

## EL EMPLEO DE ALTAS DOSIS DE MORFINICOS, ¿ESTA JUSTIFICADO EN EL PERIODO TRANSOPERATORIO?

\*JORIS DE CASTRO  
\*\*J. MISAEL IBARRA G.

### RESUMEN

Desde 1968, hemos estudiado dosis de Fentanyl de 50 mcg/kg. y recientemente algunos autores preconizan dosis más elevadas de 100 mcg/kg. ¿Están justificadas estas dosis para emplearse en anestesia?

—Nuestra experiencia en el perro, ha demostrado que el sujeto ventilado y curarizado soporta sin toxicidad cardiovascular, neurológica o metabólica, dosis masivas de morfínicos potentes.— La clínica confirma que existen muy pocos inconvenientes transoperatorios si se utilizan dosis de 100 mcg/kg y que éstas permiten bloquear la mayor parte de los estímulos nociocéptivos en el transoperatorio permitiendo una técnica de anestesia simple y segura.— Se presentan algunos inconvenientes como fenómenos de taquifilaxia y de resistencia anormales, necesidad de prolongar la ventilación mecánica después de la cirugía, y el riesgo de remorfínización. La dosis óptima a escoger depende mucho más de las condiciones de trabajo de cada uno, que el tipo de cirugía o de paciente. Si la ventilación mecánica postoperatoria no presenta problemas de material o vigilancia, se justifican dosis de Fentanyl de 50 a 100 mcgrs/kg. Para la cirugía común, las dosis de 20 a 30 mcgrs/kg de fentanyl, asociado a neuroléptico o benzodiazepina puede ser una técnica de elección. Si las circunstancias transoperatorias no permiten la curarización y la ventilación mecánica continua, o si no se dispone de sala de recuperación, se recomiendan dosis de 2 a 3 mcg/kg. Los nuevos derivados del fentanyl que hemos utilizado no han dado resultados verdaderamente diferentes. El punto importante con los morfínicos potentes, es el hecho que se pueden dosificar muy alto y que los inconvenientes pueden ser contrarrestados.

**Palabras clave:** Anestesia Analgésica. Fentanyl, dosis altas.  
Morfinosímiles.

### SUMMARY

Since 1968 we have studied Fentanyl at dose 50 mcgrs/kg and recently higher dose of 100 mcgr/kg have been preconized by different authors. Are these dose justified to be employed in anesthesia?

Our experience in dogs, have demonstrated that under ventilation and curarized it can support without toxicity in the cardiovascular, neurologic or metabolic areas, higher dose of potent morphinics. In clinical management there are minimal perioperative problems with dose of Fentanyl 100 mcgrs/kg, and with this dose it can be possible to block nociocéptive stimuli, reaching a simple and safe anesthetic technique. It presents the disadvantage of tachyphylaxia phenomena and the need to provide mechanical ventilation after the surgery and the risk of remorphinization. The optimal dose depends on the "work conditions", more than the type of surgery or kind of patient. If the postoperative mechanical ventilation is not a problem of vigilance, high dose of morphinics are desirable as in the case of "major surgery", in which dose of fentanyl 50 to 100 mcgrs/kg is justified. For current surgery the dose of 20 to 30 mcgrs/kg, associated with a neuroleptic or benzodiazepine provides a good anesthetic technique. If the conditions don't permit mechanical ventilation, the dose must be 2 to 3 mcgrs/kg. The new drugs derived from Fentanyl, haven't given different results. The principal point with potent morphinics is the fact that they can be dosified highly and we can contrarrest the adverse effects.

**Key words:** Analgesic Anesthesia. Fentanyl, high dose.  
Morphinics.

\*Profesor de Anestesiología.

\*\*Médico Anestesiólogo.

Trabajo elaborado en el Centre Hospitalier de Tivoli, La Louviere. Belgique.

Recibido: 6 de Noviembre de 1984. Aceptado: 8 de junio de 1985.

Sobretiros: Dr. Misael Ibarra. Cerro del Tepeyac núm. 107, Fracc. Rincón del Valle, 54040 Tlalnepantla, Edo. de Méx.

Antes de poder responder a la pregunta hecha de que si el empleo de altas dosis de morfínicos en el periodo perioperatorio está justificado, se debe:

- 1) Entender sobre las cantidades de morfínicos designadas con la etiqueta de dosis altas o fuertes.
- 2) Recordar de cómo se llegó a utilizar esas dosis altas.
- 3) Saber lo que éstas hacen exactamente:
  - En experimentación animal
  - En clínica
- 4) Conocer su reporte calidad/precio, ventajas/inconvenientes.

Entonces sabremos hasta dónde y en qué o cuáles circunstancias podemos ir, ya sea mucho muy lejos con los morfínicos.

CUADRO I

Denominación de las dosis	Posología Dosis de carga IV	Tipo de Anestesia
Bajas	10 mcg/Kg (0.7 mg/70 Kg)	AA Balanceada
Medianas	± 30 mcg/Kg (2 mg/70 Kg)	AA Potencializada
Altas	50 mcg/Kg (3.5 mg/70 Kg)	AA Pura
Masivas	100 mcg/kg (7 mg/70 Kg)	AA Pura y Experimental

1.- Definición. Las dosis de morfínicos utilizables durante la anestesia con pacientes curarizados y ventilados mecánicamente, cubren una extensión muy grande.

Es necesario antes de toda discusión, precisar la terminología que utilizaremos. Los hemos fijado de una manera un poco arbitraria teniendo en cuenta los tipos de anestesia analgésica más citados en las publicaciones, y si hemos escogido el Fentanyl, es igualmente porque es el morfínico más utilizado en estas técnicas.

2.- Historia. La historia de las dosis altas de Fentanyl comenzó en 1968, en el Congreso de Nantes, con Viars De Castro

Después de diez años de utilización de este producto a dosis bajas y medianas, y convencidos que la analgesia merecía un lugar más grande en anestesia, presentaron los primeros resultados de anestesia analgésica puras, utilizando para la inducción, 50 mcg/Kg de Fentanyl.

Esta técnica suscitó suficientemente el interés para ser escogida como tema principal de un congreso internacional en Ostende en 1969. Desde entonces, la idea de realizar la anestesia alrededor de un morfínico y

dándole a éste un lugar dominante, ha hecho su ruta. (G. VOURGH 1971).

Para otros autores, la dosis de 50 mcg/kg son aún insuficientes. La dosis de 100 mcg/Kg se vuelve frecuente, y De LANGE ha alzado la posología de 125 a 145 mcg/Kg, lo que son más de 20 frascos de Fentanyl! (De LANGE 1980). Su fin, al utilizar estas dosis es de realizar una "stress free anaesthesia". Este es un término que se parece mucho al de "protección neuro-vegetativa" de HUGUENARD y LABORIT, y del cual se oyó mucho hablar en Francia hace ya treinta años. Desde hace cuatro años, trabajamos con nuevos derivados del Fentanyl, el Alfentanil y el Sufentanil. Estos productos no han modificado verdaderamente la opinión que teníamos ya, sobre las ventajas, los inconvenientes y los límites a dosis altas de los morfínicos.

CUADRO II

Utilización de altas dosis de Fentanyl en anestesia.  
(50 - 100 mcg/Kg).

Fechas:

- 1968 NANTES: Anestesia Analgésica (AA), 18 Congreso SFAAR
- 1969 OSTENDE: Anestesia Analgésica Secuencial (AAS), Congreso SAC.
- 1973 PARIS: Morfinomiméticos, JEPU, La Pitie.
- 1974 MADRID: Naloxona, 4º Congreso Europeo.
- 1975 CRETEIL: Límites de la Anestesia Analgésica, Jornadas AAF.
- 1978 BELFAST: "TOTAL INTRAVENOUS ANAESTHESIA" (TIVA)
- 1978 LONDON: "Stress Free Anaesthesia"
- 1978 PARIS: Toxicología Dosis Masivas, 5 Congreso Europeo.

CUADRO III

PRINCIPALES PUBLICACIONES TRATANDO DE ANESTESIA UTILIZANDO ALTAS DOSIS DE MORFINA EN CIRUGIA CARDIACA O ABDOMINAL MAYOR

- 1958 R. BAILEY
- 1969 E. LOWENSTEIN
- 1970 F.L. GRELL  
J.D. HASBROUCK  
M.B. LAVER
- 1971 L. EISENBERG  
C.A. DIFAZIO  
M.S. SADOWE  
E. LOWENSTEIN
- 1972 J.F. ARENS  
T.J. CONNAHAN
- 1972 H. TAKESCHITA  
J.T. STANLEY  
K.C. WONG
- 1975 S.K. STOELTING

En U.S.A. han seguido un camino paralelo con la morfina, donde las altas dosis propuestas por BAILY (1958) han sido popularizadas, sobre todo para la cirugía cardíaca, por numerosos autores.

3.- Farmacodinamia.

3.1. Experimentación animal.- En 50 perros no medicados, curarizados y ventilados mecánicamente con aire/O<sub>2</sub>, hemos administrado dosis equianalgésicas progresivamente crecientes, de 8 morfínicos con el fin de estudiar sus efectos cardiovasculares, neurológicos y metabólicos de estos diferentes productos. La dosis del ini-

cio eran aquéllas que daban al perro una analgesia que permitía soportar un estímulo doloroso standar (torsión de testículo). Las dosis utilizadas posteriormente son aquéllas susceptibles de ser utilizadas en anestesia analgésica pura, que van (para ciertos productos), hasta 1000 y 10000 veces más elevadas que la dosis del inicio.

a) hemos mostrado que existen importantes diferencias según la utilización de un producto débil o potente.

Para los morfínicos potentes, (a partir de la Fenoperidina), los efectos cardiovasculares de las dosis medianas y altas, son favorables.

b) Con las dosis masivas, aparecen los fenómenos de excitación cardiovascular y neurológica. Aquí se mues-

CUADRO IV  
UTILIZACION DE ALTAS DOSIS DE MORFINICOS EN ANESTESIA. PROPIEDADES COMPARATIVAS

Propiedades comparativas	Morfina	Fentanyl
Margen de seguridad relativa LD50 (IV rata)	1	40
liberación de histamina	+	
evr = MVO 2 demand supply	sin cambio	favorable
"pooling" sangre venosa	+	
perfil de acción		
rapidez	1	0.1
duración	1	1/2
antagonismo por la naloxona	-	+ +

+ presencia. ausencia. Datos válidos para dosis altas.

MV02: consumo de O<sub>2</sub> del miocardio.

EVR: coeficiente de viabilidad del miocardio.

Actualmente, mismo en USA, la morfina ha cedido en la mayor parte de servicios, el lugar al Fentanyl, y sus ventajas son ahora generalmente aceptadas.

CUADRO VII  
DOSIS ALTAS DE FENTANYL EN CIRUGIA CARDIACA  
PRINCIPALES PUBLICACIONES (DOSIS 50 mcg/kg)

Fentanyl: 60 mcg/Kg  
J.G. VOVILL 1980, Amsterdam.  
W. DIMAY 1975, Zurich  
W.J. HUG 1980, Atlanta  
KA. RICHMAN 1980, Philadelphia

Fentanyl: 75 mcg/Kg  
S. DE LANCE 1980, Leiden  
D.G. LAPPAS 1980, Boston  
J.K. LUNN 1978, San Antonio

Fentanyl: 100 mcg Kg  
I.M. CORAL 1980, London  
P.S. SEBEL 1980, Amsterdam  
T.H. STANLEY 1980, Salt Lake City  
J.L. WALLER 1980, Atlanta  
D.G. WHALLEY 1980, Montreal

Fentanyl: 125 mcg kg  
N.P. Mac ALLISTER 1980, Reno  
S. De LANCE 1980, Leiden

CUADRO V  
DOSIS ALTAS DE FENTANYL EN CIRUGIA ABDOMINAL  
MAYOR. PRINCIPALES PUBLICACIONES.

Fentanyl: 50 mcg kg

G.M. HALL 1978 Londres  
A. HOLCRAFT 1979, Londres  
J. VERHAEGHE 1977, Lille

Se admite que se pueden realizar para la cirugía abdominal mayor, anestesia de buena calidad con dosis altas de Fentanyl de la orden de 50 mcg Kg.

CUADRO VI  
DOSIS ALTAS DE FENTANYL EN CIRUGIA CARDIACA.  
PRINCIPALES PUBLICACIONES

Fentanyl: 50 mcg kg

M.K. COMSTOCK 1979, Iowa,  
A.M. FLORENCE 1978, Liverpool,  
R. WATTIKER 1978, Zurich,  
I. TORAN 1976, Salamanca.

Esto es aún más cierto para la cirugía cardíaca, para la cual varios autores utilizan esta misma posología.

CUADRO VIII  
MORFINICOS ESTUDIADOS EN PERRO, NOMBRE Y DOSIS  
UTILIZADAS.

Producto	Dosis utilizada (mg/kg/IV)			Número de perros
	Min.	Max.	Total	
Pethidine	2	32	64	8
Priritramide	3.5	60	115.50	1
Morfina	2.5	200	710.00	7
Fenoperidina	0.25	16	52.00	1
Alfentanil	0.16	20	45.16	14
Fentanyl	0.02	10	70.55	9
Sufentanil	0.002	4	9.33	5
Lofentanil	0.001	10	15.05	7

De Castro 1979.

tra un ejemplo con Fentanyl que muestra en el registro continuo.

- LV dpdt max/P,
- LV dpdt max,
- frecuencia cardíaca,
- presión aórtica máxima y mínima.

Para las dosis que llegan hasta los 300 mcg/Kg., los cambios cardiovasculares son negligibles.

Más allá de esta dosis, primero de una manera fugaz, y posteriormente en periodos más largos, la frecuencia, los volúmenes y la presión, aumentan.

Aquí son ilustradas las características fundamentales de la farmacodinamia de los morfínicos. Estos ejercen sobre el sistema nervioso a la vez, propiedades depresivas y propiedades excitatorias.

Las primeras de origen acetilcolinérgico y las segundas de origen adrenérgico.

**CUADRO IX**  
EVOLUCION DE CIERTOS PARAMETROS CARDIOVASCULARES DESPUES DE DOSIS EQUIANALGESICAS DE VARIOS MORFINICOS, PERMITIENDO UNA ANALGESIA QUIRURGICA PROFUNDA. (EXCEPTO PETHIDINE)

Producto	Posología mg.Kg.IV.	Contractilidad de miocardio	Retorno venoso	Demanda MVO
Pethidine	2	↘	↘	↗
Piritramide	7	↘	↘	↗
Morfina	5	↘	↘	↗
Fenoperidina	0.5	↗	↗	↘
Alfentanil	0.16	↗	↘	↘
Fentanyl	0.05	↗	↗	↘
Sufentanil	0.004	↗	↗	↘
Lofentanil	0.001	↗	↗	↘

(De Castro y Cols. 1979)

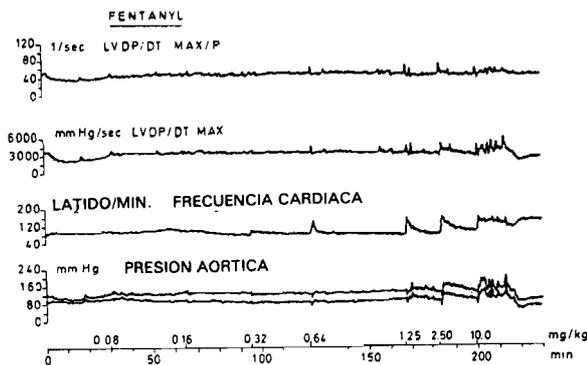


Figura 1. Registro típico de la evolución de ciertos parámetros cardiovasculares LVDP/DT, MAX/P, LVDP/DT MAX, frecuencia cardíaca, presión aórtica, durante la administración de dosis de Fentanyl que van de 0.08 a 10 mg/Kg en perro curarizado y ventilado.

Las dosis bajas o débiles, producen una dominancia vagal. Y son las dosis altas las que aseguran una buena estabilidad cardiovascular, neurológica y metabólica, mientras que las dosis masivas desencadenan una excitación adrenérgica tal que van en contra de la anestesia y producen hiperpnea, acidosis, y convulsiones por liberación masiva de catecolaminas.

Para los morfínicos, existe una relación directa entre su potencia y su margen de seguridad. Este margen es la diferencia entre las dosis depresivas o histaminogénicas y las dosis excitatorias.

No conocemos a partir de que dosis, en el hombre, el Fentanyl se vuelve un excitador del sistema simpático, pero se admite que en ciertos casos, si a los efectos de dosis altas de Fentanyl se añade aun un estado patológico (feocromocitoma, por ejemplo) y una cirugía agresiva, el conjunto de estas estimulaciones adrenérgicas puede ser suficiente para perturbar la estabilidad de la anestesia.

3.2. Farmacodinamia clínica.

a) En clínica también, para los morfínicos potentes, utilizados en condiciones puras, es decir sin inhibidores o sin depresores del sistema nervioso central y autónomo, (ejercidos por la premedicación, los inductores anestésicos, el N20, etc.), el margen de las dosis utilizables con toda seguridad es muy grande. Los efectos cardiovasculares y metabólicos de las dosis altas tienden hacia un régimen de ahorro energético; ligera bradicardia, ligera hipotensión, disminución de las resistencias periféricas, disminución de la pre-carga y de la post-carga, índice de viabilidad del miocardio favorable, mejoración de la relación entre el aporte y la necesidad de O2 del miocardio.

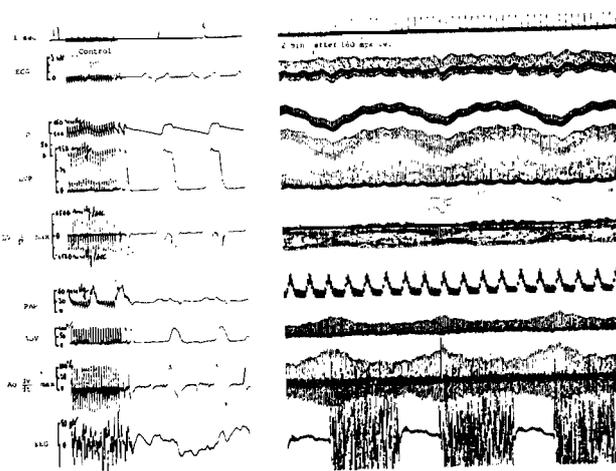


Figura 2. A partir de 1000 mcg/Kg, la excitación alcanza las fases cíclicas de exacerbación y de agotamiento. Aquí, un registro directo de los efectos cardiovasculares y neurológicos producidos por 2 mg/Kg de Fentanyl.

CUADRO X

ALFENTANIL: CURSO DE LOS CAMBIOS EN LOS PARAMETROS CARDIOVASCULARES DESPUES DE DOSIS I.V. REQUERIDAS PARA ANESTESIA QUIRURGICA, EN COMPARACION CON OTROS NARCOTICOS (PACIENTES CURARIZADOS, NORMOVOLEMIA, NORMOVENTILADOS)

Narcóticos	Dosis mg/70 Kg	HR	CO	Art. BP	TPVR	MO <sub>2</sub> Aporte	MO <sub>2</sub> Demanda	EVR*
Morfina	160	= / ↓	= / ↓	↓↓	↓	↓	↓	=
Alfentanil	10	= / ↓	= / ↓	= / ↓	↓	↑	↓	↑
Fentanyl	2.5	= / ↓	= / ↓	↓	↓	- / ↑	↓	↑
Sufentanil	0.5	= / ↓	= / ↓	↓	↓	= / ↑	↓↓	↑↑

EVR = MO<sub>2</sub> aporte/MO<sub>2</sub> demanda  
(De Castro 1980)

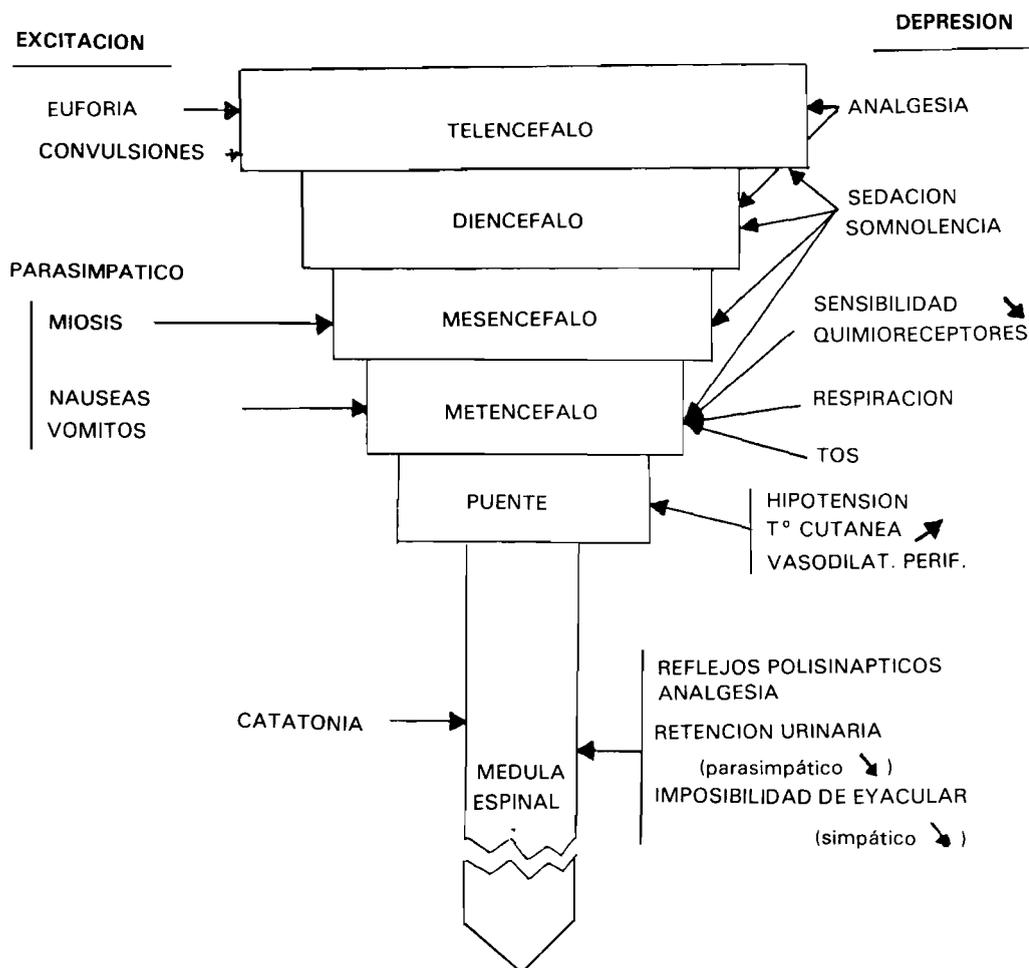
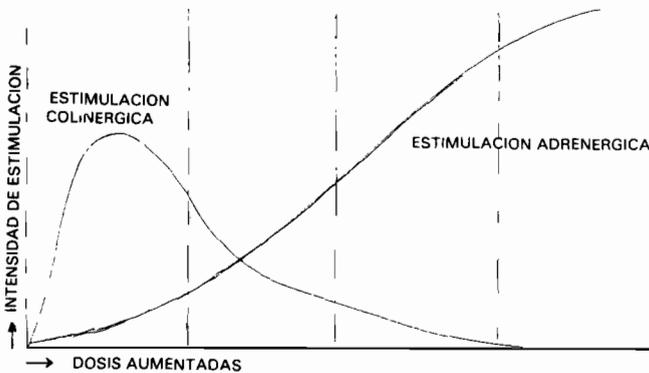


Figura 3. Representación esquemática de los efectos de los morfínicos sobre el sistema nervioso central.

**CUADRO XI**  
**PROPIEDADES ANTI-STRESS DE LOS MORFINICOS UTILIZADOS A DOSIS ALTAS**

- Bloqueo muy importante de la respuesta Neurovegetativa endocriniana:
  - glicemia
  - A, NA, DA
  - Cortisol
  - GH...
- El bloqueo es proporcional: A la poología (hasta la dosis "tope" A la potencia del morfínico utilizado.
- El bloqueo es más: Rápido Eficaz Controlable Que aquél obtenido con otros anestésicos.

b) Los morfínicos potentes utilizados a dosis altas, poseen propiedades antinocioceptivas, que permiten ya sea frenar o sino bloquear la reacción del stress preoperatorio.



DOSIS CON ACTIVIDAD VAGAL DOMINANTE	DOSIS CON EQUILIBRIO ENTRE LA HIPERACTIVIDAD VAGAL Y SIMPATICA	DOSIS CON ACTIVIDAD SIMPATICA DOMINANTE	EFFECTOS COLATERALES ADRENERGICOS SEVEROS
		ESTIMULACION SIMPATICA	

Figura 4.

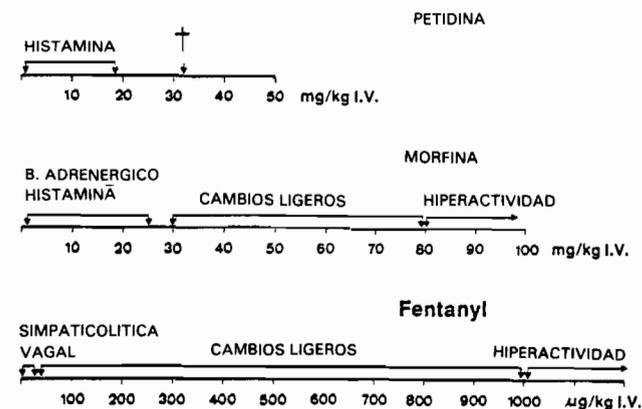


Figura 5. Comparación del margen de seguridad de la petidina, morfina, y del Fentanyl, utilizados en el perro curarizado, ventilado, y a dosis progresivamente crecientes.

Ejm. No. 1: Registro proligráfico: pulsograma digital; ECG, EEG dpdt P, FECO2, fono, 1° digital, frecuencia cardiaca.

En A: Estímulo quirúrgico importante, que provoca una vasoconstricción periférica (Pd, dpdt P, T° d, metabólica FECO2).

En B: Fentanyl (20 mcg/kg): vasodilatación periférica, normalización de la FECO2, de los ruidos cardiacos (fono), bradicardia.

El registro muestra entonces el efecto benéfico del fentanyl sobre las reacciones de stress que se producen si la anestesia es muy ligera.

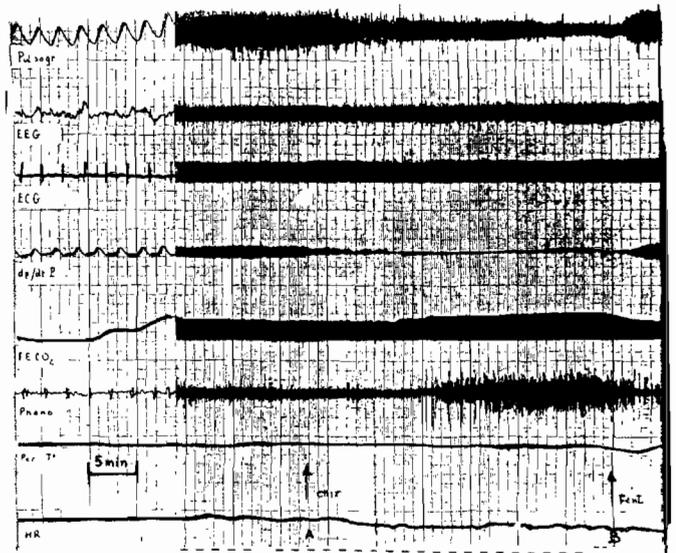
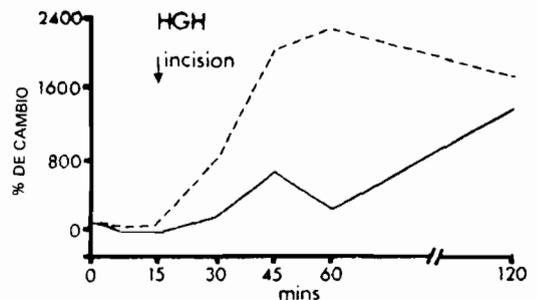


Figura 6. Supresión por el Fentanyl de la vasoconstricción periférica (pulsograma y T° digital), de la taquicardia, de la excitación metabólica (CO2), y cardiaca (fenocardiograma), producidos por la agresión quirúrgica bajo una anestesia muy ligera.



--- fentanyl 2 mcg/kg + 1 mcg/kg/15 min.  
- - - - - fentanyl 20 mcg/kg (bolo)

(SAVAGE 1978)

Figura 7. Evolución de la elevación de la tasa de hormona de crecimiento (HGH) por el stress quirúrgico.

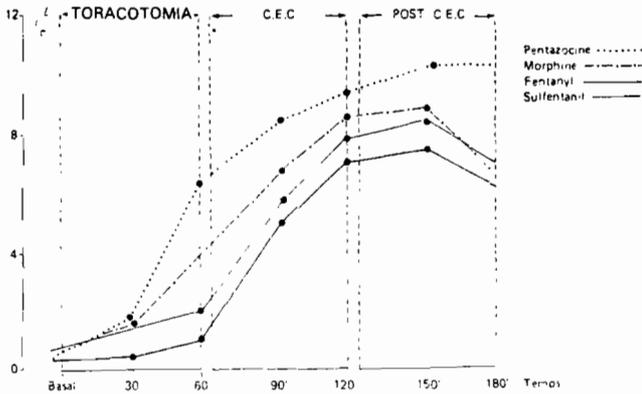
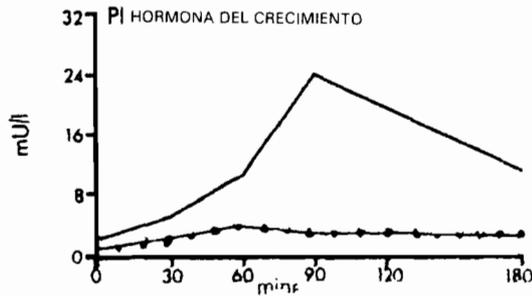


Figura 8. Evolución de la concentración plasmática de la hormona de crecimiento durante diferentes tipos de anestesia analgésica utilizando la pentazocina, morfina, fentanyl y el sufentanil, durante intervenciones de cirugía cardíaca con C.E.C.



●●●●● fentanyl 50 /kg DOSIS EN BOLO  
————— halothane 0.5 - 1 %

Figura 9. Evolución de la tasa plasmática durante una anestesia analgésica y una anestesia con halothane.

(HALL 1978)

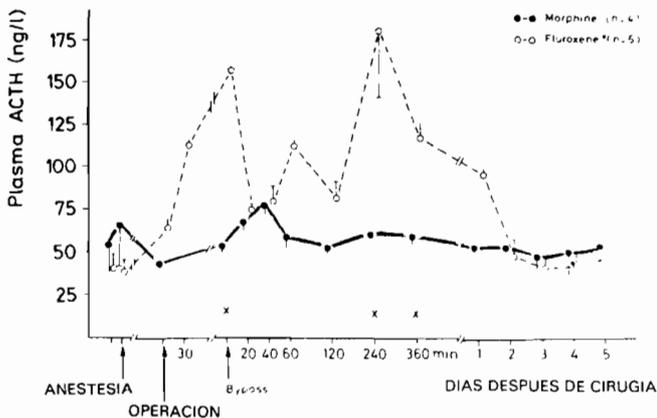


Figura 10. Evolución de la tasa plasmática de ACTH, durante y después una anestesia analgésica con morfina y de una anestesia con Fluoroxene.

(BRANDT 1978)

No. 2: La figura muestra la inhibición de la liberación de la hormona de crecimiento por el stress quirúrgico, obtenido por:

—2 mcg/kg de fentanyl: línea punteada; inhibición débil.

—20 mcg/kg de fentanyl: línea continua; inhibición fuerte.

Entonces el bloqueo antinocioceptivo es proporcional a las dosis utilizadas, al menos hasta los límites de las dosis en que se produce en efecto "tope".

No. 3: Este bloqueo es proporcional a la potencia del analgésico utilizado. Es, a dosis equianalgésicas, muy completo con el sufentanil y débil con la pentazocina.

No. 4: Esta inhibición de las reacciones de stress es, por el mismo efecto anestésico, más importante para el fentanyl que para los otros anestésicos. (Hall 1978, 1980).

No. 5: Esta acción antistress no es específica del fentanyl y sus derivados, sino se encuentra en todos los analgésicos centrales potentes. La figura muestra la inhibición de la ACTH plasmática en cirugía cardíaca; con el fluroxene, línea punteada: inhibición débil. Con la morfina, línea continua, inhibición importante.

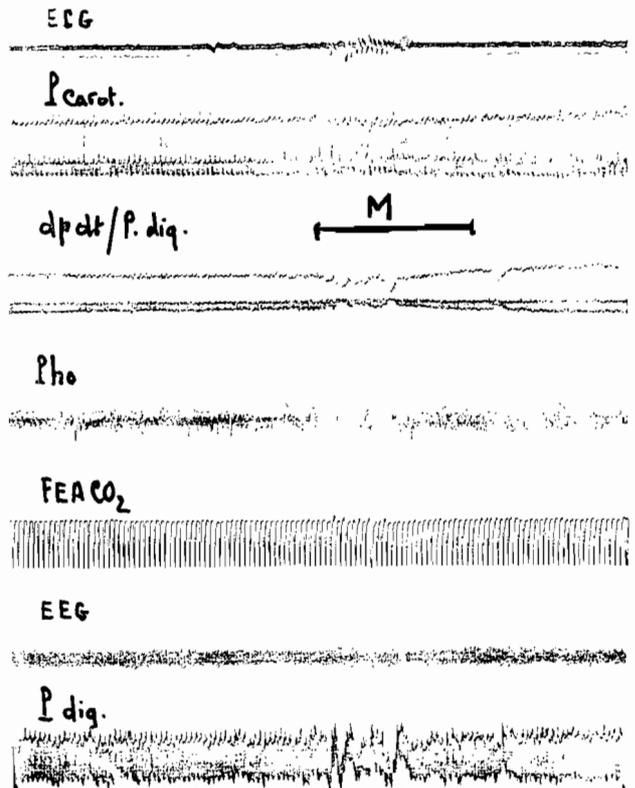


Figura 11.

CUADRO XII  
DOSIS ALTAS DE FENTANYL (50-100 mcg/kg/I.V.)  
UTILIZADAS PARA LA ANESTESIA: VENTAJAS

- Margen de seguridad inigualable
- Reacciones anafilácticas muy raras
- Condiciones cardiovasculares favorables ( 02 aporte  
02 demanda )
- Se obtiene con un solo producto
  - una analgesia profunda
  - un bloqueo importante de los estímulos nociocéptivos
  - sueño y amnesia
- Técnica de anestesia simple, rápida y sin polución
- Analgesia postoperatoria prolongada
- Antagonismo específico, potente y rápido de la naloxona.

#### 4. Ventajas, inconvenientes, límites.

4.1. Ventajas.- Gracias a estas investigaciones, se vuelve fácil enumerar las múltiples ventajas de una anestesia analgésica realizada con dosis fuertes de un morfínico potente.

4.2 Inconvenientes. Desafortunadamente, la utilización de altas dosis de morfínicos implica, al lado de sus ventajas, también sus inconvenientes.

a) Persistencia de las reacciones de stress: cuatro ejemplos: No. 1. El registro muestra muy claro las reacciones en un paciente en un lavado peritoneal. Ahora bien, en este caso, se trataba de una anestesia analgésica profunda, obtenida con 70 mcg/kg de fentanyl.

No. 2. Histerectomía.- Fem. 29 años: fentanyl 50 mcg/kg, Pancuronio 8 mg, Midazolam 15 mg. Reacciones de vasoconstricción durante la tracción sobre el meso.

No. 3: Otro registro poligráfico:

Paciente de 32 años, 82 kgs. Colecistectomía:

Fentanyl 60 mcg/kg, etomidate 20 mg, droperidol 12.5 pancuronio 8 mg, N2O 50%.

A. Durante la obertura de la pared abdominal

B. Durante la preparación de las vías biliares.

C. Durante el cierre.

La protección del paciente durante el tiempo quirúrgico agresivo, es insuficiente (B).

Cambios hemodinámicos observados en una serie de pacientes operados de puente coronario bajo anestesia analgésica: fentanyl 50 mcg/kg, pancuronio y O2.

Los cambios están indicados en % de los valores de control. Muestran que durante la intubación, la incisión y la esternotomía apareció: una taquicardia, una elevación de la presión arterial y una aumentación importante de la resistencia periférica, signos de protección insuficiente.

No. 4: Aquí, un ejemplo de Waller que, a pesar de la utilización de fentanyl 50 mcg/kg, después de una premedicación de diazepam 0.2 mg/kg, escopolamina 0.3 mg/70 kg, señala aún las modificaciones cardiovas-

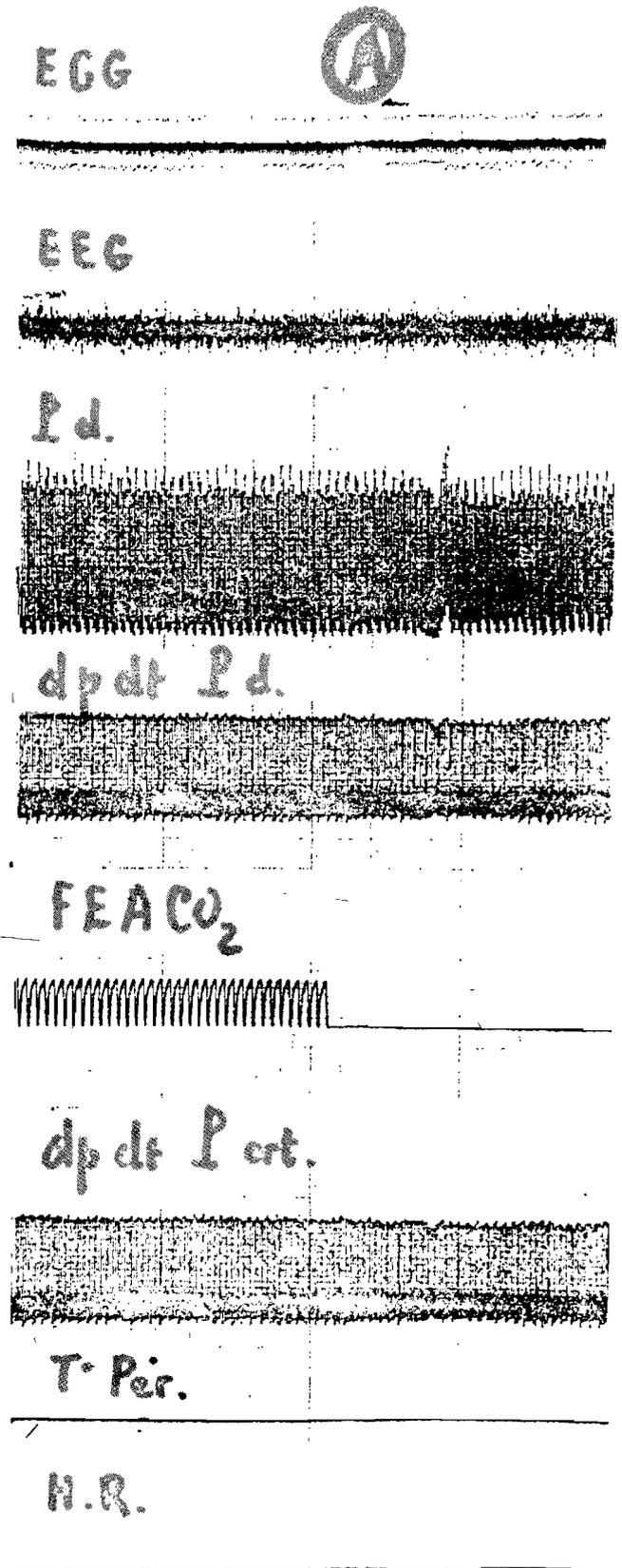


Figura 12.

culares importantes durante la incisión, y durante la esternotomía. Durante la circulación extracorpórea misma, ningún autor ha señalado una protección suficiente, mismo con 125 mcg/kg de fentanyl.

Registro del EEG durante una anestesia con altas dosis de fentanyl.

1) 2 min. después de la administración IV de fentanyl de 50 mcg/kg: sueño profundo.

2) 15 min. después de la primera inyección de fentanyl: sueño menos profundo.

3) 35 min. después de la primera inyección de fentanyl y 2 min. después de la segunda inyección de fentanyl 10 mcg/kg: ausencia de ondas lentas de sueño.

4) 15 min. después de la segunda inyección de fentanyl: trazo de sueño.

b) Fenómeno de la memorización.

La anestesia analgésica pura, con fentanyl, durante ella misma, procura la estabilidad cardiovascular y neurovegetativa deseada, no evita necesariamente al paciente la memorización del periodo per-operatorio.

La figura muestra que las ondas de sueño amplias y muy lentas delta y teta, que garantizan una ausencia de memorización (1) no se prolongan mucho tiempo (2) En las personas jóvenes, la reinyección, después de un corto lapso, las dosis, aún elevadas de fentanyl, no producen más las ondas lentas y amplias del inicio (3).

Esta posibilidad de memorización puede fácilmente ser evitada por la asociación al morfínico de N20 al 50% o de un hipnótico pero esto hace perder la ventaja de una anestesia analgésica pura sin depresión cardíaca. (Lunn 1979, Wong 1973).

CUADRO XIII

INCONVENIENTES DE LAS ALTAS DOSIS DE FENTANYL (50-100 MCG/KG EN EL PERIODO PER-OPERATORIO

- 1.- La protección antinocioceptiva es incompleta (durante la tracción sobre el meso, el "by-pass" aorto-coronario).
2. Las ondas de sueño (delta, teta amplias y muy lentas), garantizan la amnesia, pero no se prolongan mucho tiempo, y sin N20, los recuerdos son posibles. Las asociaciones del fentanyl con el N20 o bien otros potencializadores son cardio-depresores.
3. Hipotermia, por pérdida de la regulación térmica (-0.6°C/H).
4. Técnica simple, pero una curarización y una ventilación mecánica son indispensables.

C. Hipotermia.

En el curso de anestesia analgésicas, sobre todo con los pacientes en los cuales el abdomen permanece abierto un tiempo prolongado, la vigilancia continua de las temperaturas central y periféricas, es de un gran interés. HOLDCROFT 1979, estima que la baja de la temperatura central del paciente, subsecuentemente de la pérdida de su regulación térmica espongiánea, es de 0.6°C por hora.

En las intervenciones prolongadas, es entonces necesario combatir contra un enfriamiento muy importante por medio del empleo de un colchón especial, de un calentador para la sangre y las perfusiones.

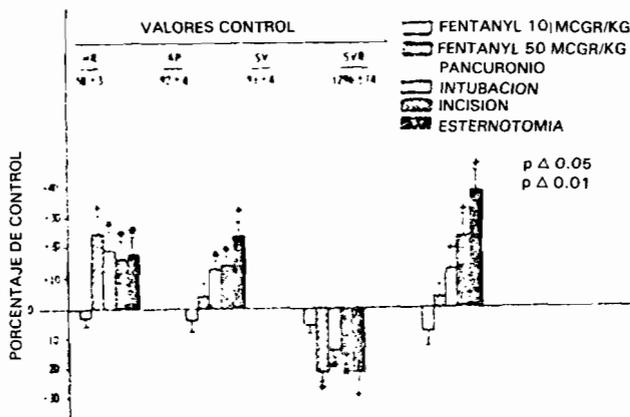


Figura 13.

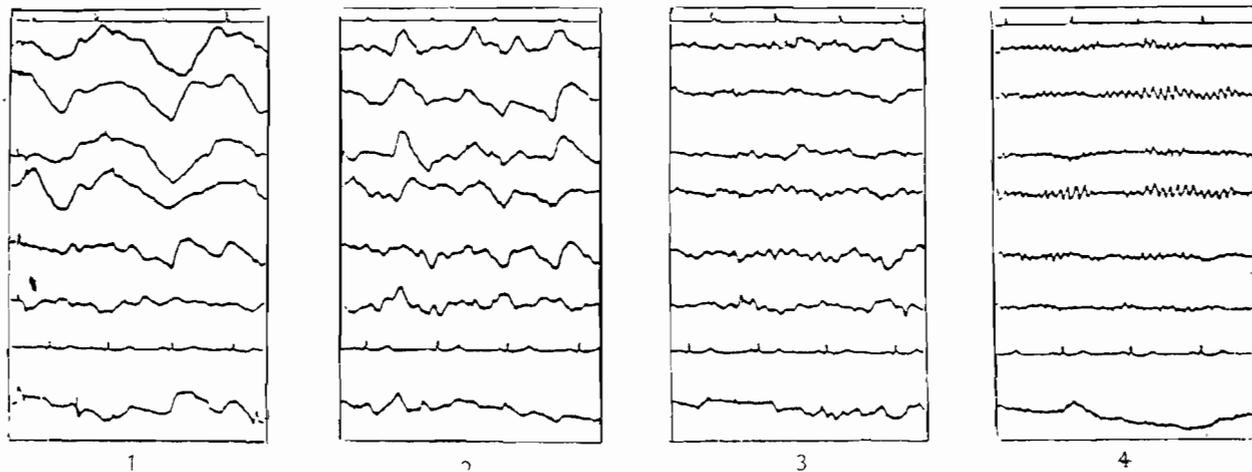


Figura 14.

**D. Ventilación y curarización necesarias.**

Finalmente, es bueno recordar que si hemos hablado de una técnica de anestesia simple, es sobre el plan de las asociaciones farmacológicas que hemos colocado, puesto que es bien evidente que no hay una anestesia posible con dosis altas de morfínicos sin que ella implique obligatoriamente una curarización, una intubación traqueal y una asistencia ventilatoria. La curarización es indispensable a causa de la rigidez torácica provocada por las dosis elevadas de fentanyl.

CUADRO XIV

INCONVENIENTES POSTOPERATORIOS OBSERVADOS DESPUES DE LA UTILIZACION PEROPERATORIA DE ALTAS DOSIS DE FENTANYL

1. Depresión respiratoria prolongada.
2. Reversión brutal de la depresión por la naloxona
  - stress importante
  - retorno del dolor
3. La ventilación mecánica prolongada puede poseer los problemas de equipo, de personal, de stress.
4. Peligro de remorfización:
  - Sin antídoto: por redistribución del fentanyl.
  - Después de la Naloxona: por la acción muy corta del antídoto.

**E. Inconvenientes en el periodo post-operatorio.**

Los inconvenientes per-operatorios de los que hemos hablado, existen, pero una buena experiencia permite de minimizarlos y la anestesia utilizando altas dosis de morfínicos permanece, en el per-operatorio, una anestesia muy segura. Es al final de la intervención que sus inconvenientes son más evidentes, dominados por el problema de la depresión respiratoria.

CUADRO XV

DURACION DE LA ACCION DEL FENTANYL, DESPUES DE UNA DOSIS UNICA DE 1 MG/70 KG EN UN ADULTO NORMAL

Propiedades particulares	Duración
- Ondas de sueño: altas, delta, teta (KUBICKI)	5-10 min.
- nistagmus post-operatorio (KUBICKI)	10 min.
- anestesia quirúrgica profunda	30 min.
- vasodilatación periférica	45 min.
- apnea completa	1 H.
- respiración a la demanda	1 H 30
- respiración espontánea con olvido	2 H
- bradipnea	2 H 30
- miosis	2 H 30
- disminución de la respuesta a la estimulación por el CO <sub>2</sub>	3-4 H
- analgesia ligera	4-6 H
- náusea y vómitos	12 H

**1.- Depresión respiratoria prolongada.**

El fentanyl está clásicamente descrito como una substancia que posee una duración de acción más corta

que los otros morfínicos (excepto alfentanil); esta afirmación es correcta si uno se contenta con una simple observación clínica después de una dosis mediana, única y sin asociación a otros productos depresores del SNC. Ella disminuye si se miden los efectos del fentanyl sobre la sensibilidad de los centros respiratorios a la estimulación por el CO<sub>2</sub>, si se aumentan las dosis o si se repiten éstas, se asocia a otros anestésicos (N<sub>2</sub>O excepto), de donde la observación corriente de depresiones respiratorias se prolongan más allá del fin de la intervención, algunas veces varias horas después del fin.

En presencia de esta depresión respiratoria prolongada, son posibles dos actitudes:

- a) Guardar al paciente bajo ventilación mecánica el tiempo que sea necesario sabiendo la excelente tolerancia del tubo endotraqueal que da en general el fentanyl, y que conducirá seguido a ventilar al paciente más tiempo del necesario, sobre todo si no se tiene cuidado de evitar una hipocapnia por hiperventilación;
- b) antagonizar la depresión respiratoria por una antimorfínico. Se ha propuesto a esta técnica el término de anestesia analgésica secuencial.

La utilización de naloxona, después de dosis elevadas de fentanyl, tiene como ventaja provocar un despertar rápido y un retorno a la ventilación espontánea. Debiera, a primera vista permitirnos de dosificar más liberalmente el fentanyl. Pero, esta esperanza no está aún confirmada.

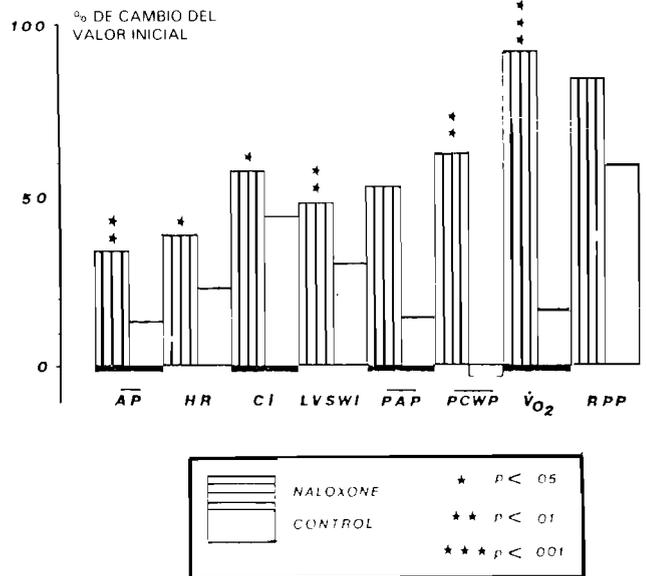


Figura 15. Porcentajes de las variaciones máximas observadas en dos grupos con relación a los valores de referencia antes del despertar anestésico.

(HABERER 1980)

Los inconvenientes de un antagonismo brutal, señalados en 1974, comienza ahora a ser reconocida definitivamente (DESMONTS 1978, HABERER 1980, e.a.).

Lo mismo con la administración titulada de la naloxona, esta técnica no tiene ventajas con relación a la ventilación mecánica prolongada, si se disponen suficientemente de respiradores en la sala de recuperación.

CUADRO XVI

- el Icr
- La secreción de la pared gástrica
- La excreción de las vías biliares
- La liberación de los depósitos silenciosos
- El desplazamiento de la unión a las proteínas plasmáticas
- La reabsorción renal

PROCEDENCIA DEL FENTANYL QUE PROVOCA LA REMORFINIZACION

2.- Remorfinización.

El problema post-operatorio más serio dado por la utilización de altas dosis de fentanyl, es a nuestro aviso, aquel de la remorfinización (18).

La remorfinización es una depresión respiratoria que aparece en el periodo post-operatorio, en un paciente que había ya recuperado una respiración espontánea casi normal.

Es un fenómeno bien conocido, descrito para el fentanyl por varios autores: ADAMS 1978, BECKER 1976, DOWNES 1967, DUNBAR 1967, Mc QUAY 1979, RIGG 1978.

El fenómeno es debido a una redistribución del fentanyl a partir de diferentes sitios del cuerpo donde el producto ha sido almacenado (depósitos silenciosos) y a partir de los cuales puede ser movilizado a consecuencia

de los cambios en el pH, de PCO<sub>2</sub>, de la T° y del volumen circulante (cuadro IV). Esta remorfinización puede ser producirse igualmente después de la utilización de la naloxona, donde la duración de acción es seguido más corta.

El riesgo de remorfinización es más grande después de altas dosis de fentanyl que después de dosis equianalgesicas de morfina, porque sus propiedades farmacocinéticas comparadas a las de la morfina son muy diferentes, notablemente la unión a las proteínas más grande y el pasaje de la barrera hematomenígea más fácil.

Felizmente, la remorfinización no aparece jamás de una manera brutal. Esta complicación se instala progresivamente: el paciente respira de más en más lentamente y se muestra cada vez menos vigilado.

El tratamiento es simple (estimulación y/o ventilación, eventualmente, antídoto), a condición de que el paciente se encuentre bajo la vigilancia de un personal advertido, competente y atento.

En caso contrario, la remorfinización puede tener consecuencias dramáticas.

Como es desafortunadamente difícil, en ciertos servicios, guardar al paciente en la sala de recuperación el tiempo necesario para separar absolutamente todos los riesgos, es muy importante que el personal del servicio de cirugía esté bien informado de este problema, contar el número de respiraciones por minuto para detectar una bradipnea es una vigilancia simple que puede ser confiada a una asistente; lo esencial es que el paciente no sea abandonado sólo durante un tiempo prolongado.

Es inútil de señalar la importancia de la profilaxis de la remorfinización. Esto hace un llamado a las simples medidas que es útil de recordar:

- Evitar el uso en el pre, per y postoperatorio de los depresores del SNC que tengan una larga duración de acción, de una polifarmacia compleja, de varios morfínicos diferentes.

CUADRO XVII  
PROPIEDADES COMPARATIVAS FISICOQUIMICAS Y FARMACOCINETICAS DE LOS MORFINICOS

	Morfina	Buprenorfina	Alfentanil	Fentanyl	Lofentanil
Peso molecular	375.85	504	416.52	336.48	408.54
pH de la solución inyectada		4.08	4.8-5.5	4.8	5.5-6
Potencia analgésica	M				
I.V.	1	30	50	100	2000
Epidural	1	7	14	20	400
Epidural/I.V.	5	1	1.5	1	1
Posología (mg/70 Kg)					
I.V.	10	0.3	0.5	0.1	0.005
Epidural	2	0.3	0.15	0.1	0.005

CUADRO XVIII  
PROPIEDADES COMPARATIVAS FISICOQUIMICAS Y FARMACOCINETICAS DE LOS MORFINICOS

	Morfina	Buprenorfina	Alfentanyl	Fentanyl	Cofentanyl
Coefficiente de partición para los lípidos:					
log P	1.03	5.02	2.16	4.05	4.22
pH 7.4	1.03	3.96	2.05	2.98	3.66
Coefficiente de ionización pKa	7.93	8.42	6.5	8.43	7.82
Unión a las proteínas: a un pH 7.4 y 37°C %	35	96	90	86	95
Unión comparativa a los receptores					
coeficiente de asociación	1	50	1	10	100
coeficiente de disociación	1	4	1/8	1/4	10

De Castro et al 1981.

CUADRO XIX  
PROPIEDADES COMPARATIVAS FISICOQUIMICAS Y FARMACOCINETICAS DE LOS MORFINICOS

	Morfina	Buprenorfina	Alfentanyl	Fentanyl	
Facilidad de pasaje de la B.H.M.	Difícil	Fácil	Más fácil	Fácil	Fácil
Facilidad de redifusión plasmática	Difícil	Fácil	Más fácil	Fácil	Fácil
Tendencia a la tolerancia	+	Lenta	+	+	+
Tendencia a la dependencia	+	Lenta	+	+	+

(De Castro et al 1981)

CUADRO XX

Depresión respiratoria post-operatoria prolongada o remorfinización. Tratamiento:

Ventilación manual o mecánica: aire/O<sub>2</sub>

Corrección de restos de curarización

Corrección de los desequilibrios:

térmico,

volémico,

iónico,

hematológico,

ácido-base.

Diuresis forzada.

- Preferir la inyección de fentanyl en bolo IV. (dosis elevada y si es posible única) al inicio, mejor que las perfusiones o inyecciones repetidas.
- Colocar una sonda gástrica para las intervenciones largas.
- En el periodo postoperatorio, evitar o corregir: la acidosis, la hipercapnia, el sangrado, la hipotermia, el escalofrío.
- Evitar el uso inconsiderado del antídoto morfínico en postop.
- Tratar, si es necesario, los restos de curarización.

CUADRO XXI

Límites de la utilización de altas dosis de Fentanyl. (50-100 mcg/kg), durante el periodo peroperatorio.

1.- Existe un efecto "tope" (efecto plafón):

dosis en la que más allá de la cual los efectos antinocioceptivos no aumentan más.

2. Una taquifilaxis se desarrolla rápidamente, (acostumbramiento)

#### 4.3 Los límites de las dosis altas del analgésico.

Las ventajas de las dosis altas de fentanyl y de los morfínicos en general, son moderadas por dos propiedades específicas de los analgésicos mayores: el efecto "tope" y el acostumbramiento.

El primero, el efecto "tope", aparece solamente a dosis muy elevadas para los morfínicos potentes con los productos donde la acción analgésica es débil o mediana; no se puede alcanzar una analgesia suficiente para permitir un gesto quirúrgico de alguna importancia, esto no es posible que con los productos que tienen al menos la potencia de la morfina.

Lo mismo con los productos los más potentes, se llega a un nivel óptimo donde el efecto depresor constituye el límite de la dosis útil a la anestesia.



nistración de antidotos. Lo mismo para los productos poco potentes tal como la almitrine, aumentan las necesidades energéticas del miocardio.

#### 5.4 "Total intravenous anaesthesia", o TIVA.

Anestesia exclusivamente intravenosa sin N20 (DUNDEE 1978). Es realizada con dosis altas de fentanyl, y reemplazando el N20 por otro producto, el alfatesin o el etomidate, por ejemplo.

VAN DIJCK 1978, Propuso las perfusiones que van hasta los 120 mcg/70 kg/H. de etomidate. Una posología tal, nos parece no deseable, puesto que a estas dosis, el etomidate adquiere unos efectos secundarios incómodos. (interferencia con los curarizantes, EEG plano, despertar tardío y agitado).

Las perfusiones de etomidate de 20 a 40 mg/kg/H, no tienen esos inconvenientes; dan una buena amnesia, pero solamente reducen muy poco las necesidades del fentanyl. Seguido, es necesario añadir de más, el droperidol o una benzodiazepina, y el despertar no es siempre rápido después de las intervenciones de alguna importancia.

El N20, si bien depresor cardiovascular y poluante de la atmósfera, facilita netamente la anestesia analgésica por su potencialización fácilmente reversible.

5.5 La "Anestesia libre de stress" o la "Stress free anaesthesia", es en nuestra opinión, una denominación un poco halagüeña, propuesta por los ingleses, para los morfínicos. A pesar de los resultados optimistas anunciados por STANLEY 1979, la experiencia en cirugía abdominal mayor, nos ha mostrado que las dosis más

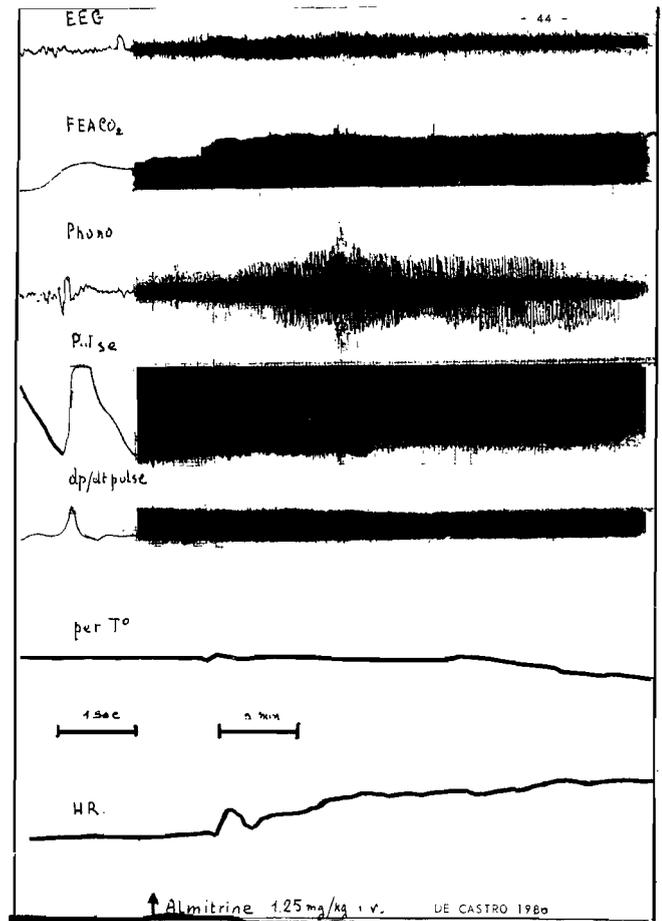


Figura 17.

CUADRO XXIII  
SUPRESION DE LAS RESPUESTAS DEL SISTEMA NERVIOSO AUTONOMO  
Y CARDIOVASCULAR POR EL FENTANYL

Fentanyl mcg/kg	Suplemento	Resultado	Tipo de cirugía
10-20	Hipnótico Perf. Relajante musc. cont.	+	RENEMAN 1979
12	Althesin. Perf. cont.	+	SAVEGE
25	Droperidol N20	-	Cirugía abdominal OTT 1978
25	Relajante musc. N20	+	Cirugía FLORENCE 1978
30	Flunitrazepam o Etomidate, N20, Relajante musc.	+	Cirugía DE CASTRO 1979
50	Pancuronio	-	Cirugía A.C.B. WALLER HUG
50	Thiopental, Relajante musc., N20	+	Cirugía abdominal HALL 1978
50	Relajante musc.	+	Cirugía STANLEY
100	Relajante musc.	++	Cirugía STANLEY
50-100	Relajante musc.	-	Cirugía DE CASTRO abdominal 1974

CUADRO XXIV  
NUEVOS DERIVADOS DEL FENTANYL: DOSIS ALTAS

SUFENTANIL (Fentathienyl):	10 mcg. Kg.	(DE CASTRO 1976)
ALFENTANIL (R 39209):	500 mcg. Kg.	(DE CASTRO 1978)

altas de Fentanyl no alcanzan jamás a bloquear completamente, en continuo, las reacciones de stress, en los individuos jóvenes sometidos a intervenciones agresivas. Aun si hay una asociación de otros productos (N20, droperidol, benzodiasepinas,...), existen casos resistentes. No se debe olvidar que otros factores como el dolor (fig. 19) entran en juego para estimular en el transoperatorio el sistema adrenérgico.

Para realizar una anestesia libre de stress (stress free anaesthesia), se debe combinar una anestesia peridural o raquídea alta con una anestesia analgésica. (ENGQUIST 1977).

6. POSIBILIDADES OFRECIDAS POR LOS NUEVOS MORFINICOS

Es una pregunta que es necesario preguntarse ahora: los nuevos derivados del Fentanyl, ofrecen más posibilidades para la utilización transoperatoria de dosis altas de morfínomiméticos?

1) LOFENTANIL.

Esto no parece ser el caso para el Lofentanil, donde las dosis altas producen depresiones incontrolables en duración.

2) ALFENTANIL

Este producto que utilizamos diariamente desde hace cuatro años, y que tenemos una buena experiencia clínica, tiene una potencia analgésica tres veces más débil y una duración de acción tres veces más corta que las del fentanyl. Sus ventajas sobre éste son más manifestadas para las pequeñas intervenciones de corta duración;

Para las intervenciones largas y para la cirugía mayor, es utilizable igualmente y da unos resultados satisfactorios con la condición de combinarlo a otras sustancias.

CUADRO XXV  
ALFENTANIL: DESVENTAJAS FENTANYL (dosis equianalgésicas)

1. EFECTOS

- a) Índice de seguridad
- b) Posología del efecto plafón. (techo)
- c) bloqueo nociceptivo
- d) protección contra el stress
- e) amnesia transoperatoria
- f) casos resistentes.

2. Para la anestesia analgésica pura

- a) a dosis moderadas (10 mg/70 Kg)
  - ausencia de estabilidad cardiovascular
  - sangrado capilar más importante
  - elevación de las resistencias periféricas
  - retorno rápido del dolor postoperatorio.
- b) a dosis altas (> 30 mg/70 Kg)
  - riesgo de remorfínización

3. Asociado a un potencializador

- A) puede haber una depresión respiratoria pero más corta
- b) el periodo de analgesia en el postoperatorio es más corto.

CUADRO XXVI

Alfentanil: Utilización clínica

Buenas Indicaciones:

- Intervención de corta o mediana duración (< 3 Hr.)
- Como analgésico en la técnica de:
  - Anestesia balanceada
  - N.L.A.
  - Ataranalgesia
  - Hypnoanalgesia

Malas indicaciones:

- Intervenciones de larga duración

Malas indicaciones:

- Intervenciones de larga duración (> 3 Hr.) es posible, pero sin ninguna ventaja
- En la anestesia analgésica pura

Contraindicaciones

- Toxicomania.

CUADRO XXVII

Lofentanil: Propiedades clínicas Fentanyl

Ventajas:

- Índice de seguridad más grande
- Reporte favorable  $\frac{\text{excitación}}{\text{depresión}}$

Inconvenientes:

- La duración de los efectos depresivos es muy poco controlable

CUADRO XXVIII

Reglas de seguridad para el empleo de dosis altas de morfínicos en anestesiología:

- Utilizar siempre morfínico + curarizante.
- Escoger un morfínico potente
- Evitar si es posible la utilización de naloxona al fin de la anestesia
- Asegurar una vigilancia postoperatoria prolongada

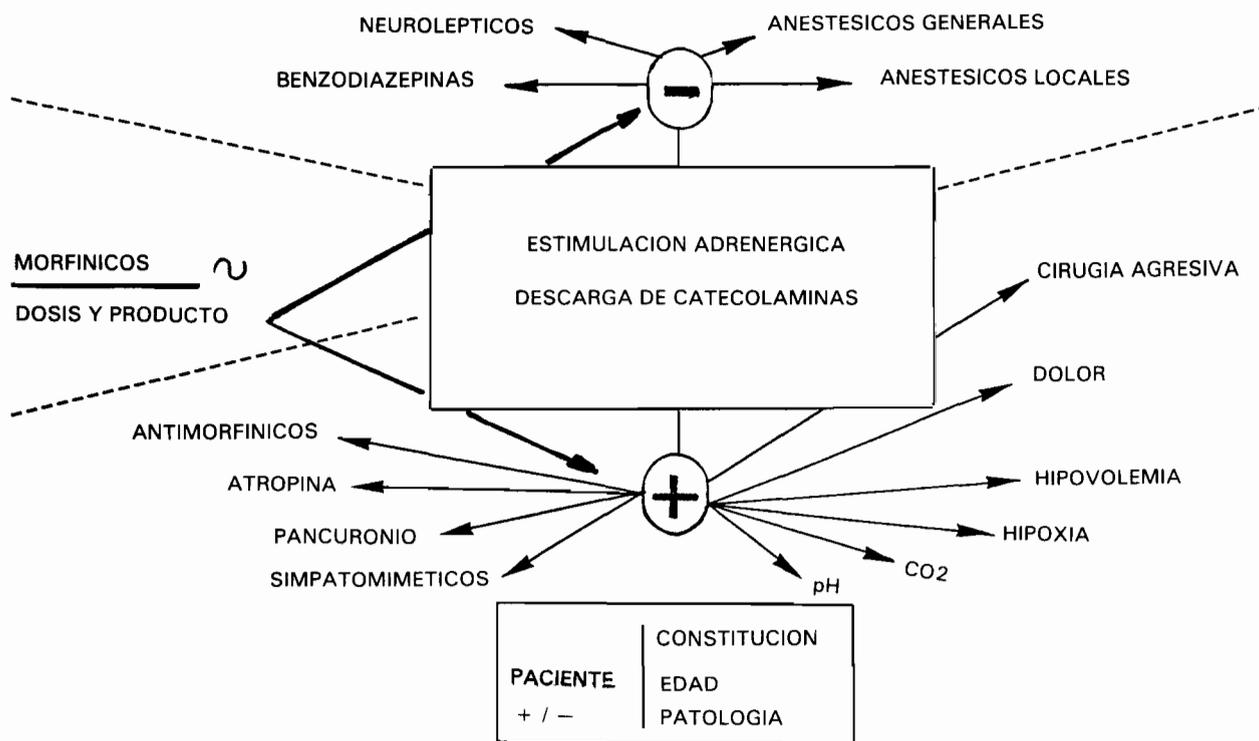


Figura 18. Factores que favorecen una elevación o una inhibición de la estimulación adrenérgica durante una anestesia.

Entonces pierde una parte de sus ventajas y las dosis altas dan también depresiones respiratorias prolongadas.

Hemos obtenido los mejores resultados con posologías que van de 5 a 20 mg/70 Kg como dosis de carga. Si se tienen en cuenta a la vez su potencia y su duración de acción, no se pasarán dosis muy elevadas.

### 3) SUFENTANIL

Este producto es cinco veces más potente que el fentanyl y la fase de excitación simpática provocada por las dosis progresivamente crecientes aparecen aún más tardíamente.

Tiene propiedades anti-stress, ligeramente superiores a las del fentanyl. Su protección antinocioceptiva siendo más grande, necesita, para la cirugía mayor, menos potencializadores.

Diremos en conclusión, que la utilización de dosis

altas de morfínicos, particularmente del fentanyl, está perfectamente justificada en ciertos casos de cirugía mayor.

Tiene problemas que son ahora bien conocidos y que necesitan la observación de las reglas de seguridad.

Las dosis altas tienen raramente un lugar en la anestesia corriente. Donde se prefiere las dosis medianas en las fórmulas de la anestesia analgésica potencializada.

Este será el arte del anestesiólogo de poner en balance todas las fuerzas que, durante una anestesia, tienden a reforzar la estimulación neurovegetativa con aquellas que, del otro lado, tienden a neutralizarla o a deprimirla.

El mantenimiento del equilibrio fisiológico y la ausencia de sufrimiento será el fin buscado. Los morfínicos pueden ahí, contribuir con sus dosis y sus técnicas muy diversas.

### REFERENCIAS

- ADAMS A P, PYBUS D A: *Delayed respiratory depression after use of fentanyl during anesthesia*. Brit Med J 1978; 1:278-79.
- ARENS J F, BENDOW B P, OCHSNER J L, THEARD R: *Morphine anesthesia for aorta coronary bypass procedures*. Anesth Analg Curr Res 1972; 51:901-909.
- ARROYO J L, NALDA M A: *Réponse sympathico-adrénergique et hypophysaire à différentes techniques d'anesthésie analgésique*. Rapport 6ième Congrès Mondial d'Anesthésiologie, Mexico 1976, p. 140-169, Ad. S.A.C., Charleroi, 1976.
- BAILY R, GERBODE F, GARLINGTON L: *An anesthetic technique for cardiac surgery which utilizes 100% oxygen as the only inhalant*. Arch Surg 1958; 76:437-440.

5. BECKER L D, PAULSON B A, MILLER R D, SEVERIANHAUS F W, EGER E I: *Biphasic respiratory depression after fentanyl-droperidol or fentanyl alone used to supplement N<sub>2</sub>O anesthesia*. *Anesthesiology* 1976; 44:291-296.
6. BRANDT M R, KORSHIN J, PRANGE HANSEN A, HUMMER L, NITRUP MADSEN S, RIGG I, KHLET H: *Influence of Morphine anesthesia on the endocrin metabolic response*. *Acta Anaesth Scand* 1978; 22: 400-412.
7. BOVILL J G, SEBEL P S: *Pharmacokinetics of high dose fentanyl. A study in patients undergoing cardiac surgery*. *Br J Anaesth* 1980; 52:799-801.
8. COMSTOCK M K, FRANKLIN L, SCAMMAN F L, CARTER J G, MOYERS J R, STEVENS W C: *Rigidity and hypercarbia on fentanyl-oxygen induction*. *Anesthesiology* 1979; 51:558.
9. CONNAHAN T J, ONINSKY A J, WOLLMAN H, STROTH R A: *A prospective random comparison of halothane and morphine for open heart surgery*. *Anesthesiology* 1973; 38:528.
10. CORAL I M, MOORE A R, STRUNIN L: *Plasma concentration of fentanyl in normal surgical patients and those with severe renal and hepatic disease*. *Br J Anaesth* 1980; 52:101.
11. DE CASTRO J, VIARS P: *Utilisation pratique des analgésiques centraux*. *Ars Medici* 23, no. spécial, 1968.
12. DE CASTRO J: *Anesthésie subvigile et mémorisation pre- et peropératoire*. Symposium Ostende, Anesthésie vigile. *Ars Medicie* 1970; 10:53-69.
13. DE CASTRO J: *Utilisation per-anesthésique d'analgésique à fortes doses*. Symposium Ostende, Anesthésie vigile. *Ars Medicie* 1970; 1, 4, 38-85.
14. DE CASTRO J: *L'anesthésie analgésique séquentielle*. Symposium Ostende, *Anesthésie vigile*. *Ars Medici* 1970; 1, 6:35-90.
15. DE CASTRO J, LECRON L: *Les analgésiques et l'anesthésie analgésique dans: utilisation des morphinomimétiques en anesthésie et réanimation*. Arnette, Paris 1974, pages 255-295.
16. DE CASTRO J: *Utilisation de la naloxone après une anesthésie analgésique Congrès Europ. d'anesthésie*, Madrid 1974. *Excerpta Medica, Congress Series* 1974; 330, 129.
17. DE CASTRO J, VAN DE WATER A, WOUTERS L, XHONNEUX R, RENAMAN A, KAY B: *Comparative study of cardiovascular, neurological and metabolic side effects of eight narcotics in dogs*. *Acta Anaesth Belg* 1979; 30:5-99.
18. DE CASTRO J, HORIG CH: *Die Pharmakokinetik von Fentanyl und deren Konsequenzen für Atemdepression und remorphinisierung bei der Analgetische Anästhesie*. *Der Anaesthetist* (accepté pour publication 1981).
19. DE LANGE S, STANLEY T H, BOSCOE M J: *Fentanyl-oxygen anesthesia: comparison of anesthetic requirements and cardiovascular responses in Salt Lake City, Utah and Leyden, The Netherlands*.
20. DESMONTS J M, BOHN G, COUDERC E: *Hemodynamic Responses to low doses of naloxone after narcotic-nitrous oxide anesthesia*. *Anesthesiology* 1978; 49:12-16.
21. DIFAZIO C A, CHEN P: *The influence of morphine on excess lactate production*. *Anesth Analg Curre Res* 1971; 50; 2,211.
22. DIMAI W, GATTIKER R: *Hochdosierte Fentanylanästhesie in der Herzchirurgie*. Zentral Erurop. Anaesthetischer Kongress, Bremen 1975.
23. DIRKSEN R: *Opiaten en het endorfine systeem*. Tijdschr. Geneesmiddelenonderzoek, T.G.O. 1979; 2:401-411.
24. DOWNES J J, KEMP R A, LAMBERTSEN C J: *The magnitude and duration of respiratory depression due to fentanyl*. *J Pharmacol Exp Ther* 1967; 158:416-420.
25. DUNBAR B S, OVASSAPIAN R D, DRIPPS SMITH T C: *The respiratory response to CO<sub>2</sub>*. *Br J Anaesth* 1967; 39:861-866.
26. DUNDEE J W: *Total intravenous anaesthesia*. *Br J Anaesthesia*, editorial 1978; 50:89-90.
27. ENGQUIST A, BRANDT M, FERNANDES R, KEHLET H: *The blocking effects of epidural anaesthesia on the adrenocortical and hyperglycemic responses to surgery*. *Acta Anaesth Scand* 1977; 21:330-335.
28. EISENBERG L, KAVAN A M: *Neuroleptanalgesia with diazepam, morphine in poor risk surgical patients*. *Canad Anaesth Soc J* 1971; 18:4, 465-469.
29. FLORENCE A M: *Attenuation of stress and haemodynamic stability in stress free anaesthesia*. London Academic Press Inc 1978; 23-25.
30. GATTIKER R, DIMAI G, BERLIN G, HOSSLI G: *Aufhebung der Atemdämpfung durch Naloxone nach hochdosierter Fentanyl-Anaesthesia in der Gefäßchirurgie*. *Anaesthetist* 1978; 27:267-271.
31. GILL K J, CARTWRIGH D P, SCOGGINS A, GRAY A J, PRYS-ROBERTS C: *Ventilatory depression related to plasma fentanyl concentrations during and after anaesthesia*. *Br J Anaesthesia* 1980; 52, 6321.
32. GRELL R L, KOONS R A, DENSON J S: *Fentanyl in Anesthesia*. *Anesth Analg Curre Res* 1970; 49:523.
33. HABERER J P, SCHOEFFLER P, STEIB A, BONNET Y: *Etude hémodynamique de la réversion de l'anesthésie analgésique par la naloxone*. 7th World Congress of Anesthesiology, Hamburg, 1980. Ed. A.I.A.R.E.F., Charleroi, 1980.
34. HALL G M, YOUNG C, HOLDCROFT A, ALAGHBAND-ZADEH: *Substrate mobilisation during surgery: a comparison between halothane and fentanyl anaesthesia*. *Anaesthesia* 1978; 33:924-930.
35. HALL G M: *Analgésia and metabolic response to surgery in Stress Free Anaesthesia*. 19-22. London, Academic Press 1978.
36. HALL G M: *Editorial: Fentanyl and the metabolic response to surgery*. *Br J Anaesthesia* 1980; 52:6, 561.
37. HASBROUK J D: *Morphine anaesthesia for open heart surgery* *Ann Thorac Surg* 1970; 10:364-368.
38. HOLDCROFT A, HALL G M, COOPER C M: *Redistribution of body heat during anaesthesia. A comparison of halothane, fentanyl and epidural anaesthesia*. *Anaesthesia* 1979; 34:758-764.
39. HOEIW M B, LINGAM R P, REILLY T E, LEE J J: *Does high doses fentanyl provide greater stability for cardiac surgery*. 7th World Congress of A. Hamburg. *Excerpta Medica Int. Congress Serie* no. 533, Abstr. 230, 1980.
40. HUG C C, MURPHY M R: *Fentanyl disposition in cerebrospinal fluid and its relationship to ventilatory depression in the dog*. *Anesthesiology* 1979; 50:342.
41. LAPPAS D G, FAHMY N R, SLATER E E, MOSS J: *Catecholamines, renin and cardiovascular responses to fentanyl diazepam anesthesia*. *Anesthesiology* 1980; 53; 514.
42. LAVER M B: *Morphine as an anesthetic agent, cardiovascular response in man*. *Anesthésie vigile et subvigile*. Symposium Int. Ostende. *Ars Medici* 1970; 1:2, 231.
43. LOWENSTEIN E, HALLOWELL P, LEVINE J, DAGGETT M, AUSTEN W G, LAVER M G: *Cardiovascular response to large doses of intravenous morphine in man*. *New England J Med* 1969; 281:1389-1392.
44. LOWENSTEIN E: *Morphine "anesthesia": a perspective*. Editorial. *Anesthesiology* 1971; 35:563-565.
45. LUNN J K, STANLEY T H, EISELE J, WEBSTER L, WOODWARD A: *High dose fentanyl anesthesia for coronary artery surgery: plasma fentanyl concentrations and influence of nitrous oxide on cardiovascular responses*. *Anesth Analg (Cleve)* 1979; 58:390-395.
46. MAC ALLISTER N P: *Fentanyl Anaesthesia paper presented at Jansen Symposium*. March 14, Reno Nevada, 1980.
47. MAC QUAY H J, MOORE R A, PATERSON G M C, ADAMS A P: *Plasma fentanyl concentrations and clinical observations during and after operation*. *Brit J Anaesth* 1979; 51:543-550.
48. OTT E, ET MARTIN E: *Stress in neuroleptanalgesia and electrostimulation in Stress Free Anaesthesia*. Academic Press inc. 49-52, London 1978.
49. RENEMAN R S, VAN DER VUSS G J, XHONNEUX R, VAN GERVEN W: *The use of high doses of analgesics during anesthesia. A general*

- introduction. Dicenda Medicis Artra 1980, 35-52. Ed. J. Spierdijk. Boerhave Course Leiden 1979.
50. RICHMAN K A, KIM, Y L, GEER R T, HIRSH R A, SCHWALB A J: *Respiratory depression from high dose fentanyl in man*. Anesthesiology 53, S164, 1980.
  51. RIGG J R A, BROWNE R A, DAVIS C, KHANDELWAL J K, GOLDSMITH C H: *Variation in the disposition to morphine after i.m. administration in surgical patients*. Br J Anaesth 1978; 50:1125-1130.
  52. SANTESSON J, JARNBERG P O, ARNER S: *Effect of surgical stress on haemodynamics during NLA*. Acta Anaesth Scand 1978; 22:123-129.
  53. SAVEGE T: *Reduction or obliteration of reflex responses to surgery in: Stress Free Anaesthesia 11-18, London*. Academic Press Inc. 1978.
  54. SEBEL P S, BOVILL J G: *Is fentanyl an anesthetic?* 7th World Congress of A, Hamburg. Excerpta Medica Int. Congress Series no. 533, 649, 1980.
  55. SEBEL P S, BOVILL J G, SCHELLEKENS A P M, HAWKER C D: *Hormonal responses to high dose fentanyl anaesthesia: a study in patients undergoing cardiac surgery*. 7th World Congress of A., hamburg. Excerpta Medica Int. Congress Series no. 533, Abstr. 999, 1980.
  56. SEBEL P S, BOVILL J G, ROG A, WAUQUIER: *The effects of high dose fentanyl anaesthesia on the electroencephalogram*. 7th World Congress of A, Hamburg. Excerpta Medica Int. Congress Series no. 533, Abstr. 1234, 1980.
  57. STANLEY T H, GRAY N H, STANFORD W, ARMSTRON R: *The effects of high dose morphine on blind and blood requirements of open heart operations*. Anesthesiology 1973; 38:536-541.
  58. STANLEY T H, ISERN-AMARAL H, LATHROP G D: *The effects of morphine and halothane anesthesia*. Can Anaesth Soc J 1975; 22: 478-485.
  59. STANLEY T H, PHILBIN D M, COGGINS: *Fentanyl-oxygen anaesthesia for coronary artery surgery: cardiovascular and antidiuratic hormone responses*. Canad Anaesth Soc J 1979; 26:168-172.
  60. STANLEY T H, BERMAN L, GREEN D, ROBERTSON D: *Plasma catecholamine and cortisol responses to fentanyl-oxygen anesthesia for coronary artery operations*. Anesthesiology 1980; 53:250-253.
  61. STOELTIN R K, GIBBS P S: *Hemodynamic effects of morphine and morphine-N<sub>2</sub>O in valvular heart disease and coronary artery disease*. Anesthesiology 1973; 38:1, 45-52.
  62. STOELTING R K, GIBBS P S, CREASSER E W, PETERSON C: *Hemodynamics and ventilatory responses to fentanyl, fentanyl-droperidol, and nitrous oxide in patients with acquired valvular heart disease*. Anesthesiology 1975; 42:319-324.
  63. TAKESHITA H, MICHELFELDER J D, THEYE R A: *The effects of morphine and n. allyl normorphine on cerebral metabolism and circulation*. Anesthesiology 1972; 37:605-612.
  64. TORAN I, BUSTO E L, ARROYO J L, NALDA M N: *Réponse sympathico-adrénergique et hypophysaire à différentes techniques d'anesthésie analgésique*. Ann Anesth Franc 1976; 17:1059-1070.
  65. VAN DIJK B: *E.F.A. a new total i.v. anaesthesia technique*. 5th Europ. Congress of A, Paris. Excerpta Medica Congress Series 1978; 452:255, 142.Ç
  66. VERHAEGHE J, DECLERCQ M, MEYNADIER J, BEUCAIRE-BEAL J, BEAUGUE D: *L'anesthésie analgésique séquentielle en cancérologie*. Lille Médical 1977; 22:699-701.
  67. VOURCH G, DE CASTRO J, GAUTHIER-LAFAYE P, GIUDICELLI J F, VIARS P: *Les analgésiques et la douleur*. Ed Masson Paris 1971; p. 445-462.
  68. WALLER J L, HUGH C D, NAGLE D M, CRAVER J M: *Fentanyl-oxygen anesthesia and coronary surgery*. Anesth Analg Curr Res 1980; 59:562-563.
  69. WHALLEY D G: *Oxygen and high dose fentanyl for aorto-coronary bypass surgery*. Presented at the meeting Cand. Soc. Anaesth Soc., Toronto, 21 Juin 1980.
  70. WONG K C, MARTIN W E, HORNBEIN T F, FREUND F G, EVERETT J: *Cardiovascular effects of morphine sulfate with O<sub>2</sub> and with N<sub>2</sub>O in man*. Anesthesiology 1973; 38:542-549.