

Propranolol en Anestesia del Hipertiroideo*

DR. MIGUEL HERRERA BARROSO **

DR. DAVID MIJANGOS LAZCANO ***

LAS alteraciones en la actividad tiroidea traen como consecuencia cambios profundos en la función cardiovascular como son: Aumento de la frecuencia cardiaca, gasto cardiaco, índice cardiaco, cifra de eyección sistólica, consumo de oxígeno del corazón y de la presión arterial sistólica (10). Estos signos los encontramos también cuando hay exceso en la actividad simpática; por esta razón se ha afirmado por muchos años, que el aumento en la circulación de las hormonas tiroideas, potencializa las acciones de las catecolaminas.

Brewster, Isaacs, Osgood y King (7) sugieren que los cambios metabólicos y cardiovasculares en la tirotoxicosis no son el resultado de las hormonas tiroideas *per se*, sino que son debidas a los efectos fisiológicos de la adrenalina y noradrenalina aumentados por las hormonas tiroideas. Sin embargo, los trabajos de Zaimis, Metaxas, Havard y Campbell (59) en 1965, han puesto en duda estas aseveraciones al encontrar que las grandes respuestas preşoras ocurren principalmente por la vasoconstricción periférica y no como resultado de la sensibilidad aumentada de los vasos a la adrenalina y noradrenalina.

A iguales conclusiones llegaron Margolius y Gaffney (32); Banfey y Varma (8);

Hess y Shanfels (18); Vander Schoot y Morán (55) experimentando todos ellos en animales, y Aoki, Wilson, Theilem, Lukensmeyer y Leaverton (3) en sujetos normales a los que se les inyectaba triyodotironina hasta producir la sintomatología del hipertiroidismo, no encontraron hipersensibilidad ni a la adrenalina ni a la isoprenalina.

En 1967 Buccino, Spann, Pool, Sonnenblick y Braunwald (10) estudiando los músculos papilares removidos de animales hipertiroideos llegaron a la conclusión de que no había hipersensibilidad a la noradrenalina y que los cambios observados en el índice cardiaco, la cifra de eyección sistólica y el grado de acortamiento de la fibra miocárdica, resultan en última instancia, de los efectos de la hormona tiroidea en las propiedades contráctiles intrínsecas del miocardio.

En 1968 Zaimis (12) llegó a la conclusión de que en los animales tratados con tiroxina, una alteración toma lugar en el corazón y en la membrana celular de los músculos esqueléticos, posiblemente como resultado de la inhibición del transporte activo.

Después de revisar la extensa literatura que existe sobre el hipertiroidismo, llegamos a la conclusión de que en última ins-

* Trabajo presentado en el XIV Congreso Mexicano de Anestesiología en la Ciudad de Chihuahua, Chih., Sept., 1969.

** Subjefe del Depto. de Anestesiología del Hospital General, S. S. A., México 7, D. F.

*** Cardiólogo de la Unidad de Terapéutica Quirúrgica del mismo hospital.

hipertiroidea que es capaz de ocasionar la muerte, en última instancia.

El Propranolol (Fig. 3) es clorhidrato de 1-isopropilamino-3-(1-naftiloxi)-propan-2-ol; es un naftil análogo al Pronetalol, diez veces más potente que aquél y con pocos efectos colaterales; no tiene acción carcinógena.

Soluble en agua y en etanol pero insoluble en disolventes no polares como éter, benceno o acetato de etilo. Es un sólido cristalino estable, incoloro y funde a 163—164°C.

bloqueo beta-adrenérgico puede juzgarse como una acción antiarrítmica, por la disminución en la automaticidad del sistema His-Purkinje. Hay una disminución en la descarga espontánea de las células automáticas, lo cual es atribuible a una reducción en la frecuencia de la fase 4 espontánea de repolarización.

No hay una depresión de la conducción atrioventricular, período refractario ventricular o excitabilidad del músculo auricular e ventricular.

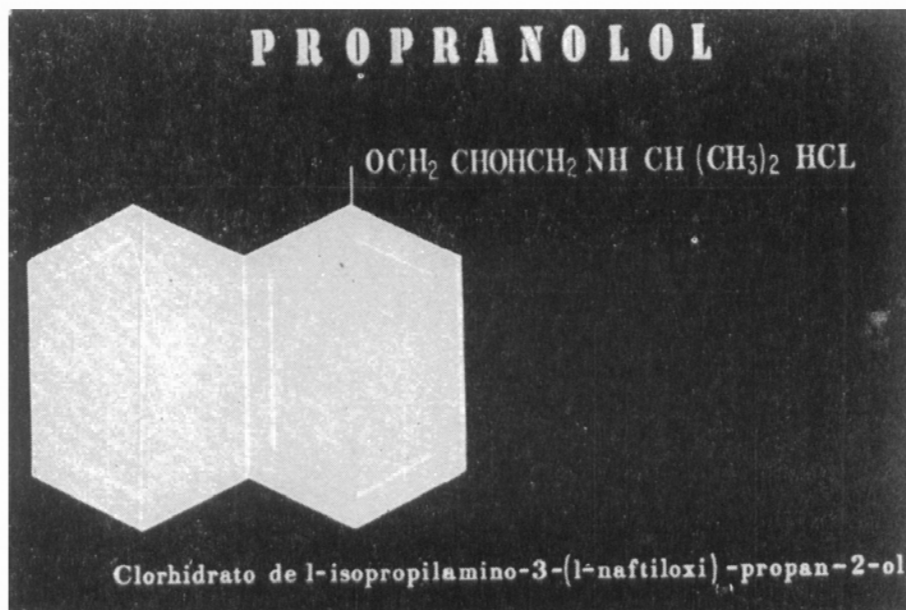


Fig. 3.—Bloqueador beta-adrenérgico.

Es un bloqueador específico de los receptores beta-adrenérgicos por lo que una de sus principales acciones farmacológicas es inhibir los efectos inotrópicos de las catecolaminas y la estimulación nerviosa sobre el corazón.

El Propranolol, ha sido extensamente estudiado, entre otros por Wallace, School, Sugimoto, Rozear y Alexander quienes investigando sus efectos electrofisiológicos concluyeron que un importante efecto del

MÉTODO

Se estudiaron 150 enfermos con tirotoxicosis a los cuales se les dio anestesia general para cirugía de tiroides (Fig. 4).

Con enfermedad de Basedow-Graves 102 casos (68%), con bocio tóxico multinodular 33 casos (22%) y con adenoma tóxico 15 casos (10%). El 96% (Fig. 5) fueron mujeres y las edades estuvieron comprendidas entre 16 y 62 años.

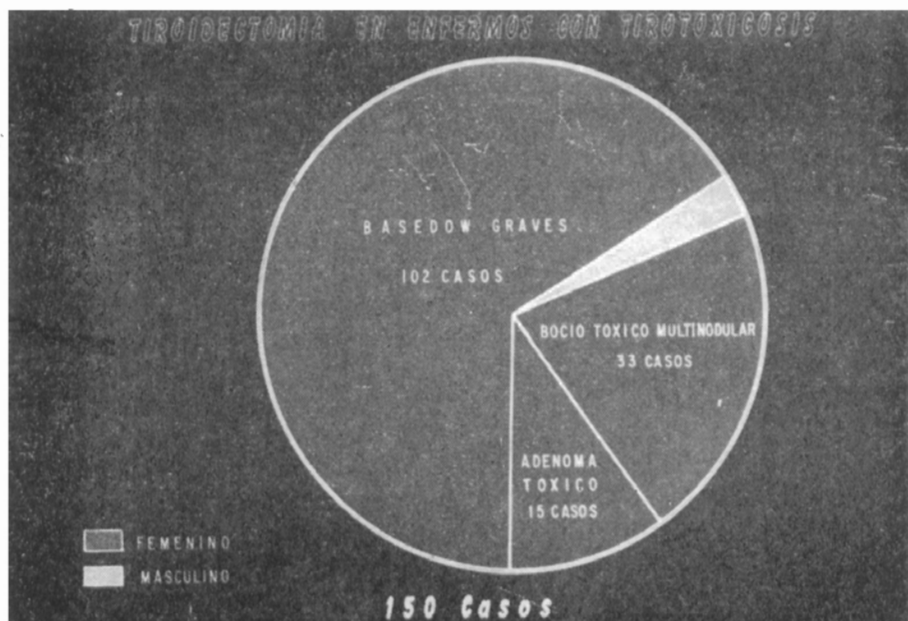


Fig. 4.—Diferenciación porcental de los enfermos operados de tiroidectomía.

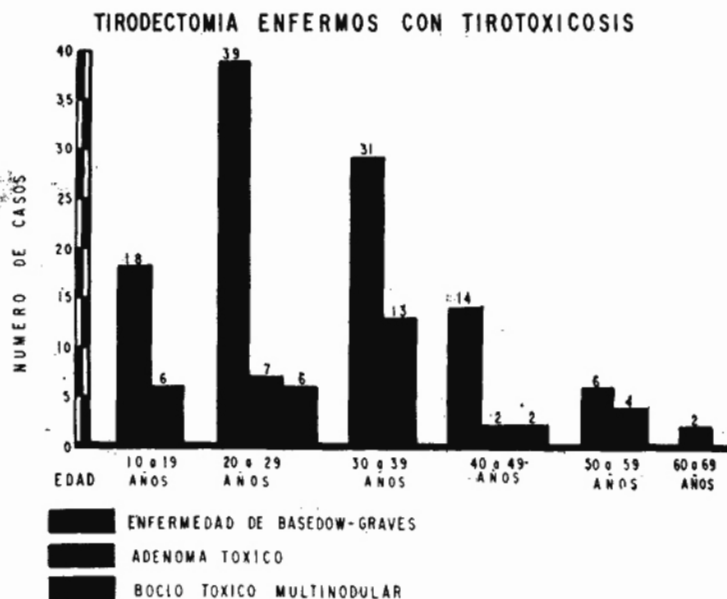


Fig. 5.—Edad de los enfermos con tirotoxicosis.

A todos los enfermos se les practicaron los exámenes de laboratorio preoperatorios de costumbre incluyendo: Electrocardio-

grama, dosificación del yodo orgánico ligado a las proteínas séricas y captación de yodo radiactivo. No se interfirió en el tra-

tamiento médico de la tirotoxicosis y únicamente se añadió a la prescripción el Propranolol en la forma siguiente: (Fig. 6).

En el pre y postoperatorio 37 casos (24.6%).

En el pre, trans y postoperatorio 3 casos (2%).

En el trans y postoperatorio 102 casos (68%) y únicamente en el postoperatorio 8 casos (5.3%).

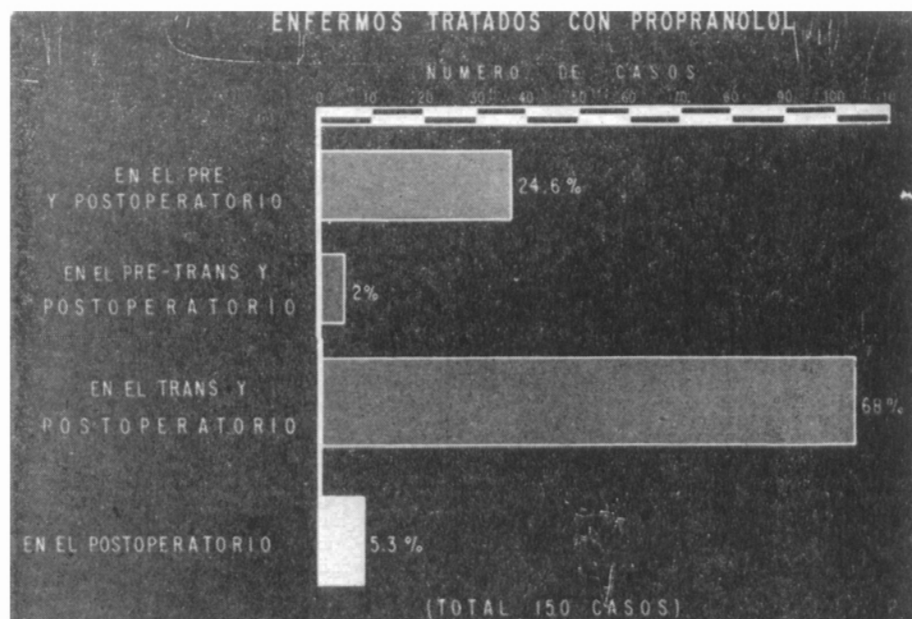


Fig. 6.—Porcentaje de los casos tratados con Propranolol y forma de administración.

La dosificación estuvo condicionada a la respuesta individual de los pacientes y fue en promedio de 5 a 10 mg. por vía endovenosa en el transoperatorio y de 40 mg. por vía bucal cada 6 a 8 horas en el pre y postoperatorio.

En la mayoría de los casos, el Propranolol se administró de 10 a 15 minutos antes de la inducción anestésica por vía intravenosa necesitándose dosis adicionales en el transoperatorio; el promedio total de este requerimiento fue de 5 a 10 mg.

RESULTADOS

Los enfermos a los que se les administró el fármaco en el preoperatorio (40 mg. cada 6 horas por cinco días de 40 mg. por vía oral 3 horas antes del principio de la anestesia)

bajaron su frecuencia en promedio (Fig. 7) de 140 a 80 por minuto y no ameritaron dosis adicionales en el transoperatorio, excepto tres de ellos calificados como extremadamente tóxicos.

Hubo 102 enfermos cuya frecuencia cardíaca en el preoperatorio oscilaba entre 120 a 130; en el transoperatorio bajaron su frecuencia con la administración I.V. del fármaco a 80 por minuto.

Referente al tipo (Fig. 8) de anestesia, al 75% se les administró ciclopropano y al 25% Fluothane. Se notó que una vez bloqueados los receptores Beta, no se presentaron con el ciclopropano los trastornos observados con este tipo de enfermos.

Con el Fluothane un ligero efecto hipotensor.

PROMEDIO EN LAS VARIACIONES DE LA FRECUENCIA CARDIACA DE LOS ENFERMOS HIPERTIROIDEOS EN LA CIRUGIA DE TIROIDES.

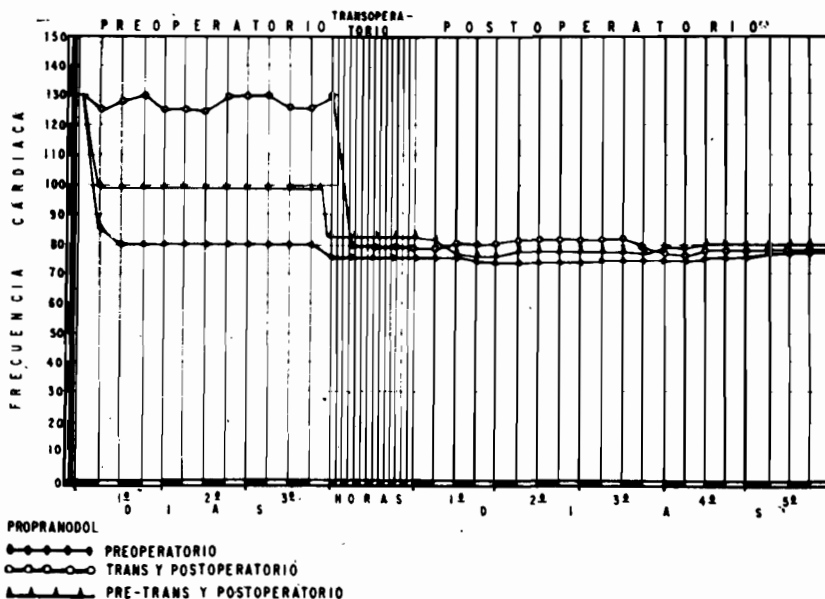


Fig. 7.—Promedio en las variaciones de la frecuencia cardiaca de los enfermos hipertiroideos en la cirugía de tiroides.

PROPRANOLOL Y SELECCION DEL ANESTESICO EN HIPERTIROIDEOS

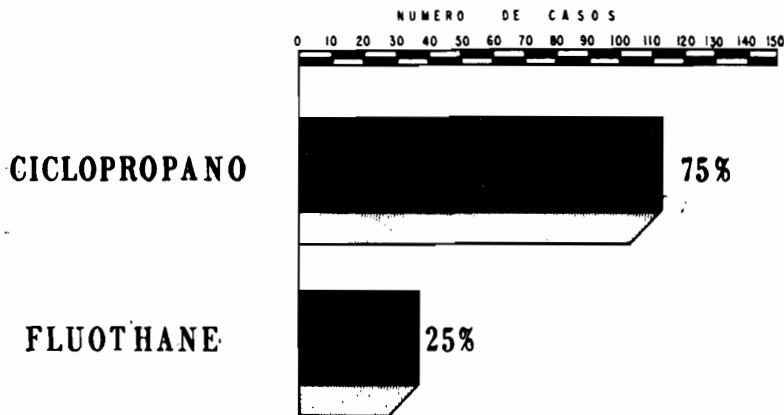


Fig. 8.—Número de casos a los que se les administró distinto tipo de anestésico.

En el control de nuestros pacientes en el postoperatorio, (Fig. 9) advertimos una disminución importante en la frecuencia car-

diaca promediando entre 70 y 80 pulsaciones por minuto en un 76.6% de los casos, sin que esto excluyera la posibilidad de una

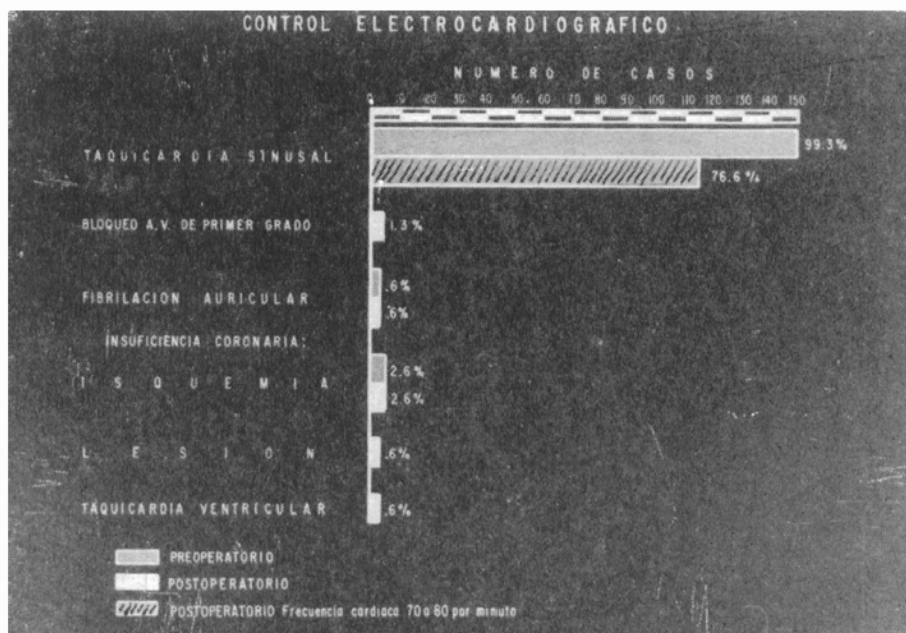


Fig. 9.—Control electrocardiográfico en el postoperatorio.

crisis hipertiroides. Se incluye un caso de fibrilación auricular, que no varió en la forma de arritmia y sólo disminuyó su frecuencia. Se presentó arritmia que llevó a la muerte a una paciente (extrasistolia con colgajos de taquicardia ventricular) a la que en el postoperatorio no se le administró el fármaco. En lo que respecta a trastornos de conducción, encontramos (.6%) 1.3% de bloqueos aurículoventriculares de primer grado que no existían en el preoperatorio.

A los pacientes que presentaron en el preoperatorio insuficiencia coronaria en grado de isquemia (2.6%), se les trató con tetranitrato de pentaeritrol de larga acción a la dosis normal y se les admitió, una vez controlados, para cirugía. El 2.6% que aparece en el postoperatorio en esta clasificación, no corresponde a los mismos casos preoperatorios y son al parecer consecuencia del manejo anestésico-quirúrgico. Se trataron tanto con el producto como con tetranitrato de pentaeritrol con excelentes resultados. Otro

de los casos .6% presentó zona amplia de lesión subendocárdica (Fig. 10) que por su forma de evolución probablemente llegó al infarto; la paciente se trató en forma similar a las anteriores y se dio de alta controlada.

La morbilidad en nuestra serie fue en cifras totales de 5.1% y la mortalidad de 1.3%; en ninguno de ambos casos se encuentra relación con el empleo del fármaco; y se puede aceptar como benéfico en los coronarios. Las muertes fueron causadas en un caso por crisis hipoparatiropiva y el otro por fibrilación ventricular.

No se encontraron casos de broncoespasmo ni de insuficiencia cardíaca con frecuencia baja, no obstante haberse buscado con particular interés.

COMENTARIO

Nuestra experiencia demuestra que el bloqueo de los receptores beta-adrenérgicos por el Propranolol, es de capital importancia

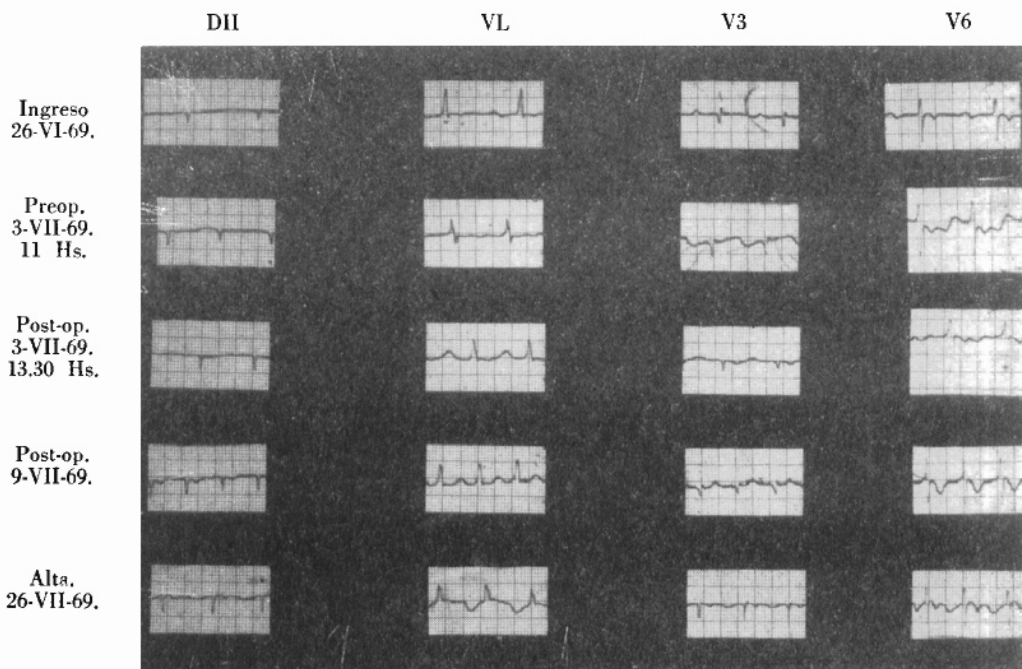


Fig. 10.—Zona amplia de lesión subendocárdica postoperatoria, que evolucionó a la curación con Propranolol.

en el enfermo hipertiroideo que se somete a cirugía y que los mejores resultados se obtienen cuando la droga se administra de 3 a 5 días antes de la intervención quirúrgica y se continúa el bloqueo por 5 días más después de haber extirpado la glándula (15).

Esto no excluye la posibilidad de que se presente la crisis hipertiroidea como lo demostró Canary y cols. en 1957 (53), pero se ha eliminado el factor más peligroso que es la taquicardia y que puede llevar al edema agudo del pulmón.

Los pacientes con insuficiencia coronaria de cualquier grado representan un problema especial (33, 35), mayor cuando se asocia a tirotoxicosis.

En la casuística presentada, aparece un enfermo coronario controlado antes de la cirugía y que en el postoperatorio presentó colgajos de taquicardia ventricular. A este

paciente por descuido, no se le había administrado Propranolol tal como en el resto de los pacientes, que lo iniciaban a su recuperación postoperatoria inmediata. Después de haberse hecho el diagnóstico de extrasistolia, se le administró un comprimido de 40 mg. por vía bucal tardíamente, pues el enfermo falleció a los 20 minutos.

Krasnow y Barbarosh controlan la taquicardia ventricular con 40 mg. de la droga por vía bucal. El uso de los bloqueadores beta-adrenérgicos o de cualquier agente antiarrítmico especialmente por vía intravenosa puede desencadenar arritmias peligrosas mortales, ya que la supresión severa de la conducción nodal A-V puede inducir o agravar el bloqueo A-V. El ritmo deprimido del marcapaso cardiaco normal o ectópico puede conducir a la supresión completa de la actividad del marcapaso con el fallo de los mecanismos de escape, asistolia y muerte. La proporción de reversiones de las extra-

sístoles ventriculares es más grande con Propranolol que con lidocaína (34).

El bloqueo A-V de primer grado aparecido en nuestra casuística, así como los casos de isquemia y de lesión, se pueden atribuir a las maniobras anestésico-quirúrgicas y pueden aparecer con mayor frecuencia en pacientes coronarios (35).

Los pacientes con alteración del riego coronario en el postoperatorio, se trataron además del tetranitrato de pentaeritrol de larga acción, con el Propranolol; ya que se conjuga con ambos un doble mecanismo terapéutico: vasodilatador y el propio del bloqueador que es inicialmente un fármaco que se emplea para el control de la insuficiencia coronaria.

El paciente tirotoxicósico de largo tiempo de evolución, puede tener daño miocárdico y a pesar de tener una frecuencia del pulso normal, hacer insuficiencia cardiaca que puede enmascararse y que debe buscarse intencionalmente.

RESUMEN

Se describen los efectos del bloqueo de los receptores beta-adrenérgicos con Propranolol en cirugía de 150 enfermos hipertiroideos. La droga se administró en el pre, trans y postoperatorio, observándose una disminución importante en la frecuencia cardiaca, con mejores resultados cuando el bloqueo se principiaba 3 a 5 días antes de la intervención quirúrgica y se continuaba en el trans y 5 días en el postoperatorio. Los hallazgos electrocardiográficos consistieron en: Bloqueo A-V de primer grado (1.3%):

Isquemia (2.6%) no atribuibles a la droga y que respondieron completamente al tratamiento con la misma. La mortalidad fue de dos casos en el postoperatorio: uno por crisis hipoparatiropiva y el otro por colgajos de taquicardia ventricular que lo llevaron a la fibrilación ventricular y el que el Propranolol se administró aparentemente demasiado tarde. La anestesia con ciclopropano (75%) y con Fluothane (25%), fue tranquila y libre de los trastornos característicos de este tipo de enfermos.

SUMMARY

The effects of the beta-adrenergic receptors blockade with Propranolol in the surgery of 150 hyperthyroid patients, are described. The drug was given pre, trans and postoperatively and an important diminution of the cardiac rate was seen. Best results were obtained when the block began three to five days before surgery and continued trans-operatively and five days after the operation. The E. K. G. findings were mainly, grade I A-V block (1.3%): ischemia (2.6%). They were not attributable to the drug and they disappeared completely with the treatment. There were 2 post-operative deaths, one caused by hypoparathyropive crisis and the second one caused by periods of ventricular tachicardia which resulted in fibrillation. We feel that in this case Propranolol was administered too late. The anesthesia with cyclopropane (75%) and fluothane (25%) was easy and without the characteristic troubles shown by this kind of patients.

REFERENCIAS

- 1.—Ahlquist.—*A study of the adrenotropic receptors*.—*Amer. J. Physiol.* 53: 586-600, 1948.
- 2.—Artusio, J. F.—*Halogenated anesthetics*.—1a. edición. F. A. Davis Company Philadelphia, p. 99, 1963.
- 3.—Aoki, V. S., Wilson, W. R., Theilen, E. O., Lukensmeyer, W. W. y Leaverton, P. E.—*Effects of Triiodothyronine (T3) on the hemodynamic responses to epinephrine in normal subjects*.—*Clin.*, 13: 398, 1965.

- 4.—Besterman, E. M. y Friedlander, D. H.—*Clinical experiences with Propranolol*.—Postgrad. M. J. 41: 526, 1965.
- 5.—Bath, J. C. J. L.—*Aplicación terapéutica del bloqueo beta-adrenérgico en arritmias cardíacas; Simposio sobre Inderal®*.—Pág. 55-6; Nov. 1965.
- 6.—Brick I., Glover W. E., Hutchinson K. J. y Roddie, I. C.—*Efectos del Propranolol sobre los deral®*.—Pág. 28, Nov. 1965.
- 7.—Brewster, N. R., Jr.; Isaacs, J. P., Osgood, P. F., y King, T. L.—*The hemodynamic and metabolic interrelationships in the activity of epinephrine norepinephrine and the thyroid hormones; Circulation*.—13: 1. 1956.
- 8.—Benfey, B. G., y Varma, D. R.—*Cardiac and vascular effects of sympathomimetic drugs after administration of triiodothyronine and reserpine*.—Brit. J. Pharmacol. 21: 174, 1963.
- 9.—Scazziga B. R. y Lemarchand Béraud T.—*Fi-siopatología del Tiroides; Documenta Geigy*.—Acta Clínica No. 5, 1966.
- 10.—Buccino, R. A.; Spann, J. F. Jr.; Pool, P. E.; Sonnenblick, E. H., y Braunwald, E.—*Influence of the thyroid state on the intrinsic contractile properties and energy stores of the myocardium*. J. Clin. Invest. 46: 1669, 1967.
- 11.—Dresel, P. E., Mac Cannell, K. L., y Nickerson, M.—*Cardiac arrhythmias induced by minimal doses of epinephrine in cyclopropane. Anesthetized dogs; Circulations*.—Res., 8: 948, 1960.
- 12.—Eleanor Zaimis, M.D.—*Vasopresor Drugs and Catecholaminas (8-Catecholamines and thyroid activity)*.—Anesthesiology Vol. 29, No. 4, Pág. 745-6, 1968.
- 13.—Edwin S. Munson, Joseph C. Hoffman, Cosmo A. DiFazio.—*The effects of acute Hypothyroidism and Hyperthyroidisms on cyclopropane requirement (MAC) in rats*.—Anesthesiology, Vol. 29, No. 6, Nov.-Dec. 1968.
- 14.—Goodman L. S. & Gilman A.—*The pharmacological basis of the therapeutics. Drugs inhibiting adrenergic nerves and structures innervated by them*.—3a. edición, Chapter 26, Pág. 546-65. 1965.
- 15.—Herrera B. Miguel y Mijangos L. David.—*Propranolol en el pre, trans y postoperatorio de hipertiroidismo*.—Rev. Med. Hosp. Gral., Vol. 31, No. 9, pág. 685-91, 1968.
- 16.—Harris, A. M.—*Tratamiento prolongado de arritmias cardíacas paroximales con Propranolol; Simposio sobre Inderal®*.—Pág. 58; Nov. 1965.
- 17.—Howitt G., Rowlands D. J.—*Propranolol en la hipertiroides. Simposio sobre Inderal®*.—Pág. 10-1, Nov. 1965.
- 18.—Mess M. E., and Shanfeld J.—*Cardiovascular and Metabolic interrelationships between thyroxine and the sympathetic nervous system*.—J. Pharmacol. Exp. Ther. 148: 290, 1965.
- 19.—Harold A. Harper.—*Manual de Química Fisiológica*.—2a. edición (Review of Physiological Chemistry; Los Altos, Cal.), Gerold M. Gradsky: La Química y funciones de las hormonas. Cap. 20: 430-42, 1969.
- 20.—Ibarra Ruiz, A., Muñoz Ferreira, G., Obieta M.D., Gutiérrez Martínez C., Huerta Sánchez L.—*Estudio y clasificación del enfermo tiroideo*.—Rev. Med. Hosp. Gral. Vol. XXVII. Pág. 773-8, 1964.
- 21.—Johnstone M. W.—*Beta-Receptor blockade during anaesthesia*.—3 Congressus Mundialis Anaesthesiologiae: Tomo III, 38, 46, Sep. 1964. São Paulo.
- 22.—Johnstone, M.—*Propranolol durante anestesia con Halothane*.—Brit. J. Anaesth. 38: 516, 1966.
- 23.—Johnstone, M.—*Beta-adrenergic blockade with Promethalol during anaesthesia*.—Brit. J. Anaesth. 36: 224-32, 1964.
- 24.—Johnstone, M.—*Propranolol anaesthesia*.—Amer. Cardiol. 18: 479, 1968.
- 25.—Usubiaga, J. E.—*Neuromuscular effects of beta-adrenergic blockers and their interaction with skeletal muscle relaxants*.—Anesthesiol. 29: 484-92, 1968.
- 26.—José, A. D.—*Efecto del bloqueo simpático y parasimpático combinado sobre el ritmo cardíaco y la función cardíaca en el hombre*.—Simposio sobre Inderal®.—Pág. 31, Nov. 1965.
- 27.—Kabela, E. y Méndez, R.—*Action of propranolol on the atrioventricular node and on its response to adrenaline and isoprenaline*.—Brit. J. Pharm. Chem. 26: 473, 1966.
- 28.—Lenti, G.—*Observaciones con microscopio electrónico en el miocardio de animales tratados con Propranolol; Simposio sobre Inderal®*.—Pág. 34, Nov. 1965.
- 29.—Laffont, A. y Durieux, F.—*Anesthesia des malades atteints d'affections thyroïdiennes*.—Encyclopedie Médico-Chirurgicale. Pág. 36-590, A. 10, 18, Rue Séguier, Paris, 1968.
- 30.—Morales, A., y Vaughan, W. E. M.—*El efecto en el músculo Cardíaco de los antagonistas de los beta-receptores en relación a su actividad como anestésicos locales*.—Brit. J. Pharmacol. 24: 332-8, 1965.
- 31.—Mc. Neill, I. C. G.—*Efecto del Propranolol sobre la función ventilatoria; Simposio sobre Inderal®*.—Pág. 64; Nov. 1965.
- 32.—Margolius, H. S. y Gaffney, T. E.—*The effects of injected norepinephrine and simpatetic nerve stimulation in hypothyroid dogs*.—J. Pharmacol Exp. Ther. 149-329, 1965.
- 33.—Mijangos, L. D.—*Vasodilatadores coronarios en cirugía*.—Rev. Med. Hosp. General, S.S.A. 28: 3:219-24, 1965.
- 34.—Krasnow, N. y Barbarosh, H.—*Clinical experiences with beta-adrenergic blocking agents*.—Anesthesiol. 29: 814-27, 1968.
- 35.—Parás, Ch. E. y Lorenzo, A. J.—*Estudio de 100 enfermos coronarios en el Postoperatorio*.—México-Médico; 18: 435, 1969.
- 36.—Prichard, B. N. C. y Gillam, P. M. S.—*Aplicación del Propranolol al tratamiento de la hipertensión*.—Méd. J. 11-725, 1964.
- 37.—Du Bois, R.—*Propranolol en el tratamiento ambulatorio*.—Schweiz. Med. Waschr. 98: 1142-48, 1968.
- 38.—Robillard y Cols.—*La inhibición de los recep-*

- tores beta-adrenérgicos en el tratamiento de la enfermedad de Basedow.—*Presse Med.* 75: 897, 1967.
- 39.—Rowlands, D. J., Howitt, G. y Markaman, P.—*El Propranolol en los trastornos del ritmo cardíaco.*—*Brit. Med. J.* 891: 1965.
 - 40.—Richards, F. A.—*El Propranolol en la hipertensión; Simposio sobre Inderal®.*—Pág. 43: Nov. 1965.
 - 41.—Katz, R. L. y Epstein, R. A.—*The interaction of anesthetic agents and adrenergic drugs to produce cardiac arrhythmias.*—*Anesthesiology*, 29: 763-84, 1968.
 - 42.—Ingbar, S. H. y Woeber, K. A.—*The Thyroid gland.*—Textbook of Endocrinology: Williams, W. B. Saunders: 4th. Edition, 105-286, 1968.
 - 43.—Shamroth, L.—*Efectos inmediatos de la aplicación intravenosa del Propranolol en diversas arritmias cardíacas; Simposio sobre Inderal®.*—53-4; Nov. 1965.
 - 44.—Sharma, P. L.—*Effect of Propranolol on catecholamine-induced arrhythmias during Nitrous oxide-Halothane anaesthesia in the dog.*—*Brit. J. Anaesth.* 38: 871, 1966.
 - 45.—Steck, J. P. P.—*Bloqueo beta-adrenérgico en arritmias cardíacas; Simposio sobre Inderal®.*—Pág. 52; Nov. 1965.
 - 46.—Epstein, S. E. y Braunwald, E.—*The effect of betaadrenergic blockade on Patterns of urinary sodium excretion (studies in normal subjects and in patients with heart disease).*—*Ann. Int. Med.* 65: 20, 1966.
 - 47.—Stephen, S. A.—*Efectos desfavorables del Propranolol; Simposio sobre Inderal®.*—Pág. 65: Nov. 1965.
 - 48.—Shanks, R. G.—*Farmacología del Bloqueo beta; Simposio sobre Inderal®.*—Pág. 25: Nov. 1965.
 - 49.—Sowton, E., y Hammer, J.—*Cambios hemodinámicos tras el bloqueo beta-adrenérgico; Simposio sobre Inderal®.*—Pág. 26, Nov. 1965.
 - 50.—Singer, D. H., Yeh, B. K., Seberlay, B. J., y Hoffman, B. F.—*Beta-blockade and the specialized conduction system of the heart.* *Circulation.*—30; (suppl. 3); 166, 1963.
 - 51.—Taylor, S. H.—*Efectos circulatorios del bloqueo simpático beta en reposo y en ejercicio en sujetos normales y pacientes hipertensos; Simposio sobre Inderal®.*—Pág. 32; Nov. 1965.
 - 52.—Turner, J. R. B.—*Propranolol en el tratamiento de taquicardias provocadas con digital y resistentes a ellas; Simposio sobre Inderal®.*—Pág. 32: Nov. 1965.
 - 53.—Turner, P.—*Effect of adrenergic receptor blockade on the tachycardia of thyrotoxicosis and anxiety state.*—*Lancet*; 1316-18, 1965.
 - 54.—Vanughan Williams, E. M.—*Modo de acción de antagonistas de receptores beta sobre el músculo cardíaco; Simposio sobre Inderal®.*—Pág. 52; Nov. 1965.
 - 55.—Vander Schoot, J. B. y Moran, N. C.—*An experimental evaluation of the reputed influence of thyroxine on the cardiovascular effects of catecholamines.*—*J. Pharmacol. Exp. Ther.* 149: 336, 1965.
 - 56.—Wolfson, S. y Gorlin, R.—*Estudios clínicos experimentales del bloqueo beta-adrenérgico; Simposio sobre Inderal®.*—Pág. 41; Nov. 1965.
 - 57.—Wylie, W. D. y Churchill Davidson, H. C.—*A Practice of Anaesthesia.*—2a. edición. Pág. 482-98: Inglaterra, 1966.
 - 58.—Wilson, W. R., Theilen, E. O. y Fletcher F. W.—*Pharmacodynamic effects of beta-adrenergic receptor blockade in patients with hyperthyroidism.*—*J. Clin. Invest.* 43: 1967, 1964.
 - 59.—Zaimis, E., Metaxas, N., Havarad, C. W. H. y Campbell, E. D. R.—*Cardiovascular and skeletal muscle. Changes in cats treated with thyroxine in research in muscular dystrophy.*—*Proc. Third Symposium Member of the Research Committee of the Muscular Dystrophy Group.* Eds. London Pitman Medical Publishing Co. Ltd.: 301, 1965.
 - 60.—Gopal, Das.—*Blockade Checks Thyroid Crisis.*—*Internist Observer*; 7: 6, 1969.