



11202  
2608  
258

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA  
DE MÉXICO

---

FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO  
Instituto Mexicano del Seguro Social  
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES "BERNARDO SEPULVEDA"  
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI

MIDAZOLAM COMO AGENTE DE  
INDUCCION ANESTESICA EN PEDIATRIA

TESIS DE POSTGRADO

QUE PARA OBTENER EL GRADO DE  
ESPECIALISTA EN ANESTESIOLOGIA

P R E S E N T A :

DR. LUIS ANDRES PEREZ LEON



México, D.F.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

1994



Universidad Nacional  
Autónoma de México



## **UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso**

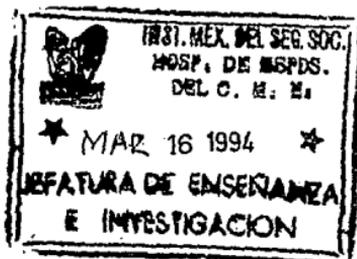
### **DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

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.

*W.W.*

DR NIELS WATCHER RODARTE  
Jefe de Enseñaza e Investigación  
Hospital de Especialidades CMN S.XXI



*C. J. Jimenez*

DR TOMAS DECTOR JIMENEZ  
Jefe del Depto. de Anestesia  
Profesor Titular del Curso  
de Anestesiología  
Hospital de Especialidades  
CMN S.XXI

*Mario V. Pineda Díaz*

DR MARIO V PINEDA DIAZ  
Jefe del Depto. de Anestesia  
Hospital de Pediatría CMN S.XXI  
Profesor Asesor de Tesis



MIDAZOLAM COMO AGENTE DE INDUCCION ANESTESICA EN PEDIATRIA

Dr Luis Andrés Pérez León  
Médico Residente de 3er año de la  
Especialidad de Anestesiología

Dr Mario V. Pineda Díaz  
Médico Jefe del Servicio de Anestesiología  
Del Hospital de Pediatría del CMN S.XXI  
Asesor de Tesis

Dra María del Carmen López Flores  
Médico Adscrito al Servicio de Anestesiología  
del Hospital de Pediatría del CMN S.XXI  
Colaborador de tesis

Dr Tomás Dector Jiménez  
Médico Jefe del Departamento de Anestesia  
y Profesor Titular del curso de Anestesiología  
del Hospital de Especialidades del CMN S.XXI

A María Luisa, por el apoyo, cariño y respeto que una esposa sabe dar; y a nuestro futuro bebé. Todo es por ustedes.

A mis Padres, excelentes amigos, porque todo lo que soy es gracias a ellos. Agradezco que me hayan inculcado el instinto de superación.

A Jorge, Darío y Nena por su ayuda en mi formación como hermano. Gracias por su apoyo y amistad.

A Josías, Luz y Bebé; que con su presencia hacen mas agradable la vida.

A Edgar Luis y Josita; siempre han  
sabido salir adelante.

A Neti, Tio Trino y Pati;  
familia siempre unida.

A Carlos, Dora y Karla; familia ejemplar.

A Poncho, Mariano, Lupi y Lupita; que  
nuestra amistad dure por siempre.

A Lupita, Raúl, Nidia, Diego  
y Dante; una bella familia.

A mis maestros del Hospital General  
"La Raza"; gracias por sus enseñanzas  
y por facilitarme una "suave inducción"  
a la especialidad.

A mis maestros del Centro Médico Nacional  
S.XXI; gracias por sus enseñanzas y por  
ayudarme a tener una "buena emersión" de  
la especialidad.

A la Dra Conchita Barajas; gracias  
por sus enseñanzas y consejos, pero  
sobre todo por su amistad.

Al Dr Tomás Dector; anesthesiologo  
y maestro integro, ejemplo a seguir.

Al Dr Mario V. Pineda por su apoyo  
y disposición en la enseñanza de la  
anestesia.

## INDICE

Introducción	1
Material y Métodos	5
Resultados	7
Discusión	10
Cuadros y Figuras	14
Bibliografía	21

## INTRODUCCION

Uno de los objetivos mas grandes de la anestesia moderna, es poder contar para la anestesia general con agentes de inducción que además de ser rapidos en su acción sobre las funciones del sistema nervioso central, sean agradables al paciente, mantengan estabilidad cardiovascular y estén libres de efectos secundarios indeseables. La anestesia endovenosa perfecta deberá producir pérdida del conocimiento en segundos, con analgesia y protección neurovegetativa, sin provocar estimulación o depresión de los sistemas cardiovascular y respiratorio; los fármacos deberán ser hidrosolubles, no irritantes, ni liberadores de histamina; además la recuperación de la anestesia<sup>1-2</sup> deberá ser más rápida, tranquila, sin somnolencia.

Una de las preocupaciones del anestesiólogo, es proporcionar al paciente pediátrico una adecuada inducción, que cumpla con los componentes de la anestesia; este es un contraste agradable en relación con la inducción "tormentosa", prolongada y laboriosa de los anestésicos inhalatorios. Sin duda, uno de los periodos más críticos de la anestesia es la inducción, corresponde a la acción del anestésico sobre los centros corticales superiores que comienza desde el inicio de la administración del anestésico y termina cuando el paciente pierde la conciencia. El paciente está conciente, experimenta sensación de calor, sofocación, embotamiento, mareo, inquietud, sensación de ardor en garganta, nariz y ojos; pueden existir alucinaciones auditivas: ruidos o

zumbidos; luces o experimentación de flotar, etc. Es importante la existencia de analgesia y amnesia, que el paciente recuerde poco o nada de los acontecimientos.<sup>3-4</sup>

Los inductores anestésicos se clasifican por grupos farmacológicos como barbitúricos, benzodiazepinas, esteroides, butirofenonas, disociativos, morfínicos, etc. En la actualidad la aparición de nuevas benzodiazepinas como el midazolam, han abierto alternativas para la inducción anestésica.<sup>5-6</sup>

El Midazolam es una benzodiazepina que fue sintetizado en 1975; es de corta duración (tiempo de latencia y vida media corta) que comparte todas las características comunes a este grupo: ansiolisis, sedante, miorelajante, amnésico, anticonvulsionante y fundamentalmente hipnótico.<sup>7-10</sup>

El principio activo del midazolam es el 8-cloro-6(2-fluorofenil)-1-metil-4-H-imidazo(1,5a) benzodiazepina bajo la forma de clorhidrato; con un peso molecular de 325.77. Posee un anillo imidazólico que es el responsable de la estabilidad acuosa y metabolismo rápido. Tanto su pKa de 6.0 como la presencia de un nitrógeno básico en la posición 2 del anillo imidazólico permiten la preparación de sales hidrosolubles, esto determina una solución estable y de buena tolerancia. La preparación parenteral es amortiguada a un pH ácido de 3.5, esto es importante debido a que el midazolam se caracteriza por un fenómeno de apertura de su anillo imidazólico pH dependiente, en el cual el anillo, permanece abierto mientras el pH se encuentre por debajo

de 4, manteniendo la solubilidad en agua de la droga; el anillo se cierra en cuanto se expone a un pH superior a 4 (pH fisiológico), convirtiendo a la droga de alta liposolubilidad. Posterior a la administración endovenosa de midazolam, la concentración plasmática se reduce al 10-20% del valor inicial en el plazo de 15 minutos. al cabo de 2 horas hay un 5% de la concentración plasmática inicial. La evolución de la concentración plasmática inicial, se describe mediante un modelo tricompartmental lineal; se une a las proteínas plasmáticas en un 96%. Su volumen de distribución tiene un promedio de 2.5 l/kg. A dosis altas atraviesa la placenta; la distribución, eliminación y cinética fetal y materna son similares; también se puede detectar su presencia en la leche materna. es eliminado casi exclusivamente por mecanismo de oxidación en los microsomas hepáticos, donde el grupo imidazol es oxidado, su principal metabolito es el 1-hidroximetil-midazolam (alfa-hidroxi-midazolam), otros metabolitos: 4-hidroximidazolam y 1-hidroximetil-4hidroximidazolam, se conjugan con el ácido glucurónico inactivándose y eliminándose por orina del 50 al 70% de la dosis de midazolam dentro de las 24 horas después de su administración.  
11-15

El midazolam administrado por vía endovenosa aumenta la frecuencia cardiaca y disminuye la presión arterial, no produce cambios en el gasto cardiaco; puede producir depresión respiratoria al ser utilizado como inductor. Disminuye tanto el

16-20  
flujo sanguíneo cerebral como el consumo cerebral de oxígeno.

El midazolam se ha utilizado como agente de inducción para anestesia general, pocos estudios se han reportado en el paciente pediátrico. Por otra parte se ha observado que la cinética del midazolam en niños difiere en relación a los adultos y se ha mencionado que son dosis dependientes.<sup>21-31</sup>

Ante esta problemática decidimos realizar este estudio agrupando niños por rango de edades para evaluar el comportamiento del midazolam como agente de inducción.

## MATERIAL Y METODOS

Posterior a la aprobación del estudio por el Comité de Investigación y Ética del Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI del Instituto Mexicano del Seguro Social y del consentimiento de los padres de los niños; se tomó una muestra de 90 pacientes pediátricos, al azar, programados para cirugía electiva, con estado físico 1 y 2 según la Sociedad Americana de Anestesiología; con peso corporal mayor de 10 kilos mayores de un año de edad, sin distinción de sexo. Se excluyeron todos los pacientes que presentaban trastornos neurológicos, endocrinológicos, hepáticos, renales que estuvieran recibiendo alimentación parenteral, drogas depresoras o estimulantes del sistema nervioso central. La muestra se dividió en tres subgrupos o rango de edades: de 1 a 5 años, de 6 a 10 años y de 11 a 15 años.

Los niños fueron evaluados un día antes de la cirugía para conocer sus características clínicas, ninguno recibió medicación preanestésica. Al llegar a quirófano se les canalizó una vena periférica con solución mixta; se les monitorizó para evaluar sus constantes vitales: frecuencia cardíaca, frecuencia respiratoria, tensión arterial, oximetría, así como su estado de conciencia. En estos momentos se procedió a iniciar la inducción, administrando de 0.3 a 0.4 mg/kg de midazolam en un lapso de 30 segundos; al minuto se registró la tensión arterial y la frecuencia cardíaca, y se administró 3mcg/kg de fentanyl; al siguiente minuto se registró la tensión arterial y la frecuencia cardíaca y se administró el

relajante muscular 0.08mg/kg de vecuronio. La Presión Arterial Media (PAM) se calculó de la siguiente manera: (2 tensiones arteriales diastólicas + 1 tensión arterial sistólica)entre 3. Además se registró el tiempo de latencia, siendo este desde el momento en que se inició la administración del midazolam, hasta que el niño perdía el reflejo palpebral y toleraba la mascarilla. Los resultados se analizaron estadísticamente mediante promedios aritméticos y desviación estándar de las variables, así como pruebas estadísticas como la "t" de student y ANOVA con una significancia estadística de menos de 0.05.

## RESULTADOS

Para este estudio, el universo de trabajo estuvo constituido por 90 pacientes pediátricos, distribuidos por rangos de edades en 3 grupos: el primero de 1 a 5 años, de 24 pacientes, con una edad promedio de 3.5 años, con peso de 16.875 kg promedio, 6 pertenecieron al sexo femenino y 18 al masculino, en relación al estado físico según la ASA, 22 correspondieron al I y 2 al II; el segundo grupo, de 6 a 10 años, constituido por 54 pacientes, con una edad media de 8 años, peso promedio de 24.660 kg, 21 correspondieron al sexo femenino y 33 al masculino, por estado físico 53 al I y 1 al II; el último grupo con rango de edad de 11 a 15 años de edad, correspondieron a 12 pacientes, con edad promedio de 12 años, con peso corporal promedio de 33.250kg, 9 correspondieron al sexo femenino y los otros 3 al sexo masculino, el estado físico los 12 al I. En relación a la población general el promedio de edad fue de  $7.8 \pm 2.97$  años, con peso de  $24.92 \pm 6.90$  kg, 36 correspondieron al sexo femenino y 54 al sexo masculino; 87 al estado físico I y 3 al II. Como se puede observar el grupo más fuerte de pacientes correspondió a escolares, por otra parte no hubo diferencias significativas en relación a edad y peso cuando se hicieron análisis estadísticos.

Cuadro I.

Como objetivo principal de este estudio, se trató de evaluar la dosis de inducción de midazolam para estos rangos de edades, de tal manera que en el primer grupo, como dosis de inducción

promedio de midazolam fué de 0.400mg/kg de peso, con una latencia de 2.2 minutos, mientras que en el grupo 2 hubo un descenso en la dosis hasta de 50 microgramos, así también la latencia disminuyó a 2 minutos promedio; finalmente para el grupo de mayor edad se observó que inclusive la dosis planeada como promedio de inducción descendió en un 25% a 0.300mg/kg de midazolam, alcanzando una latencia de 1.91 minutos. Estas modificaciones al ser analizadas estadísticamente muestran significancia, siendo más importante para el grupo de los adolescentes. Cuadro II. No se realizaron análisis estadísticos en las dosis de morfínico (fentanyl) y del relajante muscular (vecuronio), ya que las dosis de ambos fué común a todos los grupos.

Al observar las modificaciones de los parámetros cardiocirculatorios, en primer lugar la frecuencia cardíaca en los tres grupos, al primer minuto no se registraron modificaciones significativas, sin embargo tras la administración del morfínico, a los 2 minutos se observó un detrimento que en promedio fué de hasta 10 latidos por minuto en todo el tiempo de estudio, siendo más aparente a los 60 segundos postintubación. Cuadro III, Figura 1. Así al comparar por prueba "t" de student cada uno de los parámetros, inicialmente por grupo y también al efectuarla comparativamente entre grupos hay diferencia significativa; finalmente para evaluar si este universo correspondía en forma homogénea se efectuó prueba "F" (ANOVA) que a pesar de encontrar un muestreo de esta naturaleza, no hubo significancia

estadística.

El otro parámetro en estudio fué la presión arterial, la cual quizimos simplificar por lo cual manejamos presión arterial media (PAM), que en forma similar con la frecuencia cardiaca el descenso se presentó a partir de los 2 minutos en forma progresiva hasta alcanzar un descenso máximo de 8 mmHg, siendo más importante en el grupo II; cabe destacar que la PAM a los 10 segundos postintubación observó un discreto ascenso que coincide con la respuesta simpático-adrenal la cual no fué abolida en este momento tras la intubación. Cuadro IV, Figura 2. Por otra parte al efectuar pruebas comparativas entre grupos y por grupo, los resultados fueron semejantes estadísticamente a los de la frecuencia cardiaca, hubo significancia estadística con prueba "t" de student, mientras que por prueba "F" los resultados demuestran que corresponden a una misma población.

Durante esta metodología no encontramos efectos colaterales y por lo que se refiere a la calidad de inducción ésta no se calificó ya que el fin del estudio era realizar ajustes dosis-respuesta en las diferentes edades pediátricas.

## DISCUSION

Durante mucho tiempo las benzodiazepinas han sido utilizadas como alternativas para la inducción anestésica, sin embargo su uso ha sido limitado por diferentes características como tener un efecto prolongado, solubilidad en agua baja, recuperación prolongada, presencia de tromboflebitis, etc. Una de las grandes deficiencias de estos fármacos era su pobre efecto hipnótico, así el flunitrazepam fué una de las primeras benzodiazepinas con fuertes propiedades hipnóticas, con el inconveniente de no poderse utilizar para cirugías cortas y en pacientes ambulatorios. Con la síntesis del midazolam, fármaco también con propiedades hipnóticas, de latencia rápida, de corta duración y recuperación inmediata, ha demostrado ser un agente satisfactorio en la inducción, que primeramente se utilizó en adultos.

Estudios iniciales demostraron que existen variaciones individuales en la farmacocinética del midazolam con posibles consecuencias clínicas, así en ancianos la eliminación se prolonga, también en obesos, cirugías cardiovasculares derivativas, durante el embarazo; por otra parte, la eliminación está aumentada en el paciente renal, la fracción libre plasmática está aumentada por una disminución de proteínas, etc. Dundee<sup>9</sup> refirió que además existen otros factores que afectan la cinética del midazolam y que la variación en la respuesta individual sobre su uso, lo limitaba como agente de inducción, hasta encontrar una

dosis efectiva. Salonen y Kanto sugirieron que la cinética del midazolam en niños, además dependía de las características fisiológicas y anatómicas de las diferentes edades pediátricas, por lo que también la inducción está en relación a la dosis-respuesta.

Reves en 1979, Fragen, Gahal y Caldwell en 1978<sup>24</sup> utilizaron dosis de inducción con midazolam de 0.15 a 0.2 mg/kg de peso corporal, con tiempos de latencia que oscilaron entre 75 y 175 segundos, en pacientes adultos; Fragen<sup>24</sup> sugirió como dosis de inducción promedio para pacientes de 68.4kg a 0.177 mg/kg y posteriormente a 0.2 mg/kg.

Salonen en 1987 utilizó flunitrazepam como agente de inducción en niños, con resultados poco satisfactorios, es decir inducción y recuperación prolongados; mas tarde, utilizó midazolam con dosis de inducción mínima de 0.075mg/kg, que prácticamente las consideró como sedación insatisfactorias, que tuvo que complementar la inducción con dosis subsecuentes y progresivas de 0.15, 0.30 y 0.45 mg/kg, además complementándolo con tiopental de 1 a 5 mg/kg. Hollowey en 1982<sup>28</sup> utiliza midazolam en niños a dosis de 0.30 mg/kg de peso corporal comparándolo con un barbitárico (tiopental), el también realiza preinducción con dosis de midazolam a 0.15mg/kg y que también tenía que reforzar con dosis subsecuentes, observando periodos de latencia de 110 segundos. Vinik-Bradley utilizaron asociaciones de midazolam-alfentanil en niños, reportando un mejoramiento del efecto hipnótico, el cual

refleja sinergismo o sumación de efectos, a nivel de receptores, además advierte la incidencia de depresión respiratoria, por lo que recomienda que su uso debe estar condicionado al conocimiento de su farmacología e interacciones.

En nuestro estudio, observamos el consumo de midazolam por rango de edades, fué mas elevado en el niño menor, con una disminución de la dosis planeada (0.4 mg/kg de peso corporal), en los escolares y adolescentes, sin embargo no encontramos diferencias significativas en los tiempos de periodo de latencia.

Aunque Salonen y Kanto<sup>29</sup> no especifican una dosis estándar para la inducción de su grupo de niños estudiados, ellos tuvieron que adaptar dosificación hasta encontrar la dosis-respuesta; en nosotros la dosis tuvimos que disminuirla en cantidad para alcanzar el efecto y latencia esperados. Así concluimos clinicamente que en este aspecto el comportamiento cinético del midazolam deberá adaptarse a las características individuales de cada niño.

Al comparar las variaciones de la frecuencia cardiaca y de la presión arterial media, el comportamiento de ésta última fué la del descenso hasta en un 17% al minuto postintubación, la cual se reforzó con la dosis del morfínico, este efecto analgésico durante la intubación disminuyó el reflejo simpático-adrenal en todos los niños; también la frecuencia cardiaca tuvo modificaciones con detrimento en los latidos cardiacos por la influencia vagotónica del opioide; esto hallazgos se debieron por la ausencia del efecto anticolinérgico de la atropina, que no la

utilizamos precisamente para no enmascarar las variables cardiocirculatorias.

En conclusión, el midazolam es efectivo y seguro, capaz de realizar una inducción anestésica en niños, sobre todo cuando se complementa con dosis adecuadas de morfínico; por otra parte, la cinética del midazolam difiere de los adultos por una posible dosis-respuesta en los diferentes pasos farmacocinéticos, por lo que deberán realizarse estudios mas profundos sobre la farmacología del midazolam en niños. Por lo tanto, el midazolam debe considerarse como una alternativa como inductor anestésico, a dosis de 0.3 a 0,4 mg/kg de peso corporal.

**CUADRO I**  
**DATOS DEMOGRAFICOS**

RANGO años	EDAD (media)	PESO (Kg) (media)	SEXO		EDO. FISICO	
			F	M	I	II
1-5 n1=24	3.5	16.875	6	18	22	2
6-10 n2=54	8.0	24.660	21	33	53	1
11-15 n3=12	12.0	33.250	9	3	12	0
n=90	7.8±2.97	24.920±6.90	36	54	87	3

**CUADRO II**  
**DOSIS DE INDUCCION PARA MIDAZOLAM**

RANGO años	mg/kg	LATENCIA (minutos)	Dosis Total (mg)
1-5 n1=24	0.400	2.20	6.75
6-10 n2=54	0.350	2.00	8.63
11-15 n3=12	0.300	1.53	9.97
n=90	0.350	1.91	8.45

**CUADRO III**

**MODIFICACIONES DE LA FRECUENCIA CARDIACA  
DURANTE LA INDUCCION**

RANGO	INGRESO	1'	2'	4'	10'	60'
1-5 n1=24	117.0±10.4	118.6±10.8	109.7±11.6*	109.0±15.2*	109.5±14.8*	105.8±15.4*
6-10 n2=54	105.6±10.0	110.4±14.3*	104.0±15.5*	97.6±13.4*	101.1±12.1*	97.4±14.8*
11-15 n3=12	99.0±18.5	102.5±25.9*	90.5±13.7*	86.7±9.4*	87.5±12.0*	84.5±12.1*
n=90	108.1	110.5	101.4	97.7	99.3	95.8
		PREINTUBACION		INTUBACION	POSTINTUBACION	

16

$\bar{X} \pm DS$

t student \* S

ANOVA=NS

**CUADRO IV**  
**MODIFICACIONES DE LA PAM (mmHg) DURANTE LA**  
**INDUCCION**

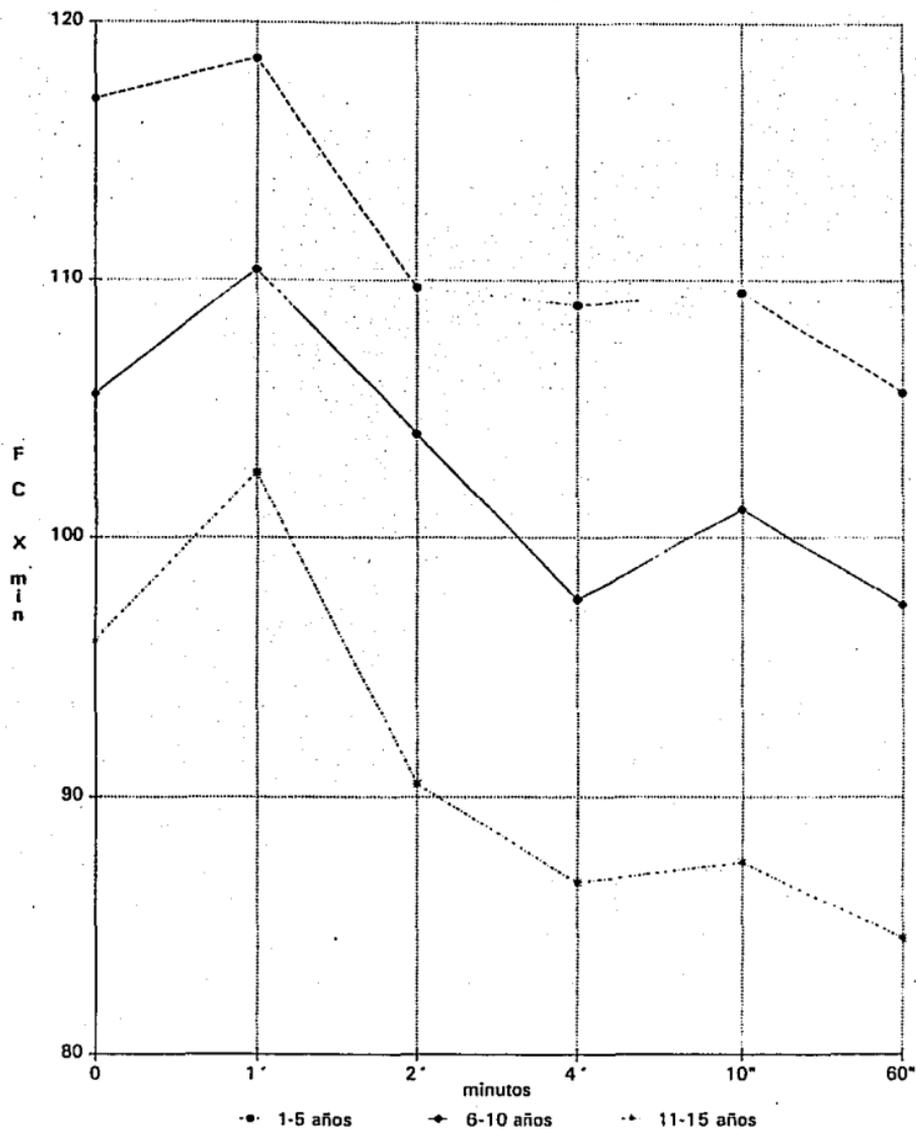
RANGO	INGRESO	1'	2'	4'	10'	60'
1-5 n1=24	76.12±4.5	75.38±7.1	69.16±5.5*	67.25±5.6*	69.00±6.8*	67.65±6.2*
6-10 n2=54	81.01±9.1	76.06±9.6*	73.56±10.5*	69.53±6.9*	71.30±6.1*	70.23±6.1*
11-15 n3=12	81.47±2.1	76.39±7.1*	72.80±10.0*	69.80±5.3*	74.40±4.5*	72.90±4.7*
n=90	79.50	76.58	72.84	68.52	71.56	70.26
		PREINTUBACION		INTUBACION		POSTINTUBACION

$\bar{X} \pm DS$

t student \* S

ANOVA=NS

**FIGURA 1**  
**FRECUENCIA CARDIACA**

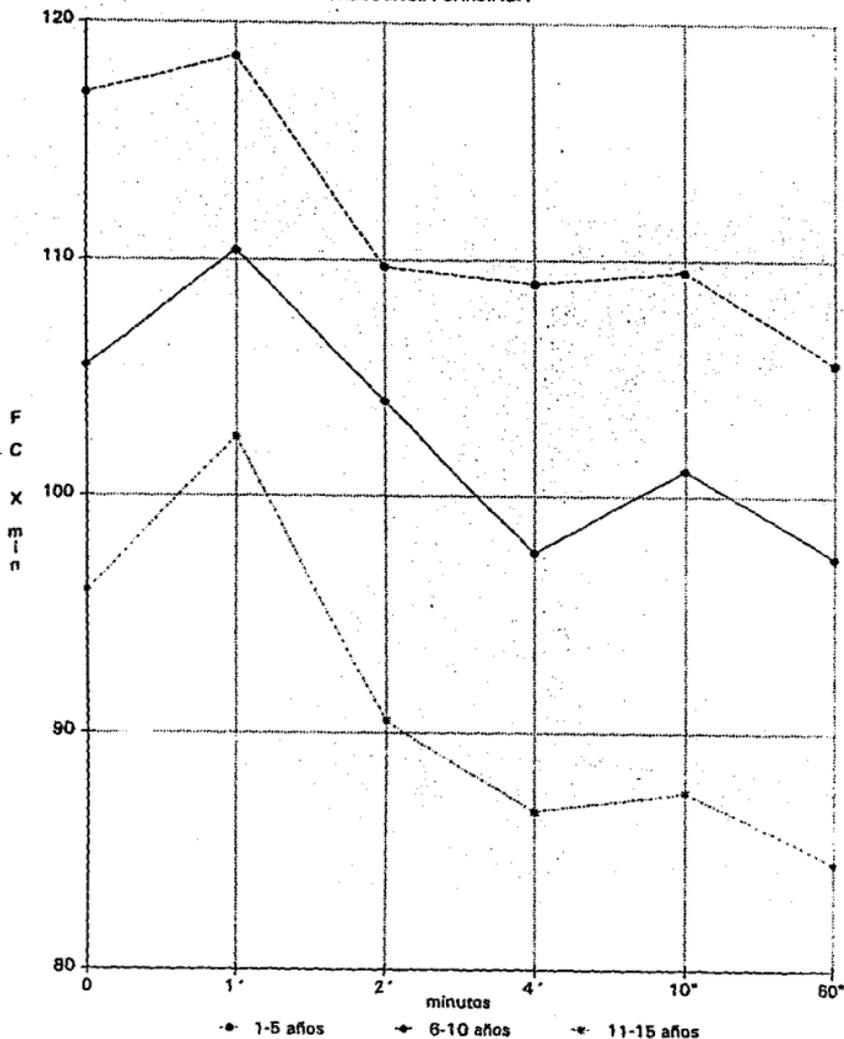


PREINTUBACION

INTUBACION.

POSTINTUBACION.

FIGURA 1  
FRECUENCIA CARDIACA

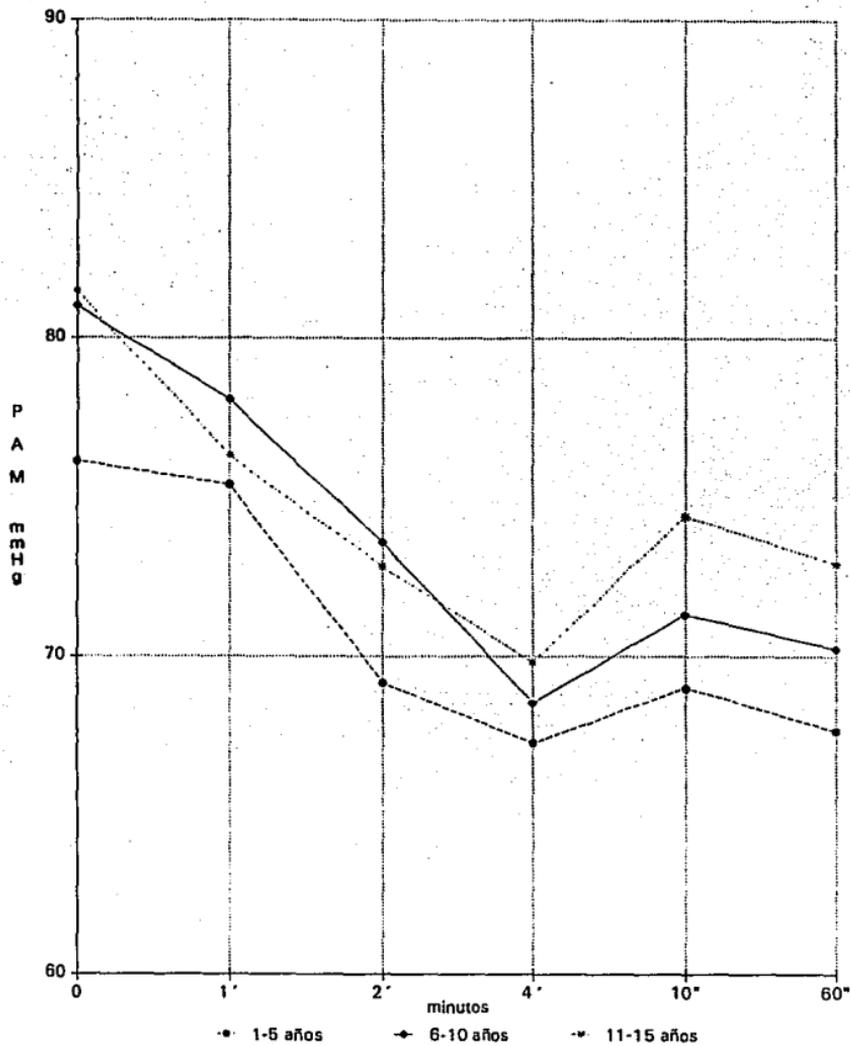


PREINTUBACION

INTUBACION.

POSTINTUBACION.

**FIGURA 2**  
**PRESION ARTERIAL MEDIA**



PREINTUBACION

INTUBACION. POSTINTUBACION.

## BIBLIOGRAFIA

1. MILLER D R: Anestesia, tomo II. 2a edición . Ediciones DOYMA; España 1988.
2. NALDA M A: De la neuroleptoanalgesia a la anestesia analgésica. 2a edición. Ed Salvat; México 1988.
3. COTE Ch J: A practice of Anesthesia for infants and children. 2a edición. Ed Saunders; USA 1993.
4. COLLINS V J: Anestesiología. 1a edición. Ed Interamericana México 1968.
5. Stoelting R K: Pharmacology and Physiology in anaesthetic practice. Ed JBLippincott company; USA 1987.
6. GOODMAN Y GILMAN: Las bases farmacológicas de la terapéutica. 7a edición. Ed Panamericana; Argentina 1987.
7. Welser A, Benjamin I, Flynn T et al. Quinazolines and 1-4 benzodiazepines 84 synthesis and reactions of (1-5a) (14)-benzodiazepines. J Org Chem 1978; 43:936-44.
8. Browns C, Sarquist F. Clinical, electroencephalographic and Pharmacokinetic studies of a water-soluble benzodiazepine, midazolam maleate. Anesthesiology 1979; 50:467-70.
9. Dundee J, Halliday N, Harperkw, Brogden R. Midazolam a review

- of its pharmacological properties and therapeutic use. *Drugs* 1984; 28:519-43.
10. Greckz M. Chemical structure and properties of midazolam compared with other benzodiazepines. *Br J Clin Pharmacol* 1983; 16:118-68.
  11. Reves J, Fragen R. Midazolam: Pharmacology and uses. *Anesthesiology* 1985; 62:310-24.
  12. Kanto J, Sjoval S. Placental transfer and maternal midazolam kinetics. *Clin Pharmacol Ther* 1983; 33:786-91.
  13. Rubio F, Miwa F. Determination of midazolam and two metabolites of midazolam in human plasma by gas chromatography-negative-chemical-ionization mass spectrometry. *J Chromatography* 1982; 233:157-65.
  14. Arendt R, Greenblat D. Quantitation by gas chromatography of the 1 and 4 hydroximetabolites of midazolam in the human plasma. *Drugs* 28:519-43.
  15. Chrevosier Ch, Zeigler W. Relationship between plasma concentration and effect of midazolam after oral and intravenous administration. *Br J Clin Pharmacology* 1993; 16: 515.
  16. Forster A, Gardaz J, Suter P. Respiratory depression by midazolam and diazepam. *Anesthesiology* 1980; 53:494-97.

17. Jensen S, Schou A. Use of midazolam as an induction agent: comparison with thiopentone. *Br J Anaesth* 1982;54:605.
18. Schult-Sasse U, Hess W. Haemodynamic responses to induction of anaesthesia using midazolam in cardiac surgical patients. *Br J Anaesth* 1982;54:1053.
19. Jones D, Stelling L, Zauder H. Cardiovascular responses to diazepam and midazolam maleate in the dog. *Anesthesiology* 1979; 51:430-4.
20. Papazian E. Effect of bolus doses of midazolam on PIC and PPC in patients with severe head injury. *Br J Anaesth* 1993;71: 267-71.
21. RO 21-3981 for intravenous surgical premedication and induction of anesthesia. *Anesth analg* 1978;57:1-5.
22. Baber R, Hobbes A. Midazolam as an intravenous induction agent for general anesthesia: a clinical trial. *Anaesth and Intens Care* 1982;10:29-35.
23. Forster A, Gardaz J. IV midazolam as an induction agent for anaesthesia: a study in volunteers. *Br J Anaesth* 1980;52: 907-11.
24. Fragen R, Gahh F, Caldwell N. A water soluble benzodiazepine RO 21-2981, for induction of anesthesia. *Anesthesiology* 1978; 49:41-3.

25. Gamble J, Kawar P, Dundee J. Evaluation of midazolam as an intravenous induction agent. *Anaesthesia* 1981; 36:868-73.
26. Reves J, Kissin I. The effective dose of midazolam. *Anesthesiology* 1981; 55:82.
27. Gross J, Caldwell C. Induction dose-response curves for midazolam and ketamine in premedicated ASA class III and IV patients. *Anesth Analg* 1985; 64:795-800.
28. Holloway A, Jordan G. Midazolam for the intravenous induction of anaesthesia in children. *Anaesth and Intens Care* 1982; 10: 340-3.
29. Salonen M, Kanto J. Midazolam as an induction agent in children a pharmacokinetic and clinical study. *Anesth Analg* 1987; 66: 625-8.
30. Cole W. Midazolam in paediatric anaesthesia. *Anaesth and Intens Care* 1982; 10:36-9.
31. Ben-Shlomo I, And-hel-kalim H. Midazolam acts synergistically with fentanyl for induction of anaesthesia. *Br J Anaesth* 1990 64:45-7.