

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO E INVESTIGACION
"FACULTAD DE MEDICINA"

11202
77
2ij

I.S.S.S.T.E.
HOSPITAL REGIONAL "LIC. ADOLFO LOPEZ MATEOS"

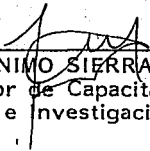
FALLA DE ORIGEN

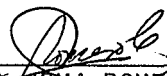
PREMEDICACION CON MIDAZOLAM NASAL
VS. ORAL EN PEDIATRIA



TRABAJO DE INVESTIGACION QUE PRESENTA
DRA. TERESA TAPIA ANACLETO

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE LA ESPECIALIDAD EN
ANESTESIOLOGIA

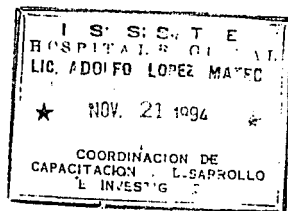

DR. JERONIMO SIERRA GUERRERO
Coordinador de Capacitación y
Desarrollo e Investigación


DRA. IRMA ROMERO CASTELAZO
Profesor Titular del Curso


DR. ALFREDO DELGADO CHAVEZ
Coordinador de Cirugía



1995





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.

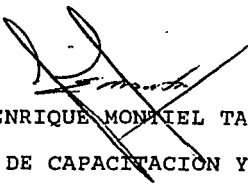
"PREMEDICACION CON MIDAZOLAM NASAL VS. ORAL EN PEDIATRIA".

AUTOR: DRA. I. TERESA TAPIA ANACLETO.
DOMICILIO: AV. IMAN 580, EDIFICIO FLAMINGOS DEPTO 001
COL. PEDREGAL IMAN. MEXICO, D.F.
TELEFONO: 665-13-16

ASESOR: DRA. ELSA REYES DEL CAMPILLO
MEDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE
ANESTESIOLOGIA.

INVESTIGADOR ASOCIADO: 
DRA. IRMA ROMERO CASTELAZO.
JEFE DEL SERVICIO DE ANESTESIOLOGIA


DR. ENRIQUE ELGUERO PINEDA
JEFE DE INVESTIGACION


DR. ENRIQUE MONTEIEL TAMAYO
JEFE DE CAPACITACION Y
DESARROLLO

México, D.F. Noviembre 1994.

INDICE

CAPITULO	PAGINA
I. RESUMEN	1
II. SUMMARY	2
III. INTRODUCCION	3
IV. MATERIAL Y METODO	8
V. RESULTADOS	11
VI. DISCUSION	13
VII. CONCLUSIONES	15
VIII. CUADROS Y GRAFICAS	16
IX. BIBLIOGRAFIA.....	29

I RESUMEN

Se evaluaron las ventajas de premedicación anestésica en pacientes pediátricos para cirugía de corta estancia. Se estudiaron 51 pacientes entre 3 y 7 años de edad, utilizando Midazolam intranasal o vía oral a razón de 200 mcg/kg/peso comparado con un grupo control. Con esta dosis se logró disminuir la ansiedad preoperatoria y el trauma psicológico que ocasiona la separación de los padres en el momento en que los pacientes pasan a quirófano.

Todos los pacientes fueron premedicados en urgencias pediatría y al cabo de 20 minutos fueron separados de sus padres y llevados a sala de quirófano, donde se llevó a cabo el manejo anestésico con Succinil Colina 1 mg/kg/peso, Tiopental Sódico a dosis de 5 mg/kg/peso y Halotano más oxígeno al 100%.

No hubo cambios significativos en relación a la frecuencia cardíaca, sin embargo sí hubo diferencias en la presión arterial diastólica y en el grado de sedación en el grupo de Medazalam.

Palabras clave:

Benzodiacepinas: Midazolam

Anestesia Pediátrica.

II SUMMARY

We studied the advantage of premedication in pediatric patients undergoing ambulatory surgery. 51 patients between 3 and 7 years using Midazolam intranasal or oral, and they were compared with a control group. With this we obtain to diminishing preoperative anxiety and the psychological trauma when the pediatric patients were taken to the operating room.

All patients were randomly assigned to receive Midazolam 200 mcg/kg/peso when they arrived to the Hospital and 20 minutes later were separated from their parents and were taken to the operating room.

A standardized general anesthetic technique was used consisting of doses of Thiopental 5 mg/kg, Succinyl Choline 1 mg/kg and Halothane with oxygen at 100%.

There were no significant changes in heart rate after the premedication, however there were significant differences in blood pressure and in the grade of sedation in the Midazolam group.

Palabras clave:

Benzodiacepinas: Midazolam

Anestesia Pediátrica.

III INTRODUCCION

El manejo anestésico de la población pediátrica es difícil por lo que debe ir encaminado a disminuir la ansiedad del niño que es separado del núcleo familiar y es introducido a un medio hospitalario que le es agresivo, ya que no comprenden la necesidad de su procedimiento quirúrgico y no razonan ante una explicación adecuada. (1, 2).

Se han utilizado las benzodiacepinas, entre ellas el Midazolam para sedación preoperatoria a través de diversas vías: IM, IV, Rectal, con desventajas de presentar dolor a la inyección, e inicio lento en el caso de la administración rectal. (3, 4, 5, 6).

La mayoría de los hipnóticos, especialmente las benzodiacepinas poseen efectos sedativos, ansiolíticos o hipnóticos clínicamente efectivos para inducir el sueño. (7).

El Midazolam es un derivado imidazobenzodiacepínico estable en solución acuosa, soluble en lípidos a pH fisiológico y metabolismo rápido. (8). Se ha utilizado en anestesia porque produce una pronunciada amnesia anterógrada, ~~ansiolisis~~ y ~~baja~~ frecuencia de trastornos cardiovasculares y un amplio margen

de seguridad (9). Posee un anillo imidazol que lo hace diferente a las otras benzodiazepinas, el cual le otorga tres características: carácter básico, soluble en solución acuosa y vida media corta. (3, 4).

Al igual que las demás benzodiazepinas el Midazolam potencia la acción depresora sobre el sistema nervioso central, del alcohol como barbitúricos y neurolepticos. No ejerce ninguna acción directa sobre el sistema nervioso autónomo, pero puede normalizar funciones autónomas alteradas, actuando sobre el sistema central de regulación. (10).

Los diversos derivados benzodiazepínicos además de poseer una estructura básica común, tienen un espectro de acción farmacológica muy semejante, disponen de propiedades ansiolíticas, sedantes, anticonvulsivantes, hipnóticas y cierto grado de relajación muscular. (11).

Cuando se administra por vía I.M. se obtiene una absorción rápida, completa, predecible, viéndose aumentada con hialuronidasa y el ejercicio físico, con niveles pico en suero entre los 20-30 minutos, siendo su absorción del 80 al 100%.

El Midazolam posee una corta fase de distribución después

de una inyección intravenosa, los niveles plasmáticos disminuyen rápidamente para situarse al 20% del valor inicial a los 15 minutos de la administración y al 5% al cabo de 2 horas. (5).

El Midazolam se une a las proteínas plasmáticas, oscilando la fracción libre entre el 3.5% y el 6%. Sufre intensa biotransformación por enzimas hepáticas a través de procesos de oxidación metabólica originando tres derivados: 1-hidroximidazolam, 4-hidroximidazolam, 1-4 hidroximidazolam. En el paciente anciano se produce una disminución del metabolismo hepático y del aclaramiento plasmático y en la mujer embarazada se produce un metabolismo acentuado, por lo que si se quiere evitar en estos pacientes que se produzca un efecto clínico impredecible se debe evitar la vía oral. (7, 12).

El Midazolam y sus metabolitos poseen una corta vida media de eliminación oscilando entre 1.5 y 3 horas en sujetos sanos. Un 50 - 70% de la dosis administrada se elimina en forma de hidroxiconjugados a través de la orina 24 horas posteriores a su administración. (8, 13). Los efectos que se presentan después de ser administrado son el resultado de la acción del fármaco en el sistema nervioso central. Existen numerosos trabajos que apoyan la sugerencia de que las benzodiazepinas

potencian la acción del neurotransmisor inhibitor GABA en diversas localizaciones del sistema nervioso central. Parece ser que las benzodiacepinas facilitan la acción del GABA de aumentar la conductancia iónica del ión cloro postsináptico, originando una hiperpolarización de las células. (6, 10, 11). Producen un aumento de la frecuencia de apertura del canal no del tiempo de duración de ésta apertura (10).

El Midazolam usado para la inducción de la anestesia en los pacientes coronarios ocasiona efectos hemodinámicos ligeros. En cuanto a la función renal los efectos se relacionan con la irrigación del órgano la cual evidentemente depende de la situación cardiovascular. Por lo que se refiere a la toxicidad aguda y subaguda del Midazolam ha dado pruebas de tolerarse muy bien y de tener un amplio espectro terapéutico. El Midazolam está contraindicado cuando existe hipersensibilidad a las benzodiacepinas, miastenia gravis y glaucoma de ángulo cerrado.

El Midazolam puede ser antagonizado por el Flumazenil, el cual tiene ligera actividad agonista, se unen competitivamente al receptor benzodiacepínico bloqueando las acciones de las benzodiacepinas, por lo que la resedación es una posibilidad (3, 9, 11).

Desde el punto de vista clínico cuando se utiliza Flumazenil para antagonizar la sedación inducida por el Midazolam, la capacidad para recordar los eventos que ocurren durante el periodo de antagonismo también se recuperan, por lo tanto se recuerdan experiencias desagradables en algunos casos (3, 9).

Tanto en el campo de la anestesiología como en las urgencias se prefieren medicamentos cuya acción sea previsible (8). Dada la breve duración del efecto y la falta de metabolitos del Midazolam con acción farmacológica propia y consecuencias clínicas así como la excelente tolerancia tisular, este fármaco representa ventajas de orden técnico que contribuirán a resolver problemas en las urgencias y la anestesia de corta duración (1, 4, 8).

El objetivo de este estudio fue evaluar el compartamiento hemodinámico no invasivo y grado de sedación con Minazolam nasal o via oral para cirugía pediátrica de corta estancia.

IV

MATERIAL Y METODO

El protocolo de estudio fue aprobado por el Comité de Investigación del Hospital Regional "Lic. Adolfo López Mateos" del Instituto de Seguridad Social al Servicio de los Trabajadores del Estado.

Se estudiaron 51 pacientes al azar (método de la baraja) de ambos sexos, de 3 a 7 años de edad, con Estado Físico de ASA I-II para cirugía de corta estancia, obteniendo por escrito la autorización de los padres.

Se formaron 3 grupos de 17 pacientes cada uno: Grupo A (grupo control), Grupo B (grupo Midazolam nasal) y Grupo C (grupo Midazolam oral). Los pacientes se premedicaron de acuerdo a su peso con Midazolam 200 mcg/kg de peso via oral o nasal, 20 minutos previos a la inducción, en el área de urgencias pediatría. Se excluyeron del estudio a los pacientes cuya cirugía fuese mayor de 2 horas de duración, aquellos a los que no fuese posible administrar Halotano, Succinil Coline, Tiopental Sódico, pacientes con retraso mental, desnutrición, miastenia Gravis, pacientes que requiriesen la administración

de narcóticos, hipersensibilidad al Minazolam, reacciones alérgicas o anafilácticas a medicamentos, sangrado transoperatorio mayor del 15% de su VSE.

El monitoreo se llevó a cabo con monitor Datascope Accutor IA y Vitalert 1000 para presión arterial indirecta, sistólica, diastólica, de manera automática cada 5 minutos. Electrocardioscopio tipo Datascope 2002 en DII continuo para frecuencia cardíaca.

Los niños fueron separados de sus padres 20 minutos después de la administración del Midazolam y llevados a sala de quirófano donde se llevó a cabo la inducción con TPS a razón de 5 mg/kg/peso, seguido de Succinil Colina 1 mg/kg/peso para facilitar la intubación de la traquea. El mantenimiento anestésico fue a base de Halotano a volúmenes por ciento variables, y oxígeno al 100%. Una vez terminado el acto quirúrgico el paciente fue extubado y trasladado a la sala de cuidados posanestésicos.

Se revisan sexo, edad, diagnóstico quirúrgico, presión arterial sistólica, presión arterial diastólica, frecuencia cardíaca, antes, 10 y 15 minutos después de la administración del medicamento, grado de sedación en el preoperatorio y

efectos colaterales.

Se analizaron medidas de tendencia Central y Dispersión, se comparan promedios antes y después del mismo grupo con t de Student correlacionada e intervalos de confianza y promedios de variables hemodinámicas entre los tres grupos. Con análisis de varianza y prueba verdaderamente significativa de Tukey.

Se presentan resultados, tablas y gráficas.

V

RESULTADOS

Se estudiaron 51 pacientes pediátricos para cirugía de corta estancia de 3 a 7 años de edad (con promedio de 3.3 años), con peso de 11-24 kilogramos (en promedio 17.8 kg), con Estado Físico de ASA I-II, de los cuales 11 fueron del sexo femenino que correspondieron al 21.57% y 40 pacientes del sexo masculino que correspondieron al 78.43%.

Se compararon los grupos de estudio entre sí y entre los tres grupos en relación al estado hemodinámico de los pacientes previos a la inducción anestésica, observando que la presión diastólica basal del grupo control fue mayor que la del grupo Midazolam oral ($p < 0.05$) la presión diastólica del grupo oral a los 10 minutos disminuyó más en relación al grupo control ($p < 0.05$), siendo igual a los 15 minutos. No se encontró cambios significativos en relación a la frecuencia cardiaca. En cuanto a la presión arterial sistólica se observó que esta se incremento más a los 15 minutos en el grupo control en relación con el grupo de Midazolam nasal ($p < 0.05$). Cuadros 1, 2 y 3.

En cuanto a la escala de sedación se observó que en el grupo control el 50% de los niños se encontraron agitados durante todo el estudio. Gráfica 1, 2 y 3. En el grupo de

Midazolam nasal más del 80% se encontraban agitados y alertas pero a los 10 minutos el 85% se encontraron calmados y a los 15 minutos solamente el 5% estaban agitados mientras que el resto se encontraban calmados o somnolientos. Gráfica 4, 5 y 6. Y en el grupo Midazolam oral el 80% de los pacientes se encontraron agitados y alertas, a los 10 minutos el 50% estaban agitados y a los 15 minutos ese mismo porcentaje estaban somnolientos. Gráficas 7, 8 y 9.

VI. DISCUSION

Debido a la fácil administración, inicio rápido y corta duración de acción el Midazolam tiene muchas ventajas sobre otras benzodiazepinas y otros sedantes hipnóticos como premedicación anestésica.

El presente estudio se realizó para evaluar el comportamiento hemodinámico y la seguridad de la utilización del Midazolam como medicamento preanestésico.

Este estudio demostró que el Midazolam intilado por vía intranasal o vía oral, son dos alternativas de premedicación para los pacientes pediátricos, causando rapida sedación y ansiolisis, así como una mejor aceptación a la mascarilla.

La ausencia de cambios en la frecuencia cardiaca y respiratoria sugiere que el Midazolam es seguro cuando se administra por vía oral o nasal a las dosis estudiadas.

Los efectos colaterales observados en este estudio fueron prurito y ardor nasal en el 90% de los pacientes que recibieron Midazolam nasal, lo que sugiere que este efecto no lo produce

el fármaco sino la vía de administración.

Los resultados mostraron que el Midazolam como premedicación anestésica en niños para cirugía de corta estancia es eficaz para disminuir la ansiedad preoperatoria.

VII CONCLUSIONES

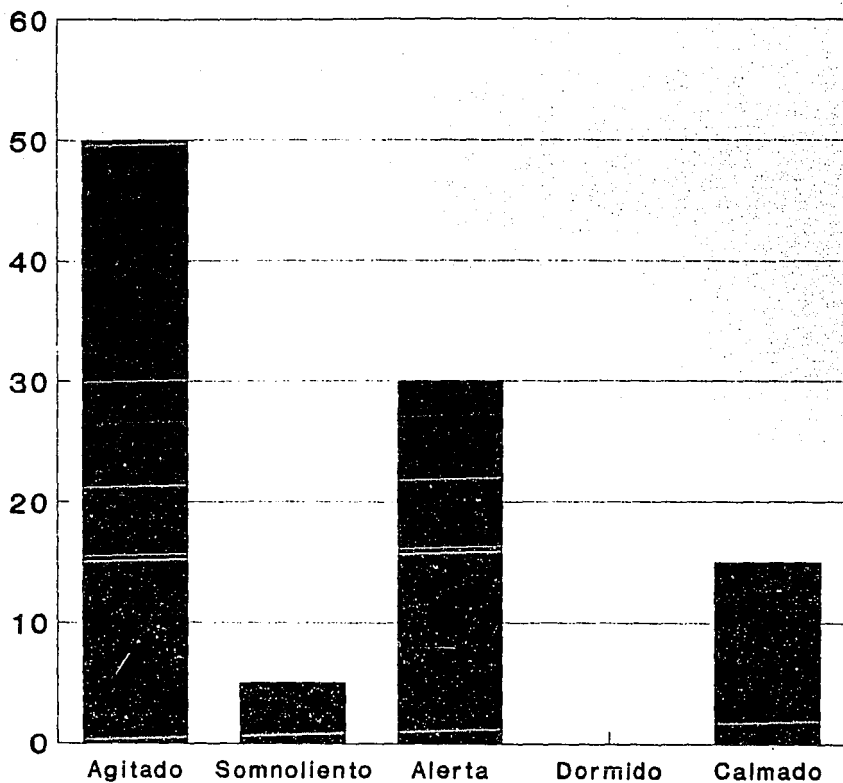
En conclusión el Midazolam utilizado por vía oral o nasal constituye dos alternativas de premedicación en los pacientes pediátricos, logrando una rápida sedación, ansiolisis y mejor aceptación a la mascarilla, administrándolo de 15 a 20 minutos previos a la inducción anestésica.

De acuerdo a esta investigación se recomienda utilizar dosis de 200 mcg por kg. de peso, con la cual se obtienen los efectos deseados.

La ausencia de cambios en la frecuencia respiratoria y cardiaca durante el estudio, o bien la ausencia de depresión clínica o apnea sugiere que el Midazolam es seguro cuando es administrado por vía oral e intranasal a las dosis estudiadas.

VIII CUADROS Y GRAFICAS

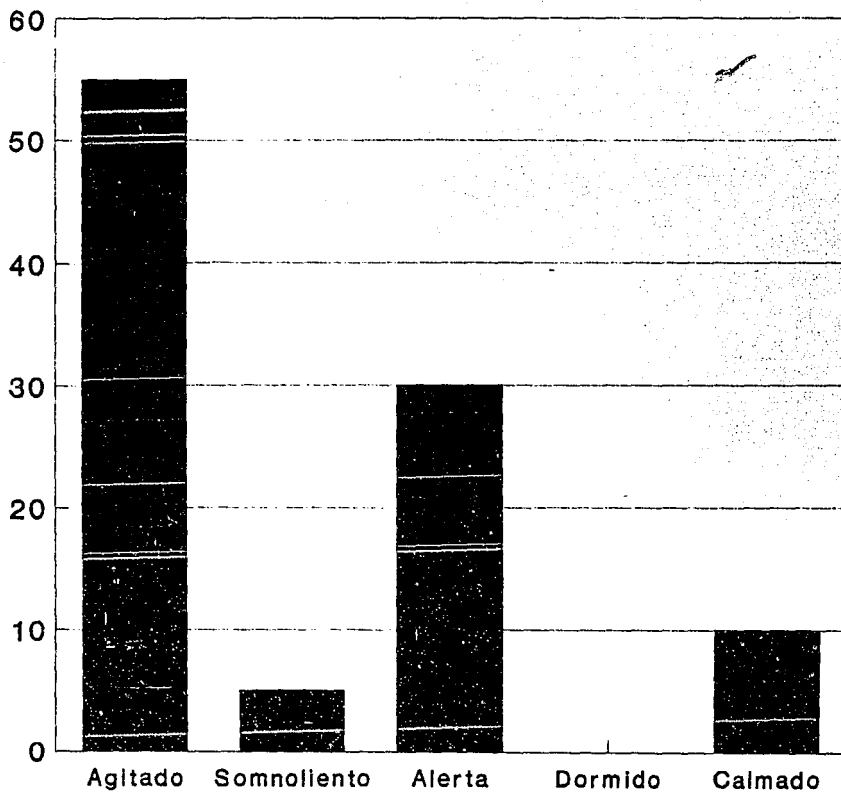
GRAFICA 1. ESCALA DE SEDACION BASAL DEL GRUPO CONTROL



 PORCENTAJE

FUENTE: ARCHIVO CLINICO
H. R. L. A. L. M.

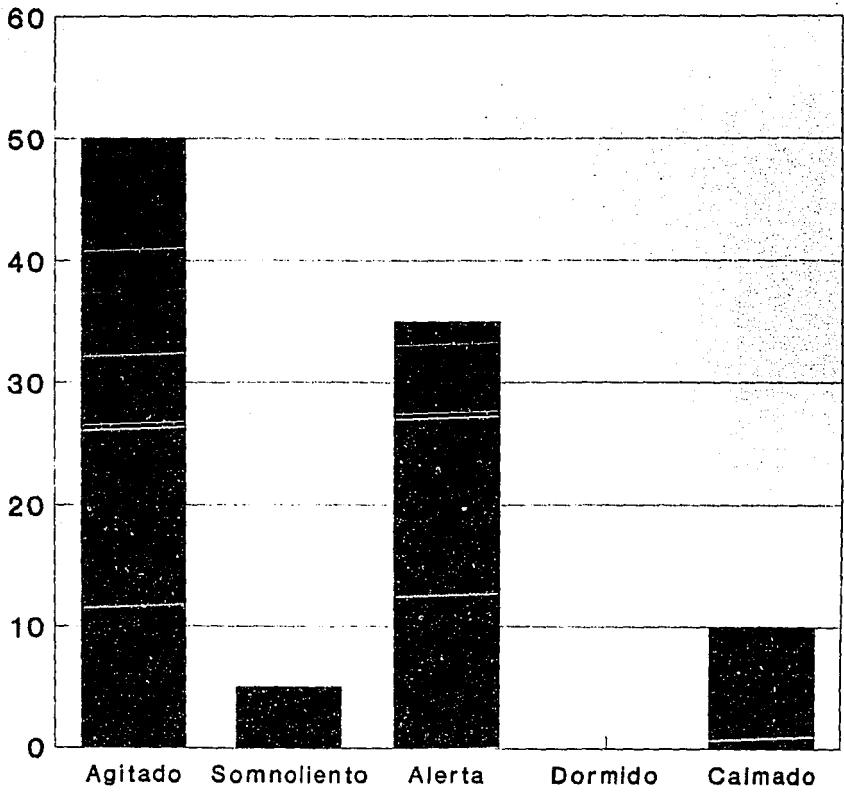
GRAFICA 2. ESCALA DE SEDACION DEL GRUPO CONTROL A LOS 10 MINUTOS



■ PORCENTAJE

FUENTE: ARCHIVO CLINICO
H. R. L. A. L. M.

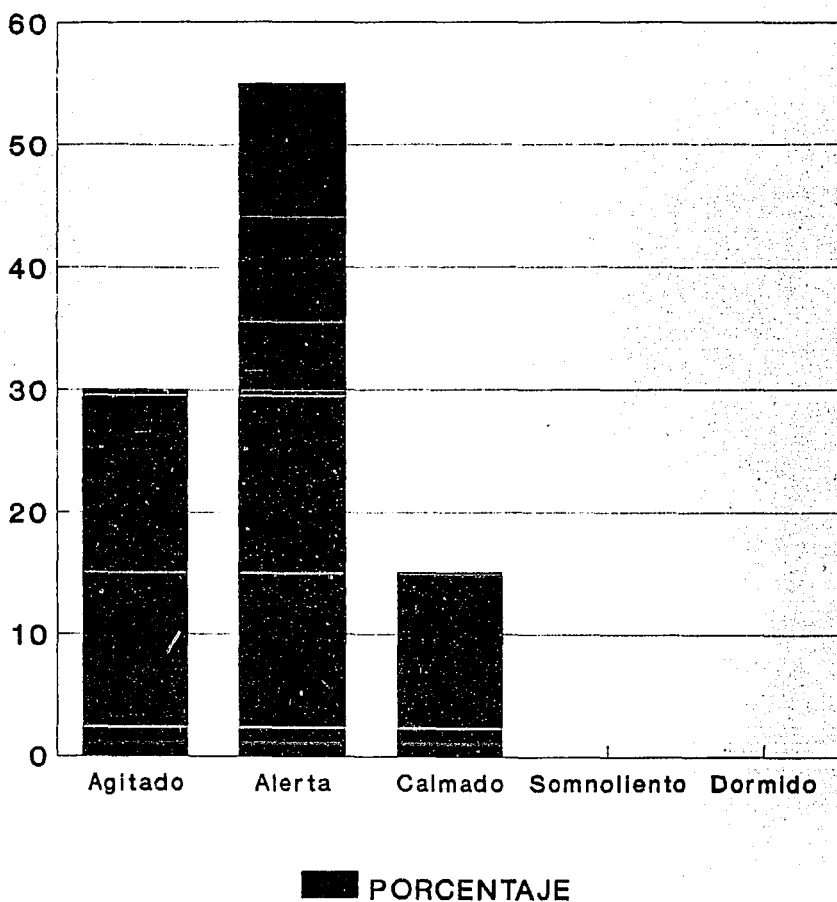
GRAFICA 3. ESCALA DE SEDACION DEL GRUPO CONTROL A LOS 15 MINUTOS



■ PORCENTAJE

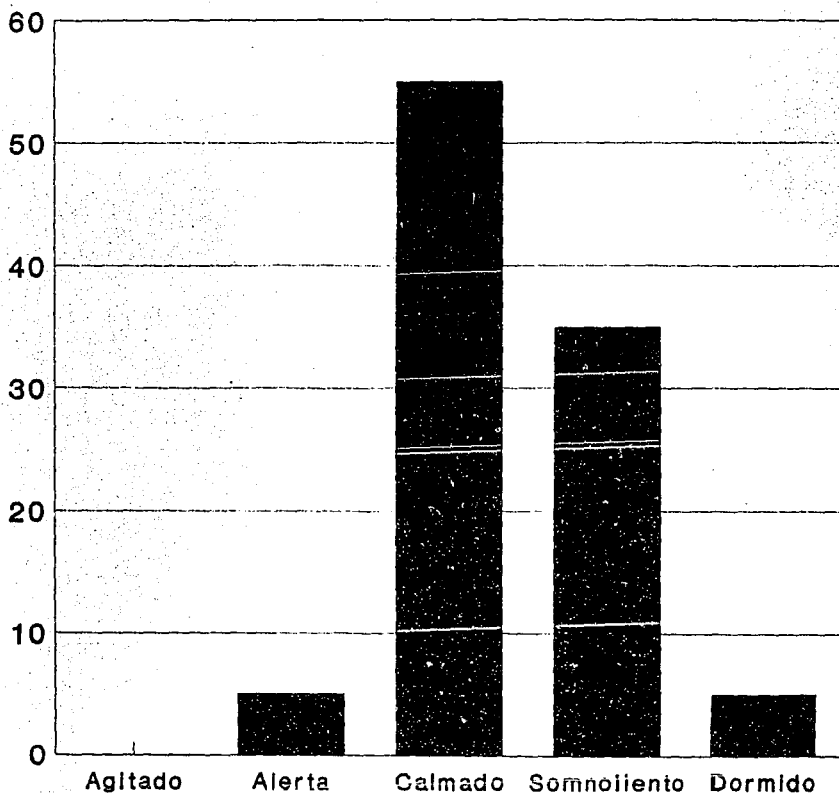
FUENTE: ARCHIVO CLINICO
H. R. L. A. L. M.

GRAFICA 4. ESCALA DE SEDACION BASAL DEL GRUPO MIDAZOLAM NASAL



FUENTE: ARCHIVO CLINICO
H. R. L. A. L. M.

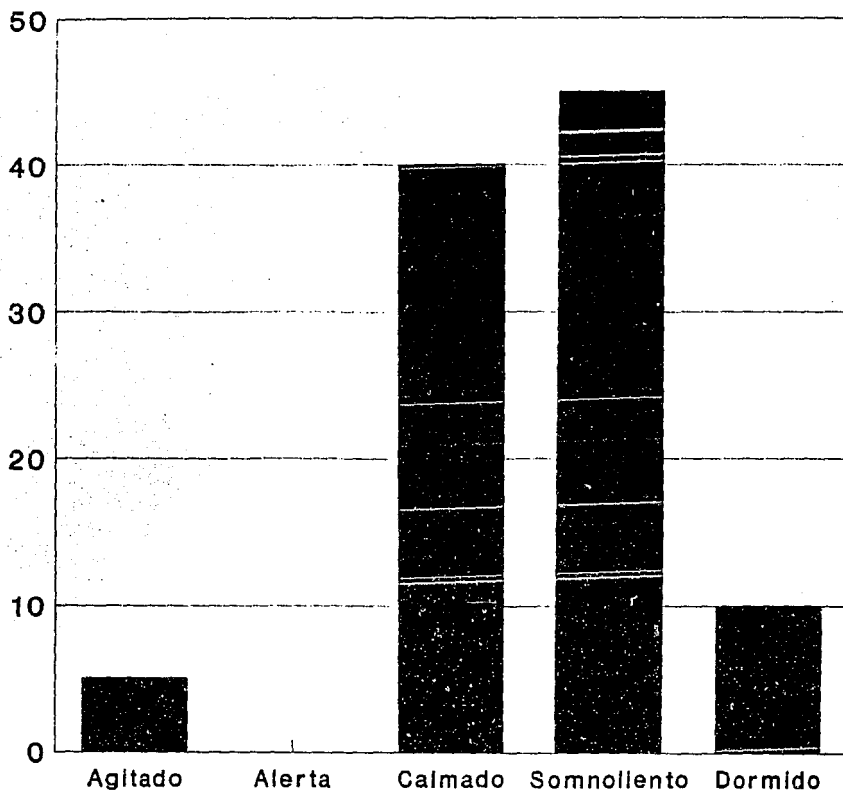
**GRAFICA 5. ESCALA DE SEDACION DEL GRUPO
MIDAZOLAM NASAL A LOS 10 MINUTOS**



 **PORCENTAJE**

**FUENTE: ARCHIVO CLINICO
H. R. L. A. L. M.**

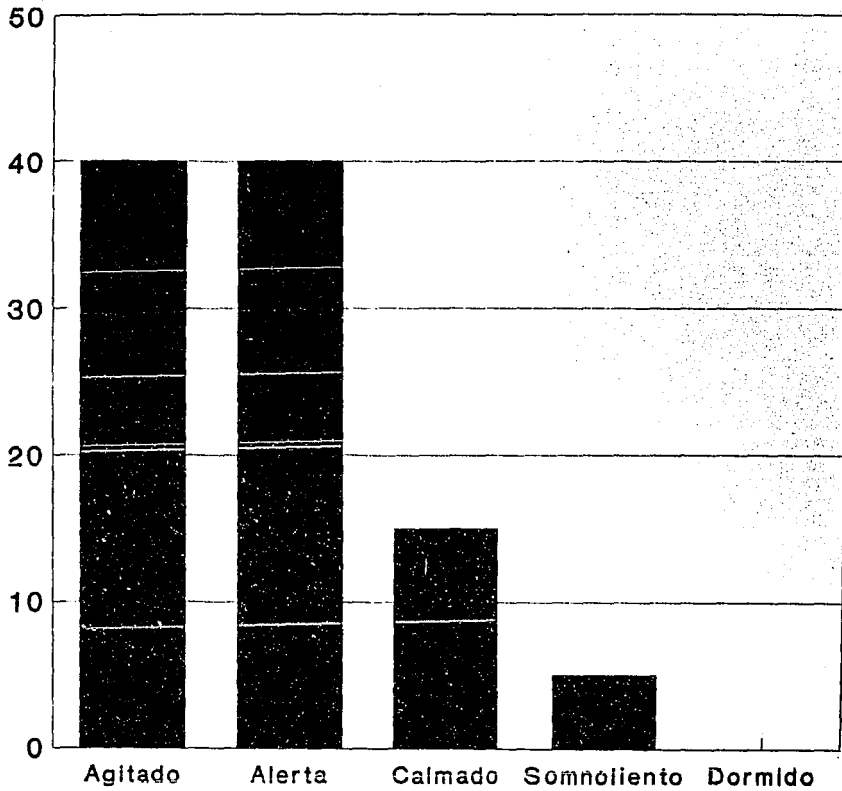
GRAFICA 6. ESCALA DE SEDACION DEL GRUPO MIDAZOLAM NASAL A LOS 15 MINUTOS



■ PORCENTAJE

FUENTE: ARCHIVO CLINICO
H. R. L. A. L. M.

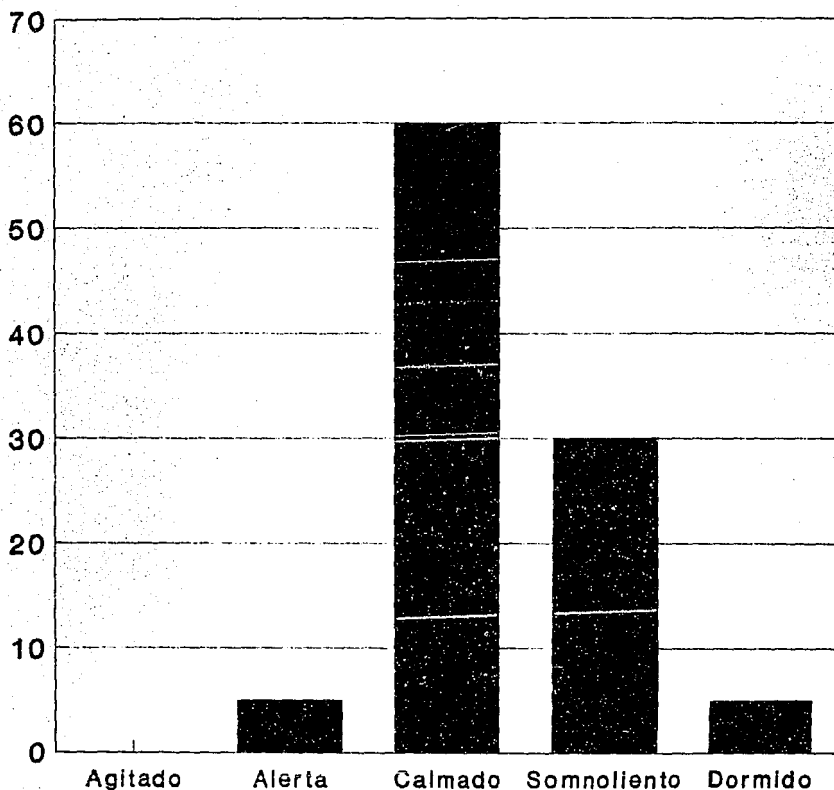
GRAFICA 7. ESCALA DE SEDACION BASAL DEL GRUPO MIDAZOLAM ORAL



■ PORCENTAJE

**FUENTE: ARCHIVO CLINICO
H. R. L. A. L. M.**

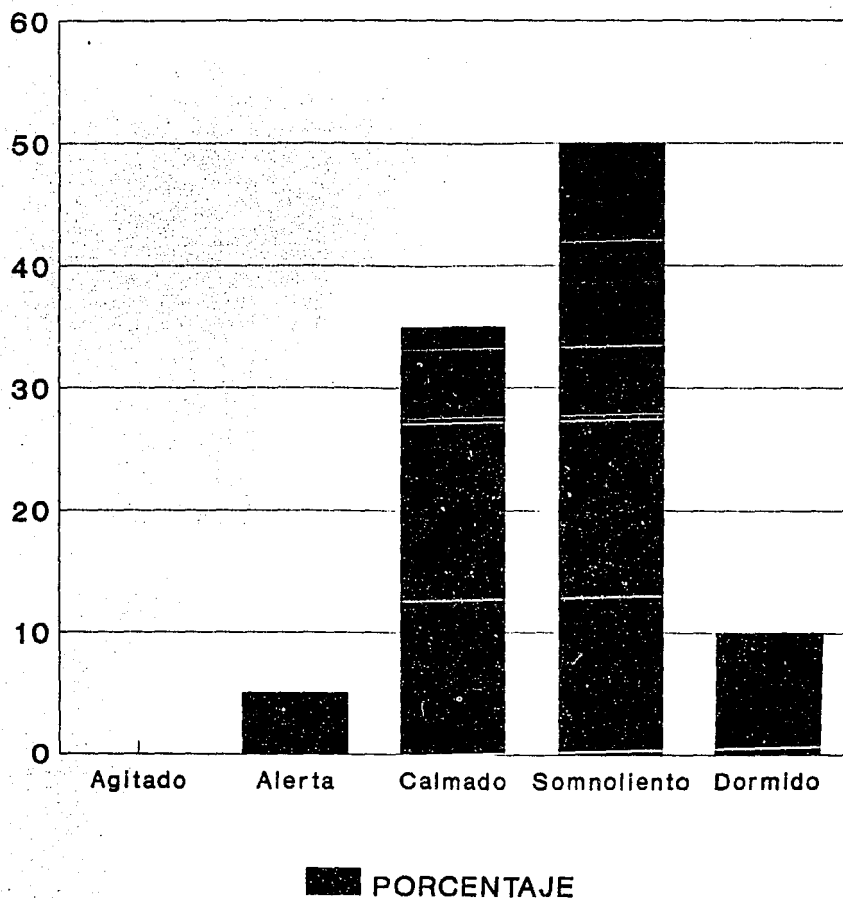
**GRAFICA 8. ESCALA DE SEDACION DEL GRUPO
MIDAZOLAM ORAL A LOS 10 MINUTOS**



■ PORCENTAJE

**FUENTE: ARCHIVO CLINICO
H. R. L. A. L. M.**

**GRAFICA 9. ESCALA DE SEDACION DEL GRUPO
MIDAZOLAM ORAL A LOS 15 MINUTOS**



FUENTE: ARCHIVO CLINICO
H. R. L. A. L. M.

CUADRO 1. VALORACION HEMODINAMICA DE 51 PACIENTES TRATADOS CON MIDAZOLAM ORAL, NASAL Y PLACEBO.

PRESION ARTERIAL SISTOLICA PROMEDIO	GRUPO CONTROL (A)	GRUPO MIDAZOLAM NASAL (B)	GRUPO MIDAZOLAM ORAL (C)	COMPARACION ENTRE LOS 3 GRUPOS
PRESION ARTERIAL SISTOLICA BASAL	107.76 ± 2.3296 IC 95%	111 ± 2.7648 IC 95%	108.70 ± 7.3443 IC 95%	A = B A = C B = C
PRESION ARTERIAL SISTOLICA 10 MIN.	109.52 ± 1.9414 IC 95%	107.20 ± 3.7499 IC 95%	106.94 ± 2.2150 IC 95%	A = B A = C B = C
PRESION ARTERIAL SISTOLICA 15 MIN. 10 MINUTOS)	108.20 ± 2.4357 IC 95%	107.05 ± 3.6607 IC 95%	103.76 ± 1.7391 IC 95%	A > C (p < 0.05) B = C A = C

IC= INTERVALO DE CONFIANZA

FUENTE: ARCHIVO CLINICO
H.R.L.A.L.M

CUADRO 2. VALORACION HEMODINAMICA DE 51 PACIENTES TRATADOS CON MIDAZOLAM ORAL, NASAL Y PLACEBO.

PRESION ARTERIAL DIASTOLICA	GRUPO CONTROL (A)	GRUPO MIDAZOLAM NASAL (B)	GRUPO MIDAZOLAM ORAL (C)	COMPARACION ENTRE LOS 3 GRUPOS
PRESION ARTERIAL DIASTOLICA BASAL	68.58 ± 2.6659 IC 95%	72.58 ± 0.0464 IC 95%	72.82 ± 7.3743 IC 95%	A = B A < C (p < 0.05) B = C
PRESION ARTERIAL DIASTOLICA 10 MIN.	70.23 ± 1.8049 IC 95%	72.11 ± 7.6823 IC 95%	68.47 ± 2.4532 IC 95%	A = B A = C (Disminuyo más la presión dia) Edica del Gpo. C que la del A B = C
PRESION ARTERIAL DIASTOLICA 15 MIN.	69.64 ± 3.003 IC 95%	66.0 ± 3.1403 IC 95%	67.29 ± 2.2977 IC 95%	A = B A = C B = C

IC= INTERVALO DE CONFIANZA

FUENTE: ARCHIVO CLINICO
H.R.L.A.L.M

CUADRO 3. VALORACION HEMODINAMICA DE 51 PACIENTES TRATADOS CON MIDAZOLAM ORAL, NASAL Y PLACEBO.

FRECUENCIA CARDIACA PROMEDIO	GRUPO CONTROL (A)	GRUPO MIDAZOLAM NASAL (B)	GRUPO MIDAZOLAM ORAL (C)	COMPARACION ENTRE LOS 3 GRUPOS
FRECUENCIA CARDIACA BASAL	118.35 ± 5.4565 IC 95%	115.64 ± 6.3312 IC 95%	121.47 ± 4.2319 IC 95%	A = B B = C A = C
FRECUENCIA CARDIACA 10 MIN.	114.76 ± 7.3613 IC 95%	110.58 ± 5.8484 IC 95%	113.77 ± 3.3888 IC 95%	A = B A = C B = C
FRECUENCIA CARDIACA 15 MIN.	113.64 ± 4.5134 IC 95%	107.76 ± 4.4511 IC 95%	110.35 ± 3.4086 IC 95%	A = B A = C B = C

IC = INTERVALO DE CONFIANZA

FUENTE: ARCHIVO CLINICO
H.R.L.A.L.M

IX BIBLIOGRAFIA

1. B. Craig Weldon, MD, Mehernoor F. Watcha, MD, and Paul F. White PhD, MD, Ffaracs. Oral Midazolam in children: Effect of Time and Adjunctive Therapy. *Anesth Analg* 1992; 75: 51-5
2. Dra. Hilda C. Lara Plascencia. Dr. Guillermo Aréchiga Ornelas, Dr. Alfonso Suárez González. Midazolam Intranasal Como Premedicación Anestésica en Niños. *Revista Anestesia en México* Vol. IV, No. 1 Enero - Febrero 1992: 18-24.
3. A. C. Mckay, M. S. McKinney and R. S. Clarke. Effect of Flumazenil on Midazolam - Induced Amnesia. *British Journal of Anaesthesia* 1990; 65: 190-196.
4. David S. Beebe, MD, Kumar G. Belani, MBBS, MS, Pi-Nian Chang, PhD, Peggy S. Hesse, PhD, James S. Schuh, MD, Ji-Chia Liao, MD, PhD, and Richard J Palahniuk, MD. Effectiveness of Preoperative Sedation With Rectal Midazolam, Ketamine, or their Combination in Young Children. *Anesth Analg* 1992; 75: 880-4.
5. Esko J. Nuotto, MD, PhD, Kari T. Korttila, MD, PhD, J. Lance Lichtore MD, Pontus L. Ostman, MD, and Gita Rupeni, MD. Sedation and Recovery of Psychomotor Function After Intravenous Administration of Various Doses of Midazolam and Diazepam. *Anesth Analg* 1992; 74: 265-71.
6. I. Kissin, MD, PhD, H. R. Vinik, MD, R. Castillo, MD, and E. N. Bradley, Jr, PhD. Alfentanil Potentiates Midazolam-Induce Unconsciousness in Subanalgesic Doses. *Anesth Analg*. 1990; 71: 65-9.
7. H. C. Rettig, MD, P. de Haan, MD, W. W. A. Zuurmond, MD, PhD, L. V. Leeuwen, MD, Department of Anaesthesia. Academical Medical Center Meibergdreef 9, 1105 AZ. Amsterdam. The Netherlands. Effects of Hypnotics on Sleep and Psychomotor Performance A Double - Blind Randomised Study of Lormetazepam, Midazolam and Zopiclone. *Anaesthesia*, 1990. Vol. 45, Pages 1079-1082.
8. Michael G. Lee. FRCP. Wadia Hanna, FFARCSI. Hyancith. Sedación para la endoscopia gastrointestinal superior: un estudio comparativo de Midazolam y Diasepam. *Gastrointestinal Endoscopy*. Vol. 35, No. 2, 1989.

9. Robert M. X. Spear, M. D. Myron Yester, MD. Ivor D. Berkowitz, M. B. Ch. Lynne G. Maxwell, MD. Karen S. M. D. Robert Nacleiro, M. D. Teri A. Manolio, MD. David G. Preinducción of Anesthesia in Children With Rectally Administered Minazolam. *Anesthesiology* 74: 670-74, 1991.
10. T. G. Short, D. C. Galletly and JL. Plummer. Hypnotic and Anaesthetic Action of Thiopentone and Midazolam alone and in combination. *British Journal of anaesthesia* 1991; 66: 13-19.
11. M. L. Pepperman. Double - Blind study of the reversal of Midazolam - Induced Sedation in the intensive care unit with Flumazenil (Ro 15-1778): Effect on Weaning from Ventilation. *Anaesth Intens Care* 1990, 18, 38-44.
12. B. J. Anderson, H. Exrchos. K. Lee and T. C. K. Browns. Oral Premedication in Childre: A Comparison of Chloral Hydrate, Diasepam, Alprazolam, Midazolam, and Placebo for Day Surgery. *Anaesth Intens Care* 1990; 185-193.
13. Imad H. Abdul - Rasool, MD, PH. D. Daniel H. Sears, M. D. Ronald L. Katz, M. D. The effect of a second dose of Succinylcholine on cardiac rate and Rhythm Following Induction of anesthesia with Etomidate or Midazolam. *Anesthesiology* 67: 795-797, 1993.
14. J. Lance Lichtor, MD, James Zacny, PhD, Kari Korttila, MD, PhD; Jeefrey L. Apfelbaum, MD, Bratford S. Lane , Ba, Gita Rupani, MD, Ronald A. Thisted, PhD, and Cathleen Dohrn, MA. Alcohol after Midazolam Sedation: does it really matter? *Amesth Analg* 1991; 72: 661-6.
15. L. Knudsen, G. E. Cold. H. O. Holdgard. U. T. Johansen amd S. Jensen. The effects of Midazolam on Cerebral blood flow and oxygen consumption. *Anaesthesia*. 1990 Vol. 45; 1016-19.
16. Odd Ravlo, MD, Peder Carl, MD, Michael E. Crawford, MD, Vagnbach, MD, Birgit Ohrt Mikelsen, and Hans Kirkegaard Nielsen, MD. A Randomized comparison between Midazolam and Thiopental for elective cesarean section *Anesthesia*; II. Neonates. *Anesth Analg* 1991; 68: 234-7.
17. Ramsay Mae, et al. *British Medical Journal* 1974; 2: 156.