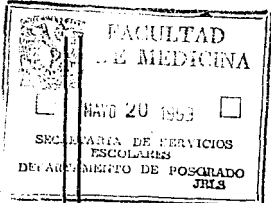


11202 40 28



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
HOSPITAL GENERAL DE MEXICO S. S.
DIVISION DE ENSEÑANZA E INVESTIGACION
ANESTESIOLOGIA



MIDAZOLAM - ALFENTANIL EN CIRUGIA AMBULATORIA
CONTRA
MIDAZOLAM - FENTANIL

SECRETARIA DE SALUD
HOSPITAL GENERAL DE MEXICO



DIRECCION DE ENSEÑANZA E
INVESTIGACION CIENTIFICA

T E S I S
QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA DE
LA ESPECIALIDAD DE ANESTESIOLOGIA

P R E S E N T A
DR. MANUEL MURILLO ORTIZ



MEXICO, D.F.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

1993



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.

CONTENIDO

I.-	RESUMEN	
II.-	INTRODUCCION	1
III.-	PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	17
IV.-	HIPOTESIS	18
V.-	JUSTIFICACION	19
VI.-	OBJETIVOS	20
VII.-	MATERIAL Y METODOS	21
VIII.-	RESULTADOS	24
IX.-	DISCUSION	32
X.-	CONCLUSIONES	37
XI.-	ANEXOS	39
XII.-	BIBLIOGRAFIA	49

RESUMEN

La cirugía ginecológica ambulatoria requiere del empleo de fármacos anestésicos con buen efecto hipnótico y analgésico así como una recuperación rápida. Por esto se ha sugerido que la combinación Midazolam-Alfentanil es muy adecuada para este fin.

El Midazolam es una benzodiazepina hidrosoluble con acciones semejantes al diazepam; es tres veces más potente que este, pero su duración de acción es menor. No causa dolor a la aplicación endovenosa. No atraviesa la barrera placentaria, es superior que los demás como agente inductor y como hipnótico. En anestesiología tiene aplicación clínica administrado por vía endovenosa y como agente inductor, como suplemento para mantener la hipnosis y como agente en cirugía ambulatoria.

La mayor parte de la biotransformación se realiza en el hígado por el sistema microsómico metabolizador.

No tiene metabolitos activos y es eliminado en forma de glucurónido por la orina en las primeras 12 horas.

El Alfentanil es un opioide sintético relacionado con el Fentanil y es por lo tanto un derivado fenilpiperidínico. Sus características son: acción corta o ultracorta, (una tercera parte de la del Fentanil) es decir menos de 10 minutos con dosis única. Posee la tercera parte de la potencia del Fentanil. Se emplea para inducción a dosis de 0.3 mg/kg pero su dosis es de 0.15 mg/kg, para infusión se utilizan 50 microgr/kg/min.

Causa una incidencia mayor (80%) de rigidez tóraca. La incidencia de vómito postoperatorio es del 20%.

La inducción de la anestésia es rápida, agradable y con escasas alteraciones en la dinámica cardiovascular, dada la brevedad de su acción generalmente no se requiere

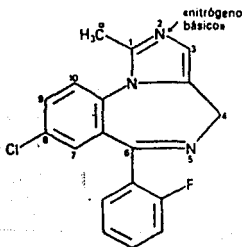
el empleo de drogas antagonistas.

El Fentanil es un opioide sintético. Su potencia analgésica es 80 a 100 veces superior a la de la morfina. La duración de su efecto es breve, 30 a 60 minutos. Los efectos se manifiestan a los 3 minutos posterior a su aplicación endovenosa. Como todos los narcóticos induce la emesis. Causa euforia y no libera histamina; tiene efectos mínimos sobre sistema cardiovascular. Suele originar depresión ventilatoria y ocasionalmente bradicardia y broncoespasmo. A grandes dosis produce rigidez de los músculos estriados del tórax y de los miembros.

INTRODUCCION

La cirugía ginecológica ambulatoria presenta ciertas características que deben ser cubiertas por el anestesiólogo. Se utilizan fármacos anestésicos que brinden un adecuado transoperatorio, con mínimos efectos colaterales y una rápida recuperación (1). El Midazolam y Alfentanil son fármacos que cumplen estas características.

El Midazolam es un derivado imidazobenzodiazepínico que fué sintetizado en 1976 por Fryer y Walser; su estructura química le confiere ciertas propiedades físico químicas que lo distinguen de otras benzodiazepinas en cuanto a sus características farmacológicas (2).



FORMULA QUIMICA

PROPIEDADES QUIMICAS: Tiene un peso molecular de 362, está formado por un anillo midazólico que le confiere estabilidad en solución acuosa y rápido metabolismo. Tiene un pK de 6.15 que le permite ser una sal hidrosoluble (2,3). Existen dos preparados de la sal (clorhidrato y maleato) (4).

El anillo imidazólico se abre con un pH por debajo de 4; mientras que en los medios orgánicos, como la sangre,

con valores de pH más altos este anillo se cierra. Lo anterior hace al agente más soluble en lípidos, acelerando así su absorción y efecto, facilitando su penetración en tejido cerebral (3,5).

MECANISMO DE ACCION: Presenta los efectos característicos de las benzodiazepinas: ansiolítico, hipnótico, anticonvulsivante, relajante muscular y amnesia anterógrada. No tiene una potencia analgésica (5).

El efecto ansiolítico se produce por un incremento del neurotransmisor inhibitorio glicina. Por el mismo mecanismo, pero a nivel espinal, se produce relajación muscular. La hipnosis y la capacidad anticonvulsivante se deben a una acumulación de GABA en receptores de corteza y circuitos motores, respectivamente. La afinidad del Midazolam a los receptores benzodiazepínicos es dos veces mayor que la del diazepam. El mecanismo por el cual se produce amnesia anterógrada no es bien conocido y se sabe que su incidencia y duración dependen directamente de la dosis administrada (2,3,5,6,7,8). Los antagonistas específicos para benzodiazepinas revierten efectivamente la depresión producida por Midazolam a nivel del sistema nervioso central (9), aunque los efectos clínicos también pueden ser revertidos farmacológicamente con fisostigmina 2mg y glucopirrolato 0.2 mg (10).

EFFECTOS CEREBRALES: El Midazolam, dependiendo de la dosis, reduce el metabolismo cerebral del oxígeno y el flujo sanguíneo cerebral hasta en un 34%. Esto sugiere que el fármaco puede proteger de la hipoxia al tejido cerebral. Es uno de los medicamentos de elección en pacientes con cráneo hipertensivo. En un EEG, a los 30 segundos de aplicación, desaparece el ritmo alfa y hay actividad beta de 22 Hz; la cual persiste hasta por una hora (11,12,13,14,15).

EFFECTOS RESPIRATORIOS: La depresión ventilatoria producida por el Midazolam se debe a una reducción de la respuesta del estímulo producido por el CO₂. El pico de decremento de la curva de CO₂ se produce a los 3.5 minutos después de la aplicación endovenosa de 0.2 mg/kg de Midazolam. Con dosis inferiores a 0.075 mg/kg no se ha observado alteración clínica de la ventilación. Se ha reportado una incidencia del 18% a 78% de apnea durante la inducción. Esta correlacionada con la dosis y la velocidad de administración. En pacientes con EPOC la depresión y la apnea se prolongan en más del doble de lo normal (16,17,18,19,20,21,22).

EFFECTOS CARDIOVASCULARES: En sujetos sanos, el Midazolam a dosis habituales produce reducción de la presión sistólica (5%), diastólica (10%) e incremento de la frecuencia cardíaca (18%). Hemodinámicamente el índice cardíaco y las presiones del corazón derecho e izquierdo no se modifican; no así con la resistencia vascular sistémica, en la que se observa una reducción del 15% al 33%. En pacientes con cardiopatía no se modifican significativamente estos cambios hemodinámicos (23,24,25,26,27).

EFFECTOS RENALES: El grado de filtración glomerular y el flujo sanguíneo renal no se altera con la aplicación de Midazolam. En pacientes con insuficiencia renal la excreción se encuentra alterada por lo que se recomienda disminuir la dosis (28,29,30).

EFFECTOS MISCELANEOS: A nivel ocular no se aprecia elevación de la presión con las dosis habituales (3). En estudios en humanos sanos a los cuales se les aplicó Midazolam y relajantes musculares durante la inducción; no han reportado ninguna interacción entre ambos fármacos (31).

BIOTRANSFORMACION: Se efectúa a través de la vía de oxidación microsomal hepática produciendo una hidroxilación, obteniendo dos metabolitos inactivos (1 y 4 hidroximidazolam). Son excretados en forma de glucurónidos conjugados por vía urinaria en las primeras 12 horas (2,3,5,6).

FARMACOCINETICA: Su vida media de distribución (6 a 15 minutos) es la más corta de todas las benzodiazepinas. La vida media de eliminación varía entre 1.7 y 2.6 horas, pudiendo llegar hasta 4 horas con dosis de mantenimiento. Presenta un volumen de distribución de 1.1 a 1.7 litros por kilo, con una unión a proteínas del 97% (32,33). Una cifra disminuída de seroalbúmina permite una mayor proporción de fármaco libre en plasma con posibilidad de penetrar al tejido cerebral, reduciendo así el tiempo de inducción (2,34). Los altos valores de la constante de absorción del midazolam ($K_a=9.6$) sugieren una absorción completa; aunque la comparación de tiempo contra concentración sérica, por vía oral y endovenosa, índica que casi las dos terceras partes de una dosis oral son depuradas por el hígado en su primer paso por este órgano (32,35). Si se administra a mujeres embarazadas, podemos encontrar concentraciones en el producto, con efectos aún no bien establecidos (2,32). Los pacientes ancianos presentan una vida media de eliminación más prolongada. Comparando grupos control de hombres y mujeres durante la inducción se ha encontrado que los primeros presentan mayor amnesia, pierden más rápidamente el reflejo parpebral, la apnea es más frecuente y tienen una emergencia retardada. En los obesos el volúmen de distribución se eleva en gran proporción debido a su alta distribución en tejido adiposo, ya que la fracción libre en plasma se incrementa (36).

USOS

MEDICACION PREANESTESICA: El midazolam ha demostrado ser un excelente fármaco para la medicación; ya sea por vía endovenosa, intramuscular y oral. Al aplicar 5 mg endovenosos como medicación, los efectos hipnóticos y ansiolíticos aparecen en 1 a 2 minutos, a los 4 minutos el 78% de los pacientes no recuerdan lo sucedido antes de la aplicación. Estos efectos persisten por 30 minutos. Estudios farmacocinéticos demuestran que existe una rápida absorción por vía intramuscular y sin aparición de dolor o irritación local. Aplicado intramuscularmente 30 minutos antes de la inducción, se recomienda una dosis de 10 mg. Produciendo una gran disminución de la ansiedad pre-operatoria. El pico del efecto ocurre a los 30 a 45 minutos posterior a la aplicación (2,37,38,39,49).

SEDACION: Este fármaco es útil adyuvante endovenoso a la anestesia local o regional, para una gran variedad de procedimientos diagnósticos y terapéuticos. La dosis promedio requerida es de 0.1mg/kg (41). Puede ser utilizado en sedación de pacientes que reciben anestesia subaracnoidea o peridural con muy buenos resultados (42). La sedación ocurre sin pérdida de los reflejos de las vías aéreas ni cambios cardiovasculares significativos. También es útil en procedimientos endoscópicos, cateterismo cardiaco, cardioversión, terapia de electroshock, cirugía dental y en cirugía de corta duración ambulatoria. Para el paciente externo el Midazolam provee una útil amnesia en procedimientos displacenteros y dolorosos (41,43).

INDUCCION: Como una droga inductora, el Midazolam produce sueño y amnesia, pero sin efecto analgésico. La dosis de inducción varía de 0.1 a 0.4 mg/kg; dosis de 0.2 mg/kg pueden ser administradas en 30 segundos, aún en pacien-

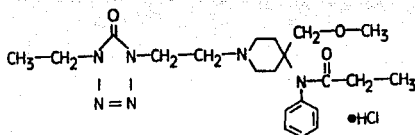
tes de alto riesgo (44). Estas dosis varían en pacientes ancianos e insuficientes renales. Algunos autores recomiendan que para pacientes con estado ASA III y IV la dosis debe ser de 0.1 a 0.2 mg/kg. En humanos sanos se observó que con una dosis de 0.15 mg/kg el 75% de ellos abren los ojos espontáneamente a los 17 minutos, 60% lo hacen a los 22 minutos y el 20% lo hacen en 1 hora (45,46,47).

MAINTENIMIENTO: Generalmente para este fin, el Midazolam se complementa con Fentanil (1.5 a 2 microgr/kg) y NO₂ al 66%. También se utiliza con agentes inhalatorios; como por ejemplo el halotano, el cual reduce su CAM hasta un 30% con dosis de 0.6 mg/kg de Midazolam (48).

EFFECTOS INDESEABLES: El fármaco está marcadamente libre de efectos colaterales. El más común es la sensación de mareo 1 a 2 minutos posteriores a la aplicación. En diversos estudios se ha encontrado que la náusea, vómito, dolor a la aplicación y flebitis se encuentran prácticamente ausentes (2,3,4).

El clorhidrato de Alfentanil es un analgésico opiáceo de acción rápida derivado de la fenilpiperidina y el cual fué sintetizado en 1976.

Químicamente es designado como monoclórhidrato de N-(1-(2-(4-etil-4,5 dehidro-5-oxo-1 H-tetrazol-1-il)etil)-4-(metoximetil)-4-piperidil)-N-fenilpropanamida (49).



FORMULA QUIMICA

El Alfentanil tiene propiedades físico-químicas únicas que son particularmente importantes en la caracterización de su farmacocinética y farmacodinamia en los humanos. Presenta una constante de ionización de 6.5, aproximadamente el 90% del Alfentanil permanece no ionizado en el pH fisiológico, lo cual es 4 a 10 veces mayor que la fracción no ionizada de otros opiáceos. Su fracción libre no ionizada es la forma en que puede atravesar la barrera hematoencefálica. Esto dá lugar a una cantidad de fármaco disponible para difundir y ligarse a receptores muy superior, lo que contribuye a explicar su rápido comienzo de acción. Tiene una solubilidad cerebral menor y un equilibrio sangre-cerebro más rápido, lo que lo hace con un inicio de acción más rápido pese a ser menos lipofílico que el Fentanil (50).

POTENCIA E INICIO DEL EFECTO: Dependiendo del tipo

y duración de la cirugía, el Alfentanil tiene aproximadamente una cuarta a una décima parte de la potencia del Fentanil sobre una base de peso, y tiene aproximadamente un tercio de la duración de acción del Fentanil. En varios procedimientos, relativamente no estresantes con una duración aproximada de 10 minutos, se encontró que una dosis inicial de carga de Alfentanil en una relación 4:1 en comparación con Fentanil, proporcionó protección contra las respuestas hemodinámicas a las manipulaciones quirúrgicas. Para procedimientos de mayor duración (20 a 30 minutos), podría requerirse una relación 10:1 (Alfentanil:Fentanil) (51).

Cuando se utiliza para inducción tiene un inicio de acción significativamente más rápido que el Fentanil. Los reflejos son suprimidos al máximo, determinados por falta de respuesta a la voz y a la colocación de una vía aérea nasofaríngea, después de 1.5 a 2 minutos, con supresión significativa a los 30 segundos (52). Aunque el tiempo de inicio de acción es más corto que el de otro opiáceo, sigue siendo significativamente más prolongado que el del tiopental, que es el agente inductor de referencia.

RELACION ENTRE LA CONCENTRACION PLASMATICA Y EL EFECTO:
Suponiendo una relación directa entre la concentración plasmática, su concentración en el sitio de acción y la intensidad de su efecto, parece ser que podrían requerirse diferentes concentraciones para bloquear los estímulos quirúrgicos de varias intensidades. Se utilizó Alfentanil en combinación con una mezcla de óxido nitroso-oxígeno para cirugía abdominal inferior, se requirieron concentraciones plasmáticas medias en el intervalo de 312 a 338 nanogramos por mililitro para proporcionar anestesia adecuada, para bloquear la respuesta al cierre quirúrgico fueron suficientes concentraciones de 250 nanogramos por mililitro (53). Cuando se utiliza para suplementar anestésicos inhalatorios, una concentración media de 200 a 500 ng/ml deberá proporcionar

analgésia adecuada y protección contra los estímulos quirúrgicos (54). La medicación preanestésica reduce los requerimientos de Alfentanil de manera significativa (50).

DISTRIBUCION: Cuando su distribución es descrita por medio de un compartimiento triple se han obtenido valores de vida media de 1.39 a 14, 70 y 90 minutos, para la fase de distribución rápida, distribución lenta y eliminación respectivamente (50,55). Aproximadamente 90% de la dosis es eliminada del plasma en los primeros 30 minutos después de una inyección intravenosa; esto se debe principalmente a su distribución en órganos altamente perfundidos, tales como el cerebro (56). Aproximadamente 90% de Alfentanil se fija a las proteínas del plasma. Tiene una fuerte afinidad por la glucoproteína ácida alfa-(GAA), y existe una relación lineal significativa entre la concentración de GAA y la fracción libre de Alfentanil. Tiene un grado moderado de afinidad a la albúmina y en forma insignificante con otras fracciones protéicas o a los eritrocitos (50,56,57).

Tiene un volúmen de distribución entre 0.35 y 1.0 L/kg ó sea, 10% a 20% de volúmen del Fentanil (56,57,58). Esto es debido a su mayor grado de fijación proteica y a su liposolubilidad más baja. Atraviesa la placenta con una relación fetal/materna de aproximadamente 0.3 (50).

METABOLISMO Y ELIMINACION: El Alfentanil es metabolizado casi totalmente por el hígado, en gran número de metabolitos inactivos, con menos de 1% de eliminación por la orina en forma intacta. Su coeficiente de extracción hepática es entre 0.3 y 0.6, lo cual significa que tiene un grado bajo a moderado de extracción hepática (59). Es aclarado muy lentamente, 82.3 L/hr (59). Cuando se administra a sujetos jóvenes para varios procedimientos quirúrgicos, tiene una vida media de eliminación de 70 a 99 minutos,

independiente de la dosis o vía de administración (55,60).

ENFERMEDAD HEPATICA: La función hepática puede influir en la farmacocinética y los efectos narcóticos del Alfentanil. La vida media de eliminación en pacientes cirróticos fué de más del doble (219 contra 90 minutos).

También se reporto un grado más bajo de fijación a proteínas y un mayor volúmen de distribución (61).

INSUFICIENCIA RENAL: Se han observado cambios en el grado de fijación protéica que dá como resultado un mayor volúmen de distribución. Sin embargo, ni el aclaramiento sistémico ni la vida media de eliminación son alterados en esta población de pacientes (62).

EDAD: El aclaramiento sistémico del Alfentanil en pacientes de edad avanzada disminuye en un promedio de 30%, con un aumento de la vida media de eliminación a un valor promedio de 137 minutos, sin cambios importantes en los volúmenes de distribución (63). Aunque el aclaramiento del Alfentanil en los niños es semejante al de los adultos, la vida media de eliminación es mucho más corta (40 minutos). No hay información que apoye el uso de Alfentanil en niños menores de 12 años (60).

OBESIDAD: Se ha demostrado prolongación de la vida media de eliminación en sujetos obesos (172 minutos). El aclaramiento sistémico disminuye en los sujetos obesos en un promedio de más de 50% sin cambios importantes en el volúmen de distribución. Se ha demostrado que la concentración sérica de glucoproteínas ácida alfa-1 es más alta en los pacientes obesos; una posible explicación de este aclaramiento más bajo podría ser un grado mayor de fijación a proteínas (64).

EFFECTOS CARDIOVASCULARES: Los estudios en perros han detectado pocos cambios hemodinámicos con la administración de dosis moderadas (160 microgr/kg), mientras que las dosis muy altas (5 mg/kg) provocan una estimulación cardiaca transitoria; aumenta la frecuencia cardiaca, el gasto cardiaco y las resistencias vasculares periféricas y pulmonares. También se han observado aumentos transitorios de la contractilidad miocárdica, de las presiones de ambas aurículas, de la arteria pulmonar. La inducción en pacientes cardiopatas provoca pocos cambios hemodinámicos; aunque se ha observado en algunos pacientes ASA IV y V aparece hipotensión severa (65).

EFFECTOS RESPIRATORIOS: El Alfentanil al igual que el resto de los opiáceos que producen depresión de la respiración, lo hace en forma dependiente de la dosis administrada, el grado de liposolubilidad y la velocidad de administración. Por lo cual el Alfentanil es de los opiáceos que produce menos depresión ventilatoria (65).

USOS CLINICOS

PROCEDIMIENTOS CORTOS: Se ha examinado el uso de Alfentanil en combinación con Etomidato o Althesin para de corta duración. Utilizando 0.5 mg con 20 mg de Etomidato ó 2.5 ml de Althesin y compararon estas combinaciones con las de Fentanil. Los pacientes no fueron intubados, pero si se requeria se brindaba ventilación asistida. El mantenimiento fué adecuado con todas las combinaciones pero el despertar fué más rápido en pacientes que recibieron Alfentanil (66).

Quando se utiliza Alfentanil para procedimientos quirúrgicos cortos, la consideración del efecto analgésico máximo es importante. Si un paciente es sometido a un procedimiento de 15 minutos de duración, y la incisión quirúrgica primaria tiene lugar a los 5 minutos, el uso de un agente con inicio

de acción rápida es el indicado, como lo es el Alfentanil (67). El Alfentanil en un bolo único de 700 microgr es más potente que 100 microgr de Fentanil concluyendo que se prefieren las dosis divididas para no producir depresión respiratoria importante (51,68).

La ventaja de usar Alfentanil estriba en la velocidad y calidad de recuperación de los pacientes; el uso en infusión resultó con menos depresión respiratoria postquirúrgica (69).

ADMINISTRACION EN BOLO CONTRA INFUSION: El Alfentanil parece ser un agente útil para obtener anestesia cuando se administra por infusión, encontrando que de esta forma se puede llevar a cabo una inducción y mantenimiento adecuados con mínimos efectos cardiovasculares. Se ha sugerido una dosis de infusión de 50 mcrogr/kg y ajustandola al tipo de cirugía (70). Un problema de esta técnica es la posible acumulación del agente, la cual resulta en una recuperación prolongada (53).

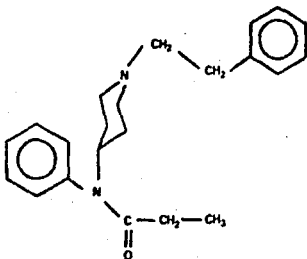
INDUCCION: Diversos estudios sugieren que el Alfentanil es un agente útil para la inducción, pero advirtieron una elevada frecuencia de rigidez de la pared tóracaica (hasta 75%), movimiento de extremidades en pacientes no premedicados y una elevada frecuencia de náusea y vómito. Por todo esto no parece ser el sustituto ideal de otros agentes inductores (71).

EFFECTOS ADVERSOS: La bradicardia y la hipotensión suelen ser los principales, sobre todo en pacientes con estado cardiovascular anormal. Aunque también produce depresión ventilatoria significativa, su recuperación es más rápida (72). Otros efectos adversos son rigidez muscular, náusea y vómito (73).

Por lo general los opiáceos se clasifican en naturales, semisintéticos y sintéticos. La morfina, la codeína, y la papaverina son los únicos opiáceos naturales de importancia clínica. Se obtienen de la amapola conocida como *Papaver somniferum*. Estos componentes pueden dividirse en 2 familias químicas, los Fenantrenos (Morfina y Codeína) y los derivados de la bencilisoquinolina (papaverina). La Morfina es el único opiáceo natural que tiene importancia como anestésico o analgésico.

Los opiáceos semisintéticos son derivados de la Morfina. Los compuestos sintéticos se parecen a la Morfina, pero pueden ser sintetizados por completo. Se les puede dividir en 4 grupos: los derivados morfínicos (levorfanol), los difenilos o derivados de la metadona (metadona, d-propoxifeno), los benzomorfanos (fenazocina, pentazocina) y los derivados de la fenilpiperidina (Meperidina, Fentanil) (74).

El Fentanil es un analgésico de acción relativamente corta con acciones cualitativamente similares a las de la Morfina o Petidina, con la siguiente fórmula química (74,75).



FENTANIL

Debido a los efectos indeseables que ocasionaba la anestesia con Morfina durante la inducción (broncoespásmo e hipotensión grave) se crearon los opiáceos sintéticos como el Fentanil y Alfentanil para ser utilizados como componentes principales de la anestesia basada en opiáceos. Demostrándose que a medida que aumentaba la potencia, disminuían los efectos colaterales. El Fentanil que es un agonista puro actúa estimulando los receptores MU produciendo inconciencia y anestesia cuando se administra en dosis suficientemente altas. Además se ha demostrado que el Fentanil reduce el MAC de los halogenados en un 65% (75).

Posterior a la administración de un bolo de Fentanil su concentración plasmática disminuye en forma triexponencial. Tiene una vida media de distribución de 1 a 3 minutos y su vida media de distribución lenta varía de 5 a 20 minutos (76). Se une a proteínas plasmáticas en un 80% y menos del 10% se mantiene no ionizado a un pH fisiológico. Su penetración cerebral es mayor que la de la Morfina debido a su gran liposolubilidad, ésta es la razón más importante de su rápido inicio de acción y su duración. El volumen de distribución es de 4 L/kg y su aclaramiento de 10 a 20 ml/kg/min (77). Este aclaramiento depende predominantemente del metabolismo hepático, aunque existen otros sitios de metabolismo (por ejemplo el pulmón) (78). Menos del 10% es excretado sin cambios por la orina. Debido a su capacidad de depositarse en el tejido lipoideo, su vida media de eliminación es de alrededor de 2½ a 3½ horas (79). Su metabolismo es muy complejo, aunque ninguno de los metabolitos producidos tiene acción opioide significativa.

EFFECTOS CARDIOVASCULARES: Los efectos del Fentanil en las catecolaminas plasmáticas están en función de la dosis. Aunque en perro y en algunos humanos se ha encontrado aumento de catecolaminas 15 minutos después de la administra-

ción de un bolo. No tiene efectos sobre la contractilidad miocárdica y el gasto cardíaco (80,81). La administración de Fentanil en dosis analgésicas (2 a 10 microgr/kg) o anestésicas (30 a 100 microgr/kg) raras veces disminuye la presión arterial, incluso si el paciente tiene mala función ventricular (82). Esto se piensa, es debido a la nula acción sobre la concentración de histamina.

Durante la inducción anestésica con Fentanil, casi todas las variables hemodinámicas se mantienen constantes (83). A excepción de la anestesia insuficiente, no se conoce el mecanismo por el que el Fentanil en algunas ocasiones produce hipertensión.

El Fentanil al igual que todos los opiáceos que estimulan los receptores MU produce un descenso de la frecuencia cardíaca lo cual se debe a la estimulación del núcleo central vagal de la médula lo cual es mayor cuando el paciente respira oxígeno puro. Las dosis subsiguientes producen menos bradicardia (84,85).

EFFECTOS RESPIRATORIOS: Por ser uno de los opiáceos que estimulan los receptores MU produce depresión ventilatoria en dependencia de la dosis, debido sobre todo a la acción directa sobre el centro respiratorio del tronco cerebral, así mismo reduce mucho la sensibilidad del centro respiratorio al CO₂.

Interfiere en el centro respiratorio protuberancial y medular que regulan el centro respiratorio, con lo cual se aumentan las pausas ventilatorias, retrasa la espiración y produce una respiración irregular (86).

ACCIONES NEUROFISIOLOGICAS: RIGIDEZ MUSCULAR; el Fentanil puede aumentar el tono muscular y provocar rigidez (87). Esta se presenta 60 a 90 segundos después de la administración. Se caracteriza por un aumento del tono muscular que

evoluciona a una rigidez intensa de músculos abdominales y torácicos. No se sabe con exactitud el mecanismo por el cual se produce esta rigidez, y no es debida a acción directa sobre el músculo, ya que la acción de relajantes musculares previos puede evitarlo, pero se sugiere que es debido al estado catatónico que producen los opiáceos o bien a altas concentraciones de dopamina que se produce en el interior del núcleo estriado (88,89).

Las dosis analgésicas producen efectos eméticos muy importantes debido a la estimulación de la zona quiniorreceptora gatillo que se encuentra en el área postrema. También se relaciona con la prolongación de los tiempos de vaciado gastrointestinal que produce el Fentanil. Aumenta el tono del músculo liso del tracto gastrointestinal y coledocoduodenal (90).

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La cirugía ambulatoria ginecológica requiere de un tipo de anestesia que brinde seguridad, adecuada hipnosis y analgesia, despertar pronto y agradable, así como una recuperación rápida. con mínimos efectos colaterales.

La combinación de Midazolam-Alfentanil es muy adecuada para el manejo de estas pacientes comparado con la combinación Midazolam-Fentanil.

HIPOTESIS

La combinación Midazolam-Alfentanil es más útil en el manejo de pacientes de cirugía ginecológica ambulatoria en comparación con la asociación Midazolam-Fentanil.

JUSTIFICACION

La asociación Midazolam-Fentanil brinda una recuperación ligeramente más prolongada, así como efectos adversos en mayor porcentaje de los pacientes, presentandose aumento en la incidencia de rigidez muscular torácica, mareo, náusea y también en el uso de antagonistas. Por lo que podemos decir que el Midazolam y el Alfentanil son farmacos anestésicos que proveen una adecuada hipnósis y analgesia con un alto grado de seguridad, ya que su biotransformación y eliminación son muy rápidas produciendo además mínimos efectos colaterales.

OBJETIVOS

- 1.- Demostrar que en cirugía de corta duración la asociación Midazolam-Alfentanil brinda una rápida recuperación.
- 2.- Establecer que en cirugía de corta duración la asociación Midazolam-Fentanil brinda una adecuada hipnósis y analgesia; pero una recuperación más prolongada.
- 3.- Comparar los resultados obtenidos de la asociación Midazolam-Alfentanil contra los de la combinación Midazolam-Fentanil.
- 4.- Identificar los efectos adversos que se presentan con ambos fármacos y compararlos con lo reportado.

MATERIAL Y METODOS

Se estudiaron 80 pacientes del sexo femenino que ingresaron a la Unidad de Gineco-Obstetricia del Hospital General de México de la Secretaría de Salud para ser sometidas a legrado uterino instrumental (LUI) bajo anestesia general endovenosa y que se manejaron como pacientes ambulatorias.

Los criterios de inclusión fueron: sexo femenino, edad de 15 a 45 años, peso de 40 a 80 kilos, estado físico ASA I-II.

De exclusión: patología sistémica moderada a severa, alergia a benzodiazepinas y/o narcóticos, historia de farmacodependencia, ingestión crónica de psicofármacos, legrado que requiera internamiento.

Y de eliminación: complicación quirúrgica que obligue a cambio de técnica anésteica.

Las pacientes fueron divididas aleatoriamente en dos grupos de 40 pacientes cada uno: Grupo I manejadas con la combinación Midazolam-Alfentanil, Grupo II manejadas con la combinación Midazolam-Fentanil.

Las pacientes fueron visitadas antes de procedimiento quirúrgico, realizándose una breve historia clínica anestesiológica. Se les informo sobre el estudio y en caso de aceptar se les familiarizo con las pruebas de evaluación de la recuperación y posteriormente firmaban la hoja de autorización correspondiente (Anexo 1).

Se pasaron a quirofano donde se canalizó una vena periférica con solución cristaloide. Se monitorizaron con cardioscopio, baumanometro y estetoscopio en brazo. Se realizó medición de signos basales y las pruebas de evaluación de la recuperación en situación basal, estas fueron: conteo de números de 2 en 2 hasta el 20, contar del 1 al 5 con

los dedos, memoria,interrogando hechos recientes y para valorar actividad muscular se pidio realización de movimiento de extremidades así como apertura palpebral.

Se medicaron con atropina a 10 microgramos/ kilo para protección neurovegetativa. Posteriormente siguiendo la tabla de números aleatorios, en un grupo de 40 pacientes se administro Midazolam a dosis de 100 microgramos por kilo, seguido, a los 5 a 10 minutos de la aplicación de Alfentanil a dosis de 15 a 25 microgramos/kilo dando un minuto de latencia para iniciar el procedimiento; en otro grupo de 40 pacientes se aplicó Midazolam a dosis de 100 microgramos/kilo seguido a los 5 minutos de la aplicación de Fentanil a dosis de 3 microgramos/kilo dando un período de latencia de 3 minutos para iniciar el procedimiento. Todos los pacientes recibieron oxígeno al 100% por mascarilla.

Durante el transanestésico se continuó con el control de signos vitales a los tiempos establecidos, evaluandose tensión arterial, frecuencia cardiaca, frecuencia respiratoria a los (1,3,5,10,15,20 y 30 minutos), y electrocardiograma continuo (evaluando ritmo y frecuencia), además se evaluo relajación muscular del campo quirúrgico, tiempo de pérdida del reflejo palpebral, presencia de apnéa, rigidez muscular torácica, dolor a la aplicación. La analgesia transoperatoria fué valorada con la no aparición de hipertensión, taquicardia, lagrimeo, diaforesis y respuesta a la aplicación de una segunda dosis de narcótico y se calificó como analgesia adecuada o no.

Una vez terminado el acto quirúrgico se valoró reversión de agente narcótico con naloxona, se trasladó la paciente al área de recuperación para continuar monitorización de signos vitales cada media hora hasta 3 horas; al mismo tiempo se continuó con las pruebas de evaluación de la recuperación,incluyendo conteó de números de 2 en 2 hasta

el 20, contéo del 1 al 5 con los dedos, memoria, interrogando hechos recientes, y nuevamente se pidió realización de movimiento de extremidades y apertura palpebral para valoración de actividad muscular. También se evaluó el tiempo de respuesta a estímulos verbales, el tiempo de reanudación de la conciencia, así como la capacidad de obedecer órdenes, junto con mareo, náusea, vómito para posterior a las 3 horas considerar su alta del servicio.

Los datos obtenidos de cada paciente fueron recabados en hojas de control especialmente diseñadas para este estudio (se anexa hoja de control, anexo 2).

RESULTADOS

Se estudiaron 80 pacientes del sexo femenino de la Unidad de Gineco-Obstetricia del Hospital General de México de la Secretaría de Salud, a las que se realizó legrado uterino instrumental (LUI), se dividieron aleatoriamente en dos grupos: Grupo I (40) pacientes manejadas con la asociación Midazolam-Alfentanil, y Grupo II (40) pacientes manejadas con la asociación Midazolam-Fentanil.

En el grupo I se obtuvo una edad promedio (\pm SD) de 28.2 ± 2.8 , con un rango de edad de 26 a 32. En el grupo II una edad promedio (\pm SD) de 29.3 ± 1.4 , con un rango de 26 a 33.

En el grupo que recibió Midazolam-Alfentanil el peso promedio (\pm SD) fué de 63.3 ± 6.6 , con un rango de 60 a 71. En el grupo manejado con Midazolam-Fentanil el peso promedio (\pm SD) fué de 65.2 ± 5.4 y rango de 63 a 70.

La tensión arterial sistólica promedio (\pm SD) al ingreso (tiempo 0) en el grupo I fué de 123.5 ± 2 y en el grupo II de 120 ± 3.4 , posteriormente en el grupo I se presentó una disminución durante el primer minuto a 105.8 ± 1.1 que permaneció hasta el minuto 3, mientras que en el grupo II el valor promedio (\pm SD) disminuyó a 110 ± 4.3 permaneciendo también hasta el minuto 3, de aquí hasta el minuto 40 en el grupo I existió un incremento paulatino llegando a 117.6 ± 3.1 , y a partir de este momento hasta el minuto 180 se estableció la tensión arterial sistólica en un valor promedio (\pm SD) de 118.8 ± 2.2 , en el grupo II existió también un aumento paulatino pero hasta el minuto 20 en donde se obtuvo un valor de 120 ± 2.3 , en este grupo apreciamos un aumento súbito de la tensión arterial sistólica que permaneció hasta el minuto 90 con un valor de 130 ± 3.8 , en el minuto 120 aparece una disminución brusca a un valor

promedio (\pm SD) de 120 ± 4.5 , a partir de aquí se observó un incremento a 130 ± 2.6 permaneciendo así hasta el minuto 180.

Existiendo en el grupo I un rango de 105 a 125, media de 115.3 ± 5.2 , en el grupo II un rango de 110 a 130, media de 122.1 ± 7.7 .

Encontrándose que existió significancia estadística comparado con un valor de $p > 0.01$, a excepción de el minuto 120 en el que los valores no fueron estadísticamente significativos al compararlos con $p > 0.01$.

Con lo cual observamos que el Alfentanil produce una mayor disminución de la tensión arterial sistólica al compararlo con el Fentanil (fig.1).

En lo que respecta a la tensión arterial diastólica promedio (\pm SD) en el grupo I al ingreso encontramos un valor de 72.5 ± 3.0 , y en el grupo II de 80 ± 2.0 , en el grupo I existió una disminución de el valor promedio (\pm SD) a 61.2 ± 2.3 durante el primer minuto, pero en el grupo II de el minuto 1 al 3 existió una disminución menor a un valor promedio (\pm SD) de 70 ± 5.1 , la tensión arterial diastólica se incremento en el grupo I progresivamente de el minuto 1 al 20 en donde observamos un valor de 71.2 ± 1.6 , y en el grupo II a partir de el minuto 3 se reestableció a 75.1 ± 1.2 hasta el minuto 15. Por otra parte en el grupo I después de el minuto 20 no encontramos cambios notables permaneciendo en una tensión arterial diastólica promedio (\pm SD) de 73.7 ± 2.2 hasta el minuto 180.

Mientras que en el grupo II después de el minuto 15 observamos otro incremento que abarco hasta el minuto 40 y se obtuvo un valor promedio (\pm SD) de 80.2 ± 1.0 , en donde nuevamente existió un aumento de la tensión arterial que permaneció estable hasta el minuto 180 con una cifra promedio (\pm SD) de 90 ± 1.2 .

Con un rango en el grupo I de 60 a 75, media de 69.9

± 4.1 , y en el grupo II rango de 70 a 75, y media de 81.1 ± 7.6 .

Siendo estadísticamente significativo al compararlo con un valor de $p > 0.01$.

Observandose que el Alfentanil produce una mayor disminución de la tensión arterial diastólica, y que esta en relación directa con la tensión arterial sistólica (fig.1).

En relación a la frecuencia cardiaca en el grupo I encontramos un promedio (\pm SD) inicial de 79 ± 2.6 la cual se vio disminuida subitamente, y permaneció así hasta el minuto 3 en donde encontramos un valor promedio (\pm SD) de 62.4 ± 1.4 por minuto y a partir de este momento se experimento un incremento progresivo hasta el minuto 180 donde el valor promedio (\pm SD) obtenido fué de 76.6 ± 2.9 . Con un rango de 79 a 62, media de 72.2 ± 5.2 (fig.2).

En el grupo II la frecuencia cardiaca promedio (\pm SD) inicial fué de 85.2 ± 4.9 , a partir de este momento encontramos un decremento progresivo hasta el minuto 10 en donde el valor promedio (\pm SD) fué de 70.5 ± 3.1 , reestabliéndose a un valor promedio (\pm SD) de 80 ± 2.9 correspondiente al minuto 60 y posteriormente estableciéndose hasta el minuto 180, con un valor promedio (\pm SD) de 74.7 ± 1.6 . Existiendo un rango de 70 a 85, y una media de 77.1 ± 4.2 .

Dichos valores fueron estadísticamente significativos al compararlos con un valor de $p > 0.01$, a excepción de lo sucedido en el minuto 10 en donde al comparar los valores con una $p > 0.01$ no fue estadísticamente significativo.

De esta forma nos damos cuenta que el Alfentanil produce una disminución súbita y de mayor intensidad de la frecuencia cardiaca en comparación con el Fentanil (fig.2).

La frecuencia respiratoria inicial en el grupo que se maneja con Midazolam-Alfentanil en promedio (\pm SD) fué de 13.3 ± 1.6 por minuto notandose un periodo de apnea que permaneció del minuto 1 al 3, a partir de el cual se

se recuperó la frecuencia respiratoria y permaneció estable hasta el minuto 180, en donde el valor promedio (\pm SD) fué de 12.6 ± 1.2 , con un rango de 0 a 18, media de 10.5 ± 4.4 (fig.2).

En el grupo realizado con Midazolam-Fentanil la frecuencia respiratoria promedio (\pm SD) inicial fué de 16.8 ± 1.2 , observándose estabilidad constante desde el minuto 1 al 180 en donde el valor promedio (\pm SD) obtenido fué de 14.9 ± 1.1 y sólo observamos que la frecuencia respiratoria más baja de este grupo fué en el minuto 5 al 10 en donde el valor promedio (\pm SD) fué de 12.5 ± 1.3 , con un rango de 13 a 17, media de 14.7 ± 1.08 .

Siendo estos valores estadísticamente significativos al ser comparados con un valor de $p > 0.01$. Por lo que el Alfen_{tanil} produce apnea en los primeros 2 minutos posteriores a su aplicación, reestableciéndose la frecuencia respiratoria después de este tiempo a límites normales (fig.2).

Los resultados obtenidos dentro de las pruebas de evaluación fueron: en el conteo de números de 2 en 2 hasta el 20 y conteo manual del 1 al 5 obtuvimos en el grupo I a los 10 minutos que 38 (95%) pacientes tenían una respuesta LENTA, mientras que los 40 (100%) pacientes del grupo II continuaban con respuesta LENTA, a los 15 minutos 32 (80%) pacientes del grupo I tenían respuesta REGULAR, y 38 (95%) pacientes del grupo II tenían una respuesta LENTA, a los 20 minutos 34 (85%) pacientes del primer grupo obtuvieron una respuesta RAPIDA, y en el segundo grupo a los 20 minutos 28 (70%) pacientes se observaron con respuesta REGULAR, a los 30 minutos en 36 (90%) pacientes del grupo I la respuesta era RAPIDA, y en el grupo II 32 (80%) pacientes tuvieron una respuesta REGULAR, posteriormente a los 40 minutos (100%) pacientes del grupo I mostró una respuesta RAPIDA, mientras que en el grupo II 24 (60%) pacientes su respuesta fué RAPIDA, y aún 16 (40%) pacientes tenían una respuesta

REGULAR, los cuales obtuvieron una respuesta RAPIDA hasta los 60 minutos, tiempo en que 40 (100%) pacientes de este grupo estaban recuperados.

Observándose una recuperación de el 100% de los pacientes en el grupo I a los 40 minutos y de el grupo II a los 60 minutos, existiendo una diferencia en la recuperación de 20 minutos, además obtuvimos una recuperación más lenta en el grupo manejado con Midazolam-Fentanil (fig.3).

En lo que respecta a la memoria en la totalidad de ambos grupos 80 pacientes se perdió para los hechos inmediatos (englobamos aquí los hechos sucedidos en el trans-anestésico) no llegando a recordar lo que sucedió en el acto anestésico quirúrgico, es decir presentaron amnesia al procedimiento. Así mismo todos los pacientes refirieron sueño placentero.

Sólo existieron diferencias en cuanto a la recuperación de la memoria a hechos mediatos, la cual se presentó a los 40 minutos en el grupo I y a los 60 minutos en el grupo II. Además, encontramos una pequeña diferencia en cuanto a la hipnósis, ya que se observó que en el grupo I en 38 (95%) pacientes se calificó como BUENA, mientras que en los 40 (100%) pacientes del grupo II fué BUENA.

En lo referente a la analgesia de ambos grupos que suman un total de 80 pacientes fué BUENA, esto en base a que no existió movimiento de la paciente, la tensión arterial y la frecuencia cardiaca se mantuvieron sin cambios significativos atribuibles al procedimiento quirúrgico, no existió diaforesis ni alguna otra manifestación de estimulación simpática.

En lo referente a la relajación muscular encontramos que durante el trans-operatorio en ambos grupos que suman un total de 80 pacientes fué adecuada, y que posteriormente durante la recuperación post-operatoria ninguno de los

80 pacientes mostró manifestaciones de relajación muscular.

Los resultados hallados con respecto a la pérdida del reflejo parpebral fueron; en el grupo I se presentó en 40 (100%) pacientes a los 25 segundos, y en el grupo II a los 50 segundos en los 40 (100%) pacientes.

Encontrándose en el grupo I un valor promedio (\pm SD) de 22 ± 2.1 , rango de 19 a 25, mientras que en el grupo II el valor promedio (\pm SD) fué de 47.5 ± 3.5 , rango de 45 a 50.

Siendo estos valores estadísticamente significativos al compararlos con un valor de $p > 0.01$.

Con lo que observamos que el Alfentanil produce una pérdida del reflejo parpebral más rápida en relación con el Fentanil (fig.4).

La reanudación de la conciencia en el grupo I se sucedió en 40 (100%) de los pacientes a los 11 minutos, y en el grupo II a los 15 minutos 40 (100%) pacientes la reanudaron.

Con un valor promedio (\pm SD) en el grupo I de 9.5 ± 1.2 , rango de 8 a 11 minutos, y en el grupo II un valor promedio (\pm SD) de 12.5 ± 1.8 , rango de 10 a 15. Siendo estadísticamente significativo al compararlo con un valor de $p > 0.01$.

Encontrando que el Alfentanil brindo una reanudación de la conciencia más rápida, y 40 (100%) pacientes estaban concientes a los 11 minutos (fig.5).

La respuesta a estímulos verbales se obtuvo en 6 (15%) pacientes a los 22 minutos, a los 24 minutos 34 (85%) pacientes tenían respuesta a estímulos verbales, y los 40 (100%) pacientes respondieron a los 25 minutos, esto en el grupo I. Con un promedio (\pm SD) de 23.5 ± 1.2 y rango de 22 a 25.

En el grupo II se obtuvo que en 38 (95%) pacientes fué a los 30 minutos y a los 35 minutos 40 (100%) pacientes respondían a estímulos verbales, con un promedio (\pm SD) de 32.5 ± 1.8 y rango de 30 a 35 minutos. Siendo estadísticamente significativo al compararlo con un valor de $p > 0.01$.

Con lo cual observamos que los pacientes del grupo I respondieron más rápidamente a los estímulos verbales (25 minutos) que los del grupo II (35 minutos).

En lo referente a la capacidad de obedecer ordenes en el grupo I se presentó en 38 (95%) pacientes a los 30 minutos, y a los 35 minutos 40 (100%) pacientes obedecían ordenes, con un promedio (\pm SD) de 32.5 ± 1.8 minutos y rango de 30 a 35 minutos.

En lo que respecta al grupo II en 30 (75%) pacientes se presentó a los 40 minutos, a los 43 minutos 32 (80%) pacientes obedecían, y por último a los 45 minutos 40 (100%) pacientes respondían a las ordenes dadas. Con un valor promedio (\pm SD) de 42.5 ± 1.8 , rango de 40 a 45. Siendo estos valores significativamente estadísticos al compararlos con un valor de $p > 0.01$.

Obedeciendo en menor tiempo los pacientes del grupo I en comparación con los del grupo II.

En cuanto a los efectos adversos; apnea, rigidez muscular torácica, mareo, náusea y vómito, encontramos que la apnea se manifestó en 40 (100%) pacientes del grupo I, está se presentó como un efecto indeseable del Alfentanil, siendo de presentación más temprana pero de duración más corta (2 minutos) que la presentada en el grupo II. En el grupo manejado con Alfentanil la apnea se manifestó sólo en 8 (20%) pacientes, siendo esta de duración más prolongada (5 a 6 minutos) que la observada por Alfentanil.

La rigidez muscular torácica se manifestó en 8 (20%) pacientes del grupo II, la cual siempre se venció con presión positiva, nunca se requirió del uso de relajantes musculares. Mientras que en el grupo I ninguno de los 40 (100%) pacientes presentó rigidez muscular torácica.

En el grupo I observamos que el mareo se presentó en 20 (50%) pacientes, y en 28 (70%) pacientes del grupo II.

La náusea fué hallada en 6 (15%) pacientes del grupo I, y en 8 (20%) pacientes del grupo II.

Así mismo el vómito estuvo presente en 2 (5%) pacientes del grupo I, pero no se presentó en el grupo II. No se requirió del uso de antieméticos para su control.

El dolor a la plicación no existió en ninguno de los dos grupos.

En resumen observamos que el grupo manejado con Alfentanil presentó mayor incidencia de apnea que el grupo que se manejo con Fentanil, sin embargo encontramos que no ocasiona rigidez muscular torácica y tiene ligeramente menor incidencia de mareo y náusea, pero mayor incidencia de vómito post-operatorio (tabla 1).

Mientras que en el grupo II se requirió en 14 (35%) pacientes el uso de antagonistas, en el grupo I ningún paciente lo requirió.

DISCUSION

La cirugía ambulatoria necesita anestésicos con buen efecto hipnótico, analgésico y una recuperación rápida, por lo tanto es importante identificar una asociación que cumpla con estos objetivos. La asociación Midazolam-Alfentanil cumple con ellos lo que la hace una de las más indicadas para éste fin. Gracias a la corta duración de acción del Alfentanil y del Midazolam surgió el entusiasmo a favor del uso de estos fármacos en procedimientos quirúrgicos cortos y la cirugía menor. Kay (66) realizó un estudio en el que examinó el uso de Alfentanil para procedimientos urológicos y ginecológicos. El estandarizó la dosis de Alfentanil a 500 mcgr en todos sus pacientes y lo comparó con Fentanil. Nosotros no estandarizamos la dosis y a cada paciente se le ajustó sobre una base de peso a 25 microgr por kilo. Al igual que en nuestro estudio los pacientes no fueron intubados; sin embargo, si estaba indicado, la ventilación era asistida. Este autor al igual que en nuestro estudio, encontró que mantener la anestesia con cualquiera de los dos medicamentos fué fácil, pero que la recuperación del conocimiento en los pacientes que recibieron Alfentanil fué más rápida que en los que recibieron Fentanil. En contraste con nuestro trabajo este autor no examinó la incidencia de náusea y vómito, nosotros encontramos una mayor incidencia de náusea en los pacientes manejados con Fentanil (20%) en contraposición a un (15%) de los manejados con Alfentanil. En cuanto al vómito se observó mayor incidencia en el grupo de Alfentanil.

Rosow (67) realizó una comparación de Fentanil y Alfentanil semejante a la nuestra, en donde él usó una relación posológica de 1:10 (2 mcg/kg de Fentanil contra 20 mcg/kg de Alfentanil), encontrando resultados similares a los

nuestros, es decir observo que el Alfentanil no prolongaba el tiempo de recuperación, sin embargo observo que el Alfentanil proporcionó un efecto narcótico más pronunciado, lo cual es contrario a nuestros resultados ya que a pesar de que se administraron dosis levemente mayores a las que él reporta no logramos observar en ningún paciente éste efecto, si no por el contrario el efecto narcótico fué menos pronunciado.

Para los agentes usados en pacientes sometidos a procedimientos cortos, la recuperación de la destreza manipulativa es una consideración importante. Kall (66) y Mc Donell (55) trataron de comparar las pruebas tardías de recuperación cuando usaron Alfentanil y Fentanil para cirugía menor. Las pruebas que ellos usaron para determinar la recuperación fueron el ala de Maddox (que examina el grado de convergencia de los ojos) y el conteo con dígitos, y al igual que nosotros encontramos que las indicaciones tardías de recuperación fueron mejores en los pacientes que recibieron Alfentanil.

Cuando se utiliza Alfentanil para procedimientos quirúrgicos cortos, la consideración del efecto analgésico máximo es importante, y es aquí donde el uso de agentes con comienzo de acción rápido es apropiado. Anteriormente el Alfentanil era recomendado en casos semejantes; sin embargo su latencia es de 10 minutos, y tiende a prolongar más la depresión respiratoria en el post-operatorio. Hull (68) comparó Alfentanil y Fentanil en pacientes sometidos a procedimientos quirúrgicos cortos, examinando especialmente los efectos adversos, la depresión ventilatoria, la evidencia de movimientos con la estimulación quirúrgica, y la velocidad de recuperación. Hull aplicó en su estudio macrodosis de Alfentanil. Con estas dosis encuentro una frecuencia más alta de depresión respiratoria post-quirúrgica, con lo que diferimos ya que en nuestro estudio encontramos depresión respiratoria trans-anestésica en todos los pacientes, y ningún caso post-operato-

rio, lo cual pensamos quizá se debió a las macrodosis que Hull utilizó en su estudio. Este autor reporta no haber encontrado diferencias en el tiempo de recuperación, situación que es contraria a lo que observamos ya que el grupo de Alfentanil recuperó por lo menos 20 minutos antes que los de el grupo de Fentanil. Pero con esto se demuestra que las dosis altas de Alfentanil o cualquier opiáceo, pueden tener efectos respiratorios prolongados en el post-operatorio, por lo cual no recomendamos administrarlos en forma prolongada.

Cooper (69) también examinó, la recuperación subsecuente al uso de Alfentanil y Fentanil durante procedimientos quirúrgicos cortos. Su objetivo al igual que el nuestro fué determinar cual era mejor, solo que lo asoció a Metohexital. Después que el paciente había sido familiarizado preoperatoriamente con el uso de las pruebas evaluatorias de la recuperación, se utilizaron varias de estas para valorar la recuperación. Si los pacientes parecían requerir suplementación durante el procedimiento, recibían incrementos de barbitúrico. Este autor no pudo demostrar diferencias de los tiempos de recuperación ni en la capacidad para hacer pruebas manipulativas postoperatoriamente, por haberlo asociado a un barbitúrico de este tipo que nos prolonga la recuperación. Lo único que obtuvieron fué que la administración de opiáceos produjo un decremento de la dosis de barbitúrico. Y como ya mencionamos el autor no pudo demostrar una diferencia por la razón de haber utilizado barbitúricos los cuales se depositan en grasa, recirculan y mantienen al paciente con efecto hipnótico.

Los datos de nuestro estudio al igual que los de Kallar y Kennen (91) sugieren que el Alfentanil podría ser un agente más beneficioso que el Fentanil para los procedimientos quirúrgicos cortos. Al igual que nosotros compararon el tiempo de recuperación requerido para los pacientes sometidos a procedimientos quirúrgicos cortos que recibieron Alfentanil

o Fentanil. El tiempo de recuperación fué definido como el tiempo desde la administración de la última dosis, hasta la respuesta del paciente a las ordenes verbales.

El tiempo requerido para establecer el estado de alerta en el grupo de Alfentanil fué más corto que en el grupo de Fentanil. Con lo que podemos afirmar que las ventajas del Alfentanil estriba en la velocidad y calidad de la recuperación de los pacientes.

Más recientemente, White analizó los indicadores cardiovascular, y al igual que nosotros encontro que los pacientes en el grupo de Alfentanil exhibieron más a menudo disminución de la frecuencia cardiaca. (92)

Aunque Benthuisen (73) en su literatura indica que el Alfentanil causa más incidencia de rigidez muscular torácica, nosotros encontramos que el 100% de los pacientes manejados con Alfentanil no mostraron rigidez muscular torácica y el 20% de los manejados con Fentanil la presentaron.

Se ha reportado que la rigidez se presenta cuando se utilizan dosis mayores de 130 microgramos por kilo, en nuestro estudio utilizamos dosis menores (25 microgramos por kilo) razón por la que pensamos no se presentó rigidez muscular torácica con Alfentanil.

En nuestro estudio la asociación Midazolam-Fentanil brindó una adecuada hipnósis, en contraste con la asociación Midazolam-Alfentanil, lo cual consideramos se debio probablemente al desconocimiento inicial de el manejo correcto de la técnica anestésica, ya que con esta técnica se deben coordinar correctamente los tiempos de latencia de los fármacos.

Por otra parte ninguno de estos autores estudio la frecuencia de náusea y vómito por lo cual pensamos debe hacerse una comparación de los efectos eméticos de estos narcóticos, tomando en cuenta varios factores, si un paciente tiene vía áerea deficiente, entonces puede penetrar forzada-

mente en el estómago una cantidad substancial de aire lo cual resulta en una frecuencia más alta de náusea. Por otro lado, si el cirujano es brusco, produce irritación visceral. El tipo de cirugía. Los procedimientos laparoscópicos con uso de gas en cavidad abdominal. Por lo tanto sugiero un estudio controlado para examinar los efectos eméticos de estos agentes.

CONCLUSIONES

- 1.- El Alfentanil es un opioide de acción ultracorta, es es menos potente y de más corta duración en comparación con el Fentanil, lo que lo hace útil como suplemento analgésico ó como analgésico en procedimientos cortos. Además el Alfentanil tiene un rápido inicio de acción (por su vida media de un minuto) mientras que el Fentanil la tiene de 3 minutos.
- 2.- En comparación con el Fentanil, el Alfentanil debido a la brevedad de su acción no requiere ser antagonizado. En este estudio el 100% de los pacientes manejados con Alfentanil no lo requirieron, y un 35% de los manejados con Fentanil lo requirieron.
- 3.- El Alfentanil es buen analgésico con un tercio de potencia en comparación con Fentanil, por lo que se requieren dosis mayores, el efecto de inicio es 3 a 4 veces más rápido y la duración de un tercio cuando se compara con el Fentanil.
- 4.- El Alfentanil al igual que el Fentanil causa cambios hemodinámicos. Ocaciono bradicardia (cronotropismo negativo) al inicio, pese al uso de atropina previa; reestableciendose la frecuencia cardiaca en un promedio de 45 segundos, no presentandose tan acentuadamente con el uso de Fentanil. En ambos grupos se observo disminución de la tensión arterial sistólica y diastólica, siendo de mayor predominio en el grupo manejado con Alfentanil.
- 5.- El Alfentanil produce cambios de la frecuencia respiratoria y depresión de ella (APNEA) en el 100% de los pacien-

tes, de forma más precoz que el Fentanil y con menos duración. Lo cual quizá se debió a la administración de dosis más altas en comparación con el Fentanil. La relación Alfentanil-Fentanil en cuanto a la depresión respiratoria es de 2.9 : 1.

- 6.- En las evaluaciones de sedación y la coordinación psicomotora el Alfentanil produjo menor grado y duración de deterioro psicomotor en comparación con el Fentanil. A los 60 minutos de el despertar se alcanzaban diferencias significativas para ambos fármacos, en lo referente a la función psicomotora.
- 7.- Los tiempos para responder a ordenes verbales y establecer el estado de alerta fueron más cortos con Alfentanil.
- 8.- Los procedimientos con Fentanil se asociaron con menor dolor post-operatorio que los procedimientos con Alfentanil, pero esta prolongación de la analgesia esta asociada con una recuperación más lenta.
- 9.- Por todas estas razones podemos considerar el uso de Alfentanil asociado a hipnóticos de acción corta como el Midazolam para producir una adecuada anestésia analgésica en procedimientos quirúrgicos ambulatorios de corta y mediana duración; con buena protección al stress quirúrgico y recuperación rápida.
- 10.- El Alfentanil debe utilizarse con cirujanos hábiles debido a su rápido inicio, y rápido transcurso del efecto analgésico favorable.

A N E X O S

ANEXO 1

HOJA DE OTORGAMIENTO DE CONSENTIMIENTO

SECRETARIA DE SALUD
HOSPITAL GENERAL DE MEXICO
UNIDAD DE GINECO-OBSTETRICIA
DEPARTAMENTO DE ANESTESIOLOGIA

A QUIEN CORRESPONDA:

Por medio de la presente hago constar que se me ha informado sobre los procedimientos anestésicos a que seré sometida.

Así mismo, me han informado sobre los posibles efectos adversos de los medicamentos que se me administrarán.

Por lo anterior otorgo mi consentimiento para que se realicen en mi persona los procedimientos anestésicos y se me apliquen los medicamentos que el anestesiólogo considere pertinentes.

HOMBRE Y FIRMA DE LA PACIENTE

NOMBRE Y FIRMA DEL ANESTESIOLOGO RESPONSABLE

TESTIGO

FECHA

TESTIGO

ANEXO 2
HOJA DE CONTROL

NOMBRE:

EDAD:

PESO:

FECHA:

DIAGNOSTICO:

CIRUGIA:

TIEMPO ANESTESICO:

TIEMPO QUIRURGICO:

SIGNOS VITALES:

	BASAL	1'	3'	5'	10'	15'	20'	30'
TA								
FC								
FR								

ELECTROCARDIOGRAMA: Ritmo:

Frecuencia:

Alteraciones;

PRUEBAS DE EVALUACION:

	CONTROL	5'	10'	15'	20'	30'
CONTAR						
MEMORIA						
MANUAL						
RELAJACION MUSCULAR						

PUNTOS: 4-rápida, igual al control, 3-bien, más lento que 4, 2-regular, más lento que 3, 1-lenta comparado con 4, 0-sin respuesta.

HIPNOSIS:

ANALGESIA:

RELAJACION MUSCULAR:

ANEXO 2
(CONTINUACION)

MEDICIONES:

PERDIDA DEL REFLEJO PARPEBRAL:
 REANUDACION DE LA CONCIENCIA:
 RESPUESTA A LOS ESTIMULOS VERBALES:
 CAPACIDAD DE OBEDECER ORDENES:

EFECTOS COLATERALES:

APNEA: MAREO:
 NAUSEA: VOMITO:
 RIGIDEZ MUSCULAR:
 DOLOR A LA APLICACION:

EVALUACION CADA MEDIA HORA HASTA VALORAR SU ALTA DE RECUPERACION:

	½Hr	1Hr	1½Hr	2Hr	2½Hr	3 Hr
SIGNOS VITALES:						
TENSION ARTERIAL						
FREC. CARDIACA						
FREC. RESPIRATORIA						
PRUEBAS:						
CONTAR						
MANUAL						
MEMORIA						

EVALUACION A LAS 8 HORAS:

SIGNOS VITALES: TENSION ARTERIAL: FC:

FR:

PRUEBAS:

CONTAR:

MEMORIA:

MANUAL:

EFFECTOS DE LA ASOCIACION MIDAZOLAM/ALFENTANIL Y MIDAZOLAM FENTANIL SOBRE LA TENSION ARTERIAL

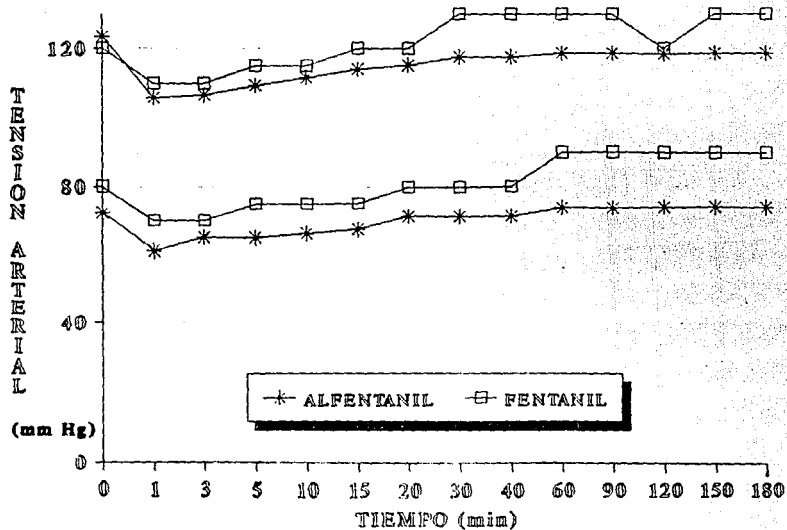


FIGURA 1.

EFFECTOS DE LA ASOCIACION MIDAZOLAM/ALFENTANIL Y MIDAZOLAM/FENTANIL EN LA FRECUENCIA CARDIACA Y RESPIRATORIA

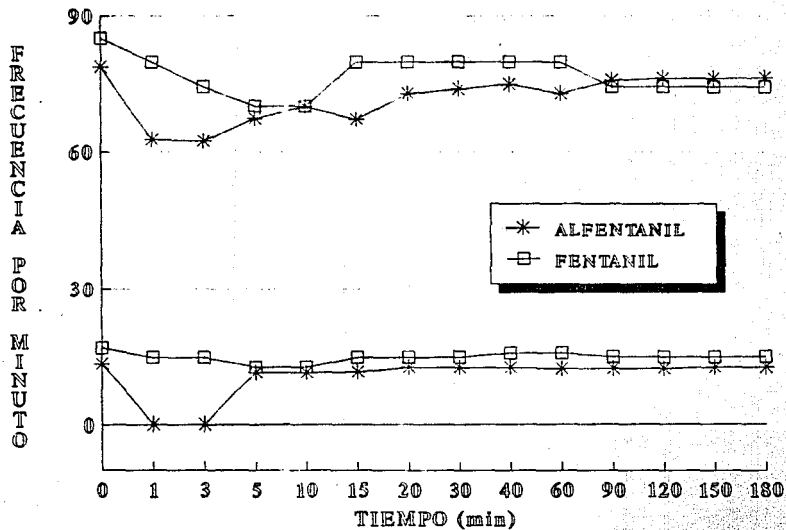


FIGURA 2

CONTEO DE NUMEROS EN FORMA MANUAL Y DE 2 EN 2
EN LOS DOS GRUPOS DE ESTUDIO

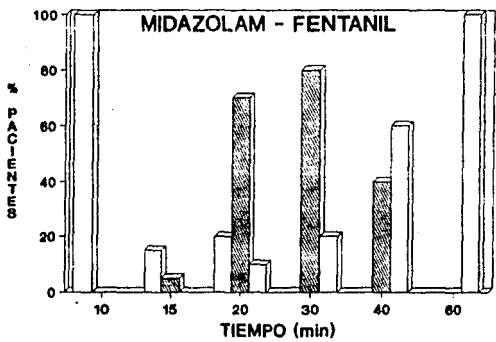
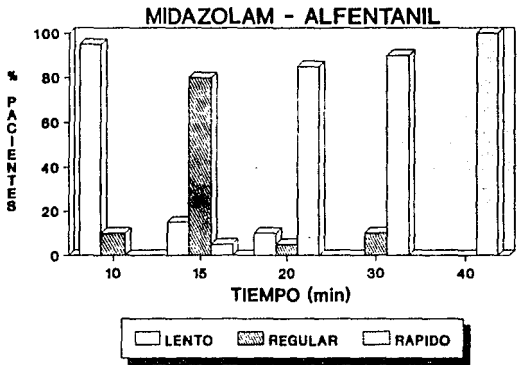


FIGURA 3.

PERDIDA DEL REFLEJO PARPEBRAL CON LA ASOCIACION
MIDAZOLAM/ALFENTANIL Y MIDAZOLAM/FENTANIL

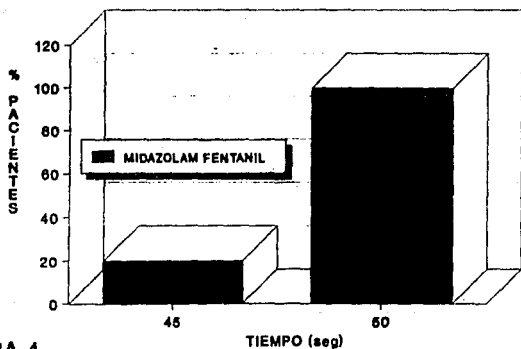
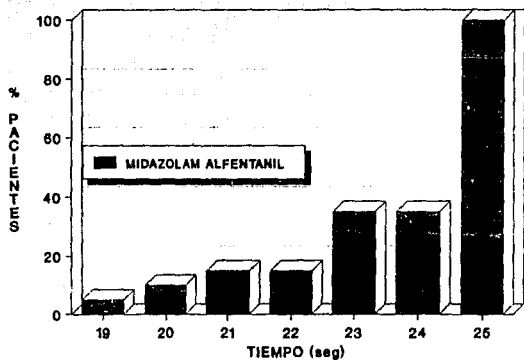


FIGURA 4.

PERDIDA DEL REFLEJO PARPEBRAL CON LA ASOCIACION MIDAZOLAM/ALFENTANIL Y MIDAZOLAM/FENTANIL

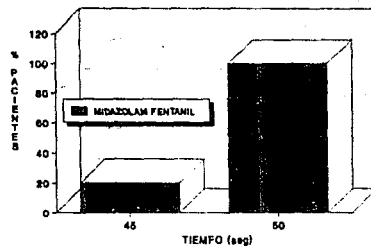
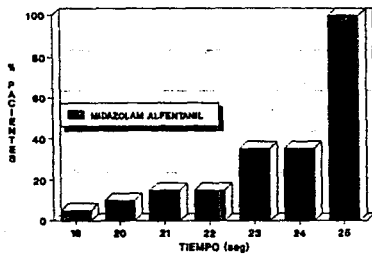


FIGURA 4

REANUDACION DE LA CONCIENCIA CON LA ASOCIACION
MIDAZOLAM/ALFENTANIL Y MIDAZOLAM/FENTANIL

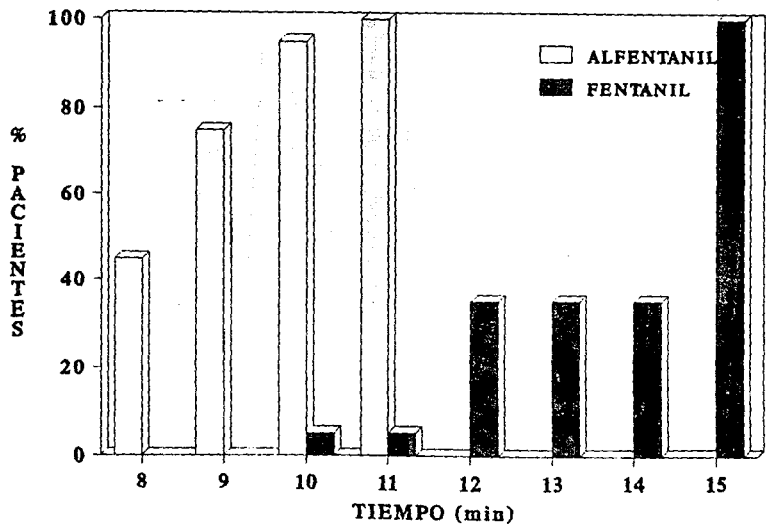


FIGURA 5.

TABLA I

EFFECTOS ADVERSOS OBSERVADOS EN LOS DOS
GRUPOS DE ESTUDIO

EFECTO ADVERSO	MIDAZOLAM MAS:			
	ALFENTANIL		FENTANIL	
	No	%	No	%
APNEA	40	100	8	20
RIGIDEZ MUSCULAR TORACICA			8	20
MAREO	20	50	28	70
NAUSEA	6	15	8	20
VOMITO	2	5		

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Jones Gareth. Anestesia Ambulatoria. Clínica anestesiológica, 7/1. Salvat. 1986.
- 2.- Reves JC. Midazolam: Pharmacology and uses. Review article. Anesthesiology 62 (3) Mar 1985. 310-324.
- 3.- Corssen G. Intravenous Anesthesia and Analgesia. First edition. Lea and Febiger (Philadelphia). 1988. 233-237.
- 4.- Blackmon BB. Clinical comparison of Midazolam hydrochloride and Midazolam maleate for anesthesia induction. Anesth Analg 63:1116-1120. 1984.
- 5.- Goodman Gilman A. The Pharmacological Basis of Therapeutics. Seven Edition. MacMillan Publishing Company. 1985. 271,293,335-344.
- 6.- Dundee JW. Midazolam; a water-soluble benzodiazepine. Anesthesia 35:454-461. 1980.
- 7.- Richter JJ. Current theories about the mechanisms of benzodiazepines and neuroleptic drugs. Anesthesiology 54: 66-78. 1981.
- 8.- Aldrete JA. Texto de anestesiología teórico-práctica. Tomo I. Primera edición. Salvat. 1986. 480-482.
- 9.- Lauven PM. Application of benzodiazepine antagonist (Ro 15-1788) under steady-state conditions of Midazolam. Anesthesiology 57: A325. 1982.
- 10.- Caldwell GB. Physostigmine reversal of Midazolam induced sedation. Anesthesiology 57: 125-127. 1982.
- 11.- Nugent M. Cerebral effects of Midazolam and Diazepam. Anesthesiology 53 (3) Sep 58. 1980.
- 12.- Forster A. Effects of Midazolam on cerebral blood flow in humans volunteers. Anesthesiology 55 (3) Sep A263. 1981.
- 13.- Nugent M. Cerebral, metabolic, vascular and protective

- effect of Midazolam maleate. *Anesthesiology* 56 (3) Mar 1982. 172-176.
- 14.- Cottrell MD. Intracranial pressure, mean arterial pressure and heart rate following Midazolam or Thiopental in humans with intracranial masses. *Anesthesiology* 57(3) Sep A323. 1982.
 - 15.- Nugent M. Cerebral effects of Midazolam and Diazepam. *Anesthesiology* 53: 5. 1980.
 - 16.- Forster A. Comparative respiratory effects of Midazolam and Diazepam. *Anesthesiology* 51 (3) S383. Sep. 1979.
 - 17.- Forster S. Respiratory depression by Midazolam and Diazepam. *Anesthesiology* 53 (6) Dec 1980. 494-497.
 - 18.- Carel WD. Ventilatory depression by Midazolam induction. *Anesthesiology* 53 (3) Sep 1980. S408.
 - 19.- Morel D. Changes in breathing pattern induced by Midazolam in normal subjects. *Anesthesiology* 57 (3) Sep 1982. A481.
 - 20.- Forster A. Ventilatory effects of various doses of Midazolam assessed by a non invasive method in healthy volunteers. *Anesthesiology* 57 (3) Sep 1982. A480.
 - 21.- Gross JB. Ventilation after Midazolam and Thiopental in subjects with COPD. *Anesthesiology* 55 (3) Sep 1981.
 - 22.- Gross JB. Time course of ventilatory depression after thiopental and Midazolam in normal subjects and in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Anesthesiology* 58 (6) Jun 1983. 540-544.
 - 23.- Samuelson PN. Midazolam versus Diazepam: hemodynamic comparison. *Anesthesiology* 53 (3) Sep 1980. S9.
 - 24.- Glisson SN. Midazolam on stimulatory responses to hypotension: preinduction vs during anesthesia. *Anesthesiology* 57 (3) Sep 1982. A365.
 - 25.- Jones DJ. Cardiovascular responses to Diazepam and Midazolam maleate in the dog. *Anesthesiology* 51 (5) Nov 1979. 430-434.

- 26.- Fragen RJ. Hemodynamic effects of Midazolam in cardiac patients. *Anesthesiology* 51 (3) Sep 1979. S103.
- 27.- Samuelson PN. Hemodynamic responses to anesthetics induction with Midazolam or Diazepam in patients with ischemic heart disease. *Anesth Analg* 60 (11) Nov 1981. 802-809.
- 28.- Lebowitz PW. Comparative renal effects of Midazolam and thiopental. *Anesthesiology* 57 (3) Sep 1982. A35.
- 29.- Vinik R. Midazolam induction and emergence in renal failure patients. *Anesthesiology* 55 (3) Sep 1981. A 262.
- 30.- Vinik HR. Pharmacokinetics of Midazolam in renal failure patients. *Anesthesiology* 57 (3) Sep 1982. A366.
- 31.- Cronelly R. Comparison of thiopental and Midazolam on the neuromuscular responses to succinylcholine or pancuronium in humans. *Anesth Analg* 62:75-77 1983.
- 32.- Prys- Roberts C. *Farmacocinética de los anestésicos* Primera edición. 1986. El Manual Moderno.
- 33.- Sarnquist FH. Steady state pharmacokinetics of Midazolam maleate. *Anesthesiology* 51 (3) Sep 1979. S41.
- 34.- Brown C. Clinical, electroencephalographic and pharmacokinetics studies of a water-soluble benzodiazepine, Midazolam maleate. *Anesthesiology* 50 (5) May 1979.467-470.
- 35.- Greenblantt DJ. Automated gas chromatography for studies of Midazolam pharmacokinetics. *Anesthesiology* 55 (2) Aug 1981. 176-179.
- 36.- Greenblatt DJ. Effects of age, gender and obesity on Midazolam kinetics. *Anesthesiology* 61 (1) Jul 1984. 27-35.
- 37.- Reves JG. Midazolam efficacy for intramuscular premedication: a double-blind placebo, hydroxyzine, controlled study. *Anesthesiology* 57 (3) Sep 1982. A321.
- 38.- Fragen RJ. Midazolam versus hydroxyzine as intramuscular premedicants. *Anesthesiology* 55 (3) Sep 1981. A278.

- 39.- Conner JT. RO 21-3981 for intravenous surgical premedication and induction of anesthesia. *Anesth Analg* 57: 1-5. 1978.
- 40.- Vinik HR. Premedication with intramuscular Midazolam a prospective randomized double-blind controlled study. *Anesth Analg* 61 (11) Nov 1982. 933-937.
- 41.- Fragen RJ. Recovery from Midazolam used for short operations. *Anesthesiology* 53 (3) Sep 1980. S11.
- 42.- McClude JH. Comparison of the IV administration of Midazolam and Diazepam as sedation during spinal anaesthesia. *Br. J. Anaesth* 55 (3) 1983. 1089-1092.
- 43.- Dundee JW. Midazolam as a sedative in endoscopy (letter) *Br. J. Anaesth* 54: 1136-1137. 1982.
- 44.- Reves JG. The effective dose of Midazolam. *Anesthesiology* 55 (1) 1981. 82.
- 45.- Fragen RJ. A water-soluble benzodiazepine, RO 21-3981, for induction of anesthesia. *Anesthesiology* 49 (1) Jul 1978. 41-43.
- 46.- Sung yf. comparison of Midazolam and thiopental for anesthesia induction. *Anesthesiology* 57 (3) Sep 1982. A346.
- 47.- Nilsson A. Total intravenous anesthesia-is there a future for Midazolam. *Acta Anaesth Scand* 32, Supp. 87:6-10. 1988.
- 48.- Melvin MA. Induction of anaesthesia with Midazolam decreases halotane MAC in man. *Anaesthesiology* 53 (3) Sep 1980. S10.
- 49.- Bovill JG. The pharmacokinetics of Alfentanil (R39209): a new opioid analgesic. 57: 439-443. 1982.
- 50.- Maitre PO. Population pharmacokinetics of Alfentanil. *Anaesthesiology* 66 (1) Jan 3-12. 1987.
- 51.- Patrick M. Alfentanil supplemented anaesthesia for short procedures. *Anaesthesiology* 59 (3) Sep 1983 A346.

- 52.- Black TE. Alfentanil prevents the stress responses to intubation. *Anaesthesiology* 59 (3) Sep 1983. A87.
- 53.- Ausems ME. Plasma concentrations of Alfentanil required to supplement nitrous oxide anaesthesia for lower abdominal surgery. *Br. J. Anaesth* 1983. 55:191S-7S.
- 54.- Stansky DR. Alfentanil-akineticall predictable narcotic analgesic. *Anesthesiology* 1982 57: 435-438.
- 55.- Mc Donnell TE. ED50 of Alfentanil for induction of anesthesia in unpremedicated young adults. *Anesthesiology* 60 (2) Feb 1984. 136-140.
- 56.- Hull CJ. The pharmacokinetics of Alfentanil in man. *Br. J. Anaesth.* 1983; 55: 157S-64S.
- 57.- Bovill JG. The pharmacokinetics of Alfentanil (R39209): a new opioid analgesic. *Anesthesiology.* 1982; 57: 439-443.
- 58.- Bovill JG. The pharmacokinetics of Alfentanil in surgical patients. *Anesthesiology.* 1984; 61: 502-506.
- 59.- Bower S. Compative pharmacokinetics of Alfentanil and Fentanyl. *Br. J. Anaesth.* 1982: 54-871-877.
- 60.- Meistelman C. A comparison of Alfentanil pharmacokinetics in childrens and adults. *Anesthesiology* 66 (1) Jan 13-16. 1987.
- 61.- Ferrier C. Alfentanil pharmacokinetics in patients with cirrhosis. *Anesthesiology.* 1985; 62: 480-484.
- 62.- Chauvin M. Pharmacokinetics of Alfentanil in chronic renal failure. *Anesth Analg.* 1987; 66: 53-56.
- 63.- Scott JC. Decreased Fentanyl/Alfentanil dose requirements with increasing age: a phramacodynamic basis. *Anesthesiology.* 1985; 63: A374. Abst.
- 64.- Bentley JB. Obesity and Alfentanil pharmacokinetics. *Anesth Analg* 1983; 62:A245. Abst.
- 65.- Miller RD. Anesthesia. *Farmacología de los anestésicos opiáceos intravenosos.* 1988. 695-725.
- 66.- Kay B. Intravenous anaesthesia for minor surgery.

- A comparison of Etomidate or Althesin with Fentanil and Alfentanil. Br. J. Anaesth. 1983; 55: 165-78. .
- 67.- Rosow CE. Alfentanil and Fentanil in short surgical procedues. Anesthesiology 59 (3) Sep. 1983. A38.
- 68.- Hull CJ. Clinical Alfentanil and adjuvant for short anaesthetic procedures. Br. J. Anaesth 1983; 55; 173-8S.
- 69.- Cooper GM. Effect of Alfentanil and Fentanil on recovery from brief anaesthesia. Br. J. Anaesth. 1983; 55: 179-82S.
- 70.- Delange S. Alfentanil-oxygen anesthesia:comparison of continuous infusion and frequent bolus techniques for coronary artery surgery, Anesthesiology. 1981; 55:A42 Abst.
- 71.- Nauta J. Anaesthetic induction with Alfentanil: a new short-acting narcotic analgesic. Anesth Analg. 1983; 61: 26-31.
- 72.- Andrews CJ. Ventilatory effects during and after continuous infusion of Fentanil or Alfentanil. Br. J. Anaesth. 1983; 55:211-6S.
- 73.- Benthuyssen JL. The physiology of narcotic-induced rigidity. Anaesthesiology. 1984; 61: A530. Abstc.
- 74.- Corssen G. Intravenous anesthesia and analgesia. First edition. Lea and Febiger (philadelphia). 1968. 15-39.
- 75.- Miller RD. Anesthesia. 1988. Ed. Doyma. 695-725.
- 76.- McClain DA. Intravenous Fentanil kinetics. Clin. pharm. ther. 1980. 28: 106.
- 77.- Fung DL. Fentanil phramacokinetics in awake volunteers J. Clin. pharmacol. 1980 20: 652.
- 78.- Bower S. The comparative phramacokinetics of Fentanil and Alfentanil. Br. J. Anaesth. 1982; 54: 871.
- 79.- Goromaru T. Metabolism of Fentanil in rats and man. Anaesthesiology. 1981; 55:A173.

- 80.- Lunn JK. High dose Fentanil anesthesia for coronary artery surgery. *Anesth Analg* 1979. 58: 390.
- 81.- Kentor ML. Rapid high dose Fentanil induction for CABG. *Anesthesiology* 1980. 53: S95.
- 82.- Reves JG. Additive negative inotropic effect of a combination of Diazepam and Fentanil. *Anesth Analg* 1984. 63: 97-100.
- 83.- Waller JL. Hemodynamic changes during Fentanil-oxygen anesthesia. *Anesthesiology* 1981. 55: 212.
- 84.- Liu WS. Cardiovascular dynamics after large doses of Fentanil and Fentanil plus NO₂ in the dog. *Anesth Analg* 1976. 55: 168.
- 85.- Meuleman T. Topical narcotic anesthesia. *Anesthesiology* 1983. 59: A325.
- 86.- Drummond GB. Comparison of decreases in ventilation causes by Enflurane and Fentanil during anesthesia. *Br. J. Anaesth* 1983. 55: 835.
- 87.- Corsen G. Neuroleptanalgesia and anesthesia. *Anesth Analg*. 1974. 43: 748.
- 88.- Jaffe TB. Attenuation of Fentanil induced truncal rigidity. *Anesthesiology*. 1983. 58: 562.
- 89.- Christian CM. Postoperative rigidity following Fentanil anesthesia. *Anesthesiology*. 1983. 58: 275.
- 90.- Franz DN. Spinal sympathetic neurons. *Science* 1982. 215: 1643.
- 91.- Kallar SK, Keenan RL. Evaluation and comparison of recovery time from Alfentanil and Fentanil for short surgical procedures. *Anesthesiology*. 1984; 61:A379 Abstract.
- 92.- White PF, Coe V, Shafer A et al. Comparison of Alfentanil with gan CR et al. Alfentanil and Fentanil in short surgical procedures. *Anesthesiology*. 1983; 59:A345. Abstract.