

11202
2ej-78



Universidad Nacional Autónoma de México

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
HOSPITAL GENERAL DE ACAPULCO

ETOMIDATO, USADO COMO INDUCTOR Y ANESTESICO
UNICO EN PROCEDIMIENTOS QUIRURGICOS CORTOS,
REVISION BIBLIOGRAFICA Y ESTUDIO DE 30 CASOS.

T E S I S

Que para obtener el Titulo de
Especialista en Anestesiología

presenta

Dr. Abelardo Mojica Maldonado

Dirección: Dr. RAFAEL ZAMORA GUZMAN



1987

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.

ETOMIDATO, USADO COMO INDUCTOR Y ANESTESICO UNICO EN PROCEDIMIENTOS QUIRURGICOS CORTOS. REVISION BIBLIOGRAFICA Y ESTUDIO DE 30 CASOS.

C O N T E N I D O

Página

INTRODUCCION

1.	ANTECEDENTES HISTORICOS	1
2.	GENERALIDADES	5
3.	QUIMICA Y FARMACOCINETICA	7
4.	USOS CLINICOS	11
5.	SISTEMA RESPIRATORIO	13
6.	SISTEMA CARDIOVASCULAR	14
7.	ELECTROENCEFALOGRAMA	16
8.	FLUJO SANGUINEO CEREBRAL Y PRESION INTRACRANEAL	16
9.	LIBERACION DE HISTAMINA	17
10.	USO EN OBSTETRICIA	17
11.	FUNCION CORTICOSUPRARRENAL	18
12.	EFFECTOS COLATERALES INDESEABLES	19
13.	INTERACCION MEDICAMENTOSA	21
14.	ESTUDIO CLINICO DE 30 PACIENTES	21
	A) Material y Métodos	
	B) Resultados	
	C) Conclusiones	

BIBLIOGRAFIA

INTRODUCCION

Con el paso del tiempo, surge la necesidad de echar una mirada retrospectiva sobre el campo de la Anestesia e intentar entresacar los aspectos en que los nuevos conocimientos puedan traer consigo una mejoría en la pericia del Anestesiólogo y brindar una mayor seguridad al paciente sometido a un acto Anestésico-Quirúrgico.

La elección de la Técnica Anestésica y consecuentemente de los fármacos, está regida por principios fisiológicos y farmacológicos, y aunque muchos pacientes pueden tratarse con métodos surgidos de la experiencia, un conocimiento íntegro de cada paciente facilita la elección de aquellos.

Hasta cierto punto, la Anestesia es la aplicación de la acción farmacológica de los medicamentos a la Fisiología y a la Patología, por esta razón el Anestesiólogo debe ser un conocedor profundo de las ciencias básicas y su aplicación a la Anestesia.

Por lo que respecta a los Fármacos con propiedades Anestésicas, desde la aparición del primero y hasta la actualidad, las investigaciones tienen como gran objetivo el encontrar alguno que reúna ciertas características que lo hagan ser el Anestésico ideal, entre las que se mencionan: gran solubilidad en agua, buena tolerancia tisular, rapidez de inicio en su acción, una recuperación pronta y libre de efectos colaterales indeseables, gran poder analgésico, no liberador de histamina, con nulas o leves repercusiones a nivel del Sistema Cardiorespiratorio. Así, como resultado de esta búsqueda incesante aparece el Etomidato (Hypnomidate), un Anestésico endovenoso de acción corta, sintetizado por Jenssen

en Bélgica en el año de 1971 y utilizado clínicamente por vez primera en 1976. Entre sus características principales tenemos que es un medicamento con gran poder hipnótico, sin propiedades analgésicas, de acción corta, con leves repercusiones a nivel cardiorespiratorio. Entre sus desventajas están la aparición de dolor a su aplicación, movimientos musculares involuntarios, tos, hipo, broncoespasmo, náuseas y vómitos.

El presente estudio consta de una Revisión Bibliográfica y un estudio clínico de 30 pacientes. En 18 casos se utilizó como Anestésico único en procedimientos quirúrgicos cortos, en los cuales se valoraron:

1. Cambios hemodinámicos, Tensión Arterial y Frecuencia Cardíaca.
2. Dolor a la aplicación.
3. Hipnosis.
4. Aparición de movimientos involuntarios.
5. Características del despertar, tiempo y efectos indeseables como náuseas y vómito.

En doce casos se utilizó como inductor para cirugía mayor, bajo Anestesia General inhalada y se valoraron:

1. Cambios Hemodinámicos, Tensión Arterial y Frecuencia Cardíaca.
2. Dolor a la aplicación.
3. Hipnosis.
4. Aparición de movimientos involuntarios.

1. ANTECEDENTES HISTORICOS

La historia de la Anestesia Endovenosa se inicia en 1628, año en que William Harvey publica su tratado "Exercitatio Anatomica de Motu Cordis et Sanguinis in Animalibus". Anteriormente, habfan aparecido trabajos de anatomistas del Renacimiento del Siglo XV y XVI como Leonardo, Miguel Serveto, Realdo Colombo y Andrea Cesalpino, que ya especulaban sobre el significado funcional del corazón y los vasos sanguíneos, aunque fue menester el genio de Harvey para comprender y probar mediante la experimentación su verdadero significado funcional.

Años después del descubrimiento de Harvey y, continuando los experimentos en animales, se efectuó el primer intento de inyección intravenosa en el hombre, realizada por Christopher Wren, arquitecto Inglés y profesor de Astronomía en la Universidad de Oxford. Su inyección intravenosa de opio por medio de una pluma de ave y una vejiga, dió lugar a la producción incidental de inconsciencia, aunque queda la duda de si Wren se dió cuenta de que habfa obtenido una forma de Anestesia.

El primer intento deliberado, respecto a la Anestesia endovenosa, debe atribuirse a Sigismund Elsholtz, quien en 1665 inyectó una solución de opio con el propósito intencionado de lograr insensibilidad. Parece, sin embargo, que este hecho estuvo largo tiempo ignorado hasta que transcurrieron por lo menos 200 años antes de que se volviera a intentar la producción de insensibilidad al dolor por medio de una inyección intravenosa.

En 1853 toma impulso el desarrollo de la medicación intravenosa cuando Alexander Wood, de Edimburgo, combinó la aguja hipodérmica hueca, ideada por Frances Rynd, -un cirujano de Dublín- con una jeringa, constituyendo el primer proto

tipo del que habfa sido logrado en el mismo año por Charles Gabriel Pravaz, de Lyon. Sin embargo, no fue hasta 1872 cuando Oré, también de Lyon, se aprovechó de estos nuevos instrumentos con el propósito de obtener Anestesia inyectando Hidrato de Cloral por vía intravenosa. Varios fallecimientos post-operatorios se conjuraron en contra de la aceptación de este método.

Transcurre otro lapso de 33 años hasta que se redescubre la vía intravenosa para la obtención de Anestesia y, aunque en forma vacilante al principio, debido a la falta de fármacos adecuados, la Anestesia intravenosa progresó desde entonces a un ritmo ininterrumpido y continuamente acelerado, y su culminación no se ha alcanzado todavía. El proceso se inició en 1905 con Krawkow, en San Petesburgo, al inyectar Hedonal (metilpropilcarbinoluretano) y alcanzar cierto grado de popularidad en Rusia y otros lugares de Europa. Cuatro años más tarde, Burkhardt popularizó el empleo intravenoso del éter dietílico y del cloroformo. De ellos, el éter dietílico al 5% con suero fisiológico, demostró ser el más satisfactorio. Sin embargo, a pesar de los buenos informes procedentes de varios países, el método nunca alcanzó una aceptación generalizada. El mismo año, el cirujano Alemán August Bier, describió la Anestesia regional intravenosa con procaína, técnica que después de medio siglo en el olvido ha sido reintroducida a la práctica clínica con éxito considerable.

En 1913, Noel y Souttar informaron del empleo endovenoso de paraldehído, seguido en 1916 por Sulfato de Magnesio.

Mientras tanto, los Barbitúricos habfan hecho su aparición: Fischer y Von Mering sintetizaron la Barbitona en 1903 y, en 1921, el Somnifen, combinación de Aminas Dietílicas del ácido dietilbarbitúrico y del dialilbarbitúrico, fue introducido y alcanzó cierta popularidad en Europa.

Al mismo tiempo, varios autores publicaron excelentes resultados de la administración intravenosa de alcohol etílico, mientras que en 1929 Kirschner describió el Tribrometanol intravenoso (Avertín); pero ninguno de estos pudo resistir la embestida de los Barbitúricos.

El intento de reevaluación del Tribrometanol por Dwyer Strout y Thomas (1903), resultó poco satisfactorio como Anestésico, mientras que el Alcohol Etílico intravenoso había logrado un lugar limitado como suplemento de la Anestesia general.

De esta forma, el período hasta 1932 se caracterizó por la aparición de nuevos Barbitúricos, muchos de los cuales fueron adaptados para la Anestesia intravenosa. El tocólogo Alemán E. Bumm introdujo por primera vez el Pernoston (2-butil b-bromalilbarbiturato sódico) en el año 1927 alcanzando cierta popularidad. Zefras y MacCallum describieron en 1929 el empleo de una sal sodada de Amilobarbitona (Amital) aceptada con entusiasmo en el mundo de habla inglesa, habiéndola popularizado especialmente Lundy, de la Clínica Mayo. La popularidad de la Amilobarbitona solo fue rivalizada por la Pentobarbitona sódica (Nenbutal) introducida en el año de 1930 por Fitch, Waters y Tatum.

La Anestesia intravenosa alcanzó su mayoría de edad en el año de 1932 con el primer informe publicado por Weese y Scharpff, respecto a la Hexobarbitona (Evipal o Evipan). Este fármaco tenía las características más parecidas a un Anestésico intravenoso, tal como se establece para un medicamento de este tipo, y por ello tuvo amplia aceptación en todas partes. Adams calculó que los primeros 12 años se realizaron unos 10 millones de administraciones del Fármaco.

En 1934 aparecieron menos Barbitúricos casi simultáneamente, pero ninguno de ellos podía competir con la Hexobarbitona. Los ejemplos más destacados de los nuevos productos fueron la Butobarbitona, el Eunarcón y el Narcunomal.

No obstante, aún no aparecía el Anestésico intravenoso capaz de desplazarlos a todos y empujarlos a los recién aparecidos que todavía hoy, después de más de 40 años, continúa dominando. En 1934, Lundy en Rochester, Minnesota y Waters en Madison, Wisconsin, iniciaron los ensayos clínicos con la Tiopentona (Pentotal). Aunque ambos llevaron a cabo simultáneamente su tarea y a pesar de que Lundy publicaba el primer trabajo en 1934, parece claro que pertenece a Waters la primera administración clínica de la Tiopentona en el hombre.

La aceptación de la Anestesia intravenosa ha variado entre los distintos países. Esta forma de inducción alcanzó la más rápida popularidad en Estados Unidos antes que en ninguna otra parte. La precoz popularidad de la Anestesia intravenosa fuera del Reino Unido, probablemente se debía a que la Hexobarbitona era de origen Alemán, mientras que la Tiopentona era producto Americano. Los resultados desastrosos que siguieron a la administración de Hexobarbitona y Tiopentona en Pearl Harbor en 1941, quizás fueron los responsables del descenso de su popularidad en Estados Unidos en los últimos años de la guerra. Observando estos sucesos, Halford en 1943, calificó a la Anestesia intravenosa como un método ideal de eutanasia en cirugía de guerra.

A pesar de la competencia de otros Barbitúricos, la Tiopentona ha permanecido prácticamente sin rival entre los Anestésicos intravenosos.

En 1934 aparecieron menos Barbitúricos casi simultáneamente, pero ninguno de ellos podía competir con la Hexobarbitona. Los ejemplos más destacados de los nuevos productos fueron la Butobarbitona, el Eunarcón y el Narcunomal.

No obstante, aún no aparecía el Anestésico intravenoso capaz de desplazarlos a todos y empequeñecer a los recién aparecidos que todavía hoy, después de más de 40 años, continúa dominando. En 1934, Lundy en Rochester, Minnessota y Waters en Madison, Wisconsin, iniciaron los ensayos clínicos con la Tiopentona (Pentotal). Aunque ambos llevaron a cabo simultáneamente su tarea y a pesar de que Lundy publicaba el primer trabajo en 1934, parece claro que pertenece a Waters la primera administración clínica de la Tiopentona en el hombre.

La aceptación de la Anestesia intravenosa ha variado entre los distintos países. Esta forma de inducción alcanzó la más rápida popularidad en Estados Unidos antes que en ninguna otra parte. La precoz popularidad de la Anestesia intravenosa fuera del Reino Unido, probablemente se debía a que la Hexobarbitona era de origen Alemán, mientras que la Tiopentona era producto Americano. Los resultados desastrosos que siguieron a la administración de Hexobarbitona y Tiopentona en Pearl Harbor en 1941, quizás fueron los responsables del descenso de su popularidad en Estados Unidos en los últimos años de la guerra. Observando estos sucesos, Halford en 1943, calificó a la Anestesia intravenosa como un método ideal de eutanasia en cirugía de guerra.

A pesar de la competencia de otros Barbitúricos, la Tiopentona ha permanecido prácticamente sin rival entre los Anestésicos intravenosos.

Recientemente, las técnicas han evolucionado con el objetivo de producir sedación o sueño superficial con analgesia intensa. En la primera de ellas, popularizada en Francia entre los años 1952 y 1954, se empleó un contal lítico compuesto por un potente Analgésico y dos tranquilizantes cuyo resultado fue calificado como hibernación artificial. Al final de la década de los cincuenta se introdujo la Neurolepto-Analgésia, basada en la combinación de un analgésico potente y un Neuroléptico o tranquilizante mayor. Un avance reciente lo constituye la Anestesia Disociativa, caracterizada por catalepsia, amnesia y analgesia profunda; este estado se logra con una sola droga llamada Ketamina. Todas estas técnicas difieren de los agentes ortodoxos para la inducción intravenosa en que su objetivo consiste en producir Anestesia completa en lugar de la pérdida de la conciencia, únicamente.

El Etomidato, fármaco del que nos ocuparemos, se sintetizó en el año de 1971 por P.A.J. Janssen y sus colaboradores. Fue empleada por primera vez en Anestesiología clínica por Doenicke en marzo del año de 1972. Los estudios iniciales de su cinética fueron hechos en ratas por Lewi y sus colaboradores en 1972, en otros animales y en humanos por Meuldermans Heykants en 1977, ocupándose también ese mismo año de estos aspectos de estudio el científico Carlos en su tesis doctoral. (50, 53, 54, 57)

2. GENERALIDADES

El Etomidato (Hypnomidate) es el Etil-1-(alfa-metil-bencil)-medazol-5-carboxilato $C_{14} H_{16} N_2 O_2$; es un hipnótico intravenoso no barbitúrico, sin propiedades analgésicas, sintetizado y estudiado por Janssen en el año de 1971 en Beerse, Bélgica.

Se le confiere un margen de seguridad seis veces mayor que el Tiopental, principalmente por disminuir en menor grado el gasto cerebral, ser menos histaminógeno y por los efectos mínimos que causa a nivel del Sistema Cardiovascular y Respiratorio.

El Etomidato es un medicamento totalmente diferente a las otras drogas de inducción, desde el punto de vista estructura-actividad y acción farmacológica. Es un hipnótico potente, de acción muy corta y seguro, no existe tolerancia ni acumulación aún al ser aplicado varias veces. Pertenecce a la familia de los imidazoles, rápidamente biotransformados en el hígado, principalmente, y en tejidos periféricos.

Entre las características distintivas de este medicamento, se incluyen: Brevedad de acción, ausencia o mínima depresión a nivel cardiorespiratorio. Entre las desventajas que suelen presentar, están: dolor a la inyección, movimientos musculares involuntarios que pueden ser tan importantes que interfieran con el procedimiento quirúrgico a llevarse a efecto y últimamente han aparecido reportes en los cuales se habla de una depresión de la producción de Corticosteroides, sobre todo si se utiliza a infusión continua y durante largos periodos.

¿Podrá el Etomidato convertirse en un Anestésico que ocupe un lugar importante dentro de la práctica Anestesiológica? Ciertamente, parece algo difícil, ya que la supremacía y utilidad de los Tiobarbitúricos es difícil de sobrepasar. La ausencia relativa de efectos inotrópicos negativos es un punto muy importante a su favor, y, la posibilidad de ser usado como droga de elección en la inducción de pa-

cientes de riesgo elevado, con problemas Cardiovasculares o en pacientes con shock Hipovolémico traumático, es grande.

(1, 10, 11, 22, 25, 26, 27, 34, 36, 43)

3. QUIMICA Y FARMACOCINETICA

QUIMICA.

El Etomidato es un Anestésico no relacionado químicamente a ningún otro disponible, derivado del imidazol carboxilatado. Si bien es soluble en agua, la solución resultante es muy inestable y comunmente la droga es formulada con 35% de propilenglicol.

La solución contiene 2 mg. ml., disponible en ampulas de 10 ml., la cual es usada para bolos de inyección intravenosa.

Existe otra preparación que contiene 125 mg. de Etomidato en un ml. de alcohol, la cual se diluye en solución salina o dextrosa al 5% y se utiliza para infusión continua.

El Etomidato se comporta como base débil con un pKa de 4.24 con propiedades lipofílicas moderadas. El Ph y la presión osmótica de la solución inyectable, dependen del solvente. Los datos son presentados en la TABLA 1. Se han estudiado diferentes solventes en un intento de abolir el dolor a la inyección, el cual es un efecto indeseable del Etomidato.

Estudios realizados en animales han mostrado que la droga tiene un poder hipnótico importante con un margen de seguridad muy amplio, mayor que el Tiopental, Propanidaida o Me-tohexitona.

La ED50/LD50 es de 26.4 comparada con 4.6 para el Tiopental, de 6.68 con la Propanidida y de 9.46 con el Metohexital.

TABLA 1

Comparación del Ph y Osmolaridad de las diferentes preparaciones de Etomidato.

	Ph a 37°C	Osmolaridad
Etomidato Agua	3.46	254
Etomidato Salina	3.25	270
Etomidato Polietilen Gli	5.21	550
Etomidato Propilen Glic	8.1	4 640

Fuente: De Hendry, Miler y Lees.

Después de la administración intravenosa en ratas, el Etomidato es rápidamente distribuido al cerebro, glóbulos rojos, corazón, bazo, pulmón, riñón, músculo e intestino.

La ruta de eliminación mayor es por metabolismo hepático, sin embargo, algo de hidrólisis ocurre en el plasma de ratas y conejos. La hidrólisis no ocurre en perros y humanos. En perros tratados con inhibidores específicos de los microsomas hepáticos, antes de aplicar Etomidato, se incrementa el tiempo de sueño de 4.6 a 7.2 minutos. El Etomidato se distribuye en un 62% en el plasma humano y el 75% del Etomidato plasmático se une a proteínas. (22, 26, 34, 36, 39, 43).

FARMACOCINETICA.

Tras la inyección intravenosa de este fármaco, sus niveles en sangre disminuyen rápidamente durante los primeros 30 minutos, descendiendo después más lentamente y teniendo una vida media de alrededor de 75 minutos. Al parecer, durante el período en el que el paciente permanece dormido, la concentración sanguínea de Etomidato es de 0.23 microgramos por milímetro. Atraviesa muy fácilmente la barrera hematoencefálica, alcanzando concentraciones cerebrales máximas antes del minuto de realizar la inyección intravenosa, siendo su vida media en el compartimento central de aproximadamente 1.9 minutos.

Para producir efectos farmacológicos, se consideran necesarios 1.5 microgramos por cada gramo de tejido cerebral, como mínimo. El paso al compartimento periférico se hace rápidamente, alcanzándose niveles máximos en pulmón, riñón, músculo y bazo a los dos minutos de terminada la inyección; en cambio, el paso a grasa y testículo es más lento, lográndose un pico a los 7 y 8 minutos. Se bitransforma siguiendo la vía de la hidrólisis del éster etílico pasando a ácido R-(+)-1-1-(feniletíl)-1H-imidazol carboxílico, R-28141. En el hombre, este proceso tiene lugar a nivel hepático, exclusivamente, aunque en ratas y en conejos participan en forma importante las esterases plasmáticas, habiéndose podido identificar una aliesterasa responsable de esta reacción. La hidrólisis es muy rápida, igualándose los niveles del metabolito con los del fármaco intacto restante, a los 7 minutos de la inyección. Si bien la hidrólisis descrita es el principal mecanismo de biotransformación, existe también un proceso de N-desalquilación oxidativa que origina 1-feniletanol, una parte del cual se oxida formando ácido mandélico y otra se convierte en estireno. El metabolito principal, mediante descarboxilación, termina por convertirse en 1-(1-feniletíl)-1-H Imidazol. Por lo que respecta a su eliminación, el

75% de la dosis administrada sigue la vía urinaria (2% como producto puro y 73% como metabolito) encontrándose en las heces un 12.9% en las primeras 24 horas tras su administración.

Los estudios cinéticos muestran grandes variaciones en la depuración del Etomidato después de dosis únicas y de infusiones continuas. En investigaciones iniciales, Van Hamme y sus colaboradores determinaron la concentración plasmática del compuesto en ocho pacientes que recibieron una dosis de inducción de 0.3 mg. por kg. La anestesia se mantuvo con Enflurano del 1.5 al 2% con Oxido nitroso-Oxígeno; durante un promedio de 3.5 horas, las muestras de plasmas se obtuvieron durante diez horas después de la inducción y se analizaron por cromatografía de gases y espectrometría de masas. Los resultados fueron congruentes con un modelo de distribución de tres compartimentos, con vidas medias plasmáticas de 2.6, 28.7 y 275.4 min., el volumen aparente de distribución fue de 4.41 L kg. y la depuración plasmática general de 11.7 ml.kg.min. Los estudios posteriores de Schuttler y sus colaboradores en el año de 1980, también se refieren a la cinética del Etomidato después de una dosis única de 20 mg. Al igual que en el trabajo de Van Hamme, los pacientes recibieron Enflurano con una mezcla de Oxido nitroso Oxígeno, para mantenimiento de la Anestesia. Sin embargo, los datos de Schuttler se ajustaron a un modelo de dos compartimentos con una vida media de eliminación de 67.5 min., a un volumen aparente de distribución de 2.2 lt.kg. y una depuración general de 23.8 ml.kg.min.

En un trabajo más reciente, Schuttler y sus colaboradores encontraron que en presencia de una concentración estable de Fentanyl, 10 ng.ml., la depuración de 20 mg. de Etomidato se reduce de alrededor de 1 600 a 400 ml.min., con poco cambio en la vida media de eliminación. Sin embargo, el volumen de distribución disminuye de 21 a 5 lt. Se desconoce la naturaleza exacta de esta interacción cinética, pero es posible que dependa de la saturación de enzimas que activan el metabolismo del

Etomidato. Desde el punto de vista clínico, la interacción implica un retardo de la recuperación en la Anestesia con Fentanyl-Etomidato.

Otros estudios con Fentanyl infundido para alcanzar una concentración estable de 20 ng.ml., no han detectado cambios en la depuración del Etomidato aplicado en infusión continua para mantener la anestesia en pacientes sujetos a cirugía ab domino-pélvica electiva.

(43, 52, 56)

4. USOS CLINICOS.

Inyección de bolo intravenoso.

El Etomidato es un hipnótico sin propiedades analgésicas. Después de la administración intravenosa de una dosis de 0.3 a 0.4 mg. por kg. de peso, la pérdida de la conciencia ocurre rápidamente en el tiempo de circulación brazo-cebbero. A menos que se utilice otra droga en la Anestesia, el efecto desaparece en los siguientes 5 y 10 minutos después de la administración.

Pequeñas dosis o dosis menores de las antes señaladas, no son garantía para producir un plano anestésico adecuado. Una dosis de 0.2 mg. por kg. fue reconocida como inadecuada para la inducción en pacientes pediátricos. En adultos, esta dosis produce un efecto de igual duración que el metohexital a una dosis de 1.5 mg. por kg., pero permite una recuperación más rápida. Dosis prolongadas aumentan la duración del sueño. El tiempo promedio en el que el paciente abre los ojos espontáneamente después de una dosis de 0.2 a 0.5 mg. por kg. en adultos sin premedicación, es de 10.02 min. y 14.05 min., respectivamente.

La dosis mínima de Etomidato con la cual aparece Anestesia en un plano más o menos adecuado en 10 a 15 segundos, es de 0.25 mg. por kg. Comparando esto con datos similares para otras drogas, se puede concluir que el Etomidato es 4 veces más potente que el metohexital y 12 veces más potente que el Tiopental.

Infusiones de Etomidato.

La rapidez del catabolismo y depuración del Etomidato ha permitido a varios investigadores usarlo como Anestésico intravenoso continuo. No existen datos que permiten construir una curva de dosis-respuesta para infusiones de este fármaco, ya sea por sí solo o en combinación con óxido nitroso o cualquier otro medicamento. Schuttler y sus colaboradores indujeron la anestesia con una infusión de Etomidato de 8.0 mg. por min. durante 10 mins. y la mantuvieron con 0.8 mg. por kg. por min. La concentración plasmática media al final de 60 min. de infusión, fue de 0.52 mcg.ml. La conciencia se recuperó con rapidez después de suspender la infusión, en un tiempo promedio de 11 min., mientras que la vida media de eliminación se acercó a 46 min.; esto corresponde a una depuración general de 25.8 ml.kg.min. No obstante, con el mismo régimen de infusión, las concentraciones plasmáticas de Etomidato a todos los tiempos en pacientes que recibieron óxido nitroso. Es dudoso si esto se debe a una pequeña disminución en la depuración general del Etomidato, producida por el óxido nitroso.

Uso como sedante en unidades de cuidados intensivos.

Edbrook y sus colaboradores describieron el uso del Etomidato en infusión para producir sedación en la unidad de cuidados intensivos. La velocidad de infusión varió de 2 a 40 mcg. por kg. por min. En otro estudio de cinética realizado en 6 pacientes, esta fue de 3.4 mcg.kg.min.; se agregó Fentanil co-

mo suplemento a 0.034 mcg.kg.min. Se logró un valor de sedación adecuado con una concentración plasmática media de 230 ng.ml. En condiciones estables, hubo una relación lineal entre la velocidad de infusión y la concentración plasmática.

A partir del año de 1983, han aparecido numerosas publicaciones de las repercusiones que tiene el Etomidato en la función corticosuprarrenal, por lo que su uso se ha restringido o se ha abandonado.

(13, 14, 18, 25, 26, 28, 36, 45, 56)

5. SISTEMA RESPIRATORIO.

En pacientes sin premedicación, la inducción de la Anestesia con Etomidato es seguida por una incidencia de tos e hipo, parecida a la que se presenta con el Tiopental, (21%). Estos efectos adversos son usualmente de corta duración y pueden ser reducidos si se da una premedicación adecuada; se puede utilizar diazepam o narcótico tipo Fentanil a un 9 y un 12%, respectivamente. Las complicaciones respiratorias son más comúnmente vistas en aquellos pacientes que presentan movimientos musculares. Se presenta laringoespasmo con una frecuencia muy alta.

El patrón respiratorio común producido por el Etomidato es que después de un estímulo de la función respiratoria en la que aumentan tanto la frecuencia como el volumen respiratorio, se desarrolla un período de depresión relativa o apnea, la cual es de muy corta duración.

La apnea es menos común que después de la aplicación de Tiopental, Altaxín o Ketamina. Los reportes de su frecuencia varían del 0 al 42%, y la frecuencia aumenta cuando se ha premedicado con narcótico. Las variables gasométricas permanecen dentro de los límites normales después de la aplicación del Etomidato.

(4, 23, 26, 35)

6. SISTEMA CARDIOVASCULAR.

El Etomidato tiene efectos muy leves en el sistema cardiovascular, tanto de pacientes sanos como de pacientes con alguna cardiopatía conocida (enfermedad valvular o cardiopatía isquémica). Criado y otros autores llevaron a cabo un estudio en 36 pacientes (estudio hemodinámico) sin premedicación, después de hacer la inducción de la Anestesia con Etomidato a una dosis de 0.45 mg.kg. aplicada en un tiempo de 60 segundos. La mayor parte de todas las variables hemodinámicas estudiadas, descendieron después de la administración de Etomidato. Sin embargo, la frecuencia cardiaca se incrementó en un intento de compensar la disminución del volumen sistólico y el gasto cardiaco. A pesar de los decrementos registrados, las variables se mantuvieron dentro de límites clínicamente aceptables. No hubo cambios en las resistencias sistémicas y pulmonares y tampoco se observaron arritmias. Los autores concluyen que los decrementos en el gasto cardiaco, volumen sistólico y presión arterial, son similares para los Barbitúricos, Altesin, Propanidida y Benzodiazepina.

Sin embargo, Bruckner y sus colaboradores, encontraron que el Etomidato a una dosis de 0.35 mg.kg., produce un leve incremento en el índice cardiaco, disminución de la frecuencia cardiaca, presión arterial y resistencias periféricas con sus efectos máximos a los tres minutos después de la aplicación. Ellos concluyen que los cambios son mucho menores a los observados con otras drogas anestésicas.

En un estudio comparativo, Kettler y Sonntag encontraron que el Etomidato no produce un incremento en el consumo de oxígeno por el miocardio, mientras que todos los otros agentes estudiados sí lo incrementaban. En otro estudio, los mismos autores dieron una dosis de inducción de 0.3 mg. de Etomidato, seguida de una infusión de 0.12 mg.kg. para mantener la Anestesia. El flujo sanguíneo coronario se incrementó en un 19% y la resistencia coronaria disminuyó en un 19%, dejando una constante presión de perfusión coronaria.

En un estudio de 12 pacientes con enfermedad valvular (aórtica o mitral), Colvin y otros autores encontraron que el Etomidato a una dosis de 0.3 mg.kg., dos veces en un lapso de 10 mins., registraron un decremento del 19% en la presión arterial sistemática, asociada con un decremento en las resistencias vasculares periféricas y del trabajo del ventrículo izquierdo. Otras variables hemodinámicas no registraron cambios significativos.

(3, 4, 5, 8, 23, 24, 29)

7. ELECTROENCEFALOGRAMA.

El patrón electroencefalográfico durante la anestesia con Etomidato a una dosis de 0.3 mg.kg., es similar al aparecido en la aplicación de Barbitúricos y Propanidina. La elevación inicial de todos los niveles de energía es debido a un incremento en la amplitud alfa. Esto es secundado por un decremento en la actividad con períodos de supresión en algunos casos. Los movimientos involuntarios que se presentan con el uso de Etomidato, no se asocian con ningún cambio específico en el electroencefalograma, o con actividad epiléptica. Sin embargo, han sido reportados cuadros convulsivos desarrollados durante el uso del Etomidato.

(1, 7, 19, 20, 21, 38)

8. FLUJO SANGUINEO Y PRESION INTRACRANEAL.

Al igual que otros agentes de inducción, el Etomidato disminuye la presión intracraneal, el flujo sanguíneo cerebral y el requerimiento de oxígeno por el metabolismo cerebral. En pacientes sometidos a angiografía cerebral, la inducción anestésica se llevó a cabo con Etomidato a una dosis de 15 mg., mantenida con una infusión de 2 a 3 mg.kg.min. El flujo sanguíneo regional cerebral, medido por la técnica de aclaramiento de Xenón, disminuyó en un 45% de los valores pre-anestésicos, mientras que la tasa metabólica de oxígeno se echó abajo en un 34%. (9, 30, 37, 40)

A pesar de sus mínimos efectos a nivel cardiovascular y a la alta incidencia de movimientos musculares involuntarios, el Etomidato disminuye la presión intraocular. Una dosis de

0.3 mg. por kg., reduce la presión intraocular en un porcentaje de alrededor del 33 al 44% en los primeros 30 segundos, y se mantiene durante 5 minutos. El mecanismo de acción sugerido es la facilitación del drenaje del humor acuoso.

9. LIBERACION DE HISTAMINA.

El Etomidato no causa una liberación significativa de histamina, y esto es una de las mayores ventajas del medicamento sobre otros existentes. Sin embargo, hay reportes de rash cutáneo aparecido en diferentes partes del cuerpo, con una frecuencia del orden del 0.2%. (26, 33)

10. USO EN OBSTETRICIA.

El Etomidato atraviesa fácilmente la barrera placentaria, pero no causa problemas mayores en el producto.

Se llevó a cabo un estudio de 30 madres a las que se les practicó operación cesárea, se comparó el Etomidato a una dosis de 0.3 mg.kg. con el Tiopental, a una dosis de 3.5 mg.kg. para la inducción de la anestesia. El manejo subsecuente de la anestesia fue idéntico en ambos grupos. La valoración del estado fetal se hizo midiendo las tensiones arteriales de gases sanguíneos en la arteria umbilical y la valoración de Apgar al minuto. Los resultados fueron similares en ambos grupos. Se sugiere una mejoría en los niveles circulantes placentarios en el grupo del Etomidato.
(26, 27, 34, 56)

11. ETOMIDATO Y LA FUNCION CORTICOSUPRARRENAL.

Un incremento en la mortalidad de pacientes politraumatizados, internados en unidades de cuidados intensivos, coincidió con la introducción del Etomidato como sedante en estos pacientes, utilizado en infusiones; estos reportes aparecieron en el año de 1983. Posteriormente se demostró la supresión de la producción del cortisol en estos pacientes.

En 1985 se llevó a cabo un estudio en 12 pacientes a los que se les aplicaba Etomidato para la inducción en bolo a una dosis de 0.3 mg.kg. y se estudió las repercusiones a nivel corticosuprarrenal. Los resultados fueron los siguientes:

Niveles de Cortisol:

Hubo una disminución leve de los niveles de cortisol, los cuales permanecieron siempre dentro de los límites normales.

11 Dexosicorticosterona:

La concentración plasmática se eleva a las 4 y 24 horas de la aplicación del Etomidato.

Corticosterona y ACTH:

En este caso hubo variaciones que no tienen significancia clínica ni estadística. Del estudio de éste y de los casos anteriores, podemos concluir que:

El uso de Etomidato en bolo no altera la producción del cortisol; el incremento plasmático de la 11 desoxicorticosterona es debido a una inhibición de la 11 B hidroxilasa, comprobada en estudios en perros, bovinos y células en vitro. Además, el hecho de que los niveles de cortisol y corticosterona permanezcan normales, sugiere una inhibición parcial, compensada por un incremento en la secreción de ACTH.
(12, 16, 17, 18, 25, 32, 41, 42, 45, 46)

12. EFFECTOS COLATERALES INDESEABLES

El dolor durante la aplicación es una de las grandes desventajas del Etomidato, y la frecuencia de su aparición se ubica en un rango de 6.3 al 10%. La incidencia del dolor depende de varios factores, entre los que se mencionan:

La dosis aplicada, velocidad de inyección, tamaño de la vena, medicación preanestésica y la fórmula del Etomidato.

Si se premedica con narcótico, se utiliza la fórmula con propilen glicol, y se inyecta rápidamente en la vena antecubital, la frecuencia en la aparición de dolor es mínima. Sin embargo, puede presentarse en algunos pacientes.

El intento de agregar lidocaina para disminuir el dolor a la aplicación, ha sido poco afortunado.

Las flebitis son frecuentes después de la aplicación de Etomidato, usando como solvente propilenglicol. Al segundo o tercer día, el 23% de los pacientes presentan datos de tromboflebitis en el sitio de aplicación del Etomidato. Esta frecuencia es significativamente mayor que la observada, usando otros agentes de inducción. Sin embargo, la inyección intraarterial no causa problemas.

Movimientos involuntarios.

Otro efecto colateral indeseable, considerado como gran desventaja, es la alta incidencia de movimientos musculares involuntarios espontáneos, tremor e hipoertonia, desarrollados posteriormente a la aplicación de Etomidato. La incidencia reportada tiene un gran margen de variación, localizable del 5 al 80%. Se ha visto que la premedicación con diazepam o con un analgésico narcótico produce significativas reducciones en la frecuencia de aparición. En pacientes sin premedicar, la incidencia de efectos excitatorios tiene un porcentaje tan alto de aparición, que llega al 80%, comparada con el 8% para el Tiopental.
(2, 3, 11, 13, 22, 25, 26, 56)

La tos, hipo y laringoespasmó, son otros problemas que se le atribuyen al Etomidato; principalmente en pacientes sin premedicación, la incidencia se reporta del 21% y son más comunes en aquellos pacientes que presentan movimientos musculares anormales.

Náusea y vómito.

En un estudio realizado de 400 pacientes que recibieron de 0.2 a 0.4 mg.kg. de Etomidato, la náusea y vómito se presentó en un alto porcentaje, del nivel de 30%, y no tuvo relación con la dosis o la premedicación. Sin embargo, se usaron otras drogas para el mantenimiento de la anestesia en todos los pacientes. En una serie de pacientes sin premedicación, sometidos a procedimientos ginecológicos quirúrgicos menores, se les administró Etomidato, óxido nítrico y oxígeno para la anestesia; hubo una incidencia significativamente alta de náuseas y vómitos en las primeras seis horas del postoperatorio, comparadas con series similares de pacientes, quienes recibieron Tiopental o Metohexital.

La frecuencia del vómito fue del 26% después del Etomidato, 15% después del Metohexital, y 13% después del Tiopental. La presencia del vómito ocurre en la mayoría de los casos en la primera hora del post-operatorio. La premedicación con analgésico narcótico no incrementa la frecuencia del vómito después de usar Etomidato.

(1, 2, 10, 11, 13, 14, 15, 21, 25, 26, 34, 47, 56)

13. INTERACCION MEDICAMENTOSA.

Se ha observado que el período de apnea o depresión respiratoria desarrollada con la administración de succinilcolina, es más corta cuando se aplica Etomidato que cuando se ha dado Tiopental; esta observación no tiene relevancia clínica, salvo cuando se usa para broncoscopia o terapia electroconvulsiva.

En los pacientes que presentaron movimientos musculares severos a la inducción con Etomidato, los niveles séricos de potasio se incrementan en un 3% durante tres minutos. Igualmente, cuando se administra la succinilcolina y se presentan movimientos musculares moderados o severos, los niveles circulantes de potasio se elevan en un 6%, lo cual no tiene significancia clínica.

14. ESTUDIO CLINICO DE 30 PACIENTES.

A) MATERIAL Y METODOS.

En el presente estudio se incluyeron 30 pacientes, los cuales fueron divididos en dos grupos; en uno se incluyeron pacientes sometidos a procedimientos quirúrgicos cortos y el

Etomidato se utilizó como Anestésico único. En el otro grupo el Etomidato se utilizó como inductor en pacientes sometidos a cirugía mayor bajo anestesia general inhalada.

Etomidato como Anestésico Único:

GRUPO NUMERO UNO

Se estudiaron 18 pacientes; 5 masculinos y 13 femeninos, en un rango de edad de 6 a 52 años con una media de 42, clasificación ASA I y II, todos sometidos a procedimientos quirúrgicos cortos. El estudio se llevó a cabo de la siguiente manera: Al paciente instalado en el quirófano, sin haber realizado ninguna maniobra, se le valoraron signos vitales, tensión arterial y frecuencia cardiaca; se procedió a canalizar vena radial, se aplicaron soluciones, se premedicaron con Diazepam 200 mcg.kg., Atropina a 10 mcg.kg. sin pasar de .5 mg.; a los 3 minutos de haber pasado la premedicación se valoraron signos vitales TA y FC, se aplicó Etomidato a una dosis de .350 mg.kg. lentamente en 60 seg. y se valoraron:

1. Cambios hemodinámicos FC y TA registrado al minuto y a los tres minutos de haber aplicado el Etomidato.
2. Hipnosis; se valoró de la siguiente manera:
 - a) Buena, cuando el sueño fue profundo y tranquilo.
 - b) Regular, sueño profundo con intranquilidad.
 - c) Malo, sueño superficial e intranquilidad.
3. Dolor a la aplicación; se valoró de la forma siguiente:
 - a) Ausencia o leve el paciente lo soportaba sin problemas.
 - b) Moderado, provocando queja o llanto.
 - c) Importante, cuando se hacía intolerable al paciente.

4. Aparición de movimientos musculares involuntarios:
 - a) Ausentes o leves, apenas perceptibles por el Anestesiólogo.
 - b) Moderadas: movimientos musculares evidentes, notados por el personal de Quirófano.
 - c) Intensos o Severos: cuando interfería con el acto Quirúrgico y se tenía que agarrar al paciente.
5. El despertar y sus características.

Se valoró desde el momento de la pérdida del reflejo palpebral hasta que abrían los ojos espontáneamente; además, se interrogaba sobre su estado y si existía alguna molestia.

Etomidato como Inductor:

GRUPO NUMERO DOS

En este grupo se estudiaron 12 paciente, 6 del sexo femenino y 6 del sexo masculino, en un rango de edad de 12 a 60 años, con una media de 36, con una variación de peso de 25 a 72 kg. con una media de 48.5, clasificados según ASA I y ASA II.

En estos pacientes se llevó a cabo el estudio de la siguiente manera:

Al paciente en Quirófano, antes de iniciar cualquier maniobra se procedía a tomarle signos vitales, tensión arterial y frecuencia cardiaca, se procedía a canalizar vena radial, se aplicaba medicación preanestésica que consistió en Diazepam 200 mcg.kg. y Atropina a una dosis de 10 mcg.kg, se valoraba nuevamente los signos vitales.

Posteriormente se aplicaba Etomidato a una dosis de 350 mcg.kg. aplicado lentamente en 60 segundos, valorándose los siguientes parámetros:

1. Cambios Hemodinámicos:

Se valoraron tensión arterial y frecuencia cardiaca al primer minuto; a los 3 y a los 5 minutos posteriores a la aplicación del Etomidato, antes de efectuarse cualquier otra maniobra o aplicarse otro medicamento.

2. Dolor a la aplicación.

3. Hipnosis.

4. Aparición de movimientos musculares involuntarios.

Todo lo anterior valorado de acuerdo a los parámetros establecidos para el grupo anterior. Los pacientes fueron sometidos a procedimientos quirúrgicos mayores bajo anestesia general inhalada Halotano-Oxígeno.

B) RESULTADOS

GRUPO NUMERO UNO

1.-Cambios Hemodinámicos: Los cambios hemodinámicos registrados se encuentran en los cuadros I y II.

2.-Hipnosis: La hipnosis fue buena en 12 pacientes, que representaron el 66%; regular en 5 pacientes que representaron el 27% y se consideró mala en un paciente el cual representa únicamente el 7%.

3.-Dolor a la Aplicación: Dolor leve, que apareció en un solo caso el cual significa el 5.5%. Dolor moderado, se apreció en un caso que representa el porcentaje anteriormente mencionado. Ningún paciente presentó dolor severo.

4.-Movimientos Musculares Involuntarios: Movimientos leves, fueron percibidos en dos pacientes, lo que representa el 11%. Movimientos importantes fueron vistos en 3 pacientes, que significa el 16%. En el resto de los pacientes (13), no hubo ningún problema.

CUADRO I

Cambios registrados en la Tensión Arterial

Caso	Basal	Premedicado	1'	5'
1	100/70	100/70	100/70	90/60
2	100/60	100/60	100/60	90/60
3	120/80	120/80	100/70	100/60
4	120/80	120/80	110/80	110/70
5	100/60	100/60	90/60	90/60
6	120/80	120/80	130/80	120/80
7	110/70	110/70	100/70	100/70
8	100/60	100/60	100/60	90/60
9	120/80	120/80	100/60	100/60
10	100/60	100/60	90/60	90/60
11	90/50	90/50	90/50	80/50
12	120/80	120/80	100/80	100/60
13	120/90	130/90	120/90	120/80
14	110/70	110/670	110/60	100/60
15	110/70	110/70	100/70	90/70
16	100/70	100/70	90/70	90/70
17	120/80	120/80	100/70	90/70
18	100/60	100/60	90/60	90/60

Estas cifras tomadas al llegar al Quirófano; la basal, tres minutos después de la medicación pre-anestésica y al minuto y a los 5 minutos después de la aplicación del Etomidato.

CUADRO II

Registros de la Frecuencia Cardiaca

Caso	Basal	Premedicado	1'	5'
1	85x'	110x'	120x'	120x'
2	90"	120"	120"	120"
3	90"	110"	120"	120"
4	90"	110"	120"	120"
5	80"	90"	90"	90"
6	80"	100"	110"	110"
7	85"	100"	110"	110"
8	90"	110"	120"	120"
9	85"	100"	100"	100"
10	80"	90"	90"	90"
11	90"	110"	120"	120"
12	80"	110"	120"	120"
13	95"	120"	120"	120"
14	90"	120"	120"	120"
15	80"	100"	100"	100"
16	90"	110"	120"	120"
17	85"	100"	110"	110"
18	80"	110"	110"	110"

Tomados de la misma forma que las cifras tensionales

5.-El despertar y sus características: Los tiempos mímos y máximos fueron de 9 y 12 minutos, respectivamente, con un promedio de 10.5 minutos. .

De todos los casos estudiados solo en uno se presentó despertar desagradable con molestias de náuseas y vómito, el resto tuvo un despertar tranquilo, sin ningún problema, estando totalmente recuperados a los 23 minutos.

GRUPO II

1.-Cambios Hemodinámicos: Estos se encuentran registrados en los cuadros III y IV.

2.-Hipnosis: La hipnosis fue buena en 11 casos, que representan el 92%, se consideró como regular en un caso, es decir el 8% y en ningún caso fue mala.

3.-Dolor a la aplicación: Se presentó dolor leve en un caso, lo cual representa el 8%; dolor moderado en un caso, esto es el 8% y en el resto, 10 pacientes no tuvieron ningún problema, lo que significa el 84%.

4.-Movimientos musculares involuntarios: De los casos estudiados solo tres presentaron movimientos involuntarios, en un caso leves 8%, y en dos pacientes los movimientos fueron muy importantes, considerados como severos, ésto representa el 16%.

CUADRO III

Registro de la Tensión Arterial

Caso	Basal	Premedicado	1'	5'
1	100/60	100/60	100/60	90/60
2	130/80	130/80	130/80	130/80
3	100/60	100/60	90/60	80/50
4	130/90	130/90	120/80	190/70
5	110/70	110/70	110/70	110/70
6	130/80	130/80	110/80	110/70
7	140/90	140/90	130/80	120/80
8	140/80	140/80	130/80	120/80
9	110/70	110/70	100/70	100/60
10	120/80	120/80	100/70	100/70
11	90/60	100/60	90/60	90/60
12	100/70	100/70	100/70	90/70

Cifras registradas, la basal al llegar a Quirófano, a los tres minutos de haber aplicado medicación Preanestésica, al mi nuto y a los 5 minutos posteriores al Etomidato.

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

CUADRO IV

Registro de la Frecuencia Cardiaca

Caso	Basal	Premedicado	1'	5'
1	85x'	95x'	95x'	95x'
2	90"	100"	100"	100"
3	80"	95"	105"	105"
4	80"	90"	90"	90"
5	90"	100"	110"	110"
6	80"	100"	110"	120"
7	85"	100"	105"	105"
8	90"	100"	105"	105"
9	80"	100"	110"	110"
10	75"	100"	110"	110"
11	90"	100"	100"	100"
12	90"	111"	110"	110"

Valores tomados de la misma forma que los de la
Tensión Arterial.

C) CONCLUSIONES

Considerando los resultados obtenidos en el presente estudio podemos concluir que:

1. El Etomidato es un Anestésico endovenoso de acción corta que tiene repercusiones hemodinámicas leves que no tienen significancia clínica ni estadística.
2. Proporciona hipnosis excelente en la mayoría de los pacientes.
3. El dolor a la aplicación no constituye un problema de importancia, ya que el porcentaje de aparición es bajo, sin presentarse en forma severa en ninguno de los casos estudiados.
4. Considero que la aparición de movimientos musculares involuntarios es el inconveniente más grande del Etomidato, sobre todo cuando es usado como Anestésico único, ya que el porcentaje de aparición de este fenómeno indeseable es alto y en algunos casos hay dificultad absoluta para desarrollar el acto quirúrgico.
5. Proporciona un despertar tranquilo, sin problemas, y sin efectos colaterales indeseables, con una recuperación total en un tiempo muy corto.

Resumiendo, podemos decir que sin ser un Anestésico indispensable en el arsenal del Anestesiólogo, bajo ciertas condiciones y en casos especiales puede ser una alternativa viable como medicamento de elección.

BIBLIOGRAFIA

1. Backer-Heberlein M., Kenins, P., Kiki-lus, H., Meinck H.H., Schounburg, E.D. Investigation on the site of the action of the Central Nervous System of the short acting hypnotic agent etomidate in cats. *Anaesthesist* 28; 78 - 84; 1979.
2. Barron D.W. Clinical studies of the induction agents effect of rate of injection on incidence of side effects compared with Thiopental and Methohexital. *Anest Analg*, 47: 1074; 1968.
3. Bruckner J.B., Gethman, J.W., Patsenke, D. Et al. Investigation into effect of the etomidate on the human circulation. *Anaesthesist*, 23; 322-330. 1974.
4. Colvin, M.P., Savege, P.E., Newland, P.E., Weaver, E.J. M., Waters, A.F., Brookes, J. M., Innis, R. Cardio-respiratory changes following induction of anaesthesia with etomidate in patients with cardiac disease. *Br. J. Anaesth.* 1971; 51; 551.
5. Criado, A., Maseda, J., Navarro, E., Escarpa, A. and Arellano, F. Induction of Anaesthesia with etomidate: Haemodynamic study of 36 patients. *Br. J. Anaesth.* 1985; 57; 156-159.
6. Doenicke, A., Kugler, J., Penzel, G., Laub, M., Kilmar L., Killian, I., and Bezecky, J., Hirnfunktion und toleranzbreite nach etomidat einem neuen barbiturat-freien IV applizierbaren hypnoticum. *Anaesthesist.* 1973; 22:257.
7. Doenicke, A., Loffler, B., Kugler, J., Sultman, H., Grote, B., Plasma concentration and EEG after various regimens of etomidate. *Br. J. Anaesth.* 1982. 54; 393:399.

8. Doenicke, A., Gabonyi, D., Lamcke, H., Et Al. Circulatory behavior and Myocardial function after the administration of three short acting IV hipnotics etomidate propanidid y methohexital. Anaesthetist. 23; 108-115 1974.
9. Doenicke, A., Kugler, J., Penzel, G., et al. Brain function and safety after IV use of etomidate, a new barbiturate free hypnotic. Anaesthetist. 22: 357-366; 1973.
10. Dundee, J.W. Total Intravenous Anesthesia. Br. J. Anaesth. 1978; 50: 9-10.
11. Dundee, J.W. Clinical Studies of induction agents. A comparison of eight intravenous anaesthetics as main agents for a standard operation. Br. J. Anaesth. 1963 34; 523-535.
12. Duthie, D.J.R., Fraser, R., Nimmo, W.S., Effect of induction of anaesthesia with etomidate on corticosteroid synthesis in man. Br. J. Anaesth. 1985; 57: 156-159.
13. Fragen, R.J., Caldwell, N., Brummer, E.A., Cllical use of etomidate for anaesthesia induction; a preliminary report. Anesth Analg 1976: 55; 730-733.
14. Fragen, R.J., Caldwell, N., Comparision of a new formulation of etomidate with thiopental side effects and awakening times. Anesthesiology, 1979. 50; 242-44.
15. Fragen, R.J., Shanck, C.A., Molteni, A. Effect on plasma cortisol concentration of a single induction dose of etomidate or Thiopentone. Lancet. 1983; 2; 625.
16. Fellows, I.W., Bastow, M.D., Byrne, A., and Allison S.P. Adrenocortical suppression in multiply injured patients; a complication of etomidate. treatment. Br. Med. J. 1983. 287; 1835.

17. Fellows, I.W., Byrne, A.J., Allison, S.P., Adreno cortical suppression with etomidate. *Lancet*. 1983; 2;54.
18. Fragen, R.J., Awan, M.G., Henthorn, T.K., Caldwell, N.J. A pharmacokynetically designed etomidate infusion regimen for hypnosis. *Anesth Analg* 1983. 62; 654-660.
19. Gaucher, S., Laxer, K.D., Krieger, W., Activation of epileptogenic activity by etomidate. *Anesthesiology*, 61 616; 618. 1984.
20. Ghoneim, M. M., Van Hamme, M.J., Yamada, T., and Ambre, J.S. Etomidate, a clinical electroencephalographic and pharmacocinetic comparison with. *Am Soc. Anesthesiologist*. 1976, oct. 206.
21. Ghoneim, M.M., Yamada, T., Etomidate, a clinical and electroencephalographic comparison with Thiopental. *Anesth Analg* 1977. 56; 479-85.
22. Gooding, J.M., Corssen, G., Etomidate, an ultra short acting nonbarbiturate agent for anaesthesia induction. *Anesth Anal* 1976 55; 286-289.
23. Gooding, J.M., Weng, J.T., Smith, R.A., Berninger, G.T., and Kirby, R.R. Cardiovascular and pulmonary responses following etomidate induction of anaesthesia in patients with demostred cardiac disease. *Anesth Analg* 1979 58; 50-41.
24. Gooding, J.M., Corsen, G. Effect of etomidate of the cardiovascular system. *Anesth Analg* 1977. 56; 717-19.
25. Haldcroft, A., Morgan, M. Effect of dose and premedication on induction complication with etomidate. *Br. J. An.* 1976; 48; 199-203.
26. Janssen, P.A.J., Rwenman, R.S. Experimental pharmacology of etomidate. Beerse, Belgium. Janssen Pharmaceutica. 1974.

27. Kay, B. A clinical assesment of the use of etomidate in children. 1976. Br. J. Anaesth. 48;207.
28. Kay, B. A dose response relationship for etomidate with some observations on cumulation. 1976 b. Br. J. Anaesth. 48;213.
29. Kettler, D., Sontag, H., Donath, V., Regensburger, D. and Shenk, H.D. Haemodinamics miocardial function, oxigen requeriments and oxygen supply of the human heart after of administration of etomidate. Anaesthesist, 1974. 23; 116.
30. Larson, C.P., Mazze, L.I., Cooperman, L.H., Wollman H., Effects of anesthetics on cerebral, renal and splanchnic circulation: recent developments. Anesthesiology, 1979. 41; 169-181.
31. Less, N.W., Glasser, J., Miller, B.M., Etomidate and fentanyl for maintenance of anaesthesia. Br. J. Anaesth. 1981. 53; 953-961.
32. Lednoham, I., Finlay, W.E.I., Wat, I. And Mackee, J. Etomidate and adrenocortical function. Lancet. 1983.1434.
33. Lorenz, W. Beigl, R., Bezechny, H., Uglig, G., Kalmar, L., Histamine release after intravenous application of short acting hypnotics. Br. J. Anaesth. 1973. 1045;45.
34. Macdowall, G.D. Etomidate. 1983 Lancet. 2; 168.
35. Morgan, M., Lumley, J., Wethwam, J.G., Respiratory effects of etomidate. Br. J. Anaesth. 1979. 49;233-239.
36. Morgan, M., Lumley, J., and Whitwam, J.G. Etomidate a new water soluble non-barbiturate intravenous induction agent. 1975.Lancet.1;955.

37. Moss, E., Powell, D., Gibson, R.M., Macdowall, D.G. Effect of etomidate on intracranial pressure and cerebral perfusion pressure. *Br. J. Anaesth.* 1979. 51;347.
38. Ocarrol, T.M., Blogg, C.E., Hoinville, E.A., Savege T.M. Etomidate in electroconvulsive therapy a within-patient comparison with alphaxolone/alphadolone. *Anaesthesia.* 1977. 32;868.
39. Owen, H., Spence, A.A. Etomidate. *Br. J. Anaesth.* 1984 56;555.
40. Renou, A.M., Vernheit, J., Macras, P. et al. Cerebral blood flow and metabolism during etomidate anaesthesia, in man. *Br. J. Anaesth.* 1978. 50;1047-51.
41. Sear, J.W., Allen, M.C., Gales, M., Mcquay, H. J., Kay, N. Suppression by etomidate of normal cortisol responses to Anaesthesia and surgery. *Lancet*, 1983. 2; 1028.
42. Sebel, P.S., Verghese, C., Makin, K. L. Effect on plasma cortisol concentration of a single induction dose of etomidate or thiopentona. 1983. *Lancet*, 2; 625.
43. Vanhamme, M.J., Goneim, M.M., Ambre, J.J., Pharmacokinetics of etomidate, a new intravenous anaesthetic. *Anesthesiology*, 1978. 49;274-277.
44. VanHamme, M.H., Ambre, J.J., Ghoneim, M.M. Determination of etomidate plasma concentration by mass fragmentography. *J. Pharm Sci.* 1977. 66;1344-1346.
45. Watt, I. Influence of sedation on mortality on critical ill multiple trauma patients. 1983. *Lancet*. 1-1270.
46. Watt, I. The effect of etomidate on adrenocortical function in dogs before and during haemorrhagic shock. *Endocrinology*, 1984.

47. Wagner, E. Propanidid, Etomidate and methohexital. *Anaesthesist*, 1973. 22;253.
48. Weymar, A., Eigenheer, F., Gathmaun, J.W. Experimental animal studies on the effects of etomidate on the circulation and myocardial oxygen supply. *Anaesthesist*. 1974. 27; 150-157.
49. Zacharias, M., Clarke, R.S.J., Dundee, J.W., Jhonstone, S.B. Evaluation of three preparations of etomidate. *Br. J. Anaesth.* 1978. 50;925.
50. Goodman y Gilman, Las bases farmacológicas de la terapéutica. Séptima edición, 1985.
51. C.Prys-Roberts and Carl C. Hug. *Farmacocinetica de los Anestésicos*. 1984.
52. Edmon I. Eger, *Absorción y acción de los anestésicos* 1976.
53. J. W. Dundee. *Anestesia Intravenosa*. 1980.
54. J. W. Dundee. *Anestésicos Intravenosos*. 1979.
55. Dra. Ma. Angélica Valdivia Martinez, *Tesis* 1982.
56. Burnell R. Brown, Jr., *New pharmacologyc vistas in Anesthesia*. 1984.
57. Nalda, F. *De la NeuroleptoAnestesia a la Anestesia Analgésica*. 1983.
58. Hendry, J. G. B., Miller, B.M., Lees, N. W. Etomidate in a new solvent, a clinical evaluation. *Anaesthesia*. 32; 996:999. 1977.