



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

11202
34
2eje

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
CENTRO MEDICO "LA RAZA"
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

**Inducción de la Anestesia con Etomidato
Sobre la Función Suprarrenal.**

TESIS DE POSTGRADO

Para Obtener el Título de la Especialidad de
A N E S T E S I O L O G I A
P R E S E N T A

DR. JUAN DANIEL ISLAS CORTES

Asesor: DR. JUAN JOSE DOSTA HERRERA



IMSS

MEXICO, D. F.

1994

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



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.

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

HOSPITAL GENERAL DE ZONA No: 27

ANESTESIOLOGIA

DR. CARLOS MOYA McCLAGHERTY.

Jefe de Educación e Investigación Médica
del H.G.Z. No: 27.

DR. FRANCISCO NERI QUIROZ.

Jefe del Departamento de Anestesiología
del H.G.Z. No: 27.

Febrero de 1994

A MI ESPOSA E HIJA.

Por su cariño y comprensión.

A MIS PADRE Y ABUELA.

Por sus sabios consejos y apoyo,
que son el pilar de mi vida.

A MIS HERMANOS.

Por la amistad que me brindan.

A DIOS.

Por darme la oportunidad de vivir.

Un agradecimiento en especial al

DR. ABRAHAM MORALES IBARRA.

QFB. GRISELDA NOGUEZ DOMINGUEZ.

IQ. PERLA ALTAMIRANO BUSTAMANTE.

DR. FRANCISCO G. BUTRON LOPEZ.

Por su ayuda y asesoría en la
realización de este trabajo.

Así como a

Los Médicos Anestesiólogos del HGZ 27.

Por el apoyo recibido.

Y A MIS MAESTROS.

Por las enseñanzas que me dan.

I N D I C E

	PAGINA
INTRODUCCION	1
OBJETIVOS	5
MATERIAL Y METODOS	6
RESULTADOS	7
DISCUSION	8
CONCLUSIONES	10
RESUMEN	11
SUMMARY	12
CUADROS Y GRAFICAS	13
BIBLIOGRAFIA	21

EFFECTOS DE LA INDUCCION ANESTESICA CON ETOMIDATO

SOBRE LA FUNCION SUPRARRENAL

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DEL CENTRO MEDICO LA RAZA
ANESTESIOLOGIA

DR. ARTURO ROBLES PARAMO.
Jefe de Educación e Investigación Médica
del Hospital de Especialidades del C.M. La Raza.

DR. DANIEL FLORES LOPEZ.
Jefe del Departamento de Anestesiología
del Hospital de Especialidades del C.M. La Raza.

DR. JUAN JOSE DOSTA HERRERA.
Médico Adscrito al Departamento de Anestesiología.
del Hospital de Especialidades del C.M. La Raza.
Asesor de Tesis y Coordinador de Curso.

Febrero de 1994

EFFECTOS DE LA INDUCCION ANESTESICA CON ETOMIDATO
 SOBRE LA FUNCION SUPRARRENAL

DR. JUAN DANIEL ISLAS CORTES •
 DR. JUAN JOSE DOSTA HERRERA **
 DR. FRANCISCO NERI QUIROZ ***
 DR. DANIEL FLORES LOPEZ ****

En 1965, se abrieron nuevas rutas farmacológicas en los inductores cuando se lograron sintetizar un conjunto de ésteres del grupo aril-al--kil-imidazol-carboxilato; en 1972, se introduce dentro de la práctica --clínica al metil-benzil-imidazol-carboxilato, cuyo nombre genérico es etomidato. Su estructura molecular no guarda relación con la de otros anestésicos intravenosos (figura No: 1). El etomidato es un polvo blanco amarillento, con un pH de 3, y con serios problemas de solubilidad y convinación con los solventes¹.

El fármaco, tiene un volumen de distribución de 2.2 a 4.5 L/Kg, una velocidad de aclaramiento que oscila entre 12 y 20 ml/Kg/min., y una vida media de eliminación de 70 a 270 minutos cuando se administra en bolos y hasta mas de 5 horas, cuando se administra en infusión continua . El 75% del fármaco se encuentra unido a la albúmina. Se metaboliza principalmente en el hígado por medio de la hidrolasa-ester-carboxilica con la formación de ácido carboxílico; en menor grado sufre una N-dealkilación oxidativa con la formación de ácidos mendélico y benzoico, los cuales son farmacológicamente inactivos^{2,3}.

HOSPITAL GENERAL DE ZONA No: 27.

SERVICIO DE ANESTESIOLOGIA.

* MEDICO RESIDENTE DE ANESTESIOLOGIA.

** MEDICO ADSCRITO AL DEPARTAMENTO DE ANESTESIOLOGIA "HECMR".

*** JEFE DEL SERVICIO DE ANESTESIOLOGIA DEL H.G.Z. No: 27.

**** JEFE DEL SERVICIO DE ANESTESIOLOGIA DEL "HECMR".

Su mecanismo de acción es por un efecto depresor sobre el sistema - reticular activador y tiene un acción facilitadora o desinhibidora sobre las neuronas medulares. Se ha demostrado que el etomidato tiene una acción GABA-mimética. La transmisión sináptica dependiente de la acetilcolina puede bloquearse con etomidato, lo cual sugiere la posibilidad de - que este agente actúe en las proximidades de los receptores o de los canales iónicos de las membranas sinápticas ².

El etomidato se caracteriza por un rápido comienzo de acción y recuperación de la anestesia, una amplia estabilidad cardiovascular, protector cerebral, y ausencia de liberación de histamina ⁴.

Sin embargo, a pesar de su amplio margen de seguridad, la administración de etomidato por vía intravenosa puede ocasionar dolor a la inyección, así como también miotonías generalizadas, presentándose éstas - últimas con gran incidencia; en forma menos importante se puede presentar náuseas y vómito, hipo y tos. Algunos investigadores han reportado la presencia de insuficiencia corticosuprarrenal aguda, manifestada por niveles bajos de cortisol y aldosterona, en pacientes en estado crítico que se mantuvieron sedados con etomidato en unidades de Terapia Intensiva, aumentando su mortalidad ^{8,9}.

La función principal de la corteza suprarrenal es suministrar hormonas glucocorticoides y mineralocorticoides, de las cuales el cortisol y la aldosterona, respectivamente, son las más importantes en el ser humano. Los glucocorticoides, así llamados por sus propiedades reguladoras de carbohidratos, son esenciales para la supervivencia, por lo menos en momentos de estrés, y regulan el metabolismo intermediario, funciones hemodinámicas y procesos de desarrollo. Los mineralocorticoides, regulan el equilibrio de iones sodio, potasio e hidrógeno, y en forma secundaria afectan la presión arterial. El exceso o deficiencia de estos esteroides pueden tener efectos nocivos ⁵.

Todos los esteroides se derivan del colesterol, que es sintetizado en la glándula suprarrenal o se obtiene de lipoproteínas plasmáticas. La glándula está enriquecida con receptores que internalizan lipoproteínas de baja y alta densidad. Este mecanismo de captación aumenta cuando la -

glándula suprarrenal es estimulada, y constituye la principal fuente de colesterol⁵.

El cortisol (Figura No:2) se sintetiza en dos hidroxilaciones sucesivas. La primera ocurre en la posición 21, catalizada por la 21-hidroxilasa, y da por resultado 11-desoxicortisol (también llamado compuesto S). La segunda, en la posición 11 del 11-desoxicortisol, es catalizada por otra hidrolasa, la 11-beta-hidroxilasa y se produce cortisol (también llamado hidrocortisona o compuesto F). Estas hidroxilaciones también requieren una deshidrogenasa flavoproteínica y citocromo P450⁵.

La secreción de glucocorticoides aumenta por tensión emocional y traumática. Las vías nerviosas desde los núcleos amigdaloides median las respuestas a la tensión emocional (miedo, ansiedad), y las vías nerviosas de la formación reticular del tallo cerebral median la respuesta a situaciones de alarma traumática (dolor y lesión). Ambas vías entran en contacto con la eminencia media del hipotálamo y provocan la liberación de hormona liberadora de corticotrofina hacia los vasos del sistema portal hipofisiario. A su vez, la hormona liberadora de corticotrofina provoca la liberación de corticotrofina por las células corticotrofas de la adenohipófisis³.

Se comprende mal por que los glucocorticoides son esenciales para la supervivencia en momentos de estrés. Probablemente entran en juego dos factores; en primer lugar, el estrés aumenta la producción de varias sustancias biológicamente activas, como las catecolaminas, prostaglandinas, y otros metabolitos del ácido araquidónico, proteinasas y cininas. Los glucocorticoides, en contraste, tienden a embotar la producción y efectos de estas sustancias que, si ejercen sus efectos sin trabas durante el estrés, podrían conducir a choque y descompensación vascular. En segundo término, la estimulación de las funciones cardiovasculares por glucocorticoides puede ser de importancia crítica en momentos de estrés, cuando otros sistemas de compensación son menos eficaces⁶.

En el hombre, la deficiencia de mineralocorticoides va seguida de - pérdida de sodio con insuficiencia circulatoria, hipotensión y, finalmente choque mortal. Por otro lado, debido a la falta de glucocorticoides , el metabolismo de agua, carbohidratos proteínas y grasa es anormal y se presenta colapso y la muerte por exposición aún a los estímulos nocivos mas leves⁶.

El tiopental (etil-metil-butil tiobarbiturato sódico) (Figura No:3) es en anestésico barbitúrico de acción ultracorta. Se utiliza como inductor de la anestesia general, así como anestésico por vía intravenosa en procedimientos quirúrgicos de corta duración, y como complemento de - la anestesia regional o de agentes de baja potencia. También se utiliza para el narcoanálisis y la narcosisíntesis en desórdenes psiquiátricos. No se ha reportado que suprima la función suprarrenal.

OBJETIVOS

- Valorar los efectos producidos por la inducción de la anestesia - con tiopental sobre la función suprarrenal.
- Valorar los efectos producidos por la inducción de la anestesia - con etomidato sobre la función suprarrenal.
- Valorar los efectos producidos por la inducción de la anestesia - con tiopental sobre la función suprarrenal y compararlos con los producidos por la inducción de la anestesia con etomidato.

MATERIAL Y METODOS

Prevía aprobación por escrito del Protocolo de Tesis por el comité local de investigación. Se estudiaron a 20 pacientes de ambos sexos, con estado físico ASA I, entre 20 y 40 años de edad, programados para cirugía electiva en el turno matutino, y que no presentaran patología neuroendócrina o que estuvieran bajo tratamiento agudo o crónico con esteroides.

Se distribuyeron en dos grupos al azar: Grupo I o Control (N=10), y Grupo II o Problema (N=10). A todos los pacientes se les dió un monito--reop tipo I; ningún paciente recibió medicación preanestésica, la narcosis basal fué con fentanil 150 mcgr/Kg., la relajación con vecuronio 100 mcg/Kg., la inducción de la anestesia: Grupo I con tiopental 500mcgr/Kg y Grupo II con etomidato 300 mcgr/Kg.; intubación orotraqueal, con cánula endotraqueal tipo Murphy. Mantenimiento de la anestesia con O₂ al 100%, halotano, fentanil y vecuronio dependiendo de requerimientos para mantener un buen plano anestésico.

Las muestras de sangre para la medición del cortisol sérico se tomaron por punción venosa directa en tres tiempos para ambos grupos: Tiempo "A" o Basal (30 minutos antes de la inducción de la anestesia), Tiempo "B" (4 horas posteriores a la inducción de la anestesia), y Tiempo "C" - (24 horas posteriores a la inducción de la anestesia). Una vez tomadas - las muestras de sangre se procedió a centrifugarlas y separar el suero y congelarlo a - 20°C. Todas las muestras se colectaron y se llevaron al - Laboratorio de Medicina Nuclear del HECMA donde se midieron los niveles de cortisol por medio de pruebas específicas de radioinmunoensayo.

Análisis Estadístico. Cuando se comparó el Tiempo "A" con los datos obtenidos en los Tiempos "B" y "C" ya fuera con tiopental o etomidato se empleó la prueba de "t" para muestras pareadas en la que se incluyó el coeficiente de correlación (r). Cuando se hicieron comparaciones - entre ambos grupos se empleó una prueba de "t" para muestras independientes. Se consideró un resultado estadísticamente significativo con una P menor de 0.05.

RESULTADOS

No se observaron diferencias significativas en relación al Estado Físico según la ASA (I), la edad (Grupo I: $\bar{X}=28$, Grupo II: $\bar{X}=27$), sexo F/M (Grupo I: 6/4, Grupo II: 7/3), tiempo de cirugía (Grupo I: $\bar{X}=71.1$, Grupo II: $\bar{X}=7.5$), y tiempo de anestesia (Grupo I: $\bar{X}=87$, Grupo II: $\bar{X}=93$) (Cuadro No: 1). En relación al tipo de cirugía que se realizó durante el estudio se encuentra resumido en el Cuadro No: 2.

Cuando se realizó el análisis estadístico de los niveles de cortisol sérico obtenidos en el Grupo I (inducción de la anestesia con tio--pental), y se compararon el Tiempo "A" (12.32 ± 3.99) con el Tiempo "B" ($9.76 - 1.52$), se obtuvo una diferencia estadísticamente significativa - (P menor de 0.05); cuando se compararon el Tiempo "A" (12.32 ± 3.99) con el tiempo "C" ($14.08 - 3.64$), no se obtuvo una diferencia estadísticamente significativa (P mayor de 0.02) (Figura No: 4). Cuando se analizaron los niveles de cortisol del Grupo II (inducción de la anestesia con etomidato) y se compararon el tiempo "A" ($11.06 - 5.16$) contra el Tiempo -- "B" ($10.15 - 2.32$) y "C" ($12.29 - 6.11$), no se encontraron diferencias - estadísticamente significativas (P mayor de 0.02) (Cuadro No: 5). Cuando se realizó el análisis comparativo entre los dos grupos (Grupo I VS Grupo II), y se compararon el Tiempo "A" (12.32 ± 3.99 VS 11.06 ± 5.16), el Tiempo "B" (9.76 ± 1.52 VS 10.15 ± 2.32) y el Tiempo "C" (14.08 ± 3.64 - VS 12.29 ± 6.11), tampoco se encontraron diferencias estadísticamente - significativas (P mayor de 0.02) (Figura No: 6).

DISCUSION

El etomidato ha sido utilizado en Europa por mas de 20 años, sin embargo, el primer reporte de un efecto sobre el cortisol plasmático apareció en 1982⁷, este reporte fué seguido por una serie de reportes que referían un incremento en la mortalidad asociada con niveles bajos de cortisol en pacientes que recibieron infusión prolongada con etomidato para sedación^{8,9}.

Wagner y Cols., encontraron que el uso de etomidato es seguido por una evidencia bioquímica de supresión del cortisol así como una respuesta inadecuada del cortisol y aldosterona a la administración exógena de ACTH. Aunque algunos pacientes no presentaran signos de insuficiencia suprarrenal, consideran que estos pacientes tiene una reserva inadecuada de esteroides que pudiera incrementar su riesgo si ocurriera una complicación aguda.

Estos mismos investigadores demostraron en un modelo adrenal en rata que el etomidato inhibe la esteroidogénesis corticosuprarrenal por bloqueo de dos enzimas dependientes del citocromo P450 mitocondrial en la vía esteroidogénica, llamadas enzima desdobladora de la cadena lateral del colesterol y la 11-beta-hidroxiilasa.

Fragen y Cols., observaron que posterior a la inducción de la anestesia con etomidato y tiopental había un incremento exagerado de la ACTH, con disminución de los niveles séricos de cortisol; al término del procedimiento quirúrgico los pacientes del grupo del tiopental presentaban niveles de cortisol normales o elevados, no así en los pacientes del grupo de etomidato, los cuales continuaban presentando niveles bajos de cortisol plasmático.

De Coster y Cols., observaron que el tiempo de supresión máxima se presentaba de 2 a 6 horas posteriores a una dosis de inducción con etomidato, retornando a sus niveles normales 24 horas posteriores a la inducción de la anestesia. Cuando se administró en infusión continua, el bloqueo se prolongó hasta durante 5 días posteriores al término de la misma.

Lambert y Cols., concluyeron que el etomidato bloquea la producción de pregnanolona al inhibir la enzima desdobladora de la cadena lateral del colesterol; el epotano actúa bloqueando la β -hidroxiesteroide dehidrogenasa, y el acetato de ciprosterona actúa inhibiendo la β -hidroxiesteroide dehidrogenasa y la 21 hidroxilasa; por lo que consideran al etomidato como el más potente bloqueador de la esteroidogénesis testicular.

Schulte y Cols., concluyeron que las dosis subhipnóticas de etomidato disminuyen y mejoran rápidamente las concentraciones elevadas de cortisol en pacientes con síndrome de Cushing, sugiriendo que el etomidato a dosis de 0.1 mg/Kg. o mas bajas pudiera ser una estrategia efectiva para el control de la hiperkortisolemia severa.

Weissmann en una revisión que hace sobre la respuesta metabólica al estrés, recalca la importancia de la administración de etomidato y la alteración de esta respuesta en forma deleterea para el paciente.

En nuestro estudio no encontramos dato clínicos ni bioquímicos de insuficiencia corticosuprarrenal a la administración de etomidato en un bolo de 300 mcg/Kg para la inducción de la anestesia, manteniéndose los niveles de cortisol dentro de parámetros normales a las 4 y 24 horas posteriores a la inducción de la anestesia en relacion a la basal. Aunque cabe mencionar que por falta de recursos no realizamos pruebas de liberación de hormonas esteroides a la administración de ACTH en forma exógena y valorar los efectos a nivel de la glándula que pudiera tener el etomidato posterior a una dosis de inducción. En el grupo de tiopental se presentó una disminución estadísticamente significativa cuando se compararon los niveles basales de cortisol con los obtenidos a las 4 horas posteriores a la inducción de la anestesia, pero manteniéndose los niveles sérico dentro de niveles normales, probablemente ésto debido a un efecto a nivel central mas que por un efecto directo sobre la glándula suprarrenal. En ninguno de nuestros pacientes estudiados se presentaron complicaciones.

CONCLUSIONES

- La inducción de la anestesia con tiopental puede ocasiona disminu
ción de la función suprarrenal.
- La inducción de la anestesia con etomidato no produce supresión -
de la función suprarrenal.
- El tiopental y el etomidato son agentes anestésicos seguros para
la inducción de la anestesia.

RESUMEN

Para determinar si el etomidato puede inhibir la biosíntesis del cortisol después de la inducción de la anestesia, se midieron los niveles plasmáticos de cortisol en 20 pacientes programados para cirugía electiva antes y después de la administración de una sola dosis ya fuera con tiopental 5 mg/Kg (control, n=10) o con etomidato 0.3 mg/Kg (n=10) para la inducción de la anestesia.

El tiopental causó disminución en los niveles de cortisol plasmático (P 0.05, 4 horas posteriores a la inducción) pero permanecieron dentro de rangos fisiológicos. Posteriormente, los niveles se elevaron hasta alcanzar sus concentraciones basales a las 24 horas posteriores a la inducción. En el grupo del etomidato los niveles de cortisol no difirieron -- significativamente en este estudio (P 0.02, cuando se comparó la basal con las 4 y 24 horas posteriores a la inducción de la anestesia). Los niveles de cortisol plasmático fueron similares en ambos grupos antes y durante las 4 y 24 horas posteriores a la inducción de la anestesia (P 0.02).

No encontramos datos clínicos de insuficiencia adrenal o evidencias bioquímicas de supresión del cortisol después de una dosis de etomidato para la inducción de la anestesia. Por lo tanto, concluimos que el etomidato es un fármaco seguro para la inducción de la anestesia.

SUMMARY

To determine if etomidate may inhibit the cortisol biosynthesis after induction of anesthesia, plasma cortisol levels were measured in 20 patients scheduled for elective surgery before and after the administration of a single dose of either thiopental 5 mg/Kg (control, n=10) or etomidate 0.3 mg/Kg (n=10) for induction of anesthesia.

Thiopental caused a decreased in plasma cortisol levels ($P < 0.05$ -- from 4 hours after induction) but remained within the physiological range. Thereafter, they rose to reach their basal concentrations 24 hours after induction. In etomidate group the cortisol levels did not differ -- significantly in this study ($P > 0.02$ basal vs 4 and 24 hours after induction of anesthesia). Plasma cortisol levels were similar in both groups before and during the 4 and 24 hours after induction of anesthesia ($P > 0.02$).

We did not find clinical signs of adrenal insufficiency or biochemical evidence of cortisol suppression after single dose for induction of anesthesia with etomidate. Therefore, we conclude that etomidate is a drug - safe for induction of anesthesia.

Cuadro No. 1

DATOS DEMOGRAFICOS

	TIOPENTAL	ETOMIDATO
ESTADO FISICO * A. S. A.	I	I
EDAD	$\bar{X} = 28$	$\bar{X} = 27$
SEXO (FEM / MASC)	(6 / 4)	(7 / 3)
TIEMPO DE CIRUGIA	$\bar{X} = 71.1$	$\bar{X} = 71.5$
TIEMPO DE ANESTESIA	$\bar{X} = 87$	$\bar{X} = 93$

* AMERICAN SOCIETY OF ANESTHESIOLOGIST

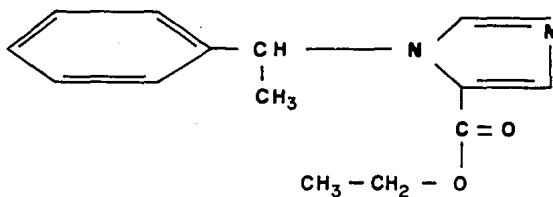
Cuadro No. 2

TIPO DE CIRUGIA			
GRUPO DIAGNOSTICO	GRUPO I TIOPENTAL	GRUPO II ETOMIDATO	SUBTOTAL
HERNIA INGUINAL	2 (10%)	4 (20%)	6 (30%)
HERNIA EPIGASTRICA	- -	1 (5%)	1 (5%)
COLECISTITIS CRONICA	3 (15%)	2 (10%)	5 (25%)
HIDROCELE	1 (5%)	- -	1 (5%)
RINITIS CRONICA OBSTRUCTIVA	4 (20%)	3 (15%)	7 (35%)
TOTAL	10 (50%)	10 (50%)	20 (100%)

Figura No. 1

ESTRUCTURA QUIMICA

ETOMIDATO



METIL - BENZIL - IMIDAZOL - CARBOXILATO

($\text{C}_{14} \text{H}_{16} \text{N}_2 \text{O}_2$)

Figura No. 2

ESTRUCTURA QUIMICA
CORTISOL

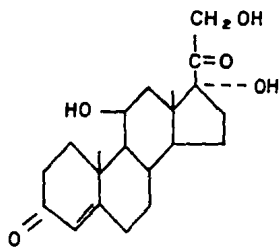
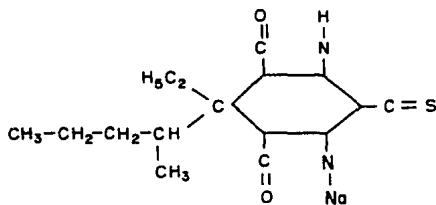
**HIDROCORTISONA**

Figura No. 3

ESTRUCTURA QUIMICA
TIO PENTAL

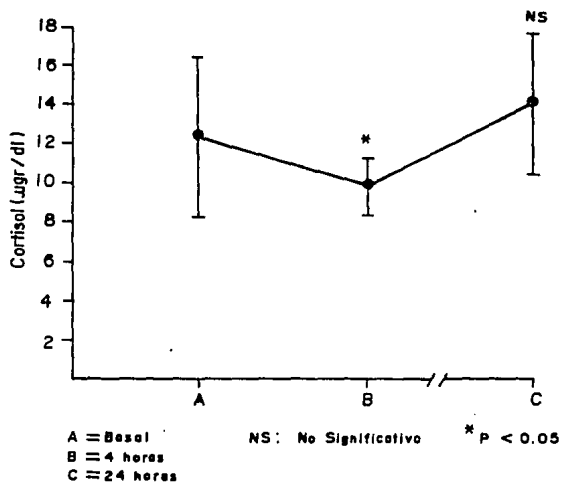


ETIL- METIL- BUTIL- TIOBARBITURATO SODICO

Figura No. 4

NIVELES DE CORTISOL

Grupo I - TIOPENTAL



ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

Figura No. 5

NIVELES DE CORTISOL

Grupo II - ETOMIDATO

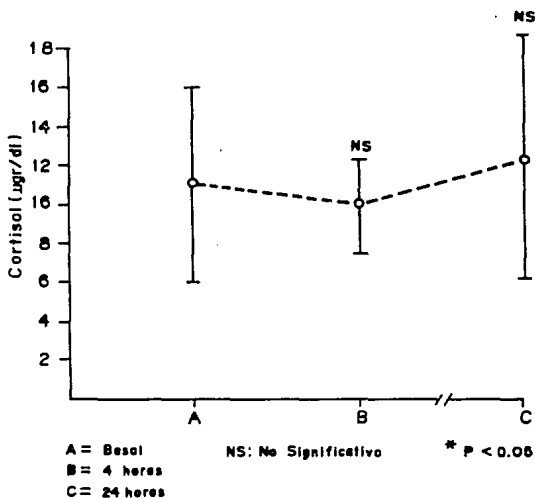
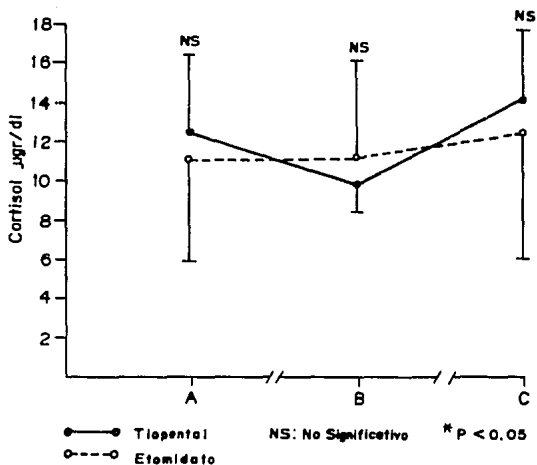


Figura No. 6

NIVELES DE CORTISOL

Grupo I vs Grupo II



BIBLIOGRAFIA

1. Steimberg D: Anestésicos endovenosos no opioides. Texto de Anestesiología Teórico-Práctica. Tomo I. Aldrete JA. Editorial Salvat; México, D.F. 1991, pp: 443-459, 467-471.
2. Way WL, Trevor AJ: Farmacología de los anestésicos intravenosos no opiáceos. Anestesia. Tomo II. Miller RD. Ediciones DOVMA; Barcelona, - España. 1988, pp: 747-753, 761-763.
3. Bowman WC, Rand MJ: Sistema endócrino y drogas que afectan su función. Farmacología: Bases bioquímicas y patológicas. Nueva Editorial Interamericana; México, D.F. 1985, pp: 19.25-19.38.
4. Marshall BE, Longnecker DE: Anestésicos generales. Las bases farmacológicas de la terapéutica. Goodman GA, Rail TW, Nies AS, Taylor P. Editorial Médica Panamericana; México, D.F. 1991, pp: 306-307.
5. Baxter JD: Trastornos de la corteza suprarrenal. Cecil Tratado de Medicina Interna. Wyngaarden JB, Smith LH. Nueva Editorial Interamericana; México, D.F. 1987, pp: 1449-1471.
6. Ganong WF: La médula y la corteza suprarrenales. Fisiología Médica. Editorial Manual Moderno; México, D.F. 1984, pp: 302-317.
7. Preziosi P, Vacca M. Etomidate and the corticotrophic axis. Arch Int Pharmacodyn Ther 1982, 255: 308-310.
8. Ledingham IM, Finlay WEI, Watt I, McKee JI. Etomidate and adrenocortical function. Lancet 1983, 1:1434.
9. Ledingham IM, Watt I. Influence of sedation on mortality in critically ill multiple trauma patients. Lancet 1983, 1:1270.

10. Wagner RL, White PF. Etomidate inhibits adrenocortical function in - surgical patients. *Anesthesiology* 1984, 61:647-651.
11. Wagner RL, White PF, Ken PB, Rosenthal MH, Feldman D. Inhibition of adrenal steroidogenesis by the anesthetic etomidate. *N Engl J Med* -- 1984, 310: 1415-1421.
12. Fragen RJ, Shanks CA, Molteni A, Avram MJ. Effects of etomidate on - hormonal responses to surgical stress. *Anesthesiology* 1984, 61: 652-656.
13. Fragen RJ, Weiss HW, Molteni A. The effect of propofol on adrenocortical steroidogenesis: a comparative study with etomidate and thiopental. *Anesthesiology* 1987, 66: 839-842.
14. De Coster R, Helmers JH, Noorduin H. Effect of etomidate on cortisol biosynthesis: site of action after induction of anesthesia. *Acta Endocrinol* 1985, 110: 526-531.
15. Lambert A, Mitchell R, Robertson WR. Biopotency and site of action - of drugs affecting testicular steroidogenesis. *J Endocrinol* 1987, -- 113: 457-461.
16. Schulte HM, Benker G, Reinwein D, Sippell WG, Allolio B. Infusion of low dose etomidate: correction of hypercortisolemia in patients with Cushing's Syndrome and dose-response relationship in normal subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 1990, 70: 1426-1430.
17. Weissmann C. The metabolic response to stress. An overview and update. *Anesthesiology* 1990, 73: 308-327.