

ETOMIDATO COMBINADO CON CITRATO DE FENTANYL PARA MANTENIMIENTO ANESTESICO EN NIÑOS

*DR. SERGIO AYALA SANDOVAL
 **DR. CARLOS RODOLFO MORENO ALATORRE
 **DR. MARIO VIDAL PINEDA DÍAZ
 **DR. JOSÉ G. SILVA HERNÁNDEZ

RESUMEN

Se efectuó un estudio con objeto de analizar clínicamente el efecto de la combinación farmacológica etomidato/fentanyl usada para mantenimiento anestésico en pacientes en edades pediátricas. El estudio se efectuó en 32 niños cuyas intervenciones quirúrgicas variaron en duración, de mucho a poco tiempo y en quienes se controlaron y anotaron las dosis que fueron necesarias en cada uno, así como la repercusión hemodinámica.

Los resultados finales fueron satisfactorios; se comentan en comparación con los de otros autores que han hecho comunicaciones al respecto.

SUMMARY

A therapeutic trial was performed to analyze the behavior of the pharmacologic association fentanyl-etomidate for anesthetic management in children.

There were 32 patients in pediatric ages that were managed during a large and short time of surgery.

The results show the average dose that spend of fentanyl-etomidate and the hemodynamic repercussion.

Finally we present a discussion considering some authors in the literature as representative of the scientific papers of this asey.

INTRODUCCION

EN 1971, Janssen publicó la síntesis de un nuevo fármaco hipnótico al cual denominó etomidato¹ y lo describió como un agente anestésico endovenoso, cuya principal característica es la hipnosis. Kettler y Sonntag² encontraron que el etomidato tiene mínima repercusión cardiovascular y poca influencia en la función respiratoria; estas particularidades fueron confirmadas por Morgan en 1977³ y Kay en 1976,⁴

refiriendo que este fármaco tiene un efecto hiptónico de poca duración, que cuando es administrado en varias ocasiones durante poco tiempo, no se acumula. Van Hamme⁵ en 1978 informó que la biodegradación del etomidato se efectúa rápidamente en el hígado.

Por las observaciones anteriores, pronto se pensó que este medicamento podía ser usado durante la inducción anestésica, teniendo a favor el efecto hipnótico, la poca repercusión hemodinámica, la no depresión respiratoria y la

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

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

pronta recuperación (debido a su rápido metabolismo y no acumulación en el organismo).^{6 a 9} Sin embargo, desde las primeras experiencias en seres humanos se encontró un efecto indeseable, consistente en su potencialidad para lesionar el endotelio venoso, manifestada por dolor durante su administración.¹⁰ A este efecto indeseable se agregó la presencia de movimientos anormales cuando se administra sin diluir y rápidamente".

Los efectos secundarios a los que nos hemos referido, representaron un gran inconveniente para que el uso de este medicamento se generalizara, a pesar de las ventajas que se le reconocieron.

Numerosos autores empezaron a combinarlo con citrato de fentanyl, encontrando que se amortiguaban o anulaban los efectos indeseables a los que nos hemos referido.^{11 a 17}

Para las técnicas anestésicas en las que se usan dosis grandes de morfínicos que son susceptibles de ser potencializados por algunos fármacos anestésicos, pronto el etomidato, como fármaco hipnótico de reconocida estabilidad cardiovascular y respiratoria, ocupó un lugar entre los potencializadores en estas técnicas.^{16, 17}

Así se popularizó rápidamente el método en el que se usó la combinación medicamentosa etomidato-fentanyl perfundiendo el hipnótico y administrando fraccionalmente o en perfusión el analgésico morfínico. Esta técnica podía ser complementada con la administración de óxido nítrico y oxígeno o algún tipo de relajante muscular, siempre y cuando el paciente estuviera intubado y controlada su ventilación.

Como antecedente científico de este trabajo de investigación, debemos mencionar a Kay, que en 1976⁶ comunicó un estudio comparativo para el que usó en un primer grupo una infusión de etomidato combinado con fentanyl y un segundo grupo en el que usó lidocaína, etomidato y halothano al 0.2 por ciento, para cirugía de mediana duración en una muestra compuesta por pacientes pediátricos.

Motivado por las comunicaciones anteriores, decidimos efectuar un estudio clínico, que hiciera el análisis de la acción de la combinación medicamentosa etomidato-fentanyl, en una muestra compuesta por pacientes pediátricos sometidos a un acto anestésico quirúrgico.

MATERIAL Y METODO

De la población que se atiende en las especialidades quirúrgicas del Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional del Instituto Mexicano del Seguro Social, se tomó una muestra sin selección constituida por 32 pacientes; 19

de sexo masculino y 13 del femenino; el peso corporal varió entre nueve y 56.5 kilogramos con un promedio aritmético de 26.18 kilogramos; la edad estuvo comprendida entre un año dos meses y 17 años. Según la clasificación de la ASA, el riesgo anestésico se calificó de la manera siguiente: 22 pacientes grado I, nueve pacientes grado II y un paciente grado III. Todos los pacientes fueron para cirugía programada.

Se hizo una evaluación preoperatoria con fines anestésicos la tarde anterior al procedimiento anestésico quirúrgico, para evaluar el riesgo anestésico e indicar órdenes y medicación preanestésica; esta última consistió en la administración de diazepam a razón de 0.3 miligramos por kilogramo de peso y por vía intramuscular 45 minutos antes de la inducción anestésica, nunca se sobrepasaron 10 miligramos como dosis total y los pacientes de menos de 10 kilogramos de peso no fueron medicados.

A todos los pacientes se les instaló venoclisis, estetoscopio precordial o esofágico, baumanómetro, cardioscopio y termómetro.

Establecidas las constantes vitales, en la etapa basal o preinductiva, se administró sulfato de atropina por vía endovenosa a razón de 0.01 miligramos por kilogramo de peso y sin sobrepasar 0.5 miligramos como dosis total.

La inducción anestésica se efectuó mediante la aplicación de citrato de fentanyl a razón de tres microgramos por kilogramo de peso, seguidos de etomidato a razón de 0.3 miligramos por kilogramo de peso, la relajación muscular fue proporcionada por bromuro de pancuronio en dosis de 60 microgramos por kilogramo de peso.

Al presentarse al hipnosis se efectuó ventilación con mascarilla facial inicialmente asistida y cuando el efecto relajante apareció la ventilación se controló manualmente; la mezcla gaseosa en el circuito anestésico fue de oxígeno al 100 por ciento durante la inducción. A continuación y mediante laringoscopia directa, se hizo la intubación de la tráquea y se conectó a un circuito semicerrado de reinhación parcial sin absorbedor de bióxido de carbono (sistema Bain) con una mezcla gaseosa de oxígeno al 40 por ciento y óxido nítrico al 60 por ciento; la ventilación transanestésica se controló manualmente.

El mantenimiento anestésico se proporcionó mediante la administración de la combinación medicamentosa motivo del estudio. El etomidato se perfundió en dosis reacción, de la siguiente manera: se preparó en solución Hartmann más 100 miligramos etomidato, haciendo en total un volumen de 100 mililitros (dos ampollas de 10 mililitros de etomiato eran diluidas en 80 mililitros de solución Hartmann), esta

solución se perfundía con gotero estándar y era regulada según la reacción clínica del paciente (hipnosis, frecuencia cardíaca, tensión arterial, automatismo respiratorio, etc.); por otra parte el citrato de fentanyl era administrado por vía endovenosa a razón de dos microgramos por kilogramo de peso en dosis reacción en intervalos que estuvieron comprendidos entre 15 y 30 minutos entre dosis y dosis. En ocasiones fue necesaria la administración de una segunda dosis de bromuro de pancuronio a razón de 40 microgramos por kilogramo de peso.

Durante el transanestésico se registraron las constantes vitales cada cinco minutos, mismas que se midieron durante la inducción y el postanestésico inmediato.

Aproximadamente 10 minutos antes de terminar la cirugía se interrumpió la perfusión de etomidato y se suprimió de la mezcla el óxido nítrico, así también se evitó la administración de citrato de fentanyl, con objeto de tener una recuperación anestésica contemporánea al final del acto quirúrgico.

Los tiempos quirúrgicos variaron de 15 a 145 minutos. Todos los pacientes fueron valorados con respecto a su función respiratoria con objeto de evitar el uso de anticolinesterásicos o antimorfinicos o de ambos.

Se registraron los datos clínicos mencionados al salir el paciente del quirófano y a su ingreso en la sala de recuperación.

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

Se efectuó una visita postanestésica mediata para investigar la aparición de posibles complicaciones de la técnica anestésica usada.

Con objeto de simplificar el análisis estadístico de los datos obtenidos, decidimos representar el acto anestésico en los siguientes cuatro periodos: basal, inductivo, transanestésico y postanestésico.

RESULTADOS

Como el estudio se puede considerar una evaluación de la posible pontencialización que el etomidato puede proporcionar al fentanyl, hicimos el análisis estadístico de la dosis por kilogramo de peso y por hora, usadas de cada uno de los fármacos. En el cuadro I se sintetizan los datos referentes a etomidato, con una dosis promedio de 1.5071818 miligramos por kilogramos de peso y por hora; en el cuadro II se

CUADRO I. ESTUDIO ESTADÍSTICO DE LA DOSIS DE ETOMIDATO POR KG. Y POR HORA

Promedio aritmético	D.S.	E.S.	Prob.	Valor estadístico
1.5071818	± 0.8292695	± 0.1465969	$P < 0.03$	SI

CUADRO II. ESTUDIO ESTADÍSTICO DE LA DOSIS DE FENTANYL POR Kg. Y POR HORA

Promedio aritmético	D.S.	E.S.	Prob.	Valor estadístico
9.7638444	± 4.1204417	± 0.7283981	$P \{ 0.06$	No

anota la cantidad de fentanyl usada por kilogramo de peso y por hora, con un promedio aritmético de 9.7638444 microgramos.

La repercusión hemodinámica de la combinación medicamentosa etomidato-fentanyl se evaluó en este estudio mediante la medición de la frecuencia cardíaca y la tensión arterial.

Respecto a la frecuencia cardíaca, esta fue evaluada en cuatro periodos: preinductivo, (que sólo registra la influencia de los fármacos preanestésicos); inductivo (registra la influencia de los fármacos inductores); mantenimiento (registra la influencia de la combinación estudiada durante el transanestésico) y el periodo postanestésico (desde el momento de la extubación hasta la llegada a la sala de recuperación). Los datos tratados estadísticamente se anotan en el cuadro III y su representación gráfica en la figura 1. La observación de estos resultados permite entender que la repercusión de esta combinación medicamentosa en la frecuencia cardíaca promedio en cada periodo, no varía en más de ocho latidos por minuto; sin embargo, deseando hacer esta afirmación con evidencia estadística la sometimos a la prueba T de Student, permitiéndonos concluir lo siguiente: respecto a la relación entre el periodo preinductivo o basal y el inductivo, la prueba mencionada presenta una T calculada de 0.0864488 y al compararla con la T tabulada encontramos una P mayor de 0.1 y cuya interpretación lógica asevera que la diferencia de la frecuencia cardíaca entre estos dos periodos, no tiene significancia estadística y, por tanto, la repercusión del etomidato-citrato de fentanyl durante la inducción es nula. Cuando comparamos el periodo basal o preinductivo con el de mantenimiento, encontramos que la T calculada es igual a 0.663195 y comparada con la T tabulada nos da una P mayor de 0.1, por lo que se

CUADRO III. ESTUDIO ESTADÍSTICO DE LA FRECUENCIA CARDIACA PROMEDIO

	Promedio aritm.	D.S.	E.S.	Prob.	Valor estadístico
Basal	100	± 27.773276	± 4.9900909	p < 0.01	Sí
Inducc.	99.3125	± 16.76101	± 2.962956	p < 0.03	Sí
Mantenimiento	94.56	± 18.173346	± 3.212624	p < 0.01	Sí
Postanest.	92.81	± 18.22036	± 3.220435	p < 0.06	No

ñalamos que esta combinación medicamentosa, no proporciona a la frecuencia cardiaca diferencia significativa durante los dos periodos mencionados. Haciendo la comparación con la prueba T de Student entre el periodo basal y postanestésico, observamos que la P es mayor de 0.1, sin significación estadística; por tanto, tampoco existe diferencia importante atribuible a esta combinación en la frecuencia cardiaca entre el periodo basal y postanestésico.

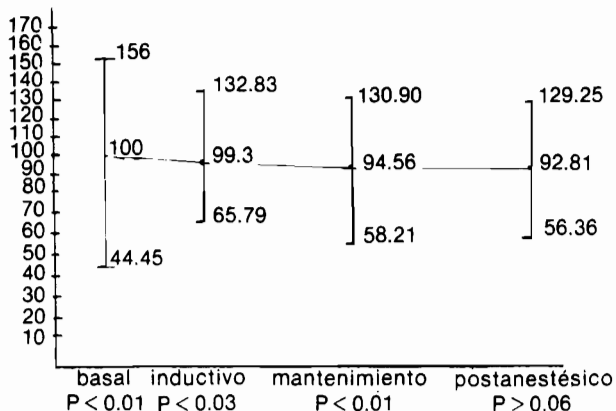


Figura 1. Representación gráfica del estudio estadístico de la frecuencia cardiaca.

Respecto a la tensión arterial, se anotan los datos estadísticos en el cuadro IV y su expresión gráfica en la figura 2. Con objeto de saber si existía o no diferencia entre los cuatro periodos mencionados respecto a las tensiones arteriales sistólica y diastólica, se hizo una prueba T de Student, que permitió observar lo siguiente: la tensión arterial sistólica durante los periodos basal e inductivo tiene una P mayor de 0.1; por esta razón concluimos que la diferencia entre ambos periodos no tiene significancia estadística, por lo que la influencia de la combinación en la tensión arterial sistólica entre estos dos periodos es mínima o nula. Respecto a la comparación de la tensión arterial sistólica de los periodos basal y de mantenimiento, obtuvimos una P mayor de 0.1, sin diferencia significativa y, por consecuencia, nula repercusión de la combinación medicamentosa durante el mantenimiento. Por último, la comparación del periodo basal con el postanestésico tiene una P de 0.1 sin diferencia significati-

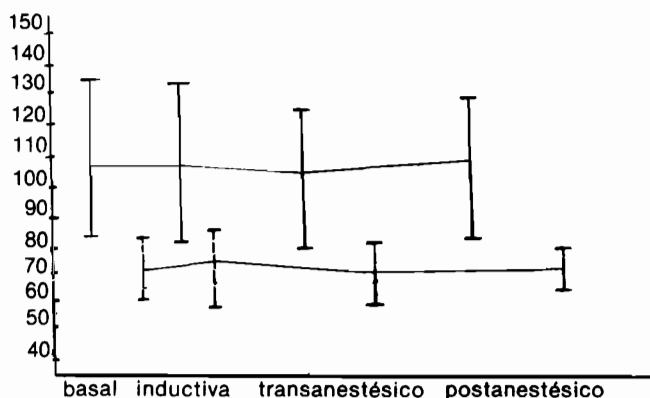


Figura 2. Representación gráfica del estudio estadístico de la tensión arterial.

CUADRO IV. FRECUENCIA CARDIACA. PRUEBA T DE STUDENT

Periodo	T calculada	Probabilidad	Valor estadístico
Basal Inducc.	0.0864448	p 0.01	No
Basal manten.	0.663194	p 0.1	No
Basal postan.	0.8756578	p 0.1	No

va; en consecuencia nula repercusión de estos fármacos en el periodo postanestésico (cuadro V).

La tensión arterial diastólica con respecto a sus diferencias, se analizó mediante la prueba T de Student para observar si estas diferencias eran significativas estadísticamente y, por tanto, que la combinación medicamentosa pudiera tener una repercusión importante en la tensión arterial diastólica. En el cuadro VI se anotan los resultados de estas comparaciones; en todos los casos las P fueron mayores de 0.1, por lo que consideramos que estos medicamentos no influyen en la tensión arterial diastólica (cuadro VII).

COMENTARIOS

Uno de los principales inconvenientes de las técnicas anestésicas en las que se usan para mantenimiento anestésico sólo analgésicos

CUADRO V. ESTUDIO ESTADISTICO DE LA TENSION ARTERIAL PROMEDIO

Periodo	Presión	P.A.	D.S.	E.S.	Prob.	Valor estadístico
Basal	Sist.	107.18	± 12.239381	± 2.1636373	p < 0.06	No
	diast.	70.78	± 5.739137	± 1.0145458	p < 0.01	Si
Inducc. Mantenimiento	Sist.	106.9	± 12.89825	± 2.28011	p < 0.09	No
	Sist.	103.4375	± 11.24776	± 1.9883418	p < 0.06	No
Post.	Diast.	68.75	± 5.535807	± 0.9786016	p < 0.09	No
	Sist.	106.56	± 10.50633	± 1.8572743	p < 0.09	No
	Diast.	70.93	± 4.655474	± 0.8229793	p < 0.03	Si

CUADRO VI. TENSION ARTERIAL SISTOLICA
PRUEBA T DE STUDENT

Periodo	T calculada	Probabilidad	Valor estadístico
Basal Inducc.	0.0630098	p 0.1	No
Basal manten.	0.9013773	p 0.1	No
Basal Postan.	0.1541938	p 0.1	No

CUADRO VII. TENSION ARTERIAL DIASTOLICA
PRUEBA T DE STUDENT

Periodo	T calculada	Probabilidad	Valor estadístico
Basal inducción	0.140131	p 0.1	No
Basal mantenimiento	1.0184896	p 0.1	No
Basal postanestésico	0.081631	p 0.1	No

cos morfínicos, es que no satisfacen cabalmente los objetivos de la anestesiología y específicamente nos referimos a la protección neurovegetativa.¹⁸

La manifestación clínica de esta insuficiente protección, en ocasiones puede ser sutil y sólo detectarse mediante vigilancia del estado hemodinámico y la detección de incrementos en las concentraciones plasmáticas de las hormonas denominadas antiestres. De Castro,¹⁸ el más importante precursor de estas técnicas anestésicas, desde 1968 informó que el 20 por ciento de sus pacientes¹⁹ manifestaba clínicamente dolor, mismo que debe considerarse como el dato más importante de una deficiente protección neurovegetativa.

En ese mismo año manifestó que una de las maneras prácticas de evitar esta situación indeseable, es el uso de potencializadores de los narcóticos, para lo que propuso a los neurolépticos, a los tranquilizantes menores o atáxicos, a los hipnóticos, etc.

Lo anterior propició mucho la investigación clínica en anestesiología permitiendo a De Castro y a otros muchos autores efectuar estudios clínicos de combinaciones de analgésicos centrales y sus posibles potencializadores.

En el grupo de los hipnóticos, prácticamente todos han sido analizados en combinación con morfínosímiles; debemos señalar como antecedentes científicos inmediatos a este trabajo, que en nuestro departamento se han usado las combinaciones de hipnóticos como la alfaxolona/alfadolona¹⁹ y la propanidida,²⁰ con citrato de fentanyl en pacientes en edades pediátricas.

Este estudio se proyectó mediante la hipótesis de trabajo que el etomidato es un hipnótico capaz de potencializar al citrato de fentanyl, encontrando que, en efecto, la dosis promedio usada de fentanyl en microgramos por kilogramo de peso y por hora fue de 9.76 que, en comparación con las dosis de este mismo fármaco usadas sin potencializador, fueron de 12 microgramos por kilogramo de peso y por hora en muestras semejantes a la descrita en el material de este trabajo. Por esto, de manera objetiva encontramos un ahorro de poco más de dos microgramos por kilogramo de peso y por hora cuando se usa etomidato; sin embargo, este dato no puede tener significación estadística hasta que no se analice mediante la prueba T de Student.

Respecto a otras observaciones hechas en este trabajo, se confirmó la estabilidad hemodinámica de la que hablan otros autores, así como la mínima influencia en la respiración que, inclusive, se hizo patente durante la recuperación anestésica satisfactoria.

Los efectos indeseables del etomidato son realmente minimizados con el uso de fentanyl, de modo que en la muestra que hoy informamos, no se manifestaron.^{11 a 17}

Es conveniente comparar los resultados de las dosis de fentanyl en este trabajo y la dosis promedio de fentanyl en trabajos semejantes en los que se usaron como potencializadores al propanidid²¹ y la alfaxolona/alfadolona.²⁰ Respecto al propanidid, podemos decir que la

dosis de fentanyl fue de 6.64 microgramos por kilogramo de peso y por hora y respecto a la alfaxonona/alfadolona el consumo de fentanyl fue de 3.028 microgramos por kilogramo de peso y por hora. Cuando hicimos la prueba T de Student encontramos que el propanidid y el etomidato como potencializadores del fentanyl son semejantes, ya que las diferencias de dosis tienen una P mayor de 0.1 y, por tanto, no son significativas; en cambio la alfaxolona/alfadolona resulta ser, según esta prueba, mejor potencializador que el etomidato y la propanidida, ya que la probabilidad estadística de estas comparaciones está entre 0.05 y 0.025, por tanto, las diferencias de dosis son significativas estadísticamente.

Queda en duda aún por nuestra parte, si esta técnica proporciona protección neurovegetativa óptima, ya que este estudio no comprendió un análisis hemodinámico completo, ni la detección de aumentos de hormonas antiestres; debemos hacer nuestros los conceptos de otros autores respecto a este tópico y entender que aun con esta combinación farmacológica existe algún grado de sufrimiento neurovegetativo. Desconocemos las implicaciones de esta combinación farmacológica en los receptores serotoninérgicos y otros receptores de neurotransmisores, por lo que dejaremos a los neurofarmacólogos y neurobiólogos nos orientan acerca de las implicaciones de estos fármacos combinados, en la estructura molecular del sistema nervioso central.

Es conveniente insistir un poco respecto a la vigilancia hemodinámica elemental que efectuamos, la que permite reafirmar que la repercusión de esta combinación farmacológica es mínima. La frecuencia cardiaca en los cuatro pe-

riodos analizados y referidos anteriormente varió en cifras promedio entre 100 y 92.81 latidos por minuto, diferencia que al ser analizada mediante la prueba T de Student, no tiene significación estadística y puede considerarse, en términos generales, que la frecuencia cardiaca durante todo el acto anestésico fue la misma.

Por otra parte, cuando revisamos los promedios aritméticos de las tensiones arteriales sistólica y diastólica, encontramos que la sistólica varió entre 107.18 y 103.43 mm. de Hg., en tanto que la diastólica entre 71.09 y 68.75 mm. de Hg.; estos resultados llevados a la prueba T de Student no son diferentes significativamente y, por tanto, la combinación no modifica la tensión arterial sistólica ni diastólica.

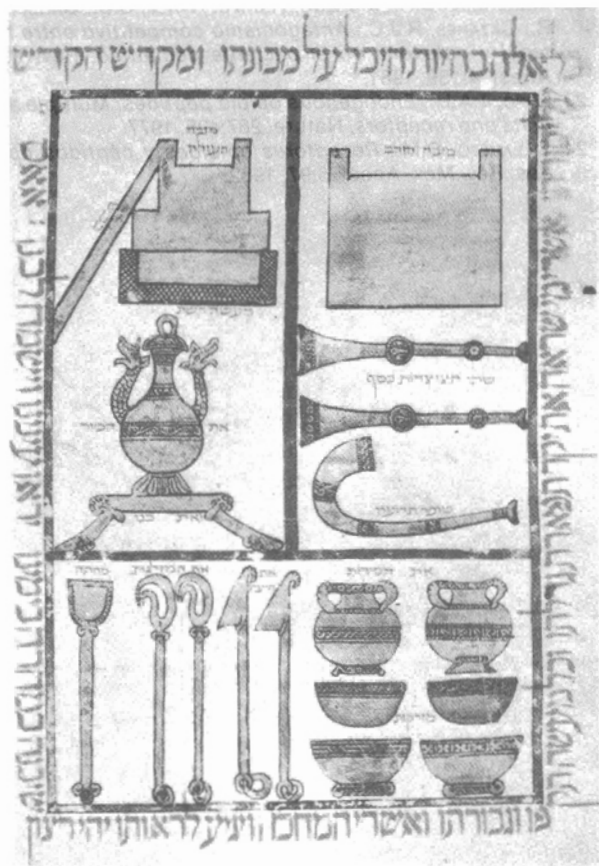
Es conveniente pensar respecto a la influencia que esta combinación pudiera tener en la función respiratoria; la observación obtenida de este informe es que la recuperación del automatismo respiratorio en pocos minutos después de terminado el acto quirúrgico y sin uso de agentes antimorfinicos o analépticos respiratorios. En ningún caso fue necesario el uso de ventiladores mecánicos durante el post-anestésico; razón por la que entendemos, por una parte, que el etomidato se caracteriza por no producir depresión respiratoria y que al potencializar al fentanyl, obviamente disminuye su dosis, instrumentado que la ocupación de los receptores morfinicos por el fentanyl sea menor y, por tanto, la depresión respiratoria no aparezca o sea mínima.

En la actualidad se nos informa bibliográficamente que se han indentificado cuatro tipos de receptores morfinicos y que sólo un tipo de ellos se relaciona directamente con la depresión respiratoria^{23, 24} y el citrato de fentanyl es capaz de ocupar estos receptores.

REFERENCIAS

1. JANSEN, P.; NIEMEGERERS, C.; SCHELLKENS, K.; LENAERTS, F.M.: *Etomidate, a potent, short-acting and relative atoxic intravenous hypnotic agent in rats*. *Arzneim. Forsch.* 21: 1234, 1971.
2. KETTLER, D.; SONNTAG, H.; DONATH, K.; REGENSBURGER, D.; SCHENK, H.D.: *Hemodynamick myocardmechanik, sauerstoffbedarf und sauerstoff versorgung des menschlichen herzens unter narkoseeinleitung mit etomidate*. *Anaesthesist*. 23:116, 1974
3. MORGAN, M.; LUMLEY, J.; WHITWAM, J.G.: *Respiratory effects of etomidate*. *British Journal of Anaesthesia*. 49: 233, 1977.
4. KAY, B.: *A dose response relationship for etomidate, with some observations of acumulation*. *British Journal of anaesthesia*. 48:213, 1976.
5. VAN HAMME, M.J.; GHONEIM, M.M.; AMBRE, J.J.: *Pharmacokinetics of etomidate. A new intravenous anesthetic*. *Anesthesiology*. 49:274, 1978
6. KAY, B.: *Data clinical assessment of the use of etomidate in children*. *British Journal of Anaesthesia*. 48: 207, 1976.
7. DOENICKE, A.: *Etomidate, a new intravenous hypnotic*. *Acta anaesthesiol. Belg.* 3:307, 1974.
8. KUGLER, J.; DOENICKE, A.; LAMB, M.E.: *Studies with etomidate; a comparison with other i.v. hypnotic agents*. *Proc. IV Eur. Congr. Anaesthesiol.* Amsterdam: Excerpta Medica. 1974.
9. KUGLER, J.; DOENICKE, A.; LAMB, M.: *The EEG after etomidate: in etomidate (ed. A. Doenicke)*. Berlin Heidelberg, New York: Springer Verlag. 1977.
10. ZACHARIAS, R.S.J.; CLARKE, J.W.; DUNDEE, A.; JOHNSTON, S.B.: *Venous sequelae following etomidate*. *British Journal Anaesthesia*. 51:779, 1979.
11. LESS, N.W.: *Etomidate and fentanyl infusion for anaesthesia*. *Clinical Research Reviews*. 1:111, 1981.
12. BOOIJ, L.H.; RUTTEN, J.M.; CRUL, J.F.: *Anaesthesia with a*

- constant infusion of etomidate in man. Acta Anaesthesia Belgica. 29:165, 1978.*
13. DESCHODT, J.; BARTLET, H.; DU CARLAN, H.: *Anesthesie a debit constant l'association etomidate-fentanyl. Annals of Anaesthesia. 19:3, 1978.*
 14. KAY, B.; ROLLY, G.: *Total intravenous anaesthesia with etomidate III. Some observations in adults. Acta Anaesthesia Belgica. 28:157, 1977.*
 15. VAN DIJK, B.: *Etomidate, fentanyl air anaesthesia: a new total intravenous anaesthetic technique. Presented at fifth European Congress of Anaesthesiologists. 1978.*
 16. LEES, W.N.; GLASSER, F.J.; MCGROARTY, J.; MILLER, M.B.: *Etomidate and fentanyl for maintenance of anaesthesia. British Journal of Anaesthesia. 53:959, 1981.*
 17. RENEMAN, S.R.: *Hypnosis and analgesia in anaesthesia. Clinical Research Reviews. 1:91, 1981.*
 18. DE CASTRO, J.: *Anesthesia analgésica antiserotoninica. Comunicación personal. México, D.F. mayo de 1982.*
 19. MALDA, M.A.; DE CASTRO, J.: *De la neuroleptoanalgesia a la anestesia analgésica. Editorial Salvat. Barcelona, Esp. 1980. Pág. 15.*
 20. MORENO, A.C.R.; PINEDA, D.M.V.; MORALES, Z.F.J.; AYALA, S.S.: *Combinación de fentanyl y alfaxolona/alfadolona para mantenimiento anestésico del paciente pediátrico. Rev. Mex. Anest. 5:79, 1982.*
 21. PINEDA, D.M.V.; MORENO, A.C.R.; LARA, Z.R.; AYALA, S.S.: *Propanidid-fentanyl para mantenimiento anestésico en pediatría. (En prensa). Rev. Mex. Anest. Ep. II. 6:1983.*
 22. MORENO, A.C.R.; MORENO, A.M.A.; AYALA, S.S.; GARCÍA, G. R.; CAZARES, R.J.C.: *Antagonismo competitivo entre fentanyl y naloxona en el paciente pediátrico. Rev. Mex. Anest. 4:139, 1981.*
 23. LORD, J.A.H.: *Endogenous opioid peptides: Multiple agonists and receptors. Nature. 267:495, 1977.*
 24. VILLAREJO, D.M.: *Receptores opioides y péptidos opioides. Rev. Mex. Anest. 5:97, 1982.*



Izquierda. Instrumentos de cirugía. Miniatura de una Biblia hebrea del siglo XIII. Biblioteca Nacional, París.
Derecha. Compendio de las obras de Galeno hecho por Moisés Maimónides. Manuscrito hebreo del siglo XIV.