

11202
29/45



Universidad Nacional Autónoma de México

Facultad de Medicina
División de Estudios Superiores

TRABAJO DE FIN DE CURSOS PARA OBTENER EL TÍTULO DE
POSTGRADO EN ANESTESIOLOGIA

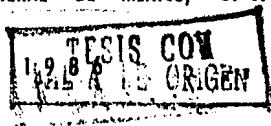
ANÁLISIS DE LA ASOCIACIÓN ETOMIDATO NALBUFINA
PARA EL MANTENIMIENTO DE LA ANESTESIA

DRA. DIANA MOYAO GARCÍA

Dr. Francisco Márquez
Asesor: Dr. Francisco García Márquez
M. EN C. Farmacología



HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO, S. S.





UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

ANALISIS DE LA ASOCIACION ETOMIDATO NALBUFINA
PARA EL MANTENIMIENTO DE LA ANESTESIA

INTRODUCCION.

El uso de técnicas endovenosas en anestesia ha tenido cada vez más aceptación debido en gran parte al deseo de evitar tanto la contaminación ambiental en quirófano, como los peligros de la inhalación crónica a la que se vé sometido el anesthesiólogo y en general el equipo quirúrgico (Dundee, 1982).

Al no haberse encontrado un anestésico endovenoso ideal, se ha probado la asociación de diversos fármacos con el objetivo de alcanzar condiciones transanestésicas y postoperatorias favorables, libres de secuelas o efectos indeseables (Dundee, 1982).

La gran variedad de drogas con que cuenta el arsenal farmacológico del anesthesiólogo, le permite utilizar asociaciones ventajosas dependientes del tipo de cirugía y el estado físico del paciente. Estas combinaciones medicamentosas a su vez no son inócuas, sino que poseen efectos colaterales propios del medicamento, y los que se derivan de las sinergias, potenciaciones y/o antagonismos de éstos.

Para facilitar el control de la dosificación y minimizar el riesgo de la sobredosis, es muy útil contar con un agente anestésico que produzca su acción en el tiempo de circulación brazo-cerebro.

La farmacocinética de los anestésicos indica que un agente con un rápido comienzo de acción, también saldrá rápidamente de cerebro y la recuperación será rápida, por lo que será útil principalmente en la inducción. En cambio, un fármaco que tenga un inicio lento de acción po-

drá encontrársele utilidad como anestésico basal (Dundee, 1982).

La combinación de un fármaco de inicio de acción rápida para la inducción y otro de inicio de acción lenta para el mantenimiento, la podemos encontrar en la asociación etomidato - nalbufina (1,2).

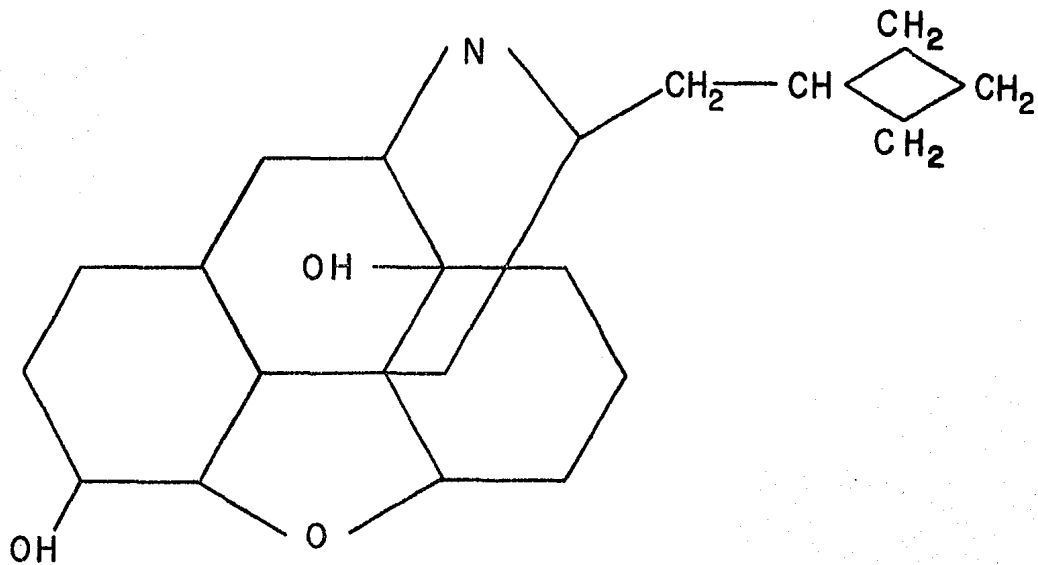
De esta manera, tendremos asegurados tres de los componentes de la anestesia, los dos fundamentales, analgesia y protección neurovegetativa proporcionados por la nalbufina y uno de los opcionales, la hipnosis dada por el etomidato.

En cuanto al cuarto componente, la relajación muscular transanestésica será opcional de acuerdo al tipo de procedimiento quirúrgico y a la duración de éste, pudiéndose elegir entre varios (ej. pancuronio, atracurio) (Nalda, 1980).

El Clorhidrato de Nalbufina sintetizado en 1965, es un analgésico sintético, agonista - antagonista del grupo fenantrénico químicamente relacionado con un potente analgésico, el clorhidrato de oximorfona y con el antagonista puro de los narcóticos, la naloxona.

Tiene un poder analgésico muy importante en animales, Blumberg (1968), encontró que la nalbufina es 4 veces más potente que la morfina, 8.3 veces más potente que la codeína y 3.5 veces más potente que la pentazocina. Forrest (1971) demostró que la nalbufina intramuscular tiene actividad analgésica en el hombre y que es ligeramente más potente que la morfina.

NALBUFINA



Su inicio de acción se establece a los 2 ó 3 minutos después de su administración IV y en menos de 15 minutos después de su administración IM o subcutánea. Su vida media plasmática es de 5 hrs. y la duración de su actividad analgésica varía de 3 a 6 hrs. (3).

Para comprobar el efecto analgésico de la nalbufina en el transoperatorio deberá asociarse con un fármaco que tenga un poder hipnótico satisfactorio, sin efectos acumulativos, sin metabolitos activos y con poco o ningún poder analgésico.

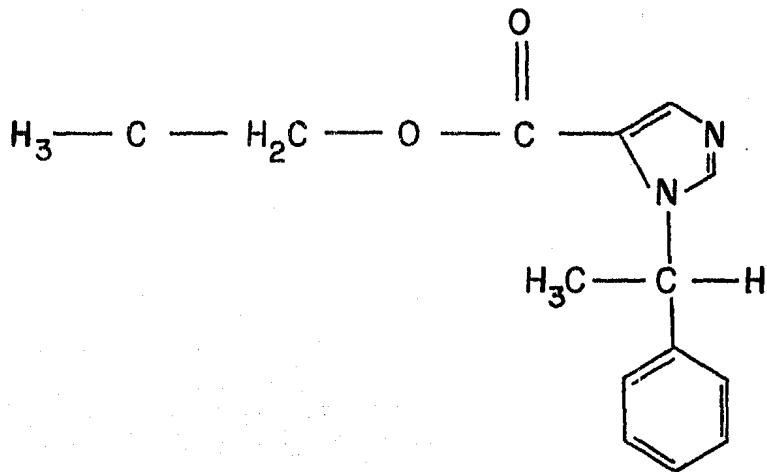
Un fármaco que reúne estas características es el Etomidato, hipnótico no barbitúrico, imidazol carboxilado de acción rápida, produce inducción en el tiempo de circulación brazo - cerebro y carece de propiedades analgésicas (4).

Se ha mencionado que su hidrólisis se produce fundamentalmente por esterazas plasmáticas: sin embargo, Ghonein ha mostrado que el sitio más probable de su biotransformación es el hígado. Todos sus productos metabólicos son farmacológicamente inertes (5).

Tiene como principales inconvenientes el dolor, la flebitis a la inyección y los movimientos musculares involuntarios, que se presentan en gran parte de los pacientes (4,6).

Se ha visto que el dolor a la inyección y la flebitis disminuyen de manera importante o no se presentan al utilizar el etomidato en infusión a concentraciones de 0.25% a 0.5%, empezando a manifestarse cuando las concentraciones del fármaco exceden al 1% (2).

ETOMIDATO



En cuanto al dolor a la inyección y los movimientos musculares involuntarios, diversos estudios comentan que se pueden prevenir si se administra previamente, ya sea en la medicación preanestésica o momentos antes de la inducción de algún analgésico narcótico del tipo del fentanyl o la petidina (2,7,8). La administración de nalbufina sería de utilidad ya que posee un poder analgésico superior a la petidina (9,10).

Otras ventajas que presentaría el etomidato sobre otros agentes inductores, es que libera pocas cantidades de histamina, además de ser inmunológicamente seguro (4,11,12).

Efectos sobre la función respiratoria.

Las características agonistas - antagonistas de la nalbufina la constituyen como un narcótico que provoca analgesia importante y un cierto grado de depresión respiratoria, pero ésta última de manera leve y sin llegar a la apnea, aún administrando dosis tóxicas en el hombre. Estos resultados concuerdan con los previamente obtenidos en experimentos en animales (3).

La depresión respiratoria nunca es igual que la que se presenta con dosis iguales de morfina, sin embargo, y en contraste de lo que sucede con ésta, la depresión respiratoria no aumenta al elevarse la dosis de nalbufina, a lo que se le ha llamado efecto tope en la depresión respiratoria. Esta depresión es antagonizada con naloxona (3,9,31).

Se encontró que en sujetos normales (65% de pacientes ASA I de un total de 150) los cambios respiratorios fueron mínimos, lo que concuerda con la observación de otros autores (Romagnoli y Heats 1980) sobre los efectos en la función respiratoria con nalbufina a dosis de 20-30 mg. Esta dosis de nalbufina está estrechamente relacionada con la observación de que la máxima depresión de la frecuencia respiratoria aparece a los 0.25 mg/kg y que no se afecta a dosis mayores (13).

Por otra parte la depresión respiratoria en el postoperatorio ha sido reportada significativamente menor con la nalbufina que con la morfina (14).

No se ha visto depresión respiratoria como complicación postanestésica cuando se utiliza nalbufina en anestias balanceadas con halogenados (13,14,15).

Utilizando la nalbufina como analgésico IM para el trabajo de parto no se presenta depresión respiratoria ni en la madre ni en el producto (17).

Empleando la nalbufina en la medicación preanestésica de pacientes adultos para cirugía cardíaca, se encontró que la nalbufina producía una depresión respiratoria similar a la de la morfina, con una disminución en la frecuencia respiratoria de 1 a 3 respiraciones por minuto, con cambios en la PO_2 y en la PCO_2 pero que no fueron clínicamente significativos como para requerir intervención (18).

También se han aprovechado las propiedades antagonistas de la nalbufina para revertir la depresión respiratoria causada por fentanyl. Se empleó en un estudio con 25 pacientes que habían sido sometidos a neuroleptoanalgesia, en los cuales solamente dos pacientes presentaron depresión respiratoria aunque de manera menos acentuada. En otro estudio reportado sobre 60 pacientes también sometidos a neuroleptoanalgesia, la nalbufina restauró la ventilación en todos los pacientes apnéicos a causa del fentanyl de manera rápida y total (10,19).

Por otra parte, se ha encontrado que la depresión respiratoria no es un problema significativo clínicamente al administrar etomidato. Esta se ha presentado al asociársele otro tipo de fármacos en la medicación preanestésica (4).

Se ha asociado etomidato con morfínico (fentanyl o alfentanyl) para cirugías cortas sin que se presente depresión respiratoria atribuible a etomidato (7).

Utilizado en infusión y asociado al fentanyl, las presiones de CO_2 fueron comparativamente más altas en los grupos en los que se empleó halogenado, siendo en el grupo de estudio normales (8).

También al utilizarlo como sedante para los pacientes que requieren intubación prolongada, se encontró que no había depresión significativamente importante en la frecuencia respiratoria, sin otros efectos colaterales cuando se administra por poco tiempo, reportándose depresión del eje hipotálamo - hipófisis - adrenocortical cuando se utiliza el etomidato a altas dosis por tiempo prolongado (20,21,22,23,24).

Efectos cardiovasculares.

Se ha reportado estabilidad hemodinámica después del uso de nalbufina. Esto concuerda con los resultados de algunos estudios como el realizado en 150 pacientes bajo anestesia balanceada con nalbufina, con estado físico ASA I - IV. Durante la inyección IV de nalbufina no se observaron cambios en los parámetros cardiovasculares monitorizados, tensión arterial, frecuencia cardíaca, presión venosa central o ECG. En los 20 casos en los que se instaló catéter de Swan Ganz no se observaron cambios en la presión en cuña durante la administración de nalbufina (12).

En otro estudio en el que también se utilizó nalbufina para anestesia balanceada en 100 pacientes estado físico ASA I-II, se reportó estabilidad cardiovascular sobre todo importante en pacientes de edad avanzada, se monitorizó FC, TA, TA media, por método no invasivo y ECG, así como índice cardíaco de esfuerzo (FC x TA sistólica), sin observarse cambios hemodinámicos de importancia (16).

Se ha estudiado también su utilidad en pediatría, encontrando que

su asociación con halogenado, brinda una estabilidad hemodinámica satisfactoria (15).

Empleado en cirugía ortopédica, también en anestesia balanceada, también se reportó estabilidad hemodinámica, sin cambios significativos en el gasto cardíaco, TA, presión de aurícula derecha, frecuencia cardíaca, volumen de eyección o ECG, en comparación con los pacientes manejados con morfina que tuvieron hipotensión y bradicardia (14).

Se empleó en cirugía cardiovascular con derivación cardiopulmonar, en pacientes en los que se monitorizó tensión arterial, frecuencia cardíaca, presión venosa central, ECG, TA media, estudiándose tres grupos a los que se les dió dosis de nalbufina de 1, 2, y 3 mg/kg respectivamente. El resultado fue que en los grupos I y II no se reportaron alteraciones hemodinámicas significativas, mientras que en el grupo III la TA se elevó en un 75 con relación a la basal y la FC se elevó en un 6% lo cual coincide con resultados obtenidos por otros autores (Elliot, 1978). Durante el transanestésico, la estabilidad cardiovascular que se obtuvo fue satisfactoria. En el 21% de los casos en los que se tuvo que administrar inotrópicos por hipotensión o insuficiencia cardíaca, éstas complicaciones no se pudieron relacionar con la droga en estudio, siendo similares que las que se presentaron con otro tipo de anestesia (25).

En cuanto al etomidato podemos decir que presenta una escasa toxicidad, la cual es una de sus principales características. Investigaciones iniciales en animales mostraron que el etomidato está desprovisto de efecto depresor de la actividad espontánea del músculo auricular y que no altera la conducción en las fibras de Purkinje, (Xhonneux, 1975).

Brucker y CoIs (1974, 1976) encontraron que el etomidato a dosis farmacológicas 0.3 mg/kg produce un ligero aumento del índice cardíaco, acompañado de una disminución de la frecuencia cardíaca y un ligero des-

censo en la TA (14%) y de las resistencias periféricas. La dp/dt max se elevó un 9% presentándose los efectos máximos a los 3 min. después de la inyección.

Comparativamente con otros anestésicos endovenosos el etomidato no produjo cambios en el consumo miocárdico de oxígeno (Kettler y Sonntag 1974).

Administrando una dosis inicial en bolo de 0.3 mg/kg y posteriormente una infusión de 0.12 mg/kg/min se encontró que el flujo sanguíneo coronario aumenta en un 19% y que las resistencias coronarias disminuyen en un 19% dejando una perfusión coronaria constante. (Kettler y Sonntag 1974).

En dosis clínicas el etomidato disminuye las resistencias vasculares periféricas, con aumentos del flujo sanguíneo del 60% (Kettler y Sonntag 1974), dichas acciones pueden ser potencializadas por otros fármacos, sin embargo, se ha visto que la hipotensión con etomidato nunca es importante aún en grandes dosis (Zacharias, 1978).

En un estudio llevado a cabo en 4776 pacientes se observó que el etomidato es un hipnótico seguro en la inducción con una estabilidad cardiovascular excelente, la taquicardia fue importante únicamente como efecto colateral estando directamente relacionado con el dolor venoso a la inyección y presentándose en pacientes medicados con atropina (4).

Utilizado en infusión para el mantenimiento de la anestesia se ha reportado que proporciona estabilidad cardiovascular adecuada, comparativamente superior a la obtenida con los grupos control manejados con tiopental y halothano-fentanyl o halothano-morfina con oxido nitroso, particularmente aquellos bajo ventilación mecánica (2,8).

Como hipnótico en unidades de cuidados intensivos ha sido utilizado con éxito en pacientes que permanecen intubados por tiempo prolongado,

así como en pacientes postoperados para el mismo fin, proporcionando una excelente estabilidad cardiovascular (11).

In vitro se han comparado los efectos del etomidato y del tiopental sobre la contractilidad miocárdica en una preparación de músculo papilar de perro. La tensión desarrollada por el músculo disminuye significativamente menos después de la administración de etomidato que después de la administración de tiopental cuando se inyecta IV. Cuando se adicionó a la sangre arterial que perfundía la preparación el etomidato se observaron de 4 a 5 veces más efectos inotrópicos negativos que con el tiopental. Sin embargo, la potencia del etomidato como anestésico es 11 veces más grande que la del tiopental concluyendo que tanto el etomidato como el tiopental producen efectos inotrópicos negativos dependientes de la dosis, pero en cantidades equianestésicas el etomidato causa mucho menor depresión de la contractilidad miocárdica que el tiopental (26).

Entre las reacciones secundarias descritas para la nalbufina están: sedación 36%, sudoración 9%, náusea y vómito 6%, mareo y vértigo 5%, sequedad bucal 4%, cefalea 3%, se pueden presentar otras reacciones adversas pero con una frecuencia menor al 1% (3).

Estos efectos colaterales son menores que los presentados con otras drogas como la meperidina (2).

Usado para anestesia balanceada estos efectos fueron similares en tipo y frecuencia a los reportes previos. Fue frecuente el ardor en el sitio de aplicación 46%, aunque no se presentaron trombosis venosas y la sensación de ardor desapareció en 5 seg. Se observó también sedación en los pacientes a los cuales se les administró 0.5 mg/kg, confusión leve en 3.5% de los pacientes que recibieron 2 mg/kg de nalbufina. Ningún paciente presentó náusea postoperatoria. En ningún caso se presentó cólico biliar incluyendo los pacientes sometidos a colecistectomía (13).

En otro estudio en el que también se le utilizó para anestesia balanceada, se encontró que únicamente el 1% de los pacientes durante la emersión presentó dolor en la región operada y excitación psicomotriz. En este mismo estudio el 12% de los pacientes a los que no se les administró dehidrobenzperidol tuvieron náusea y vómito (16).

Utilizado para cirugía pediátrica en anestesia balanceada con halogenado no se reportaron efectos colaterales (15).

En un ensayo comparativo en el cual se analizaron los efectos de la anestesia balanceada con nalbufina vs morfina, la frecuencia de depresión respiratoria y vómito fue significativamente menor con nalbufina que con morfina, presentándose una baja frecuencia de efectos psicomiméticos con ambas drogas (14).

En cirugía cardíaca con derivación cardiopulmonar se encontró que de los 3 grupos estudiados a los cuales se les administró 1, 2 y 3 mg/kg de nalbufina respectivamente la analgesia en el postoperatorio fue satisfactoria en todos los grupos durante las primeras 24 horas. En el 56% de los pacientes de los grupos I y II fue necesaria la aplicación de una dosis de analgésico después de las primeras 24 hrs. En los pacientes del grupo III la analgesia fue más prolongada del 70% no necesitando analgésico después de 24 hrs. y el 30% de este grupo no requirió de ningún analgésico a las 48 hrs. o más. Un hecho interesante es que a varios pacientes no se les aplicó analgésico durante toda su estancia hospitalaria (25). No hay una explicación clara para la analgesia tan prolongada que se observa en el postoperatorio, sin depresión respiratoria, ni depresión del sistema nervioso central. Se sugiere que probablemente se deba a la circulación de un metabolito con actividad analgésica y en niveles de concentración suficientes para producir una buena analgesia clínica. También podría deberse a que la nalbufina tiene una solubilidad en grasas muy gran-

de y por ello se fija en tejido adiposo del que posteriormente se elimina lentamente, para producir analgesia pero sin depresión respiratoria ni central (25).

Se ha probado la efectividad de la nalbufina como analgésico para el trabajo de parto, demostrando ser seguro y efectivo (17).

Tanto la nalbufina como la morfina producen sedación y disminuyen la ansiedad y la depresión preoperatoria. Se ha reportado el empleo de la nalbufina para la medicación preanestésica de pacientes que van a ser sometidos a cirugía cardíaca encontrando que los efectos en la función respiratoria, los hemodinámicos, la sedación y el alivio de la ansiedad con y sin escopolamina son similares tanto con nalbufina como con morfina. Proporcionando una analgesia adecuada para la inserción de catéteres con anestesia local en pacientes despiertos. Cuando el fármaco se administra por vía intramuscular los efectos colaterales son poco comunes (14,17,18).

La idea de la combinación etomidato nalbufina nació del deseo de encontrar una técnica endovenosa que proporcionara óptima estabilidad cardiovascular sin depresión de la función respiratoria y con postoperatorio libre de dolor.

Teóricamente esta asociación podría ser de utilidad para la inducción y el mantenimiento de la anestesia. Se ha comprobado ya la utilidad del etomidato en dos fases de infusión, una rápida para utilizarlo como agente de inducción y otra lenta para el mantenimiento asociado a un morfínico; asimismo se ha reportado la utilidad de la nalbufina en anestesia balanceada con halogenado y/o óxido nitroso; sin embargo, a pesar de que no se pone en duda su poderoso efecto analgésico (equivalente al de la morfina) se tiene la impresión de que no proporciona una analgesia transoperatoria adecuada al utilizarlo como morfínico de base.

Cabe esperar que la asociación de estos fármacos brinde una estabilidad hemodinámica satisfactoria, ya que cada uno por separado tienen mínimos efectos sobre la función cardiovascular.

Como ya se ha comentado, el mínimo efecto sobre la función respiratoria de ambos fármacos, la haría una técnica de elección para procedimientos de corta duración, pudiendo utilizar ventilación controlada o asistida en procedimientos más largos o en casos de que la depresión respiratoria fuera importante (complicación que no ha sido reportada hasta el momento).

En el postoperatorio el efecto analgésico de la nalbufina eliminaría el dolor que es un factor importante que limita la función respiratoria del paciente.

La depresión respiratoria que pudiera presentarse con la nalbufina deberá vigilarse fundamentalmente al ser utilizado en la medicación preanestésica.

Aún queda pendiente valorar experimentalmente todo lo anteriormente expuesto; sin embargo, se puede sugerir que el clorhidrato de nalbufina podría ser un fármaco que posee mayores ventajas que efectos colaterales y ante estas perspectivas valdría la pena estudiarlo con más amplitud.

HIPOTESIS.

Si el efecto analgésico del clorhidrato de nalbufina se considera equivalente al de la morfina y ésta se utiliza como agente analgésico de base en el transoperatorio, la nalbufina también podrá ser útil para este efecto.

HIPOTESIS NULA.

Si el efecto analgésico del clorhidrato de nalbufina no se considera equivalente al de la morfina y ésta se utiliza como analgésico de base en el transoperatorio, la nalbufina no podrá ser útil para ese efecto.

OBJETIVOS.

1. Buscar una combinación farmacológica que proporcione adecuadas condiciones transanestésicas.
2. Examinar la asociación etomidato-nalbufina para la inducción y el mantenimiento de la anestesia.
3. Identificar la acción de ambos fármacos sobre la función respiratoria comparándola con la de otras asociaciones.
4. Valorar la estabilidad cardiovascular de esta combinación.
5. Comparar los efectos postoperatorios de la nalbufina en esta asociación.
6. Evaluar la utilidad de la nalbufina como fármaco de base en el pre, trans y postoperatorio.

BIBLIOGRAFIA.

1. Hebren BS, Edbrooke DL, Newby DM, and Mather SJ. Pharmacokinetics of etomidate associated with prolonged IV infusion. Br J Anaesth 55, 281-287 (1983).
2. Lees NW, and Antonios WRA. Two-stage of etomidate for the induction and maintenance of anaesthesia. Br J Anaesth 56, 1239-1241 (1984).
3. Physicians Monograph Nubain. Nalbuphine HCl. Endo Laboratoires, Inc. Subsidiary of the Du Pont Co. Garden City, New York 11530.
4. Schuermans V Don J, Dony J, Shceijgrond H, and Brugmans J. Multi-national evaluation of etomidate for anesthesia induction. Anaesthesist 27, 52-59 (1979).
5. Ghoneim MM and Hanme MV. Hydrolysis of etomidate. Anesthesiology 50, 227-229 (1979).
6. Owen H, and Spen AA. Etomidate. Br J Anaesth 56, 555-556 (1984).
7. Kay B, and Cohen AT. Intravenous anaesthesia for minor surgery. Br J Anaesth 55, 165S-167S (1983).
8. Lees NW, Glasser J, McGroarth FJ, and Miller BM. Etomidate and fentanyl for maintenance of anesthesia. Br J Anaesth 53, 959-961 (1981).
9. Beaver WT, and Feise GA. A comparison of the analgesic affect of intramuscular nalbuphine and morphine in patient with postoperative pain. J Phar Exp Ther 204(2), 487496 (1978).
10. Butron FG, Ramirez S, Santos E, y Alcántara C. Estudio comparativo entre el clorhidrato de nalbufina y la naloxona como antagonistas de la depresión respiratoria provocada por el fentanyl. Endo Lab.

11. Newby DM, Edbrooke DF, Mather SJ, Bird TM and Hebron BS. Etomidate as a sedative agent in Intensive Care: observation on its cardiovascular effects. *Acta Anaesthesiol Scand* 23:218-221 (1983).
12. Spiss CK, Coraim F, Haider W and White PF. Haemodynamic effect of fentanyl or Alfentanyl adjuvants to etomidate for induction of anaesthesia in cardiac patients. *Acta Anaesthesiol Scand* 28: 554-556 (1984).
13. Magruder MR, Russel Chrstofforetti MC, and Difazio CA. Balanced Anesthesia with Nalbuphine Hydrochloride. *Anesthesiol. Rev.* 7:25 (1980).
14. Fahny NR Nalbuphine in "balanced" anesthesia: its analgesic efficacy and hemodynamic effects. *Anesthesiology* 53 #3 (1980).
15. Mier y Terán JM, Lozano R y Martínez M Nalbufina en anestesia pediátrica. *Endo Lab.*
16. Vega R y Meza VM Nalbufina en Anestesia balanceada. *Endo Lab.*
17. Butron FG y Gómez LA Nalbufina vs Meperidina por vía intramuscular para la analgesia del trabajo de parto. *Endo Lab.*
18. Lake CL, Duckworth CA, Difazio CA, and Magruder MR. Cardiorespiratory effects of nalbuphine and Morphine premedication in adult cardiac surgical patients. *Acta Anaesthesiol Scand* 28: 305-309 (1984).
19. Latasch L, Probst S, And dudziak R. Reversal by Nalbuphine of respiratory depression caused by fentanyl. *Anesth Analg* 63: 814-816 (1984).
20. Bird TM, Edbrooke DI, Newby DM, and Hebron BS. Intravenous sedation for intubated and spontaneously breathing patient in the intensive care unit. *Acta Anaesthesiol Scand* 28: 640-643 (1984).

21. Vanden Bosshe H, Willensens G, Cools W, and Bellens D. Effects of etomidate on steroid biosynthesis in subcellular fractions of bovine adrenals. *Biochem Pharmacol* 33(23): 3861-3869 (1984).
22. Fellows IW, Bastow MD, Byrne AJ, and Allison SP. Adrenocortical suppression in multiply injured patients: a complication of etomidate treatment. *Br Med J* 287: 1835-1837 (1983).
23. Chee HD, Bronsveld W, Lips PTAM, and Thijs LG. Adrenocortical suppression in multiply injured patients: a complication of etomidate treatment. *Br Med J* 288: 485 (1984).
24. Fragen RJ, Shanks CA, Molteni A, and Avram MJ. Effects of etomidate on hormonal responses to surgical stress. *Anesthesiology* 61: 652-656 (1984).
25. Lozano R, Mendez B, Moreno MA, Bejar AM y Torres L. Clorhidrato de Nalbufina en cirugía de corazón abierto (reporte preliminar) *Endo Lab*.
26. Kissin I, Motomura S, Aultman DF, and Reves JG. Inotropic and anesthetic potencies of etomidate and thiopental in dogs. *Anesth Analg* 62: 961-965 (1983).
27. Jones D, and Laurence AS. Fentanyl and etomidate plasma concentrations in total IV anesthetic technique to 6H after operation. *Br J Anaesth* 52, 1130 (1980).
28. Fragen RJ and Caldwell N. Comparison of a new formulation of etomidate with thiopental-side effects and awakening times. *Anesthesiology* 50(3) (1979).
29. Gancer S, Laxer K, and Krieger W. Activation of epileptogenic activity by etomidate. *Anesthesiology* 61: 616-618 (1984).
30. Carrasco M. Utilización de los nuevos antidotos de los morfínicos. Naloxona. (1979).

31. Ramgnoli A and Keats AS. Ceiling effect for respiratory depression by nalbuphine. Clin Phar Ther 27(4): 278-285 (1980).
32. Difazio CA, Moschicki JC, and Magruder MR. Anesthetic potency of nalbuphine and interaction with morphine in rats. Anesth Analg 60: 629-633 (1981).