

SEDACION CON MIDAZOLAM EN INFUSION CONTINUA EN ANESTESIA REGIONAL

* ADRIÁN LÓPEZ-ROSAS
** FRANCISCO JAVIER MORALES-ZEPEDA
** GUILLERMO CASTILLO-BECERRIL
*** ARTURO SILVA-JIMÉNEZ

RESUMEN

Es común utilizar sedación o hipnosis intravenosa en procedimientos de anestesia regional, las benzodiazepinas se usan frecuentemente para este propósito, estudiamos comparativamente la de síntesis más reciente, el midazolam, administrándola en dosis inicial de 60 mcg/kg seguida de infusión intravenosa continua a dosis de 1.05 mcg/kg/min contra un grupo control con infusión de cristaloides; se realizaron espirometría y gasometrías seriadas, encontrando una adecuada sedación con respuesta a estímulo auditivo. El Volumen Corriente de los pacientes con sedación disminuyó un 10% en transanestésico, no fue significativo; el Volumen de Inspiración Forzada disminuyó un 24% en el transanestésico y un 14% en recuperación, la Capacidad Vital disminuyó 20% y 10% respectivamente, siendo significativo. La comparación estadística de pH, pO₂, pCO₂ y sat. de O₂, resultó no significativo. Encontramos una excelente amnesia y tolerancia a la administración intravenosa por este método, con el cual se mantuvo sedación sin necesidad de apoyo ventilatorio o de oxígeno suplementario.

Palabras clave: Benzodiazepinas: midazolam. Técnica anestesia: anestesia regional, sedación.

SUMMARY

In Regional Anaesthesia, to provide adequate sedation or hypnosis, we usually use the Benzodiazepines. We studied the most recently synthesized Benzodiazepine: Midazolam, in an initial dosis of 60 mcgs/kg followed by a maintenance infusion of 1.05 mcgs/kg/min in one group and in other group we used an infusion of placebo solution (control group).

Arterial blood samples were drawn for gasometric monitoring and spirometry were made. An adequate sedation with a good response to auditive stimulus was founded; the tidal volume decreased 10% in the midazolam group in the transanaesthetic period, and was not significant; the forced inspiratory volume decreased 24% in the transanaesthetic period a 14% in postanesthesia recovery room. The vital capacity diminished 20% and 10% respectively, and it was significant. The pH, pO₂, pCO₂, O₂ sat comparison between the two groups was not significant.

We found an excellent amnesia and tolerance, to the I.V. administration for this technique, that gave sedation without requirements of ventilatory support or supplementary O₂ administration.

Key words: Benzodiazepines: midazolam, anesthesia, regional, sedation.

*Médico Residente.

**Anestesiólogo Adscrito.

***Jefe de Servicio.

Departamento de Anestesiología.

Hospital de Concentración Nacional Central Norte Pemex. Atzacotalco. México, D.F.

Correspondencia: Adrián López-Rosas.

Recibido: 30 de mayo de 1991. Aceptado para publicación: 29 de junio de 1991.

Antecedentes: El estar consciente durante la anestesia ha recibido mucha atención en la prensa médica. Hay evidencia de que a largo plazo puede ocasionar morbilidad siquiátrica e inducir estrés perioperatorio y ocurrir infarto al miocardio¹. Los pacientes bajo cirugía con anestesia regional son frecuentemente sedados, muchos prefieren no tener recuerdos de su estancia en la sala de quirófano². El diazepam ha sido extensamente usado para este propósito, el cual proporciona una sedación satisfactoria con la desventaja de metabolitos activos que prolongan colateralmente su efecto³. El midazolam es una benzodiazepina de reciente introducción en nuestro medio, de acción rápida y corta, con una vida media de eliminación de 2.5 horas y con metabolitos prácticamente sin actividad biológica, que ha demostrado su utilidad para inducir ansiolisis-sedación en los servicios de UCI y para procedimientos de electrocardioversión⁴⁻⁸.

También se ha demostrado su utilidad en la sedación en pacientes bajo anestesia espinal administrado en bolos intravenosos^{2,3}.

Un creciente interés en técnicas anestésicas intravenosas ha resultado de la disponibilidad de nuevas drogas por esta vía de administración. La toxicidad de los anestésicos volátiles tradicionales (el alto costo de nuevos agentes) y la preocupación por la contaminación de gases anestésicos en el quirófano así como en la sala de recuperación⁹; por otro lado la posibilidad de que las drogas de administración IV, para inducir sedación-hipnosis puedan ser más controlables si son aplicadas por infusión continua a rangos variables que si son utilizadas en bolos intermitentes¹⁰.

Mediante la infusión intravenosa continua, es posible minimizar los "picos y valles" en las concentraciones sanguíneas y de este modo disminuir la cantidad de droga administrada, mejorar las condiciones anestésicas y acortar el tiempo de recuperación.

En años recientes los estudios han indicado que tanto analgésicos opioides como drogas sedante-hipnóticas pueden ser administradas por técnicas de infusión continua conjuntamente con agente inhalatorio en la anestesia "balanceada"⁹. Cuando se requiere sedación durante anestesia local o regional, se han usado: infusión continua de drogas sedante-hipnóticas o en bolos intermitentes de benzodiazepinas¹⁰⁻¹². Tiopental, metohexital y etomidato han sido usados para este propósito, pero el propofol puede ofrecer ventajas porque la recuperación es rápida debido a su corta vida media de eliminación y su baja incidencia de efectos colaterales postoperatorios^{11,12}. Con la disponibilidad de benzodiazepinas potentes, rápidas y de corta duración podría también ser ventajoso administrar agentes ansiolítico-hipnóticos mediante infusión continua de rangos variables^{13,14}.

En la literatura internacional se documenta sedación con benzodiazepinas en pacientes bajo anestesia local y

regional mediante aplicación IV de las mismas, siendo sumamente escasos los reportes con la técnica de administración continua^{2,15}.

El propósito de este trabajo es el de proporcionar sedación con midazolam sin aporte de O₂ ni asistencia ventilatoria, mediante la técnica de infusión IV continua de midazolam.

MATERIAL Y METODOS

El estudio fue aprobado por el Comité de Enseñanza e Investigación de la Institución. Se informó a los pacientes de la naturaleza, propósito y riesgos conocidos del estudio. Sólo se incluyó a quienes firmaron su consentimiento. El presente trabajo es un diseño longitudinal, comparativo y prospectivo, realizado en pacientes derechohabientes del Hospital Central Nacional Concentración Norte de Pemex, México D.F. (HCNCNP), entre 18 y 60 años de edad. ASA I-II, sin historia de toxicomanías, tratamiento actual con depresores del sistema nervioso, hipersensibilidad a benzodiazepinas, patología psiquiátrica, con enfermedad o secuelas de función cerebral o con alteraciones renales, hepáticas o datos de neumopatía obstructiva crónica, y programados para cirugía electiva con anestesia regional.

Se estudiaron 60 pacientes distribuidos al azar en dos grupos. Grupo I, (n=30), o grupo de sedación con Midazolam y Grupo II (n=30) o Grupo control. Todos los pacientes fueron monitorizados a su llegada a sala mediante equipo automático de lectura de presión arterial no invasivo (Dinamap-Critikon, Johnson & Johnson. Vital Signs Monitor 1846), así como con trazo electrocardiográfico continuo en Derivación DII (Lifescop, Nihon Koden OEC 610 SJ). Se canalizó una vena periférica y se tomó una muestra de sangre arterial para determinaciones de pH y gases sanguíneos. Posteriormente en el Grupo I, se procedió a administrar una dosis de midazolam, calculada de acuerdo al peso del paciente (60 µg/Kg) en un tiempo de 60 segundos, y a continuación se inició la infusión de midazolam (1.05 µg/Kg/min) en una solución a una concentración de 300 µg/ml, la cual se mantuvo hasta el término de la cirugía.

Después de la administración de midazolam en el Grupo I y de una carga de cristaloides (10 ml/Kg) en ambos grupos, se procedió a la aplicación de la anestesia regional. Concluido el procedimiento, se colocó al paciente en posición quirúrgica y se registraron la presión arterial y la frecuencia cardíaca cada 5 minutos durante el procedimiento. A los 30 y 60 minutos de iniciada la infusión de midazolam, se obtuvo una muestra de sangre arterial para determinaciones de pH y gases sanguíneos. Se determinó el nivel de sedación logrado antes de iniciar la cirugía y cada 5 minutos hasta el final de la infusión del midazolam. Se realizó espirometría (Volumen corriente, volumen de inspiración forzada y capacidad vital) antes de la administración de mi-

dazolam a los 35 minutos de la infusión y a los 20 minutos de encontrarse el paciente en recuperación. Las mismas variables fueron medidas y estudiadas en el Grupo II (control), a los mismos tiempos que en el Grupo I (sedación con midazolam). Una vez que el paciente recuperó el estado de alerta, se trasladó a la sala de recuperación, donde se realizó nueva espirometría y determinación de gases sanguíneos y pH. Se valoró la presencia de amnesia a los 30 minutos de su llegada a sala de recuperación y en su cuarto de hospitalización al día siguiente del evento anestésico quirúrgico.

El análisis estadístico fue realizado con la *t* de student, con un valor de significancia de $p < 0.05$. Los resultados se expresan como el promedio \pm la desviación estándar de la media ($\bar{X} \pm DEM$).

RESULTADOS

Los Cuadros I y II resumen los datos demográficos de los pacientes en el estudio así como el tipo y número de cirugías de cada grupo de pacientes. No se encontraron diferencias en cuanto a peso, talla, edad, sexo, estado físico o tiempo anestésico quirúrgico. La técnica utilizada en el total de ambos grupos correspondió a bloqueo

epidural en el 90%, bloqueo subaracnoideo 6.6% y bloqueo de plexo braquial en 3.3%. Se excluyeron dos pacientes en el estudio. En un caso por la aplicación de fentanyl para complementación de la técnica anestésica y en otro caso por cambio en la técnica anestésica.

En el grupo de pacientes con sedación (Grupo I), la dosis inicial (DI) de midazolam fue en promedio de 4.08 ± 0.7 mg, y la dosis de mantenimiento (DM) fue de $69.72 \pm 16.2 \mu\text{g}/\text{min}$. La dosis administrada por infusión continua fue de 6.91 ± 2.72 mg, por lo que la dosis total de midazolam en este grupo fue de 11.1 ± 2.83 mg (Cuadro III).

Al momento de la incisión quirúrgica, se observó en este grupo de pacientes, excitación (un caso), sedación pero capacidad para conversación (dos casos), sedación con respuesta al estímulo auditivo (27 casos).

Los resultados de las determinaciones de volumen corriente, de inspiración forzada y capacidad vital se resumen en el Cuadro III, y los de las determinaciones gasométricas, pH, pO_2 , pCO_2 y % de saturación de oxígeno, en el Cuadro IV. A un paciente del grupo con sedación se le administró oxígeno transitoriamente.

CUADRO I
DATOS DE LOS PACIENTES ($\bar{X} \pm DSM$)

	GRUPO I (Midazolam) n = 30	GRUPO II (Control) n = 30
Edad (años)	38.2 ± 12.85	38.33 ± 13.64
Peso (kg)	68.20 ± 11.69	68.69 ± 10.20
Talla (cm)	157.8 ± 7.96	160.53 ± 8.93
Sexo F	26	20
M	4	10
Estado físico		
I	11	15
II	19	15
Tiempo anestésico quirúrgico (min)	91.33 ± 28.64	97.83 ± 36.96

CUADRO III
DOSIS DE MIDAZOLAM EN GRUPO I
 $\bar{X} \pm DSM$

Dosis inicial	4085.8 ± 702.78 mcg
Dosis de mantenimiento	69.72 ± 16.20 mcg/min
Dosis administrada en infusión continua	6.91 ± 7.73 mg
Dosis total de midazolam	11.1 ± 2.83 mg

CUADRO II
TIPOS DE PROCEDIMIENTO QUIRURGICO EN LOS DOS GRUPOS DE PACIENTES
(NUMERO DE PACIENTE/GRUPO)

Tipo cirugía	Grupo I (Midazolam)	Grupo II (Control)
Cirugía general	3	6
Cirugía urológica	0	2
Cirugía reconstructiva	4	1
Ginecológicos	15	8
Ortopedia	4	8
Vascular periférico	4	5
Total	30	30

En el grupo manejado con sedación (grupo I), 6 pacientes se encontraron sedados pero despiertos al término de la cirugía así como al suspender la infusión de midazolam; en todos ellos el tiempo quirúrgico fue mayor de 80 minutos. El resto de los pacientes despertó espontáneamente en un tiempo promedio de 12.20 ± 3.13 minutos. Todos los pacientes presentaron amnesia a partir de la aplicación de la DI de midazolam y sólo uno recordó levemente la aplicación de la técnica anestésica. Tres de los 30 refirieron náusea en el período postanestésico inmediato, y uno presentó hipo durante 60 minutos, en él se realizó una reducción de fractura tobillo derecho. Ninguno de los pacientes comentó al día siguiente como desagradable la experiencia anestésica quirúrgica, algunos expresaron que simplemente no la recordaban, uno refirió que hubiese preferido sentir la punción lumbar (de la técnica anestésica).

En el Grupo II, manejado sin sedación, ningún paciente dejó el estado de despierto ni presentó amnesia, uno refirió náusea y 18 manifestaron desagrado en mayor o menor medida por la experiencia vivida.

La valoración de orientación no sufrió modificación

previa, ni al día siguiente de la realización del acto quirúrgico.

Como observaciones colaterales, se debe comentar que en el grupo tratado con sedación fue necesario administrar atropina intravenosa en 13 pacientes (43.3%), y efedrina en 6 (20.0%); mientras que en el segundo (sin sedación) se administró por vía intravenosa atropina en 6 pacientes (20.0%) y efedrina en 3 (10.0%). En la comparación respecto al volumen corriente se observó una disminución transanestésica del 10.08% y un aumento del 4.7% en recuperación respecto a la basal, en el grupo tratado con sedación, en tanto el grupo tratado sin sedación mostró un aumento del 3.89%, y del 7.87%, no encontrando diferencia estadísticamente significativa en estos parámetros. En cuanto al volumen de inspiración forzada se encontró en el grupo con sedación que disminuyó un 24.3% el transanestésico y un 14.27% en recuperación respecto a la basal, en tanto el grupo manejado sin sedación no se modificó en más de 3% en ambas mediciones. Al comparar las mediciones transanestésica y en recuperación de ambos grupos resulta una diferencia estadística muy significativa con $p < 0.0005$. En la comparación de mediciones de capacidad vital se observó en el grupo con sedación una disminución transanestésica del 20% y del 10% en recuperación, en tanto el grupo sin sedación mostró una variación no mayor del 3%, también en este caso la comparación estadística entre grupos mostró un valor muy significativo con $p < 0.0005$. (cuadro IV).

Para los dos valores previamente mencionados la comparación estadística entre grupos de las mediciones basales mostró una $p < 0.005$ esto es, significativa, por lo que las significancias posteriormente documentadas, deben tomarse con reserva, ya que al realizar un análisis longitudinal en el grupo con sedación entre las mediciones basales y las transanestésicas así como entre las basales y en recuperación, se encontró una $p > 9.9$. No se encontró en la literatura nacional o internacional mediciones de estos parámetros en condiciones similares para su comparación.

En las mediciones de pH se encontró que en ambos

grupos se modificó menos de 0.6%, en todos los casos no significativos (cuadro V).

Las mediciones de PCO₂ en ambos grupos no se modificaron en más del 12% y su comparación estadística fue no significativa en todos los tiempos registrados.

Las mediciones de PO₂ mostraron para el grupo con sedación un aumento en la primera 7.54% y en la segunda de 14.88%, finalmente en recuperación se observó un aumento del 4.71%; en tanto el grupo sin sedación mostró un aumento menor; de 1.30% y 5.49% en las mediciones transanestésicas, y de un 8.28% en recuperación. (cuadro V) Tales diferencias no fueron significativas. Respecto a la saturación de O₂ se observó un aumento en el grupo con sedación en el periodo transanestésico de 2.43% y 0.47%; y en recuperación de 3.63%; mientras el grupo sin sedación no varió en el periodo transanestésico más de 1.1% y en recuperación aumentó un 7.59%.

DISCUSION

El presente trabajo difiere completamente de lo reportado por otros autores, quienes han encontrado hipoxemia significativa, con disminución de saturación de O₂ entre 3.3% hasta un 5.5%, posterior a la administración de midazolam intravenoso en bolos. Cabe señalar que las dosis que estos autores administraron van desde 1.66 a 4 veces mayores que las utilizadas en este trabajo; varios recomiendan la intubación traqueal y apoyo ventilatorio sistemático tras la administración de midazolam independientemente de la técnica anestésica utilizada^{2,3,13,15-20}.

Existe un reporte donde no se encontró disminución de la saturación de O₂ tras la administración de midazolam intravenoso, en voluntarios sanos que no se sometieron a procedimiento quirúrgico durante el estudio, donde la dosis utilizada fue de un 83.3% de la utilizada por nosotros como dosis inicial²⁰.

En el Grupo I todos los pacientes presentaron sedación y excelente amnesia, incluso para la aplicación de la técnica anestésica, la cual se realizó con un ayudante que mantenía la posición adecuada del paciente de ma-

CUADRO IV
RESULTADOS DE ESPIROMETRIAS EN AMBOS GRUPOS DE PACIENTES ($\bar{X} \pm$ DSM)

Volumen corriente	Basal	Trans-anestesia	Recuperación
Volumen corriente (ml)			
Grupo I (midazolam)	455.93 \pm 178.23	410.54 \pm 128.57	477.67 \pm 283.29
Grupo II control	453.80 \pm 87.36	471.67 \pm 93.58	489.77 \pm 99.87
Volumen de inspiración forzada (ml)			
Grupo I (midazolam)	2262.67 \pm 929.64	1939.58 \pm 834.39	2114.33 \pm 939.13
Grupo II Control	2396.67 \pm 680.43	2389.33 \pm 694.37	2468.33 \pm 679.27
Capacidad vital (ml)			
Grupo I (midazolam)	2789.67 \pm 818.10	2240.40 \pm 979.50	2528.00 \pm 799.44
Grupo II (control)	3005.00 \pm 860.75	2983.00 \pm 917.83	3068.67 \pm 863.59

CUADRO V
pH Y GASES ARTERIALES EN LAS DIFERENTES FASES DEL ESTUDIO
($\bar{X} \pm \text{DSM}$)

	Basal	1ra.	2a.	Recuperación
pH				
*Con sedación	7.436 \pm 0.05	7.401 \pm 0.05	7.391 \pm 0.03	7.396 \pm 0.03
**Sin sedación	7.419 \pm 0.04	7.420 \pm 0.03	7.413 \pm 0.02	7.397 \pm 0.022
PaCO ₂				
*Con sedación	28.44 \pm 7.48	30.52 \pm 4.76	30.16 \pm 4.78	31.16 \pm 3.57
**Sin sedación	32.25 \pm 4.67	28.43 \pm 5.75	30.07 \pm 4.76	32.08 \pm 3.47
PaO ₂				
*Con sedación	67.20 \pm 17.03	72.27 \pm 14.11	77.90 \pm 20.62	70.37 \pm 15.44
**Sin sedación	67.17 \pm 6.93	70.07 \pm 17.91	72.87 \pm 6.73	74.90 \pm 7.06
O ₂ % Sat				
*Con sedación	90.83 \pm 17.18	93.04 \pm 4.35	91.26 \pm 15.30	94.13 \pm 3.28
**Sin sedación	92.15 \pm 3.06	94.04 \pm 2.15	92.87 \pm 2.78	92.85 \pm 2.98

*Grupo I (midazolam)

**Grupo II (control)

nera preventiva; seis pacientes recuperaron el estado de conciencia antes del término de la cirugía. En todos ellos el tiempo quirúrgico fue mayor de 75 minutos, probablemente debido a que en el cálculo de la dosis, se utilizó el valor de volumen de distribución central, lo cual fue útil claramente los primeros 70 min. de infusión continua. Para mayor tiempo de sedación recomendamos utilizar el valor de volumen de distribución en "estado estable".

Coincidimos con la mayoría de los autores en la excelente tolerancia a la administración IV de midazolam. se ha reportado por otros, hipo ocasional, que presentó uno de nuestros pacientes.

Es notorio que 18 pacientes del grupo sin sedación manifestaron disgusto en algún grado por la experiencia transanestésico-quirúrgica, y ninguno del Grupo I la refirió, esto no indica la preferencia generalizada de sedación transquirúrgica por parte del paciente, ya que uno de ellos indicó que hubiera preferido sentir (y recordar) la punción lumbar.

Respecto a la observación sobre el uso necesario de atropina y/o efedrina en el doble de pacientes del grupo con sedación respecto al grupo control, no es prudente emitir juicio o aseveración, en virtud de la enorme variedad de cirugías incluidas en el estudio y por la posibilidad de existencia de reflejo vagotónico en relación con algunas maniobras quirúrgicas.

CONCLUSIONES

1.- El midazolam en infusión intravenosa continua administrada a Dosis Inicial de 60 mcg/Kg., y Dosis de mantenimiento de 1.05 mcg/Kg/min., es útil para inducir sedación en pacientes sometidos a cirugía bajo anestesia regional, en nuestro medio.

2.- Los cambios espirométricos que se presentan en pacientes sometidos a sedación intravenosa continua con midazolam, a las dosis señaladas, no comprometen su equilibrio ácido-base.

3.- Los pacientes sometidos a anestesia regional más sedación inducida con midazolam en infusión intravenosa continua, a las dosis señaladas, no presentan cambios significativos en la PaO₂, PaCO₂, ni en la saturación de oxígeno.

4.- La administración de midazolam en infusión intravenosa continua produce amnesia anterógrada evidente.

5.- Los pacientes con estado físico ASA I-II, sometidos a cirugía bajo anestesia regional, puede ser mantenidos con sedación inducida por midazolam en infusión continua sin recibir aporte de oxígeno ni apoyo ventilatorio obligado.

6.- El método de sedación señalado es útil sólo si se ha instalado adecuada analgesia en el área quirúrgica.

7.- Los pacientes sometidos a la técnica de sedación señalada deben contar con vigilancia anestesiológica calificada.

BIBLIOGRAFIA

1. Editorial. *Conciencia y anestesia*. Rev Mex Anest 1987; 10:1-2.
2. MANARA A R, SMITH D C, NIXON C. *Sedation during spinal anaesthesia: a case for the routine administration of oxygen*. B J Anaesth 1989; 63:343-345.
3. DIXON J, POWER S J, GRUNDY E M. *Sedation for local anaesthesia*.

Comparison on intravenous Midazolam and Diazepam. Anesth 1984; 39:372-376.

4. LOPER K A, READY L B, BRODY M. *Patient-controlled analgesia with midazolam*. Anesth Analg 1988; 67:1118-1119.
5. MC LELLAN I. *Isoflurane compared with midazolam in the inten-*

- sive care unit.* BMJ 1989; 299:250-260.
6. PARK G R, BURNS A M. *Isoflurane compared with midazolam in the intensive care unit.* BMJ 1989; 268:1277-80.
 7. AITKENTHEID A R, PEPPERMAN M L, WILLATTS S M, COATES P D, PARK G R, BODENHAM A R, COLLINS C H, SMITH M B, LEDINGHAM I M, WALLACE P G. *Comparison of propofol and midazolam for sedation in critically ill patients.* Lancet 1989; 2:704-709.
 8. KHAN A H, MALLOTRA R. *Midazolam as intravenous sedative for electrocardioversion.* Chest 1989; 95:1068-1071.
 9. WHITE P F. *Use of continuous infusion versus intermittent bolus elimination of fentanyl or ketamine during outpatient anesthesia.* Anesthesiology 1983; 59:294-300.
 10. URHQUIT M L, WHITE P F. *Comparison of infusion techniques for sedation during regional anaesthesia.* Anesthesiology 1987; 67: A265.
 11. MAC KENSIE N, GRANT I S. *Comparison of propofol with methohexitone in the provision of anaesthesia for surgery under regional blockade.* Br J Anaesth 1985; 57:1167-1172.
 12. MCKENSIE N, GRANT I S. *Propofol for intravenous sedation.* Anaesthesia 1987; 42:3-6.
 13. SHAPIRO J M, WESTPHAL B A, WHITE P F, SLADEN R N, ROSENTHAL M H. *Midazolam infusion for sedation in the intensive Care unit: effect on adrenal function.* Anesthesiology 1986; 64:394-398.
 14. WESTPHAL L M, CHENG E Y, WHITE P F, SLADEN R N, ROSENTHAL M H, SUNG M L. *Use of midazolam infusion for sedation following cardiac surgery.* Anesthesiology 1987; 67:257-262.
 15. WHITE P F. *Clinical uses of intravenous anesthetic and analgesic infusions.* Anesth Analg 1989; 68:161-171.
 16. AMREIN R, HETZEL W. *Pharmacology of Dormicum (midazolam) and Anexate (flumazenil).* Act Anesth Scand 1990; 34, Supplementum 92:6-15.
 17. SMITH D C, CRULL J F. *Oxygen desaturation following sedation for regional analgesia.* Br J Anaesth 1989; 62:206-209.
 18. BELL G D, REEVE P A, MOSHIRI M, MORDEN A, COADY T, STAPLETON P J, LOGAN R F. *Intravenous Midazolam: a study of the degree of oxygen desaturation occurring during upper gastrointestinal endoscopy.* Br J Clin Pharmacol 1987; 23:703-708.
 19. CHRISTIAN M A, GROSS J B. *Sedative Doses of midazolam depress hypoxic ventilatory responses in humans.* Anesth Analg 1988; 67: 377-382.
 20. BAILEY P L, PACE N L, ASHBURN M A, MOLL J N B, EAST K A, ESTANLEY T H. *Frequent hypoxemia and apnea after sedation with midazolam and fentanyl.* Anesthesiology 1990; 73:826-830.