

19 11202  
24



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA  
DE MEXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO  
HOSPITAL REGIONAL IGNACIO ZARAGOZA  
I. S. S. S. T. E.**

**ANALGESIA POSOPERATORIA  
CON MIDAZOLAM-BUPIVACAINA  
POR VIA PERIDURAL**

**TESIS DE POSTGRADO  
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE  
E S P E C I A L I S T A E N :  
M E D I C O A N E S T E S I O L O G O  
P R E S E N T A :  
D R A . V I R G I N I A D E L O S A N G E L E S  
G O N Z A L E Z O L I V A R E S**

**ASESORES: DR. VICTOR MANUEL ESQUIVEL RODRIGUEZ  
DR. JOSE LUIS UGALDE NAVARRO  
DR. MIGUEL ANGEL ALCALA VALDERRAMA**



**ISSSTE**

México, D. F.

1991

**FALLA DE ORIGEN**



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

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

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

*Juan Barrera*

Dr. Juan Manuel Barrera Ramírez  
Jefe de Investigación del Hospital.  
Reg. Gral. Ignacio Zaragoza.  
ISSSTE.

*Miguel*

Dr. Miguel Angel Alcalá Valderrama  
Coordinador de enseñanza del Hosp.  
Reg. Gral. Ignacio Zaragoza.  
ISSSTE.

*José Luis*

Dr. José Luis Dyalde Navarro  
Profr. Titular del curso de  
Anestesiología del Hosp. Reg.  
Gral. Ignacio Zaragoza.  
ISSSTE.

S. S. T. E.  
HOSPITAL GRAL. IGNACIO ZARAGOZA  
SUBDIRECCIÓN MÉDICA  
FEB. 6 1991  
INSTRUMENTO DE ENSEÑANZA

*Victor Manuel Esquivel Rodríguez*

Dr. Victor Manuel Esquivel Rodríguez  
Asesor de tesis y médico adscrito al  
Servicio de Anestesiología del Hosp.  
Reg. Gral. Ignacio Zaragoza.  
ISSSTE.



ISSSTE

27 FEB 1991

Subdirección General Médica  
Jefatura de los Servicios de Enseñanza e Investigación  
Departamento de Investigación

## INDICE

- INTRODUCCION .....	1
- JUSTIFICACION .....	2
- OBJETIVOS .....	3
- ANTECEDENTES HISTORICOS .....	4
- DOLOR .....	6
Definición	
Concepto	
Generalidades	
Vías del dolor	
Evaluación de la intensidad	
Tratamiento	
- ANATOMIA DE LA COLUMNA .....	11
- BENZODIACEPINAS .....	15
Clasificación	
Mecanismo de acción	
Concentración plasmática y actividad biológica	
Biotransformación	
Efectos clínicos	
Midazolam	
Efectos sobre aparatos y sistemas	
- ANESTESICOS LOCALES .....	22
Clasificación	
Mecanismo de acción	
Farmacocinética	
Metabolismo	
Toxicidad	
Bupivacaina	
- MATERIAL Y METODOS .....	27
- RESULTADOS .....	31
- DISCUSION .....	33
- CONCLUSIONES .....	34
- BIBLIOGRAFIA .....	35

## I N T R O D U C C I O N

- 1 -

El dolor es la complicación mas comun en todos los pacientes, es raro que uno de ellos no lo presente en un momento durante el curso de su padecimiento. Desde hace mas de un cuarto de siglo, la imagen de el enfermo patéticamente demacrado, diaforético, temeroso de moverse y respirar se ha convertido en una característica constante en las salas de recuperación. No obstante los grandes progresos en otras áreas de la medicina, el tratamiento del dolor posoperato - rio ha experimentado pocos cambios. A pesar de el uso generalizado de analgesicos para el control de este, una proporción considerable de pacientes experimentan un alivio incompleto del dolor(1,2).

Aunado a la angustia y sufrimiento, el dolor ocasiona efectos deletereos que afectan la salud del paciente y prolongan su hospitalización. Las intervenciones torácicas y abdominales pueden ocasionar espasmos musculares, hipoventilación y la presentación de microatelectasias que afectan de manera importante la función respiratoria. En algunas ocasiones como respuesta a un estímulo doloroso se presentan ileo, nauseas, vómito y en forma ocasional hipomovilidad ureteral y vesical(2,3).

El dolor representa un problema de salud único para el médico porque no es posible cuantificar su magnitud ya que no existen algómetros que pudieran orientar respecto al grado de intensidad.

## J U S T I F I C A C I O N

El dolor es uno de los síntomas que con mayor frecuencia presentan los pacientes en la sala de recuperación posoperatoria. Con una frecuencia considerable, el uso de analgésicos comunes no logra un control adecuado de este(4).

De igual manera el uso indiscriminado de medicación analgésica conlleva reacciones secundarias que varían de acuerdo al analgésico empleado.

En presencia de estímulos dolorosos se desencadena una serie de eventos neurohumorales protectores, sin embargo si la magnitud del daño que provocó el estímulo doloroso es grande, la respuesta del organismo puede contribuir a dificultar la recuperación del paciente(5).

Los métodos actuales de manejo posoperatorio del dolor en ocasiones no logran el control adecuado de este o bien sus efectos secundarios y las condiciones del paciente no permiten su utilización(5,6).

El midazolam es un fármaco con propiedades sedativas que aumenta las concentraciones de ácido gamaaminobutírico(GABA). Al combinarlo con bupivacaína al 0.2%, la mezcla es micible y adquiere un PH de 3.5 similar al resto de los analgésicos locales de uso común. Su administración a nivel peridural puede brindar una analgesia y sedación posoperatoria y ser una alternativa para el control adecuado del dolor posoperatorio y contribuir a una mejor evolución clínica del paciente(6,7).

### O B J E T I V O S

- Evaluar la eficacia de la combinación de midazolam mas bupivacaina aplicados en el espacio peridural para alivio del dolor posoperatorio.
- Comparar la calidad y duración de la analgésia con la administración de bupivacaina y la combinación de midazolam mas bupivacaina.
- Determinar la presencia, magnitud y frecuencia de efectos ecundarios adversos y compararla entre ambos grupos.
- Proponer un método útil y seguro para el control del dolor posoperatorio.

#### ANTECEDENTES HISTORICOS:

El deseo del hombre por entender el dolor así como las vías de transmisión de este datan ya de varios cientos de años. Desde los tiempos de Descartes se da importancia a las vías de transmisión del dolor(8,9).

El entendimiento de la transmisión del dolor no presenta un nuevo impulso hasta el año de 1842 en el que Muller describe la ley tradicional de las terminaciones nerviosas específicas, en la que se hace énfasis en que es el receptor y no la calidad del estímulo doloroso lo que permite discernir una sensación en particular. De este tiempo a la fecha se han descrito varias teorías al respecto: En 1950 Weddell enuncia su principio de patrones o no específica. En 1962 - Zotterman se inclina por su sistema "dual". El entendimiento de las vías del dolor es mejorado por los trabajos de Melzack y Wall que en el año de 1965 propusieron la abertura - control al dolor(8,9,10).

El mejor conocimiento de la anatomía de las vías del dolor permitió que Corning en 1885 realizara el primer procedimiento de analgesia epidural. En 1901 Sicard y Cathelin practican la analgesia epidural mediante el abordaje caudal. En 1913 Heile intenta bloqueos epidurales altos a través de los agujeros intervertebrales. Hasta el año de 1921 Pages hace resaltar nuevamente el interés en la analgesia epidural a través de un abordaje medio. En 1949 Cleland demostró que

la analgesia epidural segmentaria en la región dorsal permi  
tía la deambulación precoz despues de las intervenciones ab  
dominales mayores(9,10).

Es a partir de el inicio de la decada de los 80's en la-  
que se acentúa la necesidad de un control adecuado del dolor  
posoperatorio. Una vez que se conocen de manera integral las  
vias de transmisión del dolor, así como las reacciones nosci  
vas que desencadena en el organismo, así como el conocimien  
toto de las propiedades farmacologicas de los medicamentos -  
empleados en el control del dolor ha permitido diversificar-  
los procedimientos encaminados a mejorar las condiciones pos  
operatorias de los pacientes.

Durante la presente decada diversos trabajos intentan de-  
mostrar la eficacia de la analgesia epidural para el control  
del dolor posoperatorio. En 1983 Rigoli comunica la utiliza-  
ción de midazolam por via peridural para el manejo del dolor  
posoperatorio(7,9,10).

### D O L O R:

**Definición:** El dolor es una experiencia subjetiva, desagradable que se asocia en forma primaria al daño físico(1).

En general abarca 3 componentes:

- **Noscepción:** La detección y señalamiento que hace el cuerpo de los eventos noscivos.
- **Dolor:** La percepción o reconocimiento conciente del estímulo noscceptivo.
- **Sufrimiento:** Respuesta afectiva, conductual o emocional dolor.

El dolor posoperatorio forma parte del llamado dolor agudo, este es deletereo para el organismo si no se jerce un control adecuado. Ademas de ser desagradable, despierta respuesta autónomas y psicologicas(3,5).

**Clasificación:** El dolor puede clasificarse de acuerdo a su etiología o por su tiempo de evolución.

**Clasificación etiologica:**

- Dolor periférico.
  - a) Dolor superficial.
    - 1. Dolor cutáneo.
  - b) Dolor profundo.
    - 1. Somático.
    - 2. Visceral.
  - c) Dolor referido.
- Dolor central.
- Dolor psicógeno.

**Clasificación por su tiempo de evolución:**

- Dolor agudo.
- Dolor crónico.

**G E N E R A L I D A D E S**

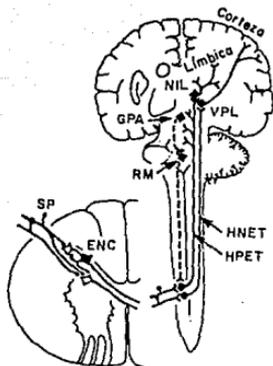
El dolor asociado a heridas impone limitaciones a la actividad y de esta manera evita que se agrave la patología que ocasiona el dolor; sin embargo el dolor severo en el posoperatorio produce reacciones fisiológicas y psicológicas anormales. Las respuestas autónomas al dolor se clasifican en segmentarias, suprasedimentarias y corticales(5).

Las respuestas suprasedimentarias se caracterizan por hiperventilación, aumento de tono simpático, secreción de catecolaminas, cortisol, hormona adrenocorticotrópica(ACTH),-glucagón. Esto sumado a las segmentarias produce incremento de gasto cardíaco, resistencias vasculares periféricas, tensión arterial, consumo de oxígeno, glucosa plasmática, AMP-cíclico, ácidos grasos libres, lactato, cetonas y metabolismo basal que llevan a un estado catabólico con un balance nitrogenado negativo.

Las respuestas corticales son responsables de la percepción del dolor como una sensación desagradable, ansiedad, aprensión y miedo(5,6).

**V I A S D E L D O L O R**

Las heridas causan cambios bioquímicos locales por liberación de sustancias algogénicas que estimulan a los nosci-



Esquema de la vía para el dolor en el sistema nervioso central. Las fibras aferentes delgadas (A y C delta) entran al asta dorsal. [Neurona bipolar sensorial, \* que contiene sustancia P (SP): interneurona en el asta posterior de la médula espinal ♦, que contiene encefalina (ENC.)] Las vías ascendentes cruzadas incluyen al haz neoespinalámico (HNES) con terminaciones principales en el núcleo ventral posterolateral (VPL) del tálamo, y el haz paleoespinalámico (HPET) con terminaciones en los núcleos del tallo cerebral. El relevo sensorial a la corteza cerebral se produce principalmente a partir del VPL. Las vías descendentes para la regulación del dolor se originan a partir de la sustancia gris periacueductal (GPA) y el núcleo del rafe magno (RM) del tallo cerebral. (Cortesía del doctor Ray Matzewicz.)

Fig. 1

ceptores y los sensibilizan, disminuyen su umbral a la respuesta y contribuyen a las manifestaciones segmentarias, su prasegmentarias y corticales(5).

Los nosciceptores se dividen en mecanoreceptores y polinodales. Los mecanoreceptores tienen axones de 2 a 5 micras de diametro, mielinizados, conducen los impulsos de 2 a 25mts/seg responden a la presión fuerte sobre un area de piel mayor de 1 cm<sup>2</sup>. Los polinodales tienen axones de 2 micras de diametro, no mielinizados, conducen los impulsos a 2 mts/seg responden al calor, presión y sustancias algogénicas.

Las vias somáticas conducen el dolor a travez de 2 tipos de fibras: "A" delta, transmiten el dolor primario, esto es el dolor agudo, punzante, de rapida instalación y; fibras "C" no mielinizadas o poco mielinizadas, de lenta conducción, transmiten el dolor secundario, pesado, sordo y poco localizado. Las fibras viscerales son tambien fibras "A" o "C", pero a diferencia de las somáticas llegan a la médula espinal a travez de nervios simpáticos, parasimpáticos y es plácnicos(3,5).

Las vias aferentes entran a la médula espinal por los cuernos posteriores, hacen sinapsis en alguna de las laminas de Rexed. En las laminas I, II y III se encuentran neuronas que responden al dolor fino; en la lamina V las neuronas responden a estímulos mecánicos, químicos, termales, etc. No todos los estímulos pasan a los niveles superiores si llegan al tallo cerebral provocan respuestas reflejas su

prasegmentarias, pero tambien pueden activar sistemas moduladores descendentes supraespinales, si llegan al cerebro despiertan ansiedad, aprensión, sufrimiento y ciertos tipos de conducta. Si pasan a estos sistemas, moduladores segmentarios van a las vias ascendentes medulares que se clasifican en 2 tipos: oligosinápticos y polisinápticas. Las oligosinápticas tienen una distancia intersináptica larga, cuenta con pocas sinápsis, conducen rapido y llevan el dolor especifico y localizado, constituyen el tracto espinotalamico lateral con sus segmentos cruzados.

Las vias polisinápticas tienen una distancia intersináptica corta, muchas sinápsis y velocidad de conducción lenta, no tienen una organización somátotopica y forman parte de sustancia reticular ascendente.

El tracto oligosináptico se conecta con el nucleo postero ventral del talamo y posteriormente pasa a la corteza postcentral, ramas de este tracto se conectan con nucleos reticulares en el tallo cerebral. El tracto polisináptico continúa rostralmente hasta conectarse con el nucleo medial e intralaminar del talamo en donde presenta una radiación difusa hacia la corteza, el sistema limbico y ganglios basales(3,5).

En ausencia de un control adecuado del dolor se produce un estado de tensión que estimula las llamadas hormonas del stress produciendo un estado endócrino metabólico caracterizado por la gluconeogénesis, resistencia a la insulina, -

hiperglicemia, lipólisis y aumento del catabolismo proteico, elevación de la hormona del crecimiento, vasopresina y beta endorfinas, alteración de la respuesta inmune y disminución de la cantidad de linfocitos y granulocitos.

Existen varios factores que modifican la percepción al dolor: factores culturales, experiencias, significado del dolor; atención, ansiedad y distracción(5,6,).

El dolor posoperatorio debe atenderse como un modelo multidisciplinario, de tal manera que los estímulos noscceptivos son modulados por diversos procesos como lo son los conceptos de juicio, socioculturales y emocionales.

Se ha visto que existen 3 aspectos psicologicos que determinan el nivel de dolor posoperatorio: Ansiedad Vs tranquilidad mental; dependencia Vs control activo y significativo Vs significado positivo de la cirugía.

EVALUACION DE LA INTENSIDAD DEL DOLOR: Existen tres métodos para evaluar la intensidad del dolor, se dividen en subjetivos y objetivos(3,5):

- METODOS SUBJETIVOS:

- a. Escala visual análoga.
- b. Escala descriptiva simple.
- c. Medidor luminoso del dolor.
- d. Regla para medir el dolor.
- e. Cuestionario de McGill para el dolor.

- METODOS OBJETIVOS:

- a. Métodos electrofisiológicos.

b. Métodos bioquímicos.

c. Métodos respiratorios.

TRATAMIENTO: El tratamiento del dolor posoperatorio es complicado. Las técnicas que existen para controlarlo se dividen en dos grupos: farmacológicas y no farmacológicas(3,5,6). No farmacológicas.- psicológicas, modelos sociales, hipnosis retroalimentación, acupuntura, digitopresión, etc.

Farmacológicas.- Narcóticos por vía parenteral, sublingual, rectal, nasal, epidural e intratecal; analgesia inhalatoria analgesia endovenosa no narcótica; alcohol etílico; anestésicos locales; ketamina; inhibidores de las prostaglandinas; agentes ácidos; bloqueos neurales; analgesia intrapleural continua; analgesia subaracnoidea, analgesia peridural continua e intermitente(3,5,6,7). A nivel hospitalario las técnicas que con mayor frecuencia se emplean son las farmacológicas.

#### ANATOMIA DE LA COLUMNA VERTEBRAL

La columna vertebral esta formada por 33 vertebrae: 7 cervicales, 12 dorsales, 5 lumbares, 5 sacras y 5 coccígeas. En el adulto las vertebrae sacras y coccígeas estan unidas. Cada vertebra consta de un cuerpo, pedículos y laminas, apofisis articulares superiores e inferiores, además la columna vertebral normal consta de 4 curvaturas que pueden ser modificadas por la posición y la flexibilidad natural de la columna:

1. Curva cervical: Convexidad anterior.

2. Curva toracica: convexidad posterior.

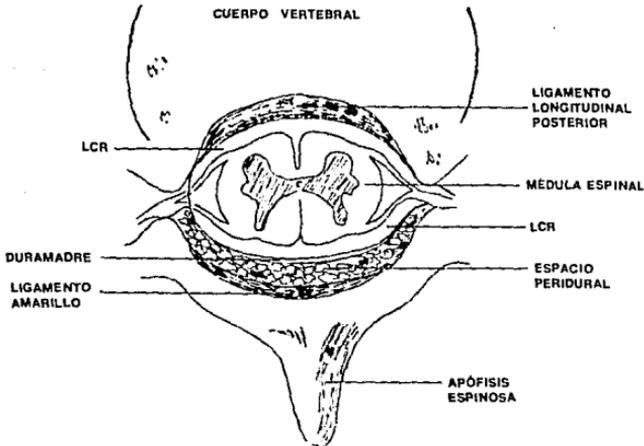
3. Curva lumbar: Convexidad anterior.

4. Curva sacroccígea: Convexidad posterior.

El espacio peridural (cavum epidurale) es un espacio virtual entre la duramadre y el periostio y recubre el canal vertebral-figura 2-. Se extiende del agujero occipital al ligamento sacroccígeo que cierra el hiato sacro. El espacio peridural rodea al saco dural en toda su extensión, desde el foramen magnum hasta el cono terminal, que en el feto se extiende hasta el hiato sacro, pero en el adulto debido al crecimiento asimétrico de las meninges, se extiende hasta el nivel de la vertebra sacra.

El limita por delante con el ligamento longitudinal posterior, lateralmente por los pediculos vertebrales y los 48 agujeros de conjunción: posteriormente con las caras anteriores de las laminas vertebrales y el ligamento amarillo. Los 31 pares de nervios raquídeos con sus prolongaciones durales atraviezan el espacio peridural antes de salir por los agujeros de conjunción. el espacio peridural en su porción anterior es casi inexistente, es mas amplio en su porción posterolateral. Los valores medios para distintas partes de la medula espinal son variables: en la región cervical de 1 a 2mm, en torax por arriba de T6 de 2.5 a 3mm, por abajo de T6 4 a 5mm, en región lumbar a nivel de L2 de 5 a 6 mm. Contiene tejido aereolar y graso, linfaticos, plexos venosos, arterias raquídeas y raices nerviosas anteriores y posteriores.

res. En el adulto la medula tiene un sistema de arterias -  
longitudinales(arterias espinales) y un sistema de arterias  
transversales(arterias radicales).



El dibujo ilustra el espacio peridural y sus límites. El espacio peridural es realmente un espacio virtual, situado entre la duramadre y el perostio que recubre el canal vertebral. La forma del espacio peridural lumbar es triangular y varía en las diferentes regiones de la columna vertebral.

figura 2.

En el espacio peridural existe una presión negativa provocada por la transmisión negativa intrapleurales a través de los agujeros de conjunción, esta no es constante y no tiene una distribución uniforme a lo largo del canal vertebral, ya que esta determinada por la fluctuación de las presiones en cavidades torácica y abdominal transmitidos directamente

a travez de los agujeros de conjunción e indirectamente por las venas cavas y LCR.

**ANALGESIA PERIDURAL:**

El modo de acción de la analgesia peridural no es aún claro, es probable que los nervios no sean bloqueados en una zona específica sino en varios puntos a lo largo de su trayecto. Existen 4 posibilidades:

1. Los nervios son afectados distalmente, despues de que han salido de los agujeros de conjunción, produciendose un bloqueo paravertebral múltiple.
2. Los analgesicos actúan directamente en las cubiertas dures de las vias nerviosas y en el ganglio posterior en el espacio peridural.
3. Hay una difusión a travez de la duramadre hacia el espacio subdural del LCR produciendose una analgesia subdural retardada.
4. Por bloqueo periferico de la medula espinal.

## BENZODIACEPINAS

Las benzodiazepinas constituyen un grupo verättil de fármacos que se usan extensamente en la práctica médica anestesiológica. Esto se debe a la variedad de fármacos entre los que el anestesiólogo puede seleccionar para un uso determinado. Entre las numerosas benzodiazepinas, hay cambios pequeños en la estructura química que determinan en ocasiones diferencias importantes en propiedades físicoquímicas, actividad farmacológica y farmacocinética.

CLASIFICACION: Se pueden clasificar de acuerdo a rangos de vida media de eliminación. Esta clasificación no depende por completo de la vida media de el compuesto original, sino que también toma en consideración la de los metabolitos activos. De acuerdo a esto las benzodiazepinas, se clasifican en vida de eliminación corta, intermedia y prolongada - cuadro 1-

Clasificación farmacocinética de las benzodiazepinas basada en su vida media de eliminación

Prolongada ( $T_{1/2}^{\beta} > 24$ h)	Intermedia ( $T_{1/2}^{\beta}$ 5-24 h)	Corta ( $T_{1/2}^{\beta} < 5$ h)
Clobazam	Alprazolam	Midazolam
Clorazepato*	Bromazepam	Triazolam
Clordiazepóxido	Clonazepam	
Desmetildiazepam	Estazolam	
Diazepam	Flunitrazepam	
Flurazepam*	Lorazepam	
Medazepam*	Oxazepam	
Nitrazepam*	Temazepam	
Pracepam*		

\* Protofármacos de metabolitos activos de larga duración. Clasificación de acuerdo con la de Greenblatt, 1981.<sup>60</sup>

cuadro 1.

**MECANISMO DE ACCION:** Potencian las acciones del neurotransmisor inhibitor GABA en diversas localizaciones del sistema nervioso central(SNC), incluidos las neuronas de la corteza cerebral, sustancia negra, hipocampo, cerebelo y medula espinal facilitando la acción del GABA de aumentar la conductancia iónica al cloro en las sinápsis, produciendo una hiperpolarización de las células: una acción inhibitoria por aumento en el tiempo de apertura de los canales de cloro.

Existen cuando menos dos tipos de receptores benzodiazepínicos(6,13,15):

- Tipo I.- Localizados postsinápticamente a nivel de cerebelo.
- Tipo II.- En hipocampo y vías neuronales GABA-descendentes del núcleo caudado o sustancia negra con afinidades diferentes para los fármacos, son de ubicación postsináptica.

Estos receptores se encuentran en orden decreciente en: hipotálamo, cerebelo, cerebro medio, hipocampo, cuerpo estriado, bulbo raquídeo y medula espinal.

**CONCENTRACION PLASMÁTICA Y ACTIVIDAD BIOLÓGICA.-** Existen varias consideraciones a este respecto(11):

- a. Cada efecto farmacodinámico tiene un umbral de concentración diferente.
- b. Algunos umbrales se cruzan durante la fase alfa o de distribución de la curva de depuración plasmática, mientras que para otros esto ocurre en la fase beta o de eliminación.

c. Cada fármaco individual posee su propia curva de depuración plasmática característica, así como sus concentraciones umbral.

Existen algunos factores que modifican la farmacodinamia de las benzodiazepinas: administración aguda, crónica, dosis, velocidad de inyección, vía de suministro, unión a proteínas, enfermedades y edad.

**BIOTRANSFORMACION:** Reviste gran importancia por varias razones: - EL proceso se lleva a cabo en el hígado y la depuración hepática intrínseca es el paso limitante en la depuración total de gran parte de estos fármacos.

- La transformación de los "protofármacos" determina su actividad farmacológica.
- La biotransformación de algunos fármacos en sus metabolitos contribuye en forma importante a sus efectos netos.

Existen 2 vías fundamentales diferentes para la biotransformación de las benzodiazepinas(11):

1. Reacciones de oxidación-reducción o de fase I.
2. De conjugación o fase II

Metabolismo de las benzodiazepinas

Oxidación-reducción	Conjugación
Bromacepam	Loracepam
Clobazam	Lormetacepam
Clonacepam	Oxacepam
Cloracepato	Tenacepam
Clordiazepóxido	
Diazepam	
Flunitracepam	
Fluracepam	
Medacepam	
Midazolam	
Nitrazepam	
Pracepam	

**EFFECTOS CLINICOS;** Todas las benzodiazepinas poseen propiedades hipnóticas, sedantes, ansiolíticas, amnésicas, anticonvulsivas y de relajación muscular central, aunque difieren en potencia y eficacia para producir estos efectos. Su estructura química determina sus propiedades fisicoquímicas y farmacocinéticas así como de fijación a tejidos y receptores.- Estos cambios modifican su acoplación a receptores, el grado de este es, de mayor a menor: midazolam, clonacepam, loracepam, flunitracepam, diacepam, nitracepam, fluracepam, bromacepam, oxacepam, cloracepato, clorodiazepóxido, medacepam.- La proporción de formas ionizada y no ionizada de estos determina en gran parte su velocidad de absorción y su penetración a través de la barrera hematoencefálica-cuadro 3-(11,6).

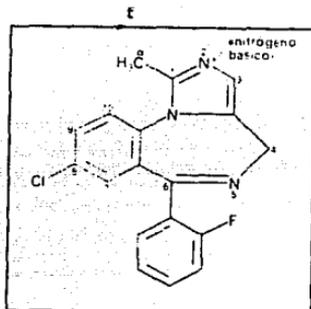
Usos principales de algunas benzodiazepinas

	Inductor de anestesia	Medicación preanestésica	Hipnótico nocturno	Ansiolítico en pacientes Internos/externos	Anticonvulsivante
Bromacepam				✓	
Clobazam					✓
Clonacepam					✓
Cloracepato				✓	
Clorodiazepóxido		✓	✓	✓	
Diacepam	✓	✓	✓	✓	✓
Flunitracepam	✓	✓	✓	✓	
Fluracepam			✓		
Loracepam		✓	✓	✓	
Lormetacepam			✓		
Medacepam				✓	
Midazolam	✓	✓			
Nitracepam			✓	✓	✓
Oxacepam		✓	✓	✓	
Pracepam				✓	
Temacepam			✓	✓	
Triazolam			✓	✓	

cuadro 3

### M I D A Z O L A M

Es una imidazobenzodiazepina que difiere de las otras benzodiazepinas porque posee un "nitrogeno basico" en la posición 2 del anillo imidazolico que le confiere la propiedad de formar con acidos sales hidrosolubles que dan soluciones acuosas estables y de rapido metabolismo-figura 3-(6).



Formula desarrollada del midazolam:  
8-(2-metil-5-fluorobenzilideno)-5-metil-4H-imidazo-  
[1,5-a] [1,4] benzodiazepina

Formula condensada :  $C_{16}H_{14}ClFN$   
Peso molecular : 325.77

figura 3

Tiene una pKa de 6.15, se encuentra amortiguado a un PH de 3.5. Es hidrosoluble, no posee solvente orgánico por lo que no ocasiona irritación local. A un PH fisiológico es altamente lipofílico y es una de las benzodiazepinas mas liposolubles. Es compatible con solución glucosada, salina, Ringer lactato y puede ser mezclada en jeringa con soluciones acidas de otras drogas. Se une hasta un 96 a 97% a proteínas indepen-

dientemente de la dosis y concentración plasmática(6,16).

Posee los mismos efectos clínicos que el resto de las benzodiazepinas. Es de una a una y media veces mas potente que el diazepam(6,17).

Su efecto ansiolítico se debe a un incremento del neuro transmisor inhibitorio glicina. Su efecto hipnótico probablemente se relaciona con la acumulación de GABA y ocupación de los receptores benzodiazepínicos. La afinidad por estos es el doble que el diazepam. Su acción anticonvulsivante es por aumento de GABA en los circuitos motores del cerebro. El grado de amnesia es paralelo al grado de somnolencia que produce y esta, parece durar mas que la primera(6).

La administración intratecal o peridural de midazolam puede producir efectos antinociceptivos, mediado por acumulación GABA en ganglios espinales(7,18).

EFFECTOS SOBRE APARATOS Y SISTEMAS: El midazolam a las dosis de inducción(150-200mcgr/kg) produce una disminución en la respuesta cerebral al CO<sub>2</sub>, pero a dosis sedantes(75mcgr/kg) no afecta esta respuesta lo cual sugiere que con dosis bajas de sedación no ocurre depresión respiratoria(4).

CEREBRAL.- Produce una disminución de flujo sanguíneo cerebral en un 34% y decremento en el consumo metabólico de oxi geno cerebral(6,19).

CARDIOVASCULAR.- A dosis de inducción produce una discreta disminución en la presión arterial media y una preservación de la función hemodinamica ya que mantiene intactos los reflejos simpáticos(6).

El midazolam tiene un volumen de distribución entre 1 y 2.5lts/kg, con una vida media de 1.5 a 2.5hrs. Su aclara -- miento es del 50% del flujo sanguíneo hepático, se elimina rápidamente por metabolismo hepático(6,17). Su metabolito -- principal es el 1-hidroximetilmidazolam(alfa-hidroximidazo -- lam), se elimina en la orina a las 24 hrs en forma de glucu -- rónido en un 60 a 80% de la dosis administrada. Tiene 2 me -- tabolitos mas que se forman en menor cantidad: 4-hidroximi -- dazolam y 1-hidroximetil-4-hidroximidazolam(alfa,4-dihidro -- ximidazolam). Los 3 son inactivos-figura 4-(6,16).

En anestesiología el midazolam se utiliza en medicación -- preanestésica; inducción; mantenimiento de la anestesia en -- esta siempre asociado a otras drogas, se empieza a utilizar en procedimientos diagnosticos de corta duración asi como en analgesia posoperatoria(6).

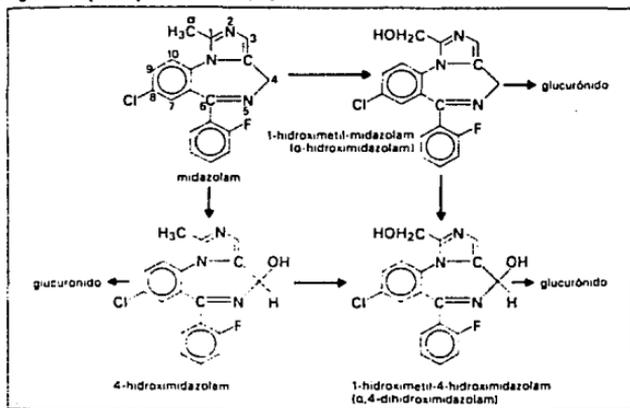


figura 4

*E. midazolam y sus metabolitos*

### ANESTESICOS LOCALES

Son drogas que tienen la propiedad de producir pérdida de la sensibilidad de un área específica del cuerpo, por inhibición de los procesos de conducción en los tejidos nerviosos-periféricos. En la actualidad se utilizan con fines analgésicos solo aquellos cuya acción es transitoria y reversible(9, 10,13).

La estructura química de los analgésicos locales se forma por: un grupo aromático, una cadena intermedia y un grupo amino. El grupo aromático es el responsable de sus características lipofílicas y el grupo amino de las hidrofílicas(9).

#### CLASIFICACION:

I. De acuerdo a su fórmula química se clasifican en(10):

- a) Agentes con un éster entre la parte final de su porción aromática.
- b) Agentes con una unión de tipo amida entre la porción aromática y la cadena intermedia.

II. En función de su comportamiento clínico se clasifican en:

- a) Por su duración:
  - Corta: Clorprocaína y procaína.
  - Intermedia: Lidocaína, mepivacaína y procaína.
  - Prolongada: Bupivacaína, etidocaína, tetracaína.

El tiempo de efecto de la droga depende de la estructura química, características físicoquímicas, unión a proteínas, dosis empleada, tipo de procedimiento locorregional así como la adición al analgésico de drogas vasoconstrictoras.

- b) Por su potencia:

Baja: Procaina.

Intermedia: Lidocaina, mepivacaina y prilocaina.

Alta: Tetracaina, bupivacaina y etidocaina.

c) Por su latencia:

Corta: Cloroprocaína, lidocaina y etidocaina.

Intermedia: Prilocaina y bupivacaina.

Larga: Tetracaina.

**MECANISMO DE ACCIÓN:** Los analgésicos locales utilizados actualmente se presentan en solución de una sal, que puede ser de moléculas no cargadas y cationes cargados positivamente. Tomando en cuenta que el pKa del analgésico es constante y específico para cada compuesto la proporción entre la forma no cargada y los cationes con carga dependerá fundamentalmente del PH de la solución del analgésico. La facilidad con que el analgésico atraviesa el epineurium depende de la concentración de las bases, una vez que lo ha atravesado se reestablece un equilibrio entre la parte no cargada y la catiónica, esta última responsable de la interrupción de la conducción nerviosa(9,10).

Cuando la membrana celular se encuentra en reposo es impermeable al paso de iones, pero en el momento en que llega un estímulo al nervio, la membrana se hace permeable y los iones de sodio penetran al interior de la célula nerviosa, cuando la célula se encuentra en la fase de despolarización máxima, la permeabilidad al sodio disminuye y el potasio intracelular se desplaza al exterior, lo que ocasiona el inicio de la repolarización. Estos intercambios se realizan -

por gradientes de concentración. En esta etapa, el ion calcio desempeña un papel importante ya que regula la conducción del sodio(9,10).

Cuando la célula alcanza nuevamente el estado de reposo hay un exceso de sodio en el interior y de potasio en el exterior de la célula: para reestablecer las concentraciones iónicas iniciales entra en juego la bomba de sodio y potasio(9,10).

La acción de los analgésicos locales no modifica el potencial de reposo celular, ni el umbral de excitación, lo único que produce es una disminución en la velocidad de despolarización, la cual llega a ser tan importante que impide que esta onda alcance el umbral de excitación; por lo cual no se produce el potencial de acción.

La secuencia de eventos que se producen por la acción de los analgésicos locales es:

1. Desplazamiento de los iones de calcio de la superficie de la membrana celular, por antagonismo competitivo, y ocupados los sitios en los que se encontraba el calcio, por los analgésicos locales.
2. Bloqueo de los canales de sodio, reduciendo el paso de este ión del exterior al interior de la célula.
3. Disminución de la velocidad de despolarización eléctrica lo que ocasiona que no se alcance el umbral de excitación, por lo que no se produce el potencial de acción y el resultado será el bloqueo de la conducción nerviosa.

**FARMACOCINETICA:**

- Absorción.- Depende del sitio de aplicación, dosis, adición de sustancias vasoconstrictoras y características farmacológicas del analgésico.
- Distribución.- El analgésico pasa al compartimiento vascular y de ahí a través del agua total del cuerpo, la droga es redistribuida a los tejidos en un modelo farmacocinético de 2 o 3 compartimientos, lo cual depende de las características fisicoquímicas del medicamento y su unión a proteínas.

La curva de distribución alfa depende de la captación de los agentes por los tejidos altamente vascularizados, mientras que la fase beta depende del metabolismo, excreción y redistribución en tejidos pobremente irrigados.

**METABOLISMO:** El metabolismo de los agentes analgésicos del tipo éster se lleva a cabo en el plasma, mediante la acción de la pseudocolinesterasa, la excreción de los metabolitos y alguna porción de la forma activa es llevada a cabo por el riñón.

Los analgésicos del grupo amida sufren una degradación enzimática en el hígado, sus metabolitos no son significativamente activos ni tóxicos, excepto el de la prilocaína, la otoluidina que puede producir metahemoglobinemia; los metabolitos y parte del compuesto activo se eliminan a través del riñón por la orina.

**TOXICIDAD:** La molécula de los analgésicos locales atraviesa

la barrera hematoencefálica y tiene acción tóxica sobre el SNC, se relaciona directamente con su concentración en el plasma circulante, potencia intrínseca de la droga, características de distribución y degradación, dosis administrada y estado ácido base del enfermo.

En el cuadro de intoxicación por analgésicos locales hay un período de excitación seguido de un período de depresión del SNC. La fase de excitación se debe a un bloque selectivo de las sinápsis inhibitorias entre las neuronas cerebrales corticales y las de la amígdala y el hipocampo.

En el sistema cardiovascular las manifestaciones tóxicas de los analgésicos locales se manifiestan con hipotensión arterial, modificaciones de electrofisiología y hemodinámica del músculo cardíaco. En el sistema vascular periférico hay vasodilatación por relajación de la musculatura arterial.

### B U P I V A C A I N A

Es el clorhidrato de 2,6-dimetil-xilidina N-butilpiperidina. Tiene un peso molecular de 324 y una pKa de 8.05-fig 5-

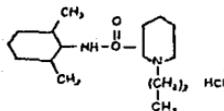


figura 5

Actualmente reconocido como uno de los agentes mas adecuados para aliviar el dolor posoperatorio asi como el dolor - parto. Su fase de distribución beta es de unas 8 hrs en adultos normales y de 9 hrs en recién nacidos. Se puede utilizar en 6 concentraciones diferentes que oscilan entre 0.125 al - 0.25%. La concentración plasmática toxica es de 2mcgr/ml.

## MATERIAL Y METODOS

Se estudiaron 50 pacientes que ingresaron a la sala de recuperación de quirófano del Hospital Regional General Ignacio Zaragoza del ISSSTE, durante un periodo que comprendió de mayo a diciembre de 1990. El estudio fué prospectivo, longitudinal, comparativo, experimental y abierto. Los criterios para los pacientes que ingresaron a este estudio fueron:

### a) INCLUSION:

- Paciente entre 20 y 50 años de edad.
- Sexo femenino y masculino
- Posoperados de cirugía electiva y cesárea
- Riesgo quirúrgico ASA I a III
- Posoperados de abdomen bajo ó alto
- Posoperados de cirugía de extremidades inferiores
- Manejados con bloqueo peridural como técnica anestésica.

### b) EXCLUSION:

- Pacientes con inestabilidad hemodinámica
- Hipersensibilidad conocida a analgésicos locales.
- Con complicaciones transoperatorias
- Rechazo al procedimiento por parte del paciente

### c) ELIMINACION:

- Necesidad de analgesia endovenosa adicional
- Imposibilidad de valorar en forma eficaz el grado de analgesia
- Disfunción del catéter peridural
- Hipersensibilidad al analgésico durante el procedimiento
- Dificultades técnicas para la instalación del catéter peridural

Los pacientes se dividieron en dos grupos; la distribución de estos fué hecha al azar.

GRUPO I: Se administró por vía peridural a dosis estándar bupivacaína al 0.2% 20 mg.

GRUPO II: Bupivacaína al 0.2% 20 mg más midazolam 3 mg por vía peridural.

Se valoró la analgesia producida en ambos grupos. Se efectuó la medición de la presión arterial (TA), frecuencia cardíaca (FC), frecuencia respiratoria (FR), sedación (Sd), Bloqueo Motor (BM) e intensidad del dolor (ID). La presión arterial se midió con un método no invasivo con un manómetro de mercurio y estetoscopio; la FC se determinó por auscultación; la FR se determinó objetivamente al evaluar los movimientos respiratorios, al igual que la FC el tiempo de medición fué durante un minuto. La sedación se evaluó mediante la aplicación de un método objetivo clasificándose del 0 al 3: 0=Paciente despierto y alerta, 1= somnoliento, 2= sueño ligero, 3= sueño profundo. El bloqueo se clasificó de acuerdo a la clasificación de Bromage en 4 grupos: 0 ó nulo= con movimientos normales de rodillas y pies, 33% ó parcial= solo flexión de rodillas con movimientos normales de pies, 66% ó casi completo= sin movimiento de rodillas con movimientos normales de pies, 100% ó completo= sin movimiento de rodillas ni pies.

La intensidad del dolor se valoró mediante la aplicación a los pacientes de una escala lineal análoga, la cual consiste en una línea horizontal, recta de 100 mm de longitud sin graduación en donde el paciente señala la intensidad de su dolor, explicándosele previamente que el extremo izquierdo representa ausencia de dolor y el derecho el dolor más intenso. Esta escala puede ser valorada de manera diferente de acuer-

do al grado escolar, sexo, edad, padecimiento y procedimiento quirúrgico de cada paciente, manejo anestésico de estos, el efecto residual de los fármacos.

Una vez que el paciente se encuentra en la sala de recuperación de quirófano se toma la medición de los parámetros ya citados en el momento en que aparece dolor, se procede a la administración de bupivacaína ó bupivacaína mas midazolam según sea el caso a través del catéter peridural colocado en quirófano. Posteriormente se repitió la medición de los parámetros a los 5, 10, 15, 30 y 60 minutos posteriormente se valoró el tiempo en que apareció nuevamente el dolor. UNA vez recuperado el paciente se retiró el catéter peridural y fué egresado del servicio de recuperación.

## R E S U L T A D O S

Se estudiaron un total de 50 pacientes, distribuidos 25 en el grupo I al que se administró únicamente Bupivacaína al 0.2% y el 25 en el grupo II al que se administró Bupivacaína 0.2% más midazolam.

En el grupo I hubo 18 pacientes de sexo femenino y 7 masculinos, la edad de los pacientes varió de 20 a 50 años con un promedio de 31.42 años con una media de 27 años. Los parámetros basales en este grupo fueron: PAM:  $89.16 \pm 10.53$  mmHg, FC  $73.92 \pm 9.78$  latidos por minuto, FR  $20.32 \pm 3.95$ . Seis pacientes tuvieron una escala de sedación de 1 y el resto se encontró en una escala de 0. Se encontraron 3 pacientes con un 33% de bloqueo motor y los restantes 22 con movilidad normal. La intensidad de dolor promedio para este grupo fue de  $67.08 \pm 18.67$  mm.

El grupo II incluyó 22 mujeres, y 3 hombres, una edad promedio de  $28.38 \pm 12.56$  con una media de 23 años. La PAM fue de  $88.84 \pm 5.76$  mm Hg, FC de  $78.08 \pm 11.8$ , FR de  $19.24 \pm 2.72$ . Se encontró un paciente en la escala 1 de sedación y el resto en 0, 5 pacientes tuvieron un 33% de BM y el resto tuvo movilidad normal. La intensidad de el dolor fue de  $65.96 \pm 21.11$  mm.

El análisis estadístico para comparar ambos grupos se efectuó mediante la aplicación de la t de "student" para 2 variables independientes y no mostró significancia estadística que mostrara diferencia entre los valores basales de ambos grupos con una P mayor de 0.05.

Los parámetros en estudio PAM, FC, FR, Sd y BM se mostraron cambios estadísticamente significativos en mediciones subsecuentes a los 5, 10, 15, 30 y 60'. Cuando se compararon los valores de ambos grupos -

no se encontró diferencia estadísticamente significativa con una P mayor de 0.05 .

La intensidad de el dolor mostro un decenso mayor a los 5 y hasta los 15' minutos en el grupo I, sin embargo al momento de comparar con la intensidad de el dolor en el Grupo II no hubo diferencia estadísticamente significativa. A los 30' la intensidad del dolor disminuyó a 3.44 mm en el grupo I y 0.44 mm en el grupo II, ambos valores fueron diferentes, con significancia estadística con una P menor de 0.05 (Fig. 6, 7, 8 y 9).

Las mediciones efectuadas a los 60' no mostraron cambios significativos en relación a los valores obtenidos a los 30' .

Se evaluó el monto en que reinició el dolor tomándose como referencia el momento en que se necesitó administrar analgesia andovenosa adicional. El tiempo promedio en el grupo I fue de  $144.28' \pm 64.14'$  y en el grupo II fue de  $176.8 \pm 99.77'$ , sin embargo no se encontró diferencia estadísticamente significativa entre ambos valores con un valor de P mayor de 0.05.

## D I S C U S I O N

En la actualidad, diversos autores han descrito el uso de agentes -- analgésicos locales a nivel del espacio peridural con el fin de proporcion ar analgesia trans y posoperatoria, así como también para el tratamiento del dolor crónico. La presencia de contraindicaciones absolutas ó relativamente permiten sopesar las ventajas de la anestesia peridural y es imperativo que la posibilidad de esta complicación sea asentada ó valorada antes de que la técnica sea empleada. El efecto del bloqueo peridural es mediado principalmente por la denervación preganglionar del simpático y su repercusión consiste en una vasodilatación periférica, sin embargo generalmente el gasto cardíaco y, las condiciones hemodinámicas permanecen sin grandes cambios. Diversos reportes muestran cambios en la TA del 15 al 20%. Los resultados obtenidos en el presente estudio no mostraron cambios en el "estado cardiovascular" de los pacientes probablemente debido a la baja concentración a la que se utilizó la bupivacaina que tiene un efecto mínimo sobre la conducción simpática, por otra parte el efecto mediado por el midazolam administrados periduralmente está determinado a través de la acumulación GABA en ganglios espinales y, a dosis bajas como las empleadas en este estudio los efectos secundarios indeseables sobre el sistema respiratorio, SNC, y aparato -- cardiovascular son mínimos.

La administración peridural de bupivacaina más midazolam ocasiona al menos el forma teórica una mayor analgesia y sedación posoperatoria. Aunque en el presente estudio la analgesia proporciona por la combinación de ambos fármacos a nivel peridural proporcionó un grado de analgesia más satisfactorio durante la primera hora posterior de su adminis-

tración, cuando se comparó con la analgesia producida por la administración de bupivacaína sola; el tiempo global de analgesia obtenido en el grupo de bupivacaína más midazolam durante la primera hora citada, probablemente sea debido al efecto máximo de sedación del midazolam a los 30 minutos del estudio lo que contribuye a modificar los factores psicológicos del paciente que modifican la percepción al dolor.

El mayor tiempo de analgesia producido por la bupivacaína más midazolam aunque sin diferencia significativa sugiere la posibilidad de un efecto analgésico posoperatorio más satisfactorio; sin embargo es necesario el diseño de un nuevo trabajo de investigación que amplíe el número de pacientes y procedimientos quirúrgicos que permitan comparar ambos grupos de una manera más completa.

Con los resultados obtenidos en este estudio es posible llegar a las siguientes conclusiones:

- 1.- La analgesia posoperatoria es satisfactoria con ambas técnicas.
- 2.- El efecto analgésico se obtiene en ambos grupos sin repercusiones sistémicas importantes.
- 3.- El midazolam más bupivacaína proporcionaron una mayor analgesia en el lapso de una hora.
- 4.- La duración de la analgesia fue similar en ambos grupos.

ANALGESIA PERIDURAL  
COMPORTAMIENTO DE LA PAM  
EN AMBOS GRUPOS

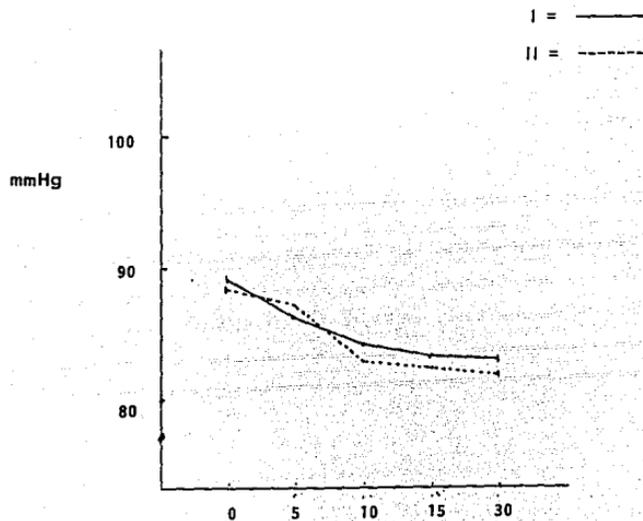


Fig. 6

ANALGESIA PERIDURAL  
COMPORTAMIENTO DE LA FC  
EN AMBOS GRUPOS

I = ———  
II = - - - -

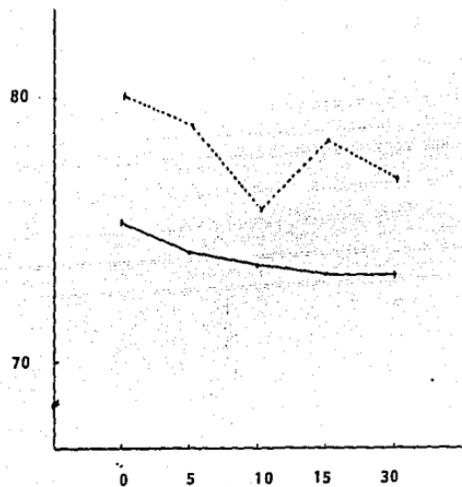


Fig. 7

ANALGESIA PERIDURAL  
COMPORTAMIENTO DE LA FR.  
EN AMBOS GRUPOS

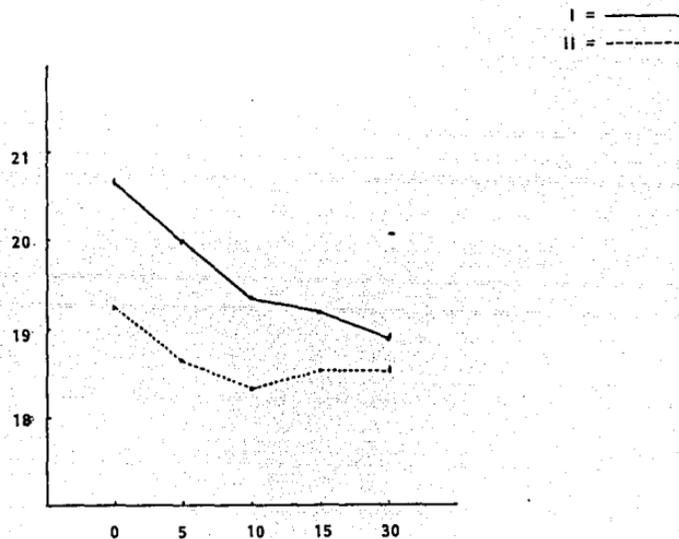


Fig. 8

ANALGESIA PERIDURAL  
INTENSIDAD DEL DOLOR  
EN AMBOS GRUPOS

I = ———  
II = - - - -

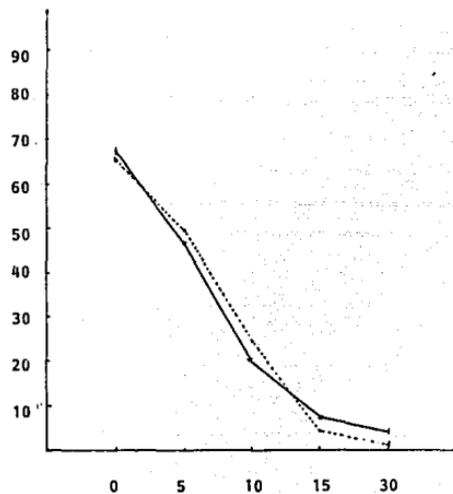


Fig 9

B I B L I O G R A F I A

- 1.- Keats, A.S. Postoperative pain: research and treatment. *Journal of Chronic Disease*. 1956; 4: 72-83
- 2.- Choen, F.L. Postaurgical Pain relief: patient's status and nurses' medication choice, *Pain* 9: 265-274
- 3.- Graham Smiyh; Coviño B.G. *Dolor Agudo*, Ed. Salvat. 1987
- 4.- Clínicas de Anestesiología de Norteamérica. *Problemas en la Unidad de Cuidados Posanestesia*, 1990; 2.
- 5.- Fugarolas G.W; Galballar L.A.B; Prado P.F.; et. al *Control de dolor posoperatorio*. *Rev. Mex. Anest.* 1990; 13: 70-100
- 6.- Prys- Roberts C; Carl C.H; *Farmacocinética de los Anestésicos*. Ed. Manual Moderno, 1986
- 7.- Tiengo M; Cousins M.J. *Pharmacological Basis of Anesthesiology Clinical Pharmacology of New Anesthetics*, Raven Press. New York. 1983
- 8.- Christopher M; Grande, M.D. *Critical Care Clinics. Trauma Anesthesia and Critical Care*. Ed. Guest. 1990; Jan; 6:1
- 9.- Bromage P.R. *Analgesia Epidural*. Ed. Salvat, 1984
- 10.- Aldrete J.A. *Anestesiología Teórico Práctica Tomo I*. Ed. Salvat.1986.
- 11.- Aldrete J.A. *Anestesiología Teórico Práctica Tomo II*. Ed. Salvat.1990
- 12.- Harrison: Petersdorf; Adams, et; al. *Principios de Medicina Interna - Décima edición*. Ed. Mc. Graw Hill.
- 13.- Study R.E. Jeffery L.B. *Mecanismos Celulares de la Acción de las Benzodicepinas*, *JAMA*; 1982; 247; 15: 2147-2151
- 14.- Revill S.I; Robinson J.O; Rosen M; et. al. *The reability of a linear analogue for evaluating pain*. *Anaesthesia*, 1976; 31: 1191-1198

- 15.- Miller R.D. Anestesia. Segunda Edición, Ed. Doyma, 1988.
- 16.- Allonen H, M.D; Ziegler G; Klotz U. Midazolam Kinetics, Clin, -- Pharmacol. Ther. 1981; 653-661
- 17.- Greenblatt D.J.; Enrenberg B.L.; Gunderman J; et. al. Pharmacokinetic and electroencephalographic study of intravenous diazepam, midazolam and placebo. Clin, Pharmacol Ther, 1989; 356-365
- 18.- Serrao J.M.; Ffarcis; Stubbs S.C.; et. al. Intrathecal Midazolam and Fentanyl in the rat: Evidence for different Spinal Anticoci-ceptive Effects. Anesthesiology; 1989; 70: 780-786
- 19.- Jerry E; Fleisher, M.D.; James H.M; et. al. Cerebral Effects of High-dose midazolam and Subsequent Reversal with Ro 15-1788 in Dogs. Anesthesiology. 1988; 68:234-242
- 20.- Mitchell W.D.; Soctt W.B., Holmquist E.; al Continuous extradural infusion of 0.125% Bupivacaine for pain relief lower abdominal surgery. J. Anaesth, 1988; 60: 851-853
- 21.- Wulf H.; Winkler K, Mair CH.; et. al, Pharmacokinetics and protein binding of bupivacaine in postoperative epidural analgesia. Acta Anaesthesiol, Scand, 1988; 32: 530-534
- 22.- Mankikian B.; Cantineau J.D.; Pertrand M.; Improvement of Diaphragmatic Function by a Thoracic Extradural Block after Upper - Abdominal Surgery, Anesthesiology; 1988; 68: 379-386