON SECCION VAGO-SIMPATICA CERVICAL. EVOLUCION DE LA F.C. DURANTE LA FASE DE RECUPERACION TRAS LA ADMINISTRACION DE HALOTHANE 1% DURANTE 2 MINUTOS. LA LINEA PASA POR LOS VALORES MEDIOS. A: a los 2 minutos de Halothane 1%. B, C y D: a los 5, 10 y 15 minutos respectivamente de la supresion del anestesico.

GRAFICA 43



ANIMAL DESCEREBRADO Y CON SECCION VAGO-SIMPATICA CERVICAL. EVOLUCION DE LA F.C. DURANTE LA FASE DE RECUPERACION TRAS LA ADMINISTRACION DE HALOTHANE 1.5% DURANTE 2 MINUTOS. LA LINEA PASA POR LOS VALORES MEDIOS. A: a los 2 minutos de Halothane 1.5%. B, C y D: a los 5, 10 y 15 minutos respectivamente de la supresion del anestésico.

GRAFICA 44

IV.- EFECTOS DEL HALOTHANE EN EL ANIMAL DESCEREBRADO, ESPI  
NAL Y CON SECCION VAGO SIMPATICA CERVICAL.

IV. a. EFECTOS SOBRE LA PRESION ARTERIAL

IV. b. EFECTOS SOBRE LA FRECUENCIA CARDIACA.

IV.- EFECTOS DEL HALOTHANE EN EL ANIMAL DESCEREBRADO, ESPI  
NAL Y CON SECCION VAGO SIMPATICA CERVICAL.

Expresamos en la tabla 23 los valores de presión arterial y frecuencia cardiaca en contrados en el animal descerebrado, con sección espinal a nivel C7-T1 y con sección vago simpatica cervical bila teral.

TABLA 23

Valores medios de presión arterial sistólica (PAS), presión arterial diastólica (PAD) y presión arterial media (PAM) expresados en mm Hg. y de frecuencia cardíaca (FC) expresados en lat./min. en 4 gatos descerebrados, con sección espinal y sección vagosimpática cervical.

	$\bar{X}$	e.e.m.
P.A.S.	105	17.23
P.A.D.	54	6.46
P.A.M.	63	7.39
F.C.	225	23.84

$\bar{X}$  = valor medio. e.e.m. = error estandar sobre la media.

Se ha administrado Halothane a estos animales a concentración del 1 % durante 2 minutos seguido de fases de recuperación de más de 20 minutos. Este mismo método se ha utilizado también para concentraciones de Halothane del 2 %. Se han hecho determinaciones de presión arterial y frecuencia cardíaca a los 2 minutos de la administración del anestésico así como cada 5 minutos durante la fase de recuperación. Los valores se han expresado en tantos por ciento del valor preanestésico el cual es considerado control.

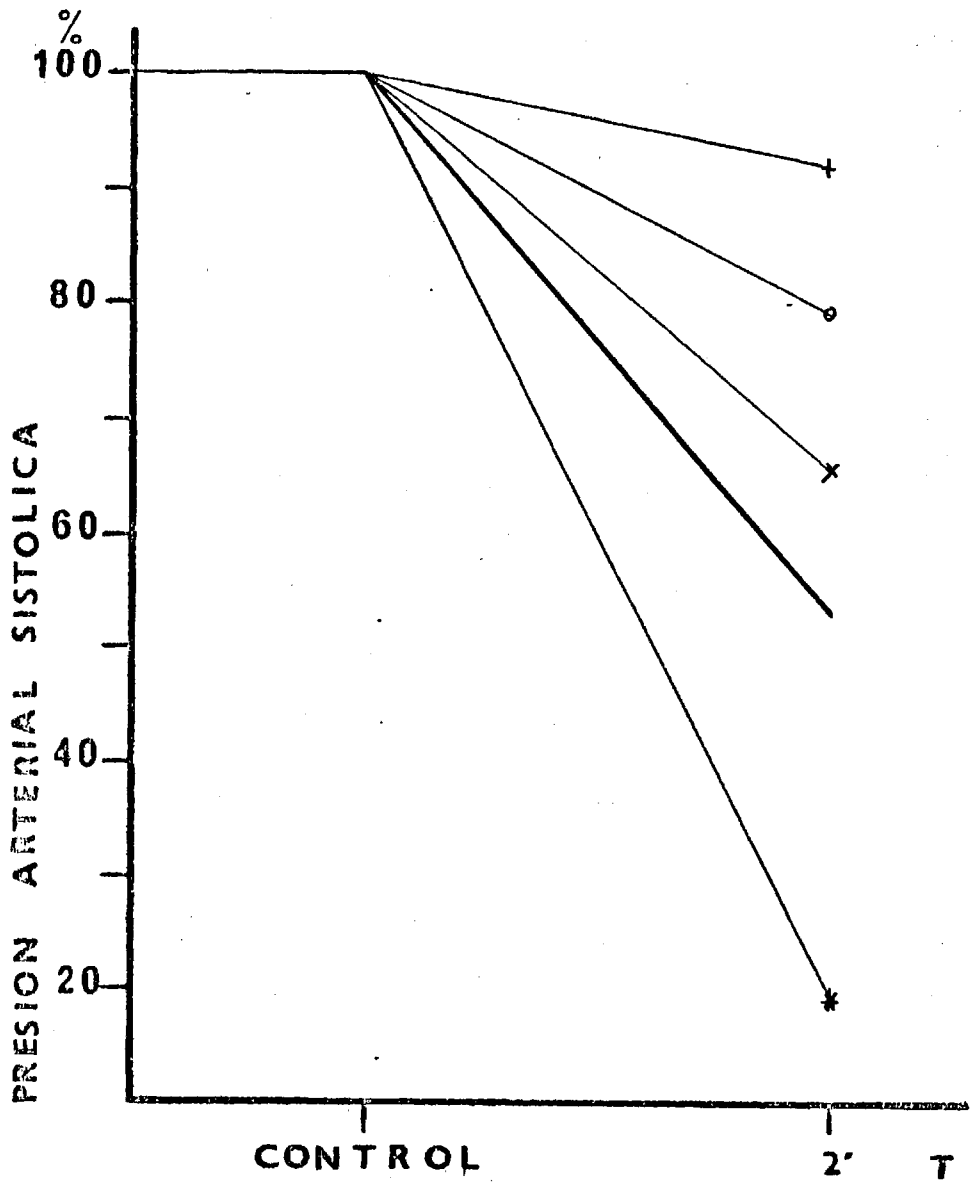
IV. a. EFECTOS SOBRE LA PRESION ARTERIAL

La administración de Halothane durante dos minutos al gato descerebrado, con sección espinal y sección vagosimpática cervical da lugar a una caída en los valores de presión arterial con respecto a los controles y que no parece dependiente de la dosis para concentraciones de anestésico del 1 y 2 %. Este efecto lo podemos comprobar tanto en las graficas 45 y 46 en donde se representan los cambios experimentados en la presión arterial sistólica para ambas dosis como en los registros 14, 15 y 16, así como en la tabla 24 en la que se aportan los datos numéricos tanto para la presión arterial sistólica como para la diastólica y la media.

TABLA 24

Animal descerebrado, espinal y con sección vagosimpática cervical. Valores medios expresados en tantos por ciento de la presión arterial sistólica (PAS), presión arterial diastólica (PAD) y presión arterial media (PAM) a los 2 minutos de la administración de Halothane a concentraciones del 1 y 2 %.

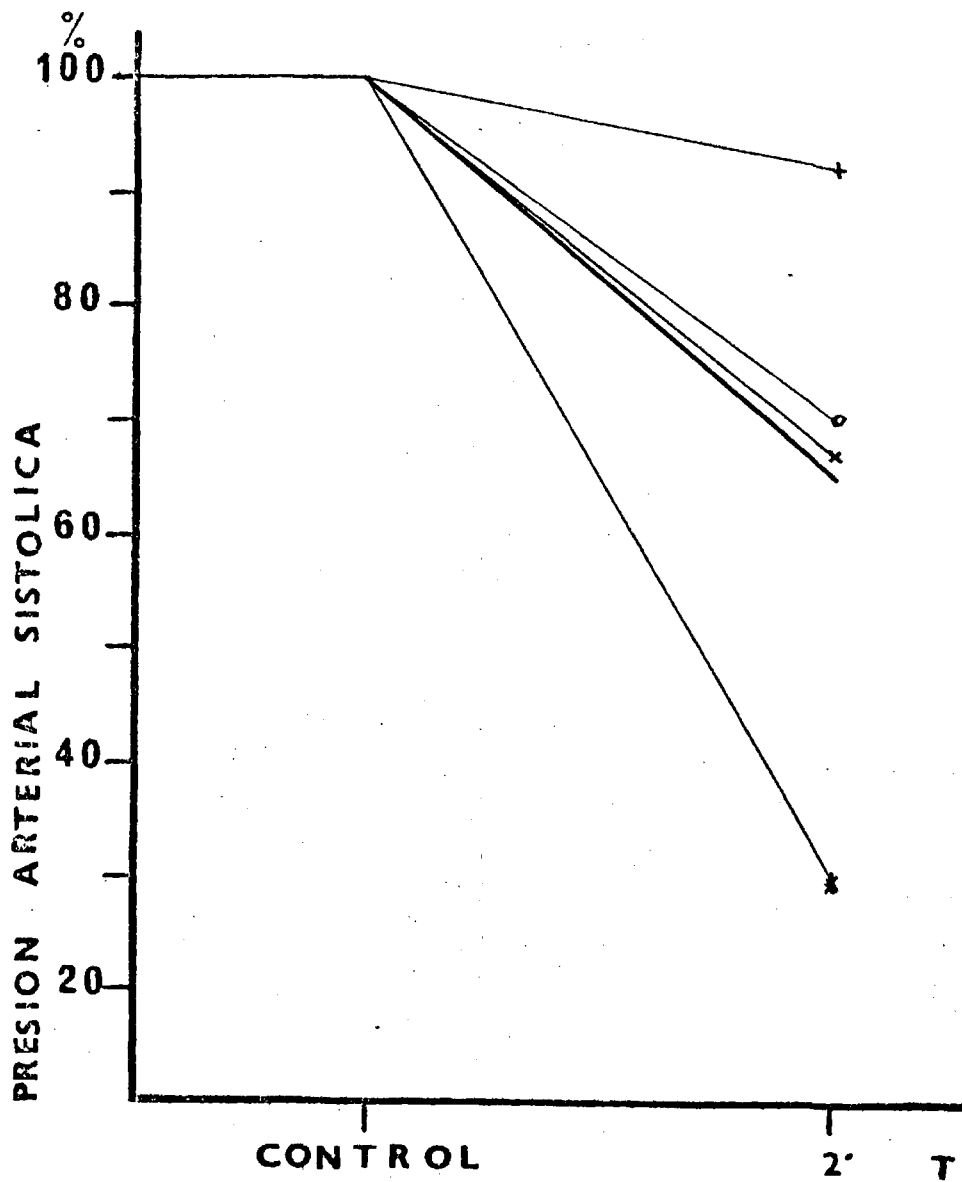
Concentración de Halothane	P.A.S.	P.A.D.	P.A.M.
1 %	55	56	65
2 %	57	57	56



181.

ANIMAL DESCEREBRADO, ESPINAL Y CON SECCION VAGO-SIMPATICA CERVICAL. VARIACION DE LA PRESION ARTERIAL A LOS 2 MINUTOS DE LA ADMINISTRACION DE HALOTHANE AL 1 %. EN TRAZO GRUESO SE REPRESENTA LA VARIACION MEDIA.

GRAFICA 45



ANIMAL DESCEREBRADO, ESPINAL Y CON SECCION VAGO-SIMPATICA CERVICAL. VARIACION DE LA PRESION ARTERIAL A LOS 2 MINUTOS DE LA ADMINISTRACION DE HALOTHANE AL 2 %. EN TRAZO GRUESO SE REPRESENTA LA VARIACION MEDIA.

GRAFICA 46

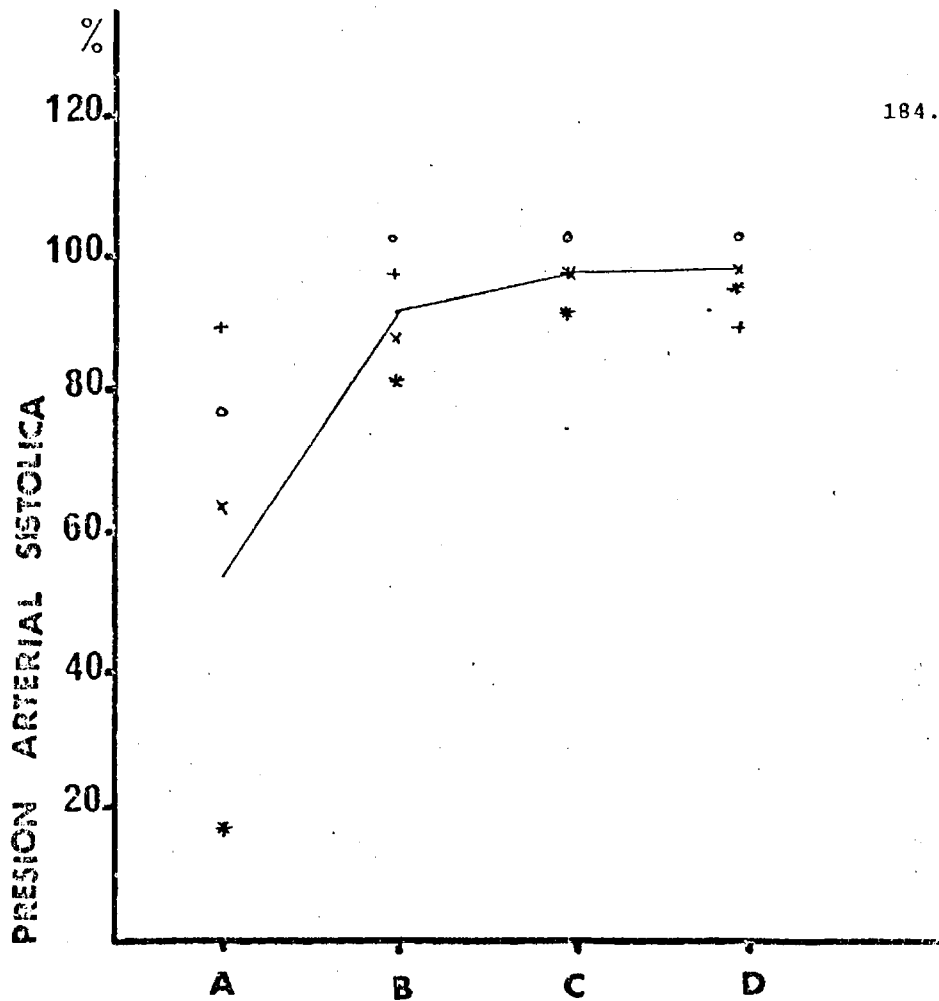
Para analizar el proceso de recuperación de estos valores han sido determinados a los 5, 10 y 15 minutos después de suprimir el Halothane lo que nos permite construir las gráficas 47 y 48 en las que seguimos la recuperación de la presión arterial sistólica. Vemos en ellas que así como para concentraciones de Halothane del 1 %, el proceso de recuperación se completa a valores preanestésicos a los 5 ó 10 minutos, este proceso se lleva a cabo más lenta e incompletamente a dosis de anestésico del 2 % (Grafica 49). La tabla 25 nos ofrece los datos numéricos sobre los que se han elaborado las gráficas de recuperación de la presión arterial sistólica y las tablas 26 y 27 los correspondientes a las presiones arteriales diastólica y media.

TABLA 25

Animal descerebrado, con sección espinal y vagosimpática cervical. Recuperación de la presión arterial sistólica. Valores medios expresados en tantos por ciento del control.

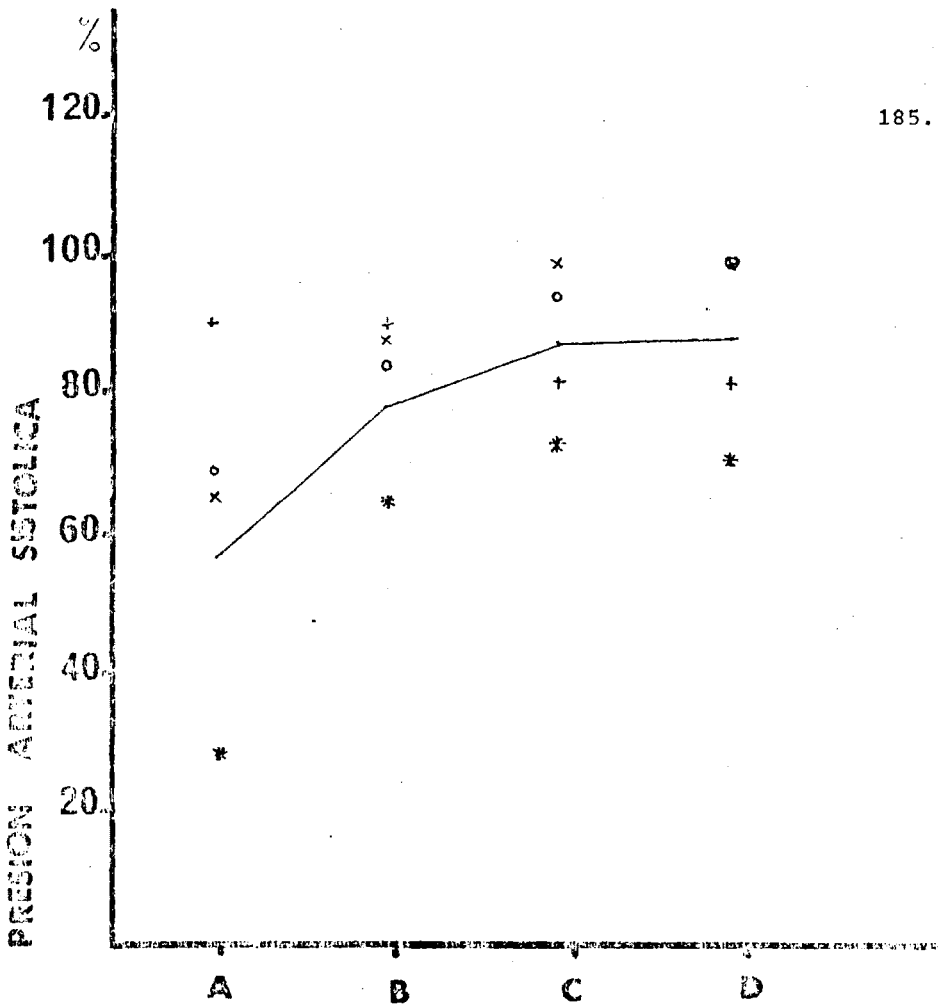
Concentración de Halothane	A	B	C	D
1 %	55	93	77	100
2 %	57	79	87	87

A: valor a los 2 minutos de la administración de Halothane.  
 B: a los 5 minutos de suprimir el anestésico.  
 C: a los 10 minutos de suprimir el anestésico.  
 D: a los 15 minutos de suprimir el anestésico.



ANIMAL DESCEREBRADO, ESPINAL Y CON SECCION VAGO-SIMPATICA CERVICAL. EVOLUCION DE LA P.A.S. DURANTE LA FASE DE RECUPERACION TRAS LA ADMINISTRACION DE HALOTHANE AL 1% DURANTE 2 MINUTOS. LA LINEA PASA POR LOS VALORES MEDIOS. A: a los 2 minutos de Halothane 1%. B, C y D: a los 5, 10 y 15 minutos respectivamente de la supresion del anestesico.

GRAFICA 47



ANIMAL DESCEREBRADO, ESPINAL Y CON SECCION VAGO-SIMPATICA CERVICAL. EVOLUCION DE LA P.A.S. DURANTE LA FASE DE RECUPERACION TRAS LA ADMINISTRACION DE HALOTHANE AL 2% DURANTE 2 MINUTOS. LA LINEA PASA POR LOS VALORES MEDIOS. A: a los 2 minutos de Halothane 2%. B, C y D: a los 5, 10 y 15 minutos respectivamente de la supresion del anestesico.

GRAFICA 48

TABLA 26

Animal descerebrado, espinal y con sección vagosimpática cervical. Recuperación de la presión arterial diastólica. Valores medios expresados en tantos por ciento del control.

Concentración de Halothane	A	B	C	D
1 %	56	98	104	94
2 %	57	78	88	84

A: valor a los 2 minutos de la administración de Halothane.

B: a los 5 minutos de suprimir el anestésico.

C: a los 10 minutos de suprimir el anestésico.

D: a los 15 minutos de suprimir el anestésico.

TABLA 27

Animal descerebrado, espinal y con sección vagosimpática cervical. Recuperación de la presión arterial media. Valores medios expresados en tantos por ciento del control.

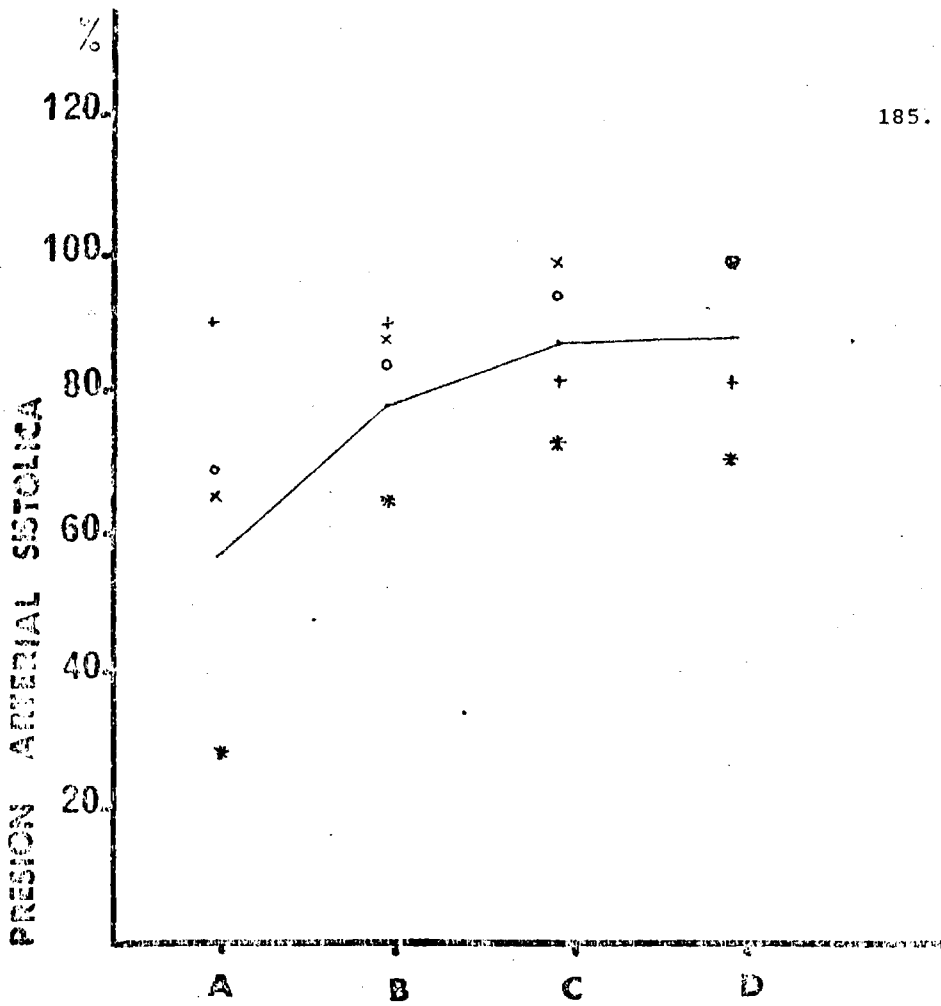
Concentración de Halothane	A	B	C	D
1 %	65	100	108	100
2 %	56	79	86	87

A: valor a los 2 minutos de la administración de Halothane.

B: a los 5 minutos de suprimir el anestésico.

C: a los 10 minutos de suprimir el anestésico.

D: a los 15 minutos de suprimir el anestésico.



ANIMAL DESCEREBRADO, ESPINAL Y CON SECCION VAGO-SIMPATICA CERVICAL. EVOLUCION DE LA P.A.S. DURANTE LA FASE DE RECUPERACION TRAS LA ADMINISTRACION DE HALOTHANE AL 2% DURANTE 2 MINUTOS. LA LINEA PASA POR LOS VALORES MEDIOS. A: a los 2 minutos de Halothane 2%. B, C y D: a los 5, 10 y 15 minutos respectivamente de la supresion del anestesico.

GRAFICA 48

TABLA 26

Animal descerebrado, espinal y con sección vagosimpática cervical.  
Recuperación de la presión arterial diastólica. Valores medios expresados en tantos por ciento del control.

Concentración de Halothane	A	B	C	D
1 %	56	98	104	94
2 %	57	78	88	84

A: valor a los 2 minutos de la administración de Halothane.

B: a los 5 minutos de suprimir el anestésico.

C: a los 10 minutos de suprimir el anestésico.

D: a los 15 minutos de suprimir el anestésico.

TABLA 27

Animal descerebrado, espinal y con sección vagosimpática cervical.  
Recuperación de la presión arterial media. Valores medios expresados en tantos por ciento del control.

Concentración de Halothane	A	B	C	D
1 %	65	100	108	100
2 %	56	79	86	87

A: valor a los 2 minutos de la administración de Halothane.

B: a los 5 minutos de suprimir el anestésico.

C: a los 10 minutos de suprimir el anestésico.

D: a los 15 minutos de suprimir el anestésico.

IV. b. EFECTOS SOBRE LA FRECUENCIA CARDIACA

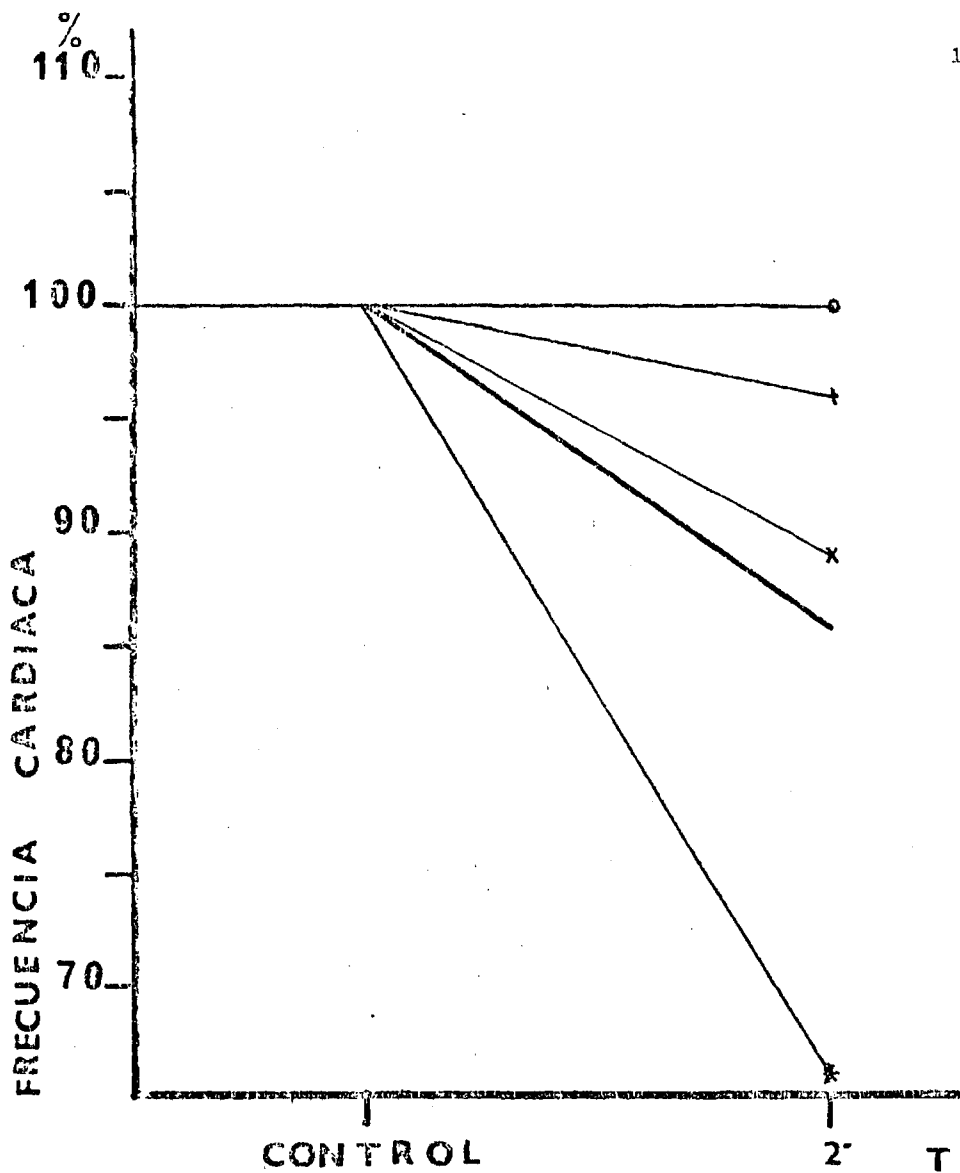
La frecuencia cardiaca en este tipo de animales experimenta un descenso más marcado que para otras preparaciones cuando se administra Halothane. Este descenso es cuantitativamente similar para dosis de Halothane de 1 y 2 %.(Ver tabla 28, así como graficas 49 y 50).

TABLA 28

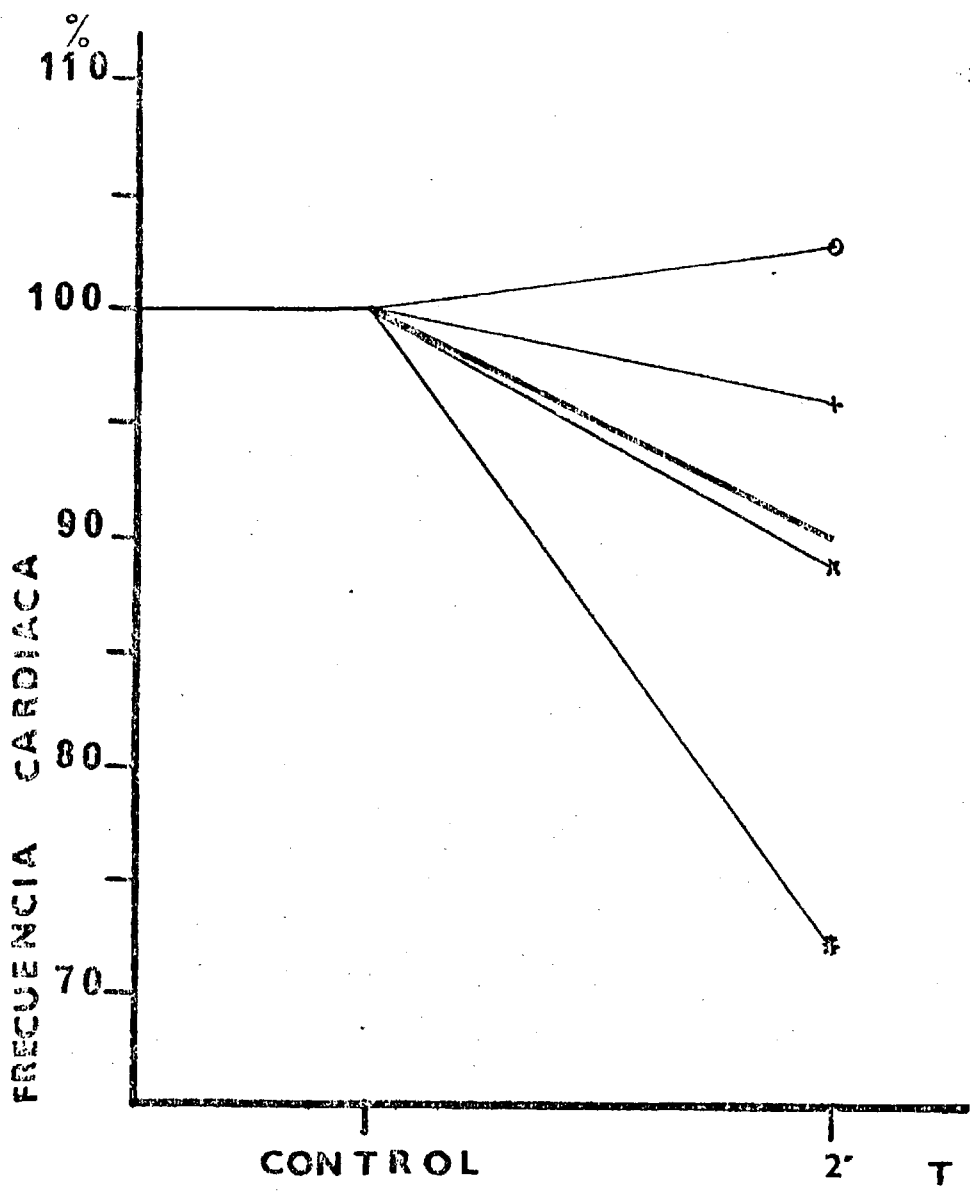
Animal descerebrado, espinal y con sección vagosimpática cervical. Valores medios de la frecuencia cardiaca a los 2 minutos de la administración de Halothane a diversas concentraciones, expresados en tantos por ciento del valor control.

Concentración de Halothane	1 %	2 %
Frec. Cardiaca	86	88

La recuperación en los valores de frecuencia cardiaca no se hace esperar y así, a los 5 minutos de suprimir la administración de anestésico, los valores han recuperado el nivel control para cualquiera de las dos dosis estudiadas como se comprobará en la tabla 29, en las gráficas 51 y 52 y en los registros 15 y 16.



ANIMAL DESCEREBRADO, ESPINAL Y CON SECCION VAGO-SIMPATICA CERVICAL. VARIACION DE LA FRECUENCIA CARDIACA A LOS 2 MINUTOS DE LA ADMINISTRACION DE HALOTHANE AL 1 %. EN TRAZO GRUESO SE REPRESENTA LA VARIACION MEDIA.



ANIMAL DESCEREBRADO, ESPINAL Y CON SECCION VAGO-SIMPATICA CERVICAL. VARIACION DE LA FRECUENCIA CARDIACA A LOS 2 MINUTOS DE LA ADMINISTRACION DE HALITHANE AL 2 %. ENTRAZO GRUESO SE REPRESENTA LA VARIACION MEDIA.

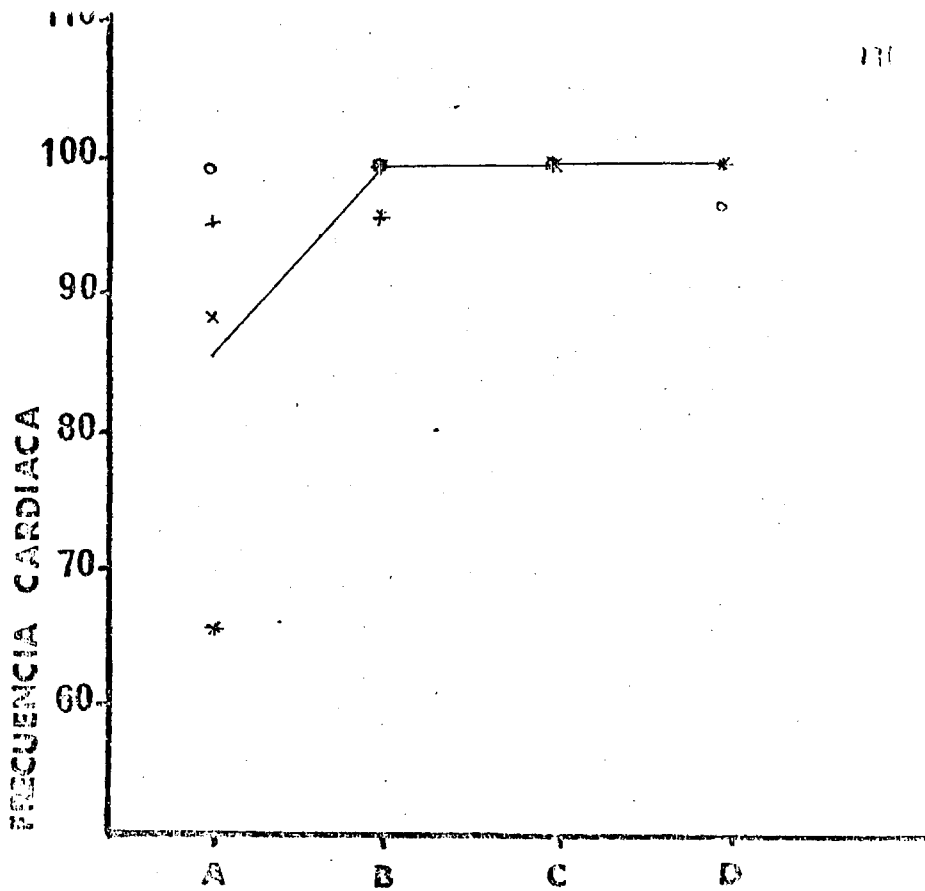
GRAFICA 50

TABLA 29

Animal descerebrado, espinal y con sección vagosimpática cervical. Valores medios de la frecuencia cardíaca expresados en tantos por ciento del valor control a distintas concentraciones de Halothane.

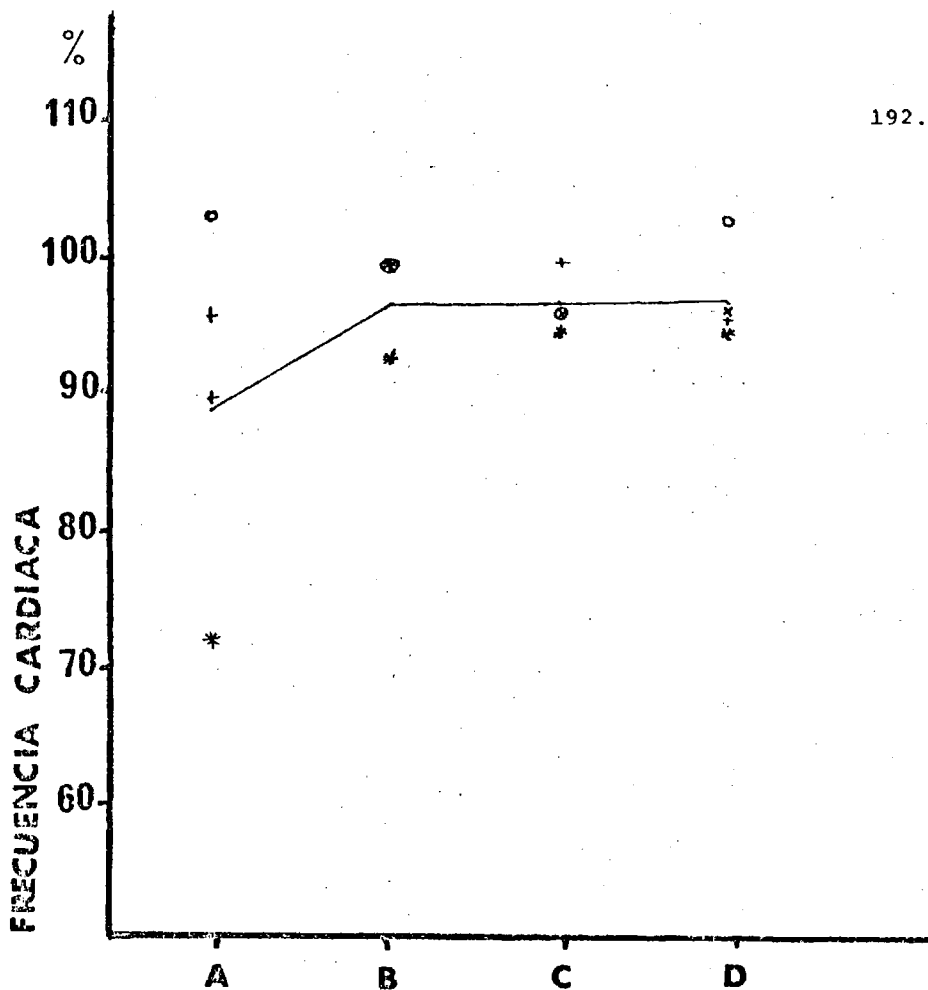
Concentración de Halothane	A	B	C	D
1 %	86	100	100	100
2 %	88	97	97	97

A: valor a los 2 minutos de la administración de Halothane.  
B: a los 5 minutos de suprimir el anestésico.  
C: a los 10 minutos de suprimir el anestésico.  
D: a los 15 minutos de suprimir el anestésico.



ANIMAL DESCEREBRADO, ESPINAL Y CON SECCION VAGO-SIMPATICA CERVICAL. EVOLUCION DE LA F.C. DURANTE LA FASE DE RECUPERACION TRAS LA ADMINISTRACION DE HALOTHANE AL 1% DURANTE 2 MINUTOS. LA LINEA PASA POR LOS VALORES MEDIOS. A: a los 2 minutos de Halothane al 1%. B, C y D: a los 5, 10 y 15 minutos respectivamente de la supresion del anestesico.

GRAFICA 51



ANIMAL DESCEREBRADO, ESPINAL Y CON SECCION VAGO-SIMPATICA CERVICAL. EVOLUCION DE LA F.C. DURANTE LA FASE DE RECUPERACION TRAS LA ADMINISTRACION DE HALOTHANE AL 2% DURANTE 2 MINUTOS. LA LINEA PASA POR LOS VALORES MEDIOS. A: a los 2 minutos de Halothane 2%. B, C y D: a los 5, 10 y 15 minutos respectivamente de la supresion del anestésico.

GRAFICA 52

V.- EFECTOS DEL HALOTHANE EN EL ANIMAL DESCEREBRADO, CON SECCION VAGO SIMPATICA CERVICAL Y DESAFERENTADO.

V. a. EFECTOS SOBRE LA PRESION ARTERIAL

V. b. EFECTOS SOBRE LA FRECUENCIA CARDIACA.

V.- EFECTOS DEL HALOTHANE EN EL ANIMAL DESCEREBRADO, CON SECCION VAGO SIMPATICA CERVICAL Y DESAFERENTADO.

En la tabla 30 presentamos los valores de presión arterial sistólica, presión arterial diastólica y presión arterial media así como de frecuencia cardiaca obtenidos en este grupo de animales a los que se habia efectuado descerebración así como sección bilateral del paquete nervioso vago-simpático cervical y de ambos nervios carotídeos y aórticos.

TABLA 30

Valores medios de la presión arterial sistólica (P.A.S.), presión arterial diastólica (P.A.D.) y presión arterial media (P.A.M.) expresados en mm Hg y de la frecuencia cardiaca (F.C.) expresada en lat./mi en 2 gatos descerebrados, con sección bilateral vagosimpática cervic y de ambos nervios carotídeos y aórticos.

	$\bar{X}$
P.A.S.	102
P.A.D.	87
P.A.M.	93
F.C.	157

$\bar{X}$  = valor medio.

Se ha administrado a estos animales Halothane durante 2 minutos seguido de periodos de recuperación de 20 ó más minutos. Esta pauta se ha aplicado para concentraciones de anestésico de 0.5, 1 y 1.5%. Hemos registrado los valores de presión arterial y frecuencia cardiaca a los 2 minutos de la administración del anestésico y cada 5 minutos durante la fase de recuperación, y las expresamos en tantos por ciento del valor preanestésico comparandolo con este que consideramos control.

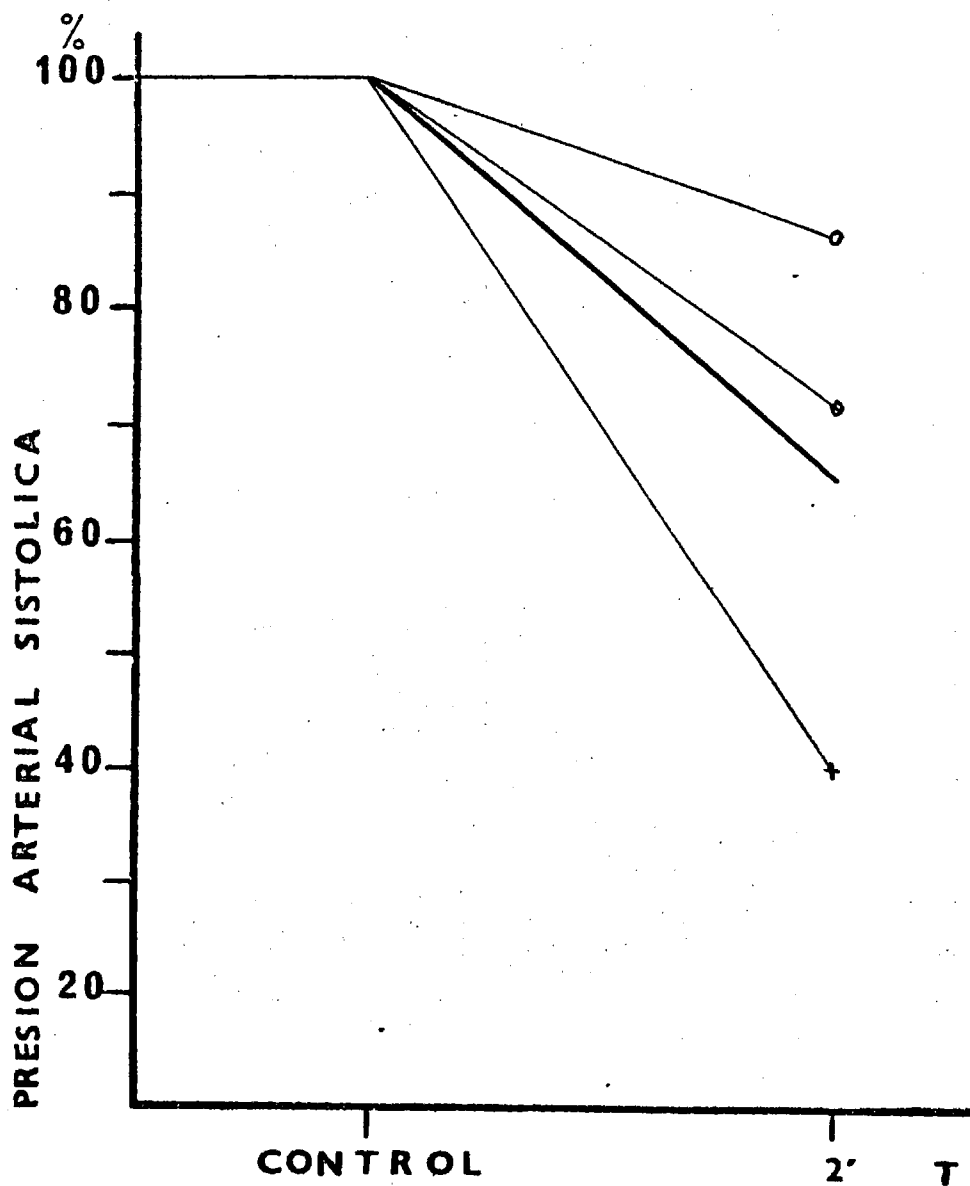
V. a. EFECTOS SOBRE LA PRESION ARTERIAL

La administración de Halothane durante 2 minutos al gato descerebrado con sección bilateral del paquete nervioso vagosimpático del cuello y de ambos nervios carotídeos y aórticos origina un descenso en la presión arterial con respecto a los valores preanestésicos ligeramente más marcado para concentraciones del 1.5%. En las graficas 53, 54 y 55 podemos observar la representación grafica de este efecto sobre la presión arterial sistólica para las diversas concentraciones de anestésico. Asimismo, en la tabla 31 se presentan los datos numericos correspondientes a las presiones arteriales sistólica, diastólica y media.

TABLA 31

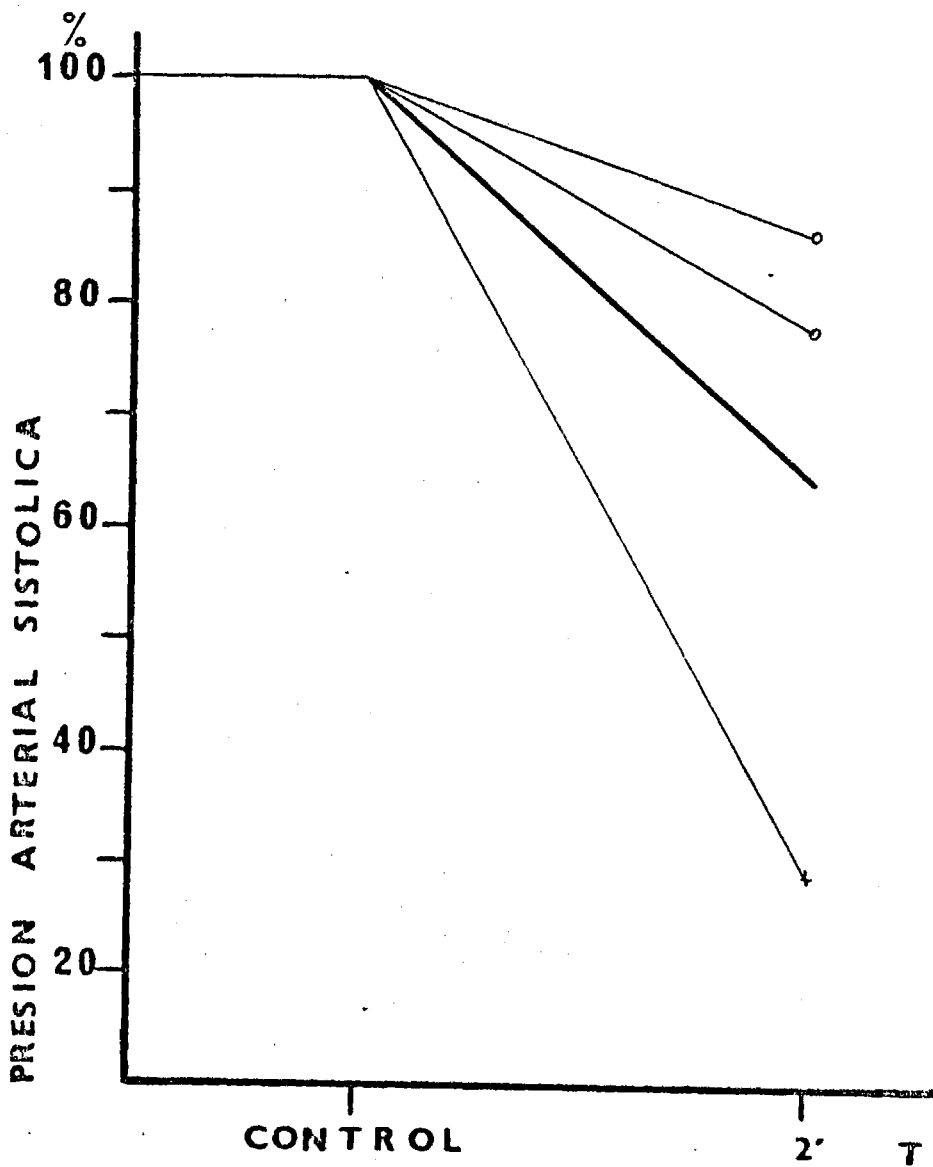
Animal descerebrado, con sección vagosimpática cervical y desaferentado. Valores medios de la presión arterial sistólica (P.A.S.), presión arterial diastólica (P.A.D.) y presión arterial media (P.A.M.) a los 2 minutos de la administración de Halothane a concentraciones del 0.5, 1 y 1.5%.

Concentración de Halothane	P.A.S.	P.A.D.	P.A.M.
0.5 %	65	65	67
1.0 %	64	65	62
1.5 %	51	48	50



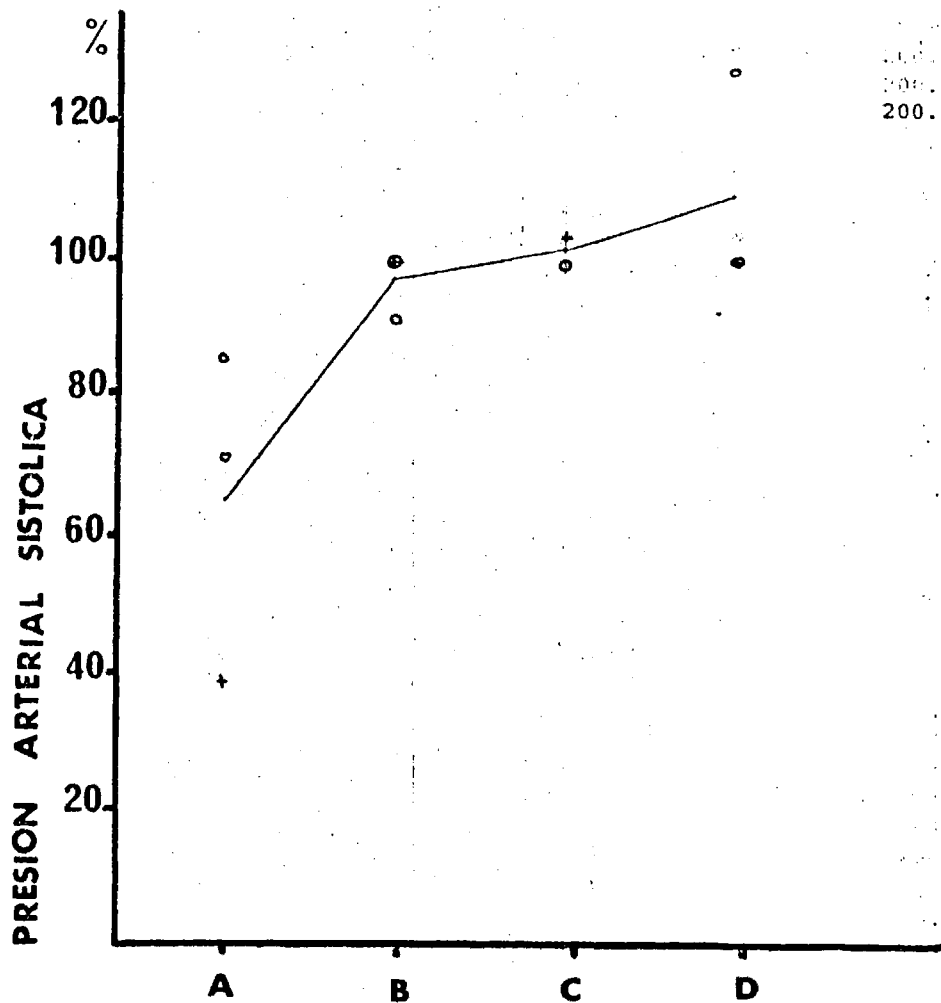
ANIMAL DESCEREBRADO, CON SECCION VAGO-SIMPATICA CERVICAL Y DESAFERENTADO. VARIACION DE LA PRESION ARTERIAL A LOS 2 MINUTOS DE LA ADMINISTRACION DE HALOTHANE AL 0.5 %. EN TRAZO GRUESO SE REPRESENTA LA VARIACION MEDIA.

GRAFICA 53



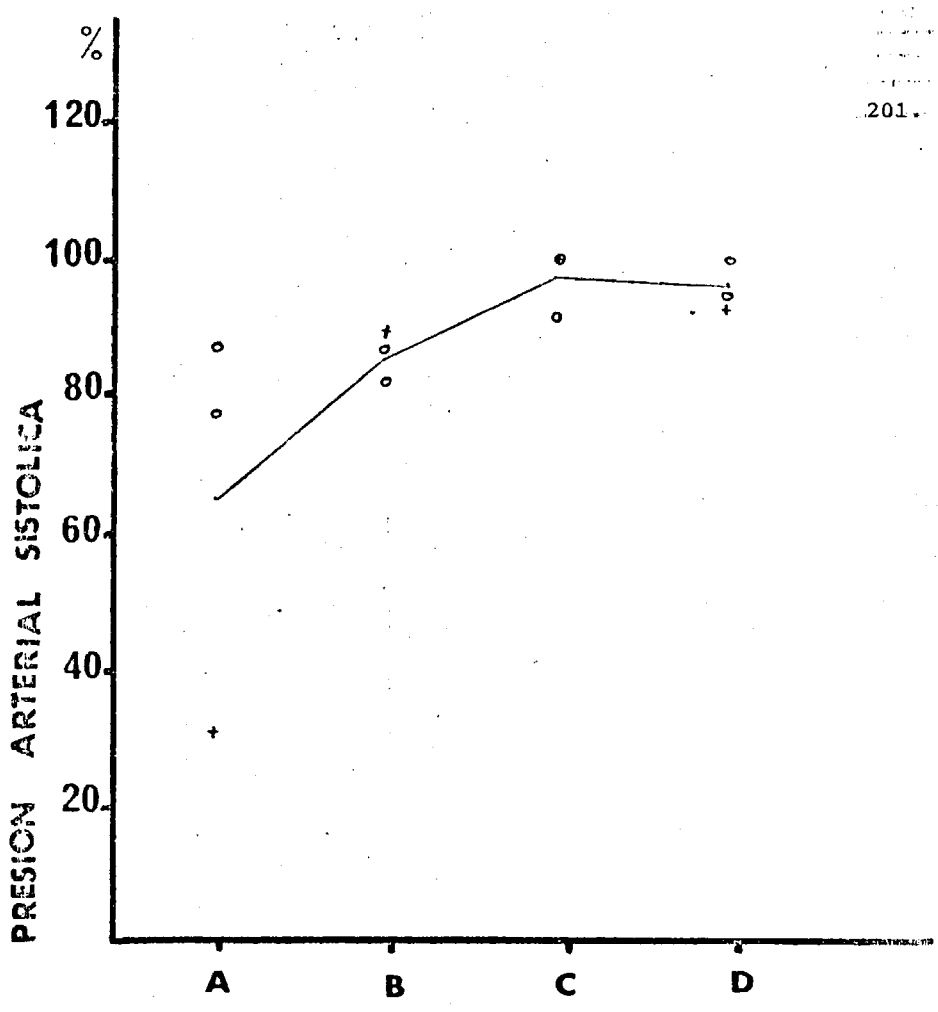
ANIMAL DESCEREBRADO, CON SECCION VAGO-SIMPATICA CERVICAL Y DESAFERENTADO. VARIACION DE LA PRESION ARTERIAL A LOS 2 MINUTOS DE LA ADMINISTRACION DE HALOTHANE AL 1 %. EN TRAZO GRUESO SE REPRESENTA LA VARIACION MEDIA.

GRAFICA 54



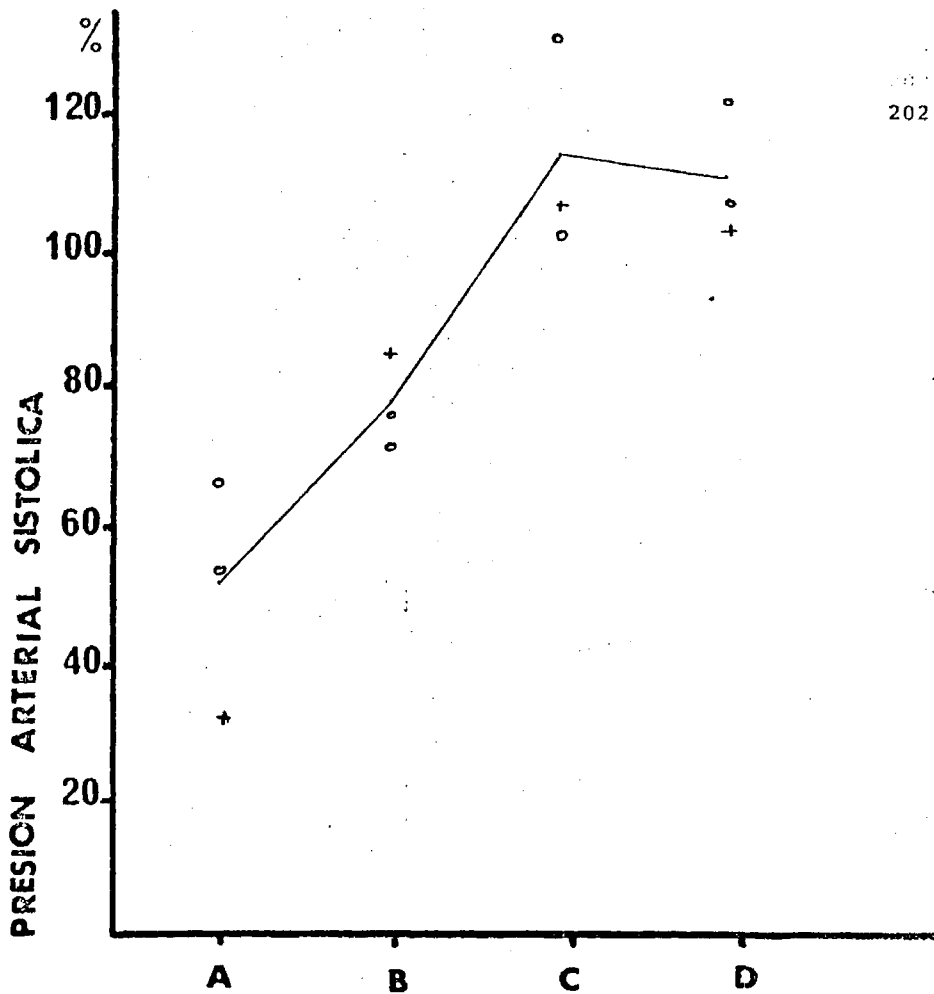
ANIMAL DESCEREBRADO, CON SECCION VAGO-SIMPATICA CERVICAL Y DESAFERENTADO.  
 EVOLUCION DE LA P.A.S. DURANTE LA FASE DE RECUPERACION TRAS LA ADMINISTRACION DE HALOTHANE AL 0.5% DURANTE 2 MINUTOS. LA LINEA PASA POR LOS VALORES MEDIOS. A: a los 2 minutos de Halothane 0.5%. B, C y D: a los 5, 10 y 15 minutos respectivamente de la supresion del anestesico.

GRAFICA 56



ANIMAL DESCEREBRADO, CON SECCION VAGO-SIMPATICA CERVICAL Y DESAFERENTADO.  
EVOLUCION DE LA P.A.S. DURANTE LA FASE DE RECUPERACION TRAS LA ADMINISTRACION DE HALOTHANE AL 1% DURANTE 2 MINUTOS. LA LINEA PASA POR LOS VALORES MEDIOS. A: a los 2 minutos de Halothane 1%. B, C y D: a los 5, 10 y 15 minutos respectivamente de la supresion del anestesico.

GRAFICA 57



ANIMAL DESCEREBRADO, CON SECCION VAGO-SIMPATICA CERVICAL Y DESAFERENTADO.  
 EVOLUCION DE LA P.A.S. DURANTE LA FASE DE RECUPERACION TRAS LA ADMINISTRACION DE HALOTHANE AL 1.5% DURANTE 2 MINUTOS. LA LINEA PASA POR LOS VALORES MEDIOS. A: a los 2 minutos de Halothane 1.5%. B, C y D: a los 5, 10 y 15 minutos respectivamente de la supresion del anestesico.

GRAFICA 58

TABLA 32

Animal descerebrado, con sección vagosimpática cervical y desaferentado. Recuperación de la presión arterial sistólica. Valores medios expresados en tantos por ciento del control.

Concentración de Halothane	A	B	C	D
0.5 %	65	97	101	110
1.0 %	64	85	97	96
1.5 %	51	78	115	112

A: valor a los 2 minutos de la administración de Halothane.

B: a los 5 minutos de suprimir el anestésico.

C: a los 10 minutos de suprimir el anestésico.

D: a los 15 minutos de suprimir el anestésico.

TABLA 33

Animal descerebrado, con sección vagosimpática cervical y desaferentado. Recuperación de la presión arterial diastólica. Valores medios expresados en tantos por ciento del control.

Concentración de Halothane	A	B	C	D
0.5 %	65	96	99	106
1.0 %	65	82	106	109
1.5 %	48	70	106	111

A: valor a los 2 minutos de la administración de Halothane.

B: a los 5 minutos de suprimir el anestésico.

C: a los 10 minutos de suprimir el anestésico.

D: a los 15 minutos de suprimir el anestésico.

TABLA 34

Animal descerebrado, con sección vegosimpática cervical y desaferentado. Recuperación de la presión arterial media. Valores expresados en tantos por ciento del control.

Concentración de Halothane	A	B	C	D
0.5 %	67	99	108	112
1.0 %	62	82	100	102
1.5 %	50	71	102	113

A: valor a los 2 minutos de la administración de Halothane.

B: a los 5 minutos de la supresión del anestésico.

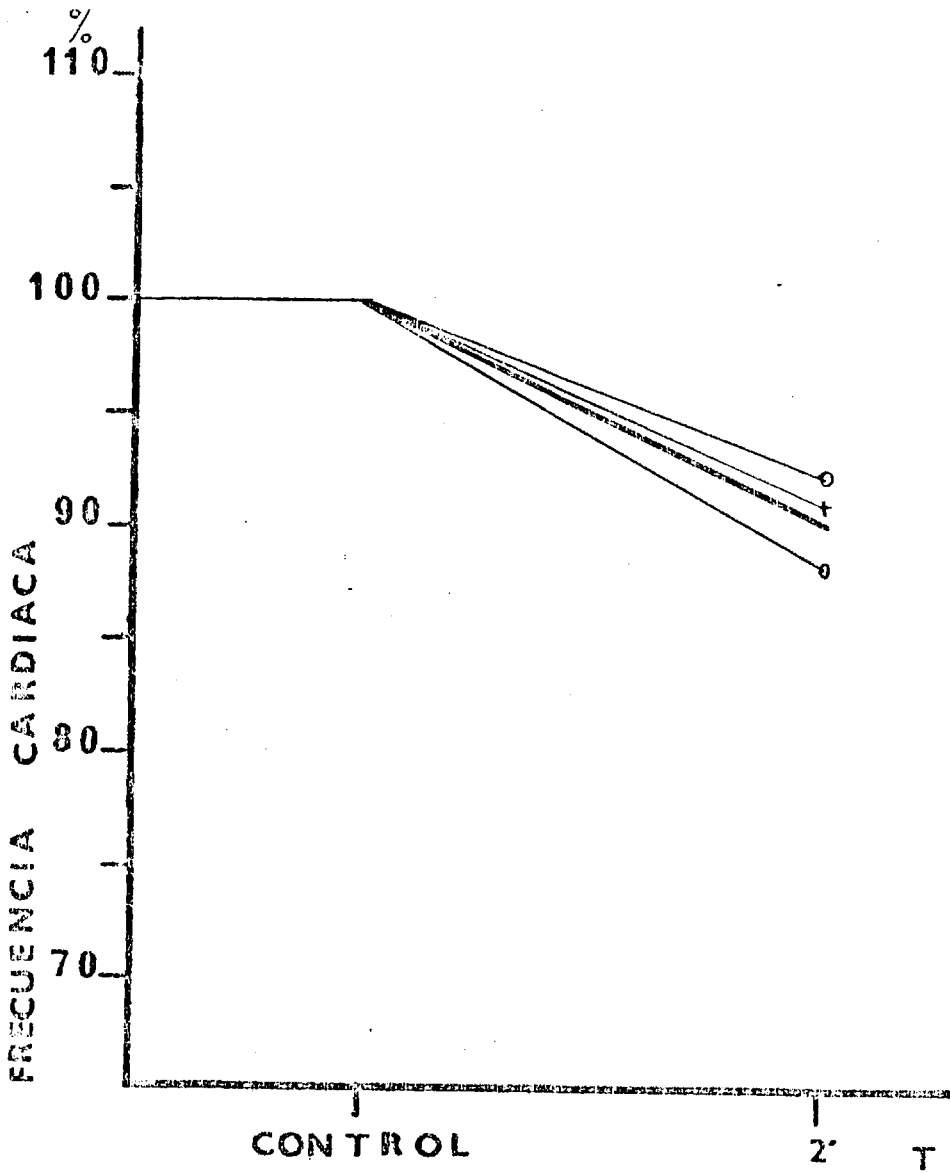
C: a los 10 minutos de la supresión del anestésico.

D: a los 15 minutos de la supresión del anestésico.

#### V. b. EFECTOS SOBRE LA FRECUENCIA CARDIACA

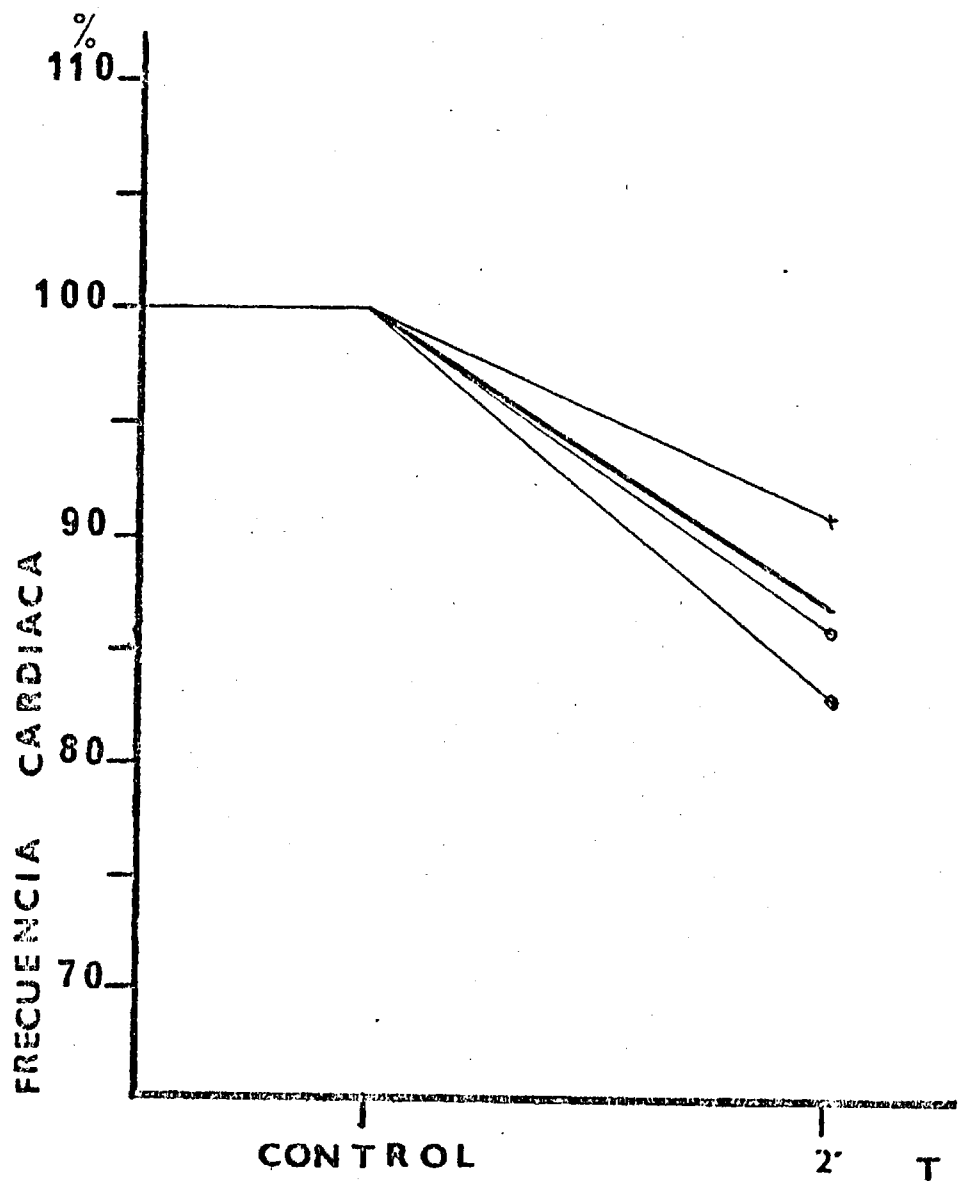
La administración de Halothane produce en estos animales una disminución de la frecuencia cardíaca que aparece relacionada con la concentración del anestésico como se refleja en la tabla 35 y en las graficas 59, 60 y 61.

En cuanto suprimimos el anes-



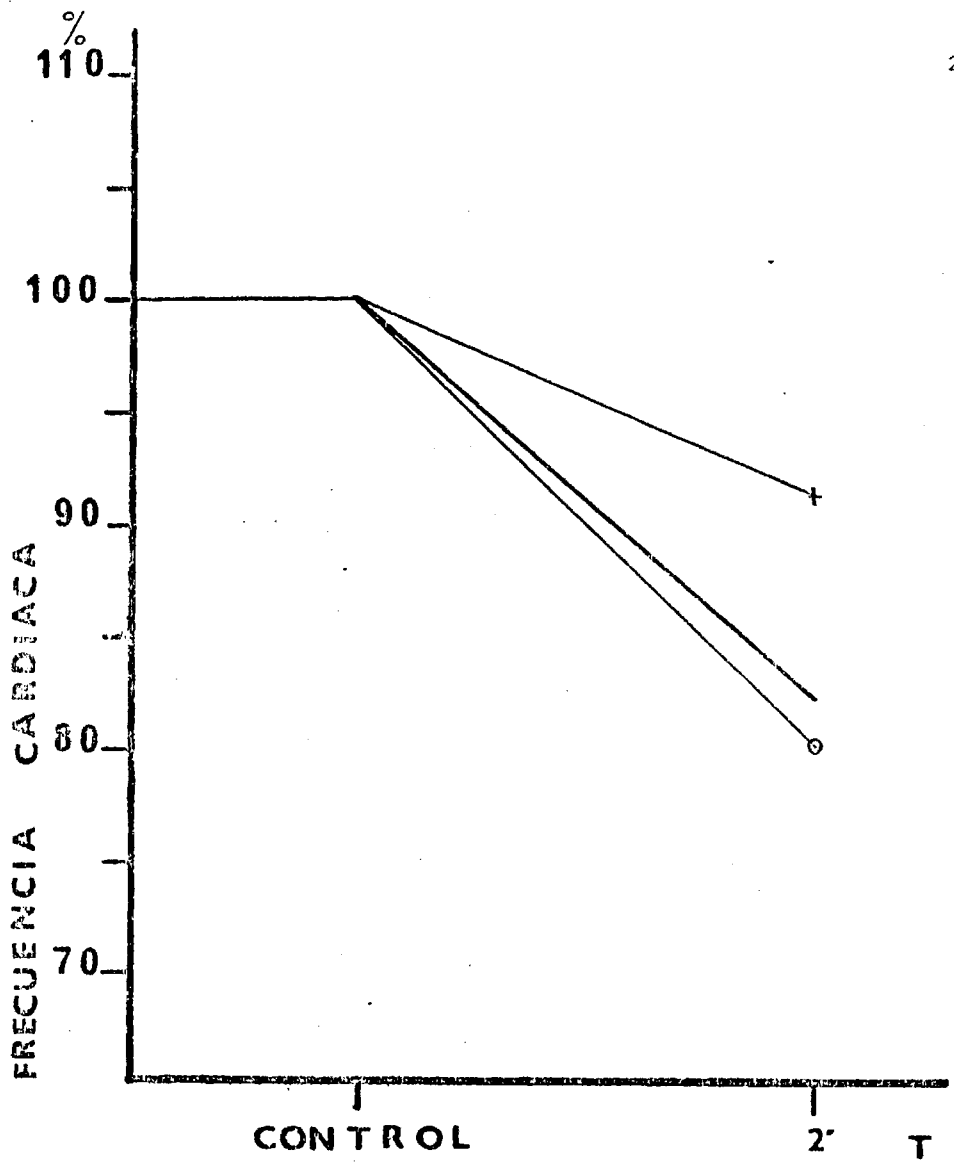
ANIMAL DESCEREBRADO, CON SECCION VAGO-SIMPATICA CERVICAL Y DESAFERENTADO. VARIACION DE LA FRECUENCIA CARDIACA A LOS 2 MINUTOS DE LA ADMINISTRACION DE HALOTHANE AL 0.5 %. EN TRAZO GRUESO SE REPRESENTA LA VARIACION MEDIA.

GRAFICA 59



ANIMAL DESCEREBRADO, CON SECCION VAGO-SIMPATICA CERVICAL Y DESAFERENTADO. VARIACION DE LA FRECUENCIA CARDIACA A LOS 2 MINUTOS DE LA ADMINISTRACION DE HALOTHANE AL 1 %. EN TRAZO GRUESO SE REPRESENTA LA VARIACION MEDIA.

GRAFICA 60



ANIMAL DESCEREBRADO, CON SECCION VAGO-SIMPATICA CERVICAL Y DESAFERENTADO. VARIACION DE LA FRECUENCIA CARDIACA A LOS 2 MINUTOS DE LA ADMINISTRACION DE HALOTHANE AL 1.5 %. EN TRAZO GRUESO SE REPRESENTA LA VARIACION MEDIA.

GRAFICA 61

tesico, la recuperación de la frecuencia cardiaca es total a los 5 minutos para las concentraciones de 0.5 y 1 %. Se observa un fenómeno similar al referido en la recuperación de la presión arterial en estos animales para la concentración de 1.5% llegando en estos casos al control preanestésico a los 10 minutos de la supresión. Estos cambios vienen expresados por las graficas 62, 63 y 64 y resumidos en la tabla 36.

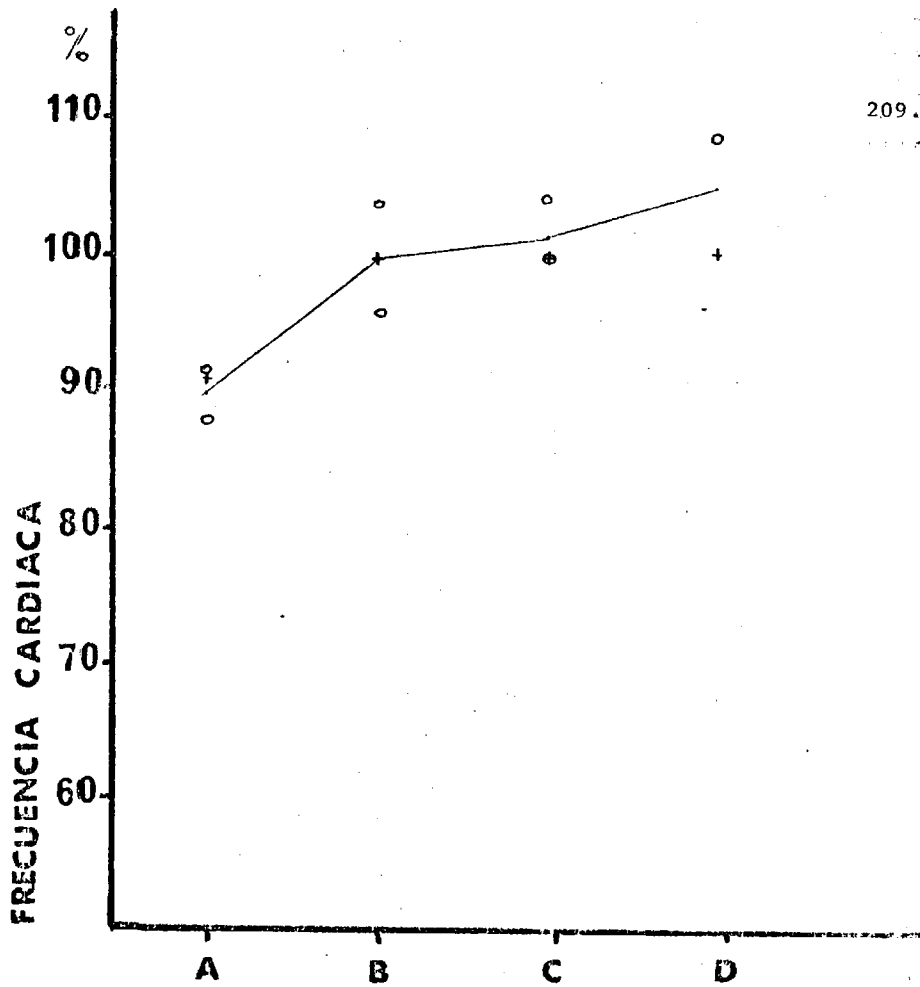
---

TABLA 35

---

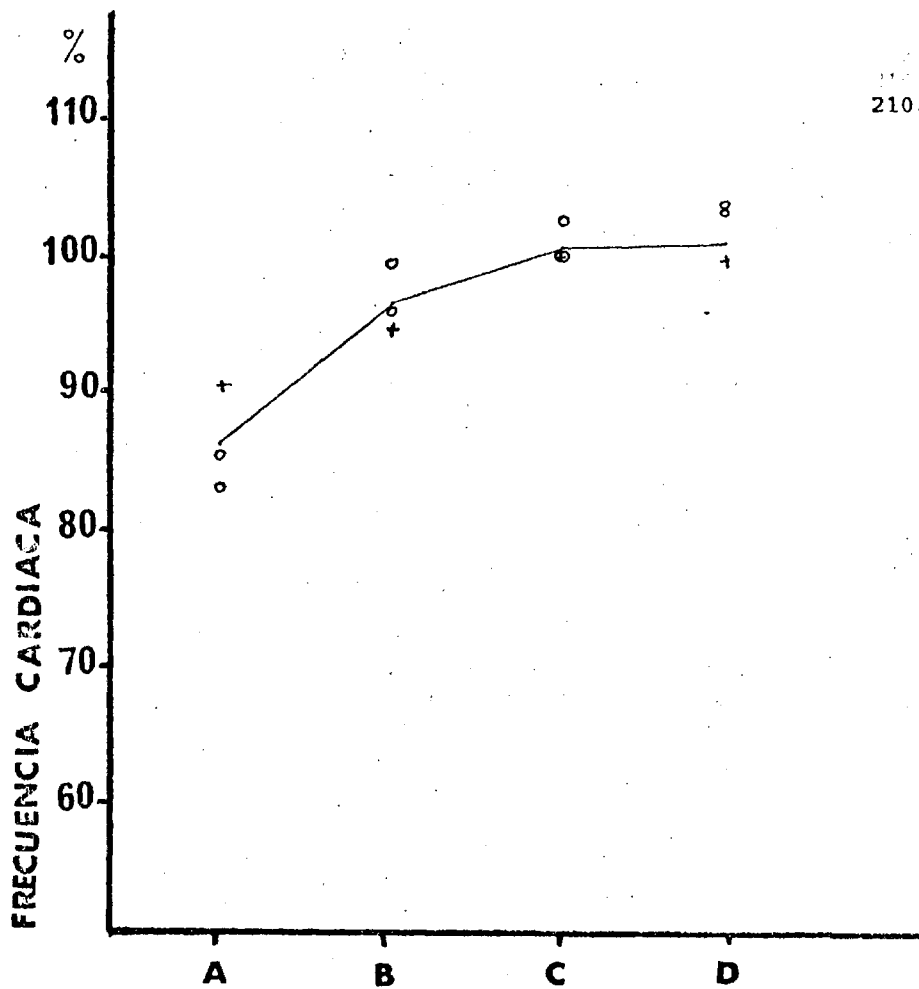
Animal descerebrado, con sección vagosimpática cervical y desaferentado. Valores medios de la frecuencia cardiaca a los 2 minutos de la administración de Halothane a diversas concentraciones, expresados en tantos por ciento del valor control.

Concentración de Halothane	0.5 %	1.0 %	1.5 %
Frec. Cardiaca	90	87	84



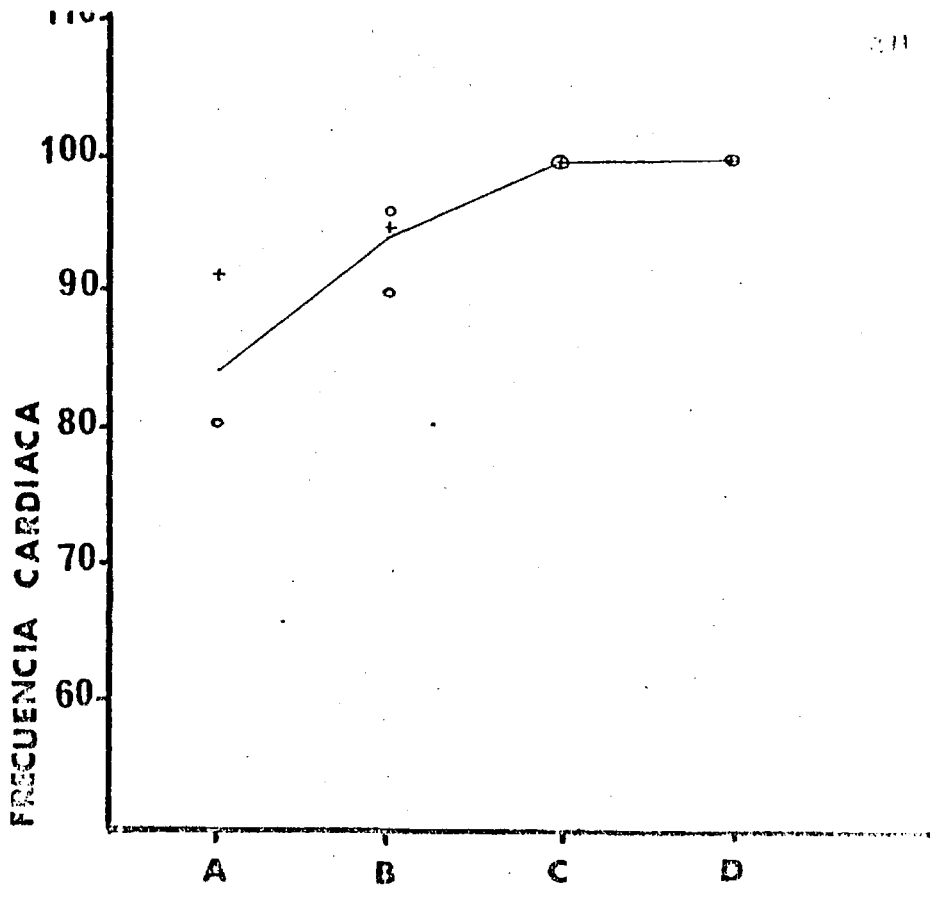
ANIMAL DESCREBRADO, CON SECCION VAGO-SIMPATICA CERVICAL Y DESAFERENTADO.  
 EVOLUCION DE LA F.C. DURANTE LA FASE DE RECUPERACION TRAS LA ADMINISTRACION  
 DE HALOTHAN AL 0.5% DURANTE 2 MINUTOS. LA LINEA PASA POR LOS VALORES MEDIOS.  
 A: a los 2 minutos de Halothane al 0.5%. B, C y D: a los 5, 10 y 15 minutos  
 respectivamente de la supresion del anestésico.

GRAFICA 62



ANIMAL DESCEREBRADO, CON SECCION VAGO-SIMPATICA CERVICAL Y DESAFERENTADO.  
 EVOLUCION DE LA F.C. DURANTE LA FASE DE RECUPERACION TRAS LA ADMINISTRACION  
 DE HALOTHANE AL 1 % DURANTE 2 MINUTOS. LA LINEA PASA POR LOS VALORES MEDIOS.  
 A: a los 2 minutos de Halothane al 1%. B, C y D: a los 5, 10 y 15 minutos  
 respectivamente de la supresion del anestésico.

GRAFICA 63



ANIMAL DESCEREBRADO, CON SECCION VAGO-SIMPATICA CERVICAL Y DESAFERENTADO.  
EVOLUCION DE LA F.C. DURANTE LA FASE DE RECUPERACION TRAS LA ADMINISTRACION DE HALOTHANE AL 1.5% DURANTE 2 MINUTOS. LA LINEA PASA POR LOS VALORES MEDIOS.  
A: a los 2 minutos de Halothane 1.5%. B, C y D: a los 5, 10 y 15 minutos respectivamente de la supresion del anestesico.

GRAFICA 64

TABLA 36

Animal descerebrado, con sección vagosimpática cervical y desaferentados. Valores medios de la frecuencia cardíaca expresados en tantos por ciento del valor control a distintas concentraciones de Halothane.

Concentración de Halothane	A	B	C	D
0.5 %	90	100	101	105
1.0 %	87	97	101	102
1.5 %	84	94	100	100

A: valor a los 2 minutos de la administración de Halothane  
B: a los 5 minutos de la supresión del anestésico.  
C: a los 10 minutos de la supresión del anestésico.  
D: a los 15 minutos de la supresión del anestésico.

VI.- EFECTOS DEL HALOTHANE EN EL ANIMAL INTACTO.

VI. a. EFECTOS SOBRE LA PRESION ARTERIAL

VI. b. EFECTOS SOBRE LA FRECUENCIA CARDIACA

VI.- EFECTOS DEL HALOTHANE EN EL ANIMAL INTACTO

Se ha procedido a administrar Halothane durante 20 minutos a gatos relajados con bromuro de pancuronio (ver material y métodos) a concentraciones de 1, 2 y 3 %. Se determinaron los valores preanestésicos de presión arterial y frecuencia cardíaca así como a intervalos de 5, 10 y 20 minutos durante el periodo de administración. En la tabla 37 ofrecemos los valores medios preanestésicos de presión arterial y frecuencia cardíaca en este tipo de animales.

TABLA 37

Valores medios de presión arterial sistólica (P.A.S.), presión arterial diastólica (P.A.D.) y presión arterial media (P.A.M.) expresados en mm Hg y de frecuencia cardíaca (F.C.) expresada en lat/min. en 4 gatos intactos.

	$\bar{x}$	e.e.m.
P.A.S.	185.0	13.22
P.A.D.	137.5	2.50
P.A.M.	151.6	7.26
F.C.	230.0	12.24

$\bar{x}$ = valor medio. e.e.m.=error estandar sobre la media.

#### VI. a. EFECTOS SOBRE LA PRESION ARTERIAL

La administración de Halothane en el animal intacto relajado origina una disminución en los valores de presión arterial sistólica progresiva estrechamente relacionado con la dosis de tal forma que a los 5 minutos de la administración de la dosis mayor (3%), la caída de presión arterial sistólica es sensiblemente mayor que la obtenida a

los 20 minutos para concentraciones del 1 %. Naturalmente los efectos obtenidos para concentraciones del 2% se comportan de manera intermedia. Es de interes señalar que durante el intervalo anestésico estudiado no se llega a producir estabilización en los valores de presión arterial sistólica para ninguna concentración. Estos valores numericos estan agrupados en la tabla 38 y su representación grafica se realiza en las graficas 65 a 73.

La evolución de las presiones arteriales diastólica y media es similar a la descrita para la presión sistólica como se ve en las tablas 39 y 40.

---

TABLA 38

Animal intacto. Valores medios expresados en tantos por ciento de la presión arterial sistólica (P.A.S.) a lo largo del tiempo a concentraciones diversas de Halothane.

---

Concentración de Halothane	A	B	C	D
1 %	100	76	78	65
2 %	100	59	56	44
3 %	100	48	40	38

---

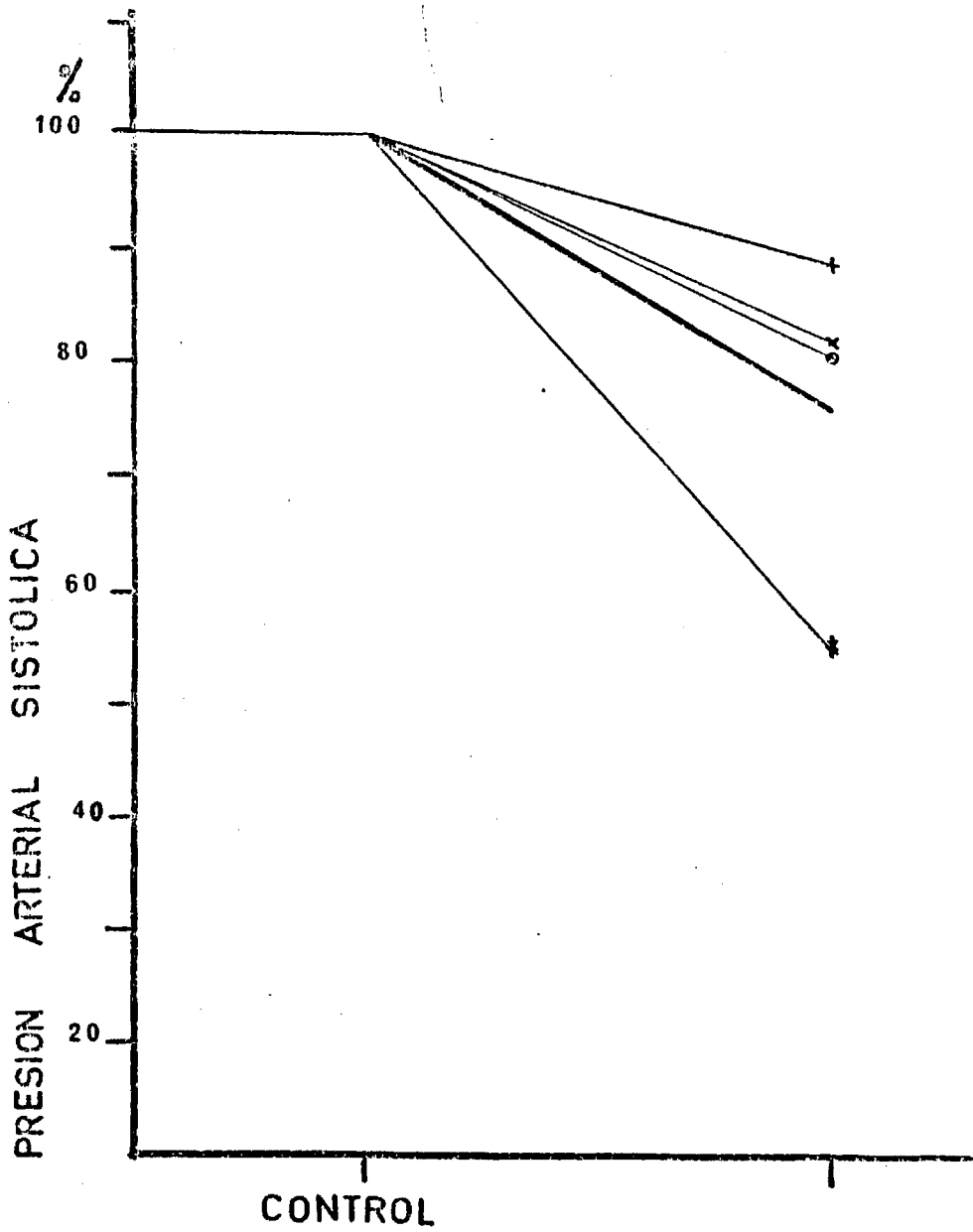
A: Control.

B: a los 5 minutos de la administración de Halothane

C: a los 10 minutos de la administración de Halothane

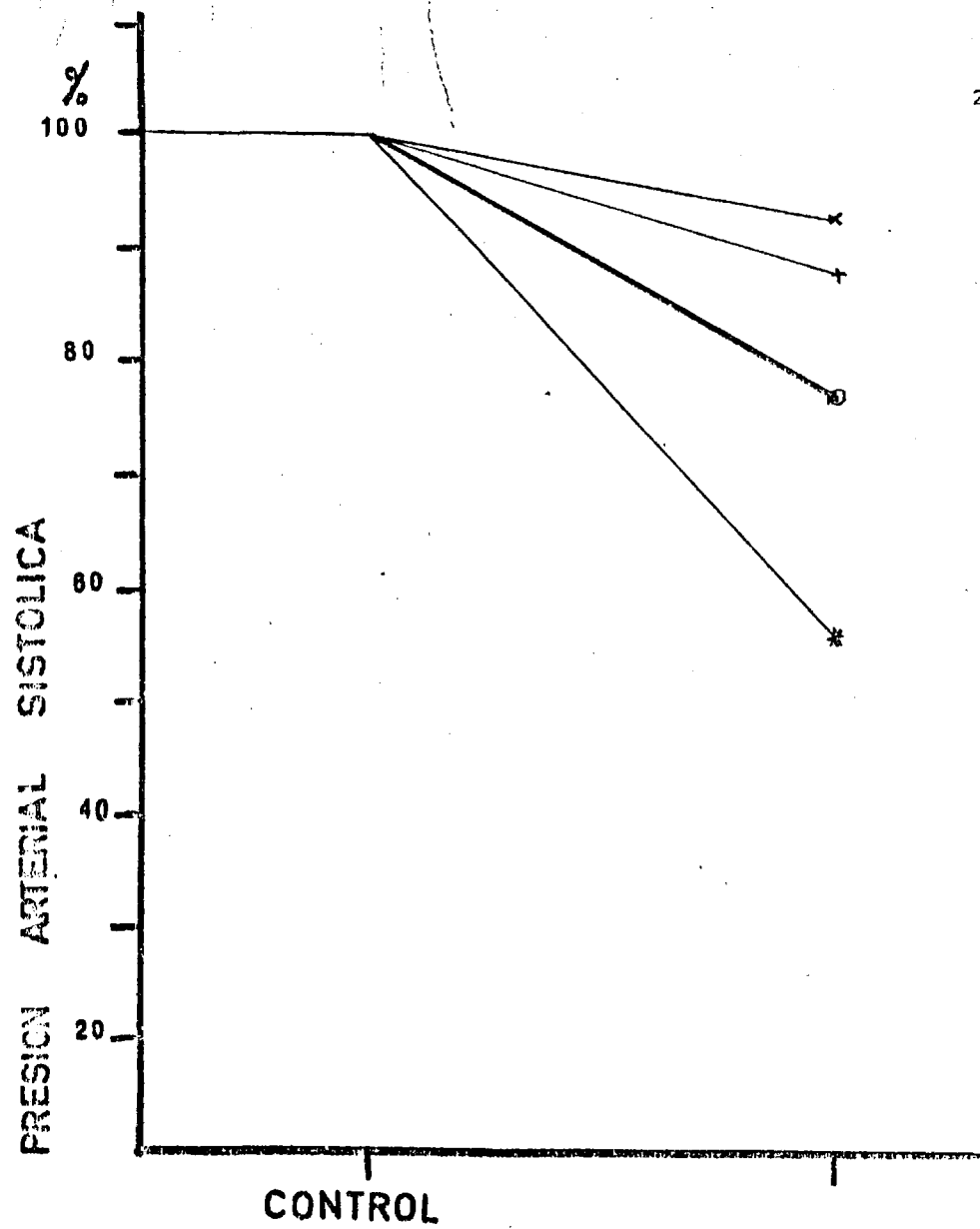
D: a los 20 minutos de la administración de Halothane

---



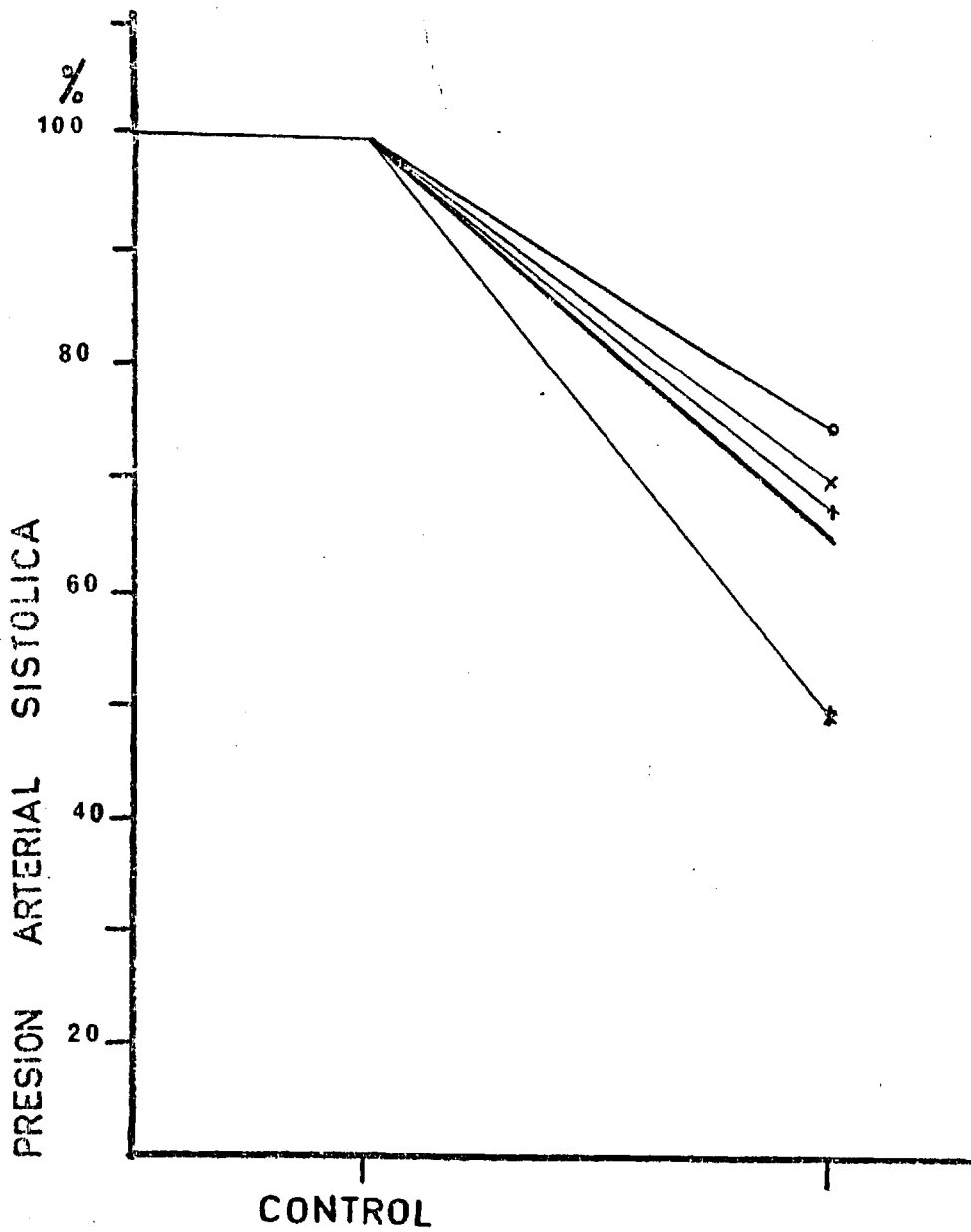
ANIMAL INTACTO. VARIACION DE LA PRESION ARTERIAL SISTOLICA AL CABO DE 5 MINUTOS DE ADMINISTRACION DE HALOTHANE AL 1 %. EN TRAZO GRUESO SE REPRESENTA LA VARIACION MEDIA.

GRAFICA 65



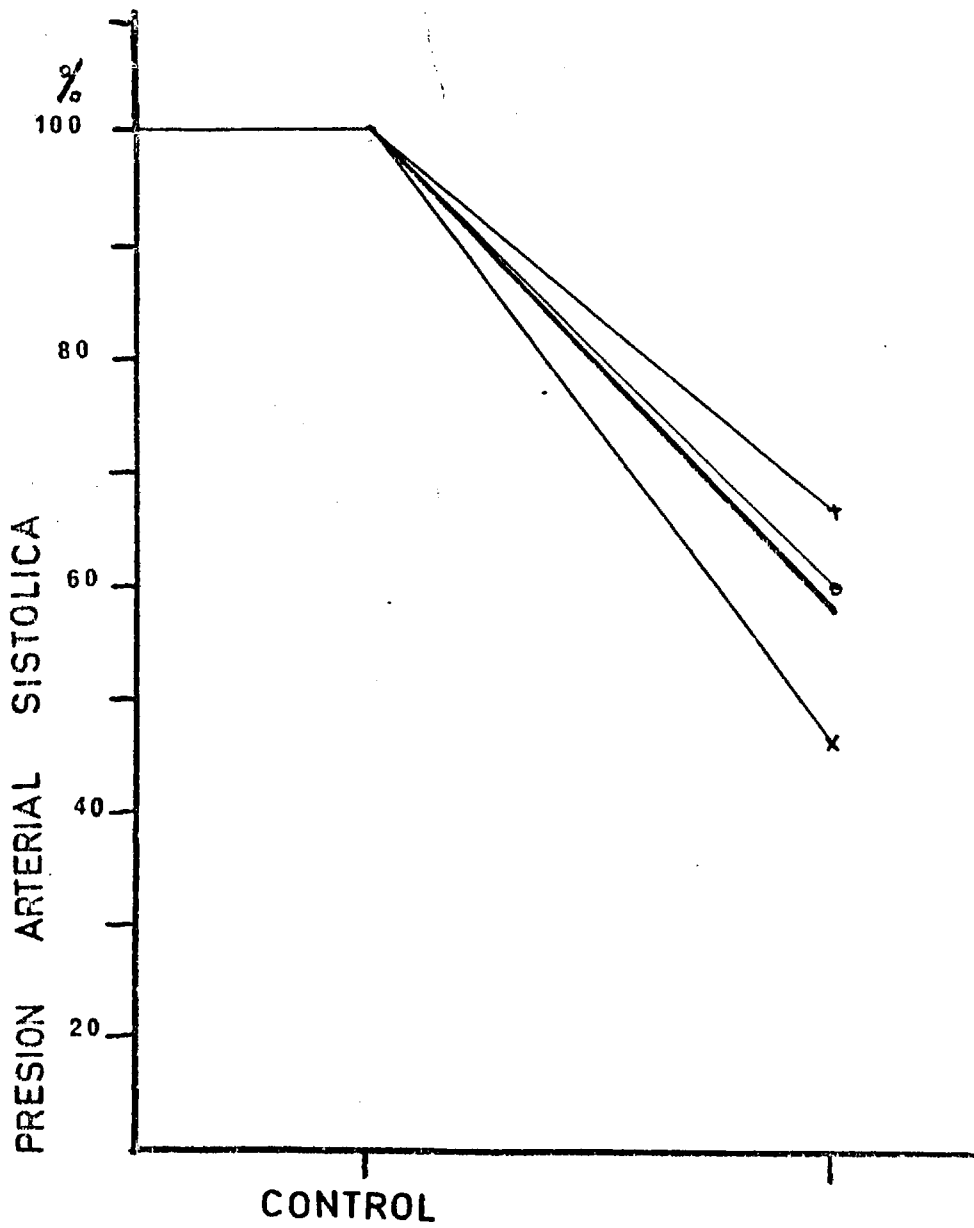
ANIMAL INTACTO. VARIACION DE LA PRESION ARTERIAL SISTOLICA AL CABO DE 10 MINUTOS DE ADMINISTRACION DE HALOTHANE AL 1 %. EN TRAZO GRUESO SE REPRESENTA LA VARIACION MEDIA.

GRAFICA 66



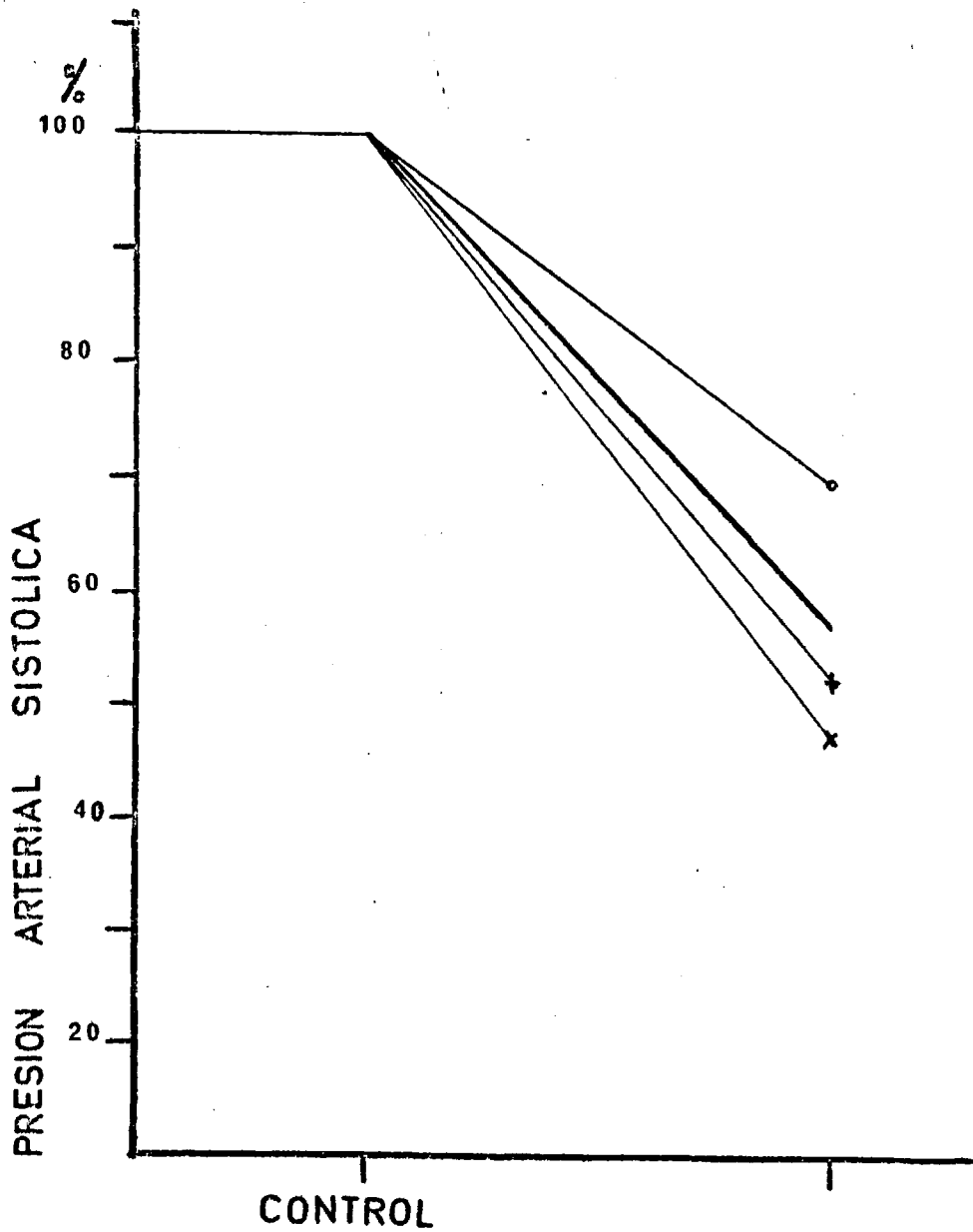
ANIMAL INTACTO. VARIACION DE LA PRESION ARTERIAL SISTOLICA AL CABO DE 20 MINUTOS DE ADMINISTRACION DE HALOTHANE AL 1 %. EN TRAZO GRUESO SE REPRESENTA LA VARIACION MEDIA.

GRAFICA 67



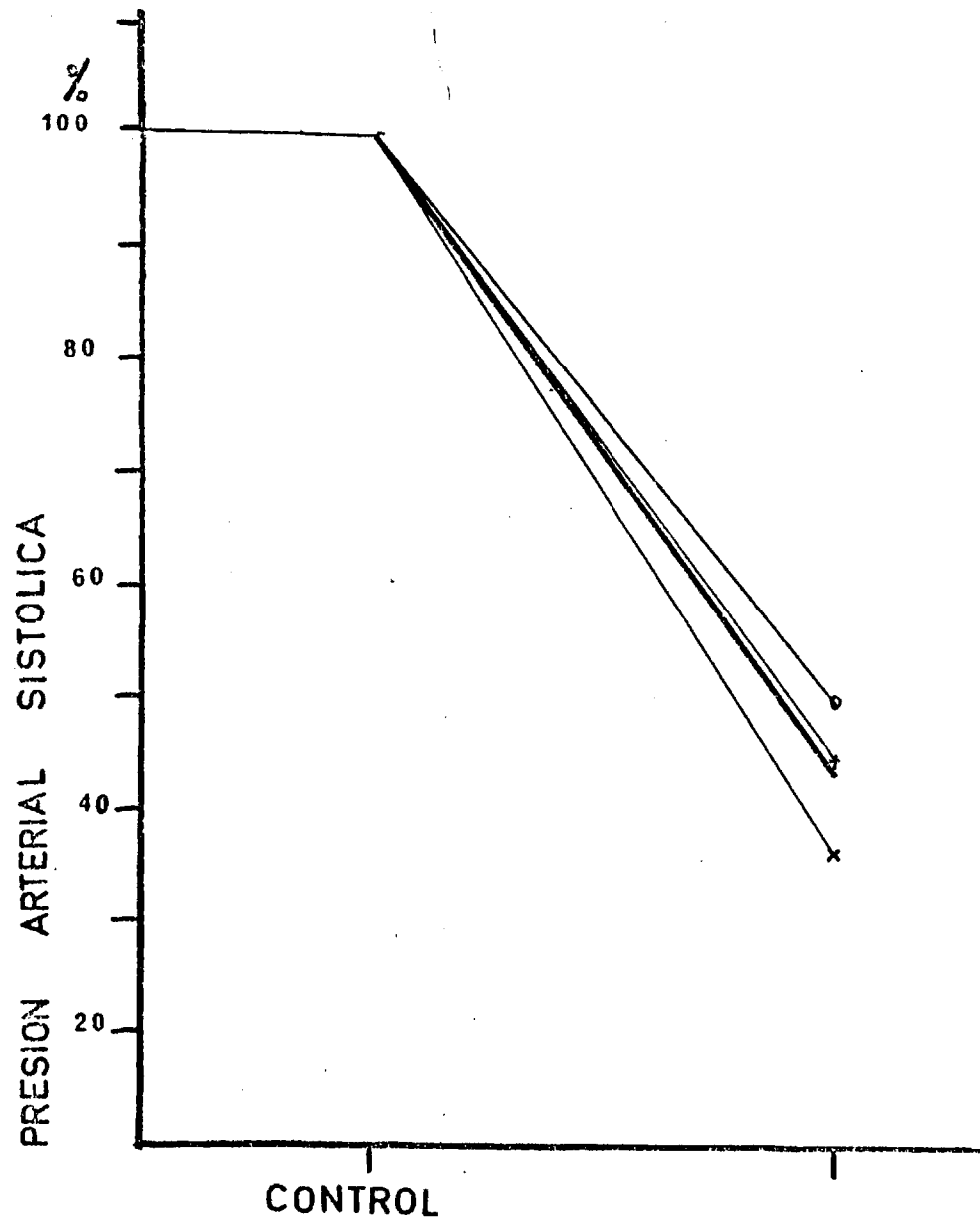
ANIMAL INTACTO. VARIACION DE LA PRESION ARTERIAL SISTOLICA AL CABO DE 5 MINUTOS DE ADMINISTRACION DE HALOTHANE AL 2 %. EN TRAZO GRUESO SE REPRESENTA LA VARIACION MEDIA.

GRAFICA 68



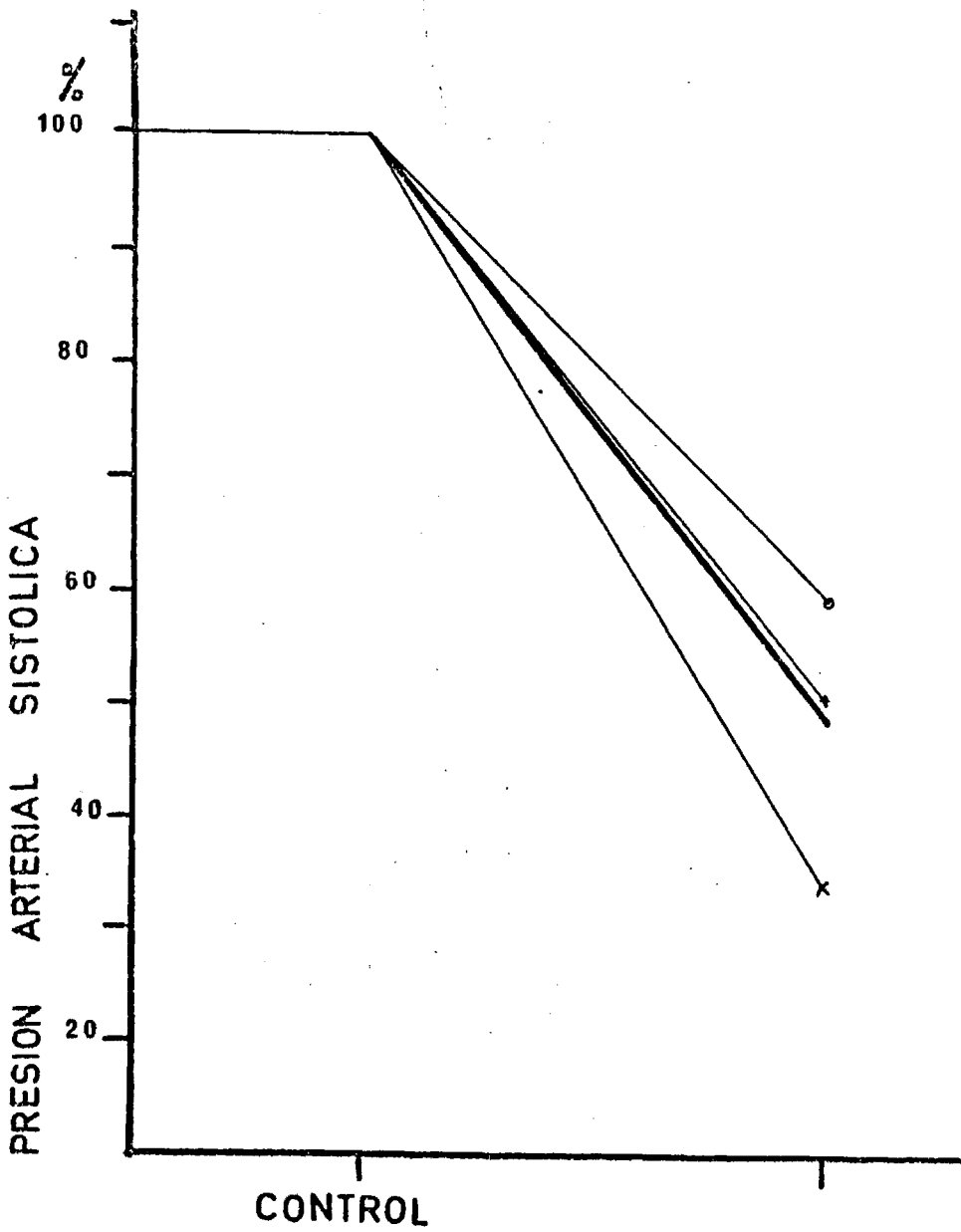
ANIMAL INTACTO. VARIACION DE LA PRESION ARTERIAL SISTOLICA AL CABO DE 10 MINUTOS DE ADMINISTRACION DE HALOTHANE AL 2 %. EN TRAZO GRUESO SE REPRESENTA LA VARIACION MEDIA.

GRAFICA 69



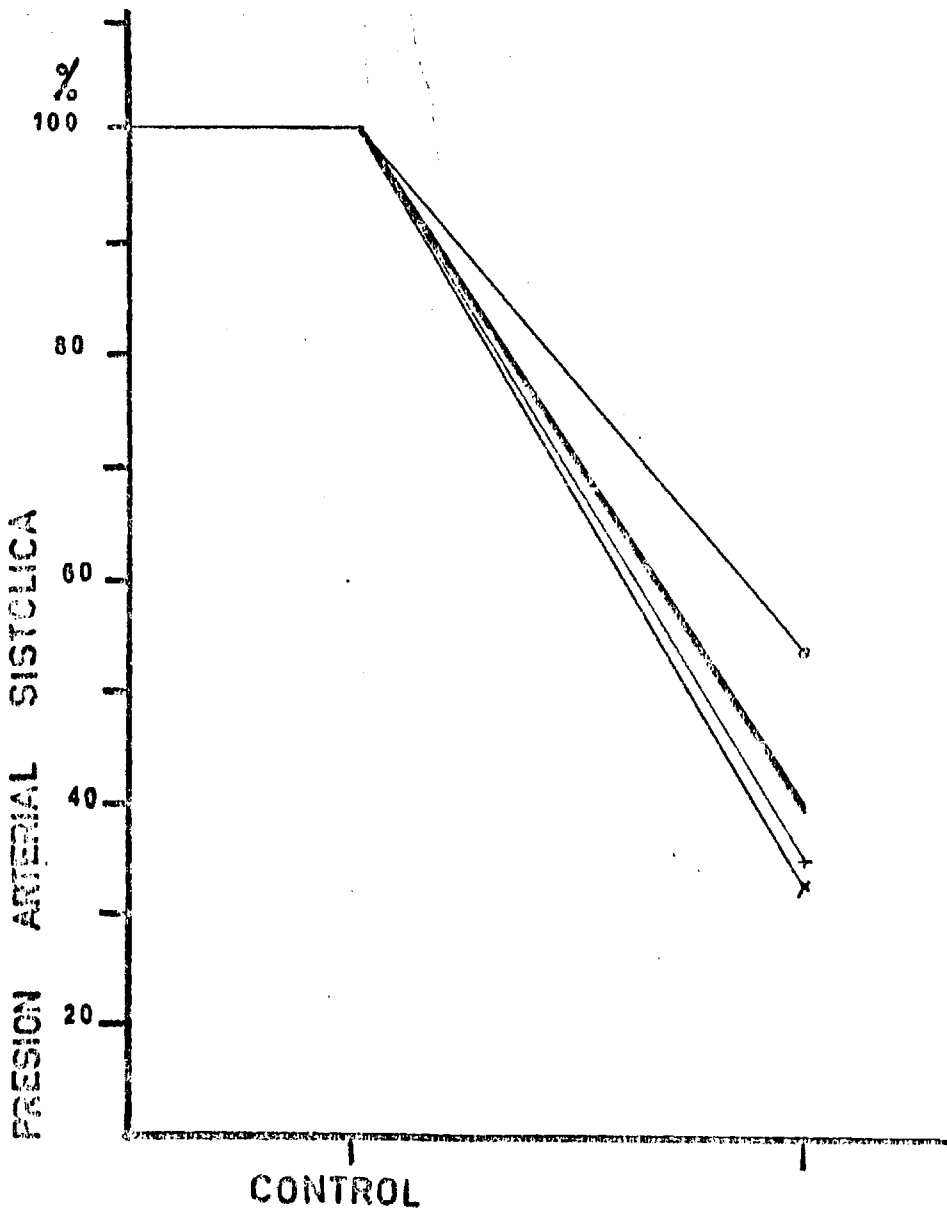
ANIMAL INTACTO. VARIACION DE LA PRESION ARTERIAL SISTOLICA AL CABO DE 20 MINUTOS DE ADMINISTRACION DE HALOTHANE AL 2 %. EN TRAZO GRUESO SE REPRESENTA LA VARIACION MEDIA.

GRAFICA 70



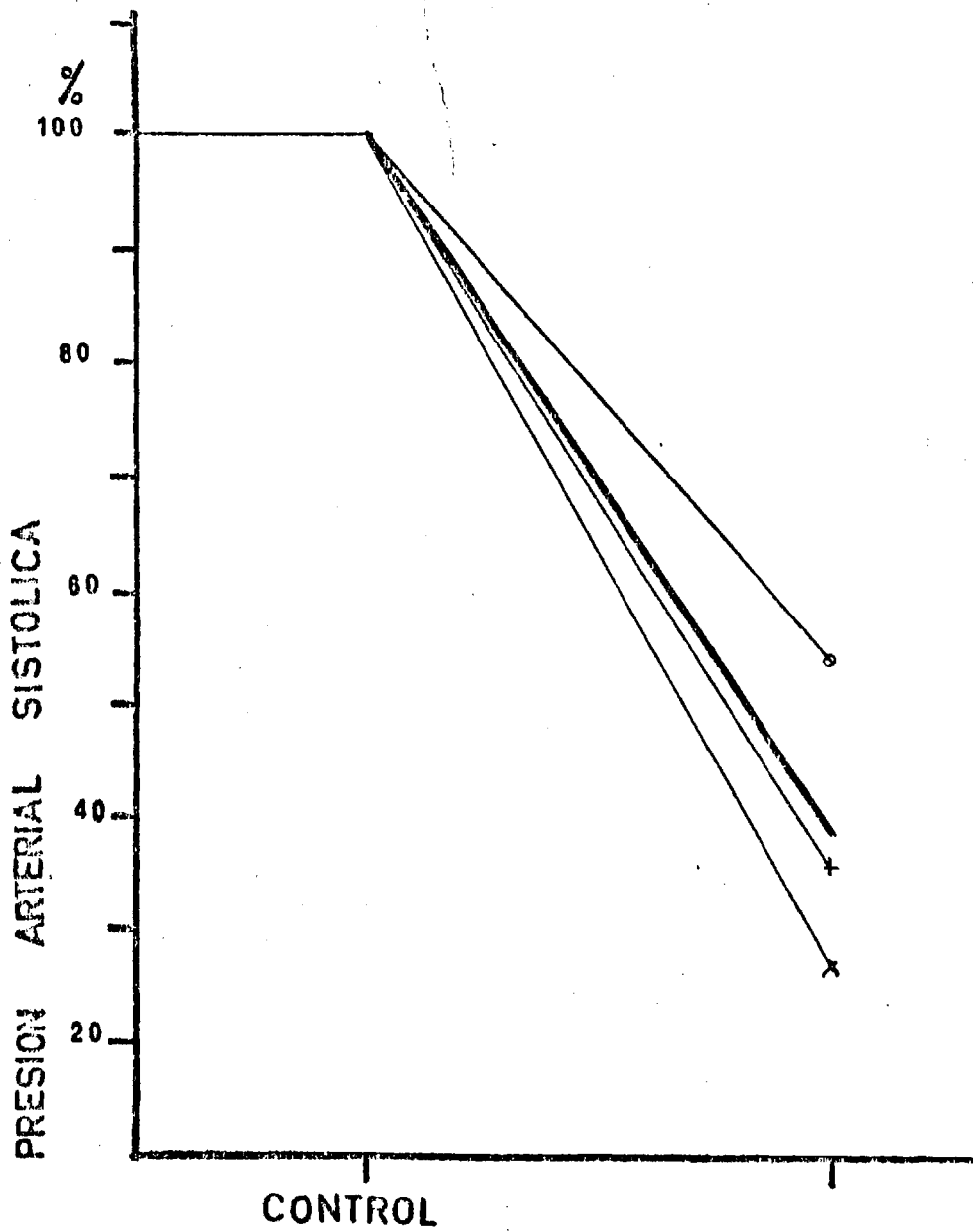
ANIMAL INTACTO. VARIACION DE LA PRESION ARTERIAL SISTOLICA AL CABO DE 5 MINUTOS DE ADMINISTRACION DE HALOTHANE AL 3 %. EN TRAZO GRUESO SE REPRESENTA LA VARIACION MEDIA.

GRAFICA 71



ANIMAL INTACTO. VARIACION DE LA PRESION ARTERIAL SISTOLICA AL CABO DE 10 MINUTOS DE ADMINISTRACION DE HALOTHANE AL 3 %. EN TRAZO GRUESO SE REPRESENTA LA VARIACION MEDIA.

GRAFICA 72



ANIMAL INTACTO. VARIACION DE LA PRESION ARTERIAL SISTOLICA AL CABO DE 20 MINUTOS DE ADMINISTRACION DE HALOTHANE AL 3 %. EN TRAZO GRUESO SE REPRESENTA LA VARIACION MEDIA.

GRAFICA 73

TABLA 39

Animal intacto. Valores medios expresados en tantos por ciento de la presión arterial diastólica (P.A.D.) a lo largo del tiempo para concentraciones diversas de Halothane.

Concentración de Halothane	A	B	C	D
1 %	100	75	82	70
2 %	100	68	59	41
3 %	100	48	38	34

A: Control.

B: a los 5 minutos de la administración de Halothane

C: a los 10 minutos de la administración de Halothane

D: a los 20 minutos de la administración de Halothane

TABLA 40

Animal intacto. Valores medios expresados en tantos por ciento de la presión arterial media (P.A.M.) a lo largo del tiempo a concentraciones diversas de Halothane.

Concentración de Halothane	A	B	C	D
1 %	100	89	84	66
2 %	100	57	62	45
3 %	100	48	39	36

A: Control.

B: a los 5 minutos de la administración de Halothane

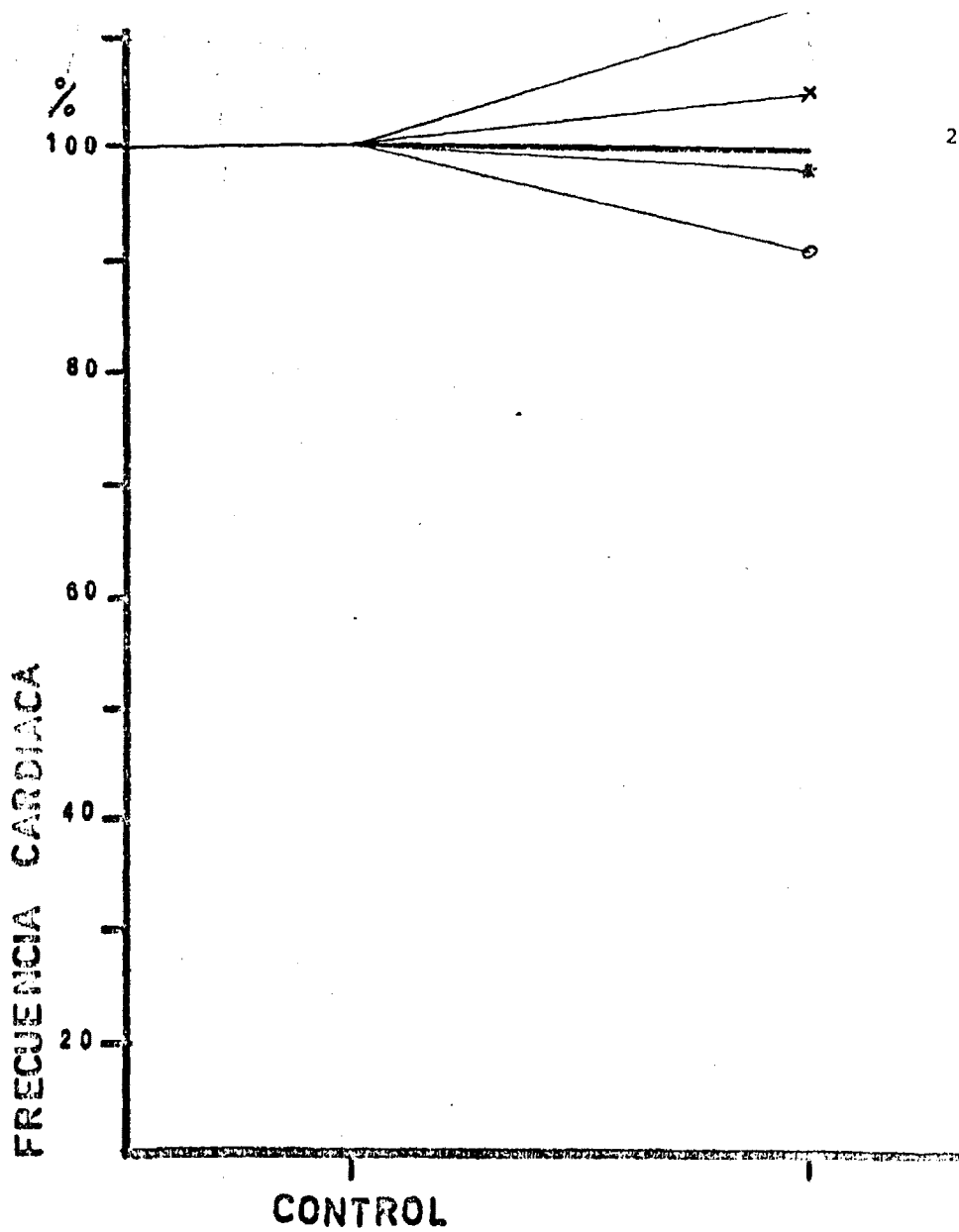
C: a los 10 minutos de la administración de Halothane.

D: a los 20 minutos de la administración de Halothane.

En los registros 19, 20 y 21, se puede comprobar la evolución de los fenómenos anteriormente expresados para un mismo gato al que se administró Halothane al 1, 2 y 3 % en las que se ve la evidente caída de la presión arterial así como de la presión diferencial. El registro 22 corresponde a la evolución hemodinámica del mismo animal a los 10 y 20 minutos de suprimir la administración de anestésico a una concentración del 1 %. Puede observarse que recupera sus valores iniciales en los primeros 10 minutos (comparar 1 del registro 19 con 2 del registro 22).

#### VI. b. EFECTOS SOBRE LA FRECUENCIA CARDIACA

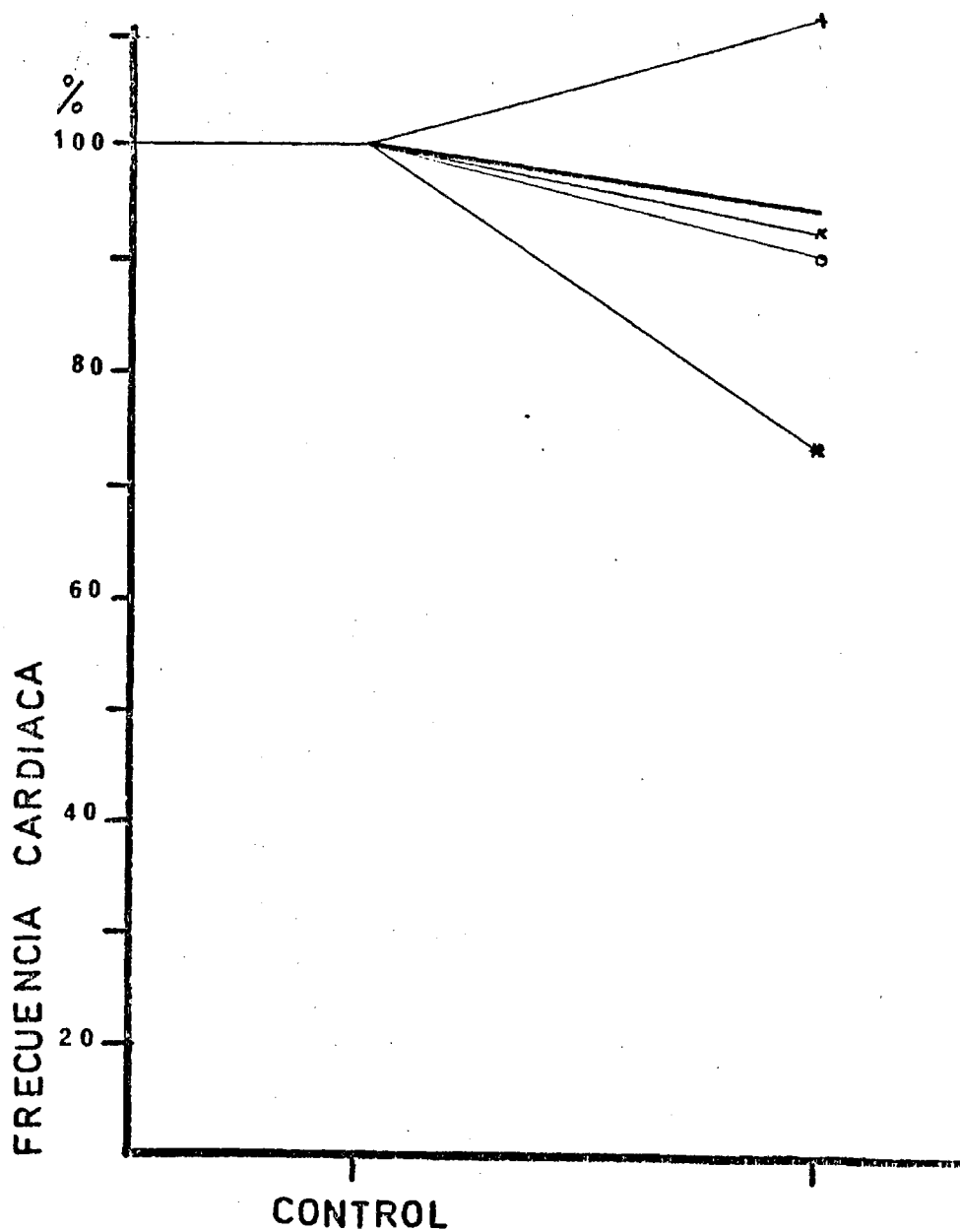
En el animal intacto y relajado la frecuencia cardíaca experimenta una disminución progresiva a los 20 minutos incluso para concentraciones de Halothane del 1 %, siendo esta más marcada a concentraciones del 2 y 3 %. Como se ve en las gráficas 74 a 82 y en la tabla 41. A los 5 minutos de la administración de Halothane al 1%, dos de los 4 animales estudiados manifiestan un ligero incremento el cual solo persiste al cabo de 20 minutos en un solo caso. (ver gráficas 74 a 76). Este animal sin embargo a dosis su-



227.

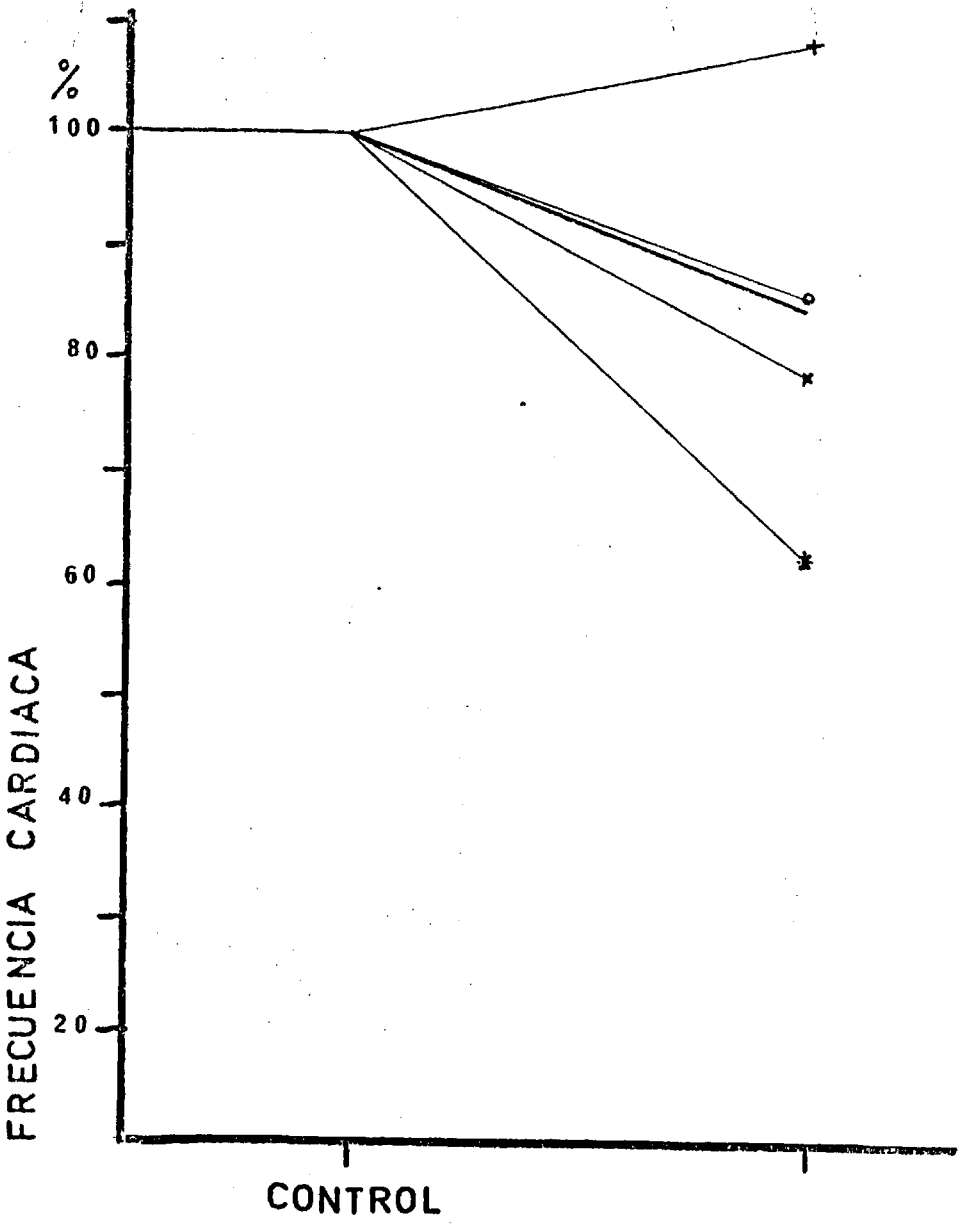
ANIMAL INTACTO. VARIACION DE LA FRECUENCIA CARDIACA AL CABO DE 5 MINUTOS DE ADMINISTRACION DE HALOTHANE AL 1 %. EN TRAZO GRUESO SE REPRESENTA LA VARIACION MEDIA.

GRAFICA 74



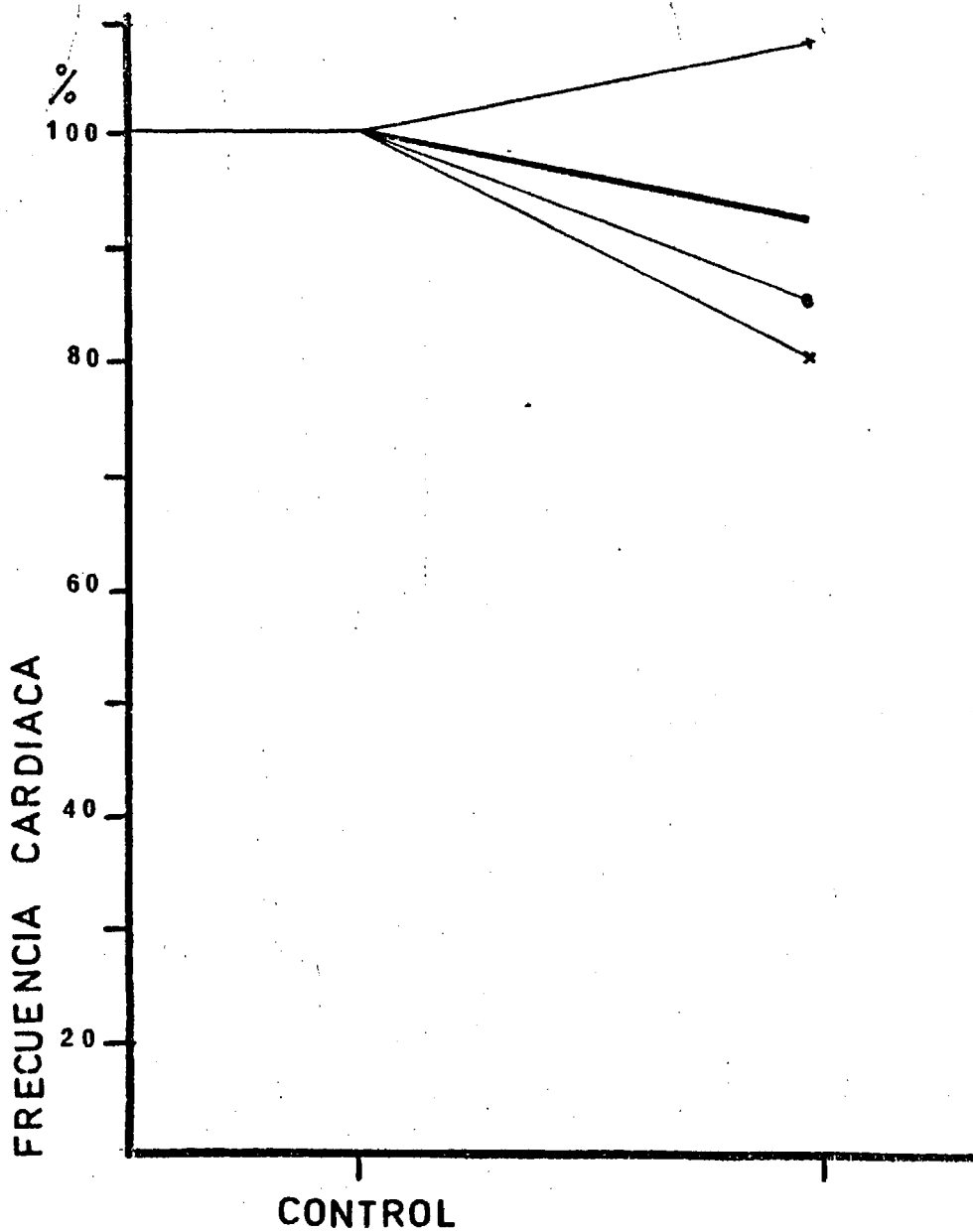
ANIMAL INTACTO. VARIACION DE LA FRECUENCIA CARDIACA AL CABO DE 10 MINUTOS DE ADMINISTRACION DE HALOTHANE AL 1 %. EN TRAZO GRUESO SE REPRESENTA LA VARIACION MEDIA.

GRAFICA 75



ANIMAL INTACTO. VARIACION DE LA FRECUENCIA CARDIACA AL CABO DE 20 MINUTOS DE ADMINISTRACION DE HALOTHANE AL 1 %. EN TRAZO GRUESO SE REPRESENTA LA VARIACION MEDIA.

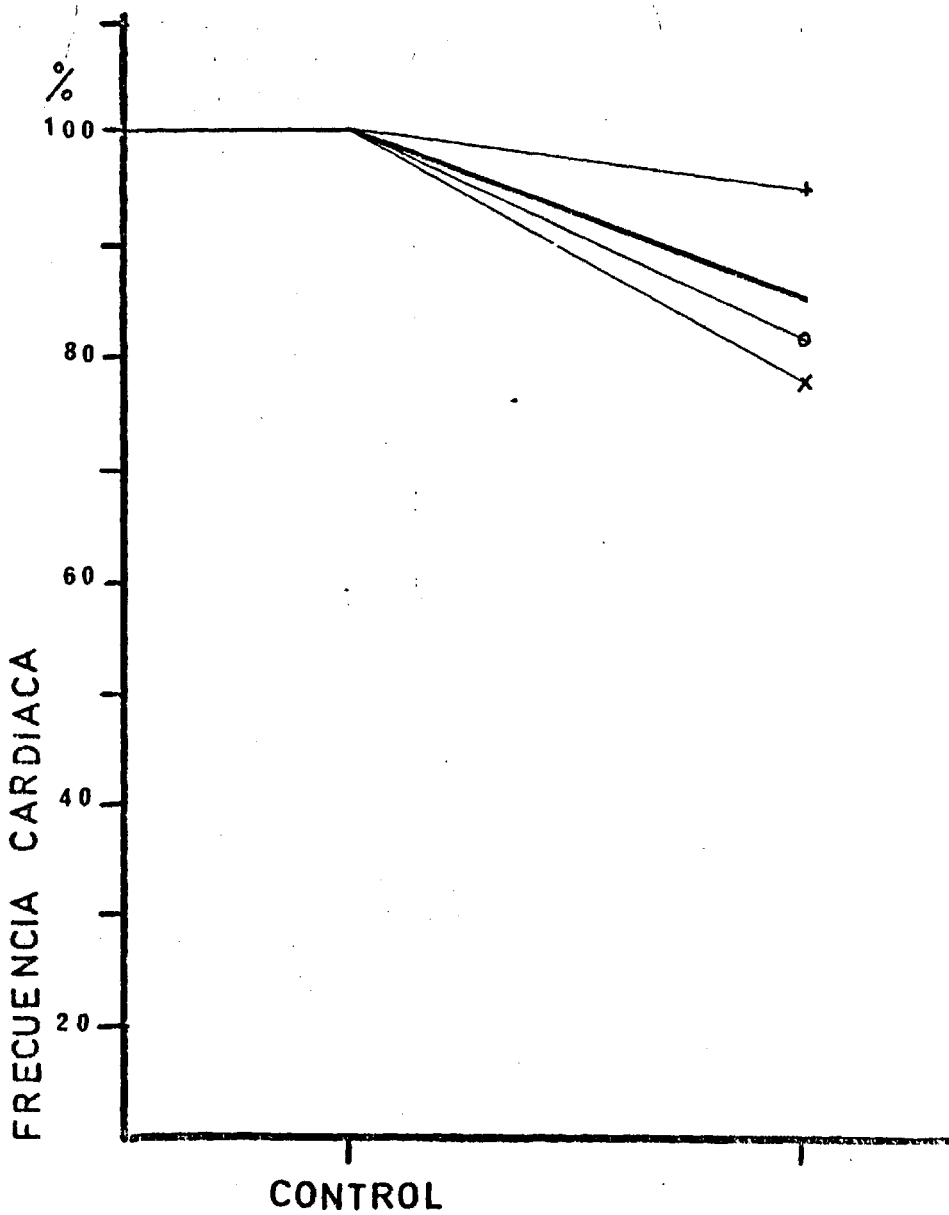
GRAFICA 76



230.

ANIMAL INTACTO. VARIACION DE LA FRECUENCIA CÁRDICA AL CABO DE 5 MINUTOS DE ADMINISTRACION DE HALOTHANE AL 2 %. EN TRAZO GRUESO SE REPRESENTA LA VARIACION MEDIA.

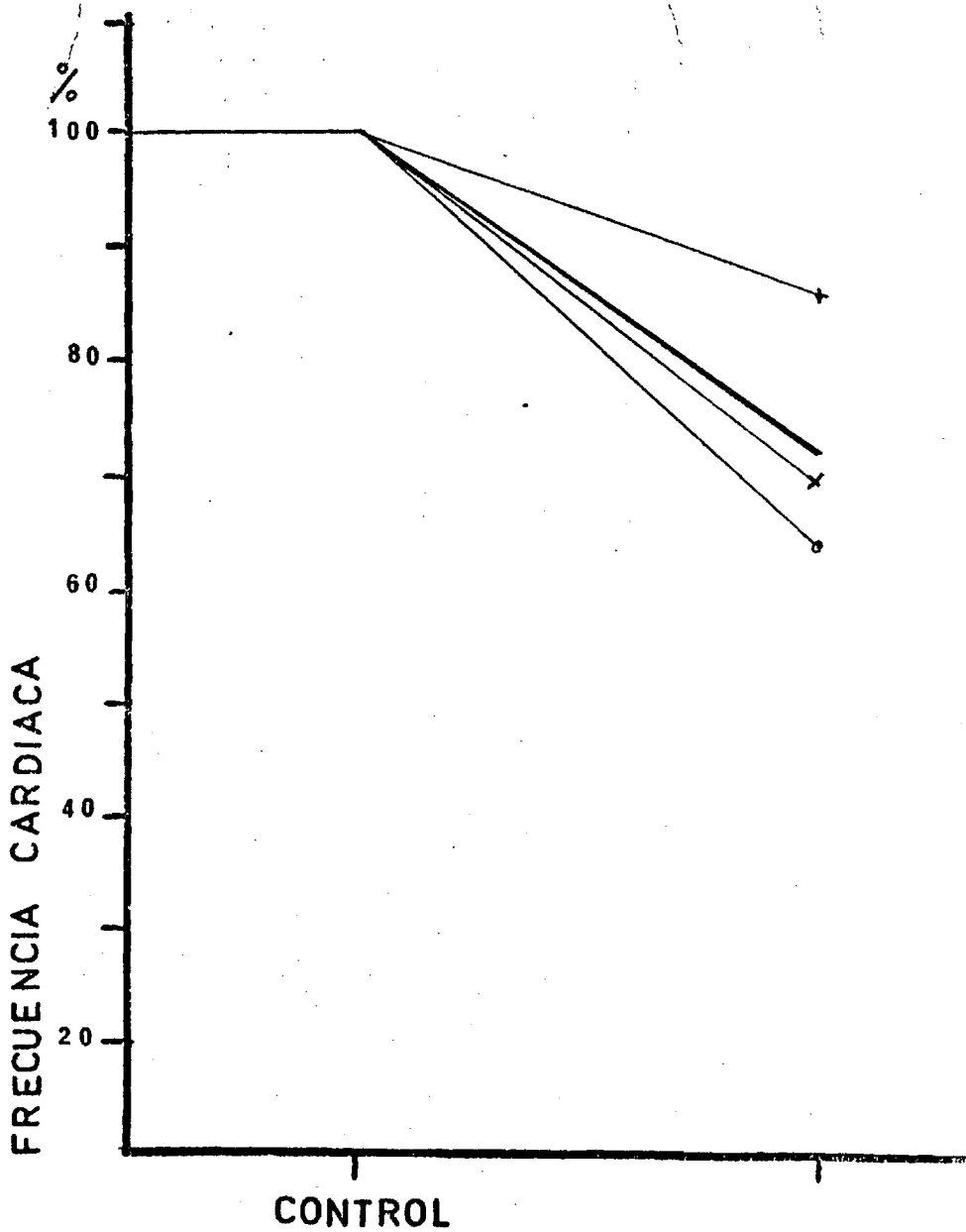
GRAFICA 77



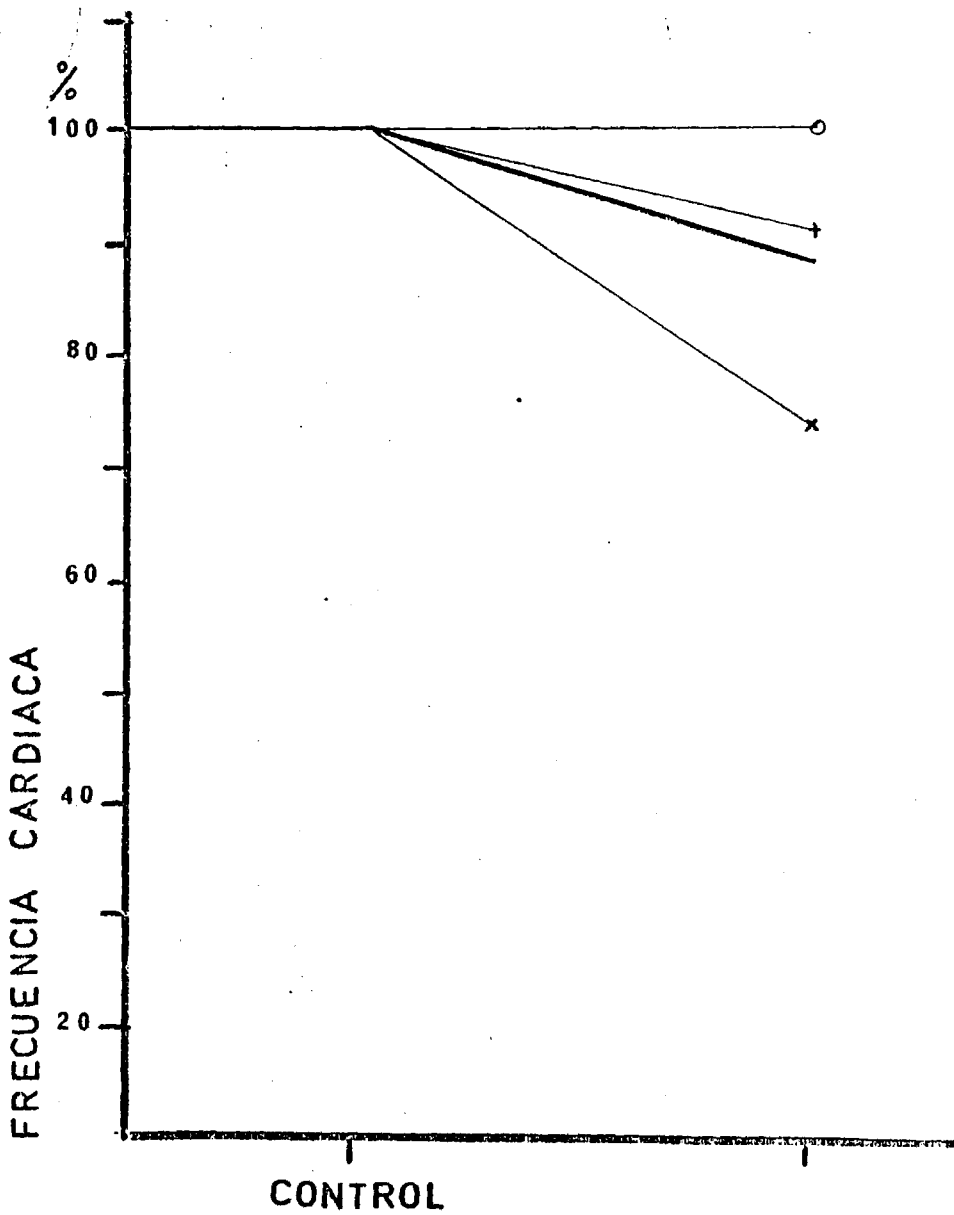
231.

ANIMAL INTACTO. VARIACION DE LA FRECUENCIA CARDIACA AL CABO DE 10 MINUTOS DE ADMINISTRACION DE HALOTHANE AL 2 %. EN TRAZO GRUESO SE REPRESENTA LA VARIACION MEDIA.

GRAFICA 78



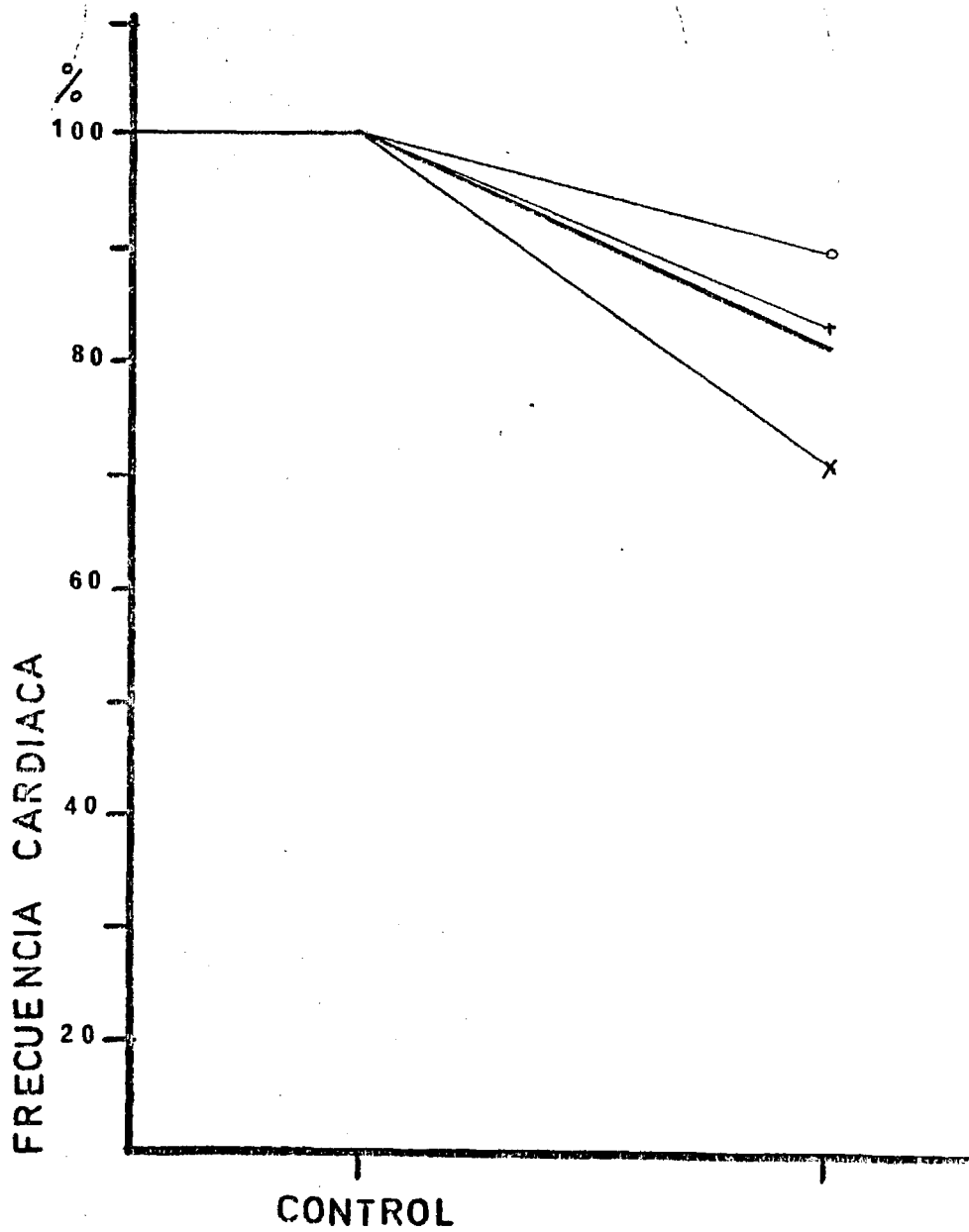
ANIMAL INTACTO. VARIACION DE LA FRECUENCIA CARDIACA AL CABO DE 20 MINUTOS DE ADMINISTRACION DE HALOTHANE AL 2 %. EN TRAZO GRUESO SE REPRESENTA LA VARIACION MEDIA.



233.

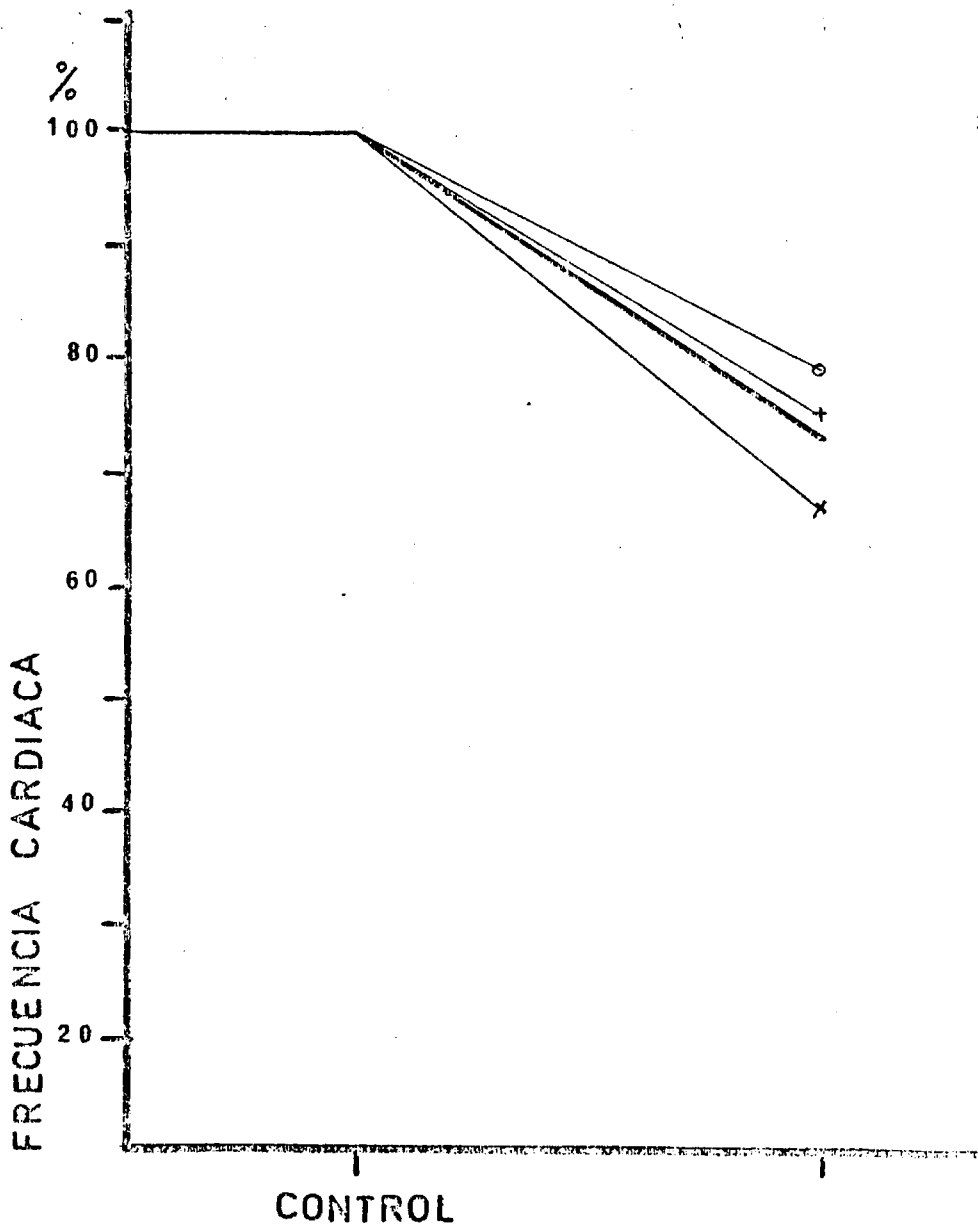
ANIMAL INTACTO. VARIACION DE LA FRECUENCIA CARDIACA AL CABO DE 5 MINUTOS DE ADMINISTRACION DE HALOTHANE AL 3 %. EN TRAZO GRUESO SE REPRESENTA LA VARIACION MEDIA.

GRAFICA 80



ANIMAL INTACTO. VARIACION DE LA FRECUENCIA CARDIACA AL CARO DE 10 MINUTOS DE ADMINISTRACION DE HALOTHANE AL 3 %. EN TRAZO GRUESO SE REPRESENTA LA VARIACION MEDIA.

GRAFICA 81



ANIMAL INTACTO. VARIACION DE LA FRECUENCIA CARDIACA AL CABO DE 20 MINUTOS DE ADMINISTRACION DE HALOTHANE AL 3 %. EN TRAZO GRUESO SE REPRESENTA LA VARIACION MEDIA.

GRAFICA 82

TABLA 41

Animal intacto. Valores medios expresados en tantos por ciento de la frecuencia cardiaca (F.C.) a lo largo del tiempo a diversas concentraciones de Halothane.

Concentración de Halothane	A	B	C	D
1 %	100	99	93	84
2 %	100	92	85	73
3 %	100	88	81	73

A: Control.

B: a los 5 minutos de la administración de Halothane

C: a los 10 minutos de la administración de Halothane

D: a los 20 minutos de la administración de Halothane.

periores de anestésico respondía con una disminución de la frecuencia cardiaca.

La recuperación tanto de la presión arterial como de la frecuencia cardiaca no ha sido valorada dadas las condiciones experimentales de este grupo de animales.

VII.- EFECTOS DEL HALOTHANE EN EL ANIMAL DESCEREBRADO TRAS LA ADMINISTRACION DE HEXAMETONIO.

VII. a. EFECTOS SOBRE LA PRESION ARTERIAL

- GRUPO CONTROL.
- GRUPO CON HEXAMETONIO.

VII. b. EFECTOS SOBRE LA FRECUENCIA CARDIACA

- GRUPO CONTROL.
- GRUPO CON HEXAMETONIO.

VII. c. EFECTOS SOBRE LA ACTIVIDAD DE RENINA PLASMATICA

- GRUPO CONTROL.
- GRUPO CON HEXAMETONIO.

VII.- EFECTOS DEL HALOTHANE EN EL ANIMAL DESCEREBRADO TRAS LA ADMINISTRACION DE HEXAMETONIO.

Hemos procedido a la descerebración de 11 gatos cuyos valores medios de presión arterial y fre-

cuencia cardíaca presentamos en la tabla 42.

TABLA 42

Animal descerebrado. Valores medios de la presión arterial sistólica (P.A.S.), presión arterial diastólica (P.A.D.) y presión arterial media (P.A.M.) expresados en mmHg, y de frecuencia cardíaca expresada en lat./min. en 11 animales.

	$\bar{X}$	e.e.m.
P.A.S.	152.4	10.2
P.A.D.	91.6	8.3
P.A.M.	113.4	9.6
F.C.	171.8	11.1

$\bar{X}$  = valor medio. e.e.m. = error estandar sobre la med

Con estos animales hemos formado dos grupos experimentales administrando a todos ellos Halothane segun la siguiente pauta: durante 15 minutos a concentración de 0.5% y al cabo de este tiempo se elevaba la concentración al 1 %, manteniendo estas dosis otros 15 minutos. Hicimos determinaciones de presión arterial y frecuencia cardíaca preanestésicas asi como al final de cada periodo de 15 minutos de anestesia. Tambien a los 15 y 60 minutos de suprimir el anestesico.

Uno de los grupos compuesto por 5 anima-

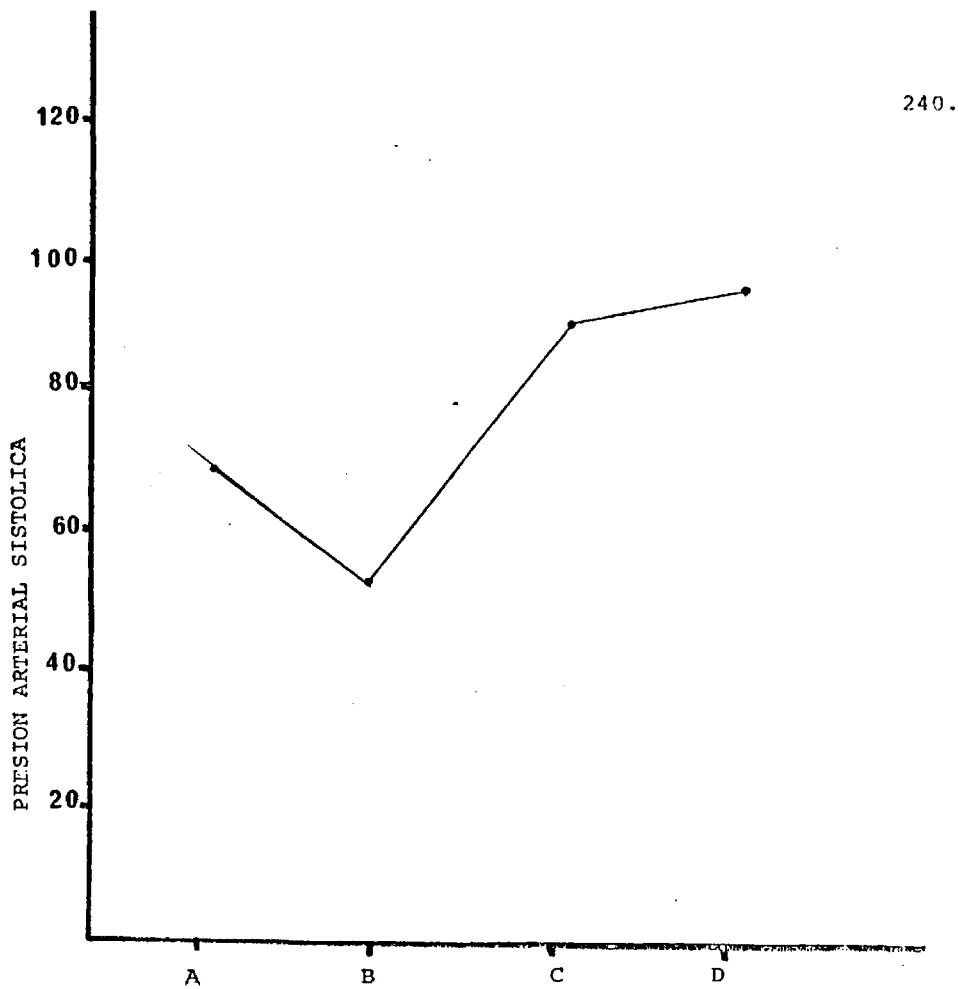
les fue considerado control. A los animales del otro grupo, el anestésico les fue administrado a los 15 minutos de haber recibido una dosis de Hexametonio media de 5 mg/Kg. intravenoso.

#### VII. a. EFECTOS SOBRE LA PRESION ARTERIAL

##### GRUPO CONTROL.

La administración de Halothane según la pauta descrita previamente, origina la caída de presión arterial sistólica, diastólica y media que se expone en la tabla 43. Asimismo, expresamos gráficamente la evolución de la presión arterial sistólica en la gráfica 83.

Como puede verse, los valores obtenidos al final de la administración de Halothane al 1% son inferiores a los obtenidos al 0.5%. La recuperación es prácticamente total a los 15 minutos de suprimir el anestésico. En el registro 23 vemos la evolución de la presión arterial a lo largo del experimento.



ANIMAL DESCEREBRADO. VALORES MEDIOS DE LA PRESION ARTERIAL SISTOLICA. Control;100%. A: a los 15 minutos de Halothane 0.5%. B: a los 15 minutos de Halothane 1% sucesivo. C y D: a los 15 y 60 minutos de suprimir el anestesico.

GRAFICA 83

TABLA 43

Animal descerebrado. Valores medios expresados en tantos por ciento de la presión arterial sistólica (P.A.S.), presión arterial diastólica (P.A.D.) y presión arterialmedia (P.A.M.) a lo largo del tiempo a concentraciones diversas de Halothane.

	A	B	C	D	E
P.A.S.	100	76	55	94	99
P.A.D.	100	72	58	98	100
P.A.M.	100	73	58	98	105

A: Control.

B: A los 15 minutos de Halothane 0.5%.

C: A los 15 minutos de administración sucesiva de Halothane 1%.

D: A los 15 minutos de suprimir el anestésico.

E: A los 60 minutos de suprimir el anestésico.

#### GRUPO CON HEXAMETONIO

A los 6 restantes animales a los que se administro Hexametonio antes del anestésico, este fármaco originó una caída de presión arterial sistólica, diastólica y media considerable por lo que la administración posterior de Halothane siguiendo la pauta anteriormente expuesta produjo una mayor caída de la presión arterial que en el grupo control como vemos

comparando las tablas 43 y 44 así como las gráficas 83 y 84. La recuperación es total a los 15 minutos de la supresión del anestésico. Llamamos la atención sobre el hecho de que la referencia la hacemos con respecto a los valores del animal tras el efecto del Hexametonio. En los registros 24 y 25 vemos el curso temporal de uno de estos experimentos.

TABLA 44

Animal descerebrado. Valores medios expresados en tantos por ciento de la presión arterial sistólica (P.A.S.), presión arterial diastólica (P.A.D.) y presión arterial media (P.A.M.) a lo largo del tiempo a concentraciones diversas de Halothane tras la administración de Hexametonio.

	A	B	C	D	E	F
P.A.S.	100	76	55	46	74	83
P.A.D.	100	79	61	55	83	95
P.A.M.	100	73	57	50	79	85

A: Control.

B: A los 15 minutos de la administración de Hexametonio.

C: A los 15 minutos de Halothane 0.5%.

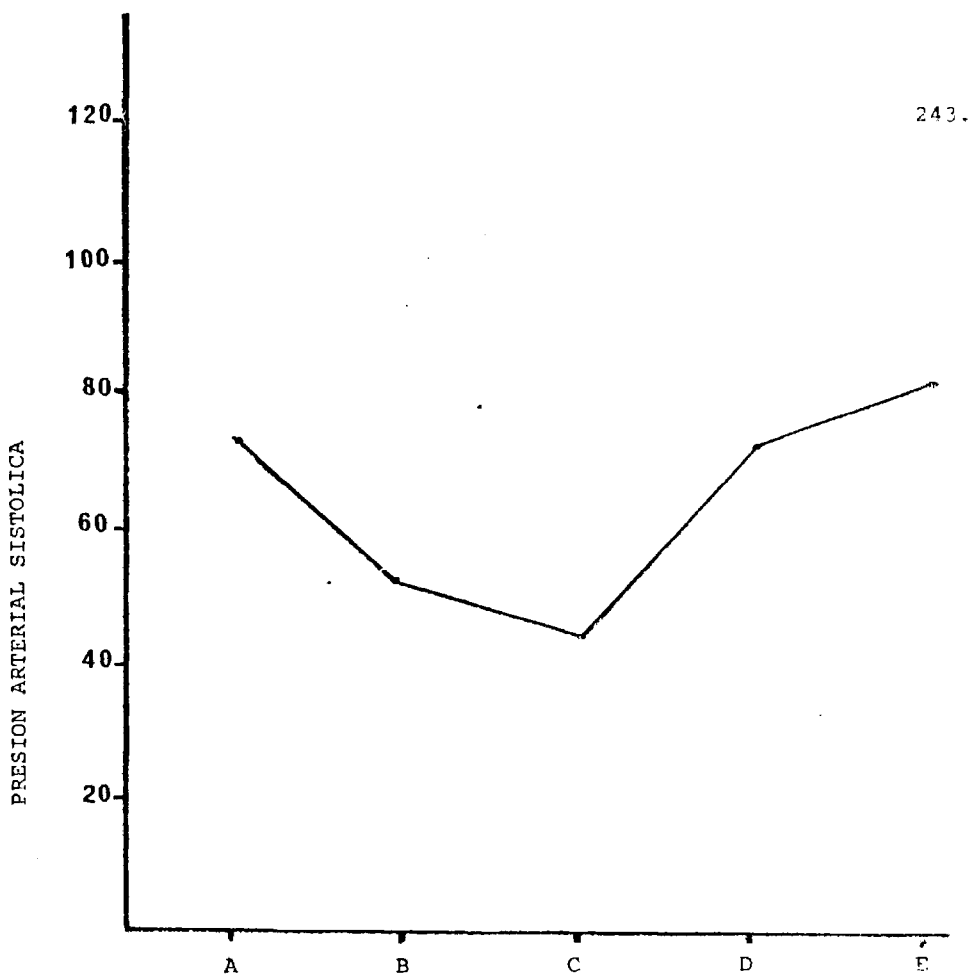
D: A los 15 minutos de Halothane 1% sucesivo.

E: A los 15 minutos de suprimir el anestésico.

F: A los 60 minutos de suprimir el anestésico.

#### VII. b. EFECTOS SOBRE LA FRECUENCIA CARDIACA

##### GRUPO CONTROL.



ANIMAL DESCEREBRADO. VALORES MEDIOS DE LA PRESION ARTERIAL SISTOLICA. Control: 100%. A: Tras Hexametonio. B: a los 15 minutos de Halothane 0.5%. C: a los 15 minutos de Halothane 1% sucesivo. D y E: a los 15 y 60 minutos de suprimir el anestesico.

GRAFICA 84

La frecuencia cardíaca no experimenta una variación significativa a lo largo de la administración del anes<sub>tesico</sub> observándose una ligera tendencia al aumento, más marcada al suprimirlo. Este efecto se resume en la tabla 45 así como en la grafica 85.

#### GRUPO CON HEXAMETONIO

La administración de Hexametonio da lugar a una disminución de la frecuencia cardíaca en los animales descerebrados la cual se ve escasamente modificada a concentraciones de Halothane de 0.5% y algo más marcada al 1%. La recuperación de la caída de frecuencia debida al anestésico se hace total a los 60 minutos de suprimirlo. Ver tabla 45 y grafica 86.

TABLA 45

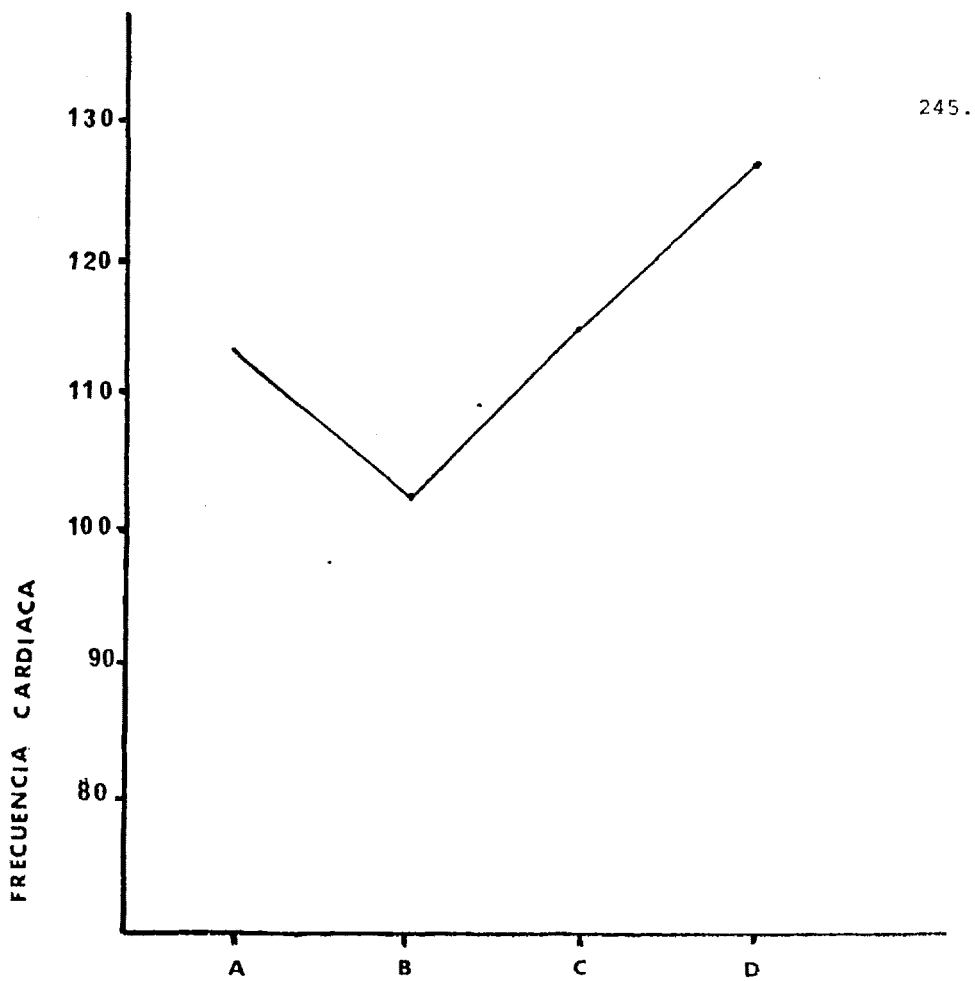
Animal descerebrado. Valores medios expresados en tantos por ciento de la frecuencia cardíaca a lo largo del tiempo a diversas concentraciones de Halothane.

	A	B	C	D	E	F
F.C.	100		112	102	114	128
F.C.	100	88	87	78	84	86

A: Control.

B: A los 15 minutos de la administración de Hexametonio.

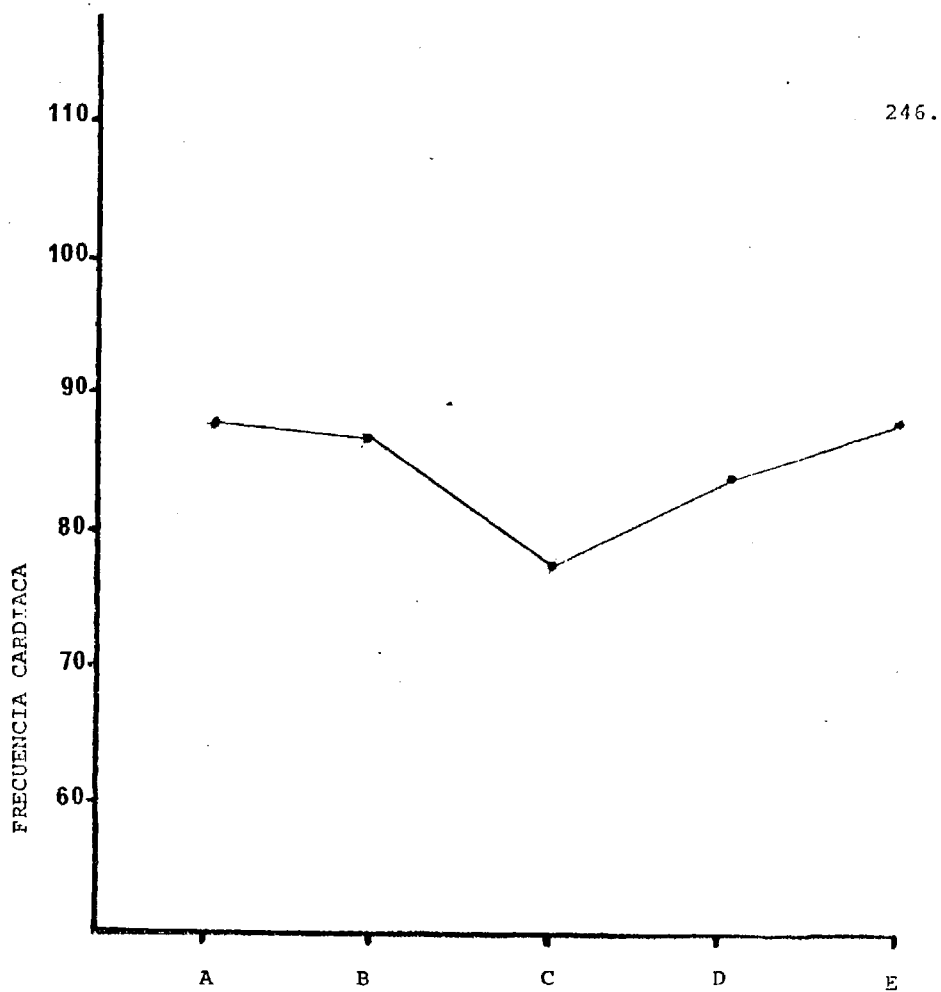
C: A los 15 minutos de Halothane 0.5%.



ANIMAL DESCEREBRADO. VALORES MEDIOS DE FRECUENCIA CARDIACA.

Control:100%. A: a los 15 minutos de Halothane 0.5%. B: a los 15 minutos de Halothane 1% sucesivo. C y D: a los 15 y 60 minutos de suprimir el anestésico.

GRAFICA 85



ANIMAL DESCEREBRADO. VALORES MEDIOS DE LA FRECUENCIA CARDIACA.  
 Control: 100%. A: tras Heexametonio. B: a los 15 minutos de  
 Halothane 0.5%. C: a los 15 minutos de Halothane 1% sucesivo.  
 D y E: a los 15 y 60 minutos de suprimir el anestésico.

GRAFICA 86

D: A los 15 minutos de la administración sucesiva de Halothane 18.  
B: A los 15 minutos de la supresión del anestésico.  
F: A los 60 minutos de la supresión del anestésico.

---

#### VII. c. EFECTOS SOBRE LA ACTIVIDAD DE RENINA PLASMÁTICA.

Dada la importancia de la secreción de renina en la regulación de la presión arterial como mecanismo a medio plazo, hemos creído interesante ver en estos animales a los que se pone en una situación límite por la duración de la anestesia, cual era el comportamiento de este factor. Para ello hemos tenido la oportunidad de medir la actividad de renina plasmática en 5 gatos descerebrados del grupo sin hexametonio.

Las muestras se tomaron simultáneamente a la determinación de valores de presión arterial y frecuencia cardíaca expuestos en los anteriores apartados.

Los resultados están resumidos en la tabla 46. En este grupo, la actividad de renina plasmática se incrementa por la acción del Halothane siendo

más marcado para las concentraciones altas de anestésico.

Los valores persisten elevados al cabo de una hora de suprimir este.

TABLA 46

Actividad de renina plasmática expresada en ng.AI/ml./3h. en el gato descerebrado, a lo largo del tiempo a diversas concentraciones de Halothane.

	A	B	C	D	E
(N=6)					
A.R.P. $\bar{X}$	11.72	18.23	28.33	21.98	21.40
e.e.m.	1.48	1.79	4.19	4.10	4.10

N = Numero de casos.  $\bar{X}$  = valor medio. e.e.m. = error estandar sobre la media. A.R.P. = Actividad de renina plasmática.

A: Control.  
 B: A los 15 minutos de Halothane 0.5%.  
 C: A los 15 minutos de Halothane 1% sucesivo.  
 D: A los 15 minutos de suprimir el anestésico.  
 E: A los 60 minutos de suprimir el anestésico.

SECCION QUINTA

REGISTROS EXPERIMENTALES

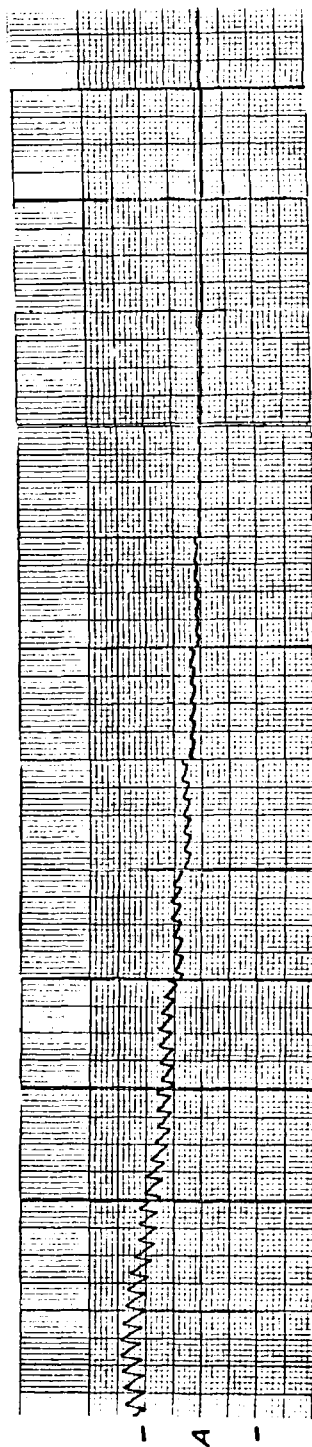
250

Animal descerebrado. Evolución de la presión arterial a lo largo de dos minutos de administración de Halothane al 0.5 %. Se presenta una muestra cada 10 segundos. C = control. V = 5 mm/sg.

A = 100 mm Hg.

REGISTRO 1

REGISTRO 1



250.0

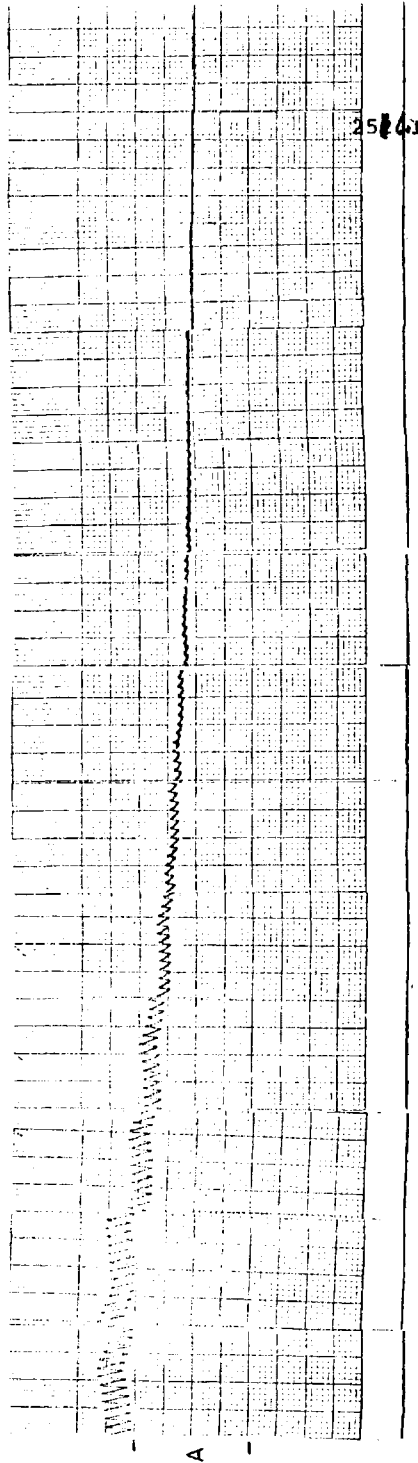
C

- A -

Animal descerebrado. Evolución de la presión arterial a lo largo de dos minutos de administración de Halothane al 1 %. Se presenta una muestra cada 10 segundos.  
V = 5 mm/sg. A = 100 mm Hg.

REGISTRO 2

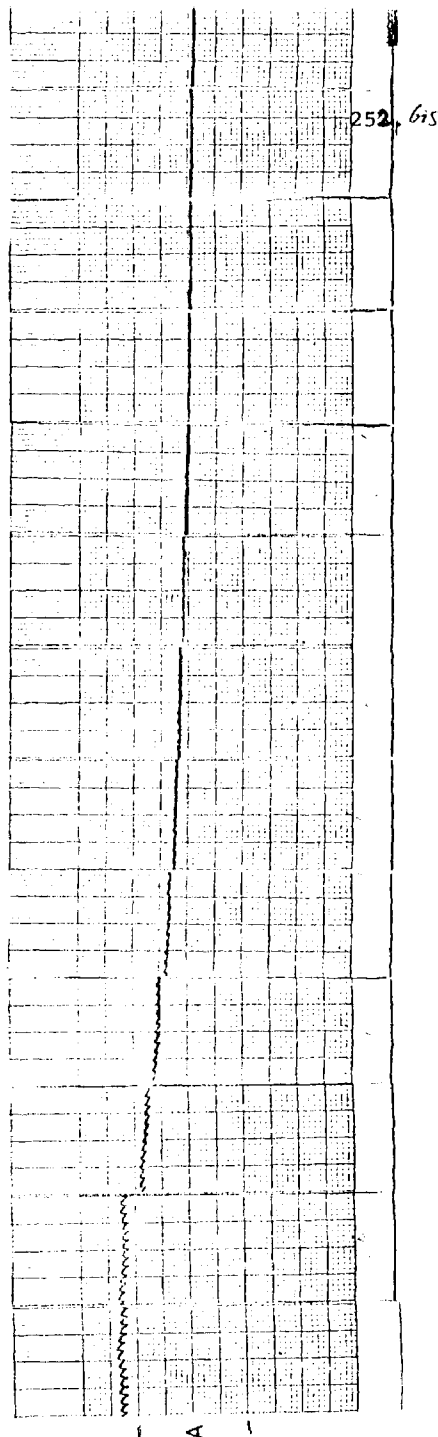
REGISTRO 2



Animal descerebrado. Evolución de la presión arterial a lo largo de dos minutos de administración de Halothane al 1.5 %. Se presenta una muestra cada 10 segundos.

V = 5 mm/sg. A = 100 mm Hg.

REGISTRO 3



REGISTRO 3

Animal descerebrado. Halothane 0.5 %. V=1mm/sg.

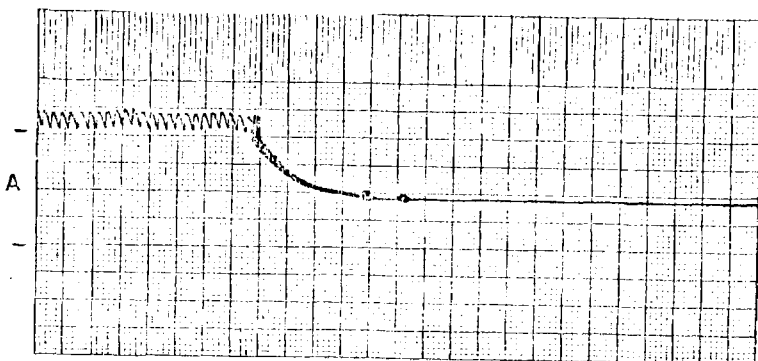
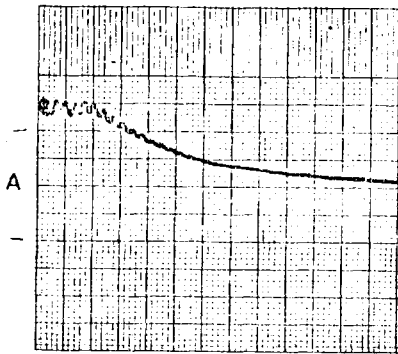
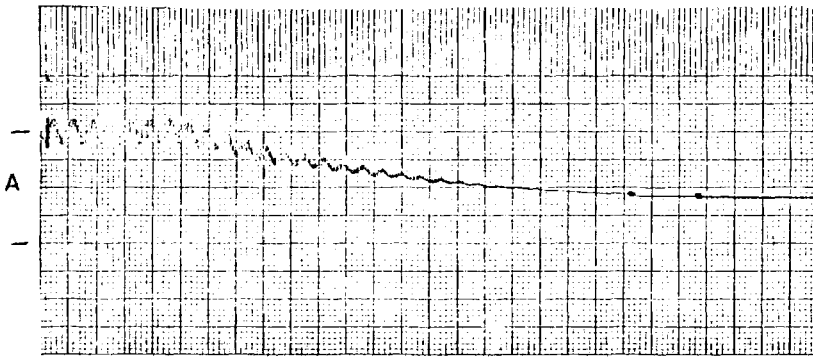
Animal descerebrado. Halothane 1%. V=0.5 mm/sg

Animal descerebrado. Halothane 1.5 %. V=0.5 mm/sg.

A =100 mmHg.

REGISTRO 4

253 613

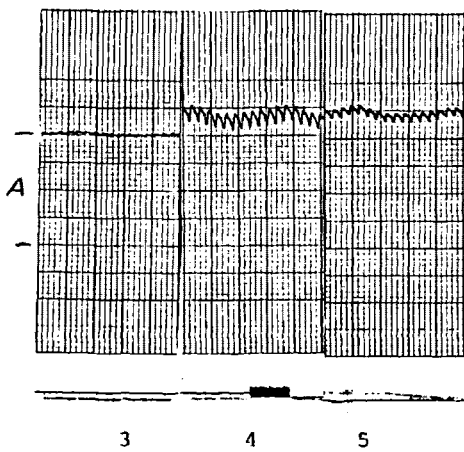
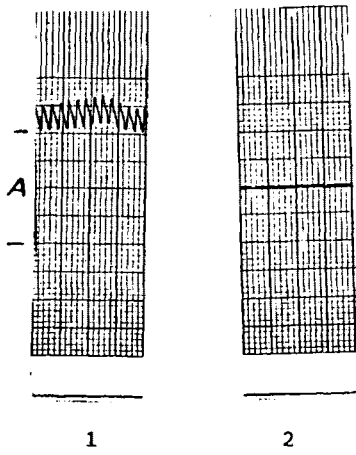


REGISTRO 4

- 1.- Animal descerebrado. Control.  $V=5\text{mm/sg}$ .
  - 2.- Animal descerebrado. A los 2 minutos de la administración de Halothane al 1 %.  $V=5\text{mm/sg}$ .
  - 3.- Animal descerebrado. A los 5 minutos de suprimir la dosis de Halothane previamente citada.  $V=5\text{mm/sg}$ .
  - 4.- Animal descerebrado. A los 10 minutos de suprimir la dosis de Halothane previamente citada.  $V=5\text{mm/sg}$ .
  - 5.- Animal descerebrado. A los 15 minutos de suprimir la dosis de Halothane previamente citada.  $V=5\text{mm/sg}$ .
- A=100 mmHg.

REGISTRO 6

25663

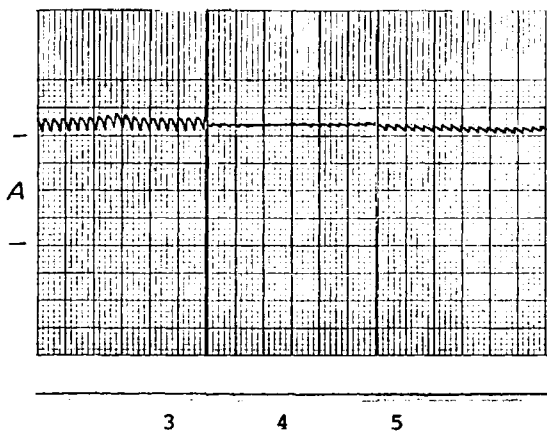
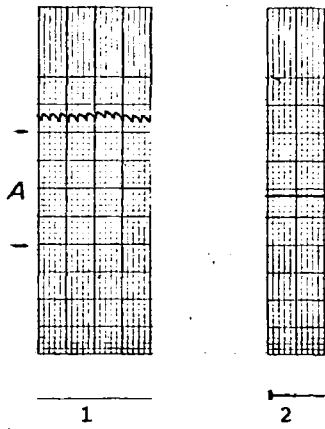


REGISTRO 6

- 1.- Animal descerebrado. Control.  $V=5\text{mm/sg}$ .
  - 2.- Animal descerebrado. A los 2 minutos de la administración de Halothane al 1.5%.  $V=5\text{mm/sg}$ .
  - 3.- Animal descerebrado. A los 5 minutos de suprimir la dosis de Halothane previamente citada.  $V=5\text{mm/sg}$ .
  - 4.- Animal descerebrado. A los 10 minutos de suprimir la dosis de Halothane previamente citada.  $V=5\text{mm/sg}$ .
  - 5.- Animal descerebrado. A los 15 minutos de suprimir la dosis de Halothane previamente citada.  $V=5\text{mm/sg}$ .
- A=100 mmHg.

REGISTRO 7

25669



REGISTRO 7

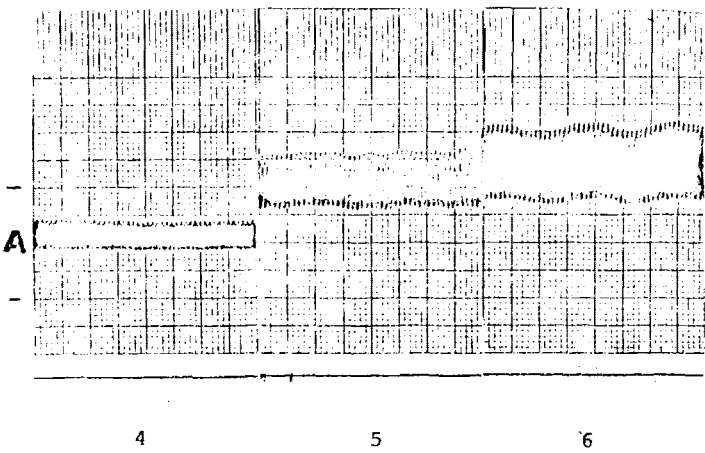
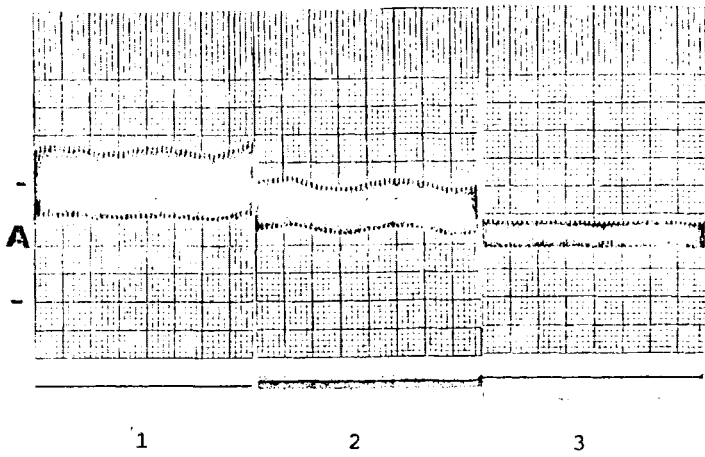
- 1.- Animal descerebrado. Control.
- 2.- Halothane al 0.5% durante 15 minutos.
- 3.- Halothane al 1% sucesivo durante 15 minutos.
- 4.- Igual que 3.
- 5.- A los 15 minutos de la supresión del anestésico.
- 6.- A los 60 minutos de la supresión del anestésico.

V=0.25 mm/sg.

A=100 mm Hg.

REGISTRO 8

25760



REGISTRO 8

Animal descerebrado y espinal.

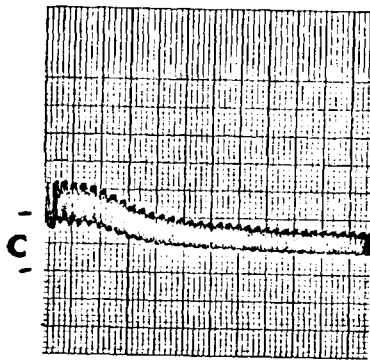
1.- Halothane al 1 % durante 2 minutos.

2.- Halothane al 2 % durante 2 minutos.

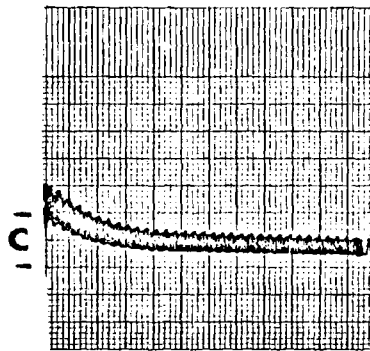
V= 0.5 mm/sq.

C= 100 mm Hg.

258 bis



1



2

Animal descerebrado y espinal.

1.- Control.

2.- A los 2 minutos de Halothane al 1 %.

3.- A los 5 minutos de suprimir el anestesico.

4.- A los 10 minutos de suprimir el anestesico.

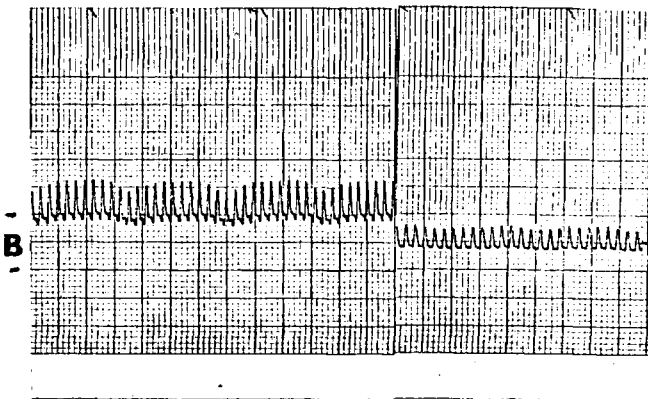
5.- A los 15 minutos de suprimir el anestesico.

V= 5 mm /sg.

B= 100 mm Hg.

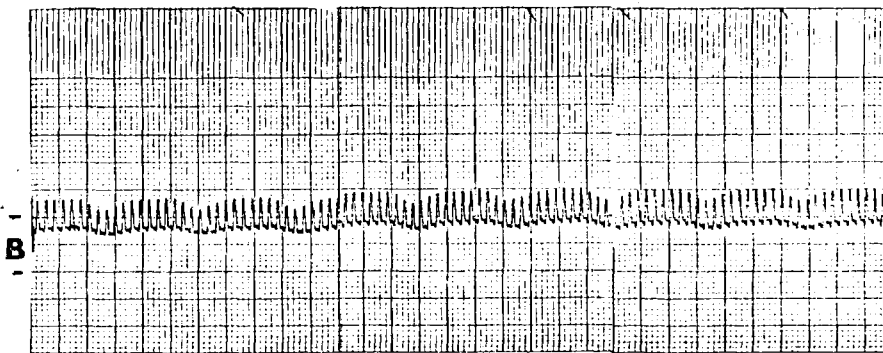
REGISTRO 10

259 bis



1

2



3

4

5

Animal descerebrado y espinal.

1.- Control.

2.- A los 2 minutos de Halothane al 2 %.

3.- A los 5 minutos de suprimir el anestesico.

4.- A los 10 minutos de suprimir el anestesico.

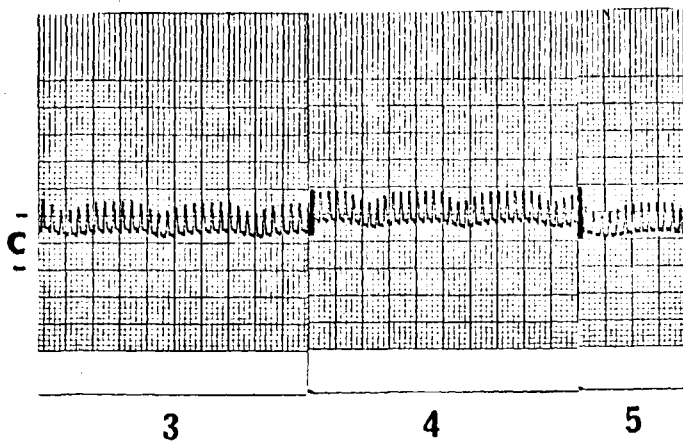
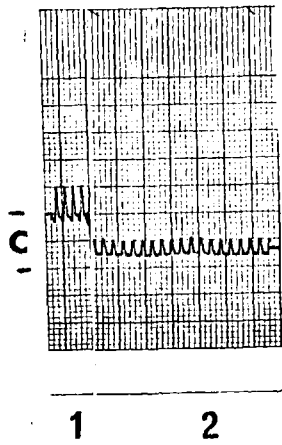
5.- A los 15 minutos de suprimir el anestesico.

V= 5 mm /sg.

C= 100 mm Hg.

REGISTRO 11

26068



REGISTRO 11

Animal descerebrado y con sección de ambos troncos vago-simpáticos cervicales.

1.- Control.

2.- A los 2 minutos de Halothane 1.5%.

3.- A los 5 minutos de suprimir el anestésico.

4.- A los 10 minutos de suprimir el anestésico.

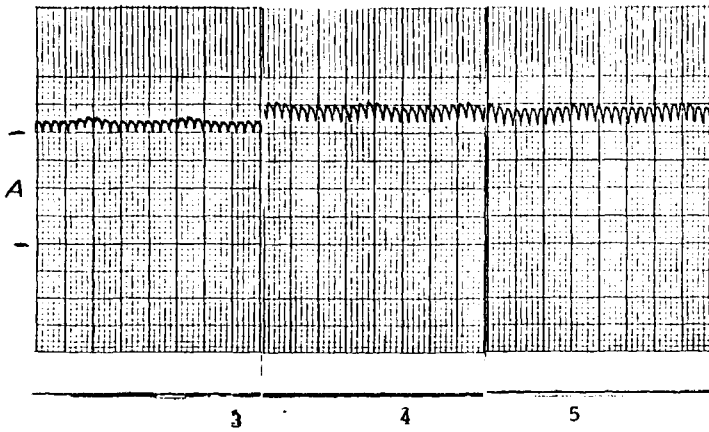
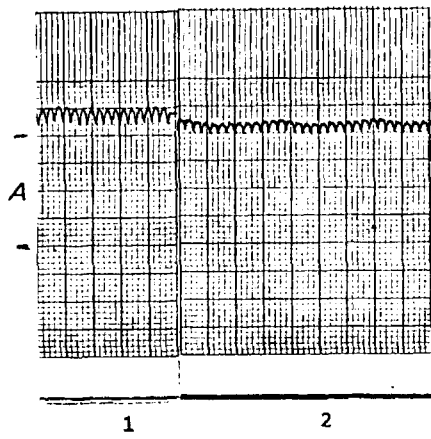
5.- A los 15 minutos de suprimir el anestésico.

V = 5 mm/sg.

A = 100 mm Hg.

REGISTRO 13

262.615



REGISTRO 13

Animal descerebrado, espinal y con sección vagosimpática cervical.

1.- Halothane 1 % durante 2 minutos

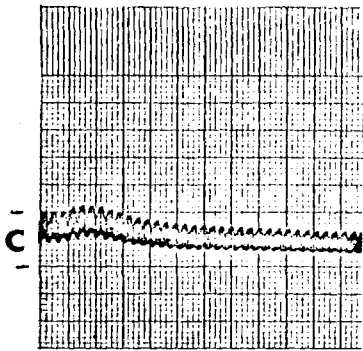
2.- Halothane 2 % durante 2 minutos.

V = 0.5 mm/sg.

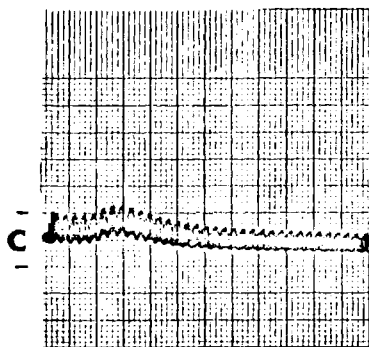
C = 100 mm Hg.

REGISTRO 14

263 610



1



2

264

Animal descerebrado, espinal y con sección vagosimpática cervical.

1.- Control.

2.- A los 2 minutos de Halothane 1 %.

3.- A los 5 minutos de suprimir el anestésico.

4.- A los 10 minutos de suprimir el anestésico.

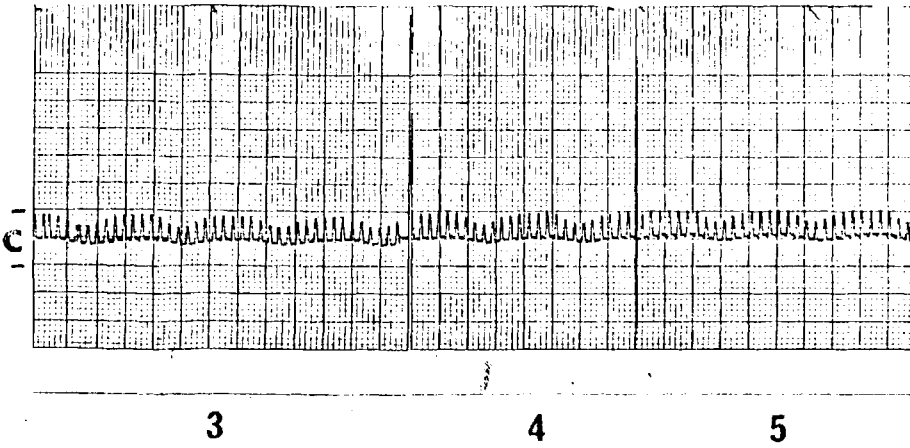
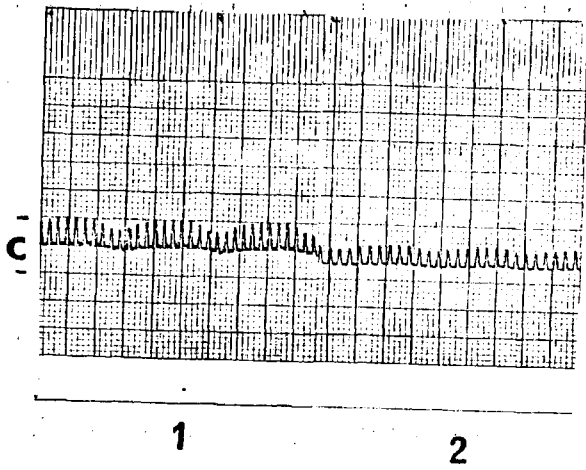
5.- A los 15 minutos de suprimir el anestésico.

V = 5 mm/sg.

C = 100 mm Hg.

REGISTRO 15

264 bis



REGISTRO 15

Animal descerebrado, espinal y con sección vagosimpática cervical.

1.- Control.

2.- A los 2 minutos de Halothane 2 %.

3.- A los 5 minutos de suprimir el anestésico.

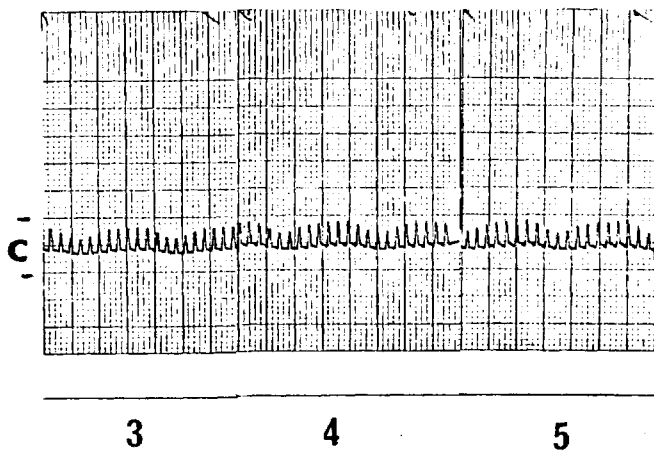
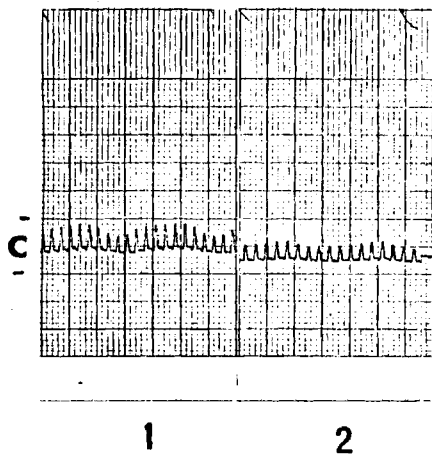
4.- A los 10 minutos de suprimir el anestésico.

5.- A los 15 minutos de suprimir el anestésico.

V = 5 mm/sg.

C = 100 mm Hg.

26568



Animal descerebrado, con sección de ambos troncos vago-simpáticos cervicales y sección bilateral de los nervios carotídeos.

1.- Control y evolución de la presión arterial a lo largo de la administración de Halothane 1 %.  $V = 0.25$  mm/sg.

2.- A los 2 minutos de la administración de Halothane al 1 %.  $V=0.5$  mm/sg.

3.- A los 5 minutos de suprimir el anestésico.  $V=5$  mm/sg.

4.- A los 10 minutos de suprimir el anestésico.  $V=5$ mm/sg.

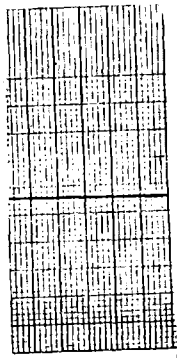
5.- A los 15 minutos de suprimir el anestésico.  $V=5$ mm/sg.

A = 100 mm Hg.

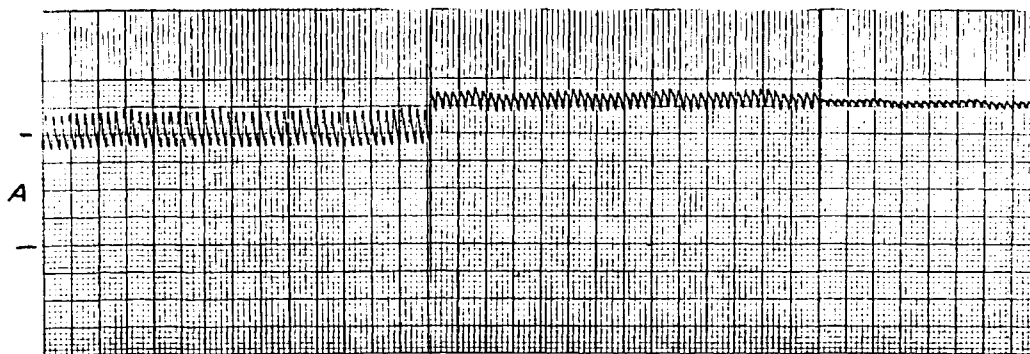
26671



1



2



3

4

5

REGISTRO 17

Animal descerebrado, con sección de ambos troncos vago-simpatucos cervicales y sección bilateral de nervios cardíacos.

1.- Control y evolución de la presión arterial a lo largo de la administración de Halothane al 1.5%.  $V=0.25\text{mm/sg}$ .

2.- A los 2 minutos de Halothane 1.5%.  $V=0.5\text{mm/sg}$ .

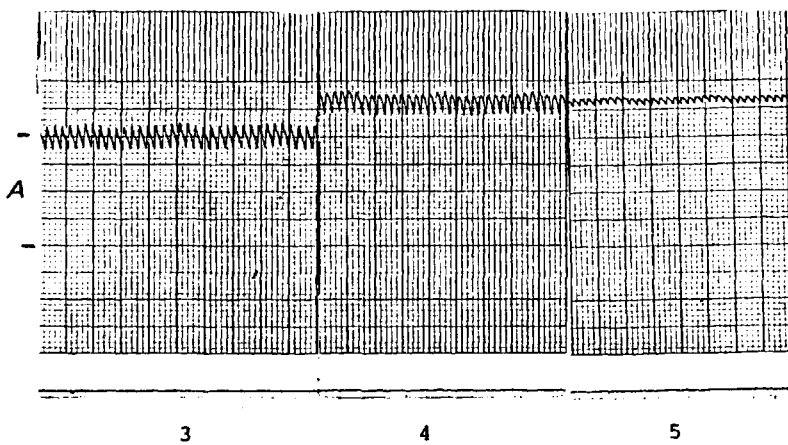
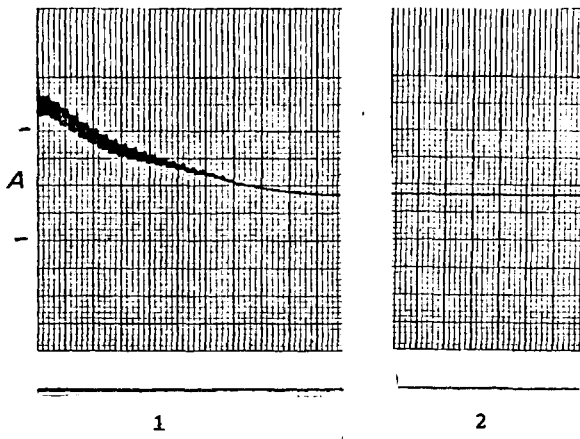
3.- A los 5 minutos de suprimir el anestésico.  $V=5\text{mm/sg}$ .

4.- A los 10 minutos de suprimir el anestésico.  $V=5\text{mm/sg}$ .

5.- A los 15 minutos de suprimir el anestésico.  $V=5\text{mm/sg}$ .

$A=100\text{mmHg}$ .

267 bis



REGISTRO 18

Animal intacto.

1.- Control

2.- A los 5 minutos de Halothane 1%.

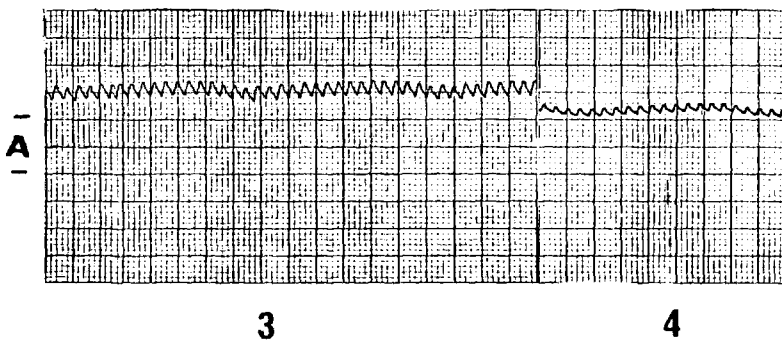
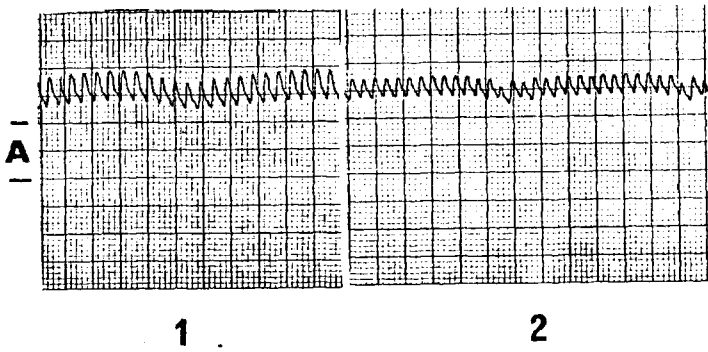
3.- A los 10 minutos de Halothane 1%.

4.- A los 20 minutos de Halothane 1%.

A=100mmHg

V=10mm/sg.

268 bis



Animal intacto.

1.- Control.

2.- A los 5 minutos de Halothane 2%.

3.- A los 10 minutos de Halothane 2%.

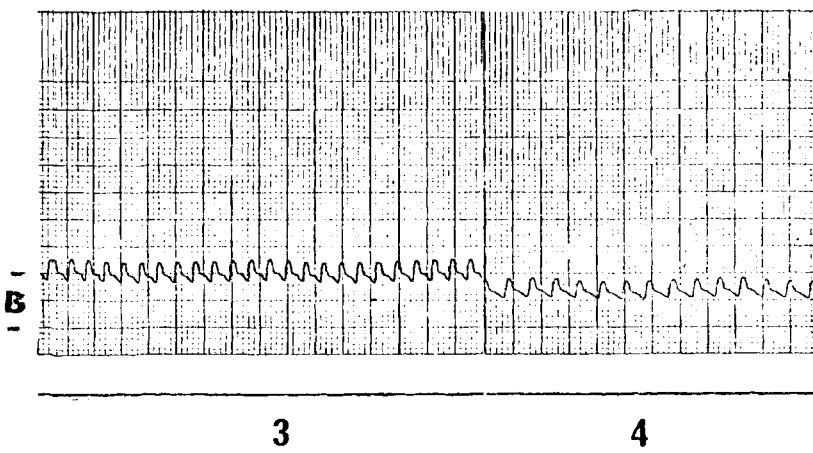
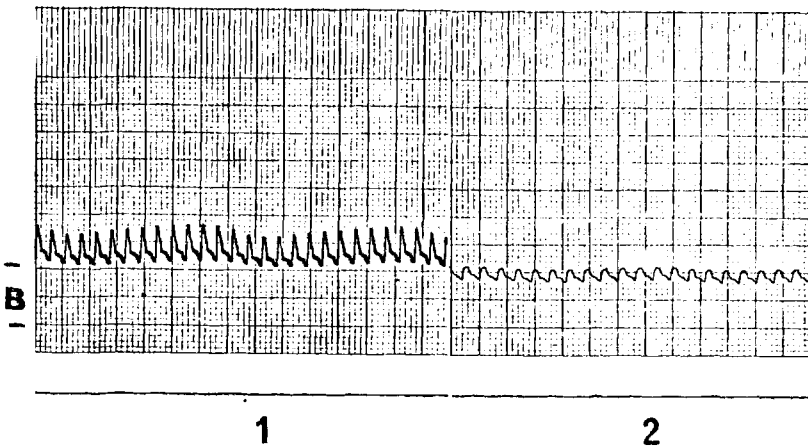
4.- A los 20 minutos de Halothane 2%.

V=10mm/sg.

B=100mmHg.

REGISTRO 20

289 6is



Animal intacto.

1.- Control.

2.- A los 5 minutos de Halothane 3%.

3.- A los 10 minutos de Halothane 3%.

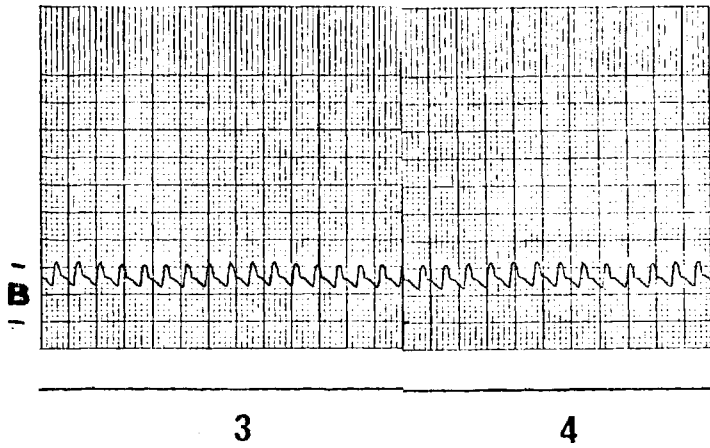
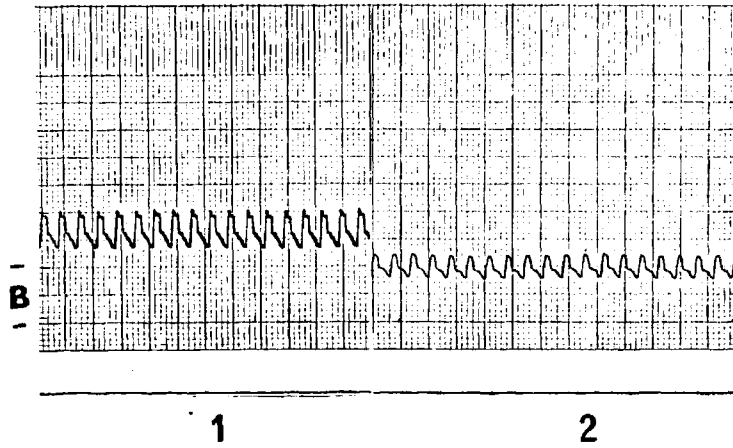
4.- A los 20 minutos de Halothane 3%.

V=10mm/sg.

B=100mmHg.

REGISTRO 21

27 063



Animal intacto.

1.- Halothane 1% durante 20 minutos.

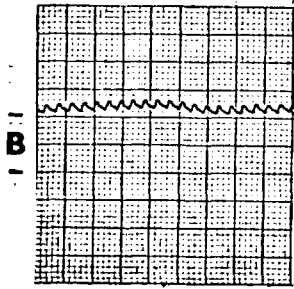
2.- A los 10 minutos desuprimir el anestesico.

3.- A los 20 minutos de suprimir el anestesico.

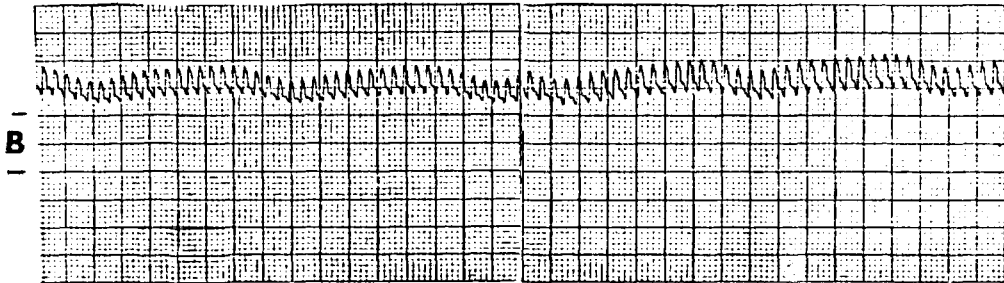
V=10mm/sg.

B=100mmHg.

277 bis



1



2

3

Animal descerebrado.

1.- Control. El asterisco marca el comienzo de la administración de Halothane 0.5%.

2.- A los 15 minutos de Halothane 0.5%.

3.- Igual que 2.

4.- A los 15 minutos de Halothane 1% sucesivo.

5.- Igual que 4.

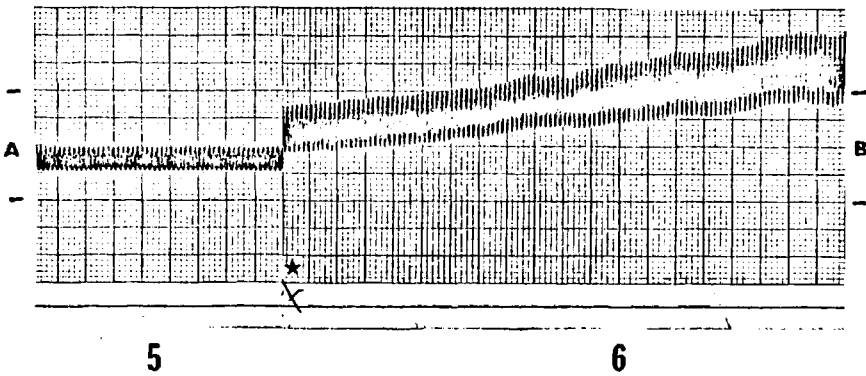
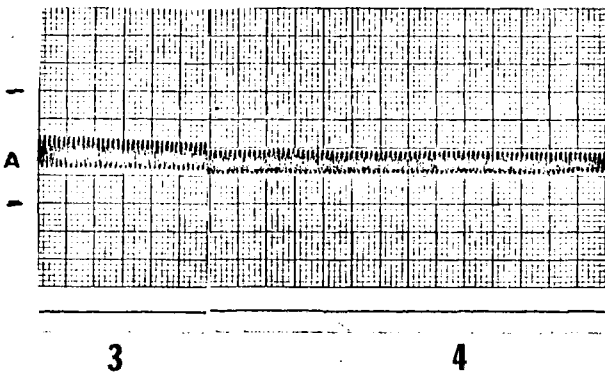
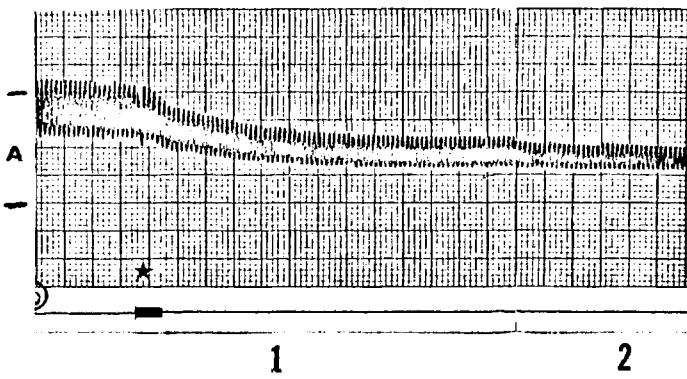
6.- Recuperación inmediata. El asterisco marca el momento de la supresión del anestesico.

A=100mmHg

B=50mmHg

V=0.5mm/sg.

273.61



Animal descerebrado.

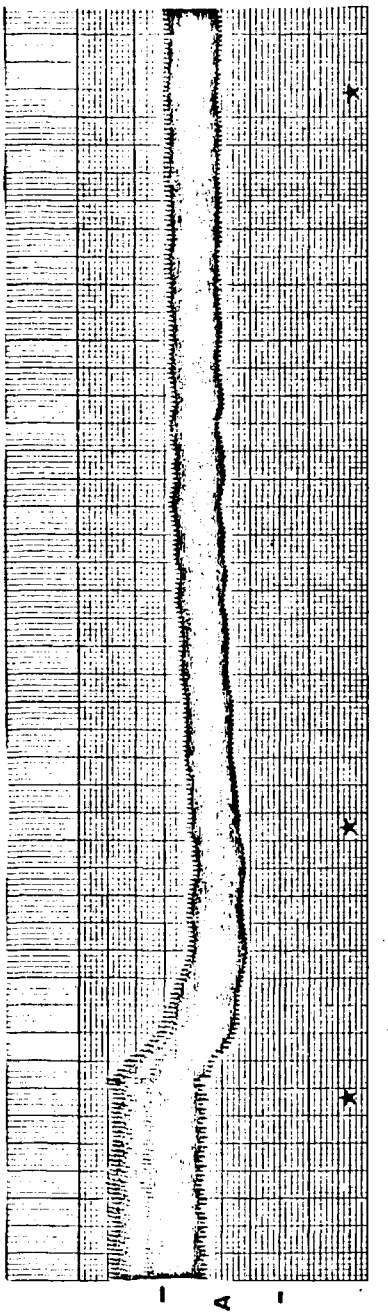
1.- Control. El primer asterisco corresponde a la administración de Hexametonio 15 mg. Los siguientes a sendas dosis de 3 mg.

2.- En estas condiciones, efecto del Halothane 0.5%.

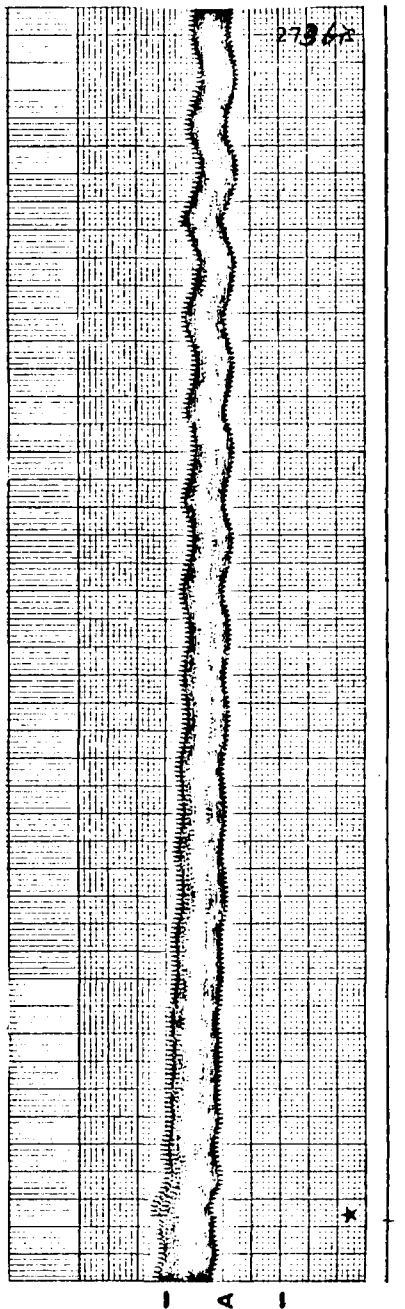
A=100mmHg

V=0.5mm/sg

REGISTRO 24



1



2

274

Animal descerebrado y con hexametonio.

1.- Tras 15 minutos de Halothane 0.5%, el asterisco marca el comienzo de la administración al 1%.

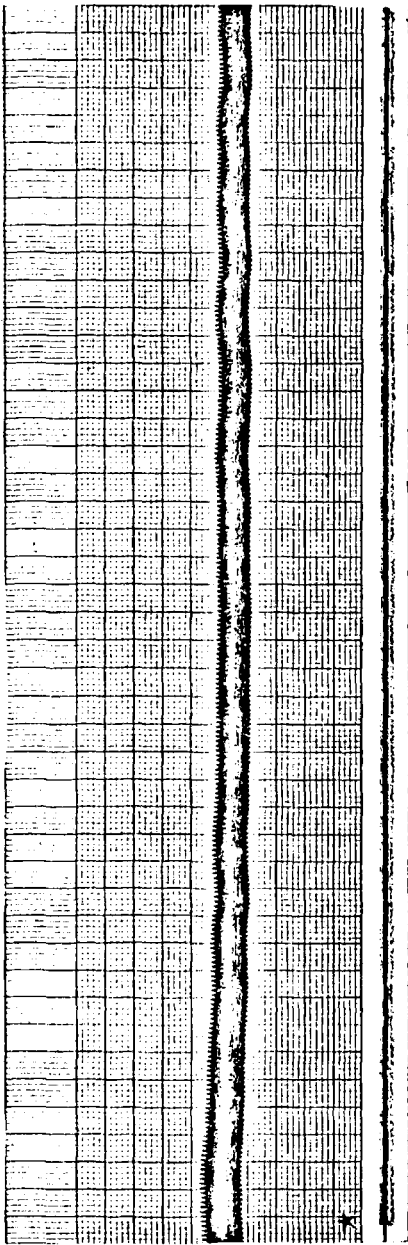
2.- Supresión delanestesico.

B=100mmHg

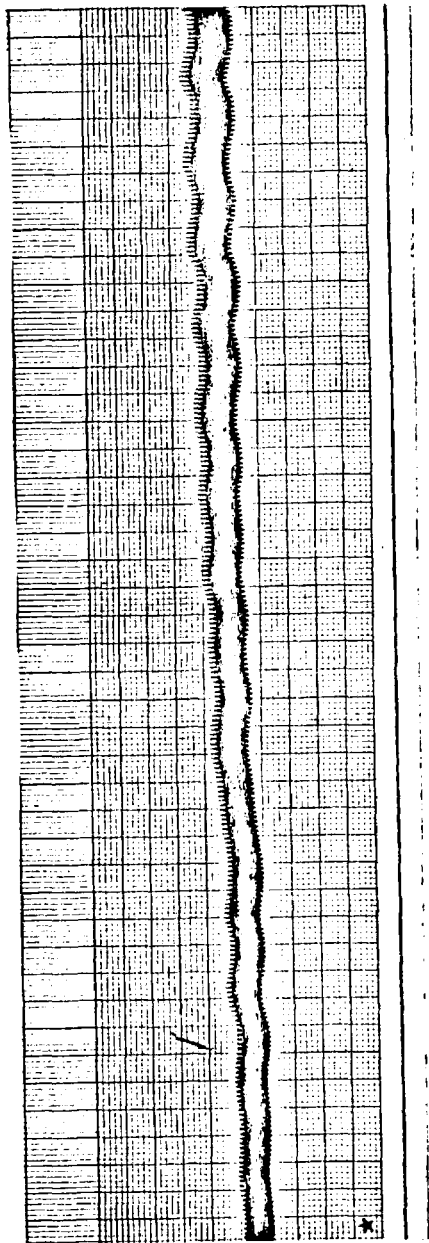
V=0.5mm/sg

REGISTRO 25

27443



1



2

274 tri

SECCION · SEXTA

DISCUSION

El efecto depresor sobre el sistema cardiovascular que se observa tras la administración de Halothane podría explicarse por el simple hecho demostrado por numerosos autores de que actúa directamente sobre los vasos (PRICE y PRICE, 1962), así como sobre el miocardio (FLACKE y ALPER, 1962; PURCHASE, 1966; PRICE, 1974 y MERIN y Col., 1974), pero además hemos de considerar los posibles efectos del anestésico sobre el sistema nervioso que afecten la regulación de la circulación, puesto que disponemos de abundantes testimonios de que el Halothane ejerce un efecto depresor sobre receptores, transmisión sináptica y cadenas neuronales más o menos complejas (PAINTAL, 1964; SASA y Col. 1967; HEAVNER, 1975 y CHRIST, 1977).

Por este motivo hemos orientado nuestro trabajo en base al análisis de los efectos que sobre los mecanismos nerviosos de regulación de la presión arterial y la frecuencia cardíaca ejerza este anestésico. Para ello, hemos seleccionado como preparación el animal descerebrado puesto que ofrece desde nuestro punto de vista las siguientes ventajas:

Conserva intactos los mecanismos básicos de regulación de la circulación localizados a nivel espinal y bulbar, lo cual se confirma a través de la persistencia del reflejo presor evocado mediante compresión carotídea (KATZ y Col. 1967; WANG y CHAI, 1967; CHAI y WANG, 1968; CHEN y CHAI, 1976).

Suprime la integración consciente de las sensaciones y por lo tanto los efectos deletéreos derivados de ella, gracias a lo cual no nos vemos obligados a asociar el Halothane a otros fármacos que interfieran el análisis.

Evita la superposición de los efectos ejercidos por el anestésico sobre estructuras subbulbares que sustenten mecanismos moduladores sobre los circuitos básicos que pretendemos analizar.

Para el estudio detallado de la contribución de cada uno de los elementos del circuito básico de regulación hemos diseñado diversas preparaciones con el fin de ir suprimiéndolos y así, al eliminar variables, simplificar las condiciones de funcionamiento del mecanismo general.

Hemos considerado el grupo de animales descerebrados como control y observamos en éste valores medios de presión arterial sistólica y diastólica de 142.6 y 94.6 mm Hg respectivamente. Los valores medios de frecuencia cardíaca son de 180 lat./min. La respuesta ante la oclusión carotídea tenía características normales. En estos animales administramos Halothane durante intervalos muy cortos (2 minutos) con la intención de analizar una respuesta muy inmediata antes de que el sistema se adapte a una nueva situación cardiovascular. En estas condiciones se observa una disminución considerable de la presión arterial relacionada con la concentración administrada. Menos consistentes son los efectos sobre la frecuencia cardíaca, sobre todo a concentraciones bajas, mientras que al 1.5 y 2% existe una ligera tendencia a la bradicardia. En cualquiera de los casos la recuperación de estos parámetros a niveles preanestésicos es total a los cinco minutos.

Estos resultados son similares a los obtenidos en animales sin sección del neuroeje para distintas especies y condiciones experimentales (RAVEN TOS, 1956; BLACKMORE y Col., 1960; CHATAS y Col., 1963 en

humanos).

Para estudiar hasta que punto el animal descerebrado es capaz de neutralizar el efecto depresor poniendo en marcha sus mecanismos de regulación, administramos a un subgrupo distinto de animales Halothane escalonadamente al 0.5% durante 15 minutos tras lo cual pasamos al 1% durante otros 15 minutos, observando que en cuanto a la presión arterial los resultados eran similares. Sin embargo los valores de frecuencia cardiaca van incrementándose ligeramente a lo largo de todo el periodo de administración lo que nos sugiere el establecimiento de un mecanismo de compensación ya que tanto "in vitro" (PURCHASE, 1966), como "in vivo" (ver a continuación) este anestésico origina una disminución de la frecuencia cardiaca.

A la vista de estos resultados se planteo la necesidad de ir eliminando en lo posible los diversos elementos implicados en el mecanismo de regulación de la circulación y para ello a seis gatos descerebrados se les administró hexametonio a fin de producir una denervación farmacológica del sistema autónomo. Ante la administración de este fármaco observamos una disminución mante

nida de presión arterial que, cuando se administra Halothane se hace más marcada de forma que, con respecto a los valores iniciales de control del animal descerebrado, el descenso total obtenido es del orden del 55% a los 15 minutos de una concentración del 0.5%. La recuperación tiene la misma secuencia temporal que en el animal únicamente descerebrado, en el bien entendido de que alcanza los valores postganglioplejico. En cuanto a la frecuencia cardiaca el hexametonio origina un descenso de un 12% que asimismo se ve incrementado por el Halothane, estando este efecto estrechamente relacionado con la dosis.

Para estudiar los mecanismos reguladores mediados por el circuito de los barorreceptores, tras la descerebración en un grupo de animales seccionamos la medula espinal a nivel C VII- T I con el objeto de suprimir los efectos simpáticos mediados por las vías eferentes que, procedentes de centros cardiovasculares bulbares, alcanzan las neuronas preganglionares simpáticas localizadas a nivel del asta intermediolateral de los segmentos torácicos y lumbares (ILLERT y GABRIEL, 1972; HENRY y CALARESU, 1974; TIBBS y Col. 1978). En este grupo de animales los valores de presión arterial sistólica no difieren grandemente de los

descerebrados, mientras que la presión diastólica y media son moderadamente inferiores. La frecuencia cardíaca es muy similar. La administración de Halothane durante 2 minutos al 2% produce un efecto hipotensor mayor ( P.A.S. 43% del control), que en el animal descerebrado (P:A.S. 61% del control). En cuanto a la frecuencia cardíaca, los resultados son inconsistentes e incluso algunos animales sufren incrementos durante la anestesia, comportamiento a veces observado en el animal descerebrado. La explicación de la mayor caída de presión arterial debería buscarse en base a que hemos interrumpido el brazo eferente simpático, que en condiciones fisiológicas origina incremento de la frecuencia cardíaca y de la resistencia periférica como respuesta ante una disminución de la presión arterial sistémica, y la diferencia en los anteriores valores de caída de presión expresaría la contribución de dicha actividad eferente en la respuesta ante la caída de presión arterial originada por el Halothane.

Sería cuestionable la persistencia de mecanismos reflejos simpáticos de integración espinal y descartamos esta posibilidad apoyados en los trabajos de SATO (1973) y SZULCZYK (1976), quienes demuestran que en el gato espinal los reflejos somatosimpáticos mediados a-

traves de las aferencias de tipo II, III y IV, precisan para recuperarse entre 3 y 10 semanas tras la sección espinal, mientras nosotros hemos trabajado siempre en experimento agudo. Otros mecanismos reflejos mediados a través del simpático y cuyos centros se localizan en medula espinal a nivel torácico (reflejo simpático-simpático) que son capaces de provocar cambios significativos de la presión arterial, se ponen en marcha tras modificaciones fundamentalmente de tipo coronario (MALLIANI y Col., 1972). El hecho de que las variaciones de frecuencia cardíaca no sean importantes con relación al grupo de descerebrados nos hace pensar que el brazo efector vagal puede ser el principal responsable de la frecuencia cardíaca que se establece definitivamente ante la caída de presión arterial.

En base a los anteriores resultados en los que eliminábamos el brazo efector simpático, se ha diseñado un grupo de animales descerebrados a los que se seccionaba bilateralmente el tronco vagosimpático a nivel cervical cerca del ganglio nodoso, excluyendo de esta sección los nervios aórticos. Por este procedimiento pretendemos analizar la contribución vagal en la hipotensión producida por el Halothane, teniendo en cuenta que el papel del

vago no solo es importante por sus efectos sobre el corazón, disminuyendo la frecuencia cardiaca y la velocidad de conducción aurículo ventricular, sino que este tronco nervioso contiene una gran cantidad de fibras aferentes procedentes de receptores cardiopulmonares que se proyectan sobre centros vasomotores, contribuyendo a la regulación a corto plazo de la presión arterial al ejercer un efecto inhibitor sobre la actividad simpática (PAINTAL, 1973; MANCIA y Col., 1973; MANCIA y DONALD, 1975).

Estos animales presentan valores de presión arterial diastólica y media similares a los descerebrados y de presión arterial sistólica ligeramente disminuidos. Los valores de frecuencia cardiaca son superiores a los del descerebrado. Al administrar el Halothane, la caída de presión arterial y frecuencia cardiaca es mayor que en animales descerebrados. Las variaciones de presión arterial son similares a las experimentadas por la preparación espinal, no así de la frecuencia cardiaca, lo cual podría indicar una cierta contribución vagal en la respuesta refleja provocada por la administración del anestésico.

En cuatro gatos descerebrados y espinales se seccionó como en el caso anterior el tron

co vagosimpatico cervical para obtener una preparación que estuviese desprovista de las acciones efectoras reflejas, con el fin de que los efectos del anestésico se manifestaran libremente sobre los órganos efectores (músculo liso vascular y miocardio). La presión arterial diastólica y media en este grupo es sensiblemente inferior al descerebrado, extremo comprensible por la ausencia de mecanismos efectores nerviosos. La frecuencia cardíaca con respecto al grupo control es más alta y suponemos que por las condiciones de denervación que originamos, representa la descarga espontánea del marcapaso cardíaco.

La administración de Halothane origina una clara depresión cardiovascular con referencia a los anteriores grupos estudiados, con una importante caída de presión sistólica, diastólica y media, lo cual nos demuestra el papel tan importante que antes de administrar el anestésico estaba ejerciendo el corazón para mantener una presión de perfusión adecuada apesar de la denervación del circuito vascular y como el Halothane, al deprimir el miocardio, perturba profundamente la función circulatoria. Este efecto sobre el miocardio que, como ya hemos referido con anterioridad, está demostrado "in vivo" e "in vitro", no solamente se haría por una lentificación en la frecuencia cardíaca, sino que podemos suponer que está implicado en este fenómeno el hecho, por

tantos autores referido del efecto que el Halothane ejerce sobre la fuerza de contracción cardíaca y que daría lugar a una disminución del volumen minuto cardíaco no solo a costa de la caída de frecuencia. La recuperación de los valores preanestésicos es más tardía y todos los efectos son más marcados a concentraciones elevadas de anestésico.

Ante estos resultados confirmamos el importante efecto directo que el Halothane ejerce sobre los órganos efectores, respetando parcialmente los mecanismos de regulación ya que mientras estos permanezcan intactos son capaces de compensar parcialmente la depresión cardiovascular.

En dos gatos descerebrados pudimos estudiar los efectos combinados de la desaferentación barorreceptora bilateral (nervios carotídeos y aórticos) y la sección del tronco vagosimpático cervical. La administración de Halothane en ellos provoca una caída de presión arterial similar a la del grupo control, pero asociada a bradicardia. La recuperación de la presión arterial y de la frecuencia cardíaca es total a los 10 minutos. Si comparamos los efectos en este grupo de animales con los observados en los descerebrados con sección espinal y vagosimpática, vemos que

en los desaferentados hay una menor caída de presión, lo que sugiere como ya hemos comentado anteriormente el papel protector que ejerce cualquiera de los elementos que permanezca intacto dentro del circuito básico del sistema de regulación. En los animales en los que se ha seccionado la vía aferente existe un incremento reflejo de la actividad simpática básica lo cual justifica el menor efecto hipotensor del anestésico.

Como complemento del estudio de los efectos depresores cardiovasculares del Halothane lo hemos utilizado como anestésico único en un grupo de animales "intactos" relajados. Para impedir los efectos sobre la regulación cardiovascular de la estimulación dolorosa y mantener a los animales con un grado de confort aceptable, las heridas producidas durante las maniobras quirúrgicas de la preparación general (venotomía, arteriotomía y traqueotomía) fueron infiltradas con Lincaina al 1% y suturadas. Los valores preanestésicos obtenidos de presión arterial y frecuencia cardíaca son muy superiores a los que se observan en el descerebrado y a los que presentan habitualmente los gatos anestesiados con barbitúricos, lo que nos hace pensar que estos animales están bajo la acción de un alto tono simpático producido por el stress general de las condiciones

experimentales. Además, la frecuencia cardiaca en el gato descerebrado es más baja debido al efecto tónico vagal al que están sometidos estos animales (GLASSER, 1962; KÖRNER y Col., 1972). A concentraciones del 1 y 2 % de Halothane se observa una caída depresión arterial progresiva a lo largo del tiempo, efecto muy relacionado con la dosis. Utilizando concentraciones del 3% para tratar de llevar a una situación límite los mecanismos reguladores, los porcentajes de caída de presión arterial fueron del 60 al 70%. En general, a igualdad de dosis hemos observado caídas mayores de presión arterial que las referidas por otros autores que utilizaron el Halothane como anestésico único (DEUTSCH y Col., 1962; FAHLMAN y Col., 1972) y posiblemente uno de los factores que justifiquen esta diferencia sea la pauta de ventilación mantenida por nosotros, y común para todos nuestros grupos experimentales, con presión positiva intermitente que, al originar un decremento en el retorno venoso da lugar por sí sola a una disminución del volumen minuto cardíaco.

Comparando el comportamiento ante el anestésico del animal "intacto" con el descerebrado, vemos que el primero sobrelleva mejor desde el punto de vista circulatorio la administración de Halothane y así,

a igualdad de concentración y mayor tiempo de administración (mayor dosis) estos animales experimentan menores caídas de presión arterial, permaneciendo la frecuencia cardiaca prácticamente constante. Esto se debería a que al permanecer integras las estructuras suprabulbares, favorecerían la regulación mediada por el mecanismo básico bulbar.

Puesto que la actividad de renina plasmática está relacionada con los niveles de presión arterial, algunos autores se han interesado por este parámetro en relación con la anestesia y así, PETTINGER y Col., (1975) describen que en la rata el éter y el pentobarbital modifican la secreción de renina. Sin embargo FRAY y Col., (1976) en el perro no encuentra alteración tras la administración intravenosa de barbitúricos. Con el Halothane tanto en ratas (PETTINGER y Col., 1975) como en humanos (JAKUBOWSKI y TAUBE, 1974) han visto incremento en la actividad de renina plasmática. Nosotros en los animales descerebrados hemos obtenido elevación de la actividad de renina plasmática significativa tras la administración de Halothane que se mantiene a los 60 minutos de la supresión del anestésico. Este incremento lo interpretamos como secundario a la caída de presión arterial y no por un efecto directo, basados en los

trabajos de EIDE y Col.(1973) y GUTMANN y Col.(1973) en los que se demuestra la sensibilidad de las células yustaglomerulares ante la disminución de la presión arterial sistólica.

En este punto vamos a intentar definir si el Halothane actúa básicamente sobre vasos y corazón, o sobre los mecanismos nerviosos de regulación circulatoria. BISCOE y MILLAR (1964), observaron que el Halothane sensibiliza los barorreceptores lo cual condiciona una inhibición relativa del simpático en una situación en la que, por la hipotensión causada por el anestésico, la actividad simpática debería aumentarse reflejamente. Por otra parte PRICE y Col. (1963, 1965) indican que el Halothane origina depresión del centro vasomotor. La confusión aumenta si consideramos las acciones que este anestésico ejerce sobre las vías eferentes simpáticas ya que mientras para MILLAR y BISCOE (1965) incrementa la actividad simpática, según SKOVSTED y Col.(1969) la deprime no ejerciendo efectos sobre el centro vasomotor.

Como ya comentamos con anterioridad son más unánimes las opiniones en cuanto al efecto depresor ejercido sobre fuerza de contracción del miocar-

dio (MORROW y MORROW, 1961; GOLDBERG y ULRRICK, 1967), relación del músculo liso vascular (PRICE y PRICE, 1962; BLACK y Col. 1962) así como sobre el marcapaso (PURCHASE, 1866). En conclusión, es claro que los efectos cardiovasculares están sujetos a una gran discusión.

Para nosotros, el hecho de que a dosis bajas (0.5%) veamos tanto en el animal intacto como en el descerebrado que el Halothane origina una hipotensión sin modificar la frecuencia cardíaca nos hace suponer que a estas dosis los mecanismos reflejos mediados por los barorreceptores mantienen su actividad puesto que al denervar al animal, sección espinal y vagotomía, la caída de presión arterial es más llamativa produciéndose asimismo una bradicardia. Sin embargo, a dosis altas (2%) en el gato intacto o en el descerebrado, la hipotensión va asociada a bradicardia lo cual indicaría la alteración del mecanismo reflejo, ya que de conservarse este sin afectar, la hipotensión inducida por el Halothane debería desencadenar una taquicardia refleja. La consecuencia de la alteración de este mecanismo reflejo se suma a los efectos directos del fármaco a altas dosis sobre el marcapaso cardíaco, lo cual se prueba con la preparación espinal y vagotomizada.

SECCION SEPTIMA

CONCLUSIONES

- La preparación del gato descerebrado es adecuada para el estudio de las acciones del Halothane sobre los mecanismos de regulación de la circulación.
- En el gato descerebrado la administración de Halothane induce una caída de presión arterial dependiente de la concentración y de la duración (dosis).
- En el gato descerebrado el Halothane origina disminución de la frecuencia cardiaca unicamente a dosis altas.
- La denervación tanto farmacológica como quirúrgica de las vías eferentes simpáticas y parasimpáticas, potencia los efectos depresores del Halothane sobre el sistema cardiovascular.
- La supresión combinada de la información aferente mediada por los nervios aórticos y carotídeos y vagal, provoca una disminución de presión arterial similar a la del grupo control (descerebrados), y menor que en los simpatectomizados y vagotomizados.

- En el animal intacto, la administración de Halothane origina una disminución de presión arterial menor que en el descerebrado, comportandose la frecuencia cardiaca de una forma similar en ambos grupos.
- La administración de Halothane origina en el animal descerebrado un incremento en la actividad de renina plasmática que se mantiene hasta 60 minutos despues de suprimir el anestésico.

Como resumen de estas conclusiones podemos postular cual sería el mecanismo de actuación del Halothane sobre el sistema de regulación del sistema cardiovascular.

- A dosis bajas el efecto depresor cardiovascular se debe básicamente a un mecanismo directo sobre los efectores: corazón y vasos .
- A dosis altas, esta depresión obedece a dos mecanismos sinérgicos: depresión directa de los efectores y perturbación de los mecanismos nerviosos reguladores integrados en el reflejo mediado por los barorreceptores.

- Origina un aumento en la actividad de renina plasmática, probablemente a través de la disminución de la presión arterial, aunque no podemos descartar que ejerza asimismo un efecto directo sobre el sistema yustaglomerular, ya que el efecto se ve muy prolongado.

SECCION OCTAVA

BIBLIOGRAFIA

AARS, H. HAUGE, A.

Aortic baroreceptors activity during administration of halothane.  
Acta Anaesth. Scand. 16 189-194 (1972).

ALLEN, G.D. WARD, R.J. PERRIN, E.B.

Reversal of apnea following artificial ventilation under anesthesia.  
Anesthesia and Analgesia. 46 690-697 (1967)

ALPER, M.H. GILLIS, R.A. FLACKE, W

Actions of halothane and ether on coronary flow in the dog.  
Pharmacologist. 9 186 (1967)

ARMSTRONG DAVIDSON, M.H.

Anesthesia General (T. Cecil Gray; J.F. Nunn)  
Edit. Salvat. Tomo I 738-757 (1974)

ASKROG, V.F. PENDER, J.W. SMITH, T.C. ECKENHOFF, J.E.

Change in respiratory dead space during halothane, cyclopropane  
and nitrous oxide anesthesia.  
Anesthesiology. 25 342-252 (1964)

BAGWELL, E.E.

Effects of halothane on coronary flow and myocardial metabolism  
in dogs.  
Pharmacologist. 7 177 (1965)

BAHLMAN, S.H. EGER, E.I. HALSEY, M.J. STEVENS, W.C. SHAKESPEARE,  
T.F. SMITH, N.T. CROMWELL, T.H. FOURCADE, H.

The cardiovascular effects of halothane in man during spontaneous  
ventilation.

Anesthesiology. 36 494 (1972)

BASTRON, R.D. PERKINS, F.M. PYNE, J.L.

Autoregulation of renal blood flow during halothane anesthesia.

Anesthesiology. 46 142-144 (1977)

BATTISTA, A.F. GUY, H.

The effect of halothane on the electroencephalogram of the cat.

Anesthesia and Analgesia. 50 332-339 (1971)

BERGMAN, N.A.

Properties of passive exhalations on anesthetized subjects.

Anesthesiology. 30 378-387 (1969)

BISCOE, T.J. MILLAR, R.A.

The effect of halothane on carotid sinus baroreceptor activity.

J. Physiol. 173 24-37 (1964)

BLACK, G.W.

A review of the pharmacology of halothane

Brit. J. Anaesthesia. 37 688 (1965)

BLACKMORE, W.P. ERWIN, K.W. WIEGAND, O.F. LIPSEY, R.

Renal and cardiovascular effects of halothane.  
Anesthesiology. 21 489-495 (1960)

BOTTOMLEY, G.A. SEIFLOW, G.H.F.

Vapour pressure and vapour density of halothane.  
J. Appl. Chem. 13 399-402 (1963)

BRANDSTATER, B. EGER, E.I. EDELIST, G.

Effects of halothane, ether and cyclopropane on respiration.  
Brit. J. Anaesthesia. 37 890-897 (1965)

BREAKSTONE, G.E.

Halothane anesthesia for pediatrics dental procedures.  
Oral Surg. 15 548 (1962)

BRYCE-SMITH, R. O'BRIEN, H.D.

Fluothane: a non explosive volatile anaesthetic agent.  
Brit. Med. J. II 969 (1965)

BUNKER, J.P. FORREST, W.H.Jr. MOSTELLER, F. VANDAM, L.D.

The National Halothane Study. A study of the possible association  
between halothane anesthesia and postoperative hepatic necrosis.  
Bethesda. National Institute of General Medical Sciences (1969)

BURN, J.H. FEIGAN, G.A. PATON, W.D.M.

Some pharmacologic actions of fluothane.  
Brit. Med. J. 2 479-483 (1975)

BURNAP, T.K. GALLA, S.J. VANDAM, L.D.

Anesthetic circulatory and respiratory effects of fluothane.  
Anesthesiology. 19 307-320 (1958)

BUTLER, R.A.

Halothane: Uptake and distribution of anesthetic agents.  
Mc. Graw-Hill. New York. 274-288 (1963)

BUTLER, R.A. FREEMAN, J.

Gas chromatography as a method for estimating concentrations of  
volatile anesthetics in blood.  
Brit. J. Anaesthesia. 34 440-444 (1962)

CARSON, J.S. HARKNESS, T.T. HAMPTON, L.J. CHASE, H.F.

Clinical experiences with fluothane, a new nonexplosive anesthetic.  
Am. Surg. 149 100 (1959)

CHAI, C.Y. WANG, S.C.

Integration of sympathetic cardiovascular mechanisms in medulla  
oblongata of the cat.  
Am. J. Physiol. 215 1310-1315 (1968)

CHALAZONITIS, N.

Selective actions of volatile anesthetics on synaptic transmission and autorhythmicity on single identifiable neurons.  
Anesthesiology. 28 111 (1967)

CHATAS, G.J. GOTTLIEB, J.D. SWEET, R.B.

Cardiovascular effects of d-tubocurarine during fluothane anesthesia.  
Anesthesia and Analgesia. 42 65 (1963)

CHEN, H.I. CHAI, C.Y.

Integration of the cardiovagal mechanism in the medulla oblongata of the cat.  
Amer. J. Physiol. 231 454-461 (1976)

CHRIST, D.

Effects of halothane on ganglionic discharges.  
J. Pharmacol. Exp. Ther. 200 336-342 (1977)

CHRISTENSEN, M.S. HØEDTRASMUSSEN, K. LASSEN, N.A.

Cerebral vasodilatation by halothane anesthesia in man and its potentiation by hypotension and hypercapnia.  
Brit. J. Anaesthesia. 39 927 (1967)

COHEN, P.J. WOLLMAN, H. ALEXANDER, S.C. CHASE, P.E. BEHAR, M.G.

Cerebral carbohydrate metabolism in man during halothane anesthesia.  
Anesthesiology. 25 185-191 (1964)

COLERIDGE, N.M. COLERIDGE, J.C.G. LUCK, J.C. NORMAN, J.

The effect of four volatile anesthetic agents on the impulse activity of two types of pulmonary receptors.  
Brit. J. Anaesthesia. 40 484-492 (1968)

COLGAN, F.J.

Performance of lungs and bronchi during inhalation anesthesia.  
Anesthesiology. 26 778-785 (1965)

DAVIS, H.S. QUITMEYER, V.E. COLLINS, W.F.

The effect of halothane (Fluothane) on the thalamus and midbrain reticular formation.  
Anaesthesia. 16 32 (1961)

DE JONG, R.H. FREUND, F.G. ROBLES, R. MORIKAWA, K.I.

Anesthetic potency determined by depression of synaptic transmission  
Anesthesiology. 29 1139-1144 (1968)

DE JONG, R.H. HERSHEY, W.N. WAGMAN, I.H.

Measurement of a spinal reflex responses (H-reflex) during general anesthesia in man.  
Anesthesiology. 28 382 (1967)

DE JOHN, R.H. NACE, R.A.

Nerve impulse conduction and cutaneous receptor responses during general anesthesia.  
Anesthesiology. 28 851 (1967)

DE JONG, R.H. ROBLES, R. CORBIN, R.W. NACE, R.A.

Effect of inhalation anesthetics on monosynaptic and polysynaptic transmission in the spinal cord.  
J. of Pharmacol. and Experim. Therap. 162 n°2. 326-330 (1968)

DE JONG, R.H. WAGMAN, I.H.

Control of sensory input at spinal cord level: A possible mechanism of anesthesia.  
Anesthesiology. 29 183 (1968)

DEUTSCH, S. BASTRON, R.D. PIERCE, E.C. Jr.

The effects of anesthesia with thiopentone, nitrous oxide, narcotics and neuromuscular blocking drugs on renal function in normal man.  
Brit. J. Anaesth. 41 807-815 (1969)

DEUTSCH, S. GOLDBERG, M. STEPHEN, G.W. WU, W.

Effects of halothane anesthesia on renal function in normal man.  
Anesthesiology. 27 793 (1966)

DEUTSCH, S. LINDE, H.W. DRIPPS, R.D. PRICE, H.L.

Circulatory and respiratory actions of halothane in normal man.  
Anesthesiology. 23 631 (1962)

DEUTSCH, S. PIERCE, E.C.Jr. VANDAM, L.D.

Cyclopropane effects of renal function in normal man.  
Anesthesiology. 28 547 (1967)

DEVINE, J.C. HAMILTON, W.K. PITTINGER, C.B.

Respiratory studies in man during halothane anesthesia.  
Anesthesiology. 19 11-18 (1958)

DOBKIN, A.B. FEDORUK, S.

Comparison of the cardiovascular, respiratory and metabolic effects  
of methoxyflurane and halothane in dogs.  
Anesthesiology. 22 355 (1961)

DOBKIN, A.B. HARLAND, J.H. FEDORUK, S.

Trichlorethylene and halothane on a precision system.  
Anesthesiology. 23 58 (1962)

DOMENECH, R.J. MACHO, P. VALDES, J. PENNA, M.

Coronary vascular resistance during halothane anesthesia.  
Anesthesiology. 46 236-240 (1977)

DOMINO, E.F. CORSEEN, G. SWEET, R.B.

Effects of various anesthetics on the visually evoked response  
in man.  
Anesthesia and Analgesia. 42 735 (1963)

EGER, E.I.

Respiratory and circulatory factors in uptake and distribution  
of volatile anaesthetic agents.  
Brit. J. Anaesthesia. 36 155-171 (1964)

EGER, E.I.

Absorción y acción de los anestésicos.  
Salvat Edit. (1976)

EGER, E.I. GUADAGNI, N.P.

Halothane uptake in man at constant alveolar concentration.  
Anesthesiology. 24 299-304 (1963)

EGER, E.I. LARSON, C.P.

Absorción y acción de los anestésicos.  
Salvat Edit. 43-73 (1976)

EGER, E.I. LARSON, C.P. SEVERINGHAUS, J.W.

The solubility of halothane in rubber, soda lime and various plastics.  
Anesthesiology. 23 356-359 (1962)

EGER, E.I. TY SMITH, N. STOELTING, R.K. CULLEN, D.J. KADIS, L.F.  
WHITCHER, C.E.

Cardiovascular effects of halothane in man.  
Anesthesiology 32 396 (1970)

EIDE, I. LØYNING, E. KIIL, F.

Evidence for hemodynamic autoregulation of renin release.  
Circulation Res. Vol XXXII. 237-245 (1973)

ELLIOT, J. BLACK, G.W. Mc CULLOUGH, H.

Catecholamine and acid-base changes during anaesthesia and their influence upon the action of propranolol.  
Brit. J. Anaesthesia. 40 615 (1968)

EMBREY, M.P. GARRET, W.J. PRYER, D.L.

Inhibitory action of halothane on contractility of human pregnant uterus.  
Lancet. II 1093-1094 (1958)

EPSTEIN, R.M. RACKOV, H. SALANITRE, E. WOLF, G.

Influence of the concentration effect on the uptake of anesthetic mixtures: The second gas effect.  
Anesthesiology. 25 364-371 (1964)

EPSTEIN, B. LI, T.H.

Effect of anesthetics on the heart.  
Am. J. Cardiol. 6 706 (1960)

FINK, B.R.

Influence of cerebral activity in wakefulness on regulation of breathing.  
J. Appl. Physiol. 16 15-20 (1961)

FINK, B.R. NGAI, S.H. HANKS, E.C.

The central regulation of respiration during halothane anesthesia.  
Anesthesiology. 23 200-206 (1962)

FLACKE, W. ALPER, M.H.

Actions of halothane and norepinephrine in the isolated mammalian heart.  
Anesthesiology. 23 793 (1962)

FLACKE, W. ALPER, M.H. SEIFEN, E.

The action of volatile anesthetic agents on cardiac work, on coronary flow, and on myocardial oxygen consumption in the dog.  
Biochem. Pharmacol. 12 121 (1963)

FLETCHER, S.W. FLACKE, W. ALPER, M.H.

The actions of general anesthetic agents on tracheal smooth muscle.  
Anesthesiology. 29 517-522 (1968)

FORBES, A. Mc INTOSH, R. SEFTON, W.

The effect of ether anaesthesia on the electrical activity of nerve.  
Amer. J. Physiol. 40 503 (1961)

FORREST, W.H. Jr.

Over-all results of the study of hepatic necrosis.  
The National Halothane Study. Bethesda: National Institute of General Medical Sciences. Bunker, J.P. Edit. 91-109 (1969)

FRAY, J.C.S. SIEWEK, L.G. STRULL, W.M. STELLER, R.M.  
WILSON, J.M.

Influence of dietary sodium on renin activity and arterial pressure during anaesthesia.  
Amer. J. Physiol. 231 1185-1190 (1976)

FREUND, F.G. HORNBEIN, T.F. MARTIN, W.E. PARMENTIER, P.

Effect of halothane and halothane nitrous oxide on the H-reflex in man.  
Anesthesiology. 29 191 (1968)

GAIN, E.A. PALETZ, S.G.

An attempt to correlate the clinical signs of Fluothane anaesthesia with the electroencephalographic levels.  
Canad. Anaesth. Soc. J. 4 289 (1957)

GALINDO, A.H. BALDWIN, M.

Intracranial pressure and internal carotid blood flow during halothane anesthesia in the dog.  
Anesthesiology. 24 318 (1963)

GALL, E.A.

The National Halothane Study. Bethesda: National Institute of General Medical Sciences. Bunker, K.P. Edit. 151-161 (1969)

GARFIELD, J.M. ALPER, M.H. GILLIS, R.A. FLACKE, W.

A pharmacological analysis of ganglionic actions of some general anesthetics.  
Anesthesiology. 29 79-92 (1968)

GISSEN, A.J. KARIS, J.H. NASTUK, W.L.

The effect of halothane on neuromuscular transmission.  
J. Am. Med. Assoc. 197 116 (1966)

GLASSER, R.L.

Vagal inhibition of cardiovascular activity in the decerebrate cat.

Amer. J. Physiol. 203 449-452 (1962)

GOLDBERG, A.H. GOETZINGER, B.R.

Effects of halothane on force-velocity, length-tension, and stress-strain curves of isolated heart muscle.

Anesthesiology. 29 192 (1968)

GOLDBERG, A.H. ULLRICK, W.C.

Effects of halothane on isometric contractions of isolated heart muscle.

Anesthesiology. 28 838-845 (1967)

GUTTMANN, F.D. TAGOWA, H. HABER, E. BARGER, A.C.

Renal arterial pressure, renin serum secretion and blood pressure control in trained dogs.

Amer. J. Physiol. 224 66-72 (1973)

HABER, E. KOENER, T. PAGE, L.B. KLIMAN, B. PURNODE, A.  
Application of R.I.A. of Angiotensin I to the physiologic meas. of P.R.A.  
J. Clin. Endocrinol. 29 1340-1355 (1969)

HAMILTON, W.K. LARSON, C.P. BRISTOW, J.D. RAPAPORT, E.

Effect of cyclopropane and halothane on ventricular mechanics; a change on ventricular diastolic pressure-volume relations.

J. Pharmacol. Exptl. Therap. 154 566 (1966)

HANSEN, J.M. DAVIES, J.I. HARDY, H.M.

Fluothane: clinical appraisal and report of its use in 1000 cases.  
J. Kansas Med. Soc. 60 126 (1959)

HARRISON, G.A.

The influence of different anaesthetic agents on the response to respiratory tract irritation.  
Brit. J. Anaesthesia. 34 804-811 (1962)

HEAVNER, J.E.

Jamming spinal sensory input: effects of anesthetic and analgesic drugs in the spinal cord dorsal horn.  
Pain. 1 Elsevier/North-Holland Edit. 239-255 (1975)

HENRY, J.L. CALARESU, F.R.

Origin and course of crossed medullary pathways to spinal sympathetic neurons in the cat.  
Exp. Brain Res. 20 515-526 (1974)

HUDON, F. JACQUES, A. CLAVET, M. HOUE, J.

Clinical observations on fluothane anaesthesia.  
Canad. Anaesth. Soc. J. 4 221 (1957)

ILLENT, M. GABRIEL, M.

Descending pathways in the cervical cord of cats affecting blood pressure and sympathetic activity.  
Pflügers Arch. 335 109-124 (1972)

JAKUBOWSKI, H.D. TAUBE, H.D.

Plasma renin activity in surgical patients.  
Actas del IV Congreso Europeo de Anestesia. 359-361. Madrid 1974.

JENNETT, W.B. BARKER, J. FITCH, W. Mc DOWALL, D.G.

Effect of anaesthesia on intracranial pressure in patients with  
space-occupying lesions.  
Lancet. I 61-64 (1969)

JOHNSTONE, M.

The human cardiovascular response to fluothane anaesthesia.  
Brit. J. Anaesthesia. 28 392 (1956)

JOHNSTONE, M.

Halothane-oxygen: a universal anesthetic.  
Brit. J. Anaesthesia. 33 29 (1961)

KALOW, W.

Spectrophotometric determination of fluothane vapor.  
Canad. Anaesthe. Soc. J. 4 384-387 (1957)

KATZ, R.L. MATTEO, R.S. PAPPER, E.M.

The injection of apinephrine during general anesthesia with  
halogenated hydrocarbons and cyclopropane in man.  
Anesthesiology. 23 597 (1962)

KATZ, R.L. KAHN, N. WANG, S.C.

Brain stem mechanisms subserving baroreceptor reflexes. Factors affecting carotid occlusion response in "Baroreceptors and Hypertension" Kezdi Edit. Pergamon Press. 169-177 (1967)

KITAHATA, L.M.

The effects of halothane and methoxyflurane on recovery cycles of click-evoked potentials from the auditory cortex on the cat. Anesthesiology. 29 523-532 (1968)

KITAHATA, L.M. SCHMIDT, K.F.

Effects of halothane on neuronal tissue. Neurophysiological aspects. Clinical Anesthesia. 1 62-78 (1968)

KLIDE, A.M. AVIADO, D.M.

Mechanism for the reduction in pulmonary resistance induced by halothane. J. Pharmacol. Ex. Therap. 158 28-35 (1967)

KORNER, P.I. SHAW, J. WEST, M.L. OLIVER, J.R.

Central nervous system control of baroreceptor reflexes in the rabbit. Circulation Res. 31 637-652 (1972)

KUBOTA, Y. VANDAM, L.D.

Circulatory effects of halothane in patients with heart disease. Clin. Pharmacol. Therap. 3 153 (1962)

LANDSGREN, S.

On the excitation mechanism of the carotid baroreceptors.  
Acta Physiol. Scand. 26 1-34 (1952)

LARSEN, E.R.

The chemistry of modern inhalation anesthetics.  
Handbook of Experimental Pharmacology. Ed. Board. New Series  
XXX. 4-32 (1972)

LARSON, C.P.Jr. EGER, E.I. SEVERINGHAUS, J.W.

The solubility of halothane in blood and tissue homogenates.  
Anesthesiology. 23 349-355 (1962)

LI, T.H. GAMBLE, C. ETSTEN, B.

Stellate ganglionic transmission and myocardial contractile force  
during halothane anesthesia.  
Anesthesiology. 29 444 (1968)

LITTLE, D.M.Jr.

Effects of halothane on hepatic function.  
Halothane, clinical anesthesia series. Greene N.N. Ed. 85-138  
(1968)

LONG, J.P. PITTINGER, C.B.

Laboratory observations on the cardiovascular and respiratory  
effects of fluothane.  
Anesthesiology. 19 106 (1958)

LUNDBORG, R.O. RAHIMTOOLA, S.H. SWAN, H.J.C.

Halothane administration and left ventricular function in man.  
Anesthesia and Analgesia. 46 377 (1967)

MAHAFFEY, J.E. ALDINGER, E.E. SPROUSE, J.H. DARBY, T.D.  
THROWER, W.B.

The cardiovascular effects of halothane.  
Anesthesiology. 22 982 (1961)

MALLJANI, A. PETERSON, F. BISHOP, V.S. BROWN, A.M.

Spinal sympathetic cardiocardiac reflexes.  
Circulation Res. Vol XXX 158-166 (1972)

MANCIA, G. DONALD, D.E.

Demonstration that the atria, ventricle and lungs each are  
responsible for a tonic inhibition of the vasomotor center  
in the dog.  
Circulation Res. 36 310-318 (1975)

MANCIA, G. DONALD, D.E. SHEPHERD, J.T.

Inhibition of adrenergic outflow to peripheral blood vessels  
by vagal afferents from the cardio pulmonary region in the  
dog.  
Circulation Res. 33 713-721 (1973)

MAPLESON, W.W.

An electric analogue for uptake and exchange of inert gases  
and other agents.  
J. Appl. Physiol. 18 197-204 (1963)

MARSHALL, B.F.

Physiological shunting and dead space during spontaneous respiration with halothane-oxygen anaesthesia and the influence of intubation on the physiological dead space.  
Brit. J. Anaesthesia. 38 912-922 (1966)

MARSHALL, F.N. PITTINGER, C.B. LONG, J.P.

Effects of halothane on gastrointestinal motility.  
Anesthesiology. 22 363-366 (1961)

MARX, G.F. ANDREWS, I.C. ORKIN, L.R.

Cerebrospinal fluid pressure during halothane anaesthesia.  
Canad. Anaesth. Soc. J. 9 239-245 (1962)

MAZUZAN, J.E. HANNA, C. ABAJIAN, J.Jr.

Effect of halothane on the heart.  
Anesthesiology. 23 156 (1962)

Mc. DOWALL, D.G.

The effects of clinical concentrations of halothane on the blood flow and oxygen uptake on the cerebral cortex.  
Brit. J. Anaesthesia. 39 186 (1967)

Mc. DOWALL, D.G. HARPER, A.M. JACOBSON, I.

Cerebral blood flow during halothane anaesthesia.  
Brit. J. Anaesthesia. 35 394-401 (1963)

Mc. GREGOR, M. DAVENPORT, H.T. JEGIER, W. SEKEL, J.P.  
GIBBONS, J.E. DEMERS, P.P.

The cardiovascular effects of halothane in normal children.  
Brit. J. Anaesthesia. 30 398 (1958)

Mc HENRY, L.C.Jr. SLOCUM, H.C. BIVENS, H.E. MAYES, H.A.  
HEYES, G.J.

Hyperventilation in awake and anesthetized man.  
Arch. Neurol. Psychiat. 12 270-277 (1965)

MELZACK, R. WALL, P.D.

Pain mechanisms: A new theory. A gate control system modulates sensory input from the skin before it evokes pain perception and response.  
Science. 150 971 (1965)

MERIN, R.G.

Myocardial metabolism and hemodynamic in the halothane-depressed canine heart.  
Anesthesiology. 30 346 (1969)

MERIN, R.G. KUMAZAWA, T. HOMIG, C.R.

Reversible interaction between halothane and  $Ca^{++}$  on cardiac actomyosin adenosine triphosphatase. Mechanism and significance.  
J. Pharmacol. Expl. Ther. 190 1-14 (1974)

MERIN, R.G. KUMAZAWA, T. LUKA, N.L.

Myocardial function and metabolism in the conscious dog and during halothane anesthesia.  
Anesthesiology. 44 402-415 (1976)

MERIN, R.G. ROSENBLUM, I.

The effect of halothane on certain aspects of myocardial substrate utilization and hemodynamics in the intact dog. Federation Proc. 26 503 (1967)

MIDDLETON, M.D. ROTH, G.J. SMUCKLER, E.A. NYHUS, L.M.

The effect of high concentrations of halothane on the isolated perfused bovine liver. Surg. Gynecol. Obstet. 122 817-825 (1966)

MILLAR, R.A. BISCOE, T.J.

Effect of halothane on baroreceptors. Lancet. 2 765-766 (1963)

MILLAR, R.A. BISCOE, T.J.

Preganglionic sympathetic activity and effects of anesthetics. Brit. J. Anaesthesia. 37 826-832 (1965)

MORI, K. WINTERS, W.D. SPOONER, C.E.

Comparison of reticular and cochlear multiple unit activity with auditory evoked responses during various stages introduced by anesthetic agents. Electroencephalog. and Clin. Neurophysiol. 24 242-248 (1968)

MORRIS, L.E. FELDMAN, S.A.

Influence of hypercarbia and hypotension upon liver damage following halothane anesthesia. Anaesthesia. 18 32-40 (1963)

MORROW, D.H. MORROW, A.G.

The effect of halothane on myocardial contractile force and vascular resistance.  
Anesthesiology. 22 537-541 (1961)

MOTOXAMA, E.K. GLUCK, L. KIKKAWA, Y. KULOVICH, U. SUZUKI, Y.O.

The effects of inhalation anesthetics on pulmonary surfactant.  
Anesthesiology. 30 347 (1969)

MOUDGIL, G.C.

Influence of halothane on mortality from murine hepatitis virus (MHV<sub>3</sub>).  
Brit. J. Anaesthesia. 45 1236 (1973)

MOYA, F. SPICER, A.R.

An appraisal of halothane in obstetrics.  
Clinical Anesthesia Series. Greene N.M. Edit. 173-180 (1968)

MUNSON, E.S. BOWERS, D.L.

Effects of hyperventilation on the rate of anesthetic equilibration.  
Anesthesiology. 28 377-381 (1967)

MUNSON, E.S. EGER, E.I. BOWERS, D.L.

The effects of changes in cardiac output and distribution on the rate of cerebral anesthetic equilibration.  
Anesthesiology. 29 533-537 (1968)

MUNSON, E.S. LARSON, C.P. BABAD, A.A. REGAN, M.J.  
BUECHEL, D.R. EGER, E.I.

The effects of halothane, fluroxene and cyclopropane on ventilation: A comparative study in man.  
Anesthesiology. 27 716-728 (1966)

NGAI, S.H.

Halothane. Clinical Monographs.  
Handbook of Experimental Pharmacology. Board Edit. New Series.  
XXX 33-76 (1972)

NGAI, S.H. BOLME, P.

Effects of anesthetics on circulatory regulatory mechanisms in the dog.  
J. Pharmacol. Exp. Ther. 153 495 (1966)

NGAI, S.H. KATZ, R.L. FARNIE, S.E.

Respiratory effects of trichloroethylene halothane and methoxiflurane in the cat.  
J. Pharmacol. Exp. Ther. 148 123-130 (1965)

NUNN, J.F.

Factors influencing the arterial oxygen tension during halothane anesthesia with spontaneous respiration.  
Brit. J. Anaesthesia. 36 327-341 (1964)

PAINTAL, A.S.

Effects of drugs on vertebrate mechanoreceptors.  
Pharmacol. Rev. 16 341-380 (1964)

PAINTAL, A.S.

Vagal sensory receptors and their reflex effects.  
Physiol. Rev. 53 159-227 (1973)

PASKIN, S. SKOVSTED, P. SMITH, T.C.

Failure of Hering-Breuer reflex to account for tachypnea in  
anesthetized man.  
Anesthesiology. 29 550-558 (1968)

PATTERSON, R.W. SULLIVAN, S.F. MALM, J.R. BOWMAN, F.O.Jr.  
PAPPER, F.M.

The effect of halothane on human airway mechanics.  
Anesthesiology. 29 900-907 (1968)

PAUL, A. GRANT, A.K.

Halothane hepatitis: report of five cases.  
Med. J. Aust. 1 954-957 (1974). From the Year Book of Anes-  
thesia Eckenhoff Edit. (1975).

PAYNE, J.P. GARDINER, D. VERNIER, I.R.

Cardiac output during halothane anaesthesia.  
Brit. J. Anaesthesia. 31 87 (1959)

PENNINGTON, S.N.

The effects of gamma radiation on halothane.  
Anesthesiology. 29 153-154 (1968)

PETTINGER, W.A. TANAKA, K. KEETON, K. CAMPBELL, W.B.  
BROOKS, S.T.

Renin release on artifact of anaesthesia and its implications  
in rats.

Procc. Soc. Exp. Biol. Med. 148 625-630 (1975)

PHILIPPART, C.

Fluothane et débit coronaire.

Acta Anaesth. Belgica. 14 219 (1963)

PIERCE, C.E.Jr. LAMBERTSEN, C.J. DEUTSCH, S. CHASE, P.E.  
LINDE, H.W. DRIPPS, R.D. PRICE, H.L.

Cerebral circulation and metabolism during thiopental anaesthesia and hyperventilation in man.

J. Clin. Invest. 41 1664-1671 (1962)

PRICE, H.L.

Calcium reverses myocardial depression caused by halothane.

Anesthesiology. 41 576-579 (1974)

PRICE, H.L. LINDE, H.W. MORSE, H.T.

Central nervous action of halothane affecting the systemic circulation.

Anesthesiology. 24 770-778 (1963)

PRICE, H.L. PRICE, M.L.

Has halothane a predominant circulatory action?.

Anesthesiology. 27 764 (1966)

PRICE, H.L. PRICE, M.L. MORSE, H.T.

Effects of cyclopropane, halothane and procaine on the vasomotor "center" of the dog.  
Anesthesiology 26 55-60 (1965)

PRICE, M.L. PRICE, H.L.

Effects of general anesthetics on contractile response of rabbit aorte strips.  
Anesthesiology. 23 16 (1962)

PURCHASE, I.F.H.

The effect of halothane on the isolated cat heart.  
Brit. J. Anaesthesia. 38 80 (1966)

PURCHASE, I.F.H.

Cardiac arrhythmias accuring during halothane anaesthesia in cats.  
Brit. J. Anaesthesia. 38 13 (1966)

PURKIS, I.E.

Factors that influence postoperative vomiting.  
Can. Anaesth. Soc. J. 11 335-353 (1964)

RAVENTOS, J.

The action of fluothane. A new volatile anaesthetic.  
Brit. J. Pharmacol. 11 395-410 (1956)

RAVENTOS, J. LEMON, P.G.

Impurities in fluothane: Their biological properties.  
Brit. J. Anaesthesia. 37 716-737 (1965)

REHDER, K. FORBES, J. ALTER, H. HESSLER, O. STIER, A.

Halothane biotransformation in man. A quantitative study.  
Anesthesiology. 28 711-715 (1967)

REIN, J. AUSTEN, W.G. MORROW, D.H.

Effects of guanethidine and reserpine on the cardiac responses to halothane.  
Anesthesiology. 24 672 (1963)

ROBINSON, A. DENSON, J.S.

Halothane analyser.  
Anesthesiology. 23 391-394 (1962)

SAITO, T

Coronary circulation during inhalation anesthesia in dogs.  
Japan J. Anesth. 14 815 (1965)

SAITO, T. WAKISAKA, K. OKAZAKI, K.

Hemodynamic effects of halothane in relation to oxygen supply and halothane uptake of the myocardium and whole body in dogs.  
Tokushima J. Exp. Med. 13 129 (1966)

SAITO, T. WAKISAKA, K. YUDATE, T. OKAZAKI, K. HIRANO, T  
MAOKA, N

Coronary and systemic circulation during inhalation anesthesia in dogs.  
Far East J. Anaesthesia. 5 105 (1966)

SASA, M. NAKAI, Y. TAKAORI, S.

Effects of volatile anesthetics on the evoked potentials and unitary discharges in the central auditory system caused by click stimuli in cats.  
Japan J. Pharmacol. 17 364-380 (1967)

SATO, A.

Spinal and medullary reflex components of the somatosympathetic reflex discharges evoked by stimulation of the group IV somatic afferents.  
Brain Res. 51 307-318 (1973)

SECHZER, P.H.

Discussion on halothane. Uptake and distribution of anesthetic agents.  
Pepper, E.M. Kitz, R.J. Edit. New York Mc Graw-Hill 285-288 (1963)

SEVERINGHAUS, J.W. CULLEN, S.C.

Depression of myocardium and body oxygen consumption with fluothane in man.  
Anesthesiology. 19 165 (1958)

SHNIDER, S.M. PAPPER, E.M.

Anesthesia for the asthmatic patient.  
Anesthesiology. 22 886-892 (1961)

SKOVSTED, P. PRICE, M.L. PRICE, H.L.

The effects of halothane on arterial pressure, preganglionic sympathetic activity and barostatic reflexes.  
Anesthesiology. 31 507-514 (1969)

SMITH, N. CORBASCIO, A.N.

The cardiovascular effects of nitrous oxide during halothane anesthesia in the dog.  
Anesthesiology. 27 560 (1966)

SUMMERS, F.W. KOONS, R.A. DENSON, J.S.

The effects of d-tubocurarine on blood pressure during fluothane anesthesia in man.  
Anesthesia and Analgesia. 41 17 (1962)

STEPHEN, C.R. GROSSKREUTZ, D.C. LAWRENCE, J.H.A. FABIAN, L.W. BOURGEOIS-CAVADIN, M. COUGHLIN, J.

Evaluation of fluothane for clinical anaesthesia.  
Can. Anaesth. Soc. J. 4 246 (1957)

STIRLING, G.R. MORRIS, K.M. ORTON, R.H. BOAKE, W.C. RECE, D.R. KINROSS, F. THOMSON, J.W. CROSBY, W.

Halothane and circulatory occlusion: Some experimental and clinical observations.  
Brit. J. Anaesthesia. 32 262 (1960)

STOELING, R.K. EGER, E.I.

Percutaneous loss of nitrous oxide, cyclopropane, ether and halothane in man.  
Anesthesiology. 30 278-283 (1969)

STUCKLING, C.W.

Some chemical and physical factors in the development of fluothane.  
Brit. J. Anaesthesia. 29 466-472 (1957)

STUCKLING, C.W.

The development of halothane.  
Part I. Manchester Univ. Med. School Gazette. 37 53-54 (1958)

SZULCZYK, P.

Descending spinal sympathetic pathway utilized by somato-sympathetic reflexes and carotid chemoreflex.  
Brain Res. 112 190-193 (1976)

THEYE, R.A. MICHELFELDER, J.D.

The effect of halothane on canine cerebral metabolism.  
Anesthesiology. 29 1113-1118 (1968)

THEYE, R.A. SESSLER, A.D.

Effect of halothane anesthesia on rate of canine oxygen consumption.  
Anesthesiology. 28 661 (1967)

TIBBS, P.A. YOUNG, B. Mc. ALLISTER, R.G. BROOKS, W.H. TACKETT, L.

Studies of experimental cervical spinal cord transection.  
Part I: Hemodynamic changes after acute cervical spinal cord transection.  
J. Neurosurg. 49 558-562 (1978)

TITEL, J.H. LOWE, H.J.

Rubber gas partition coefficients.  
Anesthesiology. 29 1215-1216 (1968)

TUOHY, G.F. THEYE, R.A.

Comparative haemodynamics during operation, unreplaced blood loss, and anaesthesia with ether or halothane in nitrous oxide and oxygen.  
Brit. J. Anaesthesia. 36 212 (1964)

VASICKA, A. KRETCHMER, H.

Effect of conduction and innalation anesthesia on uterine contractions.  
Am. J. Obstet. Gynecol. 82 600-610 (1961)

VIRTUE, R.W. VOGEL, J.H.K. PRESS, P. GROVER, R.F.

Respiratory and hemodynamic measurements during anesthesia.  
J. Am. Med. Ass. 179 224 (1962)

WALKER, J.A. EGGERS, G.W.N. ALLEN, C.R.

Cardiovascular effects of mathoxyflurane in man.  
Anesthesiology. 23 639 (1962)

WALL, P.D.

Neurophysiological studies on the mechanism of anesthesia.  
Anesthesiology. 28 799 (1967)

WANG, S.C. CHAI, C.Y.

Central control of baroreceptor reflex mechanism.  
"Baroreceptors and Hypertension" Kezdi Edit. Pergamon Press.  
117-130 (1967)

WEISEL, W. YOUMANS, W.B. CASSELS, W.H.

Effect on intestinal motility of cyclopropane anesthesia alone and after morphine-scopolamine premedication.  
J. Pharmacol. Exp. Ther. 63 391-399 (1938)

WESTERMARK, L. WAHLIN, A.

Blood circulation in the kidney on the cat under halothane anaesthesia.  
Acta Anaesthesiol. Scand. 13 185-208 (1969)

WINTERS, W.D. MORI, K. SPOONER, C.E. BAVER, R.O.

The neurophysiology of anesthesia.  
Anesthesiology. 28 65 (1967)

WOLFF, G. CLAUDI, B. RIST, M.

Regulation of coronary blood flow during ether and halothane anaesthesia.  
Brit. J. Anaesthesia. 44 1139-1149 (1972)

WOLFSON, B.

Appraisal of the Hook and Tucker halothane meter.  
Anesthesiology. 29 157-159 (1968)

WOLLMAN, H. ALEXANDER, S.C. COHEN, P.J. CHASE, P.E.  
MELMAN, E. BEHAR, M.G.

Cerebral circulation of man during halothane anesthesia.  
Anesthesiology. 25 180 (1964)

WYANT, G.M. MERRIMAN, J.E. KILDUFF, C.J. THOMAS, E.T.

The cardiovascular effects of halothane.  
Can. Anaesth. Soc. J. 5 384 (1958)

YOSHIDA, T. OSHIKA, M. NISHIDA, A.

Study on hemodynamics during fluothane anesthesia.  
Japan J. Anaesth. 14 575 (1965)

