

COMBINACION DE FENTANYL Y ALFADOLONA/ALFAXALONA PARA MANTENIMIENTO ANESTESICO EN PACIENTE PEDIATRICO

*DR. CARLOS RODOLFO MORENO ALATORRE
 *DR. MARIO VIDAL PINEDA DIAZ
 *DR. FRANCISCO JAVIER MORALES ZEPEDA
 **DR. SERGIO AYALA SANDOVAL
 *DRA. MA. DEL PILAR GONZÁLEZ GUZMÁN

RESUMEN

En 1968 De Castro y Viars comprendieron con el término "anestesia analgésica potencializada" a las técnicas a base de morfínosímiles combinados con otros fármacos, cuyo objeto es potencializar sus efectos. En este trabajo se informan los resultados con un método en el que se usó fentanyl con alfadolona/alfaxalona en una muestra de 30 pacientes en edades pediátricas tomadas sin selección; con pesos mayores de 10 kilogramos y sin contraindicación para el uso de estos dos fármacos. Se usó como relajante muscular el bromuro de pancuronio y la ventilación se efectuó de manera controlada con mezcla gaseosa de oxígeno/óxido nítrico.

Se observó un decremento en las dosis de fentanyl por kilogramo de peso y por hora en comparación con muestras semejantes en las que se usó fentanyl solo.

Los efectos hemodinámicos indeseables de la alfadolona/alfaxalona disminuyeron posiblemente por influencia del fentanyl.

El efecto depresor respiratorio del fentanyl fue poco importante en esta combinación medicamentosa, ya que la mayoría de los pacientes recuperaron el automatismo respiratorio espontáneamente y poco tiempo después de interrumpida la administración de los fármacos.

SUMMARY

Back in 1968, De Castro and Viars, embraced with the expression "Potentialized Analgesic Anaesthesia" the techniques based on morphinosimils combined with other drugs, whose aim is to potentialize their effects. Hereby information is given about the results of a method in which fentanyl and alfadona-alfaxalona were used in a sample of 30 patients of pediatric ages without any selection, weighs above ten kilograms, and with no contraindications regarding the use of those two drugs. As a muscular relaxant pancuronium bromide was used and the ventilation effected by means of a gaseous mixture of nitrous oxide and oxygen.

A decreasing on the doses of fentanyl by kilogram of weigh and by hour was noticed in comparison with similar samples in which only fentanyl as used.

The undesirable haemodynamic effects of alphadolone-alfaxalone diminished, possibly because of the fentanyl influence.

The respiratory depressant effect of fentanyl was not very significant of this combination of drugs, inasmuch as most of the patients recovered the respiratory automatism spontaneously and shortly after the administration of drugs was discontinued.

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

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

INTRODUCCIÓN

ES frecuente en anestesiología combinar fármacos y en muchas ocasiones el objetivo de estas combinaciones es lograr el fenómeno denominado sinergismo, con el que se incrementan una o varias de las propiedades de las drogas combinadas.¹

El sinergismo del tipo de la adición es el resultado de la suma aritmética de las características farmacológicas.²

Potencialización es el término que explica el sinergismo en el que, como resultado de una interacción medicamentosa, se logra aumentar las propiedades de los fármacos combinados en proporción mayor a la que se esperaría por una simple suma.²

De Castro y Viars observaron este evento farmacológico cuando combinaron los morfínicos con drogas psicolépticas. Esta observación les permitió clasificar a las técnicas anestésicas en las que se usan morfínicos potenciados con psicoinhibitorios o psicolépticos, con el nombre de "anestesia analgésica potencializada".^{3, 4, 5}

Dentro de esta denominación, se encuentran las combinaciones medicamentosas útiles en anestesiología a base de morfinosímliles y neurolépticos, benzodicepinas, barbitúricos, etc.^{3 a 6} Los hipnóticos de origen esteroideo son drogas capaces de potenciar las propiedades de los analgésicos narcóticos, permitiendo disminuir significativamente la dosis total de morfinonímico durante el acto anestésico.^{4, 7, 8, 9}

Existen varios informes acerca del uso de la combinación del citrato de fentanyl y la alfadolona/alfaxalona, con objeto de proporcionar un estado anestésico útil para procedimientos quirúrgicos en pacientes adultos.^{10, 11}

En nuestro medio se atiende una población pediátrica, razón por la cual planeamos y efectuamos un análisis clínico del comportamiento del citrato de fentanyl combinado con la alfadolona/alfaxalona para mantenimiento anestésico en procedimientos quirúrgicos de mediana y larga duración en el paciente pediátrico.

La descripción de la muestra, del método, los resultados obtenidos y la confrontación de éstos, con los hallazgos de otros autores son el contenido de este trabajo.

MATERIAL Y MÉTODO

De la población que se atiende en las diferentes especialidades quirúrgicas del Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional del IMSS, se tomó una muestra sin selección, constituida por 30 pacientes; 14 de sexo mas-

culino y 16 del femenino, el peso corporal varió de 10 a 55 kilogramos con una media de 25.68 kilogramos; la edad estuvo comprendida entre dos años, cinco meses y 13 años, con una media de ocho años tres meses. Según la clasificación de la Sociedad Americana de Anestesiología, el riesgo anestésico se calificó de la manera siguiente: 15 pacientes grado I, 10 niños con grado II y cinco con grado III. Todos los pacientes se encontraban programados para cirugía.

Se hizo una valoración preoperatoria con fines anestésicos 24 horas antes del procedimiento quirúrgico, para evaluar el riesgo anestésico y se indicaron órdenes y medicación preanestésica. Esta última consistió en la administración, por vía intramuscular, de diacepam en dosis de 0.3 mg. por kilogramo de peso y 45 minutos antes de la inducción anestésica.

A todos los pacientes se les instaló: venoclisis, estetoscopio precordial o esofágico, baumanómetro, cardioscopio y termómetro. A continuación se evaluó el estado de la conciencia conforme con la escala anotada en el cuadro I.

CUADRO I.
ESTADO DE CONCIENCIA

I	Sin reacción a ningún estímulo.
II	Reacción a estímulos dolorosos exclusivamente.
III	Reacción a estímulos vertebrales y dolorosos.
IV	Consciente.

Una vez establecidas las constantes vitales mencionadas en etapa basal o preinductiva, se administró sulfato de atropina por vía endovenosa a razón de 0.01 mg. por kilogramo de peso.

La inducción se efectuó mediante la aplicación de alfadolona/alfaxalona en dosis de 0.06 ml. por kilogramo de peso y cinco microgramos de fentanyl por kilogramo; seguidos de bromuro de pancuronio 0.08 mg. por kilogramo de peso, con intervalos de 45 segundos entre cada droga.

Simultáneamente se ventiló a todos los pacientes con mascarilla facial conectada a un circuito semicerrado de parcial reinhalación con mezcla gaseosa de oxígeno al 40 por ciento y óxido nítrico al 60 por ciento. Todos los pacientes fueron intubados mediante laringoscopia directa.

Treinta segundos después de la intubación traqueal se registraron los datos por monitor y se investigó la existencia de fenómenos adversos atribuibles a los fármacos usados.

El mantenimiento anestésico se proporcionó mediante perfusión endovenosa de solución glucosada al cinco por ciento que contenía alfa-

axalona/alfadolona (en proporción de 50 ml. en 500 ml. de solución glucosada al cinco por ciento) a razón de 20 gotas (un mililitro) por minuto, más fentanyl en bolo cada 30 a 45 minutos; en caso necesario, una nueva dosis de bromuro de pancuronio a razón de 0.03 mg. por kilogramo de peso. La ventilación se controló con un circuito semicerrado de parcial reinhalación sin absorbedor de CO₂ y la mezcla gaseosa estuvo constituida en un 40 por ciento de oxígeno y 60 por ciento de óxido nitroso.

Durante el transanestésico se registraron las constantes vitales cada cinco minutos, mismas que se revisaron cinco minutos después de la extubación.

Aproximadamente 10 minutos antes de terminar la cirugía, se interrumpió la perfusión de alfaxalona/alfadolona y se suprimió del circuito anestésico el óxido nitroso para obtener una recuperación óptima. Todos los pacientes fueron valorados con respecto a su función respiratoria con objeto de indicar o no el uso de anticolinérgicos o de antimorfinicos o de ambos. Se registraron los datos clínicos mencionados al salir del quirófano y a su ingreso a la sala de recuperación, donde además se valoró el estado de conciencia.

Se midió el tiempo de recuperación de la función respiratoria y del estado de conciencia, a partir del momento en que se suprimió la infusión del alfaxalona/alfadolona y el óxido nitroso; esta cifra se expresó en minutos.

Todos los pacientes fueron vigilados estrechamente en sala de recuperación en tiempos que variaron de 30 a 120 minutos, respecto al estado de conciencia, estabilización de signos vitales, función respiratoria y detección de efectos indeseables atribuibles a los fármacos estudiados.

Se efectuó una visita postanestésica mediata para investigar posibles complicaciones relacionadas con la técnica usada.

Con objeto de simplificar el análisis estadístico de los datos obtenidos, decidimos representar el acto anestésico en los siguientes periodos:

Basal: Corresponde a la llegada a quirófano hasta antes de la inducción anestésica.

Inductivo: Corresponde a los cinco minutos posteriores a la administración de los fármacos inductores.

Transanestésico: Corresponde al momento después del periodo inductivo hasta la extubación.

Postanestésico: Corresponde al tiempo entre los 60 y 300 segundos después de la extubación.

RESULTADOS

La distribución de los pacientes por especialidades quirúrgicas se anota en el cuadro II.

Los consumos de las drogas usadas en esta combinación, se consideraron resultados importantes. Respecto al citrato de fentanyl, la dosis promedio por kilogramo de peso fue de 7.1442 ± 3.02832 microgramos por hora, con una probabilidad menor de 0.01. En el cuadro III se encuentra este dato.

CUADRO II. NUMERO DE CASOS POR ESPECIALIDAD QUIRURGICA

Especialidad	Casos
Oftalmología	9
Otorrinolaringología	4
Ortopedia	1
Cirugía general	11
Cirugía reconstructiva	1
Bucodentomaxilar	1
Urología	3

CUADRO III. CONSUMO DE CITRATO DE FENTANYL (ANÁLISIS ESTADÍSTICO)

Promedio	Desviación estándar	Error estándar	Prob.	Valor estadístico
7.1442003	± 3.0283279	± 2.977428	$P < 0.01$	SI

En lo que toca al consumo de alfadolona/alfaxalona, encontramos que el promedio aritmético fue de 0.2447042 ± 0.1495051 mililitros por kilogramo de peso y por hora (cuadro IV).

Algunos datos de los signos vitales se analizaron estadísticamente y se encontró lo siguiente:

CUADRO IV. CONSUMO DE ALFADOLONA/ALFAXOLONA (Análisis estadístico)

Promedio	Desviación estándar	Error estándar	Prob.	Valor estadístico
0.2447042	± 0.1495051	± 0.1469921	$P < 0.01$	SI

La frecuencia cardiaca se estudió en los cuatro periodos representativos del acto anestésico referidos en el método; en el cuadro V y la figura 1 se detallan los hallazgos.

Destaca el decremento del número de latidos cardiacos por minutos por la influencia de esta combinación; durante el transcurso del acto anestésico esta disminución respecto a la basal fue de 3.46 latidos en promedio por minu-

CUADRO V. ANALISIS ESTADISTICO DE LA FRECUENCIA CARDIACA

Periodo	Prom. a	D.S.	E.S.	Probabilidad	Signif. estad.
Basal	101.068	± 19.338133	± 19.013099	$P = 1$	No
Inducción	103.4	± 18.725972	± 18.411228	$P = 0.03$	Si
Trans-anestésico	97.6	± 17.66399	± 17.367015	$P = 0.03$	Si
Post-anestésico	87.66	± 14.768123	± 14.519902	$P = 5$	No

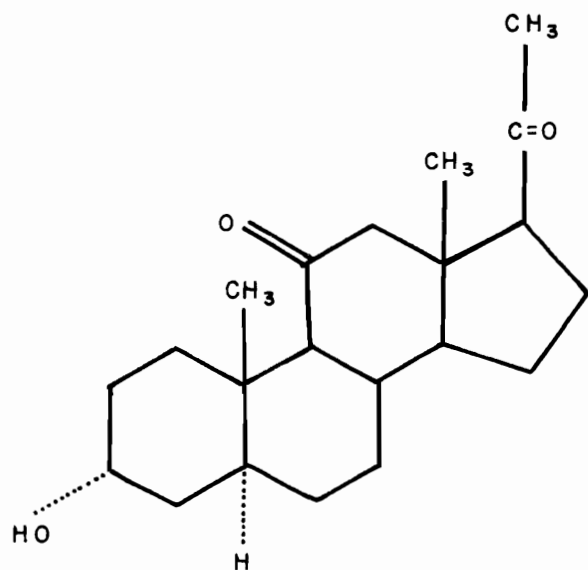
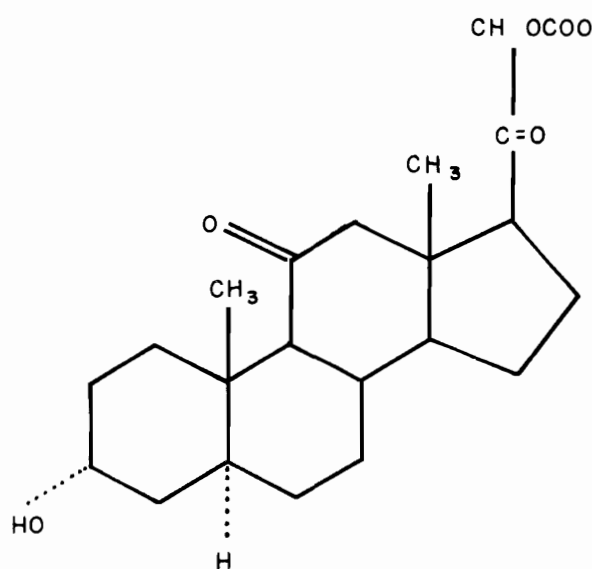
ALFAXALONA**ACETATO DE ALFADOLONA**

Figura 1.

to (3.4 por ciento) y en el postanestésico disminuyó en 13.4 latidos por minuto (13.2 por ciento) en relación con la basal.

La tensión arterial que se representa en el cuadro VI y en la figura 2, tiene una moderada tendencia a disminuir, tanto en su cifra sistólica como en la diastólica. Obsérvese que los promedios muestran poca diferencia: sistólica 110.8 (basal), 104.4 (inductivo), 108.4 (transanestésico), 106.4 (postanestésico) mm. de mercurio y la diastólica 63.6 (basal), 59.8 (inductiva), 61.6 (transanestésica), 65.2 (postanestésica) mm. de mercurio.

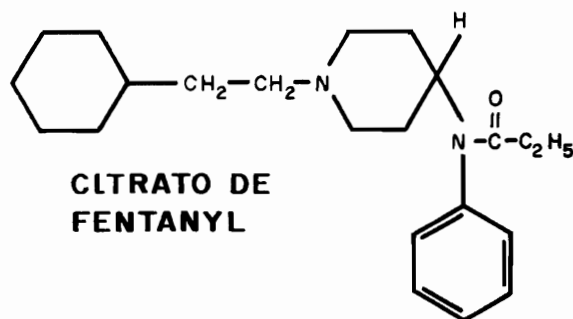


Figura 2.

Considerando que el fentanyl es un fármaco depresor del centro respiratorio, se vigiló el restablecimiento del automatismo respiratorio y se encontró que el tiempo promedio fue de 9.06 ± 4.75 minutos con una probabilidad de 0.06.

El concepto recuperación no sólo implica la estabilización de los signos vitales y la aparición del automatismo respiratorio suficiente, sino que involucra también el estado de la conciencia; por esta razón se midió el tiempo usado por nuestros pacientes para restablecer un estado vigil o subvigil, el tiempo promedio fue de 18.83 ± 6.75 con una probabilidad menor de 0.03 y se encuentra representado en la figura 3.

Los resultados de la evaluación del estado de conciencia basal y postanestésico, tuvieron un promedio aritmético de 3.8 ± 0.4 (basal) y 2.7 ± 0.59 (postanestésico) ambos con proba-

CUADRO VI. ANALISIS ESTADISTICO DE LA TENSION ARTERIAL

Periodo	Presión	P.A.	D.S.	E.S.	Prob.	Signif.
Basal	Sistólica	110.8	± 17.30096	± 16.951412	$P < 0.03$	Si
	Diastólica	63.6	± 10.31	± 10.103543	$P < 0.03$	Si
Inductivo	Sistólica	104.4	± 15.011995	± 14.708691	$P < 0.001$	Si
	Diastólica	59.8	± 9.7339611	± 9.5372952	$P < 0.1$	No
Trans-anestésico	Sistólica	108.4	± 12.393815	± 12.143408	$P < 0.001$	Si
	Diastólica	61.6	± 8.1291655	± 7.9649231	$P < 0.08$	No
Post-anestésico	Sistólica	106.4	± 12.869537	± 12.611106	$P < 0.04$	Si
	Diastólica	65.2	± 9.5173525	± 9.325063	$P < 0.04$	Si

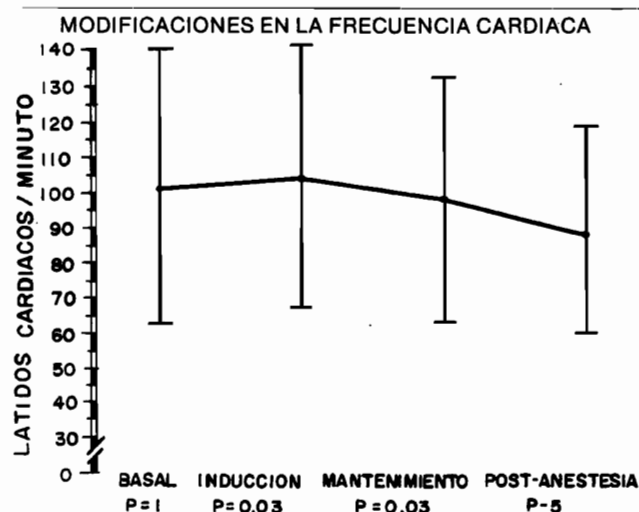


Figura 3.

bilidades estadísticas menores de 0.01 y significado estadístico grande. Obsérvese que existe un grado de diferencia entre ambos periodos, siendo el estado vigil el predominante en el basal (sólo por la influencia de la medicación pre-anestésica) y el estado subvigil en el postanestésico inmediato (cuadro VII y figura 4).

TIEMPO DE LA RECUPERACION DEL AUTOMATISMO DE LA RESPIRACION

30	
25	
20	18.59
15	
10	9.06
5	
0	0.4591

Promedio	D.S.	E.S.	Prob.	Valor Estadístico
9.06666666	± 4.7628833	± 4.6828292	$P < 0.06$	No

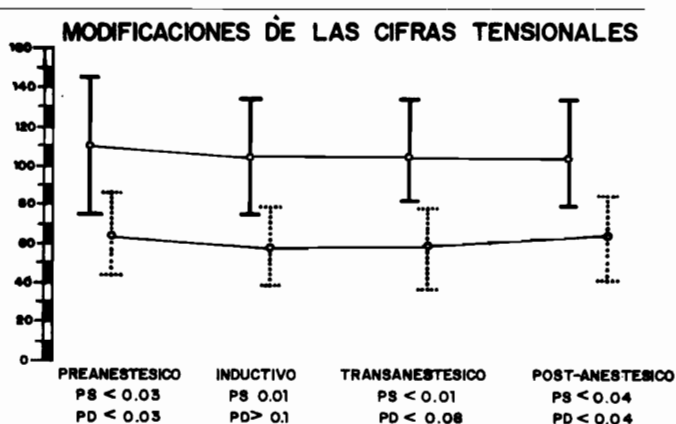


Figura 4.

MODIFICACIONES DEL ESTADO DE CONCIENCIA

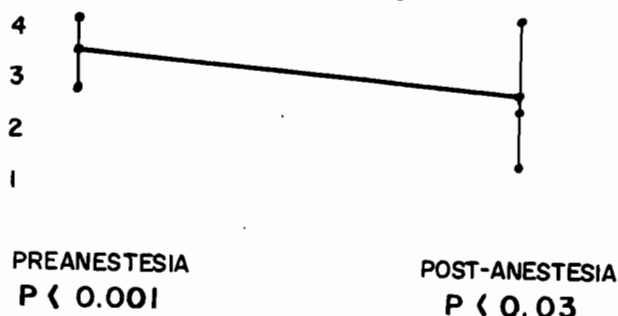


Figura 5.

CUADRO VIII. TIEMPO DE LA RECUPERACION DE LA CONCIENCIA

35	
30	
25	
20	32.34
15	
10	18.8333
5	5.325709
0	

Promedio	A.S.	E.S.	Prob.	Valor estadístico
18.8333	± 6.7538124	± 6.64022948	$P < 0.03$	Si*

CUADRO IX. ANALISIS ESTADISTICO DEL ESTADO DE CONCIENCIA

	Promedio	D.S.	E.S.	Prob.	Sig. est.
Periodo	3.8	± 0.406838	± 0.4	$P < 0.001$	Si
Post-anestésico inmediato	2.7	± 0.5859464	$P < 0.03$	Si	

Uno de los pacientes requirió la administración de clorhidrato de naloxona a razón de cuatro microgramos por kilogramo de peso por vía endovenosa, misma dosis que se repitió por vía intramuscular porque apareció depresión respiratoria grave durante el postoperatorio y significó el tres por ciento de la muestra. Así mismo, durante la inducción uno de los pacientes (tres por ciento), tuvo erupción cutánea en tórax, que desapareció espontáneamente.

COMENTARIOS

La combinación de fentanyl con alfadolona /alfaxalona, nos permite observar dos fenómenos farmacológicos: el primero, es la potencialización de los efectos hipnótico y analgésico; el segundo, es la interferencia, que se hace patente en las constantes vitales.

Analizando primero el fenómeno farmacológico denominado potencialización, encontramos los siguientes datos que nos permiten afirmar su presencia en la combinación fentanyl-alfaxalona: el promedio aritmético de la dosis usada de citrato de fentanyl es de aproximadamente siete microgramos por kilogramo de peso y por hora, lo que en comparación con otras muestras de pacientes pediátricos en quienes se usó éste como único agente de mantenimiento anestésico^{12, 13} en los que se informa una dosis mayor en tres y cinco microgramos por kilogramo de peso por hora respectivamente, lo anterior argumenta en favor de una acción potencializadora de la alfadolona/alfaxalona.

Por otra parte, la disminución de la dosis total de fentanyl, nos permite al fin del acto anestésico una recuperación con menores probabilidades de depresión respiratoria y, consecuentemente, disminuye la posibilidad del uso de antimorfinicos.

Respecto al fenómeno de interferencia farmacológica, podemos anotar las siguientes observaciones para fundamentarlo: los efectos indeseables en el aparato cardiovascular que caracterizan al hipnótico esteroide (taquicardia e hipotensión), son interferidos y en ocasiones antagonizados por el citrato de fentanyl. La alfadolona/alfaxalona es taquicardizante e inotrópico negativo y el fentanyl es bradicardizante

(por acción vagal), hipometabolizante y protector del miocardio;^{4, 7, 14} la expresión clínica de lo anterior se confirma por la observación de los datos de la frecuencia cardiaca entre la etapa basal e inductiva en las que la diferencia es menor de dos latidos por minuto y que disminuye aún más durante el transanestésico (3.4 por ciento) y postanestésico (13.4 por ciento), razón por la que corroboramos la conducta protectora del miocardio con disminución del metabolismo del citrato de fentanyl. No hubo la hipotensión arterial que se informa cuando se usa exclusivamente alfadolona/alfaxalona y puede explicarse mediante un efecto interferente del citrato de fentanyl.

Consideramos conveniente profundizar respecto al efecto protector del citrato de fentanyl; los trabajos de Sutherland permiten conocer que en la membrana celular se encuentra una enzima común a todas las células, denominada adenil-ciclase y que es responsable de la producción de AMP cíclico; Sutherland califica a este nucleótido como un segundo mensajero responsable de una gran variedad de funciones celulares. Cualquier factor que aumente la actividad de la adenil-ciclase implica un estado de hipermetabolismo y consecuentemente un aumento de los requerimientos energéticos celulares; de la misma manera, todo aquello que la inhiba ocasionará lo opuesto, disminuyendo el requerimiento energético. Esta última situación, cuando se establece a nivel de miocardio, le permite un ahorro energético y, por tanto, protección, lo que es una característica del fentanyl.^{4, 5}

Por otra parte, el sistema nervioso autónomo o vegetativo es protegido por el fentanyl mediante su influencia inhibitoria de la adenil-ciclase de las neuronas e indirectamente los aparatos y sistemas que éste controla (protección neurovegetativa); lo anterior se logra al efectuar la interacción del citrato de fentanyl con el receptor morfinico que está relacionado íntimamente con la adenil-ciclase, ocasionando su inhibición y el consecuente estado de hipometabolismo con protección neurovegetativa, este efecto predomina sobre las características indeseables de la alfadolona/alfaxalona.^{4, 5}

De Castro y Viars previeron el uso de antimorfinicos al término de una anestesia analgésica pura o potencializada y en tal caso la denominaron secuencial.⁴

Cuando se tiene experiencia en el uso de analgésicos centrales combinados, con relajantes musculares y con drogas potencializadoras, la dosis total del morfínosímil se reduce y, con ello, se disminuye el uso de antimorfinicos. La biodegradación y excreción en estas condiciones, tiene una menor cantidad de fentanyl que inactivar y excretar. Los receptores en estas condiciones se encuentran en su mayoría desocupados, permitiendo una analgesia residual sin depresión respiratoria, situación que evidentemente no sucedió en uno de los casos, el que requirió el uso de naloxona.^{4,5} En nuestra muestra, 29 pacientes restituyeron la función ventilatoria en un promedio de 9.06 minutos después de suprimir la perfusión de alfadolona/alfaxalona y excluir el óxido nítrico, lo que nos hace sospechar que la cantidad de receptores ocupados por la alfadolona fue mínima.

En el caso en el que fue necesario revertir con clorhidrato de naloxona, se observó un estado de excitación que no pudimos diferenciar entre una reversión rápida o excedida en dosis y un defecto propio de la técnica usada. Nos queda la duda si esta excitación hubiera aparecido con una reversión lenta y cuidadosa o con el empleo de un antagonista agonista (lactato de pentazocina) que no se caracteriza por producir agitación. La otra posibilidad vigente en este caso es el uso de ventilación mecánica postanestésica hasta la total degradación de los fármacos.¹⁵

Durante la inducción, uno de los pacientes tuvo erupción cutánea en tórax, que no requirió tratamiento, ya que desapareció durante el

transanestésico de manera espontánea; esta reacción se encuentra descrita cuando se usa alfadolona y se ha atribuido a su agente solubilizante.^{15 a 20}

Los resultados obtenidos en este trabajo, en su mayoría tienen una probabilidad menor de 0.05, que les confiere valor estadístico, permitiéndonos expresar que en otra muestra semejante y con el método descrito, se obtendrán resultados parecidos a los que se informan en este trabajo, con margen de error que se detalla en el error estándar.

Siempre se consideró que las técnicas endovenosas, en las que se usaban morfínosímiles implican, desde el punto de vista de la función respiratoria y la conciencia, una recuperación muy prolongada. En la actualidad se dispone de los antimorfinicos, que permiten una recuperación anestésica corta pero no exenta de riesgos.

La alfadolona/alfaxalona es un potenciador del fentanyl, que permite disminuir la dosis total de este último, con una recuperación anestésica en poco tiempo y sin usar antimorfinicos.

Esta comunicación informa otra posibilidad de tratamiento anestésico, exento de contaminación ambiental, con razonable margen de seguridad, basado en las características farmacológicas de las drogas usadas y sin una prolongada estancia en la sala de recuperación, que en la mayoría de los casos no es deseable ni costeable.

Estamos conscientes que este método no es original de nuestra experiencia; sin embargo lo usamos, valoramos e informamos en el paciente pediátrico, dejando al análisis de otros anestesiólogos sus posibilidades y alcances en la práctica cotidiana.

REFERENCIAS

- JENRINS, L.C.; BRADES, H.B.: *Potential hazards of psychoactive drugs in association with anesthesia*. Can. Anaesth. Soc. J. 12:121, 1965.
- MAC GREGOR, A.G.: *Review of points at which drugs can interact*. Proc. R. Soc. Med. 58:943, 1965.
- SHEPHERD, M.: *Psychotropic drugs. Interaction between centrally acting drugs in man: Some general considerations*. Proc. R. Soc. Med. 58:964, 1965.
- NALDA, F.M.A.: *De la neuroleptoanalgesia a la anestesia analgésica*. Segunda edición. Editorial Salvat. Barcelona, 1980. Pág. 115.
- DE CASTRO, J.: *Nouveaux morphiniques, morphinoides, potentialisateurs e antidotes des morphiniques*. Editions Academia, S.A. Bruxelles. 1975. Pág. 397.
- NALDA, F.M.A.; DE CASTRO, J.: *Los antimorfinicos y la anestesia analgésica secuencial*. Gráficas Ortega, S.A. México, D.F. 1976. Pág. 173.
- SEAR, J.W.; PRYS, R.: *Concentrations of alphaxalone during continuous infusion of althesin*. J. Anesth. 51: 861, 1979.
- SAADY, A.: *Althesin for neuroanaesthesia*. Anaesth. Intens. Care. 7:158, 1979.
- CAMBELL, D.; MILLER, D.C.: *Althesin studies of interaction with anaesthetic agent*. Postgraduate medical Journal. June supplement. British Journal of anaesthesia. 43: 947, 1971.
- DU CAILAR, J.: *The effects in man of infusion of althesin with particular regard to the cardiovascular system*. Postgraduate Medical Journal. June supplement. British J. OF Anaesthesia. 43:72, 1971.
- MORRISON, J.D.: *Pharmacology of drugs used in neuroleptoanesthesia in intravenous anaesthetics*. Edited by R.S.J. Clarke, International Anaesthesiology Clinics. 7: 1, 1969.
- GARCÍA, L.F.; MORENO, A.C.R.; GONZÁLEZ, C.A.: *Fentanyl como único agente de mantenimiento anestésico en pediatría*. Rev. Mex. Anest. Ep. II, 1:10, 1978.
- MORENO, A.C.R. ET AL: *Estudio comparativo del antagonismo competitivo de la naloxona y la pentazocina revertiendo al fentanyl*. Anestesiología. 7:316, 1979.

14. KLASKIN, G.: *Introducción: Mecanisms of toxic and drug induced hepatic injury, toxicity of anesthetics*. Edited B.R. Fink. Chicago, 1968. Pág. 517.
15. AUSTIN, T.R.; ANDERSON, J.: *Bronchospasm following althesin anaesthesia*. British Medical. J. 11:661, 1973.
16. AVERY, A.F.; EVANS, A.: *Reactions to althesin*. British J. Anaesthesia. 45:301, 1973.
17. DUNDEE, J.W.; ASSEM, E.S.K.; GASTON, J.M.: *Ranger sensitivity to intravenous anaesthetics: reports of three cases*. British J. Anaesthesia. 46:63, 1974.
18. HORTON, J.N.: *Adverse reaction to althesin*. Anaesthesia. 28:182, 1973.
19. VENEZIS, P.: *Death after althesin*. Practitioner. 222:249, 1979.
20. WATKINS, J.R.; ALLEN, L.: *The possible role of immunoglobulin IgD in the anaphylactoid response to althesin*. Br.J. Anaest. 51:63, 1979.