

11202
41



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA
HOSPITAL CENTRAL SUR DE ALTA ESPECIALIDAD
PEMEX PICACHO

**ESTUDIO COMPARATIVO ENTRE MIDAZOLAM Y
DIAZEPAM. CAMBIOS HEMODINAMICOS EN LA
MEDICACION PREANESTESICA EN CIRUGIA
CARDIOVASCULAR**

**TESIS DE POSGRADO
QUE PARA OBTENER LA ESPECIALIDAD EN
ANESTESIOLOGIA
PRESENTA:
DRA. PAULA IVETTE FUENTES CASTRO**

274724

DIRECTOR DE TESIS:
DR. JOSE LUIS MARTINEZ GOMEZ
DR. JOSE LUIS REYNADA TORRES



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 esta 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.

DEDICATORIA:

Agradezco profundamente a mis maestros, los cuales me enseñaron a tomar el camino correcto, a esquivar y afrontar obstáculos.

A los cuales siempre tendré en memoria, y forman parte de mi ser actual, y perduraran por siempre en mi vida profesional y personal.

Muchas Gracias.

Con mucho afecto a mis directores de Tesis:

Dr. José Luis Martínez G.

Dr. José Luis Reynada T.

A mis padres, hermanos y sobrinos que siempre han estado junto a mí.

A Rodrigo por ser mi complemento eterno. ♣

Gracias.

INDICE

Antecedentes	1
Diazepam	3
Midazolam	8
Planteamiento del Problema	12
Objetivo	12
Hipótesis	12
Metodología	12
Diseño de la Investigación	12
Población Objetivo	12
Criterios de Inclusión	13
Criterios de Exclusión	13
Definición de Variables	13
Técnicas y Procedimientos	14
Recursos	15
Aspectos Éticos	15
Cronograma de Actividades	15
Análisis de Resultados	16
Discusión	18
Conclusiones	21
Gráficas y Tablas	22
Anexo I	34
Bibliografía	35

Antecedentes:

El anestesiólogo enfrenta una gran responsabilidad, ya que su interacción con el paciente inicia con la visita preoperatoria y se extiende el tiempo necesario para la recuperación completa de los efectos y procedimientos anestésicos, incluyendo aquellos procedimientos que pudiesen relacionarse a la anestesia, monitorización, y terapia intra operatoria de soporte vital. ^(1,2)

Para obtener un plan anestésico efectivo y seguro del paciente en el periodo peri operatorio, este debe planearse en base a un buen entendimiento por parte del paciente y su enfermedad, la cirugía a realizar y su relación con el cirujano, así como los procedimientos anestésicos e interacción medicamentosa, el personal y facilidades pre, trans y postoperatorios. ⁽¹⁾

Con el fin de reducir costos y disminuir el tiempo de estancia hospitalaria en la unidad de cuidados intensivos, el anestesiólogo se ve obligado a idear una estrategia o plan anestésico que no solo contemple los requerimientos de la anestesia general (inconciencia, supresión de reflejos somáticos y autonómicos) durante la estimulación intra operatoria nociva sino que proporcione una rápida recuperación de la conciencia y la ventilación espontánea postoperatoria. En el caso en los cuales el paciente se denomina "no complicado" el objetivo principal es lograr una extubación temprana una vez se estabilice en la unidad de terapia intensiva, usualmente 2-4 hrs. posterior a realizada la cirugía. ⁽¹⁾

El Anestesiólogo cardiovascular utiliza fármacos que actúan a nivel de Sistema Nervioso Central, para disminuir la ansiedad, producir amnesia, minimizar el dolor ante la canulación de venas periféricas preoperatoriamente, sin producir depresión miocárdica o problemas respiratorios que pongan en peligro la vida. Estos objetivos no son diferentes a los que se aplican ante cualquier cirugía o paciente, pero la elección de las drogas, especialmente las dosis prescritas se ven afectadas ante el paciente con enfermedad cardíaca, la coexistencia de otras enfermedades como neumopatías, terapia crónica de medicamentos, y el plan anestésico deseado. ⁽¹⁾

Las benzodiacepinas han sido utilizados extensamente para la medicación preanestésica, y desde el desarrollo de agentes de más corta duración y menos efectos colaterales, su utilidad ha sido mayor.^(3,4)

Estas drogas no son analgésicas y en rara ocasión causan náuseas ó vómito.⁽⁶⁾

El uso de benzodiacepinas a dosis hipnóticas no presentan efecto a nivel respiratorio en sujetos normales.⁽⁴⁾ A dosis mayores, tales como medicación preanestésica ó procedimientos endoscópicos, las benzodiacepinas deprimen levemente la ventilación pulmonar causando acidosis respiratoria como resultado de hipoxia más que por hipercapnia,^(10,11) estos efectos se ven más pronunciados en pacientes con Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica, por lo cual puede ocurrir hipoxia alveolar y/o narcosis por retención de dióxido de carbono.

Estas drogas pueden ocasionar apnea durante la anestesia ó cuando se administran con opioides y aquellos pacientes con dosis excesivas de benzodiacepinas requieren ventilación asistida, así como aquellos que además ingieran drogas depresoras del SNC como lo es el alcohol.^(2,5,6,7)

Los efectos cardiovasculares son menores en pacientes sanos, excepto por dosis excesivas, a dosis preanestésicas disminuyen la tensión arterial y la frecuencia cardiaca.⁽⁵⁾

Dentro de las benzodiacepinas de uso más común, ya sea vía oral, intramuscular ó intravenosa, tenemos al midazolam, diazepam, flunitrazepam y lorazepam, sin embargo nos enfocaremos a los dos primeros como principales tópicos del presente estudio.

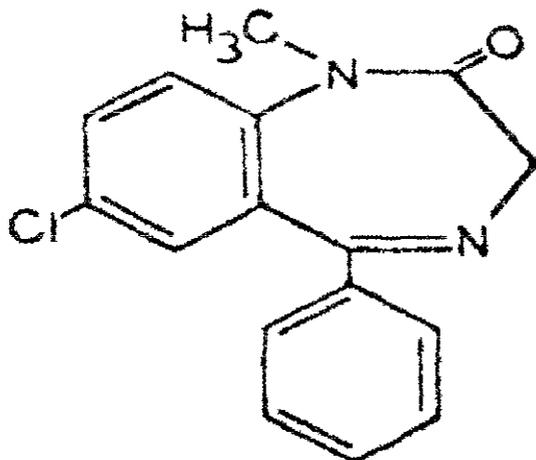
DIAZEPAM

El diazepam fue sintetizado en 1959 y lanzado al mercado en 1963, rápidamente se convirtió en una de las drogas más utilizadas en los Estados Unidos de América. ^(4,6)

Fue Sternback quién desarrolla el clordiazepóxido, el diazepam prototipo de las benzodiazepinas se encuentra ligada al clordiazepóxido.

Su fórmula química:

DIAZEPAM



El Oxacepam y el N-desmetildiazepam son producto del catabolismo del diazepam que resulta de su desmetilación e hidroxilación. ^(8,9)

El diazepam es un compuesto cristalino, incoloro, insoluble en agua, pero muy liposoluble. Comercialmente se encuentra en ampollitas de 10mg/2ml. En un vehículo acuoso que incluye solventes orgánicos, principalmente, consistentes en propilenglicol (40%), alcohol etílico

(10%) como solventes, benzoato de sodio y ácido benzoico como amortiguadores y alcohol bencílico (15%) como conservador. Esta combinación produce una solución ligeramente viscosa. ⁽⁹⁾

El diazepam es una base débil con una pKa de 3.3, el pH de la solución inyectable, es de 6.4 a 6.9. Aunque en ocasiones ocurre una turbidez pasajera cuando el diazepam se diluye con agua ó solución salina, no afecta al parecer su potencia. ^(7,9)

El diazepam no debe combinarse con otros fármacos. Mattila preparó una emulsión de diazepam en aceite de frijos de soya para reducir la flebitis ya que su aplicación IV es muy dolorosa. ^(6,9)

La acción del diazepam consiste en una reducción, dependiente de la dosis, de la actividad del SNC con disminución de la ansiedad y efecto calmante, se acompaña de sedación, hipnosis, relajación muscular y efecto anticonvulsivo.

Los sitios específicos de acción a nivel cerebral son el sistema límbico y la amígdala, ésta última es un área de relevo para la expresión de emociones. También se involucra el cerebro medio, hipocampo y corteza cerebral, en éstas regiones se han demostrado sitios de unión de afinidad localizadas adyacentes a los receptores ácido gamma aminobutíricos (GABA). ⁽⁹⁾

El diazepam puede utilizarse para efectos hipnóticos, sedantes a dosis de 10 mg, puede administrarse por vía oral una hora antes de la anestesia ó vía intravenosa 5 a 10 minutos en sala preoperatoria. Una ventaja del fármaco a pesar de sus propiedades sobre todo para uso prequirúrgico es la amnesia anterógrada. ^(4,6)

Cuando es utilizado vía intramuscular a dosis de 20 a 30 mg. produce sueño ligero, pero su efecto es impredecible ya que su absorción es variable. Cuando la vía de elección es intravenosa debe administrarse con lentitud, alrededor de un minuto por cada mililitro. ⁽⁹⁾

El diazepam se metaboliza casi exclusivamente en el hígado por enzimas microsómicas, y se producen y excretan 3 metabolitos, más de 70% se recupera por la orina, 20% sin modificar, 10% en la forma N-desmetilada, 10% como d-hidroxiada(oxacepam) y 33% como el glucurónido inactivo. Se considera como principal producto excretorio significativo el oxacepam conjugado. ^(5,6,7,8,9)

La administración de diazepam disminuye importantemente la sensibilidad del reflejo laríngeo, por lo tanto no es de elección sobre todo cuando es utilizado para procedimientos endoscópicos. ^(9,11)

En el sistema cardiovascular produce pocos efectos sobre la contractilidad miocárdica, el gasto cardíaco se mantiene sin cambios, disminuye levemente las resistencias vasculares, la frecuencia cardíaca se mantiene estable e incrementa el flujo sanguíneo coronario así como disminuye la demanda miocárdica de oxígeno. ^(5,7)

Según Nonaka y cols. en su estudio con células cardíacas de ratón, menciona el efecto inotrópico negativo de las benzodiacepinas del tipo midazolam y diazepam, éstos fármacos disminuyen el calcio intracelular de los miocitos así como la frecuencia cardíaca en forma dosis dependiente ⁽¹⁷⁾

Collin's enfatiza que la frecuencia del pulso no se modifica de manera significativa, los cambios de la presión arterial son comparables a la presentada durante el sueño ⁽⁹⁾

Dentro de sus efectos a nivel respiratorio, el diazepam a dosis clínicas existe una ligera depresión respiratoria, atribuible a hipotonía de músculos inducida por un mecanismo relajante central. En la mayoría de los pacientes disminuye importantemente la respuesta a la retención de dióxido de carbono posterior a la administración de dosis hipnóticas. ⁽⁹⁾

La inducción de inconsciencia por el fármaco produce alteraciones importantes en los valores de catecolaminas en plasma, cuando se utiliza una dosis sedante del medicamento como coadyuvante en otros

procedimientos de gabinete se observó una disminución del 59% de la adrenalina y una reducción del 20-25% en la noradrenalina. ⁽⁹⁾

Según Sametz y cols. se realizó una cuantificación plasmática de catecolaminas en pacientes con enfermedad coronaria sometidos a cirugía no cardíaca en la cual señala un incremento importante en los niveles séricos pre y postoperatoriamente en éstos pacientes, tomando en cuenta que no fueron sometidos a premedicación anestésica. ⁽¹⁴⁾

La dosificación del diazepam es variable debido a la multiplicidad de usos, ya que se utiliza tanto para premedicación como para inducción anestésica, procedimientos odontológicos, obstétricos, endoscópicos, en casos de tétanos y estados convulsivos.

Se menciona una dosis de premedicación anestésica de 0.1 mg/kg de peso y dosis de inducción de 0.2^a 0.6mg/Kg. ^(4,6,7,9)

Dentro del uso y manejo de éste fármaco deben considerarse situaciones en las cuales debido a su dosificación, así como aplicación concomitante de fármacos depresores pueden presentarse situaciones consideradas como complicaciones ó precauciones, dentro de los factores se deberá incluir la patología preexistente del paciente en cuestión, así como la finalidad deseada al prescribir.

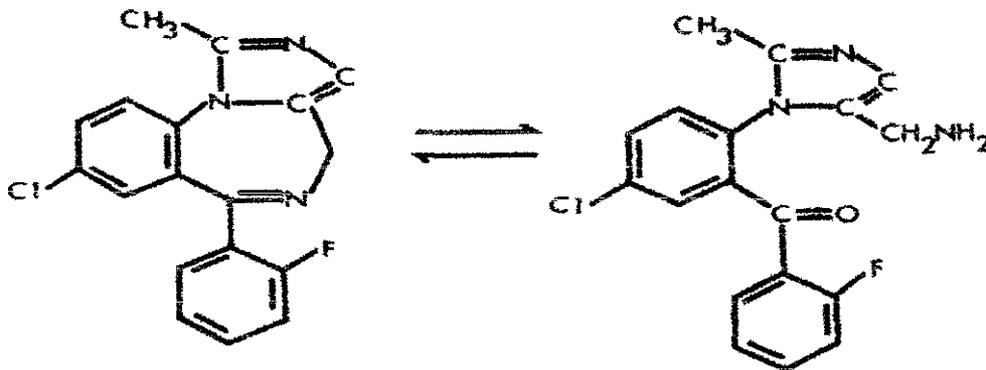
Otro fármaco tipo benzodiazepina de elección para uso en la premedicación anestésica es el midazolam.

MIDAZOLAM

El midazolam fue sintetizado en 1975 por Walser y Fryer en la Incorporación Hoffman-La Roche, y su uso fue aceptado en los EUA posteriormente en 1984.

Este fármaco es una benzodiazepina hidrosoluble con acciones farmacológicas similares al diazepam, pero con una acción mucho más corta que no requiere solventes especiales. Presenta la ventaja a diferencia del diazepam, de no producir irritación tisular y venosa, dolor y flebitis. ⁽⁹⁾

Su fórmula química:



1. anillo liposoluble activo en sangre.

2. anillo abierto hidrosoluble inactivo.

Este fármaco es una benzodiazepina con un anillo imidazol incorporado, se denomina maleato de benzodiazepina 8-cloro-6(2-fluorofenil)-1-metil-4H-imidazo-(1,5-a)(1,4).

El maleato de midazolam es un cristal incoloro con un peso molecular de 362. Se amortigua a un pH de 3.5 en su preparado comercial, que conserva su anillo abierto y su solubilidad acuosa. Una vez administrado, el pH fisiológico de 7.4 induce la forma anular cerrada, que confiere una lipofiliidad alta al fármaco y es la estructura eficaz.

Este medicamento es una benzodiazepina típica, es un agente hipnótico y ansiolítico, a su vez produce sedación y posee actividad anticonvulsivante así como relajación de músculo esquelético, se ha observado una buena amnesia anterógrada.⁽⁹⁾

Se menciona que más del 60% de los pacientes tiene amnesia total por 10 minutos y 90% amnesia parcial durante 30 minutos.

Dentro de su farmacocinética, una vez administrada la dosis, los valores sanguíneos disminuyen con rapidez y se reducen los valores en plasma en forma biexponencial. Este fármaco se elimina con rapidez por el índice de depuración elevado y su fase beta relativamente corto.

Según estudios, los valores sanguíneos muestran una declinación progresiva con el tiempo y no se detectan hacia las 8 hrs.

Su vida media de eliminación es de 2-3 hrs. y de distribución de 5 a 10 minutos. El volumen de distribución es mayor en la edad avanzada y la vida media terminal es más prolongada, pero es mucho más corta que el diazepam.^(4,6,9)

Es Nishiyama y cols. quienes demuestran que no existen diferencias significativas entre sexo femenino y masculino, ante la administración intramuscular de midazolam para premedicación⁽¹⁸⁾. Sin embargo, el factor edad, como ya antes mencionado va a depender de la unión a proteínas del fármaco, el midazolam se une altamente a la albúmina aprox. 94%, existe una relación directa entre la albúmina plasmática y el tiempo de inicio.^(7,8,9)

El midazolam se metaboliza por completo en el hígado, la hidroxilación se lleva a cabo por oxidación microsómica hepática, el principal metabolito es el hidroximetilmidazolam alfa. Las concentraciones en plasma se acumulan en los 30 primeros minutos después de la administración y alcanzan una concentración más elevada en las dos primeras horas. Posee una vida media beta de una hora y una actividad clínica insignificante. Otros metabolitos inactivos son el 4-hidroximidazolam y el 4-hidromidazolam alfa.

Dentro de su eliminación se observa que menos del 1% se excreta sin modificar por la orina. Los metabolitos se conjugan con ácido glucurónico y todos se eliminan como glucoronidos.

Sus efectos a nivel del SNC son similares a los mencionados para el diazepam, los pacientes pierden la conciencia rápidamente presentando un periodo transitorio de pérdida de los reflejos palpebral y de las pestañas, el inicio del sueño se acompaña de apnea de aprox. 20 segundos, aún con administración cuidadosa ocurre un 20% de apnea, sin embargo, el midazolam no presenta una supresión del reflejo laríngeo como el observado por el diazepam, por eso es el medicamento de elección en los estudios endoscópicos.⁽¹¹⁾

Es de suma importancia considerar que los efectos se ven potencializados ante la administración de fármacos del tipo narcóticos.

Las dosis sedantes deprimen respuestas ventilatorias hipóxicas, a su vez, el uso de midazolam en la inducción anestésica disminuye los valores CAM de los fármacos volátiles.⁽⁹⁾

Dentro de sus efectos cardiovasculares, las dosis de sueño disminuyen de forma moderada la tensión arterial media y la tensión arterial sistólica y diastólica. Existe una reducción del gasto cardíaco y del índice del volumen sistólico y del índice cardíaco de 15 y 10% respectivamente, sin cambios en la resistencia vascular sistémica.^(4,6,7,8,9)

Dentro de los cambios vasculares se acompañan de una disminución de la demanda total de oxígeno por el cuerpo. Con la aplicación de midazolam, la demanda de oxígeno del miocardio también disminuye notablemente y llega a 34%.

A nivel coronario, no se altera la resistencia vascular coronaria a diferencia del diazepam que la reduce, presentando un efecto dilatador de arterias coronarias, que puede originar el Síndrome de Secuestro ó Robo Coronario e isquemia regional, sin embargo esto no ha podido ser demostrado con el diazepam.⁽⁹⁾

Según Collin's⁽⁹⁾ el midazolam es un fármaco seguro para inducción en pacientes enfermos con cardiopatía isquémica, ya que produce una disminución en la demanda miocárdica de oxígeno debido a que la presión de riego coronario disminuye, en tanto que la tensión de oxígeno en el seno coronario aumenta 15%, acompañada de una reducción de la conversión de la diferencia de oxígeno en arterias coronarias de 10%.

Endocrinológicamente, disminuye el cortisol en plasma, previene el incremento endógeno importante de la hormona adrenocorticotropica y de las endorfinas beta.

El midazolam disminuye la presión arterial intracraneal y la presión intraocular, a su vez, reduce el flujo sanguíneo y el consumo de oxígeno cerebrales.

En cuanto a dosis, el midazolam por ser hidrosoluble, puede inyectarse por vía intramuscular y se absorbe con rapidez sin irritación local importante. La dosis para premedicación intramuscular es de 0.1mg/kg, por vía intravenosa es de 0.01 a 0.05 mg/kg y produce sedación similar al diazepam.

Los efectos sedante y ansiolítico se observan a los 10 minutos de la administración, el efecto máximo suele presentarse ente 30 y 40 minutos después de su aplicación intravenosa.^(4,6,7,8,9)

En la inducción, éste fármaco, es eficaz a dosis de 0.2 a 0.4 mg/kg, sin embargo, Reves⁽⁹⁾ determinó que la dosis de inducción era de alrededor de 0.25mg/kg.^(DE59)

Las ventajas del midazolam sobre el diazepam entre otros son molestia ó dolor mínimo en el sitio de inyección, ausencia de flebitis venosa, inicio de acción más rápido, dosis predecible, acción más corta, tiempo de distribución y eliminación más corto y depuración corporal más rápida.

Planteamiento del problema:

El midazolam confiere más estabilidad hemodinámica durante la preinducción en pacientes sometidos a revascularización coronaria.

Objetivos:

- 1.- Establecer la respuesta hemodinámica de los pacientes sometidos a revascularización coronaria ante el uso de midazolam y diazepam.
- 2.- Evaluar los cambios hemodinámicos presentes en la preinducción, con midazolam y diazepam.
- 3.- Confirmar que el midazolam produce menos alteraciones hemodinámicas que el diazepam.

Hipótesis:

El Midazolam es la benzodicepina ideal en la premedicación en pacientes programados para revascularización coronaria debido a la estabilidad hemodinámica que proporciona previo a la cirugía.

Metodología

a) Diseño de la investigación:

Es un estudio en fase III, Transversal, controlado, abierto, experimental de comparación de grupos paralelos de los perfiles clínicos de el uso del midazolam y diazepam.

b) Población objetivo:

Los pacientes fueron seleccionados de acuerdo a la programación habitual, programada del servicio de cirugía cardiovascular, previa autorización.

Se estudiaron todos los pacientes a partir del mes de Mayo hasta Noviembre de 1999, los cuales se alterno por fármaco, para así homogeneizar la cantidad de pacientes.

Planteamiento del problema:

El midazolam confiere más estabilidad hemodinámica durante la preinducción en pacientes sometidos a revascularización coronaria.

Objetivos:

- 1.- Establecer la respuesta hemodinámica de los pacientes sometidos a revascularización coronaria ante el uso de midazolam y diazepam.
- 2.- Evaluar los cambios hemodinámicos presentes en la preinducción, con midazolam y diazepam.
- 3.- Confirmar que el midazolam produce menos alteraciones hemodinámicas que el diazepam.

Hipótesis:

El Midazolam es la benzodicepina ideal en la premedicación en pacientes programados para revascularización coronaria debido a la estabilidad hemodinámica que proporciona previo a la cirugía.

Metodología

a) Diseño de la investigación:

Es un estudio en fase III, Transversal, controlado, abierto, experimental de comparación de grupos paralelos de los perfiles clínicos de el uso del midazolam y diazepam.

b) Población objetivo:

Los pacientes fueron seleccionados de acuerdo a la programación habitual, programada del servicio de cirugía cardiovascular, previa autorización.

Se estudiaron todos los pacientes a partir del mes de Mayo hasta Noviembre de 1999, los cuales se alternó por fármaco, para así homogeneizar la cantidad de pacientes.

Planteamiento del problema:

El midazolam confiere más estabilidad hemodinámica durante la preinducción en pacientes sometidos a revascularización coronaria.

Objetivos:

- 1.- Establecer la respuesta hemodinámica de los pacientes sometidos a revascularización coronaria ante el uso de midazolam y diazepam.
- 2.- Evaluar los cambios hemodinámicos presentes en la preinducción, con midazolam y diazepam.
- 3.- Confirmar que el midazolam produce menos alteraciones hemodinámicas que el diazepam.

Hipótesis:

El Midazolam es la benzodiacepina ideal en la premedicación en pacientes programados para revascularización coronaria debido a la estabilidad hemodinámica que proporciona previo a la cirugía.

Metodología

a) Diseño de la investigación:

Es un estudio en fase III, Transversal, controlado, abierto, experimental de comparación de grupos paralelos de los perfiles clínicos de el uso del midazolam y diazepam.

b) Población objetivo:

Los pacientes fueron seleccionados de acuerdo a la programación habitual, programada del servicio de cirugía cardiovascular, previa autorización.

Se estudiaron todos los pacientes a partir del mes de Mayo hasta Noviembre de 1999, los cuales se alternó por fármaco, para así homogeneizar la cantidad de pacientes.

Planteamiento del problema:

El midazolam confiere más estabilidad hemodinámica durante la preinducción en pacientes sometidos a revascularización coronaria.

Objetivos:

- 1.- Establecer la respuesta hemodinámica de los pacientes sometidos a revascularización coronaria ante el uso de midazolam y diazepam.
- 2.- Evaluar los cambios hemodinámicos presentes en la preinducción, con midazolam y diazepam.
- 3.- Confirmar que el midazolam produce menos alteraciones hemodinámicas que el diazepam.

Hipótesis:

El Midazolam es la benzodiacepina ideal en la premedicación en pacientes programados para revascularización coronaria debido a la estabilidad hemodinámica que proporciona previo a la cirugía.

Metodología

a) Diseño de la investigación:

Es un estudio en fase III, Transversal, controlado, abierto, experimental de comparación de grupos paralelos de los perfiles clínicos de el uso del midazolam y diazepam.

b) Población objetivo:

Los pacientes fueron seleccionados de acuerdo a la programación habitual, programada del servicio de cirugía cardiovascular, previa autorización.

Se estudiaron todos los pacientes a partir del mes de Mayo hasta Noviembre de 1999, los cuales se alternó por fármaco, para así homogeneizar la cantidad de pacientes.

Criterios de Inclusión:

- 1) Pacientes ambos sexos programados para revascularización coronaria.
- 2) Pacientes con enfermedad coronaria.
- 3) Con una fracción de eyección mayor al 30%.
- 4) Valoración ASA III-IV.
- 5) Valoración NYHA clase funcional I-IV.
- 6) Función pulmonar conservada.
- 7) Sin historia de alergias conocidas.

Criterios de exclusión:

- 1) Fracción de eyección menor del 30%.
- 2) Pacientes con EPOC
- 3) Pacientes con historia conocida de alergia al medicamento en estudio.
- 4) Pacientes que hayan recibido medicación ansiolítica VO previo a la cirugía.
- 5) Pacientes con alteraciones psiquiátricas ó psicológicas clínicamente importante.
- 6) Pacientes que hayan sido incluidos en otro estudio similar de investigación durante los 30 días previos a la cirugía.

Definición de Variables:

Independientes: Edad, sexo , peso, fármacos y No. de pacientes.

Dependientes: Frecuencia cardiaca, Tensión Arterial Sistólica, Tensión Arterial Diastólica, Tensión Arterial Media, Frecuencia Respiratoria, Saturación de Oxígeno por Oximetría de pulso.

Técnicas y Procedimientos:

Para la obtención de la información objetivo, se seleccionaron a los pacientes programados para revascularización coronaria de acuerdo a los criterios de inclusión y exclusión previo a la cirugía, el día de la cirugía, el paciente se monitorizo con 5 electrodos para toma de EKG continuo, así como colocación de brazalete en brazo izquierdo para toma de tensión arterial no invasivo , y saturación de oxígeno por oximetría de pulso, con toma de constantes, posteriormente, se canalizo la vena basílica ó cefálica del brazo derecho con un Jelco calibre no. 16 ó 14, se canuló la Arteria Radial izquierda con un Jelco no. 20, se conectó a un transductor y se procedió a toma de constantes vitales continuos. Los parámetros fueron vaciados al formato correspondiente (ver anexo I) de acuerdo a dosis del fármaco seleccionado así como el tiempo de aplicación.

La premedicación anestésica se realizó formando 2 grupos de pacientes:

Grupo I:

Midazolam: Dosis: 50 mcg/kg.

Grupo II.

Diazepam: Dosis: 100 mcg/kg.

Se tomaron las constantes basales con el paciente en decúbito dorsal, con una fracción inspirada de oxígeno al medio ambiente (21%), posterior a la administración del medicamento se aplicó oxígeno suplementario al 33 % por puntas nasales.

El medicamento se proporcionó por receta por cada paciente, adquirido de la farmacia .

Presentación: Midazolam ampula de 5 ml. con 5 mg.

Diazepam ampula de 2 ml. con 10 mg.

Una vez tomadas las constantes vitales basales por diez minutos, se procedió a continuar el manejo anestésico habitual.

Recursos:

Humanos: Personal de quirófano. Anestesiólogo. Equipo de Enfermería.

Material: Monitor Hewlett Packard, con módulos de constantes vitales: Tensión arterial no invasivo, Tensión arterial invasivo, Frecuencia cardíaca, Electrocardiograma, Frecuencia respiratoria, Saturación de oxígeno por oximetría de pulso.

Financieros: Recursos hospitalarios (Medicamentos proporcionados por la farmacia del hospital).

Aspectos éticos:

El procedimiento que se realizó, no pone en peligro la vida del paciente a estudiar, ya que la medicación va dirigida a disminuir la ansiedad generada por la cirugía y proporcionar amnesia e hipnosis, lo cual es requerido en todo procedimiento quirúrgico en pro del paciente, sin embargo, se realizará de acuerdo a la Ley de Etica y Enseñanza del Hospital Pemex Sur, la Ley General de Salud, La declaración de Helsinki, en caso necesario, autorización firmada de consentimiento del paciente.

Cronograma de Actividades:

MES	JUNIO	JULIO	AGOSTO	SEPTIEMBRE	OCTUBRE	NOVIEMBRE	DICIEMBRE
Actividades	Recolección de datos	Recolección de datos	Recolección de datos	Recolección de datos	Análisis de Resultados	Conclusiones	Fin del Trabajo

Recursos:

Humanos: Personal de quirófano. Anestesiólogo. Equipo de Enfermería.

Material: Monitor Hewlett Packard, con módulos de constantes vitales: Tensión arterial no invasivo, Tensión arterial invasivo, Frecuencia cardíaca, Electrocardiograma, Frecuencia respiratoria, Saturación de oxígeno por oximetría de pulso.

Financieros: Recursos hospitalarios (Medicamentos proporcionados por la farmacia del hospital).

Aspectos éticos:

El procedimiento que se realizó, no pone en peligro la vida del paciente a estudiar, ya que la medicación va dirigida a disminuir la ansiedad generada por la cirugía y proporcionar amnesia e hipnosis, lo cual es requerido en todo procedimiento quirúrgico en pro del paciente, sin embargo, se realizará de acuerdo a la Ley de Ética y Enseñanza del Hospital Pemex Sur, la Ley General de Salud, La declaración de Helsinki, en caso necesario, autorización firmada de consentimiento del paciente.

Cronograma de Actividades:

MES	JUNIO	JULIO	AGOSTO	SEPTIEMBRE	OCTUBRE	NOVIEMBRE	DICIEMBRE
Actividades	Recolección de datos	Recolección de datos	Recolección de datos	Recolección de datos	Análisis de Resultados	Conclusiones	Fin del Trabajo

Recursos:

Humanos: Personal de quirófano. Anestesiólogo. Equipo de Enfermería.

Material: Monitor Hewlett Packard, con módulos de constantes vitales: Tensión arterial no invasivo, Tensión arterial invasivo, Frecuencia cardíaca, Electrocardiograma, Frecuencia respiratoria, Saturación de oxígeno por oximetría de pulso.

Financieros: Recursos hospitalarios (Medicamentos proporcionados por la farmacia del hospital).

Aspectos éticos:

El procedimiento que se realizó, no pone en peligro la vida del paciente a estudiar, ya que la medicación va dirigida a disminuir la ansiedad generada por la cirugía y proporcionar amnesia e hipnosis, lo cual es requerido en todo procedimiento quirúrgico en pro del paciente, sin embargo, se realizará de acuerdo a la Ley de Etica y Enseñanza del Hospital Pemex Sur, la Ley General de Salud, La declaración de Helsinki, en caso necesario, autorización firmada de consentimiento del paciente.

Cronograma de Actividades:

MES	JUNIO	JULIO	AGOSTO	SEPTIEMBRE	OCTUBRE	NOVIEMBRE	DICIEMBRE
Actividades	Recolección de datos	Recolección de datos	Recolección de datos	Recolección de datos	Análisis de Resultados	Conclusiones	Fin del Trabajo

Análisis de Resultados:

Los grupos formados para cada fármaco correspondiente, en total fueron 32 pacientes, a los cuales se dividió en grupo I para el correspondiente a la aplicación de midazolam y el grupo II para el diazepam, el grupo I, de 16 pacientes en total se evaluaron 8 pacientes del sexo masculino y 8 del sexo femenino, en cuanto al grupo de diazepam, al igual con un total de 16 pacientes, 11 fueron del sexo masculino y 5 del sexo femenino. (Figura 1).

La población se clasificó por edad y grupo, en el gpo. I se observó un promedio de edad de 53.25 años, para el gpo. II un promedio de 58.31 años. (Figura 2).

El peso promedio para el gpo. I fue de 66.1 kg, y para el gpo. II fue de 72.6 kg. (Figura 3).

La estatura de los pacientes promedio fue para el gpo. I de 161.87 cms. y para el gpo. II de 165.68 cms. (Figura 4).

La Fracción de Eyección de cada paciente fue tomado de acuerdo a estudios previos de cateterismo, obtenidos del expediente clínico, en la cual se observó para el gpo. I un promedio de 58.25%, con una Mediana y una Moda de 60%, a su vez el gpo. II presentó un promedio de 57.62%, con una Mediana y una Moda de 60%. (Figura No. 6).

La clase Funcional según la NYHA, fue tomada como criterio de Inclusión, considerando ambos grupos, todos los pacientes incluidos presentaron una Clase de I a III. Los pacientes que presentaron Clase IV, fueron excluidos, debido a la inestabilidad hemodinámica que ameritó manejo desde la Unidad de Cuidados Coronarios. (Figura 7).

El promedio observado en cuanto a la Frecuencia Cardíaca (lpm) por gpo. y minutos fue para el gpo. I: Un promedio basal de 79.4, al minuto de 80.8, a los 5 min. de 78.8 y 10 min. con 76.5. Para el gpo. II, un promedio basal de 74.6, al minuto de 75, a los 5 min de 73.3 y a los 10 min. de 72.1. (Figura 8).

El porcentaje obtenido de acuerdo a los valores basales y a los 10 min. fue para el gpo. I con una disminución de la frecuencia cardiaca del 3.6%, y para el gpo. II de 3.3%.

La Frecuencia Respiratoria (por minuto), promedio para el gpo. I fue, basal de 16.7, al minuto de 13.8, a los 5 min. 14 y a los 10 min. de 13.6. Para el gpo. II, un promedio basal de 16.3, al minuto de 14.2 a los 5 min de 14.6 y a los 10 min. de 13.6. (Figura 9).

El porcentaje obtenido de acuerdo a los valores basales y a los 10 minutos fue: para el gpo. I con una disminución de la frecuencia respiratoria del 18.5% , y para el gpo. II una disminución del 16.5%.

El promedio de la Tensión Arterial Sistólica (en mmHg), para el gpo. I fue una basal de 150.6, al minuto de 133.8, a los 5 min. de 121.1 y a los 10 min de 108.5. Para el gpo. II un promedio basal de 163, al minuto de 149.1, a los 5 min. de 140.8 y a los 10 min. de 127.3. (Figura 10).

El porcentaje obtenido de acuerdo a valores basales y a los 10 min. fue: para el gpo. I con una disminución de la tensión arterial sistólica en mmHg del 27.9% y para el gpo. II del 21.9%.

El promedio observado de la Tensión Arterial Diastólica (mmHg), para el gpo. I fue: basal de 72.5, al minuto de 67.6, a los 5 min. de 63.5 y a los 10 min. de 57.6. Para el gpo. II un promedio basal de 76.4, al minuto de 77.1, a los 5 min. de 71.6 y a los 10 min de 65.2. (Figura 11).

El porcentaje obtenido de acuerdo a valores basal y a los 10 min. fue para el gpo. I con una disminución de la tensión arterial diastólica en mmHg del 20.5% y para el gpo. II del 14.5%.

El promedio en mmHg de la Tensión Arterial Media para el gpo. I fue una basal de 99.8, al minuto de 89.5, a los 5 min. de 82.3 y a los 10 min. de 73.7; para el gpo.II los datos obtenidos fueron: basal de 105.3, al minuto de 100.5, a los 5 min. de 88.6 y a los 10 min. de 86. (Figura 12).

El porcentaje obtenido de acuerdo a valores basal y a los 10 min. fue para el gpo. I una disminución de la TAM del 25.5% y para el gpo. II una disminución de 18.3%.

Discusión:

Cabe remarcar, que el estudio se realizó de tipo comparativo de dos grupos, sin control, ya que son medicamentos ampliamente utilizados y disponibles en el mercado, de no utilizarse en un grupo control el riesgo para el paciente a estudiar éticamente sería poner en vital peligro la vida del mismo pre,trans y postoperatoriamente.

Dentro del Estudio se tomaron en consideración dos prototipos de fármacos utilizados en la premedicación anestésica, cada una con sus ventajas y desventajas, con la finalidad de determinar los cambios hemodinámicos que presenta el paciente sometido a revascularización coronaria, este tipo de paciente, de manejo delicado, presenta un historial clínico ante el cual el ya considerar una cirugía de ésta magnitud lo pone en un estatus al cual lo más conveniente es el manejo preoperatorio, por que a su vez éste va a ser determinante para el mejoramiento postoperatorio.

Debe considerarse a su vez con lo resumido en la introducción, que aunque se incluyan pacientes de diferente edad y sexo, pertenecen al mismo grupo de enfermos coronarios, las benzodiazepinas, aplicadas preoperatoriamente, nos van a disminuir el estrés, y ante todo el estado físico, químico y emocional que presenta un paciente que va a ser sometido a una cirugía de tórax abierto, procedimiento el cual habitualmente el paciente entabla una conversación con su cirujano estableciendo las posibilidades, complicaciones e incidentes que pudiesen presentarse durante dicho proceso.

El uso de las benzodiazepinas, además de proporcionar la protección al SNC, cardiovascular, etc., debemos considerar sus propiedades trans y postoperatoriamente, si la aplicación de éstos se realiza de acuerdo a lo establecido en el protocolo, obtendremos un resultado ante el cual no pueden señalarse posibles complicaciones, como lo sucedido cuando se aplican otras drogas depresoras.

El porcentaje obtenido de acuerdo a valores basal y a los 10 min. fue para el gpo. I una disminución de la TAM del 25.5% y para el gpo. II una disminución de 18.3%.

Discusión:

Cabe remarcar, que el estudio se realizó de tipo comparativo de dos grupos, sin control, ya que son medicamentos ampliamente utilizados y disponibles en el mercado, de no utilizarse en un grupo control el riesgo para el paciente a estudiar éticamente sería poner en vital peligro la vida del mismo pre,trans y postoperatoriamente.

Dentro del Estudio se tomaron en consideración dos prototipos de fármacos utilizados en la premedicación anestésica, cada una con sus ventajas y desventajas, con la finalidad de determinar los cambios hemodinámicos que presenta el paciente sometido a revascularización coronaria, este tipo de paciente, de manejo delicado, presenta un historial clínico ante el cual el ya considerar una cirugía de ésta magnitud lo pone en un estatus al cual lo más conveniente es el manejo preoperatorio, por que a su vez éste va a ser determinante para el mejoramiento postoperatorio.

Debe considerarse a su vez con lo resumido en la introducción, que aunque se incluyan pacientes de diferente edad y sexo, pertenecen al mismo grupo de enfermos coronarios, las benzodiacepinas, aplicadas preoperatoriamente, nos van a disminuir el estrés, y ante todo el estado físico, químico y emocional que presenta un paciente que va a ser sometido a una cirugía de tórax abierto, procedimiento el cual habitualmente el paciente entabla una conversación con su cirujano estableciendo las posibilidades, complicaciones e incidentes que pudiesen presentarse durante dicho proceso.

El uso de las benzodiacepinas, además de proporcionar la protección al SNC, cardiovascular, etc., debemos considerar sus propiedades trans y postoperatoriamente, si la aplicación de éstos se realiza de acuerdo a lo establecido en el protocolo, obtendremos un resultado ante el cual no pueden señalarse posibles complicaciones, como lo sucedido cuando se aplican otras drogas depresoras.

Dentro de lo más valioso en proporción a la cirugía planeada, es el hecho que tanto el diazepam como el midazolam, nos proporcionan la suficiente protección inicial una vez aplicada a dosis preanestésicas, debido a su capacidad de producir amnesia anterógrada, así como su propiedad, de mantener una estabilidad cardiovascular, sin aumentar el riesgo a presentarse una depresión miocárdica importante que nos pudiera complicar el éxito de la cirugía planeada, en sí ambas benzodiacepinas nos aumentan el flujo sanguíneo coronario, así como una disminución en la demanda miocárdica de oxígeno. Collin's hace referencia de un posible secuestro ó robo coronario que pudiese darse debido a la aplicación de diazepam, sin embargo no existen estudios que confirmen tal hecho, colocando así, al midazolam como mejor protector cardiovascular preoperatoriamente.

Estudios recientes nos remarcan el hecho de que a un paciente al cual va a ser intervenido quirúrgicamente libera catecolaminas de manera importante, sin contar con el riesgo de aumentar la morbimortalidad de el paciente perioperatoriamente, la ventaja de la aplicación correcta de benzodiacepinas es la disminución de esta peculiaridad ante el estrés quirúrgico.

La aplicación de las benzodiacepinas, a su vez presenta sus contraindicaciones, pero, principalmente debemos considerar, sin pretexto, que una vez el paciente en quirófano la vigilancia debe ser estrecha, aún sin aplicación de medicamentos, el paciente responde ante el trato del personal de quirófano, la percepción del paciente del medio que lo rodea es muy importante, así como su respuesta ante ello.

Analizando los resultados obtenidos, observamos que la población estudiada no presenta dentro de sus características de edad, peso, sexo, estatura, fracción de eyección y clase funcional fluctuaciones significativas que pudiesen interferir con lo obtenido ante las constantes hemodinámicas.

En las constantes vitales como la frecuencia cardiaca se observó una disminución del 3.6% ante el uso del midazolam y una disminución del 2.9% cuando utilizamos el diazepam, indicando una mayor depresión cardiaca ante el uso del midazolam, sin embargo, el

hecho de presentar éstas cifras, no indica que el paciente esté en peligro, sino que la aplicación del fármaco, confirma que el paciente presenta una estabilidad hemodinámica suficiente para ser sometido a la anestesia y a la cirugía como tal, lo mismo sucede con la frecuencia respiratoria, existió una disminución del 18.5% ante el uso del midazolam y un 16.5% ante el diazepam, el paciente ante el estrés pudo haber presentado taquipnea, sin embargo, la aplicación como lo menciona Collin's (9), lleva al paciente a un estado similar al observado durante el sueño normal. Cabe recalcar, que estudios indican que el diazepam puede producir pérdida del reflejo laríngeo a diferencia del midazolam.

En cuanto a la disminución observada para la tensión arterial sistólica, diastólica y media para el midazolam se obtuvo, 27.9%, 20.5% y 25.5%, respectivamente, el grupo II del diazepam presenta una disminución del 21.9%, 14.6%, 18.3%, respectivamente.

El midazolam, en promedio produce una depresión de las constantes hemodinámicas mayor que la producida por el diazepam, pero las constantes vitales, nunca caen en cifras en las cuales el paciente entre en distrés, o tenga que ser apoyado con algún fármaco vasoactivo, sino que deja al paciente en una sedación tal, listo para ser anestesiado.

Sin embargo, al recordar las ventajas de los efectos de las benzodicepinas, es importante señalar, que al paciente considerando íntegramente la cirugía, el tiempo de la vida media del fármaco es importante, ya que la corta vida media del midazolam, pone traspies ante su uso en una cirugía tan larga como lo es la revascularización coronaria, lo cual lo hace sujeto a dosis subyacentes, durante el uso de la circulación extracorpórea, así como dosis de infusión una vez el paciente se encuentre en la unidad de cuidados coronarios, esto con el fin de aprovechar sus propiedades con el lecho coronario y a nivel de SNC.

A diferencia del midazolam, el diazepam presenta una depresión suficiente para lograr una disminución aceptable de la ansiedad y las variables hemodinámicas, su ventaja en cuanto a vida media, es que debido a su metabolismo y la vida media de sus metabolitos, no se hace necesario una aplicación transperiférica ó postquirúrgica del fármaco, proporcionando al paciente una seguridad durante toda la cirugía.

CONCLUSIONES:

De acuerdo a la hipótesis señalada, consideramos que el midazolam confiere estabilidad hemodinámica durante la preinducción en pacientes sometidos a revascularización coronaria, se realizó el estudio comparativo con el diazepam, fármaco también prototipo de las benzodiazepinas.

Sin embargo, según los resultados, la estabilidad hemodinámica presentada ante los dos agentes, es similar, la diferencia no es significativa, por lo tanto, los medicamentos pueden ser utilizados para el fin conferido en éste tipo de cirugías.

Su uso como premedicación, podría considerarse como el ideal, pero deben tomarse en consideración la farmacocinética de ambos fármacos, para así no solo considerar que su uso es benéfico y alcanza sus objetivos en la preinducción, sino que el fármaco debe ser el ideal para el trans y postoperatorio, hecho para el cual es de gran importancia considerar las constantes vitales una vez el paciente ingrese a la unidad de cuidados intensivos coronarios.

El midazolam provee al paciente la estabilidad necesaria en la preinducción, pero debido a su corta vida media es necesario la aplicación subsecuente, a diferencia del diazepam, que también confiere estabilidad hemodinámica y a su vez mantiene niveles sanguíneos suficientes para conferir al paciente protección con una sola dosis.

Figura No. 1. Población por sexo y grupo.



Figura No. 2. Población por Edad y Grupo.

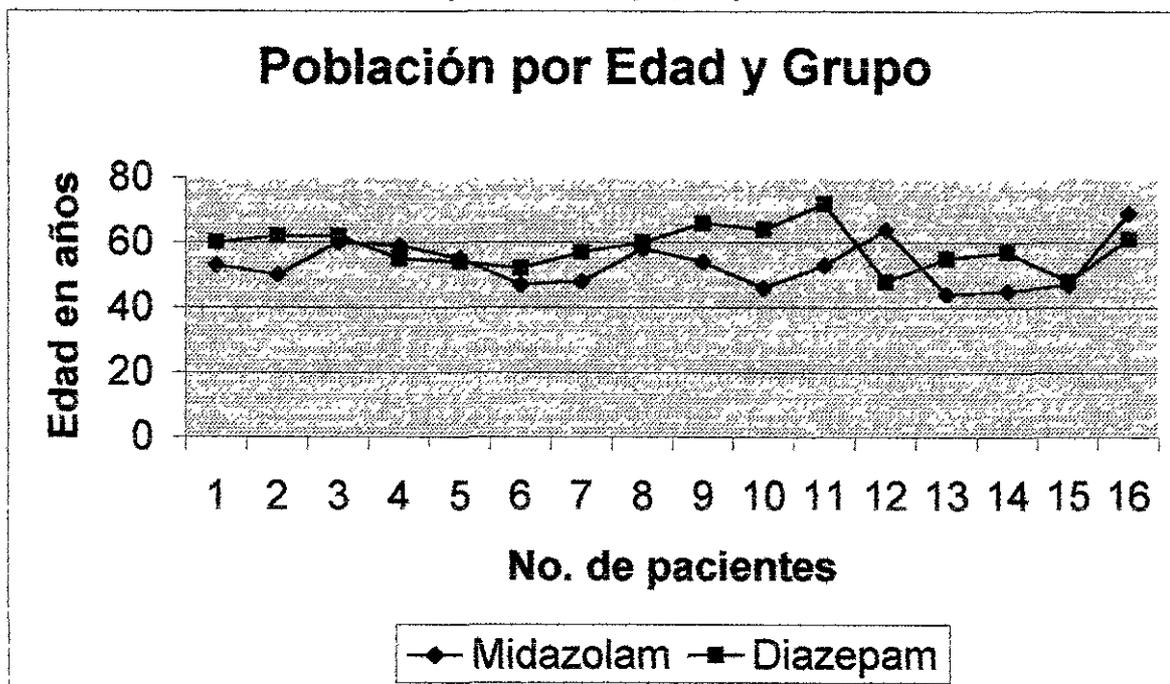


Tabla I. . Población por edad y grupo.

	MIDAZOLAM	DIAZEPAM
PROMEDIO	53.25	58.31
DESVIACIÓN ESTANDAR	7.26	6.40
MEDIANA	53	58.5
MODA	53	60

Figura No. 3. Pacientes por Peso y Grupo.

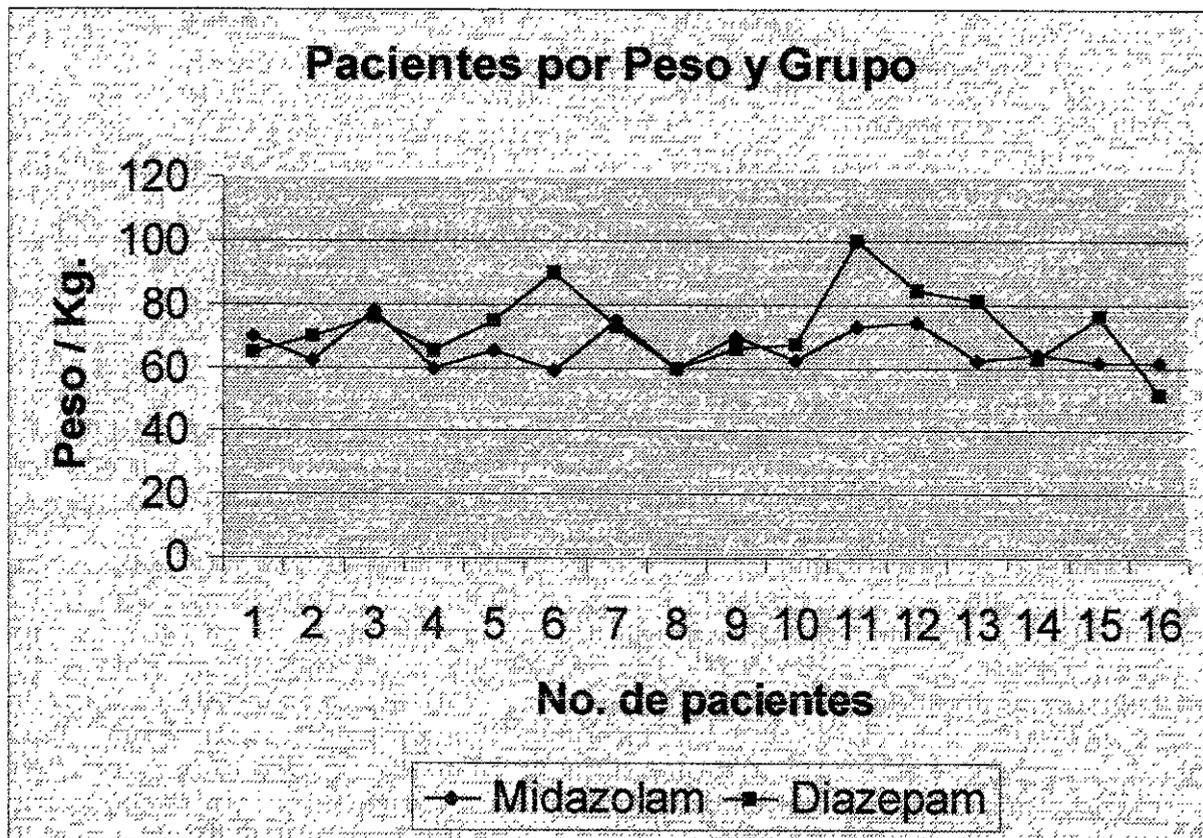


Tabla II. Pacientes por peso y grupo.

	MIDAZOLAM	DIAZEPAM
PROMEDIO	66.1	72.68
DESVIACIÓN ESTANDAR	6.23	12.02
MEDIANA	63	71.5
MODA	62	76

Figura No. 4. Estatura de Pacientes por Grupos

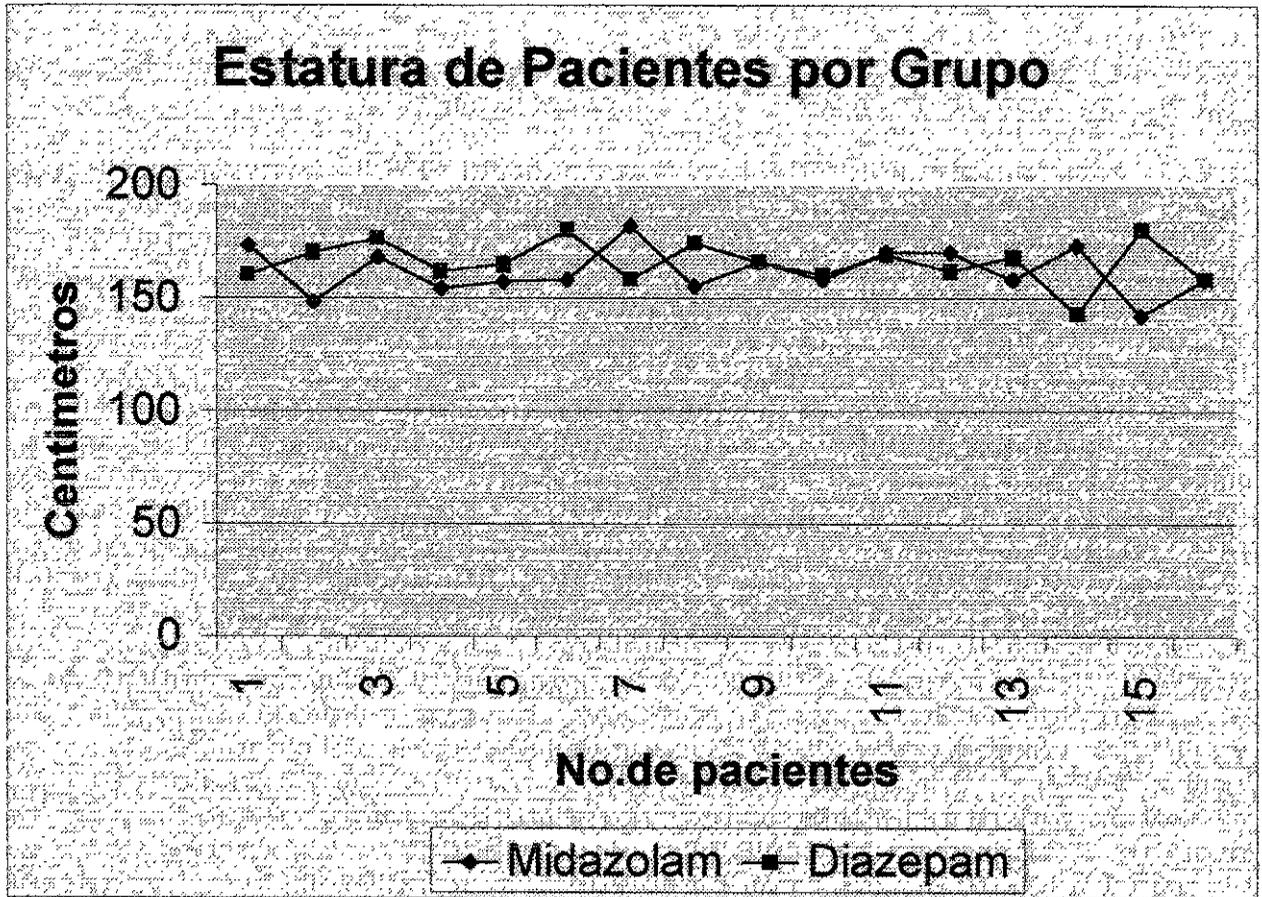


Tabla III. Estatura datos estadísticos.

	MIDAZOLAM	DIAZEPAM
PROMEDIO	161.87	165.68
DESV. ESTANDAR	10.39	9.47
MEDIANA	158	165.5
MODA	158	160

Figura No. 5. Fracción de Eyección por no. de pacientes y porcentaje.

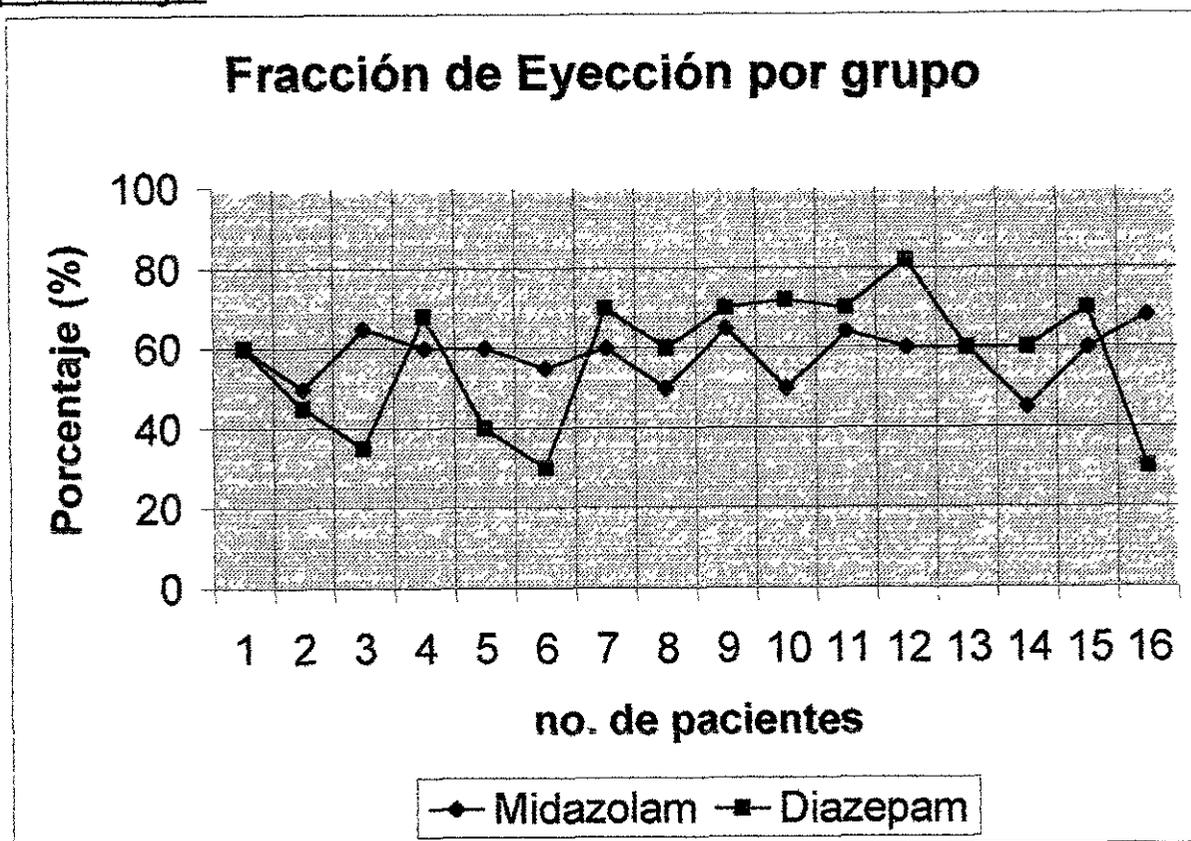


Figura No. 6. Valor del Promedio, Mediana y Moda en la Fracción de Eyección por grupo.

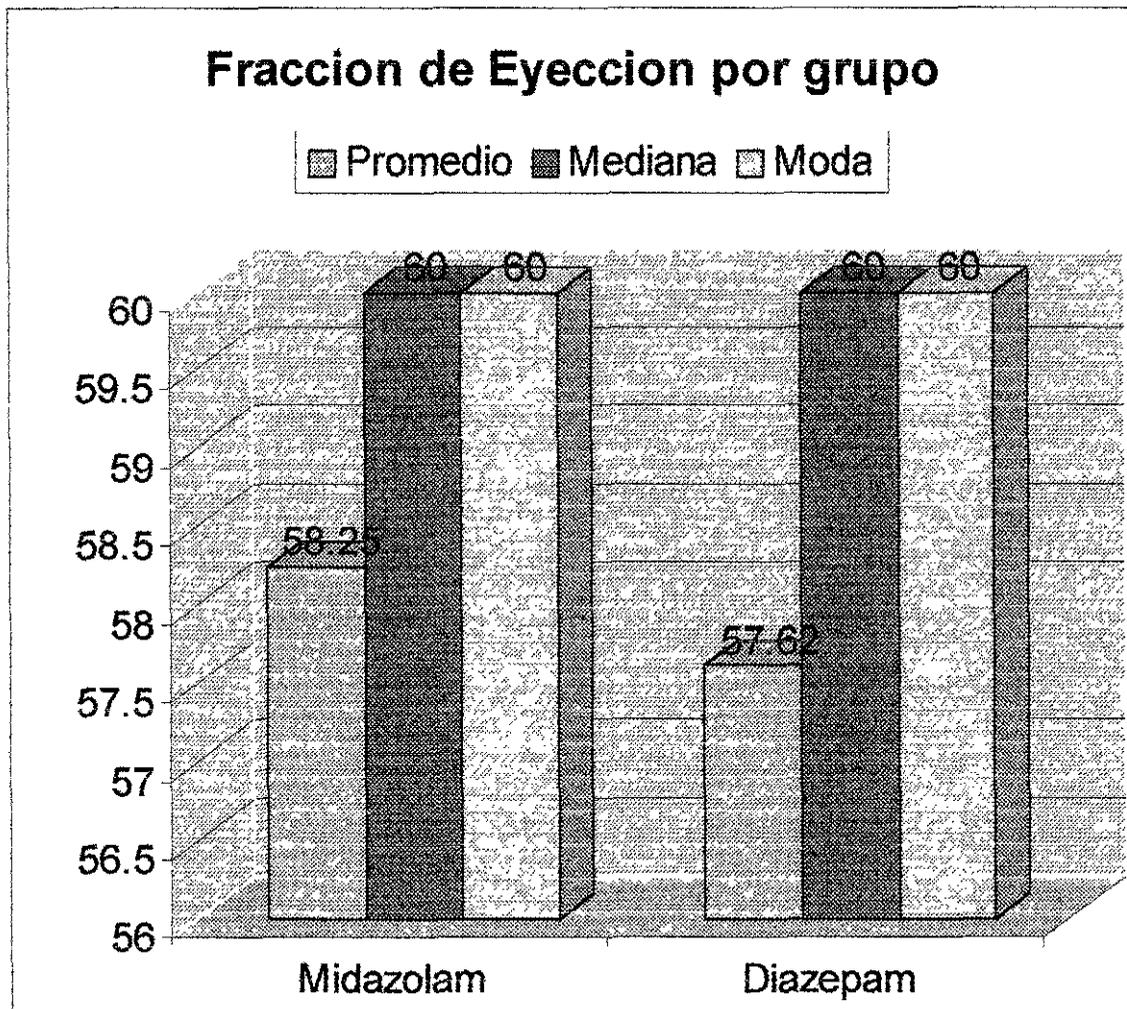


Figura No.7. Clase funcional por no. de pacientes .

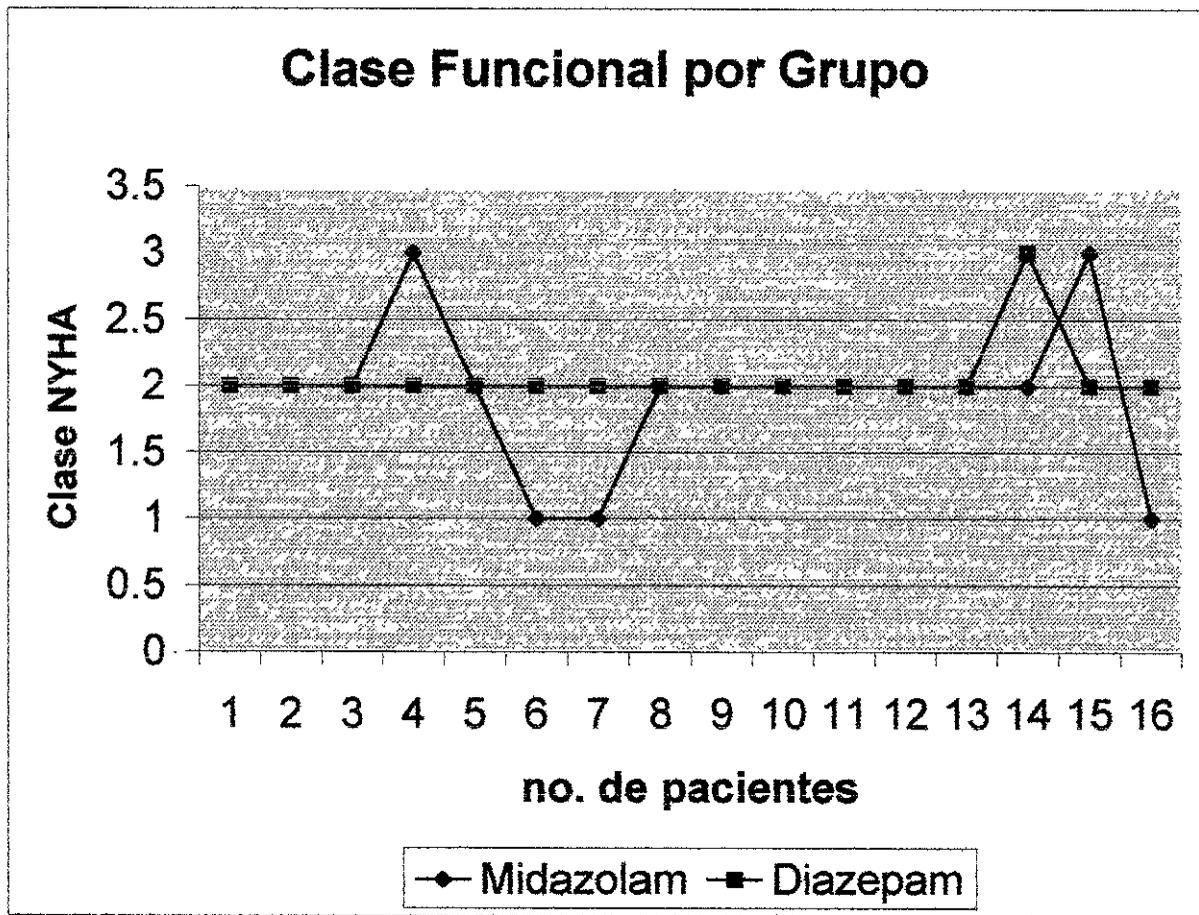
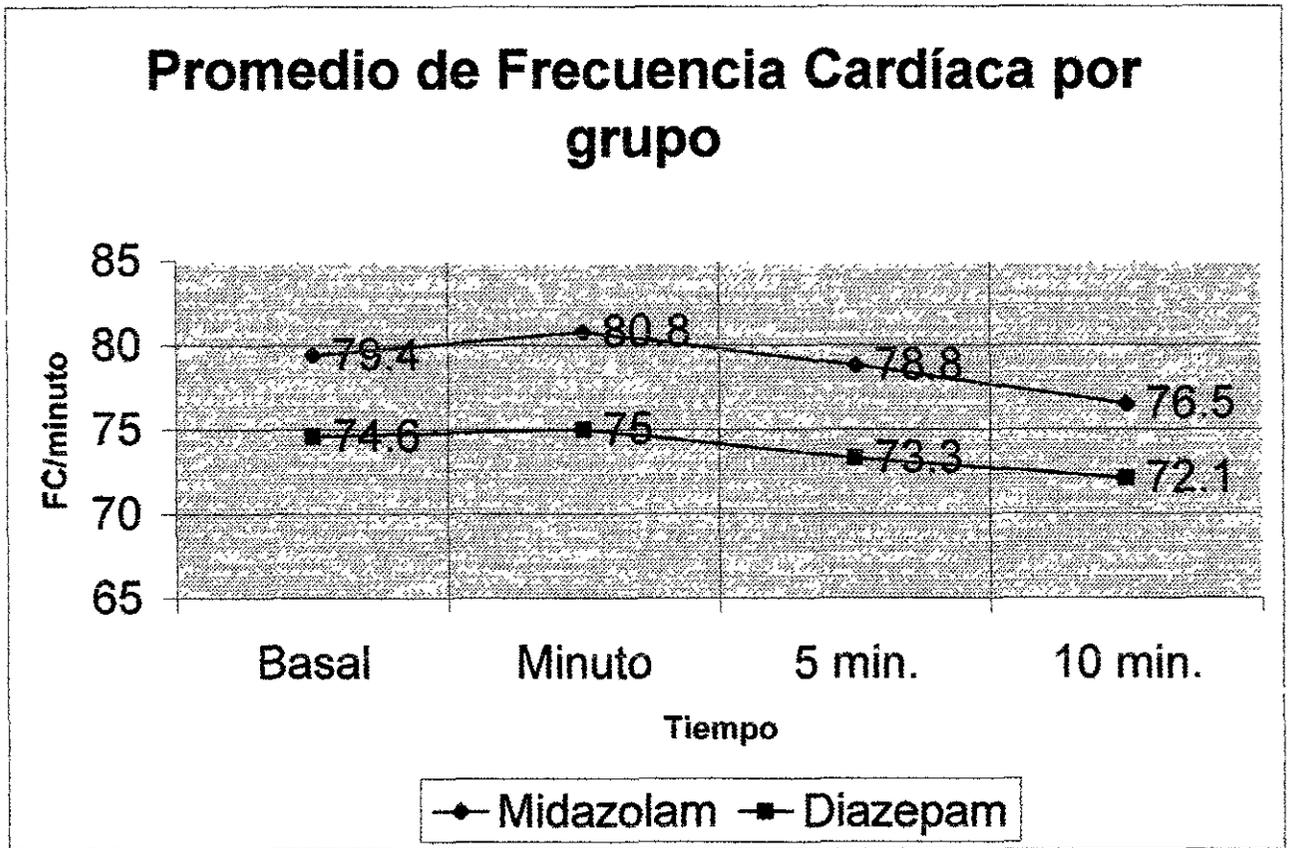


Figura No. 8. Promedio de Frecuencia Cardíaca por grupo.



ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

Figura No.9. Frecuencia Respiratoria Promedio por grupo.

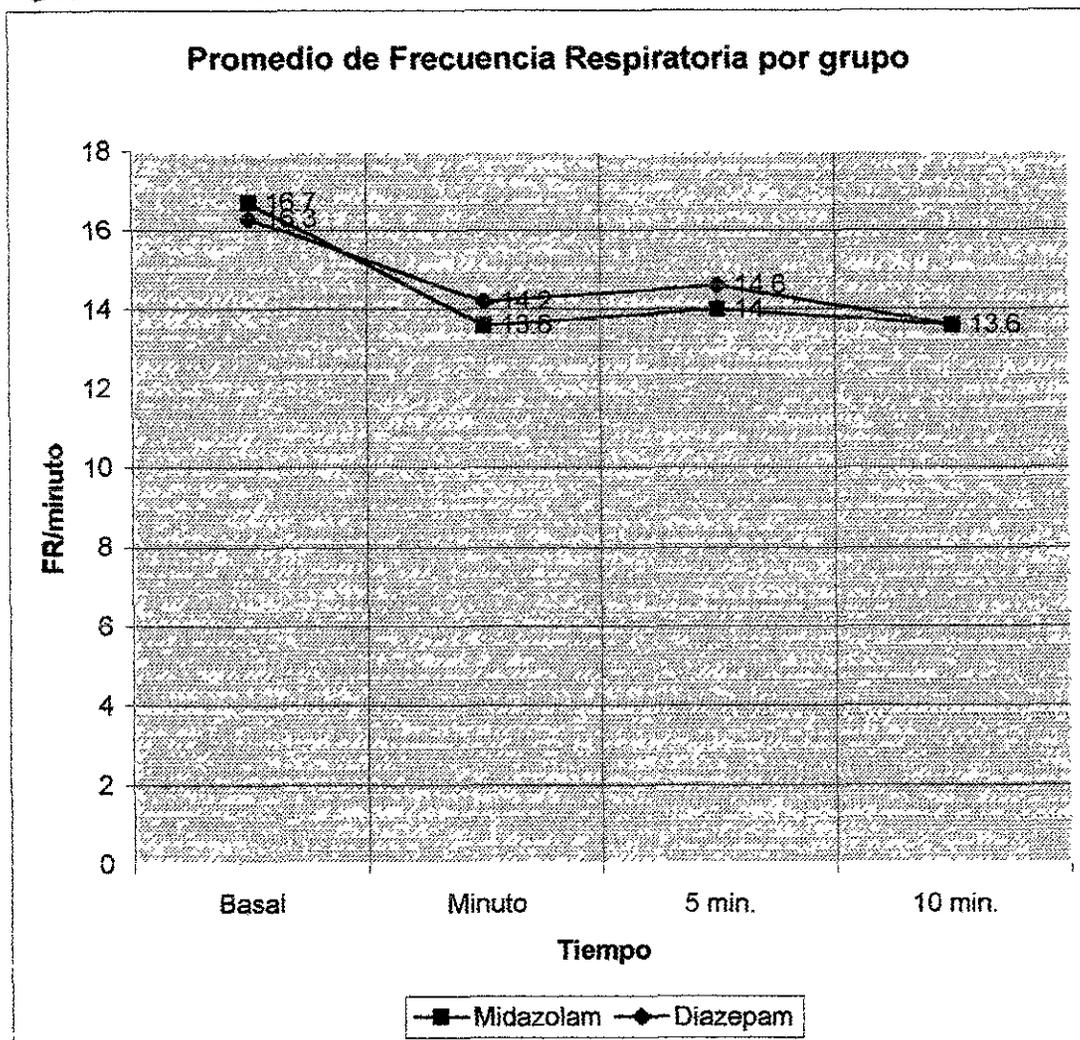


Figura No.10. Promedio de Tensión Arterial Sistólica por Grupo.

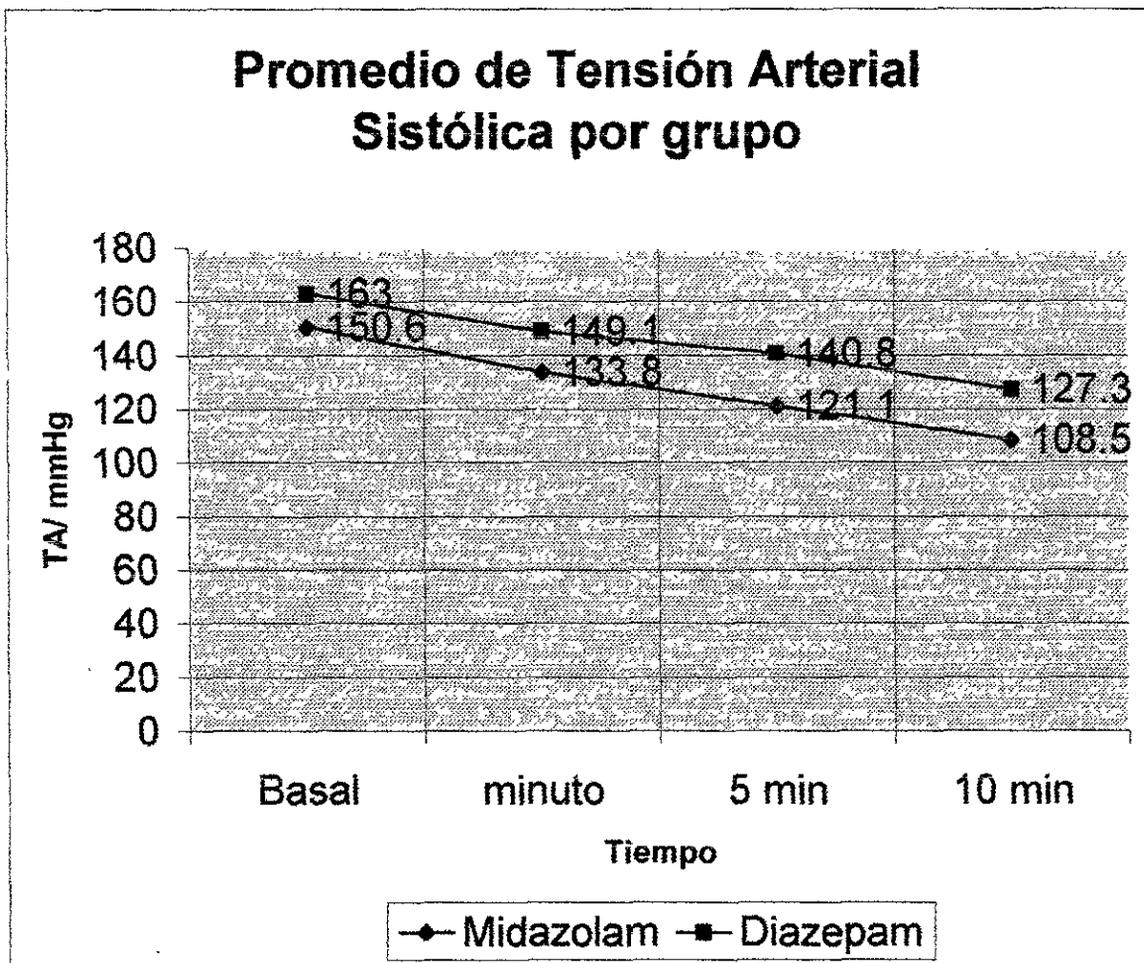


Figura No.11. Promedio de Tensión Arterial Diastólica por Grupo.

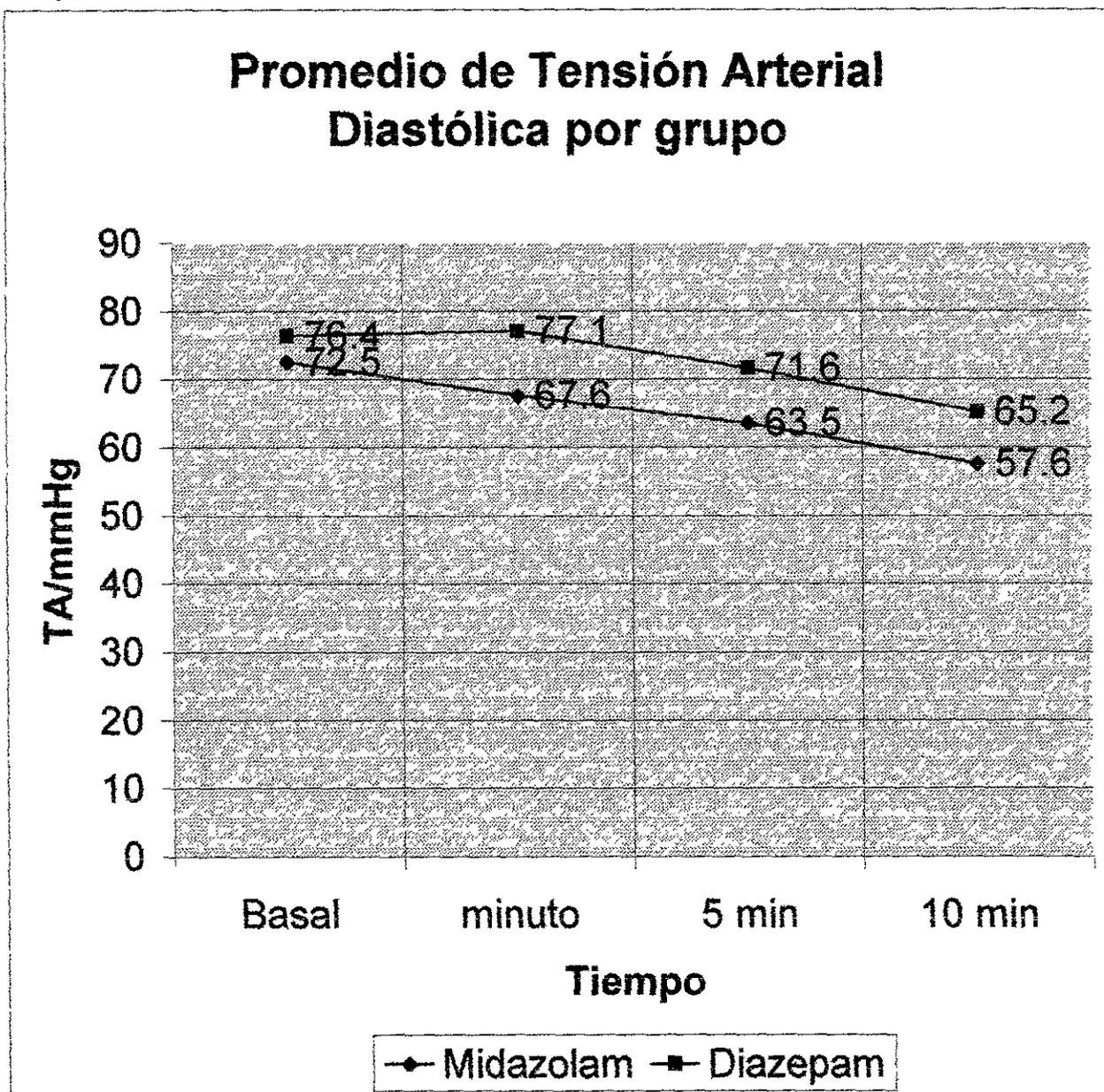
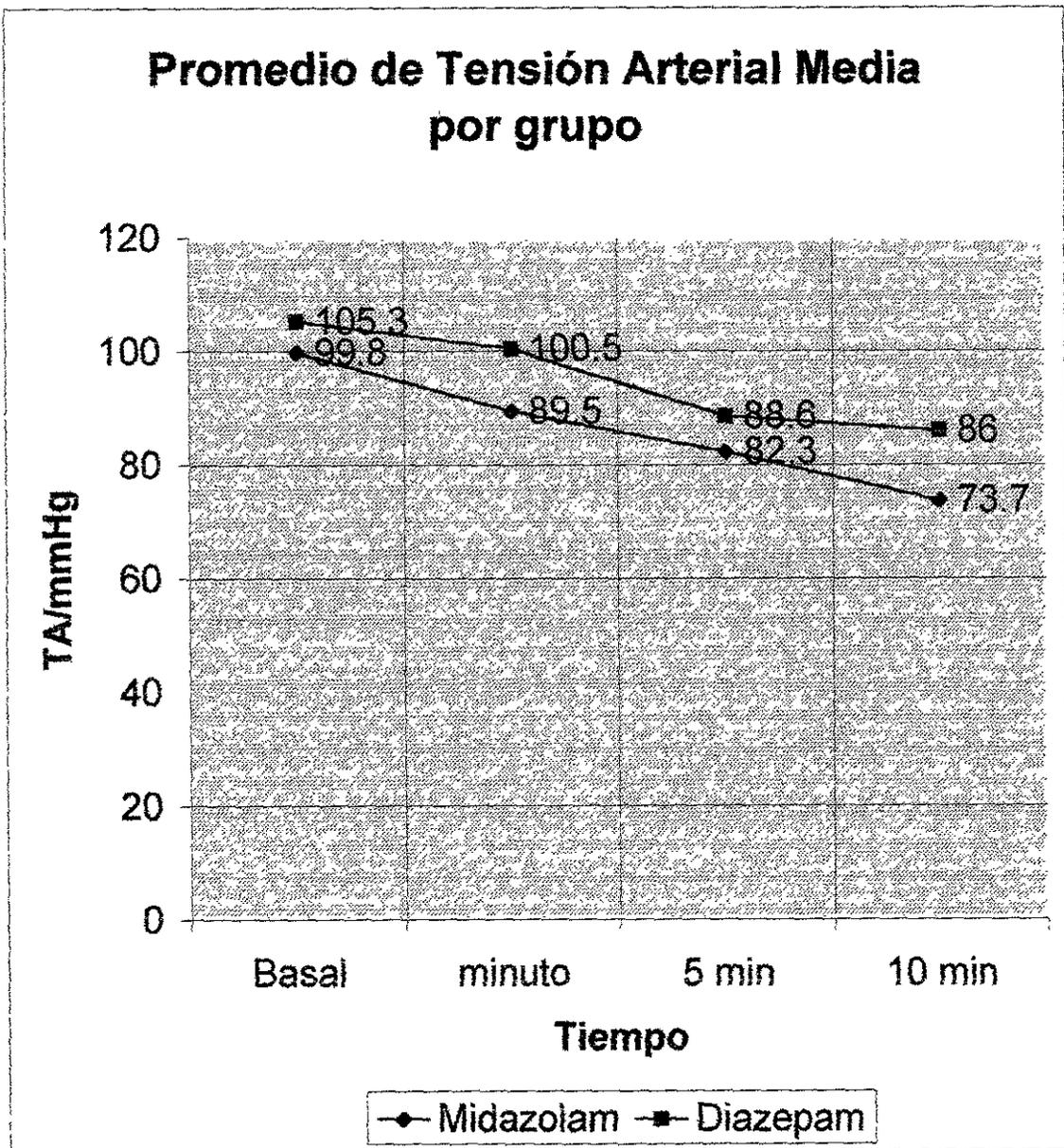


Figura No.12. Promedio de Tensión Arterial Media por Grupo.



ANEXO NO. 1

HOSPITAL CENTRAL SUR DE ALTA ESPECIALIDAD
PEMEX PICACHO

Título del estudio:

Estudio comparativo entre midazolam y diazepam, cambios hemodinámicos en la medicación preanestésica en cirugía cardiovascular.

HOJA DE REGISTRO Y VACIAMIENTO DE DATOS:

FECHA	
NOMBRE (iniciales)	
EDAD	
SEXO	
FICHA	
OCUPACION	
DIAGNOSTICO	
PESO	
ESTATURA	
EDO. FUNCIONAL NYHA	
FRACCION EYECCION %	

FARMACO A UTILIZAR:

DIAZEPAM (100mcg/kg)	Dosis total:
MIDAZOLAM (50 mcg/kg)	Dosis total:

PARAMETROS HEMODINAMICOS:

	BASALES	1 minuto	5 minutos	10 minutos
Frecuencia Cardíaca				
Frecuencia Respiratoria				
T.A.S.*				
T.A.D.**				
T.A.M.***				
SpO2****				

*Tensión Arterial Sistólica.

**Tensión Arterial Diastólica.

***Tensión Arterial Media.

****Sat. Pulso de oxígeno, basal con FiO2 al 21%, una vez medicado con FiO2 al 33% con puntas nasales.

Nombre del Evaluador: _____

Bibliografía:

- 1)) Ronald D. Miller . Anaesthesia. Fourth edition. Volume 2. Ed. Churchill-Livingstone. 1994.
- 2) Kaplan. Cardiac Anaesthesia.
- 3) Joel G. Hardman; Lee E. Limbird. "Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics" Ninth Edition. Mc-Graw-Hill. 1996. Chapter 17.
- 4) Stanley f. Malamed. "Sedation". Ed. Mosby Company. 1985. p.106-7.
- 5) Stephen J. Thomas, Jan L. Kramer. "Manual of Cardiac Anesthesia". Second edition. Churchill Livingstone 1993. p. 307-309.
- 6) David C.Chung; Arthur M. Lam. "Essentials of Anesthesiology". Third edition. Ed. Saunders.p.21-23.
- 7) Ronald D. Miller . Anaesthesia. Fourth edition. Volume 2. Ed. Churchill-Livingstone. 1994.
- 8) Paul F. White. Ambulatory Anesthesia & Surgery. Ed. Saunders. 1997.
- 9) Vincent J. Collins. Anestesiología. Ed. McGraw-Hill/Interamericana. Tercera Edición. Volumen I. 1996.
- 10) Jonathan L. Benumor; Lawrence J. Saidman. Anesthesia and Perioperative complications. Mosby Year Book. 1992.
- 11) Oei-Lim,V.L.B.; Kalkman, C.J.; Bartelsman,J.F.W.; Res,J.C.J.; Van Wezel, H.B.; " Cardiovascular responses, arterial oxygen saturation and plasma catecholamine concentration during opper gastrointestinal endoscopy using conscious sedation with midazolam or propofol. European Journal of Anaesthesiology. 15(5): 535-543. Sept. 1998.

- 12) Schwagmeier,R.; Alincic, S.; Striebel, H.W. " Midazolam pharmacokinetics following intravenous and buccal administration. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 46(3): 203-206. Sept. 1998.
- 13) Anderson,L.; Robb, H.; "A comparison of midazolam co-induction with propofol pre-dosing for induction of anaesthesia. *Anaesthesia*. 53(11): 1117-1120. November 1998.
- 14) Nishiyama T.; Matsukawa, T.; Hanaoka, K.; "Continuous peridural administration of midazolam and bupivacaine for postoperative analgesia". *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*. 43(5): 568-571. May 1999.
- 15) Sametz, W.; Metzler, H.; Gries, M.; Porla, S.; Sadjak, A.; Supanz, S.; Juan, H. " Perioperative catecholamines changes in cardiac risk patients". *European Journal of Clinical Investigation*. 29(7): 582-587. July 1999.
- 16) Hirota, K.; Matsunam, K.; Kudo, T.; Ishihara,A.; Matzuki, A. " Relation between bispectral index and plasma catecholamines after oral diazepam medication". *European Journal of Anaesthesiology*. 16(8): 516-518. August 1999.
- 17) Nakazawa, K.; Hikama, Y.; Maeda, M.; Tonaka, N.; Ishikawa, S.; Makita, K.; Amaha, K. " Laryngeal mask airway insertion using propofol without muscle relaxants a comparative study of pretreatment with midazolam or fentanyl". *European Journal of Anaesthesiology*. 16(8): 550-555. August 1999.
- 18) Nonaka, A.; Kashimoto, S.; Imamura, M.; Furuya,A.; Kumazawa, T.; " Mecanism of the negative inotropic efect of midazolam and diazepam in cultured foetal mouse cardiac Myocytes." *European journal of Anaesthesiology*. 14(5): 481-487. September 1997.
- 19) Nishiyama, T.; Matsukawa, T.; Hanaoka, K.; "The effects of age and gender on the optimal premedication dose of intramuscular midazolam". *Anaesthesia and Analgesia*. 86(5): 1103-1108. May 1998.

20) Taittonen, M.; Kiruela, O.; Aantaa, R.; Kanto, J.; "Cardiovascular and metabolic responses to clonidine and midazolam premedication". *European Journal of Anaesthesiology*. 14(2):190-196. March 1997.)

21) Laura Moreno Altamirano; Cuauhtemoc Güemez Sandoval, Sergio López Moreno. "Factores de Riesgo en la Comunidad Tomo II". U.N.A.M. 1991. Dep. de Epidemiología y Comunidad. p.45-62.

22) Laura Moreno Altamirano; Fernando Cano Valle: *Epidemiología Clínica*. U.N.A.M. 1988.