

11202
25
24



Universidad Nacional Autónoma de México

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

FALLA DE ORIGEN

ESTUDIO COMPARATIVO DE DOS TECNICAS DE
ANESTESIA ENDOVENOSA TOTAL
EN CIRUGIA GINECOLOGICA;
MIDAZOLAM-FENTANIL V.S. PROPOFOL-FENTANIL



T E S I S

no tal de especialidades QUE PARA OBTENER EL TITULO DE

DIVISION DE EDUCACION
E INVESTIGACION MEDICA

ESPECIALISTA EN ANESTESIOLOGIA

P R E S E N T A

DR. RICARDO ARIEL GARCIA CORTES

MEXICO, D. F. FEBRERO 1995

*Ve. Bo.
Luzcastro*





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.

TESIS SIN PAGINACION

COMPLETA LA INFORMACION

CON SINCERO AFECTO, AGRADECIMIENTO Y RESPETO A
TODOS MIS MAESTROS; ESPECIALMENTE A LOS
DOCTORES RAFAEL CRUZ RODRÍGUEZ Y JUAN JOSÉ
DOSTA HERRERA, POR MOTIVARME Y COMPARTIR
CONMIGO SUS EXPERIENCIAS.

A MIS PACIENTES.

AGRADEZCO A DIOS.

A MARISELA POR SU APOYO, CONFIANZA Y PACIENCIA.

A RICARDO JOSÉ Y ANDREA PORQUE LA FALTA DE TIEMPO Y LA DISTANCIA BIEN VALIERON LA PENA.

A LA MEMORIA DE MI PADRE POR SU EJEMPLO Y SU TOQUE DE DISTINCIÓN CARACTERÍSTICO.

A MI MADRE POR EL APOYO INCONDICIONAL QUE DESDE SIEMPRE ME HA BRINDADO CON LO CUAL HE PODIDO LOGRAR UNA MÁS DE MIS METAS.

A ALEJANDRO, ESPERANDO SE MOTIVE PARA SUPERARSE
CADA VEZ MÁS.

A MI TÍA ERNESTINA, YA QUE CON NADA PUEDO PAGAR
TODO LO QUE HA HECHO POR MÍ.

A ROBERTO, MIMI, LUCY Y A TODAS LAS PERSONAS QUE
DESINTERESADAMENTE HAN PARTICIPADO PARA BIEN EN
MI FORMACIÓN.

ESTUDIO COMPARATIVO DE DOS TÉCNICAS DE ANESTESIA
ENDOVENOSA TOTAL EN CIRUGIA GINECOLOGICA:MIDAZOLAM-
FENTANIL V.S. PROPOFOL-FENTANIL.

DR. RICARDO ARIEL GARCÍA CORTÉS +
DR. RAFAEL CRUZ RODRÍGUEZ ++
DRA. ESTHER SOLIS LUNA +++
DR. JUAN JOSÉ DOSTA HERRERA ++++

HOSPITAL DE GINECO-OBSTETRICIA No. 3 CENTRO MEDICO
NACIONAL "LA RAZA"

MÉDICO RESIDENTE DE 3o. AÑO DE ANESTESIOLOGÍA +
MÉDICO ANESTESIÓLOGO ADSCRITO AL HOSPITAL DE
GINECO-OBSTETRICIA DEL CENTRO MÉDICO NACIONAL
"LA RAZA". ++

JEFE DEL DEPARTAMENTO DE ANESTESIOLOGÍA DEL
HOSPITAL DE GINECO-OBSTETRICIA DEL CENTRO
MÉDICO NACIONAL "LA RAZA". +++

PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ANESTESIOLOGÍA
Y MÉDICO ADSCRITO AL HOSPITAL DE ESPE-
CIALIDADES DEL CENTRO MÉDICO NACIONAL "LA
RAZA". ++++

**ESTUDIO COMPARATIVO DE DOS TÉCNICAS DE ANESTESIA
ENDOVENOSA TOTAL EN CIRUGÍA GINECOLÓGICA:
MIDAZOLAM-FENTANIL V.S. PROPOFOL-FENTANIL.**

INTRODUCCIÓN

La anestesia endovenosa total (AET) implica que todos los componentes de la anestesia general se aplican por vía endovenosa: la inconsciencia y amnesia se obtienen con drogas hipnóticas-sedantes; la analgesia y la disminución o abolición de la respuesta refleja al estímulo quirúrgico se producen con drogas analgésicas; y la relajación muscular, cuando se requiere, se proporciona con relajantes musculares no despolarizantes. La AET ofrece algunas ventajas cuando se le compara con la anestesia inhalatoria tradicional, una de ellas es que los componentes de la AET se pueden ajustar en forma independiente de acuerdo a las necesidades particulares de cada uno de ellos durante la cirugía, de tal modo que es posible controlar de manera más precisa y flexible las respuestas somática y autónoma a grados variables de estímulo quirúrgico.

En la opinión de muchos autores la mejor combinación de drogas disponible hasta la fecha para uso en AET con una recuperación rápida del paciente al final de la cirugía es propofol-alfentanil, y un relajante muscular (1). Sin embargo, se han utilizado mezclas de propofol-fentanil para inducción y mantenimiento de la anestesia con resultados satisfactorios, en diversos tipos de procedimientos quirúrgicos (2,3). El propofol está considerado como uno de los agentes intravenosos nuevos. Farmacocinéticamente, el propofol es un fármaco hipnótico que reúne el mejor perfil para administración en infusión continua (4). De los

disponibles, el propofol es el hipnótico endovenoso que tiene el aclaramiento más rápido o mayor y la vida media de eliminación más corta, lo que propicia una recuperación rápida del paciente aún después de procedimientos de larga duración (4,5,6). El propofol causa depresión cardiovascular, siendo ésta su desventaja principal (7). Causa hipotensión arterial sin aumento compensatorio en la frecuencia cardíaca. Tiene además un efecto vagotónico, como el del fentanil, que implica disminución de la frecuencia cardíaca por bloqueo auriculoventricular Mobitz tipo I que puede ser corregido con éxito con la aplicación de atropina (7,8).

El midazolam fue sintetizado en el año de 1976 por Fryer y Walser, y su uso clínico se inició en 1978 (9). Es una imidazobenzodiazepina hidrosoluble que tiene múltiples usos en la práctica anestésica. Se puede administrar por vía intramuscular o endovenosa con poco riesgo de irritación local, y es altamente liposoluble a pH fisiológico (9,10,11,12,13). El midazolam tiene efectos ansiolítico, hipnótico, anticonvulsivo y relajante muscular central, y como otras benzodiazepinas produce amnesia anterógrada (4,9,14). El midazolam es un depresor respiratorio; produce disminución del volumen corriente y un aumento compensador de la frecuencia respiratoria que puede abolirse cuando se administra en combinación con un opiáceo (9). La depresión cardiovascular que produce el midazolam está relacionada con la dosis, y no significa más que una hipotensión arterial leve con poco cambio en la frecuencia cardíaca. La curva dosis respuesta casi vertical de la droga, en relación a las otras benzodiazepinas, y su farmacocinética sugieren que el midazolam puede ser útil para usarse en infusión continua: mejor que otras benzodiazepinas, pero no tan buena como el propofol (3). Excepción hecha de la depresión cardiorespiratoria, el

midazolam no causa efectos colaterales importantes en la inducción o recuperación, excepto que la recuperación se puede prolongar y que la amnesia persiste después de que los pacientes parecen estar despiertos (11,12,15,16). A pesar de esto, el midazolam se ha usado con seguridad en infusión en procedimientos quirúrgicos largos en los que no es importante una recuperación rápida. La disponibilidad actual de un antagonista específico de las benzodiazepinas hace posible despertar más rápidamente a los pacientes que reciben infusiones de midazolam. El flumazenil, que compete con las benzodiazepinas en su sitio receptor, puede antagonizar todos los efectos de las mismas, a saber: sedación, amnesia, hipnosis y depresión respiratoria (5,9,11,13,14,16,17,18).

Hoy sabemos que, en algunas situaciones, la AET puede ser claramente preferible a la anestesia por inhalación. Estudios previos han demostrado la utilidad de la AET con propofol como agente hipnótico mezclado con opiáceos en cirugía ginecológica (1,4,8).

OBJETIVO

Comparar los resultados generales que se pueden obtener utilizando dos mezclas distintas de drogas endovenosas (propofol-fentanil v.s. midazolam-fentanil) para anestesia general en cirugía ginecológica.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se estudiaron cuarenta pacientes del sexo femenino con edades comprendidas entre 15 y 60 años, clasificadas con estado físico I ó 2 de la A.S.A., y programadas para cirugía ginecológica electiva. No se incluyeron en este estudio pacientes con enfermedad hepática, renal, neurológica o con alguna otra enfermedad sistémica severa. Asimismo, no se incluyeron pacientes embarazadas, con peso corporal mayor o menor al 20 % del ideal, o que hubiesen recibido benzodiazepinas, sedantes, analgésicos narcóticos o cualquier fármaco psicotrópico en los seis meses previos al estudio. Una vez que se obtuvo el consentimiento informado de todas las pacientes, éstas fueron asignadas al azar a uno de los dos grupos de estudio, a saber: al grupo I para recibir propofol-fentanil; o al grupo II para recibir midazolam-fentanil.

Ninguna de las pacientes recibió medicación preanestésica. A todas las pacientes se les instaló una venoclisis con catéter calibre 16, al cual se conectó un sistema de infusión controlada para la administración de las drogas. Se monitoreó en forma continua el electrocardiograma en derivación D II. Las cifras de presión arterial se determinaron mediante esfigmomanometría estándar. Se instaló asimismo un estetoscopio precordial o esofágico. Los valores de presión arterial y frecuencia cardíaca se registraron: 1) antes de la inducción (valores control); 2) durante la inducción; 3) inmediatamente después de la intubación; 4) durante la infusión de mantenimiento (cada 5 minutos) y; 5) en recuperación. Previa aplicación de 10 mcg/Kg de atropina I.V. y la aplicación de 5 mcg/Kg de fentanil I.V. como narcosis basal, las pacientes fueron oxigenadas y recibieron 100 mcg/Kg de vecuronio para relajación inicial e intubación

endotraqueal. Para la inducción, las pacientes del grupo I recibieron propofol 2 mg/Kg, y las del grupo II recibieron midazolam 300 mcg/Kg. Todas las pacientes se intubaron con sonda orotraqueal con globo de baja presión, y se ventilaron mecánicamente con oxígeno al 100 %. Para el mantenimiento las pacientes del grupo I recibieron una infusión de propofol a tasas que variaron entre 8 y 12 mg/Kg/hr., según el requerimiento individual; y las pacientes del grupo II recibieron midazolam en infusión a tasa de 175 mcg/Kg/hr. A todas las pacientes, de ambos grupos, se les administraron bolos adicionales de fentanil de 1-2 mcg/Kg según sus requerimientos de analgesia. La relajación se mantuvo con dosis adicionales de vecuronio en todos los casos menores al 50 % de la dosis inicial y de acuerdo a los requerimientos de relajación. Las infusiones de propofol y midazolam se suspendieron 10 y 15 minutos respectivamente, antes de que finalizara la cirugía. Al término del procedimiento anestésico quirúrgico se antagonizó el bloqueo neuromuscular mediante el uso de neostigmina, previa administración de atropina, en las pacientes que así lo ameritaron y de acuerdo con la respuesta a la estimulación. En los casos en que se detectó narcosis residual profunda se administraron bolos de 40 mcg de naloxona hasta obtener automatismo respiratorio con una frecuencia mínima de 18 por minuto. A las pacientes del grupo II que no despertaron después de 25 minutos de suspender la infusión de midazolam se les administró flumazenil en bolos de 200 mcg inicial por vía endovenosa seguidos de 100 mcg a intervalos de 1 minuto hasta la recuperación del estado de conciencia.

Para evaluar la recuperación medimos el tiempo transcurrido entre el momento en que se suspendió la infusión y los siguientes eventos: a) recuperación del reflejo palpebral; b) apertura de los ojos a una orden

verbal;c)extubación con automatismo respiratorio,reflejos presentes y obedeciendo órdenes sencillas;y d)recuperación del estado de alerta y orientación.En la visita postanestésica se solicitó a las pacientes el relato de sus últimos recuerdos previos a la inducción y de los primeros después de la cirugía,en busca de sensaciones o experiencias desagradables o no placenteras.Asimismo,pedimos a las pacientes que nos expresaran si aceptarían que se empleara la misma técnica anestésica en ellas en el caso supuesto de requerirlo en el futuro.Se hizo un interrogatorio intencionado y el registro correspondiente de todo evento relacionado con efectos colaterales o indeseables de alguno de los fármacos empleados haciendo especial énfasis en la presencia de:náusea,vómito,dolor,sensación de malestar,tranquilidad o placer.

Para el análisis estadístico de los resultados se utilizó la media aritmética y la prueba de t de Student.

RESULTADOS

La distribución al azar de las pacientes en los grupos control (grupo I) y experimental (grupo II) no mostró diferencias significativas en cuanto a edad, peso y talla (gráficas 1,2,3). La duración del tiempo quirúrgico (gráfica 4) y el tiempo de infusión (gráfica 5) no mostró diferencias significativas, a pesar de que en el tiempo anestésico (gráfica 6) se observó una diferencia significativa de $p < 0.001$ en favor del grupo control (grupo I \bar{X} 138 minutos; grupo II \bar{X} 161.7 minutos).

La presión arterial media y la frecuencia cardíaca no mostraron cambios significativos durante todo el estudio (gráficas 7,8 y 9).

La dosis media del grupo control fue de 1059 mg de propofol, mientras que la del grupo experimental fue de 36.6 mg de midazolam.

En el grupo de midazolam se revirtieron con flumazenil 19 de las 20 pacientes con dosis que abarcaron de 0.2 a 1 mg (\bar{X} 300 mcg). En el grupo I se antagonizó con naloxona el efecto del narcótico en una paciente, comparado con siete pacientes del grupo II. El antagonismo del relajante muscular fue necesario en cuatro pacientes del grupo I, comparado con siete pacientes del grupo II.

La calificación de Aldrete en ambos grupos no presentó diferencias significativas al pasar a la sala de recuperación (gráfica 10).

Siete pacientes del grupo I refirieron dolor discreto al

emerger comparadas con dos pacientes del grupo II.

Una paciente de cada grupo presentó náuseas en la emersión.

Dos pacientes del grupo midazolam presentaron diaforesis durante el transanestésico.

Las cuarenta pacientes aceptarían nuevamente la misma técnica anestésica y ninguna reportó sensación desagradable.

La calidad de la anestesia fue adecuada en el 100 % de los casos.

DISCUSIÓN

Nuestro estudio nos proporciona datos ya mencionados en otros trabajos sobre la preferencia de propofol cuando es requerida una recuperación rápida, ya que ésta es una de sus principales ventajas para anestesia general endovenosa (1,3). En la calificación de Aldrete no hubo diferencias significativas en ninguno de los grupos antes de pasar a recuperación; sin embargo, 19 de las 20 pacientes del grupo II fueron antagonizadas con flumazenil. Asimismo, una de las principales desventajas del midazolam además de la somnolencia postoperatoria, es el uso de mayores requerimientos de naloxona para superar la depresión respiratoria secundaria al uso de fentanil (11); dato que también fue encontrado en nuestro estudio.

Existe controversia respecto a que con el uso de midazolam no es necesario modificar las dosis requeridas de relajante muscular (9); o si es posible que el efecto del bloqueo neuromuscular se potencialice con éste y las dosis del relajante sean reducidas (12). Nosotros observamos que el antagonismo del vecuronio fue mayor en el grupo de midazolam.

La presión arterial media y la frecuencia cardíaca no mostraron cambios significativos en ninguno de los dos grupos, a pesar de que existe controversia sobre el uso de propofol por sus efectos directos sobre el sistema cardiovascular (5,10). En cuanto al grupo experimental, la reducción en la presión arterial media y el incremento en la frecuencia cardíaca no fueron marcados como se menciona en otros estudios (9); sin embargo, sería interesante realizar investigaciones al respecto en pacientes con estado físico de acuerdo a la A.S.A. 3 y 4.

En nuestro estudio, la diferencia observada en el tiempo anestésico a favor del grupo control, no tuvo relación con la técnica anestésica empleada, ya que esto fue debido a tiempo perdido no relacionado con la anestesia.

A pesar de que el midazolam no está considerado como analgésico potente (9), nosotros observamos que un número menor de pacientes de este grupo refirieron dolor discreto postoperatorio, comparado con el grupo de propofol.

Dentro de los efectos colaterales del midazolam, nosotros no hemos encontrado reportes sobre diaforesis; sin embargo, en dos pacientes del grupo II se observó ésta durante el transanestésico, siendo una de estas pacientes la que no requirió de antagonismo con flumazenil; por lo que sería conveniente más estudios al respecto.

La ventaja de contar con un antagonista específico de las benzodiazepinas, permite una gran flexibilidad en el uso de una técnica de anestesia total endovenosa con midazolam (3,11,13,16,18); sin embargo, son necesarios más estudios debido a la importancia del futuro desarrollo de la anestesia (11).

CONCLUSIONES

La calidad de la anestesia total endovenosa usando propofol-fentanil y midazolam-fentanil es adecuada en ambos grupos. Debemos tener estas técnicas presentes como una opción a seguir siempre y cuando esto redunde en beneficio del paciente. Asimismo, no debemos olvidar que la reducción de la contaminación en el quirófano es de suma importancia para todo el equipo quirúrgico.

RESUMEN

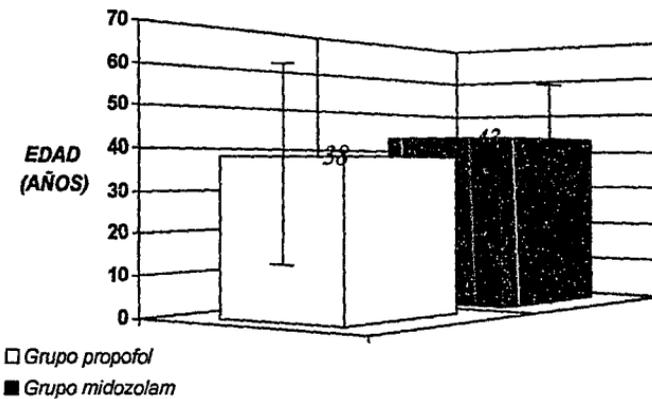
El objetivo de este estudio fue valorar la calidad de la anestesia proporcionada con midazolam-fentanil comparada con la proporcionada con propofol-fentanil. Se estudiaron cuarenta pacientes programadas para cirugía ginecológica electiva con estado físico de acuerdo a la A.S.A. 1 y 2, fueron colocadas aleatoriamente divididas en dos grupos de veinte pacientes cada uno; el grupo I recibió una infusión de propofol y el grupo II una infusión de midazolam; en ambos grupos se utilizó vecuronio como relajante muscular. No hubo diferencias significativas en cuanto al parámetro hemodinámico; asimismo, la calificación de Aldrete no presentó diferencia significativa en ambos grupos al pasar a recuperación, previo antagonismo con flumazenil en diecinueve de las veinte pacientes del grupo de midazolam. La calidad de la anestesia fue adecuada en el 100 % de las pacientes.

SUMMARY

The aim of this study was to evaluate the quality of the anesthesia supplied with midazolam-fentanyl compared to the supplied with propofol-fentanyl. 40 patients programmed for elective gynecological surgery with physical status according to the A.S.A. 1 and 2, they were randomly allocated in two groups of 20 patients each one; the group I received an infusion of propofol and the group II an infusion of midazolam; in both groups it was utilized vecuronio as muscular relaxant. There was not significant differences as for the haemodynamic parameter; also, the qualification of Aldrete didn't introduce significant difference in both groups upon passing to recuperation, previous antagonism with flumazenil in 19 of the 20 patients from the group of midazolam. The quality of the anesthesia was adequate in the 100 % of the patients.

POBLACIÓN DEMOGRÁFICA

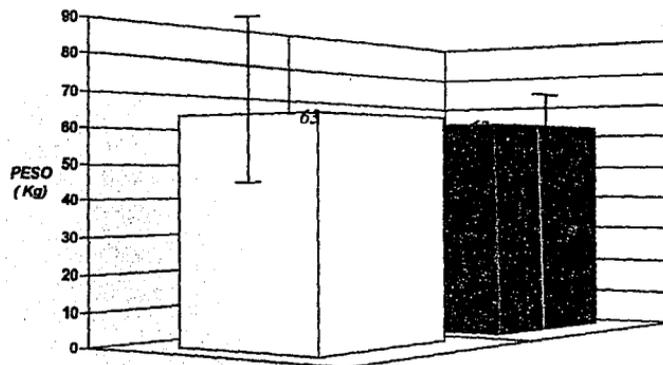
EDAD



Gráfica 1

POBLACIÓN DEMOGRÁFICA

PESO



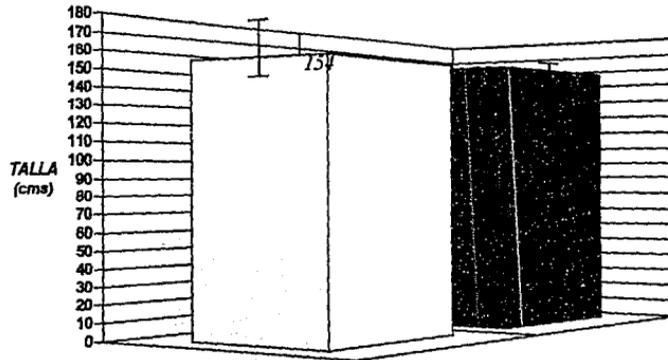
□ Grupo propofol

■ Grupo midazolam

Gráfica 2

POBLACIÓN DEMOGRÁFICA

TALLA

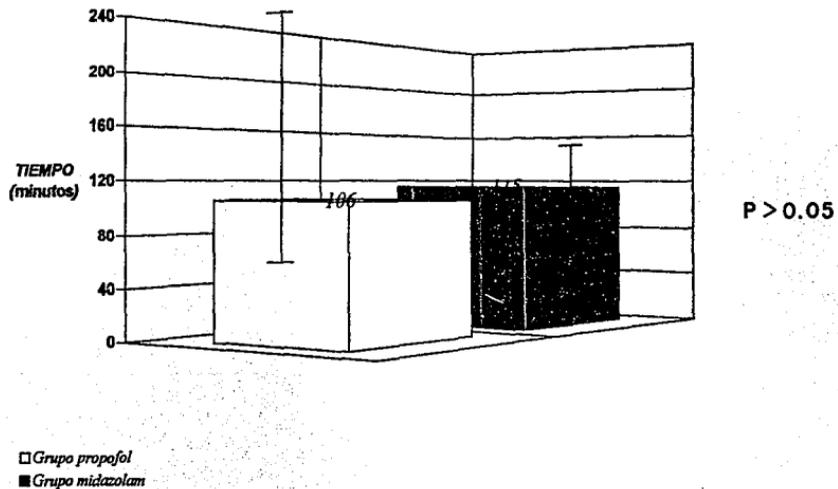


- Grupo propofol
- Grupo midazolam

Gráfica 3

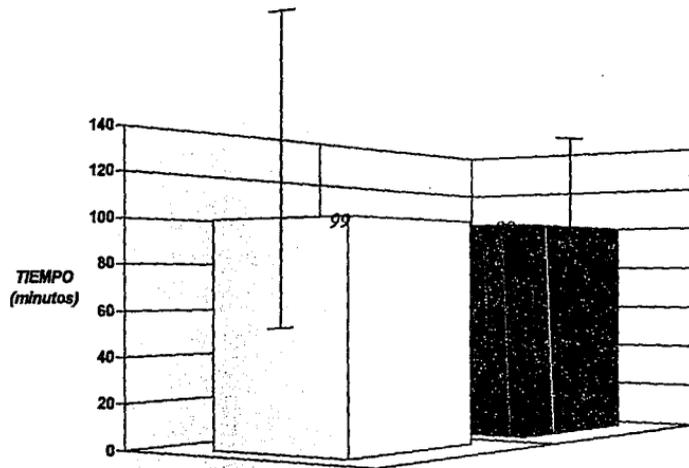
ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

TIEMPO QUIRÚRGICO



Gráfica 4

TIEMPO DE INFUSIÓN

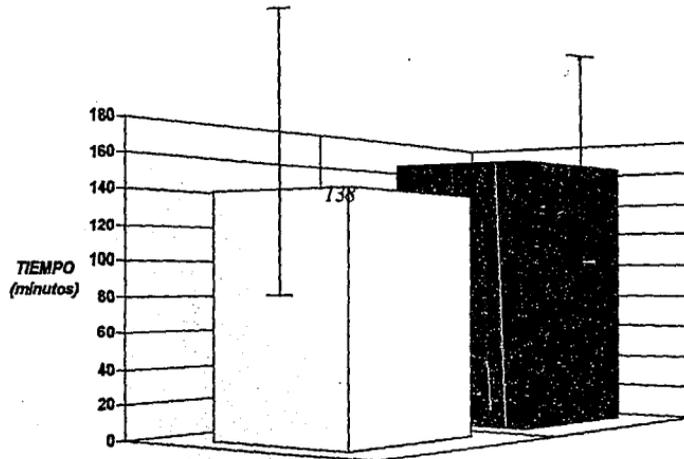


NS

□ Grupo propofol
■ Grupo midazolam

Gráfica 5

TIEMPO ANESTÉSICO

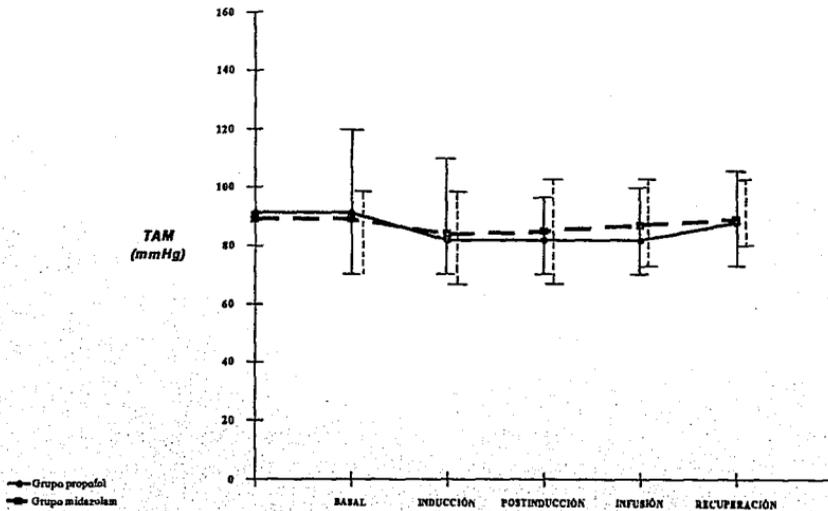


□ Grupo propofol
■ Grupo midazolam

Gráfica 6

PARÁMETRO HEMODINÁMICO

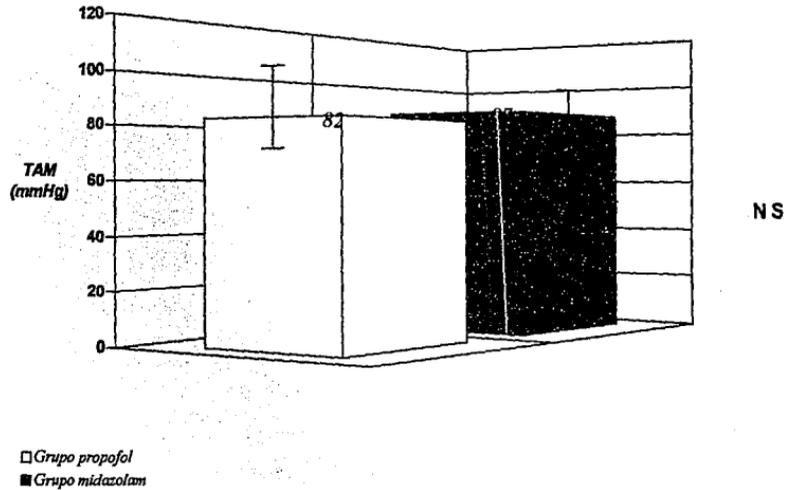
(TAM)



SD

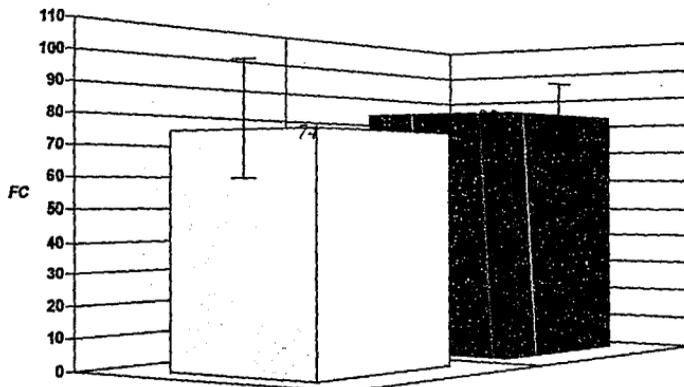
Gráfica 7

TAM INFUSIÓN



Gráfica 8

FC INFUSIÓN

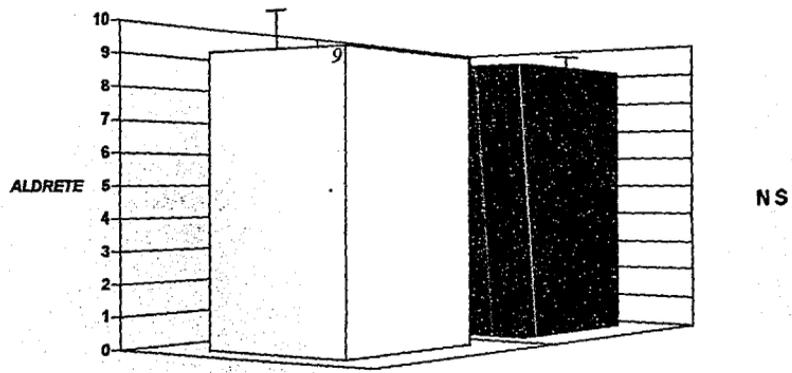


$P > 0.05$

□ Grupo propofol
■ Grupo midazolam

Gráfica 9

ALDRETE



□ Grupo propofol
■ Grupo midazolam

Gráfica 10

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Jenstrup et al.Total I.V. Anaesthesia with propofol-alfentanil or propofol-fentanyl.British Journal of Anaesthesia.1990;64:717-722.
- 2.- Shafer A.,Doze V.A.,Shafer S.L.,White P.F.Pharmacokinetics and pharmacodynamics of propofol infusions-during general anesthesia.Anesthesiology 1988;69:348-56.
- 3.- Ravussin P.,Tempelhoff R.,Modica P.A.,Bayer M.M.Propofol vs thiopental-Isotrurane for neurosurgical anesthesia:Comparison of hemodynamics,CSF pressure,-- and recovery.Journal of Neurosurgical Anesthesiology:1991;3:No.2:85-95.
- 4.- Fragen J et al.Disoprofol (ICI 35868) for total intravenous anesthesia.Acta Anaesthesiol Scand 27:113-116,1983.
- 5.- Steib A.,Freys G.,Jochum D.,Ravanello J.,Schaal J.C.,Orteni J.C.Recovery from total intravenous anaesthesia. Propofol versus midazolam-flumazenil.Acta Anaesthesiol Scand 1990;34:632-635.
- 6.- Polster M.R.,Gray P.A.,O'Sullivan G.,McCarthy R.A.,Park G.R.Comparison of the sedative and amnesic effects of midazolam and propofol.British Journal of Anaesthesia 1993;70:612-616.
- 7.- Aun CST,Sung R.Y.T.,O'meara M.E.,Short T.G.,Oh T.E.- Cardiovascular effects of I.V. induction in children :comparison between propofol and thiopentone.British Journal of Anaesthesia 1993;70:647-653.
- 8.- Scheepstra L. et al.Propofol for induction and maintenance of anaesthesia:comparison between younger -- and older patients.British Journal of Anaesthesia.-- 1989;62:54-60.
- 9.- Reves J.G.,Fragen R.J.,Vinik H.R.,Greenblatt D.J.Midazolam:Pharmacology and uses.Anesthesiology 1985;62 :310-324.
- 10.- Driessen J.J.,Dirksen M.S.C.,Rutten J.M.J.,Santman F.,Egmond J.,Vree T.B.Continuous infusion of midazolam during anaesthesia and postoperative sedation - after maxillofacial surgery.Acta Anaesthesiol Scand 1989;33:116-121.

- 11.- Nilsson A.,Persson M.P.Total intravenous anaesthesia -is there a future for midazolam?Acta Anaesthesiol Scand 1988:32,Supplementum 87:6-10.
- 12.- Nilsson A.,Tamsen A.,Persson P.Midazolam-fentanyl -anesthesia for major surgery.Plasma levels of midazolam during prolonged total intravenous anesthesia .Acta Anaesthesiol Scand 1986:30:66-69.
- 13.- Reder J.C.,Hole A.,Arnulf V.,Grynne H.Total intravenous anaesthesia with midazolam and flumazenil in outpatient clinics.Acta Anaesthesiol Scand 1987:31: 634-644.
- 14.- McKay A.C.,Mckinney M.S.,Clarke R.S.J.Effect of flumazenil on midazolam-induced amnesia.British Journal of Anaesthesia 1990:65:190-196.
- 15.- Nilsson A.,Persson M.P.,Hartving P.,Wide L.Effect - of total intravenous anaesthesia with midazolam/al-fentanil on the adrenocortical and Hyperglycaemic - response to abdominal surgery.Acta Anaesthesiol -- Scand 1988:32:379-382.
- 16.- Klausen N.O.,Juhl O.,Sorensen J.,Ferguson A.H.,Neumann P.B.Flumazenil in total intravenous anaesthesia using midazolam and fentanyl.Acta Anaesthesiol-Scand 1988:32:409-412.
- 17.- Hodmann-La Roche AG,Grenzach-Wyhlen.Opioids in a---naesthesia.Acta Anaesthesiol Scand 1988:32 Supple--mentum 87:33-37.
- 18.- Lauven P.M.,Schwilden H.,Greenblatt D.J.The effects of a benzodiazepine antagonist Ro 15-1788 in the -- presence of stable concentrations of midazolam.Aneesthesiology 1985:63:61-64.