



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE MÉXICO



**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
CENTRO MÉDICO NACIONAL
“LA RAZA” (MÉXICO, D.F.)**

*COMPARACIÓN DE LA EFICACIA Y ESTABILIDAD
HEMODINÁMICA FRECUENCIA CARDIACA Y
TENSIÓN ARTERIAL EN EL MANEJO DE LA CIRUGIA
LAPAROSCOPIA CON ANESTESIA TOTAL
ENDOVENOSA EN DOS GRUPOS MIDAZOLAM-
PENTANIL VS PROPOFAL-PENTANIL DURANTE EL
PERÍODO DE AGOSTO 2003 A JUNIO 2004.*

**TESIS PROFESIONAL
PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN:
ANESTESIOLOGÍA**

**PRESENTA:
DR. M. ÁLVARO SÁNCHEZ MARTÍNEZ**

**ASESOR EXPERTO:
DR. JESÚS ARENAS OSUMA
JEFE DE ENSEÑANZA DEL HOSPITAL DE
ESPECIALIDADES DE CENTRO MÉDICO
NACIONAL “LA RAZA”**

**TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIDADES:
DR. JUAN JOSÉ DOSTA HERRERA
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
CENTRO MÉDICO NACIONAL “LA RAZA”**

MÉXICO, D.F. NOVIEMBRE 2004



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

Dedico esta tesis a Dios por todas sus bendiciones.
A mi esposa Mary Carmen por su apoyo y comprensión
durante la lucha por alcanzar mis metas.
A mis hijos Ana Linda, Mari Carmen, Mónica, Álvaro y
Dalel, a la memoria de mi mamá Carmen Martínez
Gutiérrez, a mis hermanos y amigos quienes con su
apoyo favorecieron para alcanzar la cúspide de mi
profesión.

AGRADECIMIENTOS

A MI MAESTRO Y AMIGO
DR. JESUS ARENAS OSUNA
POR SU APOYO EN ESTE TRABAJO

A MI MAESTRO TITULAR
DEL CURSO
DR. JUAN JOSE DOSTA HERRERA
POR SU APOYO EN ESTE
TRABAJO

A MI COMPAÑERO Y AMIGO
DR. NOE SAUL BARROSO
RODRIGUEZ
GRACIAS POR TU APOYO Y
AMISTAD

A MI MESTRO Y AMIGO
DR. ERNESTO EDMUNDO
MOTRALES OLIVO
POR SU APOYO EN ESTE TRABAJO

A MI MAESTRO Y GUIA
DR. FRANCISCO BUTRON LOPEZ
POR SU APOYO EN MI
RESIDENCIA

A MIS MEDICOS ADSCRITOS
DRA. NORA LIDIA AGUILAR
GOMEZ
DRA. GUADALUPE BADA
PEREZ
DR. JUAN GALCEJA ALVAREZ



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CENTRO MEDICO NACIONAL
"LA RAZA"
DIVISIÓN DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN EN SALUD

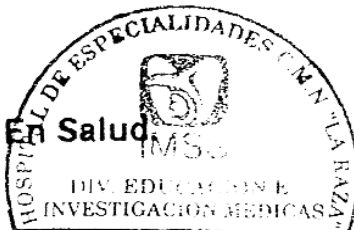
México., D.F. a de de 2004.

DR. ENRIQUE GRAUE WIECHERS
JEFE DE LA DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE
POSTGRADO E INVESTIGACIÓN
FACULTAD DE MEDICINA
UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
P R E S E N T E .

Por medio de la presente hago de su conocimiento que el (la) Dr.
(a) MODESTO ALVARO SANCHEZ MARTINEZ
de nacionalidad MEXICANA, inscrito al curso de
ANESTESIOLOGIA, con sede en este hospital, presentó su tesis titulada
COMPARACIÓN DE LA EFICACIA Y ESTABILIDAD HEMODINAMICA, LA
FRECUENCIA CARDIACA Y TENSION ARTERIAL EN EL MANEJO DE LA
CIRUGIA LAPOROSCOPICA CON ANESTESIA TOTAL ENDOVENOSA EN DOS
GRUPOS MIDAZOLAM-FENTANYL VS PROPOFOL-FENTANYL DURANTE EL PERIODO 2
Dicha tesis fue revisada y aceptada por el Comité Local de Investigación con el a 2004
número definitivo Es conveniente mencionar
que esta tesis es única y que no es copia de ninguna.

ATENTAMENTE.
"SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL"

DR. JESÚS ARENAS OSUNA
Jefe de la Div. de Educ. e Inv. En Salud





**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DIVISIÓN DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN EN SALUD**

México D.F.

**DR. ISIDRO AVILA MARTINEZ
SECRETARIO DE SERVICIOS ESCOLARES
FACULTAD DE MEDICINA
UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
P R E S E N T E**

El suscrito Médico adscrito al servicio de ANESTESIOLOGIA
del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional "LA RAZA",
hace constar que el Dr. (a) MODESTO ALVARO SANCHEZ MARTINEZ
Médico Residente del último año de la especialidad de ANESTESIOLOGIA
realizó bajo mi supervisión y asesoría el trabajo de tesis
titulado: COMPARACION DE LA EFICACIA Y ESTABILIDAD HEMODINAMICA DE LA
FRECUENCIA CARDIACA Y TENSION ARTERIAL EN EL MANEJO DE LA CIRUGIA
LAPAROSCOPICA CON ANESTESIA TOTAL ENDOVENOSA EN DOS GRUPOS CON
MIDAZOLAM-FENTANYL VS. PROPOFOL/FENTANYL DURANTE EL PERIODO AGOSTO
A JUNIO DEL 2004.

A T E N T A M E N T E

DR. JESUS ARENAS OSUNA
Dr.
Asesor

Dr. JUAN JOSE DOSTA HERRERA
Titular del Curso de Especialistas
en

Dr.
Jefe de la División de Educación
e Investigación en Salud



ÍNDICE GENERAL

NO. DE CAPITULO	NO. DE PÁGINAS
1 RESUMEN	1
2 INTRODUCCIÓN	3
2.1 ANTECEDENTES GENERALES	3
2.2 ANTECEDENTES ESPECÍFICOS	10
3 JUSTIFICACIÓN	16
4 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	17
5 HIPÓTESIS	18
5.1 H 1	18
5.2 H 2	18
5.3 H 0	18
6 OBJETIVOS	19
6.1 OBJETIVOS GENERALES	19
6.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	19
7 PROGRAMA DE TRABAJO	20
8 ÁREA DE TRABAJO	20
9 MARCO MUESTRAL	21
9.1 TAMAÑO DE MUESTRA	21
9.2 CRITERIO DE INCLUSIÓN	21
9.3 CRITERIO DE EXCLUSIÓN.....	22
9.4 CRITERIO DE ELIMINACIÓN.....	22
10 MATERIAL	23
10.1 RECURSOS MATERIALES	23
10.2 RECURSOS HUMANOS	23
10.3 RECURSOS FINANCIEROS	23
11 MÉTODO	24
11.1 TIPO DE ESTUDIO	24
11.2 UBICACIÓN ESPACIO – TEMPORAL	24
11.3 POBLACIÓN EN ESTUDIO	24
11.4 DESCRIPCIÓN DE MÉTODO	25
12 DEFINICIÓN OPERACIONAL DE LAS VARIABLES	26
13 ANÁLISIS ESTADÍSTICO	28
14 RESULTADOS ESTADÍSTICOS	29
14.1 GRAFICAS DE ANVA.....	32
14.2 COMPARACIÓN DE PROMEDIOS.....	33
15 DISCUSIÓN	34
16 CONCLUSIONES	35
17 BIBLIOGRAFIA	36

1.- RESUMEN

OBJETIVO: Se evaluó la estabilidad hemodinámica: frecuencia cardíaca y tensión arterial en el manejo de la cirugía laparoscopia con anestesia local endovenosa en dos grupos midazolam-fentanil Vs propofol-fentanil.

MATERIAL Y METODOS

El estudio se realizó en el Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional "La Raza" en el área de quirófanos durante el periodo comprendido entre Agosto del 2003 a Junio del 2004

POBLACION EN ESTUDIO

Pacientes sometidos a cirugía abdominal laparoscopia electiva, realizada con anestesia total endovenosa.

DESCRIPCION DEL METODO

Se formaron dos grupos de estudio, que se sometieron a cirugía laparoscopia, en el primer grupo se aplicó como mantenimiento de anestesia total intravenosa, la combinación de Midazolam – Fentanil y en el segundo grupo se aplicó Propofol-fentanil como mantenimiento, se evaluaron seis etapas principales durante la anestesia: la medición basal, a la intubación, a los primeros a los 5 min a los 10 min a la mitad de la cirugía y al final de la cirugía obteniendo los promedios y comparándose a través de t de student y anova, obteniendo muy poca diferencia en la medición basal; característica que eleva la confiabilidad del estudio ya que los pacientes fueron similares en comportamiento cardiovascular antes de iniciar la TIVA.

Resultados:

Grupo A: Midazolam – Fentanil

Grupo B: Propofol – Fentanil :

En cuanto a tensión sistólica y diastólica el grupo que se comporto con mayor aumento de variación con respecto a la basal fue el de Propofol—Fentanil, mientras que el Fentanil—midazolam se mantuvo más estable con respecto a la basal.

Con respecto a la FC el comportamiento fue similar registrándose mayor incremento con el grupo de Propofol—Fentanil, salvo a los 5 min en donde se registra elevación con Midazolam—Fentanil, en el resto de mediciones se comporto más estable el grupo A.

Se elevaron los resultados bajo pruebas metodológicas de T de student, y ANOVA encontrando significancia estadística con una P de 0.001.

CONCLUSIÓN

Se concluye que en la anestesia total endovenosa la combinación mas estable por menores efectos adversos cardiovasculares en TA y FC es la de Midazolam—Fentanil, siendo mejor en su uso en cirugía laparoscopia.

Palabra clave: Midazolam—Fentanil Cirugía Laparoscopia

2. INTRODUCCIÓN

2.1. ANTECEDENTES GENERALES .

Antecedentes Históricos . Por milenios la raza humana y sus antepasados han tenido que sufrir el dolor, con todas sus consecuencias de desesperación y terror. Cabe entonces considerar , como eventos importantes en el adelanto de la humanidad y de la medicina aquellos sucesos históricos que directa o indirectamente han favorecido el alivio del dolor, ya sea el provocado quirúrgicamente u ocasionado por otro tipo de proceso patológico.

En cuanto al desarrollo de la anestesia, el tracto gastrointestinal constituyó durante largo tiempo la única vía para la terapia medicinal. La inhalación de vapores supuso un acceso alternativo. En la actualidad, la elección entre las diferentes técnicas de administración de anestésicos, mas o menos divididas en escuelas, descansa en la modalidad utilizada: inhalatoria, intravenosa ó regional o una combinación de ellas.

Las técnicas de anestesia general se dividen según la vía de administración de los agentes anestésicos : inhalatoria e intravenosa, y la combinación de ambas llamada "balanceada".

Para elegir la técnica anestésica ideal, deben considerarse varios factores; como son la edad la patología que originó el procedimiento diagnóstico o terapéutico, el lugar, tipo y duración del procedimiento a realizar, la incidencia de efectos colaterales el tiempo de recuperación y finalmente los costos.

La anestesia intravenosa total se ha mantenido durante la segunda mitad de este siglo como una alternativa sumamente atractiva para los especialistas, con ventajas contundentes a tener en cuenta. El manejo en forma independiente de cada uno de sus componentes, convierten a esta técnica en una opción fisiopatología adecuada para la mayoría de los casos. Sus desventajas en la

actualidad minimizadas por el desarrollo de nuevas drogas, revitalizan su utilización en la práctica clínica habitual.

La anestesia intravenosa total, más conocida como TIVA (Total Intravenous Anestesia) se remonta a los años de 1930 con las primeras experiencias clínicas con el tiopental sódico (TPS). Desde sus comienzos la anestesiología se caracterizó por la administración de gases o líquidos volátiles por vía inhalatoria, manteniendo las condiciones aptas para realizar una intervención quirúrgica con éter, cloroformo u óxido nítrico. En la década de los 40; la idea de mantener un paciente anestesiado con la combinación de un barbitúrico de acción corta y morfina entusiasmó de sobremanera a los anestesiólogos clínicos, utilizándose esta técnica en numerosos casos durante la Segunda Guerra Mundial.

Lamentablemente, el total desconocimiento farmacológico del tiopental y su uso inapropiado (especialmente en pacientes hipovolémicos), provocó verdaderas catástrofes intra operatorias, definiéndose en aquella época la anestesia con tiopental como: "Un método ideal para hacer eutanasia" Halford FJ, *Anesthesiology*, 1943.

Años más tarde, la anestesia inhalatoria adquiere un gran auge a partir del desarrollo de dispositivos de administración seguros y confiables junto con la llegada de nuevos agentes anestésicos (líquidos volátiles). El estudio de la fisiopatología intra operatoria y los efectos depresores que estos producen cuando son utilizados como agentes únicos para mantener a un paciente anestesiado, instaló una práctica habitual, diferentes técnicas de anestesia balanceada, donde se combinan agentes inhalatorios con relajantes musculares y narcóticos potentes. En los últimos años, la popularidad de las TIVAS se incrementó en todo el mundo debido principalmente al advenimiento de nuevos hipnóticos, opiáceos y relajantes musculares con perfiles farmacocinéticos que permiten obtener rápidos efectos farmacológicos con una duración de acción breve y predecible.

Este trabajo describirá a continuación, los principios farmacológicos de la anestesia intravenosa, las drogas a utilizar y las diferentes combinaciones para la inducción y el mantenimiento de la anestesia general.

VENTAJAS DE LA ANESTESIA INTRA VENOSA TOTAL.

Entre las ventajas que proporciona el mantenimiento de la anestesia endovenosa, comparada con la inhalatoria se destacan:

La regulación independiente de cada componente de la anestesia general, controlando por separado y durante los periodos intra operatorios que así lo requieran la amnesia, la hipnosis, la analgesia, la relajación muscular y el bloqueo neurovegetativo. Esto reduce las dosis de las drogas utilizadas, obteniendo sólo el efecto terapéutico buscado y minimizando los efectos adversos de las mismas.

AMPLIOS MÁRGENES DE SEGURIDAD entre la dosis efectiva y la dosis letal de la mayoría de los agentes intravenosos utilizados.

NO REQUIERE VAPORIZADORES COSTOSOS NI ANALIZADOR DE GASES en la máquina de anestesia, dado que estos son los únicos elementos que pueden garantizar una concentración determinada del agente anestésico en el circuito ventilatorio. Esto representa una ventaja económica notable en cuanto al equipamiento necesario.

LOS VAPORIZADORES no poseen limitación de concentración letal accidental del agente anestésico dado que si inadvertidamente se mantiene un porcentaje de vaporización alto durante un período prolongado de tiempo, los efectos depresores pueden ser muy graves. No produce iatrogenias en los quirófanos ni polución en el ambiente quirúrgico con las consecuencias ya demostradas para aquellos que trabajan en el área.

No requiere que los mecanismos fisiológicos pulmonares funcionen adecuadamente, independizando la fisiopatología respiratoria de los resultados anestésicos intra operatorios.

La ventilación pulmonar deja de ser un elemento clave para la captación y eliminación de los agentes anestésicos , con lo cual se evitan los cambios farmacocinéticos producidos por la patología respiratoria.

DESVENTAJAS DE LA ANESTESIA INTRA VENOSA TOTAL

Las mayores críticas que ha recibido la técnica son :

- El temor a la posibilidad de recuerdo de los eventos operatorios (estado parcial de inconsciencia) dada la dificultad de monitorizar la profundidad del sueño durante el intraoperatorio.
- El precio elevado de algunas drogas que se han popularizado como componentes de la TIVA.
- La necesidad de bombas de infusión seguras que permitan regular adecuadamente la velocidad de infusión, ya sea por volumen / tiempo o dosis / peso / tiempo.
- La posibilidad de que exista déficit en la eliminación de algunas drogas en pacientes con insuficiencia hepática o renal.

PRINCIPIOS FARMACOLÓGICOS DE LA ANESTESIA INTRAVENOSA TOTAL

Para un manejo adecuado de la TIVA, se requiere conocer algunos conceptos de farmacología básica y fundamentalmente de farmacocinética para poder predecir los tiempos en que las drogas utilizadas mantendrán el efecto terapéutico buscado. El calculo matemático; según las ecuaciones tricompartmentales de las dosis de carga y las dosis de mantenimiento tornan a este tipo de anestesia predecible y segura. Las nuevas vías de eliminación de los fármacos modernos garantizan la recuperación completa.

CONCEPTO DE FARMACOCINÉTICA

Es un principio farmacológico elemental que establece para realizar sus acciones, las drogas deben hallarse en su sitio de acción en una concentración apropiada en función del tiempo. El estudio de todos los fármacos que determinan dicho proceso (absorción, distribución, ligadura y localización en tejidos, biotransformación y excreción) pertenece a la farmacocinética.

Cuando se trata de la administración de drogas por la vía intravenosa (IV), los procesos de absorción no tienen lugar, ya que la droga es colocada directamente en el compartimiento farmacocinético central. Utilizando la vía IV, se obtiene una precisión en la concentración de droga en el plasma que no es posible con otras vías de administración; esto se debe principalmente a que se evitan fluctuaciones asociadas con los procesos de absorción, que redundan en el déficit o variabilidad en la biodisponibilidad.

CONCEPTO DE RANGO TERAPÉUTICO Y CONCENTRACIONES PLASMÁTICAS.

Se denomina concentración efectiva mínima (CEM) a la mínima concentración plasmática de la droga que produce el efecto buscado. Por su parte, la concentración tóxica mínima (Ctm), es la mínima concentración plasmática de una droga que se asocia con efectos adversos. Se denomina RANGO TERAPÉUTICO (RT) a todas las concentraciones de drogas que exceden la CEM y que están por debajo de la Ctm. De este modo, todas las concentraciones del RT se asocian con efecto farmacológico buscado, sin producción de toxicidad al cuadrado. Las drogas pueden tener RTs muy variables en su magnitud. Por lo general, se prefieren fármacos con grandes RT. Esto no sólo se asocia con mayor seguridad en el uso clínico de la droga, sino que permite mayor facilidad en la dosificación a dosis repetidas, ya que las fluctuaciones observadas en las concentraciones plasmáticas no se vinculan ni con pérdida de eficacia ni con toxicidad.

Las fluctuaciones posibles en las concentraciones plasmáticas de los fármacos se reducen al mínimo si el intervalo interdosis también se reduce.

Cuando se realiza una infusión intravenosa, el intervalo interdosis es igual a cero si se utiliza un dispositivo de infusión continua. Estos métodos de administración son los empleados en la TIVA, y son los que permiten lograr concentraciones plasmáticas dentro del RT con escasas fluctuaciones de concentración al cubo y por ende de efecto farmacológico predecible en función del tiempo.

Administración por bolos intravenosos repetidos vs infusión intravenosa continua.

La inducción de la anestesia a través de la administración de una dosis en bolo de un agente anestésico, se correlaciona con un rápido ascenso de la concentración plasmática de la droga que se equilibra velozmente con todos los tejidos ricamente irrigados (cerebro, corazón y riñón, etc).De esta manera, la pérdida de la conciencia es relativamente rápida para todas las drogas de uso clínico actual, siendo las diferencias de la velocidad encontradas en la clínica un reflejo de la mayor o menor capacidad que tienen las drogas para difundir a través de la barrera hematoencefálica. La dosis, velocidad de inducción y duración del efecto de una dosis única de los agentes intravenosos, constituyen información clínicamente valiosa.

La administración de las dosis adicionales en bolo para el mantenimiento de la TIVA, se asocia con fluctuaciones grandes en las concentraciones plasmáticas de la droga debido a la rápida redistribución que sufren estos fármacos hacia sitios menos irrigados, pero con gran capacidad de almacenamiento del fármaco.

Para evitar las fluctuaciones de concentraciones plasmáticas asociadas con la administración de dosis divididas en bolo y por lo tanto se recurre a las infusiones intravenosas continuas (IIVC). Las mismas tiene como objetivo producir y mantener concentraciones dentro del RT durante toda la anestesia. Sin una dosis de carga inicial, son necesarias cuatro vidas medias de la droga para alcanzar la

concentración útil. Debido a esto, la TIVA debe inducirse con un bolo intravenoso (dosis de carga) e inmediatamente luego mantenerse por medio de IIVC.

Ventajas adicionales de las IIVC sobre los bolos repetidos son el hecho de que se reducen los requerimientos de droga aun 20 a 30 %, se observan menos efectos adversos, se reducen los tiempos de recuperación y se disminuyen los costos.

CONCEPTO DE ACLARAMIENTO, VIDA MEDIA Y VOLUMEN DE DISTRIBUCIÓN.

El aclaramiento de eliminación de una droga es la remoción irreversible de la droga del organismo y resulta de la suma de la actividad de todos los mecanismos involucrados en la eliminación de dicha droga (principalmente excreción renal, y biotransformación hepática).

La vida media de eliminación o vida media beta se define como el tiempo necesario para que la concentración plasmática de drogas se reduzca a la mitad. La fase rápida inicial de caída de concentraciones plasmáticas no se explica por fenómenos de eliminación sino que se debe a distribución del fármaco en tejidos periféricos ricamente irrigados. La cinética de este fenómeno inicial tiene una vida media diferente de la vida media de eliminación y se conoce como vida media de distribución o alfa.

El volumen de distribución (Vd) de una droga es la relación entre la cantidad de droga presente en el organismo y su concentración en sangre.

$Vd = \text{cantidad de droga (dosis)} / \text{concentración en plasma ó sangre.}$

CALCULO DE LA DOSIS DE CARGA Y DE LA DOSIS DE MANTENIMIENTO EN LA TIVA.

Dosis de carga = Concentración plasmática (microgramos/ml- Volumen de distribución

Dosis de IIVC =Concentración plasmática (micrograrnos/ml-Clearance (ml/kg/min)

CONCEPTO DE VIDA MEDIA CONTEXTO-SENSIBLE. Es la cantidad de tiempo necesario para que la concentración de droga en el plasma descienda a la mitad luego de la discontinuación de la IIVC. El contexto se refiere a la duración de la infusión. Cuanto más prolongada sea la misma, el tiempo medio contexto sensitivo tiende a acercarse a la vida media de eliminación..

2.2 ANTECEDENTES ESPECÍFICOS

DROGAS HIPNÓTICAS UTILIZADAS EN LA TIVA.

Garantizar la hipnosis del paciente bajo los efectos de la TIVA, fue durante mucho tiempo, la preocupación de los anestesiólogos que temían un estado parcial de inconciencia durante la intervención la incorporación del midazolam como inductor y su infusión continua para el mantenimiento solo o combinado con propofol elimina definitivamente esta posibilidad.

MIDAZOLAM.- El midazolam es una benzodiazepina soluble en agua cuya solubilidad es dependiente del pH. Por debajo de 4 es libremente soluble en agua y forma una solución estable. A pH. Fisiológico, la estructura del anillo se cierra y el fármaco se hace soluble en lípidos y penetra rápidamente la barrera hematoencefálica.

FARMACOCINÉTICA.- A pH orgánico, el midazolam es muy lipofílico y se redistribuye rápidamente después de la inyección intravenosa, con un volumen de distribución estable de 0.8-1.7 L/Kg .Virtualmente es metabolizado todo por el hígado y menos del 1% se excreta en la orina. Sólo uno de los metabolitos del midazolam (alpha-hidroimidazolam) es biológicamente activo, pero como su vida es menor que la del compuesto original, no es clínicamente importante.

FARMACOLOGÍA.- Sistema nervioso central. Las acciones del midazolam son cualitativamente similares a aquellas de otras benzodiazepinas y son ejercidas por este enlace a los receptores benzodiazepínicos en el sistema nervioso central. Iv proporciona amnesia anterograda densa la cual dura hasta 30. después de usar dosis de sedación.

El efecto del midazolam administrado Iv varía de sedación ligera hasta anestesia total, dependiendo de la dosis utilizada. Los ancianos, por otra parte, son particularmente sensibles a los efectos del midazolam.

Sistema cardiovascular.- El midazolam es generalmente menos depresor del sistema cardiovascular que otros agentes anestésicos intravenosos y es un agente de inducción seguro en pacientes de bajo riesgo. Ocasiona una ligera caída en la resistencia vascular sistémica y en la presión arterial sanguínea. Los efectos menores sobre el sistema cardiovascular se puede deber a su comienzo de acción más lento que otros agentes de inducción.

Sistema respiratorio.- En sujetos normales el midazolam en dosis de 0.075 mg/kg por vía intravenosa, produce solo una depresión no significativa y transitoria de la curva de respuesta al CO₂.

Indicaciones: Cuando se utiliza para sedación es frecuentemente combinado con pequeñas dosis de fentanil u otro opioide. Por tanto, debido a su relativamente vida media corta en plasma y elevada aclaramiento plasmático, el midazolam se ha utilizado, intermitentemente y por infusión continua, para producir sedación prolongada a pacientes en la unidad de cuidados intensivos.

Co-inducción. Las combinaciones de fármacos sedantes con agentes anestésicos intravenosos tiene una acción sinérgica, sin embargo el mecanismo exacto es desconocido.

Por tanto una dosis de midazolam de 0.13 Mg/Kg reduce la DE 50 para la anestesia con propofol en 52% .Por lo tanto, utilizando pequeñas dosis de una

reducción significativa en la dosis de inducción de propofol. Utilizando las técnicas de co-inducción, es posible reducir la incidencia de efectos colaterales asociados al uso de cualquier fármaco solo.

Dosis y administración. Para sedación consciente en endoscopia, la dosis es de 0.07-0.1 Mg/Kg. Para la inducción de la anestesia requiere desde 0.3 hasta 0.6 Mg/Kg. Para producir inconsciencia.

En infusión continua la dosis es de 1 mg/ml., se ajusta la velocidad para obtener el efecto deseado.

Propofol.

Características físicas.-El propofol es un fenol obstructor y es virtualmente insoluble en agua.

Farmacocinética.- El propofol es muy soluble en lípidos y después de inyección única se distribuye rápidamente desde los órganos muy irrigados como el cerebro hacia las áreas menos profundas como el músculo y el hueso. La caída inicial en las concentraciones de sangre debido a la redistribución tiene una vida media α de 2-4', y su vida de eliminación representando el aclaramiento metabólico sanguíneo, es del orden de 30-50'. El contexto sensible de tiempo medio (vida media), siendo la duración de la infusión de propofol, es de cerca de 25' por infusión hasta 50' para infusiones prolongadas.

El propofol se metaboliza rápidamente en el hígado para producir glucurónido soluble en agua y conjugados de sulfato que son excretados en la orina.

Farmacología.

Inducción de la anestesia.- El propofol es un agente anestésico intravenoso que produce sueño en el tiempo de circulación brazo-cerebro.

Sistema nervioso.- es común con otros anestésicos, el propofol ocasiona incremento de la resistencia cerebrovascular con una disminución resultante en el riego sanguíneo del cerebro y también una reducción en los requerimientos metabólicos cerebrales de oxígeno.

Sistema cardiovascular .-El propofol tiene un mayor efecto depresor sobre la presión sanguínea arterial. La caída es debida a una marcada disminución en la resistencia vascular sistémica, el gasto cardiaco cambia poco.

Sistema respiratorio.- Después de un bolo, el propofol es un potente depresor respiratorio.

El propofol deprime la sensibilidad del centro respiratorio al bióxido de carbono y durante infusiones de fármaco esta depresión está en relación con la dosis.

Útero y Placenta.- El propofol tiene poco efecto sobre el útero en gestación. Atraviesa rápidamente la placenta pero es un agente de inducción aceptable para la operación cesárea.

Indicaciones.

Inducción de anestesia.

Anestesia intravenosa total.

Infusiones blanco controladas.

Sedación.

Dosis y administración.- Los pacientes ancianos son mas susceptibles y una dosis de 1.0 Mg./Kg. es suficiente. En adultos jóvenes en buenas condiciones físicas la dosis es de 2.5 Mg/Kg. o mas.

Fentanil.

Farmacología.-Es un potente analgésico narcótico y comparte las mismas propiedades que los opioides , es decir, analgesia, sedación, depresión respiratoria, estimulación vagal, náusea y vómito, estreñimiento.

Metabolismo.- El fentanil se metaboliza en el hígado, inicialmente por desalquilación, a norfentanil, que virtualmente no tiene propiedades analgésicas. Este y el compuesto original son hidroxilados y excretados en la orina. La vida media se prolonga en presencia de la enfermedad hepática y también en el anciano cuando se reduce el metabolismo del fármaco.

Efectos cardiovasculares.- Los efectos hemodinámicos del fentanil son mínimos, aun con dosis elevadas. Sin embargo, los efectos hemodinámicos significativos ocurrirán después de la administración con comitante de otros fármacos como las benzodiazepinas.

Efectos respiratorios.- Es común con otros opiáceos, el fentanil produce profunda depresión respiratoria relacionada con la dosis.

Rigidez muscular.- El fentanil intravenoso puede ocasionar rigidez muscular, habitualmente del tórax o abdomen, pero puede afectar las extremidades y el maxilar inferior. La rigidez del tronco trastorna la ventilación.

3.- JUSTIFICACIÓN

En el Hospital de Especialidades Centro Medico Nacional "La Raza" se desconoce cual combinación de fármacos entre Fentanil—Propofol y Midazolam—Fentanil es mas estable durante las etapas de toda la anestesia, y tiene menores cambios cardiovasculares.

4.- PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En el en el Hospital de Especialidades Centro Medico Nacional "La Raza" se realiza laparoscopia bajo anestesia general balanceada.

En el presente trabajo se utiliza un método alternativo para la realización de dichas cirugías el cual consiste en administrar anestesia total endovenosa (TIVA) con midazolam—fentanil Vs propofol—fentanil proporcionando una mejor estabilidad hemodinámica al paciente, esto se evalúa monitorizando los parámetros de frecuencia cardiaca y tensión arterial.

¿La anestesia total endovenosa administrando midazolam—fentanil proporciona mejor estabilidad hemodinámica (frecuencia cardiaca y tensión arterial) en comparación con propofol—fentanil en la cirugía laparoscopia?

Vecuronio.

Es un RMND de tipo esteroideo, que es captado por el hígado y eliminado por la bilis, siendo escasa su eliminación renal. El final de su acción se debe mas a redistribución, que a metabolización.

Tiene un metabolito activo (3-OH vecuronio) , de escasa actividad clínica. Puede acumularse con administraciones muy prolongadas y con dosis altas, pero en la práctica anestésica esto solo se aprecia cuando se suma insuficiencia renal y/o hepática.

Es un fármaco libre desde el punto de vista cardiovascular. Ello puede ocasionar la aparición de bradicardia en pacientes a los que se administren fármacos capaces de producirla, al no contrarrestarla.

Las dosis de mantenimiento son de 10-15 Mcgs./ Kg. debido a su perfil farmacocinético el vecuronio no es el adecuado para administrarse en infusión continua.

5. HIPÓTESIS

5.1. H1. ($H_1 > H_2$) Las alteraciones hemodinámicas (frecuencia cardíaca y tensión arterial) durante el trananéstesico son mas significativos en pacientes sometidos a cirugía laparoscópica bajo la administración de anestesia total endovenosa con midazolam-fentanil.

5.2. H2. ($H_1 < H_2$) Las alteraciones hemodinámicas (frecuencia cardíaca y tensión arterial) durante el trananéstesico son mas significativos en pacientes sometidos a cirugía laparoscópica bajo la administración de anestesia total endovenosa con propofol-fentanil.

5.3. H0. ($H_1 = H_2$) Las alteraciones hemodinámicas (frecuencia cardíaca y tensión arterial) durante el trananéstesico son iguales si administramos anestesia total intravenosa con midazolam-fentanil Vs propofol-fentanil.

6. OBJETIVOS

6.1.OBJETIVO GENERAL

Evaluar la estabilidad hemodinámica: frecuencia cardíaca y tensión arterial en el manejo de la cirugía laparoscópica con anestesia total endovenosa; midazolam-fentanil Vs propofol-fentanil.

6.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Determinar los cambios hemodinámicos (frecuencia cardíaca y tensión arterial) en anestesia total endovenosa administrando midazolam-fentanil.
- Determinar los cambios hemodinámicos (frecuencia cardíaca y tensión arterial) en anestesia total endovenosa administrando propofol-fentanil.
- Comparar las alteraciones hemodinámicas (frecuencia cardíaca y tensión arterial) en pacientes sometidos a cirugía laparoscópica administrando midazolam-fentanil Vs propofol-fentanil

7. PROGRAMA DE TRABAJO

El estudio inició al día siguiente al de su aprobación en el mes de Mayo del año 2003 y terminó en el mes de Septiembre del año 2003.

8. ÁREA DE TRABAJO

El estudio se realizó en el Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional General de división Manuel Ávila Camacho IMSS Puebla en el área de quirófanos durante el periodo comprendido Agosto del 2002 a junio del 2003.

9. MARCO MUESTRAL.

9. 1 TAMAÑO DE LA MUESTRA

$$n = \frac{(Z_{\alpha/2} + Z_{\beta})^2 p(1-p)(r+1)}{(d)^2}$$

$$p = 0.112$$

$$60.98 = 61$$

60 60

La muestra se realizó en 60 pacientes para cada grupo.

DELIMITACIÓN DE LA MUESTRA

La muestra fue seleccionada con base a los criterios de inclusión, exclusión y de eliminación.

9.2 CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Edad de 18 a 60 años .

Sexo: masculino y femenino .

Clasificación ASA 2 y 3 .

Pacientes sometidos a cirugía abdominal laparoscópica electiva.

Pacientes sin sobrepeso o con sobrepeso menor del 30% .

Pacientes con Hipertensión Arterial y Diabetes Mellitus Compensadas

Pacientes sin adicciones .

Pacientes sin Hiperlipidemias .

Pacientes sin padecimientos del Sistema Nervioso Central.

9.3 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

Pacientes con clasificación ASA 4 y 5 .

Pacientes con sobrepeso con mayor del 30% .

Pacientes con daño hepático o renal previos .

Pacientes con patología cardiovascular .

Pacientes con ingesta crónica de Benzodiazepinas .

Pacientes con desnutrición .

Pacientes con cirugía de urgencia .

Pacientes con antecedentes de alergia .

9.4 CRITERIOS DE ELIMINACIÓN

Pacientes que no acepten participar en el estudio.

Pacientes que requieran de otra técnica anestésica.

10. MATERIAL

10.1. RECURSOS MATERIALES

Ampolletas de midazolam de 15 Mg. en 3 ml
Ampolletas de fentanil de 500 mcgrs en 10 ml
Ampolletas de propofol de 200 Mg. en 20 ml
Bombas de infusión
Equipos para bomba de infusión
Soluciones fisiológicas de 250 y 500 ml
Punzocat No. 16

10.2. RECURSOS HUMANOS

Médicos residentes, y de base del servicio de anestesiología que deseen participar, personal de enfermería .

10.3. RECURSOS FINANCIEROS

Recursos propios de la institución. IMSS

11. MÉTODO

METODOLOGÍA

11.1 TIPO DE ESTUDIO

Ensayo clínico aleatorizado

Por su objetivo es comparativo

Por el número de mediciones del evento es transversal

Por la direccionalidad va a ser prospectivo

Por el momento de la obtención de la información es unicentrico

Por el sitio de captura de los datos.

Por la maniobra realizada es de impacto

Por la ceguedad de la maniobra es doble ciego.

Por la ceguedad en la evaluación de la maniobra doble ciego y por el tipo de población es homodémico.

11.2 UBICACIÓN ESPACIO -TEMPORAL

El estudio se realizó en el Hospital de Especialidades del Centre Médico Nacional General de División Militar Avda Camacho 1155, Puebla en el área de quirófanos durante el periodo comprendido mayo del 2002 a junio del 2003.

11.3 POBLACIÓN EN ESTUDIO

Pacientes sometidos a cirugía abdominal laparoscópica electiva, realizada con anestesia total endovenosa.

11.4 DESCRIPCIÓN DEL MÉTODO

Se formaron dos grupos de la siguiente manera :

GRUPO A .

Se premedicó con midazolam a dosis de 100 a 150 mcg / Kg de peso 30 min. antes de la cirugía. Narcosis basal con fentanil 2-3 mcgrs-Kg. de peso por dosis, inducción con midazolam a dosis de 100 -200 mcgrs x Kg. de peso, el bloqueo neuromuscular se realizó con la administración de RMND del tipo de bromuro de vecuronio a dosis de 80-100 mcgrs por Kg. de peso. La intubación se realizó en todas las pacientes con sonda orotraqueal tipo Macgill con globo inflable , siendo atraumática y sin complicaciones. El mantenimiento se realizó con infusión de midazolam a dosis de 10 mgs X Kg. Min. durante 10-15 minutos posteriormente se redujo la dosis a 0,5 mgs X Kg. minuto hasta terminar la cirugía y para mantener una adecuada analgesia intra operatoria se aplicaron bolos de fentanil a dosis de 1-2 mcgrs X kg peso.

La infusión se pudo disminuir cada 30 minutos valorando la TA y FC , la infusión se cerró 10 minutos antes de terminar la cirugía.

GRUPO B .

Al igual que el anterior grupo con la diferencia de que se utilizó propofol como mantenimiento en infusión a dosis de 10mg/kg/hora durante los primeros 10 minutos reduciéndola a 8mg/kg/hora por otros 10 minutos y entonces se fijó la infusión a dosis de 6mg/kg/hora. Esta técnica, de anestesia total endovenosa se mantuvo necesariamente asociando un opiáceo para mantener controlada la analgesia intra operatoria.

Registro Hemodinámico :

Presión arterial media (PAM) medición a través de esfigmomanómetro, cada 5 min., con registro en la hoja anestésica cada 5 min.

Frecuencia cardiaca (FC) : a través de un cardioscopio , con visualización directa del trazo, más la auscultación con un estetoscopio precordial o esofágico, con registro en la hoja de anestesia cada 5 min.

12. DEFINICIÓN OPERACIONAL DE LAS VARIABLES.

DEFINICIÓN OPERACIONAL.

Se monitorizó al paciente al llegar al quirófano usando baumanómetro, oxímetro de pulso ECG con cardioscopio y de esta manera se registraron la tensión arterial y la frecuencia cardiaca.

DEFINICIÓN CONCEPTUAL:

ANESTESIA TOTAL ENDOVENOSA (TIVA)

El " estado anestésico " es un estado exclusivamente producido por fármacos, los cuales actúan en lugares específicos de SNC. La TIVA es el prototipo de anestesia general en el cuál se evita la administración de agentes inhalatorios y se ventila a los pacientes durante el transanestésico con aire enriquecido con oxígeno.

FENTANIL; es un derivado sintético de las fenil piperidinas, altamente liposoluble, se metaboliza por hidroxilación e hidrólisis aromática. Dosis como inductor 2-10 microgramos por kg y de 50-150 microgramos en infusión.

PROPOFOL. Es un 2-6 diisopropilfenol y pertenece al grupo de los alquífenoles. Es insoluble en agua, necesitando un solvente que permita la administración endovenosa; esta es una emulsión lipídica al 1 %. Se recomienda evitar las manipulaciones ya que el solvente graso favorece su contaminación. Dosis de inducción es de 2.5 Mg. por kilogramo. y la dosis de mantenimiento es de 8-15 mg/Kg/Hr.

MIDAZOLAM. El midazolam es la última benzodiazepina introducida hasta el momento actual en la clínica y se caracteriza porque a pesar de ser un derivado del núcleo 1-4 benzodiazepínico, tiene una estructura química que se modifica con el PH , Se administrara a dosis de 100-150 Mg. en inducción ya dosis de 100-200 Mg. / Kg. /Min. En infusión.

TENSIÓN ARTERIAL : La contracción cardiaca, que origina una fuerza, se traduce, entre otros hechos, en la presión arterial. La presión arterial es la fuerza que la sangre ejerce sobre el interior de las paredes arteriales. La presión está determinada por el volumen de sangre que el corazón expulsa por minuto.

FRECUENCIA CARDIACA : El pulso ó frecuencia cardiaca es una onda intermitente de dilatación de las arterias causada por el latido de los ventrículos y el progreso de la sangre dentro de las venas.

DESCRIPCIÓN DE LAS VARIABLES SEGÚN SU METODOLOGÍA

VARIABLES INDEPENDIENTES:

ANESTESIA TOTAL ENDOVENOSA CON FENTANIL/MIDAZOLAM (GRUPO A)

ANESTESIA TOTAL ENDOVENOSA CON FENTANIL/PROPOFOL (GRUPO B)

VARIABLES DEPENDIENTES

Los cambios en la tensión arterial durante la anestesia total endovenosa

Los cambios en la frecuencia cardiaca durante la anestesia total endovenosa

TABLA DE VARIABLES

Variable	Escala	Categorías
T/A	Dimensional Discreta	mm/Hg
FC	Dimensional Discreta	Latidos por minuto.

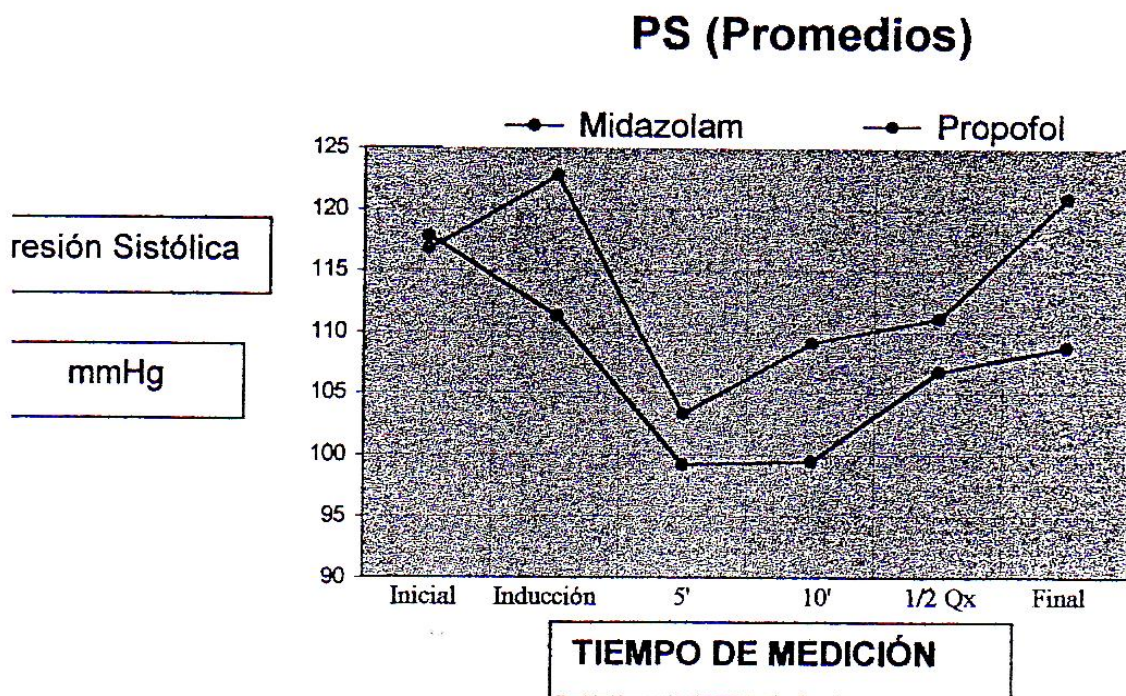
13. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Para el análisis de los datos se utilizó estadística descriptiva mencionando promedios y desviación estándar, también, estadística inferencial, T de student para dos grupos independientes con lo cual determinamos la diferencia .Se aplicó también Anova para comparación de mediciones repetidas en 2 grupos.

14. RESULTADOS

Se comparó el comportamiento de la tensión arterial sistólica en 60 pacientes sometidos a cirugía laparoscópica bajo anestesia total endovenosa con Fentanil-Midazolam cuyo promedio basal fue de 116.8mm Hg en el momento de la intubación presentó una elevación discreta de 6mm Hg. A los 5 min. descendió 13.5 mmHg de la basal, a los 10 min se encontraron 5.6 mmHg por debajo de la basal, a la mitad de la cirugía se encontraron 5.6 mmHg por debajo de la basal, y al final de la cirugía sólo se elevó la presión 4.2 mmHg, por arriba de la basal , como se muestra en la siguiente gráfica .

GRAFICA 1 . PRESIÓN SISTOLICA

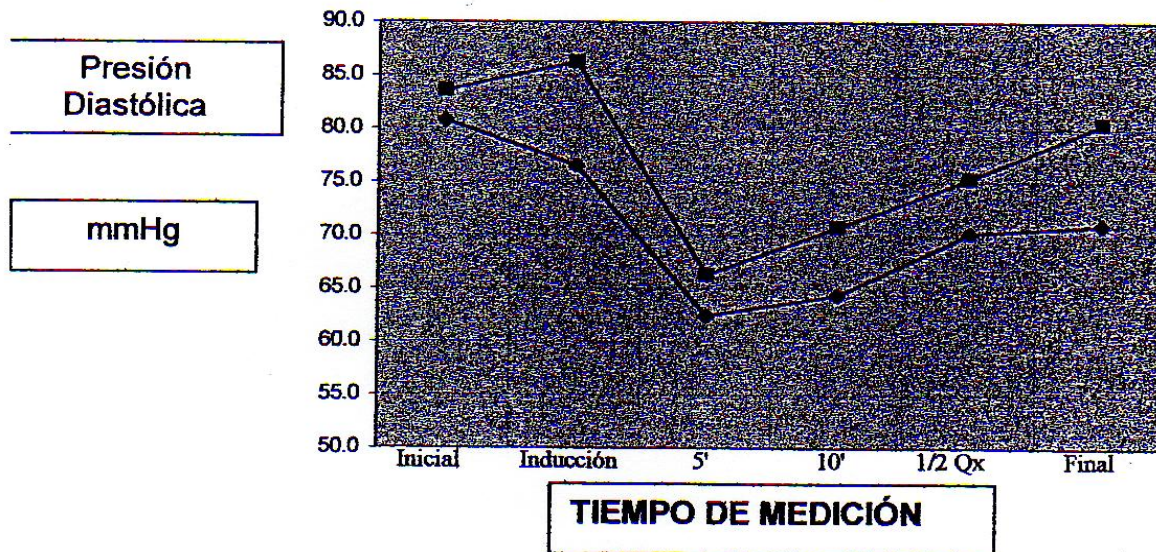


En el caso de la Tensión arterial diastólica la basal promedio para los 60 pacientes fue de 83.7 mmHg. Por el momento de la administración se reflejó sólo un incremento de 2.6 mmHg, a los 5 min descendió 14.4 mmHg, a los 10 min presentó 12.9 mmHg por debajo de la basal. A la mitad de la cirugía descenso de 8.4 mmHg de la basal. y al termino de la cirugía descenso de 3.2 mmHg de la basal.

GRAFICA 2 . PRESIÓN DIASTOLICA

PD (Promedios)

◆ Midazolam ■ Propofol



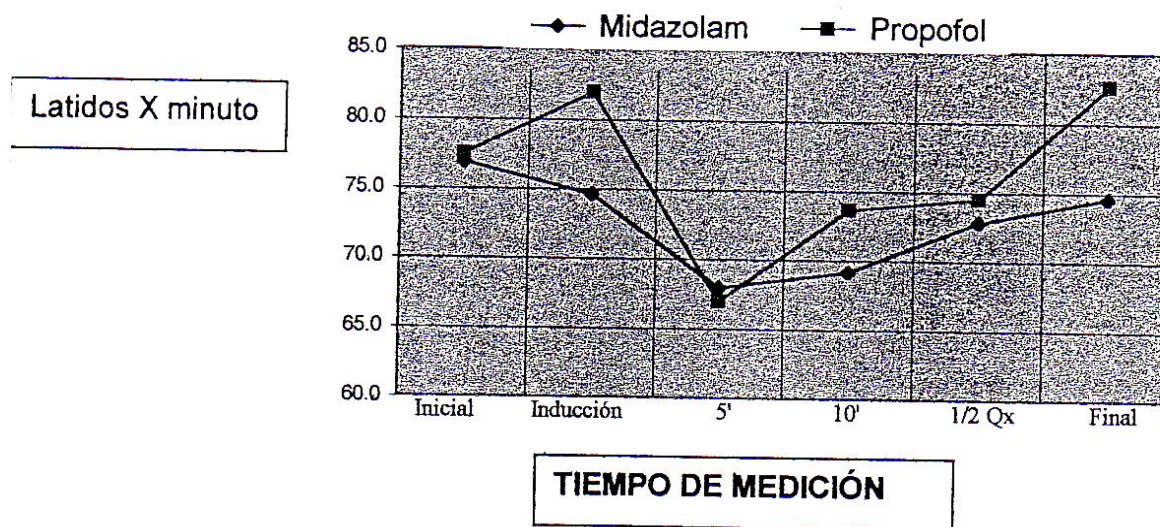
En cuanto a la FC la basal fue de 77.5 x', en la intubación 82x', a los 5 min se presentó el máximo descenso a 67x', a los 10 min 73.7x' a la mitad de la cirugía 74.5 x'y al final 82.7 x'

En el caso del Propofol- Fentanil la presión sistólica basal se registró 117.8 , durante la intubación 111.3 a los 5 min presenta un descenso a 99.2, a los 10 min 99.5, a la mitad de la cirugía se registra 106.8 y al final de la cirugía 108.8.

La presión diastólica basal se registró en 80.8 en la intubación desciende a 76.6, a los 5 min un descenso mayor a 62.5 a los 10 min presenta 64.4 a la mitad de la cirugía se eleva a 70.2 y al final a 71.

GRAFICA 3 . FRECUENCIA CARDICA

Fc (Promedios)



En la FC basal se registró de 76.9 en la intubación presenta paradójico descenso a 74.6 , a los 5 min descenso a 68x' a los 10min 69.2, a la mitad de la cirugía elevación a 72.8x' y al final 74.6x'.

Siendo el comportamiento más irregular con incrementos y descensos más notorio la del Propofol-fentanil .

14.1

Tabla ANVA presión sistólica Fentanil - Propofol

Fuente de variación	Suma de cuadrados	Grados de libertad	Cuadrados de medias	Razón F
Entregrupos	5311.53	5	1062.3	5.267
Error	71392.95	354	201.675	
Total	76704.48	359		

Tabla de ANVA presión diastólica Midazolam – Fentanil

Fuente de variación	Suma de cuadrados	Grados de libertad	Cuadrados de medias	Razón F
Entregrupos	387498	5	77499.6	643
Error	42664.67	354	120.52	
Total	1980157	359		

Tabla ANVA FC

Fuente de variación	Suma de cuadrados	Grados de libertad	Cuadrados de medias	Razón F
Entregrupos	13284	5	2656.8	22.86
Error	41161.94	354	116.2	
Total	54445.94	359		

14.2

Comparación de promedios a la inducción de las variables FC , TAS , TAD

	Grupo 1 F-M	Grupo 2 F-P	T	P
FC	76	77	3.76	0.001
TAS	110	116.8	4.84	0.001
TAD	100	83.7	4.43	0.001

15. DISCUSIÓN

La elección de comparar dos técnicas de anestesia total endovenosa en pacientes en cirugía laparoscópica fue debido a que dicha cirugía generalmente es de corta duración, el sangrado suele ser escaso lo que no representaría un sesgo valorando variables cardiovasculares, como lo son TA y FC, esto para tratar de evaluar ambas combinaciones farmacológicas. En nuestro estudio la combinación de Midazolam – Fentanil resultó ser más estable y mantener en mejor plano anestésico a los pacientes y por lo tanto presentar menores cambios hemodinámicos, en cambio y coincidiendo con la literatura en el caso del Propofol-fentanil resultó ser más lábil, probablemente a su corta vida media y nos presentó mayor oscilación sobre todo en FC y presión diastólica. Concordando con los trabajos realizados al respecto de Tomás L. Y cols. (15). Y en discordancia de Hall, Richard et,al (12), quienes proponen una mayor estabilidad de Propofol en cifras tensionales, aunque depresor en frecuencia cardíaca. Concordamos que ambas combinaciones deben ser probadas en otros tipos de cirugía ya que la formación del neumoperitoneo pudiera ser un sesgo.

16. CONCLUSIONES

1.-La anestesia total endovenosa con Fentanil-Midazolam en pacientes sometidos a cirugía laparoscópica no presenta alteraciones significativas en frecuencia cardíaca y presión arterial.

2.- La anestesia total endovenosa con Fentanil-Propofol, en pacientes sometidos a cirugía laparoscópica presenta alteraciones notorias en frecuencia cardíaca y tensión arterial siendo ésta menos estable que Fentanil-Midazolam.

3.- El uso de Fentanil –Midazolam como fármacos para anestesia total endovenosa en pacientes de cirugía laparoscópica, mantuvo más estable a los pacientes en cuanto a la frecuencia cardíaca, y tensión arterial, que con Fentanil –Propofol.

17. BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Aldrete J .A Texto de anestesiología teórico-práctica.
Edit. Salvat. Tercera .Edición. México, D.F ., 1994, Pág.3-23.
- 2.-Miller. R.D. Anestesia.
Ed. Doyma. Segunda Edición .Barcelona, España .1993 Pág. .3-19
- 3.-Carthy G. J. Awareness
During total intravenous Anaesthesia and now to avoid it.
Annual Scientific Meeting. Bel tast Pág .559- 2002
- 4.-Martínez Segura R. T. Guía de Sedación Inconsciente
Edit .Médica, México D.F., 2001 Págs. 3-56
- 5.- Dector Jiménez T.L. , Muñoz Sánchez E. , Ocampo A.A. , Gomez Rosales A.
Anestesia gral. endovenosa para cirugía laparoscópica, abdominal. Anestesia
Mexicana. Vol. IX pag 83-89. 1997
- 6.- Smith Ian , White P. F.
Total Intravenous Anaesthesia and Intensive Care pág. 153 February 1999
- 7.- Padfield N; Batter worth Heinemahn, Hill J Total Intravenous Anaesthesia.
Anaesthesia and Intensive Care pág 306 August 2001
- 8.- Sandin R., Russel I F., Wang M.
Incidence of awareness in total intravenous anaesthesia. British Journal of
Anaesthesia, August 2001.
- 9.- Vuyk J. Total Intravenous Anaesthesia; Pág November 2001.

- 10.- Hong W. Short M.D. Hui W. C., Hypnotic and Anaesthetic Intravenous between ketamine and midazolam in female patients. *Anesthesiology* .Vol. 79 Pag 1227-1232,1993
- 11.- Lauen P. N., Kuika P. J. Anaesthesia techniques for midazolam and flumazenil –an overview. *Acta Anaesthesiol Scand* .Vol 34 pag 84-89 , 1990
- 12.- Hall , Richard I. M. D., FCCP; Sandham , Dean MD Et. al. Propofol vs. Midazolam for ICU Sedation* :A Canadian Multicenter Randomized Trial. *Chest The Cardiopulmonary and Critical Care Journal*.Vol. 119(4) Págs. 1151-1159 April 2001
- 13.-Koscielniak Z. J., Nielsen H.L. Stens -Pedersell, Hesselbjerg L. Midazolam – flumazenil vs Propofol Anaesthesia for scoliosis surgery with wake -up tests. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica* Vol. 42 Pag. 111-115, 1998
- 14.- Barr G., Anderson R. E., Samuelson S., Owall Jakdosson J. G., Fentanyl y midazolam anestesia paracoronario bypass cirugía; clínico estudio de bispectral electroencefalogram análisis, droga concentraciones y recordación. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica* 2000
- 15.- Tomás L . Ahonen J. Olkkola K. T., Hynynen M. , Sápala T. e.t.a.l. Comparison of alfentanil, fentanyl and sufentanil for total intravenous anaesthesia with propofol in patients undergoing coronary artery bypass surgery . *British Journal of Anaesthesia* . October 2000
- 16.- Russell I. F., Wang M., Absence of memory for intravenous anaesthesia. *British Journal of Anaesthesia*. February 2001

- 17.-Helmy S.A.K., Al -Attiyah , The Immunomodulatory effects of prolonged intravenous infusion of propofol vs midazolam in critically ill surgical patients. *Anaesthesia* , Vol. 56 Págs. 4-8. 2001
- 18.- Barrientos -Vega R., Sánchez-Soria M., Morales-García C., Robas-Gómez A., Cuenca-Boy R., Ayensa-Ricon A. Prolonged sedation of critically ill patients with midazolam or propofol: Impact on weaning and costs. *Crit , Care Med.* Vol. 25 Pags 33-40. 1997
- 19.- Barr G , Anderson R. E., Owall A. y Jakobsson .Effects on the bispectral index during medium-high dose fentanyl induction with or without propofol supplement. *Acta Anaesthesiol Scand* Vol. 44 pags 807 -811. 2000
- 20.- Absalom., Nagels W., Jakobsson J., Fentanyl y midazolam anestesia para coronario bypass cirugía. *Británico Journal de Anestesia.* December 2000
- 21.- Oda Y. Mizutani K., Hase I, Nakamoto T. Et al Fentanyl inhibits metabolism of midazolam: competitive inhibition of CYP3A4 in vitro. *British Journal of Anaesthesia* Vol. 82 pag 900-904 . 1999.