

Depresión respiratoria producida por fentanyl y alfentanil asociados al midazolam

Eduardo Figueredo Gaspari*, Gabriel Fiol Ruiz**, Miguel Vivar Diago*

RESUMEN

Es conocido el efecto potenciador de las benzodiacepinas sobre la depresión respiratoria de los narcóticos. Nosotros evaluamos la potenciación que ejerce el midazolam (0.03 mg/Kg) con respecto a dosis equipotentes de alfentanil (10 µg/Kg) y fentanyl (1.5 µg/Kg). Estudiamos 100 mujeres entre 18 y 45 años, ASA I-II, distribuidas aleatoriamente en cinco grupos. Se controló saturación de oxihemoglobina durante los diez minutos siguientes a la medicación. Los porcentajes de la máxima caída en la saturación de oxígeno fueron los siguientes: Mid: 1.71 ± 0.9 , Fen: 4.05 ± 1.5 , Alf: 3.51 ± 1.9 , Mid+Fen: 5.69 ± 2.3 y Mid+Alf: 7.39 ± 2.5 . Las dosis equipotentes para la depresión respiratoria entre el alfentanil y el fentanyl guardaron una relación mg a mg de 759 / 100. Cuando el midazolam se asoció a ambos narcóticos, esta relación descendió a 508 / 100, evidenciándose por lo tanto una mayor depresión respiratoria con el alfentanil. (*Rev Mex Anest*, 1997;20:11-16)

Palabras Clave : Analgésicos : alfentanil, fentanyl. Complicaciones : hipoxia, apnea. Hipnóticos, Benzodiacepinas: Midazolam. Interacciones: Sinergismo

SUMMARY

Respiratory depression by fentanyl and alfentanil associated to midazolam. It is known the potentiating effect of benzodiazepines on narcotics respiratory depression. We assess the potentiation that exercise midazolam (0.03 mg/Kg) to concerning equipotent doses of alfentanil (10 µg/Kg) and fentanyl (1.5 µg/Kg). 100 female patients, ages 18 to 45 years, ASA I-II, were allocated randomly to five groups. Oxyhemoglobin saturation was controlled before and during ten minutes following medication. Percentages of SpO₂ maximum drops were the following: Mid: 1.71 ± 0.9 , Fen: 4.05 ± 1.5 , Alf: 3.51 ± 1.9 , Mid+Fen: 5.69 ± 2.3 and Mid+Alf: 7.39 ± 2.5 . The equipotent doses for the respiratory depression between alfentanil and fentanyl should be delivered in mg to mg rates of 759 / 100. When midazolam was associated with both narcotics, this ratio decreased to 508 / 100 thus evidencing a stronger respiratory depression with alfentanil. (*Rev Mex Anest*, 1997;20:11-16)

Key Words: Analgesics: alfentanil, fentanyl. Complications: hypoxia, apnea. Hypnotics: benzodiazepines: midazolam. Interactions: synergism

LAS DISTINTAS combinaciones entre benzodiacepinas y opiáceos son utilizadas ampliamente en diferentes campos de la medicina. Dichas asociaciones han demostrado ser beneficiosas en muchos aspectos^{1,2}, sin embargo el aumento de la depresión respiratoria que ocasionan puede ser sumamente peligroso³,

llegando incluso a producir paradas cardio-respiratorias⁴.

Analizados individualmente, todos los opioides producen sistemáticamente una depresión de la respuesta ventilatoria al CO₂ que es dosis-dependiente. También las benzodiacepinas a dosis hipnóticas producen una marcada depresión respiratoria⁵. Sin embargo con dosis sedativas de midazolam dicha depresión no se observa en forma constante^{6,7}. Pero un hecho consolidado tanto en las benzodiacepinas como en los morfí-

*Facultativo especialista de área (FEA). Anestesiología y Reanimación. **Facultativo especialista de área (FEA). Ginecología y Obstetricia. Complejo hospitalario Torrecardenas. Almería. España. Servicio de Anestesiología y Reanimación. Correspondencia: Eduardo Figueredo Gaspari. Alhamilla 22 - Aguadulce. 04720 Almería. España

nicos es que debilitan la respuesta ventilatoria a la hipoxemia^{8,9}.

El propósito del presente trabajo es cuantificar el grado de desaturación de la oxihemoglobina producido por el fentanyl y el alfentanil cuando se asocian a bajas dosis de midazolam.

MATERIAL Y METODOS

El estudio se realizó con la aprobación del Comité de Investigación y Ética del Hospital. Cada una de las pacientes fue informada del propósito y características del protocolo, obteniéndose el consentimiento para su participación en el mismo. Se estudiaron 100 pacientes, ASA I-II, programadas para legrado uterino terapéutico, edades entre 18 y 45 años, sin patología dolorosa previa, y sin antecedentes de haber sido medicadas con benzodicepinas ni morfínicos en los 15 días previos al estudio. Ninguna paciente tenía historia de abuso en el consumo de alcohol o de tabaco. Las pacientes fueron distribuidas aleatoriamente en 5 grupos de 20 que recibirían la siguiente medicación: Grupo I: midazolam 0.03 mg/Kg., Grupo II: fentanyl 1.5 µg/Kg., Grupo III: alfentanil 10 µg/Kg., Grupo IV: midazolam 0.03 mg/Kg. + fentanyl 1.5 µg/Kg., Grupo V: midazolam 0.03 mg/Kg. + alfentanil 10 µg/Kg.

Durante el transcurso del estudio las pacientes permanecieron en decúbito dorsal, respirando aire ambiente en un lugar tranquilo y silencioso para minimizar las alteraciones que pudiesen producir los estímulos auditivos y/o visuales externos. La temperatura ambiente fue de 23.4 ± 1.2 °C. Fueron monitorizados: saturación de oxihemoglobina (S_pO_2) por pulsioximetría (Biotrix 3740^{MR}, Ohmeda), tensión arterial sistólica (TAS) y diastólica (TAD) incruentas (Minimon 7133B^{MR}, Kontron Instruments) y frecuencia cardíaca (FC). Se colocó un catéter intravenoso en el antebrazo por el que se infundió solución glucosalina a un ritmo de 6 ml/Kg. Cinco minutos más tarde se registraron los primeros valores que fueron considerados como basales, y a continuación se aplicaron las dosis totales calculadas para cada fármaco en un tiempo de 20 segundos. En los grupos IV y V se aplicó en primer lugar el midazolam, e inmediatamente después el opiáceo correspondiente.

Los parámetros protocolizados se registraron antes de la medicación, y después de ella en intervalos de 2 minutos durante los 10 minutos siguientes. Los valores de pulsioximetría se obtuvieron promediando tres lecturas consecutivas en los tiempos preestablecidos.

Se registró el porcentaje mínimo al que llegó la S_pO_2 en cada paciente (Sat_{min}) durante el periodo de observación, controlándose el tiempo en que ello ocurría ($T.Sat_{min}$), considerándose como tiempo "cero" ($T.Sat_{basal}$) el momento en que finalizaba la administración de la medicación. La diferencia entre la S_pO_2 basal (Sat_{basal}) y el valor de la Sat_{min} fue definida como saturación diferencial (Sat_{dif}).

El protocolo determinaba la interrupción del estudio en los pacientes en los que se producía: 1) apnea de más de 20 segundos de duración; 2) S_pO_2 menor de 85% en cualquier momento y 3) S_pO_2 menor de 90% durante más de 20 segundos.

En los casos en que se presentó alguna de estas circunstancias, las pacientes fueron inmediatamente estimuladas en forma oral y/o táctil para que respirasen, y se les aportó oxígeno suplementario cuando hubiera sido necesario; se registraron los valores de S_pO_2 y el $T.Sat_{min}$ y se separaron del estudio a partir de dicho momento.

Para la elaboración del presente protocolo, fue exigencia del Comité de Ética el establecimiento de parámetros seguros y rigurosos de interrupción del estudio. Nosotros nos hemos basado en el trabajo de Alexander y Gross⁸, quienes programaron suspender el estudio en voluntarios cuando su S_pO_2 descendiese a 75 %, no habiendo encontrado alteraciones en ningún paciente con saturaciones superiores a 80 %. Estudios posteriores³ utilizaron esta misma referencia para establecer su prevención de seguridad.

Análisis estadístico: Se empleó el programa SPSS versión 6.1. Las diferencias entre los porcentajes de máxima desaturación entre los 5 grupos y el $T.Sat_{min}$ se analizaron con ANOVA y la prueba de Newman-Keuls. Se utilizó la *t* de Students para comparar el porcentaje de máxima desaturación entre los grupos IV y V. Las variaciones intergrupos de la frecuencia cardíaca y la tensión arterial con respecto a los valores basales se analizaron en cada periodo de 2 minutos con ANOVA y la prueba de Scheffé. Se empleó el coeficiente de correlación de Pearson para establecer la existencia de relaciones entre saturación de O_2 y F.C. Se consideró significativo un valor de $p < 0.05$.

RESULTADOS

Los grupos resultaron homogéneos en edad, peso y superficie corporal (Cuadro I). Cumpliendo con lo establecido en el protocolo, 4 pacientes del Grupo IV y 8 pacientes del Grupo V debieron aban-

Cuadro I. Datos antropométricos

	Grupo I	Grupo II	Grupo III	Grupo IV	Grupo V
Edad (años)	28.4 ± 6	30.6 ± 5	28.0 ± 5	27.8 ± 7	30.4 ± 7
Peso (kg)	63.1 ± 9	65.7 ± 12	63.8 ± 11	61.6 ± 10	64.2 ± 12
Altura (cm)	160.2	160.7	161.2	159.2	163.4
Sup. Corporal m ²	1.61	1.69	1.67	1.63	1.69

donar el estudio antes de los 10 minutos por presentarse alguna de las premisas de interrupción. En el grupo IV se debieron mayoritariamente (3 casos) a la presencia de una S_pO_2 inferior a 90 %, por más de 20 segundos ; mientras que en el grupo V tal exclusión se debió principalmente (7 casos) a una apnea de más de 20 segundos, acompañada generalmente de descensos bruscos de la S_pO_2 . Tanto las pacientes hipoxémicas como las apneicas respondieron inmediatamente a la estimulación verbal o táctil.

En el Cuadro II se observan los descensos en la saturación de oxígeno en los distintos grupos. Se aprecian diferencias estadísticamente significativas entre el grupo midazolam y los restantes grupos ; así como entre los grupos IV y V y los grupos de los fármacos individuales (I, II y III). También se halló una $p = 0.03$ entre los grupos IV y V. En el mismo cuadro se detalla la cantidad de pacientes en quienes la saturación de oxígeno descendió en más de 4 %, que para el grupo V alcanzó al 85 %.

Los $T.Sat_{min}$ fueron los siguientes : Grupo II = 223 segundos, Grupo III = 129 seg., Grupo IV = 202 seg., y Grupo V = 98 seg. Las diferencias fueron estadísticamente significativas en los grupos que recibieron fentanyl (II y IV) comparados con los que recibieron alfentanil (III y V). Los grupos II

y IV presentaron una depresión respiratoria más discreta, demorada y de mayor duración (Cuadro III).

Las dosis de midazolam aplicadas fueron subclínicas, por lo que en las pacientes del Grupo I no se produjeron descensos en la saturación de oxígeno. No obstante en este grupo también se ha registrado el valor de la Sat_{dif} observado en cada paciente, que fue de 1.71 ± 0.9 %, aunque en realidad se han producido "oscilaciones fisiológicas" de la S_pO_2 aumentando o disminuyendo con respecto a la Sat_{basal} . Por lo tanto el promedio de variación de la saturación con respecto a la Sat_{basal} hubiera sido cercana a cero. Por la misma razón no consideramos razonable determinar $T.Sat_{min}$ para este grupo.

En el cuadro III se observan las saturaciones registradas en intervalos preestablecidos, debiéndose tener en cuenta que de los grupos IV y V, a partir de los 2-4 minutos, fueron excluidas por razones metodológicas las pacientes en quienes se produjeron las desaturaciones más importantes.

Tanto las tensiones arteriales como la frecuencia cardíaca (Figuras 1 y 2) mostraron ligeros descensos durante el periodo de estudio, sin diferencias estadísticamente significativas entre grupos. Tampoco se halló ningún tipo de correlación (coeficiente r de Pearson) entre F.C. y S_pO_2 .

DISCUSION

La anestesia moderna generalmente se beneficia del complejo espectro de las interacciones medicamentosas, aprovechando las ventajas que de ellas resultan. Los opiáceos son los fármacos con mayor poder analgésico, no obstante su utilización fuera de la anestesia se ve limitada en muchas ocasiones por la alta incidencia de efectos secundarios. Algunos de estos efectos indeseables se reducen cuando se asocian a una benzodiacepina. Este atributo ha sido aprovechado en anestesia constituyendo lo que se ha definido como ataranalgesia¹⁰. Me-

Cuadro II. Porcentaje de descenso de la SpO_2 con respecto a la Sat_{basal} y número de pacientes (n) en quienes la SpO_2 descendió más de 4% con respecto a la basal.

	Sat_{dif} (%)	Descenso de + 4%
Grupo I	$1.71 \pm 0.9^*$	0
Grupo II	4.05 ± 1.5	7
Grupo III	3.51 ± 1.9	9
Grupo IV	$5.69 \pm 2.3^{**}$	13
Grupo V	$7.39 \pm 2.50^{**,*}$	17

Valores expresados en promedio \pm desviación estándar. * $p < 0.05$ con respecto a los demás grupos. ** $p < 0.05$ con respecto a los grupos I, II y III. *** $p = 0.03$ con respecto al grupo IV

Cuadro III. SpO₂ medidas en intervalos de 2 minutos

	Basal	2 min	4 min	6 min	8 min	10 min
Grupo I	97.94	97.62	97.46	97.49	97.41	97.37
Grupo II	97.85	96.35	94.50	95.14	95.31	95.64
Grupo III	98.08	95.25	96.08	96.21	96.26	96.28
Grupo IV	98.05	94.58	93.70	93.82	94.59	95.38
Grupo V	98.11	90.11	92.12	94.80	95.33	96.54

De los grupos IV y V fueron excluidos 4 y 8 pacientes, respectivamente a partir de los 2 - 4 minutos

dianete esta combinación se resolvían algunos inconvenientes de los morfínicos como el despertar intraoperatorio, la broncoespasticidad, la rigidez muscular, las convulsiones, la insuficiente protección contra el estrés, y el denominado "efecto techo" de los derivados opiáceos.

Los estudios sobre la asociación del midazolam con fentanyl y alfentanil han evidenciado que existe una acción sinérgica en su efecto hipnótico que varía entre un 46 y 64 %^{2,11-13}. Por otro lado la interacción analgésica entre benzodiacepinas y opioides en experimentación animal, se describe como discordante¹⁴, habiéndose demostrado un efecto potenciador a nivel medular, mientras que se producía una inhibición de su acción en tejidos supratentoriales¹⁵. También se ha postulado que la interacción entre estos fármacos podría ser más profunda usando dosis más pequeñas de alguno de ellos^{12,16}.

En cuanto al efecto de los morfínicos sobre la depresión respiratoria, no todos guardan estrecha relación con su potencia analgésica^{17,18}. Así Scamman FL et al.¹⁹ han encontrado que el fentanyl produce una depresión respiratoria más intensa y de mayor duración que el alfentanil, guardando entre ellos una relación 1 : 13, mientras que el rango de equipotencia analgésica se encuentra entre 1 : 6 y 1 : 10^{20,21}. Dichas diferencias entre los efectos analgésicos y respiratorios encuentran su explicación a nivel molecular. Se ha observado que existen dos subtipos para el receptor morfínico μ : el subtipo μ_1 (con alta afinidad), que juega un rol importante en la antinocicepción y el μ_2 (de baja afinidad) que tiene mayor influencia sobre la depresión respiratoria inducida por los opiáceos²². El distinto grado de afinidad que posean los morfínicos hacia este último subtipo, determinaría el grado de depresión respiratoria. El hecho de que la naloxona (antagonista μ_1) revierta los efectos

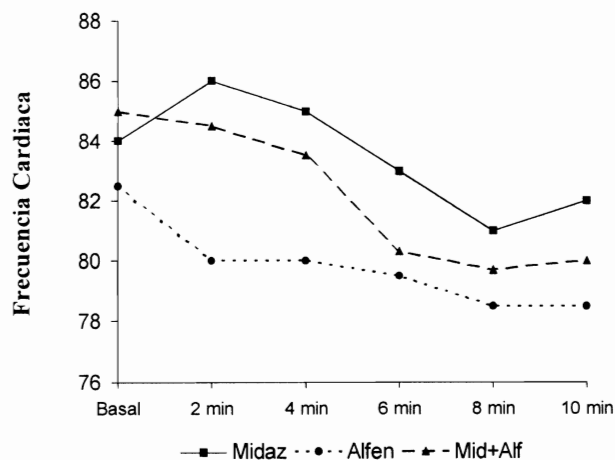


Figura 1. Valores medios de frecuencia cardíaca en los grupos I, II y III

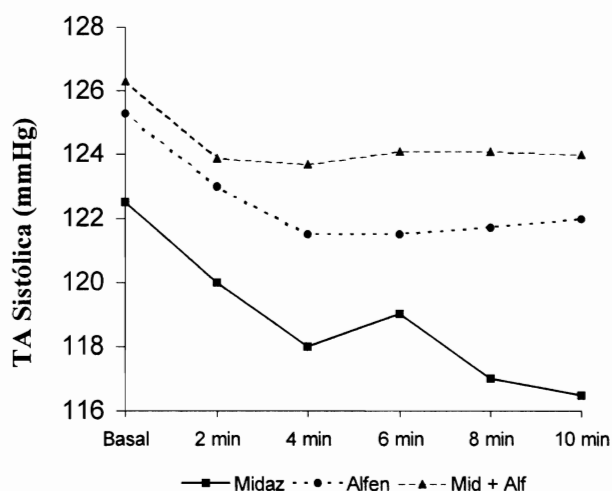


Figura 2. Valores medios de TA sistólica en los grupos I, II y III

Cuadro IV. Valores farmacocinéticos y farmacodinámicos del fentanyl, alfentanil y midazolam

	Fentanyl	Alfentanil	Midazolam
T _{1/2α} (minutos)	1 - 3	2 - 3	3 - 5
T _{1/2β} (minutos)	15 - 30	10 - 30	10 - 30
T _{1/2γ} (horas)	3 - 5	1 - 1.5	1.5 - 2.5
T _{1/2 eliminación} (minutos)	220 - 270	72 - 92	120 - 220
Vol. Distribución (L/kg)	3 - 5	0.5 - 1	1 - 1.5
Frac. ligada a proteína (%)	84	92	96
Aclaramiento (ml/kg/min)	11 - 18	3 - 8	4 - 8
Extracción Hepática	0.6 - 0.9	0.3 - 0.5	0.2 - 0.4
Duración de efecto (min)	30	10	20

analgésicos de la morfina sin alterar la depresión respiratoria producida por la misma, revalidaría esta teoría²³.

En nuestro estudio hemos empleado fentanyl y alfentanil en una relación 1 : 6.6, y del análisis cuantitativo de la Sat_{dif} entre los grupos II y III se deduce una equipotencia en la depresión respiratoria en $\mu\text{g} : \mu\text{g}$ de 100 : 759. Por lo tanto, en cuanto a la desaturación de O₂, entre ambos opiáceos existiría una relación de equipotencia semejante a la analgésica. Sin embargo cuando se asocian con midazolam, los valores de Sat_{dif} guardan una relación diferente, estableciéndose una equipotencia en entre midazolam-fentanyl y midazolam-alfentanil en $\mu\text{g} : \mu\text{g}$ de 100 : 508, demostrando el mayor efecto depresor de esta última combinación. Esto se advierte más claramente por la cantidad de pacientes de este grupo en quienes se debió interrumpir el estudio por apnea o desaturación importante. Un estudio previo utilizando metohexital²⁴ como inductor evidenció una mayor incidencia de apnea cuando se asociaba con 700 μg de alfentanil (78-100%) en comparación con 100 μg de fentanyl (29-62%). Dicha apnea se producía dentro de los 3 minutos de haber sido administrados los fármacos. Teniendo en consideración que el comienzo de acción del alfentanil se produce a los 75 segundos cuando se asocia a una benzodicepina (loracepan) y a los 135 segundos cuando se aplica como único agente²⁵, podemos comprobar que una vez alcanzada la concentración plasmática efectiva, la repercusión sobre la respiración en nuestras pacientes se produjo de inmediato. Esta abrupta caída de la S_pO₂ hasta niveles críticos, se produce mucho antes de que la presión parcial de CO₂ se pudiese

elegir lo suficiente para estimular la ventilación, por lo que consideramos que para nuestro estudio no resultaría útil evaluar la respuesta ventilatoria al incremento de CO₂ mediante la prueba de reinhalación de Read²⁶, que no ha demostrado ser válido para estimar la depresión respiratoria de corta duración¹⁹.

Es importante señalar que los descensos en la S_pO₂ no se acompañaron de cambios simultáneos en la frecuencia y/o ritmo cardíaco ni en la T.A, debido posiblemente al bloqueo de la respuesta cardiovascular a la hipoxia producido por el midazolam⁸ y/o a su acción ansiolítica, que podría provocar una disminución del tono adrenérgico.

Se han reportado complejos mecanismos de interacción entre benzodicepinas y opiáceos con respecto a analgesia¹⁴, sedación-hipnosis²⁷ y desarrollo de tolerancia a los opioides²⁸. Las benzodicepinas podrían actuar aumentando la liberación de endorfinas²⁹, potenciando sus efectos o por ambos mecanismos en forma simultánea. El sinergismo observado entre midazolam y alfentanil y la aptitud de la naloxona para antagonizar el efecto de ambos³⁰, como así mismo el hallazgo de que la naloxona en pequeñas dosis (6 $\mu\text{g}/\text{Kg}$) disminuye el efecto hipnótico del diacepam, pero no el del tiopental³¹, abogarían en favor de esta hipótesis.

En nuestro estudio la mayor depresión respiratoria del grupo V con respecto al grupo IV se debe atribuir a las similares características farmacodinámicas del midazolam y del alfentanil (Cuadro IV), que determinaron que los efectos depresores de ambos fármacos se superpusiesen en el tiempo (a los 2-3 minutos de su aplicación).

Se debe tener en cuenta que los efectos sinérgicos entre dos agentes pueden ser aparentes sólo dentro de rangos específicos de sus dosis³², por lo que distintas combinaciones de dosis de estos fármacos, distinta secuencia y/o velocidad de aplicación³³ podrían producir distintos grados de depresión respiratoria al observado en este estudio.

Podemos concluir que debido a las particulares características farmacocinéticas y farmacodinámicas del midazolam y del alfentanil, y en relación al alto índice de hipoxia producido con bajas dosis de ambos fármacos, se deben extremar las precauciones cuando se utilizan combinadas. La ausencia de respuesta hemodinámica a la hipoxia³⁴, nos obliga a mantener una monitorización constante de la S_pO₂ para prevenir que su diagnóstico se realice tardíamente³⁵, cuan-

do la hipoxia sea severa, debiéndose incrementar los cuidados en ancianos³⁶ o en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica³⁷.

1. Silbert BS, Rosow CE, Keegan CR, Latta WB, Murphy AL, Moss J

REFERENCIAS

- et al. The effect of diazepam on induction of anesthesia with alfentanil. *Anesth Analg* 1986; 65 : 71-77
2. Vinik HR, Bradley EL, Kissin I. Midazolam-Alfentanil synergism for anesthetic induction in patients. *Anesth Analg* 1989 ; 69 :213-217
3. Bailey PL, Pace NL, Ashburn MA, Moll JW, East KA, Stanley TH. Frequent hypoxemia and apnea after sedation with midazolam and fentanyl. *Anesthesiology* 1990 ; 73 : 826-830
4. Warning reemphasized in midazolam labeling. FDA Drug Bulletin, April 1987 ; 5
5. Smith DC, Crul JF. Oxygen desaturation following sedation for regional analgesia. *Br J Anaesth* 1989 ; 62 : 206-209
6. Forster A, Morel D, Bachmann M, Gemperle M. Respiratory depressant effects of different doses of midazolam and lack of reversal with naloxone : A double-blind randomized study. *Anesth Analg* 1983 ; 62 : 920-924
7. Bailey PL, Andriano KP, Goldman M, Stanley TH, Pace NL. Variability of the respiratory response to diazepam. *Anesthesiology* 1986 ; 64 : 460-465
8. Alexander CM, Gross JB. Sedative doses of midazolam depress hypoxic ventilatory responses in humans. *Anesth Analg* 1988 ; 67 : 377-382
9. Weil JB, McCullough RE, Kline JS, Sodal IE. Diminished ventilatory response to hypoxia and hypercarbia after morphine in normal man. *N Engl J Med* 1975 ; 292 : 1103-1106
10. De Castro J. The use of midazolam and opioid associations in anesthesia (atranalgesia). *Acta Anaesth Belg* 1987 ; 38 : 33-44
11. Ben-Shlomo I, Abd-El-Khalim H, Ezry J, Zohar S, Tverskoy M. Midazolam acts synergistically with fentanyl for induction of anesthesia. *Br J Anaesth* 1990 ; 64 : 45-47
12. Kissin I, Vinik HR, Castillo R, Bradley L. Alfentanil potentiates midazolam-induced unconsciousness in subanalgesic doses. *Anesth Analg* 1990 ; 71 : 65-69
13. Short TG, Plummer JL, Chui PT. Interactions between propofol, alfentanil and midazolam. *Br J Anaesth* 1992 ; 69 : 162-167
14. Rattan AK, McDonald JS, Tejwani GA. Differential effects of intrathecal midazolam on morphine-induced antinociception in the rat : role of spinal opioid receptors. *Anesth Analg* 1991 ; 73 : 124-131
15. Luger TJ, Hayashi T, Weis CG ; Hill HF. The spinal potentiation effect and the supraspinal inhibitory effect of midazolam on opioid-induced analgesia in rats. *Eur J Pharmacol* 1995 ; 275 : 153-162
16. Halliday NJ, Dundee JW, Karper KW. Influence of fentanyl and alfentanil pretreatment on the action of midazolam. *Br J Anaesth* 1985 ; 57 : 351-352
17. Fung DL, Eisele JH. Narcotic concentration-respiratory effect curves in man. *Anesthesiology* 1980 ; 53 : S397
18. Bailey PL, Streisand JB, East KA, East TD, Isern S, Hansen T. Differences in magnitude and duration of opioid-induced respiratory depression and analgesia with fentanyl and sufentanil. *Anesth Analg* 1990 ; 70 : 8-15
19. Scamman FL, Ghoneim MM, Korttila K. Ventilatory and mental effects of alfentanil and fentanyl. *Acta Anaesthesiol Scand* 1984 ; 28 : 63-67
20. White PE, Coe V, Shafer A, Sung ML. Comparison of alfentanil with fentanyl for outpatient anesthesia. *Anesthesiology* 1986 ; 64 : 99-106
21. Lirzin JD, Jorrot JC, Romdhane K, Conseiller Ch. Dépression respiratoire postopératoire après anesthésie ambulatoire pour IVG. *Cah Anesthesiol* 1993 ; 41 : 23-27
22. Pasternak GW, Wood PJ. Minireview : multiple mu opiate receptors. *Life Sci* 1986 ; 38 : 1889-1898
23. Ling GS, Spiegel K, Lockhart SH, Pasternak GW. Separation of opioid analgesia from respiratory depression : evidence for different receptor mechanisms. *J Pharmacol Exp Ther* 1985 ; 232 : 149-155
24. Hull CJ, Jacobson L. A clinical trial of alfentanil as an adjuvant for short anaesthetic procedures. *Br J Anaesth* 1983 ; 55 : 173S-178S
25. Nauta J, de Lange S, Koopman D, Spierdijk J, Sanley T. Anesthetic induction with alfentanil a new short acting narcotic analgesic. *Anesth Analg* 1982 ; 61 : 267-272
26. Read DJC. A clinical method for assessing the ventilatory response to carbon dioxide. *Australas Ann Med* 1967 ; 16 : 20-32
27. Vinik HR, Bradley EL, Kissin I. Triple anesthetic combination : propofol-midazolam-alfentanil. *Anesth Analg* 1994 ; 78 : 354-358
28. Tejwani GA, Rattan AK, Sribanditmongkol P, Sheu MJ, Zuniga J, McDonald JS. Inhibition of morphine-induced tolerance and dependence by a benzodiazepine receptor agonist midazolam in rat. *Anesth Analg* 1993 ; 76 : 1052-1060
29. Wuster M, Duka T, Herz A. Diazepam-induced release of opioid activity in the rat brain. *Neurosci Lett* 1980 ; 16 : 335-337
30. Feng J, Kendig JJ. Synergistic interactions between midazolam and alfentanil in isolated neonatal rat spinal cord. *Br J Anaesth* 1996 ; 77 : 375-380
31. Stella L, Crescenti A, Torri G. Effect of naloxone on the loss of consciousness induced by i.v. anaesthetic agents in man. *Br J Anaesth* 1984 ; 56 : 369-373
32. Berenbaum MC. What is synergy ? *Pharmacol Rev* 1989 ; 41 : 93-141
33. Reves JG, Fragen J, Vink H, Greenblatt J. Midazolam pharmacology and uses. *Anesthesiology* 1985 ; 62 : 310-324
34. Thrush DN, Downs JB, Hodges M. Cardiovascular effects of acute hypoxemia in humans. *Anesthesiology* 1996 ; 85 : A-93
35. Caplan RA, Posner KL, Ward RJ, Cheney FW. Adverse respiratory events in anesthesia: a closed claims analysis. *Anesthesiology* 1990 ; 72 : 828-833
36. Greenblatt DJ, Abernethy DR, Locniskar A, Harmatz JS, Limjuco RA, Shader IR. Effect of age, gender and obesity on midazolam kinetics. *Anesthesiology* 1984 ; 61 : 27-35
37. Gross JB, Zebrowski ME, Carel WD, Gardner S, Smith TC. Time course of ventilatory depression after thiopental and midazolam in normal subjects and patients with chronic pulmonary obstruction disease. *Anesthesiology* 1983 ; 58 : 540-544