

ALGUNOS ESTUDIOS DE LA FUNCION SUPRARRENAL
EN SUJETOS SOMETIDOS A ANESTESIA CON
GAMMA HIDROXIBUTIRATO DE SODIO*

1.—EVALUACION DE LOS CROMOGENOS DE PORTER-SILBER
DEL PLASMA Y LA EXCRECION URINARIA DE LOS
MISMOS Y DE LOS 17 CETOESTEROIDES

DR. CARLOS MARTÍNEZ REDING**

INTRODUCCIÓN

DE ACUERDO con el concepto clásico de Selye²⁶ el organismo que recibe una agresión desencadena una serie de respuestas conocidas con el nombre de "síndrome de adaptación" destinadas a mantener la homeostasis y forman parte de sus mecanismos de defensa. Este síndrome incluye de manera especial las secreciones corticosuprarrenales, puesto que estas hormonas se encuentran particularmente vinculadas con los procesos metabólicos indispensables para el mantenimiento de la vida. Es evidente que existe situaciones en las cuales el mecanismo homeostático del "síndrome de adaptación" no funciona adecuadamente de donde resulta el concepto de "enfermedades de adaptación" que pueden afectar entre otras a las funciones del sistema nervioso central, pituitaria anterior, corteza suprarrenal y "tejidos periféricos".²⁶ La valoración de la magnitud de la agresión es común estimarla en relación a la medición de la respuesta que se produce en la corteza suprarrenal por el estímulo recibido, o sea, la estimación de la "fase de resistencia" descrita por el mismo Selye, por lo que los estudios de la función suprarrenal conservan una importancia clínica creciente.

* Trabajo de ingreso en la sesión del 8 de septiembre de 1965.

** Jefe del Servicio de Anestesiología del Hospital de Gineco-Obstetricia Número Uno del Instituto Mexicano del Seguro Social.

Las intervenciones quirúrgicas son consideradas dentro de los agentes agresores que comprometen o pueden comprometer la prolongación de la vida,²⁴ por lo que no se ha escatimado esfuerzos para que el acto quirúrgico sea lo menos traumático posible. Estos esfuerzos son particularmente ciertos en lo que a la anestesia se refiere, ya que ésta puede modificar favorable o desfavorablemente el pronóstico,^{5, 15, 24, 27, 29} por lo que las investigaciones para disponer de fármacos anestésicos, cada vez más inocuos sigue una curva ascendente.

En 1960 fue introducido en anestesiología un derivado sintético de la butirolactona,^{18, 19, 20} el gamma hidroxibutirato de sodio, ampliamente valorado por autores europeos,^{1, 2, 4, 9, 10, 11, 28} el cual ofrece perspectivas muy interesantes, ya que se trata de una sal del ácido hidroxibutírico estrechamente relacionado con el ácido gamma aminobutírico que no es tóxico celular¹² y no disminuye el consumo de oxígeno¹⁹ y al parecer es utilizado como precursor del ácido glutámico en la vía metabólica de Embden-Meyerhof³⁰ del ciclo de Krebs, a través del succinato o por la desviación del ácido gamma amino butírico por medio de un mecanismo de realimentación de transaminación reversible,³⁰ recobrándose en la orina durante las siguientes cinco horas posteriores a su administración solamente el 15%, sin que pueda demostrarse la presencia de cuerpos cetónicos urinarios como era de esperarse,¹⁹ y tiene propiedades hipnóticas produciendo una sueño parecido al fisiológico, de donde deriva su interés clínico en anestesiología.¹⁹

Hemos tenido la oportunidad de emplearlo por primera vez en México en 1964 y los resultados de esas experiencias fueron comunicados al XI Congreso Mexicano de Anestesiología.²³

Al revisar cuidadosamente la literatura al respecto,^{13, 14, 16, 21, 22, 25} no encontramos datos que nos proporcionaran información suficiente en relación a su modo de acción y efectos en el humano, por lo que planeamos una serie de investigaciones que hemos llevado a cabo y de las cuales los primeros resultados son el objeto de la presente comunicación.

MATERIAL Y MÉTODOS

Inicialmente deseamos conocer la magnitud de la agresión durante la administración de gamma hidroxibutirato de sodio en sujetos clínicamente sanos y con integridad funcional de la corteza suprarrenal valorada previamente.

Fueron seleccionados 10 voluntarios del cuerpo médico de residentes del Hospital de Gineco-Obstetricia número Uno del Instituto Mexicano del Seguro Social, los que por su edad, profesión, posición social, condiciones de vida y trabajo y régimen de alimentación los hace estadísticamente comparables. El promedio de edad fue de 29 años, con mínima de 26 y máxima de 32 años, y su peso promedio de 73.4 kg., con mínimo de 65 y máximo de 84 kg.

Para evaluar el estado funcional de la corteza suprarrenal se colectó orina de 24 horas de cada uno de los sujetos en estudio, en condiciones habituales de su trabajo y se dosificó en ella la excreción de 17 cetosteroides y 17 hidroxicorticoides (cromógenos de Porter-Silber). Después de un reposo mínimo de 12 horas se inició la prueba de estimulación suprarrenal con 25 unidades de hormona adrenocorticotrófica liofilizada en una venoclisis de 500 ml. de solución isotónica de cloruro de sodio en goteo lento durante 8 horas; inmediatamente antes de comenzar la venoclisis a las 8 a.m. y 2, 4, 6, 8 y 24 horas después se obtuvieron muestras de sangre para la determinación de los 17 hidroxicorticoides en plasma. Paralelamente se colectó orina de 24 horas en la que se determinaron los 17-cetosteroides y 17 hidroxicorticoides.

Después de un intervalo de una a cuatro semanas previa determinación de la excreción urinaria basal de 17 cetosteroides y 17 hidroxicorticoides, a los mismos sujetos se administró por vía endovenosa rápida 4 gramos de gamma hidroxibutirato de sodio en solución al 20%, con medicación preanestésica de 2 miligramos de aminóxido de atropina por vía intramuscular y 100 miligramos de secobarbital por vía oral proporcionada una hora antes, con el objeto de evitar efectos colaterales como sialorrea y vómito. Se obtuvieron muestras de sangre para la determinación de 17 hidroxicorticoides del plasma a los 60 minutos, 2, 4, 6 y 8 horas y se colectó la orina de 24 horas de ese día para la dosificación de 17 cetosteroides y 17 hidroxicorticoides urinarios.

Los 17 cetosteroides fueron estimados en todos los casos por el método de Callow,⁶ y los 17 hidroxicorticoides por el procedimiento modificado de Silber-Porter.⁸

RESULTADOS:

Los resultados obtenidos de 17 cetosteroides y 17 hidroxicorticoides urinarios antes y después de la estimulación suprarrenal y antes y después de la administración de gamma hidroxibutirato de sodio se expresan en la Tabla 1. Los que se obtuvieron para los 17 hidroxicorticoides del plasma, antes, durante y después de la estimulación suprarrenal y de la inyección de gamma hidroxibutirato de sodio se encuentran en la Tabla 2.

Las medias aritméticas, desviación estandar, coeficiente de variación mínimas y máximas de los 17 cetosteroides y 17 hidroxicorticoides urinarios se expresan en las tablas 3 y 4 respectivamente.

Los promedios obtenidos para los 17 hidroxicorticoides del plasma antes, durante y después de la estimulación suprarrenal y antes y después de la anestesia con gamma hidroxibutirato de sodio se encuentran en la Tabla 5.

TABLA 1
GAMMA OH Y SUPRARRENALES

DOSIFICACIONES DE 17 CETOESTEROIDES Y 17 HIDROXICORTICÓIDES

EN ORINA mg./24 hs.

VOLUNTARIOS	17 CETOESTEROIDES				17 HIDROXICORTICÓIDES			
	Control	Estimulación con ACTH	Control	Gamma OH Anestesia	Control	Estimulación con ACTH	Control	Gamma OH Anestesia
I	9.7	14.4	8.0	12.8	5.0	9.5	5.0	4.3
II	17.6	22.4	12.4	10.7	6.8	12.6	9.0	10.4
III	13.0	27.5	12.0	10.7	4.0	9.2	7.8	8.5
IV	17.6	29.6	14.0	11.5	7.5	11.4	8.5	8.9
V	12.5	17.0	11.0	8.8	2.2	8.5	5.2	6.7
VI	9.0	12.6	10.8	13.0	2.6	14.0	9.6	10.9
VII	7.2	13.3	9.0	9.9	3.2	7.2	8.2	7.9
VIII	10.9	24.0	11.0	10.4	3.9	16.0	13.9	13.1
IX	13.5	24.0	10.6	12.4	3.8	12.0	6.8	7.2
X	12.4	22.3	13.4	16.0	4.0	15.3	4.0	5.8
MEDIA	12.34	20.71	11.14	11.62	4.30	11.57	7.79	8.37

TABLA 2
GAMMA OH Y SUPRARRENALES

DOSIFICACIONES DE 17 HIDROXICORTICÓIDES EN PLASMA

mcgs./100 ml.

VOLUNTARIOS	PRUEBA	PREVIA	mcgs./100 ml.					
			60 min.	2 horas	4 horas	6 horas	8 horas	24 horas
I	Estimulación	20.0		100.0	90.0	79.0	27.0	16.0
	Anestesia	15.5	11.0	13.0	10.2	13.0	11.0	
II	Estimulación	10.0		56.0	83.0	70.0	68.0	9.0
	Anestesia	13.5	13.8	12.2	11.6	12.5	11.3	
III	Estimulación	13.6		84.5	123.0	106.0	73.0	14.0
	Anestesia	8.6	7.1	9.3	7.4	9.5	6.4	
IV	Estimulación	18.7		56.0	46.0	40.0	25.0	12.0
	Anestesia	12.8	12.3	13.3	11.6	13.3	11.9	
V	Estimulación	10.4		111.0	124.0	112.0	108.0	14.0
	Anestesia	12.8	11.9	12.9'	11.7	13.1	11.7	
VI	Estimulación	17.5		96.0	75.0	81.0	67.0	20.0
	Anestesia	18.7	18.5	18.7	16.3	19.1	16.5	
VII	Estimulación	11.4		98.4	109.0	106.0	88.0	6.0
	Anestesia	7.6	7.8	9.3	6.1	8.9	7.3	
VIII	Estimulación	16.0		111.6	135.0	109.0	74.0	15.0
	Anestesia	11.8	12.6	12.6	11.2	12.8	11.7	
IX	Estimulación	14.2		94.0	110.0	92.0	68.0	12.0
	Anestesia	14.6	14.0	10.0	13.0	16.8	10.0	
X	Estimulación	20.0		82.0	95.0	60.0	42.0	18.0
	Anestesia	15.0	19.0	14.0	18.0	7.0	12.6	

TABLA 3
GAMMA OH Y SUPRARRENALES
RESUMEN DE DOSIFICACIONES EN URINA

17 Cetoesteroides en mg./24 hs.

GRUPO	MEDIA	DESVIACION ESTANDAR	COEFICIENTE VARIACION	RANGO
Control	12.34	3.39	27.47	7.2 - 17.6
Estimulación	20.71	6.01	29.01	12.6 - 29.6
Control	11.14	2.34	21.00	8.0 - 14.0
Gamma OH	11.62	2.03	17.46	8.8 - 16.0

TABLA 4
GAMMA OH Y SUPRARRENALES
RESUMEN DE DOSIFICACIONES EN URINA

17 Hidrocorticoides en mg./24 hs.

GRUPO	MEDIA	DESVIACION ESTANDAR	COEFICIENTE VARIACION	RANGO
Control	4.30	1.69	39.30	2.2 - 7.50
Estimulación	11.57	2.96	25.58	7.2 - 16.00
Control	7.79	2.84	36.45	4.0 - 13.90
Gamma OH	8.37	2.59	30.94	4.3 - 13.10

TABLA 5
GAMMA OH Y SUPRARRENALES
PROMEDIOS DE DOSIFICACIONES HIDROXICORTICOIDES

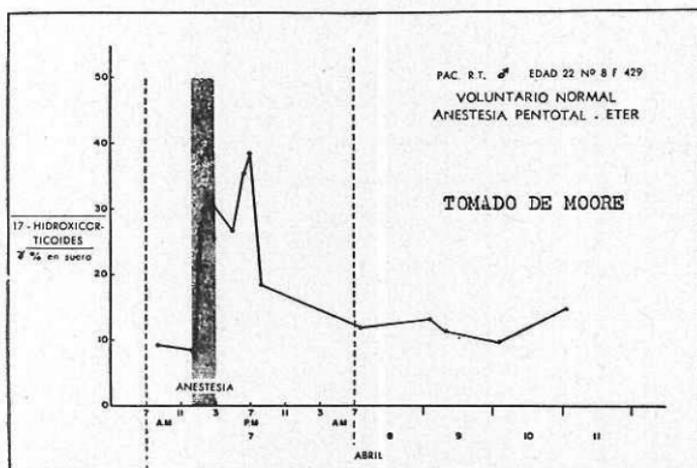
EN PLASMA mcgs./100 ml.

	PREVIA	60 min.	2 horas	4 horas	6 horas	8 horas	24 horas
ESTIMULACION	15.18		88.95	99.00	85.50	64.00	13.60
ANESTESIA	13.09	12.83	12.50	11.71	12.60	11.04	

COMENTARIO:

La función suprarrenal en anestesiología ha sido estudiada de manera particularmente interesante por Coope,⁷ Browne,⁵ Moore,²⁴ Hammond¹⁵ y Virtue,²⁹ quienes han demostrado que la anestesia se comporta como un estímulo para la corteza suprarrenal, expresado por un aumento en la excreción de 17 cetoesteroides y 17 hidroxicorticoides, aumento que es más notable cuando se agrega el trauma quirúrgico, corroborando los postulados de Selye²⁶ y las experiencias de Moore,²⁴ Hume¹⁷ y Siker.²⁷ Este estímulo es exagerado cuando se emplea éter o ciclopropano (Fig. 1), discreto con tiopental asociado a óxido nitroso, y prácticamente nulo con anestesia local o regional.

FIGURA 1



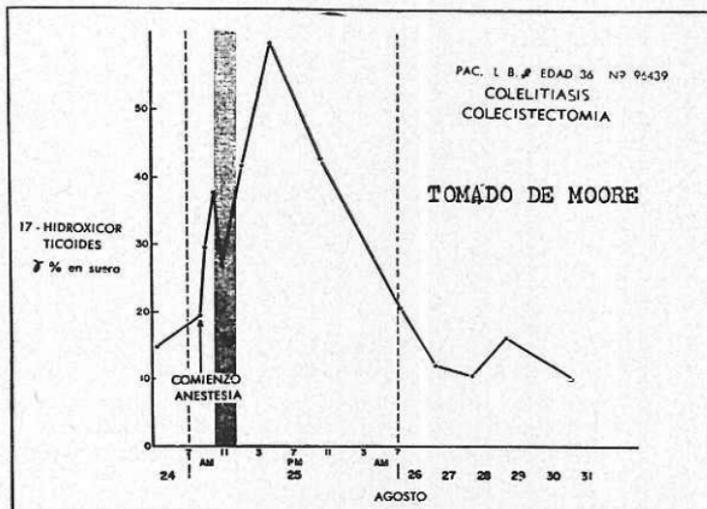
CANTIDADES DE LOS ESTEROIDES. I. EFECTO DE LA ANESTESIA CON ÉTER

Cuando se administra éter, las cifras basales de 17 hidroxicorticoides del plasma aumentan seis a ocho veces sus valores iniciales (Fig. 2) encontrándose los valores máximos aproximadamente seis horas después de la inducción de la anestesia y cuando se agrega el trauma quirúrgico los valores máximos se obtienen entre dos y cuatro horas después de terminada la operación.²⁴ Esto ha sido atribuido por Moore a la coincidencia de la respuesta suprarrenal y secundariamente a alteraciones en el metabolismo intermedio de la hormona.

La prueba de estimulación suprarrenal con hormona adrenocorticotrófica efectuada en este estudio demuestra que nuestros sujetos conservan su función supra-

renal dentro de límites normales, ya que las cifras de 17 cetosteroides (1er. control 12.34 ± 3.39 mg/24 hs y 2º control 11.14 ± 2.34 mg/24 hs), y de 17 hidroxicorticoides urinarios (1er. control 4.3 ± 1.69 y 2º control 7.79 ± 2.84 mg/24 hs) así como la de 17 hidroxicorticoides del plasma (15.18 ± 3.83 mcg./100 ml. para el primer control y 13.09 ± 3.24 para el 2º) corresponden a valores normales previamente establecidos (17 K: 15 ± 5 mg/24 hs, expresado en términos de dehidroepiandrosterona; 17 OHU: 7 ± 5 mg/24 hs. como hidrocortisona; y 17 OHP: 16 ± 10 mcg/ 100 ml.), con capacidad funcional

FIGURA 2



FENÓMENOS DE LOS ESTEROIDES. II. ANESTESIA CON ÉTER SEGUIDA DE CIRUGIA

suficiente para responder a una agresión violenta representada por la administración de la hormona adrenocorticotrófica, que produce una elevación de los 17 hidroxicorticoides del plasma con un pico máximo a las 4 horas de iniciada su administración equivalente al 552%. (Figs. 3 y 4).

Sometidos estos sujetos a la anestesia con gamma hidroxibutirato de sodio, los resultados de la excreción urinaria de 17 cetosteroides y de 17 hidroxicorticoides no mostraron diferencias significativas con las cifras de las muestras control y los valores plasmáticos de 17 hidroxicorticoides se mantuvieron similares a los observados en la muestra previa a la inyección del anestésico (Figs. 3 y 4).

Al comparar los resultados (Fig. 5) de la prueba de estimulación suprarrenal con los de la inyección del anestésico, se puede concluir que el hidroxibutirato de

sodio a la dosis clínica usual de 4 gramos por vía endovenosa no representa ningún estímulo a la corteza suprarrenal que pudiera interpretarse como agresión al organismo y que active los mecanismos homeostáticos del "síndrome de adaptación".

FIGURA 3
GAMMA OH Y SUPRARRENALES

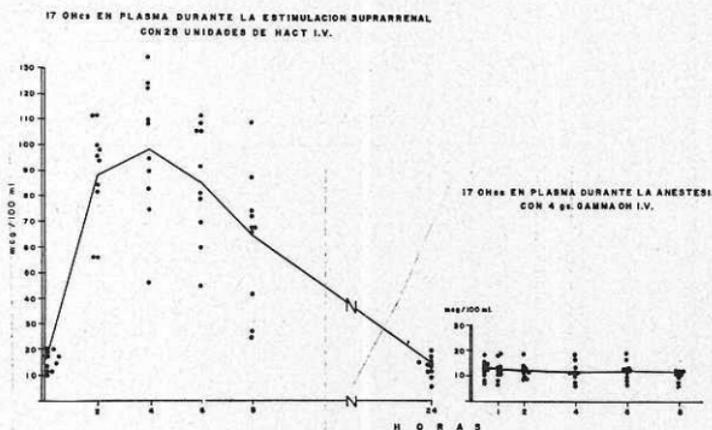
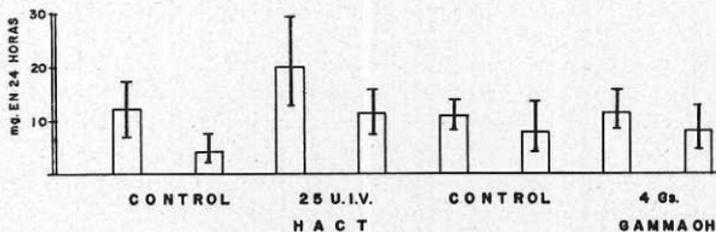


FIGURA 4
GAMMA OH Y SUPRARRENALES

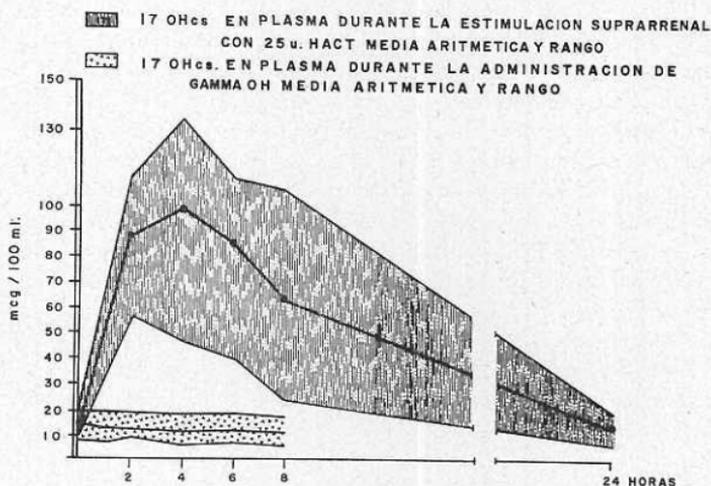
PROMEDIOS, MAXIMAS Y MINIMAS EN LA EXCRECION URINARIA DE 17 CETOESTEROIDES Y 17 HIDROXICORTICOIDES ANTES, DURANTE Y DESPUES DE LA ESTIMULACION CON HACT Y GAMMA OH



En contraste con los hallazgos de otros autores^{15, 17, 24, 27, 29} con otros anestésicos (éter, ciclopropano, pentotal, óxido nitroso), el hidroxibutirato de sodio se aparta totalmente de la respuesta habitual producida por esos anestésicos y se asemeja a la obtenida con técnicas de anestesia loco-regional.

Por ser el gamma hidroxibutirato de sodio un metabolito normal que probablemente interviene en el ciclo de Krebs,³⁰ es de suponerse que su administración no ocasione alteraciones del eje hipofisis-suprarrenal estimulando su actividad, quedando por comprobar en investigaciones posteriores que estamos efectuando, si este producto no solamente no modifica este eje, sino que además pueda contribuir con los mecanismos de defensa para que el organismo tolere mejor el trauma quirúrgico.

FIGURA 5
GAMMA OH Y SUPRARRENALES



El comportamiento de la médula suprarrenal estimado por la dosificación de catecolaminas en orina y plasma en sujetos sometidos a este tipo de anestesia está siendo investigado y será objeto de una próxima comunicación que complete el estudio global de las suprarrenales bajo la acción de este nuevo anestésico.

Las observaciones clínicas pueden resumirse como sigue: la inducción de la anestesia es paulatina y placentera, completándose en promedio en tres minutos; algunos de los sujetos presentaron bostezos similares a los que se presentan en la iniciación del sueño fisiológico, en dos de ellos se observó movimientos espásticos en los dedos de ambas manos y en uno se presentaron además los mismos movimientos en los dedos de los pies; todos manifestaron relajación de extremidades y cuello, con caída de la mandíbula que produjo obstrucción al paso libre del aire requiriéndose para corregirlo el acomodo de la cabeza y la mandíbula; en un caso

se intentó colocar una cánula faríngea, produciéndose un acceso de tos y ligera excitación sin recuperación de la conciencia.

En el mantenimiento de este sueño inducido no se presentó ninguna complicación o accidente, las constantes vitales se alteraron exclusivamente en lo que se refiere a presión arterial con la disminución de 10 mm de mercurio en promedio en la totalidad de los casos, manteniéndose esta disminución hasta el momento de la recuperación; en todos los casos se presentó bradicardia importante de 25 r.p.m. en promedio, inyectándose en tres casos 0.25 miligramos por vía endovenosa de aminóxido de atropina para corregirla, obteniéndose de inmediato un aumento de 10 r.p.m. como promedio.

En todos los casos se presentó rubicundez generalizada y notable llenado venoso así como un magnífico llenado capilar. Se conservaron los reflejos palpebral y conjuntival, los movimientos respiratorios disminuyeron en frecuencia y aumentaron en amplitud y en dos casos semejaron el ritmo de Creyene-Stokes. El despertar se efectuó en cuatro de ellos en el momento de la punción venosa para obtener la muestra sanguínea a los 60 minutos y en el resto después de obtener la segunda muestra a los 120 minutos; este despertar fue totalmente semejante al que se observa después de un sueño normal, encontrándose perfectamente ubicados en espacio y tiempo manifestando sólo cierta pesadez como si hubieran permanecido en sueño profundo. En un caso se presentó náusea durante 15 minutos.

Posteriormente algunos volvieron a dormir durante una hora en promedio en actitud de sueño normal y otros permanecieron en vigilia, platicando o leyendo, y al proporcionárseles su alimentación habitual después de la obtención de la última muestra de sangre, la consumieron con gusto. La única molestia referida al despertar fue sequedad de mucosas, consecuente a la atropinización realizada.

Seis de ellos después de comer, realizaron su actividad normal como residentes, hasta las 12 p.m. y posteriormente durmieron normalmente. Los cuatro restantes se recluyeron en su habitación donde permanecieron distrayéndose con lecturas, radio y TV.

La impresión de todos ellos fue de que se les había inducido a un sueño y despertar semejantes a lo normal y en tres de ellos que tenían experiencia previa de anestesia con barbitúricos, manifestaron una marcada diferencia entre las dos sensaciones de pérdida de la conciencia, que aunque no desagradable con la barbitúrica, no fue comparable a la fisiológica obtenida con gamma hidroxibutirato de sodio.

RESUMEN Y CONCLUSIONES:

Se efectuaron algunos estudios de la función suprarrenal en diez voluntarios del Cuerpo de residentes del Hospital de Gineco-Obstetricia número Uno del

Instituto Mexicano del Seguro Social, determinando la excreción urinaria de 17 cetoesteroides y de 17 hidroxicorticoides, así como los valores de 17 hidroxicorticoides circulantes en plasma, en situaciones basales y bajo la estimulación producida por la administración endovenosa durante 8 horas de hormona adrenocorticotrófica y durante el sueño inducido por la inyección endovenosa rápida de 4 gramos de gamma hidroxibutirato de sodio.

Los resultados obtenidos parecen demostrar a pesar del corto número de casos estudiados que la anestesia producida es semejante al sueño fisiológico y no modifica la función suprarrenal, apartándose de la conducta observada por otros anestésicos y es comparable a la obtenida con anestesia local y regional, por lo que puede concluirse que este producto tiene múltiples ventajas y posibilidades de uso en anestesiología.

BIBLIOGRAFIA

1. Alfonsi, P. L., Massi, G. B.: *Primeras experiencias sobre el empleo clínico del 4-hidroxibutirato de sodio en la anestesia obstétrica y ginecológica*. XVI Congreso. 32: 131, 1938.
Nacional de la Sociedad Italiana de Anestesiología. 1963.
2. Alluaume, R.: *Gam. OH en los riesgos graves de la cirugía digestiva mayor*. XII Congreso Francés de Anestesiología. 1963.
3. Bessman, S. P., Skolonik, J. S.: *Gama Hidroxibutirato y Gamma Butirolactona. Concentración en tejidos de ratas durante la anestesia*. Science 143:1045/1047, 1964.
4. Blaise, J.: *Impresiones clínicas sobre la anestesia con Gam-OH*. Anest. Analg. y Reanim, XX, 3:657/659, 1963.
5. Brown, J. S. L.; Schenker, V.; Stevenson, J. A. F.: *Algunos aspectos metabólicos en el trauma y la convalecencia*. Ju. Cli Inv. 23:932, 1944.
6. Callow, N. y Col.: *Colorimetric determination of substances containing the grouping CH₂CO in urine extracts as an indication of androgen content*. Biochem J. 32: 131, 1938.
7. Cope, O.: *Management of the Coconut Grove burns at the Massachusetts General Hospital*. Ann. Surg. 117:801, 1943.
8. Corral Gallardo, J. y Col.: *Determinación de 17,21 dihidroxi-20-cetoesteroides en orina y plasma por el método de Porter-Silver*. Rev. de Invest. Clin. 9:379, 1959.
9. Chartier, M.; Barrier, G.; Hidden, J.: *Primera utilización del 4-hidroxibutirato de sodio en obstetricia*. Bull. Gynec. et Obste. 14:649, 1962.
10. David, M.; Gaillman, J.: *Interés del Gam-OH en anestesia obstétrica (cesareas)*. XII Congreso Francés de Anestesiología, 1962.
11. Decroix, J.; Piquet, J. J.; Deleaye, Ch., y Crevits, A.: *Interés e indicaciones de un nuevo anestésico, el Gam-OH en otorrinolaringología*. Comunicación a las Sociedades de ORL de los Hospitales de París, 1963.
12. Drakontides, A. B.; Schneider, J. A.; Funderburk, W. H.: *Algunos efectos del Gamma Hidroxibutirato de sodio sobre el sistema nervioso central*. Jou. Pharm. Exp. Therap. 3:275/284, 1962.
13. Fishbein, W. N.; Bessman, S. P.: *Gamma Hidroxibutirato de sodio en el cerebro de los mamíferos. Oxidación reversible por la deshidrogenasa láctica*. Jour. of Biolog. Chem. 239:357/361, 1964.
14. Halme, A.; Pekarinen, A.; Turonen, M.: *On the excretion of noradrenalin, adrenalin, 17 OH and 17 Cetos during the post operative stage*. Act. Endocr. 24:(Suppl. 32), 1957.
15. Hammond, W. G.; Vandam, L. D.; Davis, J. M.; Carter, R. D.; Ball, M. R., y Morre, F. D.: *Studies in surgical Endocrinology. IV Anesthetic agents as stimuli to change in corticoesteroides and metabolism*. And. Surg. 148: 199, 1958.

16. Herold, M.; Kabacoff, D.; Chan, J. *Investigación sobre la prolongación del tiempo del funcionamiento del corazón por el 4-hidroxibutirato de sodio en el ratón curarizado*. Rve. Agressolobgic 2:551-553, 1961.
17. Hume, D. M.: *The Neuro-Endocrine response to injury. Presents status of the problem*. Ann Surg. 138:548, 1953.
18. Laborit, H. M.; Souany, J. M.; Gerard, J.; Fabiani, P.: *Primera nota sobre el estudio experimental y el empleo clínico del 4-hidroxibutirato de sodio en anestesiología y en neuropsiquiatría*. Neuro Psychopharm. 2:490/97, 1960.
19. Laborit, H.: *Farmacología del Gam-OH Suplemento al tomo III*. Rev. Agress. 3:3/2, 1962.
20. Laborit, H.; Jounay, J. M.; Gerard, J.; Fabiani, F.: *Resumen de un estudio experimental y clínico sobre un sustrato de acción inhibitoria central: el 4-Hidroxibutirato de sodio*. La Press. Med. 68:1867, 1960.
21. Langlois, M.; Lacrotte, J.; Ferrier, J.: *Acción del Gamma Hidroxibutirato de sodio sobre los síndromes neuróticos y psicopáticos con agitación Psicomotora*. Agress. 1:431, 1960, 43-433.
22. Leterrier, F.; Baron, C.; Broe, F.; Delcambre, J. P.; Laborit, H.: *Estudios de los estados de Shock con terapéuticas nuevas basadas en la exploración física y biológica de las circulaciones hepáticas y renal*. Rev. Agress. 4:343, 1963.
23. Martínez Reding, J. C.; Martínez Osorio, S.; Gamiz Lliteras, E.: *Estudios iniciales del Gamma hidroxibutirato de sodio*. Rev. Méx. Anest. 13:488, 1964.
24. Moore Francis, D.: *Problemas metabólicos del enfermo quirúrgico*. Editorial América 33, 34, 80, 82, 83, 84, 85, 86, 124, 130, 132, 135, 1962.
25. Samayoa de León, R.; De León, C. A.: *El 4-hidroxibutirato de sodio. Ensayo clínico en 100 casos*. Rev. Agress. 2:175/193, 1963.
26. Selye, H.: *The general adaptation syndrome and the disease of adaptation*. J. Clin. Endocrinol. 6:117, 1946.
27. Siker, E. S.; Lipschitz, E.; Klein, R.: *The effect of preanesthetic medication on the blood level of 17 OH*. Ann. Surg. 143; 88, 1956.
28. Virof, G.: *Anestesia general con hidroxibutirato de sodio en intervenciones obstétricas y ginecológicas*. Actualite Therap. 2:764, 1964.
29. Virtue, R. W.; Helmreich, B. S. y Gainza, E.: *The efect of anestesia on plasma 17 OH levels*. Surg. 41:549, 1957.
30. Wolleman, M. y Devenyl, T.: *El metabolismo del ácido 4-OH Butírico Agressologie*. 6:593/596, 1963

El autor agradece la asistencia técnica de la Srta. Q.F.B. Martha Altamirano Martínez; a los Médicos Residentes, por haberse prestado para la realización de este estudio y a los Establecimientos Lauzier por haber proporcionado el material y la bibliografía traducida.