

COMPORTAMIENTO HEMODINÁMICO DE LA ANESTESIA TOTAL INTRAVENOSA CON MIDAZOLAM EN CIRUGÍA DE TUMORES INTRACRANEALES.

**Autores: Dres. María de los Ángeles Jaramillo López *,
Norberto Cuenca Torres, Roberto Ernesto González
Ochoa, Marcos Ramos Serrano, Eva Reynaldo Armiñan y
Carlos Peña Pérez**

Hospital Provincial Docente Lucía Iñiguez Landín. Holguín.

*** Especialistas de 1er Grado en Anestesiología y Reanimación. Hospital
Provincial Docente Lucía Iñiguez Landín. Holguín.**

RESUMEN

Introducción: Dentro de las afecciones neuroquirúrgicas, los tumores cerebrales conforman un grupo muy peculiar y constituyen un reto para el anestesiólogo.

Objetivos: Precisar la conducta anestésica en pacientes con tumores intracraneales supratentoriales y el comportamiento perioperatorio de las variables hemodinámicas, las complicaciones perioperatorias así como correlacionar las complicaciones aparecidas con la edad de los pacientes. **Material y Métodos:** Se

realizó un estudio descriptivo, con 53 pacientes intervenidos quirúrgicamente de tumores intracraneales supratentoriales, en el Hospital "Lucía Iñiguez Landín" de Holguín, durante el periodo enero 2002-diciembre 2003. Se les aplicó anestesia total intravenosa con midazolam. Todos mayores de 18 años, con Estado Físico ASA II-III y escala de Glasgow superior a 8 puntos. La inducción y el mantenimiento se realizaron con midazolam, fentanilo y pancuronio, oxígeno y aire. El comportamiento de los bioparámetros se monitorizó en cuatro tiempos. **Resultados:** Se encontró estabilidad en los parámetros monitorizados. La complicación más frecuente fue la hipopotasemia con 64.08 %, seguida de la alcalosis respiratoria 26,22 %. No se identificaron complicaciones relacionadas con el midazolam, ni se encontró correlación entre las complicaciones aparecidas y la edad de los pacientes.

Palabras claves: TIVA, midazolam, tumores intracraneales supratentoriales.

INTRODUCCIÓN

Las bases de la neuroanestesia fueron sentadas hace más de un milenio por Cushing (1).

Dentro de las afecciones neuroquirúrgicas, los tumores cerebrales constituyen un grupo muy peculiar. Sin lugar a dudas, la extirpación quirúrgica es el método terapéutico más importante. Tumores que se consideraban inaccesibles como los situados en las regiones profundas del encéfalo pueden abordarse hoy con seguridad, con ayuda de un microscopio quirúrgico, micro instrumentación y microcirugía (2).

En nuestro país, este tipo de cirugía se realizó hace más de medio siglo. Los primeros cuidados anestésicos corrieron a cargo del Prof. Dr. Luis Sastre Sixto, en la ciudad de La Habana.

Holguín, es una de las provincias que disfruta de un desarrollo vertiginoso al respecto, contando con un equipo multidisciplinario que concentra sus esfuerzos en garantizar una atención adecuada y con calidad al paciente neuroquirúrgico.

Los tumores cerebrales de localización supratentorial, usualmente conducen a problemas anestésicos relacionados con la conducta farmacológica de la presión intracraneal elevada, por lo que el objetivo anestésico principal es mantener una adecuada presión intracraneal sin alterar la presión de perfusión cerebral y además proporcionar una rápida recuperación anestésica. Se le añaden síntomas y signos relacionados con convulsiones, desorientación espacial, hemiplejía, cefaleas, parkinsonismo, disfunción endocrino y de nervios craneales (3-4).

Los tumores intracraneales en general y los supratentoriales en particular alteran los mecanismos de autorregulación del flujo sanguíneo cerebral y lo convierte en

dependiente de la tensión arterial media, que puede dar lugar a alteraciones de la presión intracraneal. De ahí la importancia de mantener una adecuada estabilidad hemodinámica (3-4).

Con este objetivo se han utilizado muchos agentes anestésicos tanto inhalatorios como intravenosos, sin embargo; las ventajas de la administración de fármacos intravenosos ha superado la de sus congéneres inhalatorios. En neuroanestesia se ha demostrado sus ventajas porque los agentes intravenosos provocan disminución del flujo sanguíneo cerebral a excepción de la ketamina (5-6). Además garantizan condiciones anestésicas de alta calidad y evitan la producción de iones fluoruro asociado a algunos inhalatorios, suprimen la distensión de los espacios virtuales y proporciona condiciones quirúrgicas óptimas para el cirujano. No producen hipoxemia por difusión postoperatoria, disminuyen la incidencia de náuseas y vómitos postoperatorios, minimizan el riesgo de hipertermia maligna y eliminan la exposición del personal del quirófano a fármacos inhalatorios (6-10).

El midazolam (Dormicum) es el que mayores ventajas farmacocinéticas ofrecen al anestesiólogo (11). Pertenece a la serie de las imidabenzodiazepinas. Se presenta en ampollas de 3 ml, con 15 mg del producto activo (12). La base del principio activo del midazolam es una sustancia lipófila, escasamente hidrosoluble. Al ocupar el nitrógeno básico la posición 2 del sistema cíclico imidabenzodiazepina, la sustancia activa del Dormicum, en contacto con ácidos, puede formar sales hidrosolubles. Su acción está mediada por el neurotransmisor inhibitorio: ácido gamma amino butírico (GABA), con aumento de su actividad, interfiere su recaptación por lo que se produce acumulación de este (13-14). Es superior a las demás benzodiazepinas, por su propiedad de producir rápida conciliación del sueño, sedación marcada, amnesia anterógrada, menos efectos colaterales, absorción

predecible, pronta recuperación y buena estabilidad hemodinámica y respiratoria sin ocasionar dolor ni irritación en el sitio de la inyección.

Desde el punto de vista farmacológico el Dormicum se distingue por una duración breve de su efecto, explicable en virtud de su rápida inactivación metabólica. Es metabolizado íntegramente en el organismo humano, sus metabolitos apenas formados, son inactivados y se excretan por vía renal (11, 14,15).

Sus principales acciones sobre el sistema nervioso central (SNC), consisten en disminuir la velocidad del metabolismo para el consumo cerebral de oxígeno y el flujo sanguíneo cerebral en forma dosis dependiente y mantiene la relación flujo sanguíneo cerebral–consumo cerebral de oxígeno relativamente normal (13,16-19).

Fueron nuestros objetivos, precisar la conducta anestésica en pacientes con tumores intracraneales supratentoriales, así como el comportamiento perioperatorio de la tensión arterial sistólica, diastólica y media, la frecuencia cardíaca, la saturación periférica de oxígeno y la presión venosa central. Identificar las complicaciones aparecidas y correlacionar las complicaciones aparecidas con la edad de los pacientes.

MATERIAL Y MÉTODO

Se realizó un estudio descriptivo en el Hospital Clínico Quirúrgico “Lucia Iñiguez Landín” del municipio Holguín, en el periodo comprendido desde enero 2002 a diciembre 2003, en el que se le aplicó anestesia total intravenosa con Midazolam a 53 pacientes que acudieron a intervención quirúrgica electiva de tumores intracraneales supratentoriales.

Se incluyeron todos los pacientes de 18 años y más, de ambos sexos, que constituyeron 61,2 % del total de pacientes operados de esta enfermedad en el periodo antes señalado y que cumplieron los siguientes criterios.

Criterios de inclusión: Clasificación de su estado físico según la Sociedad Americana de Anestesiología en clases II y III. Escala de Glasgow superior a 8 puntos. Valorados como aptos para la cirugía en consulta anestésica.

Criterios de exclusión: Adicción a drogas y alcohol. Sensibilidad conocida a las benzodiazepinas o que padezcan alguna enfermedad que contraindique su uso o reintervenido en una o más ocasiones de su enfermedad cerebral.

Las cifras de tensión arterial sistólica, diastólica y media, frecuencia cardiaca y saturación periférica de oxígeno se registraron a través de un monitor multiparámetros Passport, normalizado y calibrado en los diferentes tiempos del perioperatorio:

- Basal: al arribo del paciente a la sala de preoperatorio.
- Preoperatorio: A los 15 minutos de efectuada la premedicación.
- Inducción: Cada 3 minutos luego de administrado el agente inductor hasta transcurrido 12 minutos.

- **Mantenimiento:** cada 5 minutos durante todo el tiempo que duró la intervención quirúrgica.
- **Postoperatorio:** cada 15 minutos luego de terminada la cirugía por un periodo de 3 horas.

La presión venosa central fue monitorizada invasivamente a través de cateterización venosa profunda de vena yugular interna o subclavia luego de la inducción anestésica.

Técnica anestésica: Medicación preanestésica: midazolam 0.03-0.1 mg/kg de peso corporal por dosis, por vía intramuscular.

Se canalizó vena periférica y a su través se inició la hidratación con soluciones cristaloides de preferencia cloro sodio isotónico a 10 gotas por minuto hasta el inicio del acto quirúrgico.

Inducción: midazolam: 0.15 mg/kg de peso corporal por dosis. Citrato de fentanilo: 5 µg/kg de peso por dosis, bromuro de pancuronio: 0,1 mg/kg, por dosis. Se mantuvo oxigenación a 100 % por medio de mascarilla facial durante 3 minutos. Laringoscopia directa e intubación orotraqueal. Se acopló el paciente a ventilador mecánico ABT 1500 y fluidor Orsa-2 con modalidad ventilatoria: volumen control con volumen tidalico de 10 ml/kg de peso corporal y frecuencia respiratoria inicial de 16 respiraciones/min, con fracción inspirada de oxígeno aproximada de 0,4 (mezcla con aire ambiental).

Mantenimiento: midazolam: 0.03-0,1 mg/kg, por dosis. Fentanilo: 5 µg/kg por hora reduciéndolo gradualmente cada una hora hasta 3 µg/kg por hora. Bromuro de pancuronio: 0,04 mg/kg por hora.

La administración de estos fármacos se realizó mediante un perfusor de la B. Brawn diluidos en solución salina en cantidad suficiente para 50 mililitros.

Los ajustes ventilatorios correspondieron a las variaciones encontradas en la monitorización y clínica del paciente.

Postoperatorio: Los pacientes permanecieron en la sala de recuperación durante un periodo mínimo de 3 horas, luego del cual se procedió a trasladarlos a la unidad de cuidados intensivos si las condiciones clínicas lo permitían, donde cumplieron las primeras 24 horas de su postoperatorio como norma de la institución.

Se mantuvo durante el postoperatorio la monitorización inherente a este tipo de cirugía que incluyó, electrocardiograma y de forma invasiva muestras seriadas de sangre arterial para evaluar el estado hidroelectrolítico, ácido básico y metabólico a través de ionograma, gasometría y glicemia al inicio y cada una hora durante todo el tiempo que duró la cirugía y la estancia en sala de recuperación. Se determinó el ritmo diurético, la temperatura central y la fracción espirada de dióxido de carbono se monitorizaron durante toda la cirugía a través de estetoscopio esofágico y oxícapnómetro BCI Internacional 300, respectivamente.

Procesamiento Estadístico: Se confeccionó una planilla de vaciamiento donde se recogen las variables en estudio. La información se procesó por medios computacionales elaborándose los cuadros y gráficos necesarios. Se utilizó como medida resumen para las variables cualitativas porcentos y proporciones y para las cuantitativas la media aritmética y desviación estándar. Se aplicó la prueba de Chi-cuadrado para correlacionar las complicaciones establecidas con la edad de los pacientes, con un grado de libertad igual a 1 y un intervalo de confianza igual 95 %.

RESULTADOS

En la tabla 1, se exhiben las variables biométricas de los pacientes tratados con esta técnica.

Tabla 1: Datos generales del grupo estudio.

Edad (años cumplidos)	47 (>19 - <72)
Sexo (femenino/masculino)	14/39
ASA (II/III)	41/12
Peso (kilogramos)	61 (>49 - <83)

Fuente: Datos del autor

En la tabla 2, se demuestra el comportamiento de los valores medios de la tensión arterial, luego de la inducción anestésica y laringoscopia directa. Se observó un aumento tanto de la tensión arterial sistólica, diastólica y media hasta 135,5 mmHg (DS \pm 2.65); 81,6 mmHg (DS \pm 0.15); 99,5 mmHg (DS \pm 1.19) respectivamente al compararlo con los valores basales de los pacientes.

Tabla 2: Comportamiento de las Tensiones Arteriales.

Tensión Arterial (mmHg)		Basal	Pre operatorio	Inducción	Mantenimiento	Post operatorio
Sistólica	\bar{x}	133.3	127.3	135.5	125.4	130.1
	DS	±3.76	±3.59	±2.65	±6.30	±3.70
Diastólica	\bar{x}	80.1	74.2	81.6	72.3	78.7
	DS	±3.02	±2.10	±0.15	±4.63	±2.72
Media	\bar{x}	97.8	91.9	99.5	90.0	95.8
	DS	±2.17	±3.21	±1.19	±3.63	±2.96

Fuente: Hoja de recolección de datos

\bar{x} : Media aritmética

DS: Desviación Estándar

El resto de los parámetros cardiorrespiratorios que fueron monitorizados durante el perioperatorio se exponen en la tabla 3. La frecuencia cardiaca tuvo un rango de 84-87 lat/min (DS 9 ± 2.65) como valores superiores e inferiores, al igual que la saturación periférica de oxígeno con valores normales entre 99 y 100 % (DS 0.46 ± 2.65). La presión venosa central se mantuvo entre 8–9 cmH₂O (DS 1.10 ± 0.78).

Tabla 3: Parámetros cardiorrespiratorios durante el perioperatorio.

Parámetros		Basal	Pre operatorio	Inducción	Mantenimiento	Post operatorio
Frecuencia Cardíaca (l/min)	\bar{x}	87.00	86.00	85.00	84.00	86.00
	DS	±2.65	±8.08	±9.56	±9.00	±9.20
Saturación de Oxígeno (%)	\bar{x}	99.00	99.00	100.00	100.00	99.00
	DS	±0.46	±1.17	±2.65	±0.60	±0.70
Presión Venosa Central (CmH ₂ O)	\bar{x}	-	-	9.00	8.00	9.00
	DS	-	-	±0.78	±1.10	±0.78

Fuente: Hoja de recolección de datos

\bar{x} : Media aritmética

DS: Desviación Estándar

Al analizar el número de complicaciones perioperatorias, se observaron un total de 103.

Tabla 4: Comportamiento de las complicaciones.

Complicaciones	Momentos			Frecuencia de Complicaciones	Cantidad de pacientes
	Inducción	Mantenimiento	Post operatorio		
Taquicardia Sinusal	X	X		3	2
Acidosis Metabólica		X	X	2	1
Alcalosis Respiratoria		X	X	27	25
Hipotensión arterial		X		3	3
Hipopotasemia		X	X	66	37
Diabetes Insípida			X	2	2

Fuente: Hoja de recolección de datos

Tabla 5: Contingencia para las frecuencias de complicaciones

Pacientes	Complicaciones				Total	
	Si		No		No	%
	No	%	No	%		
Menores de 60 años	33	62.3	9	17.0	42	79.3
Mayores de 60 años	4	7.5	7	13.2	11	20.7
Total	37	69.8	16	30.2	53	100

Fuente: Hoja de recolección de datos

DISCUSIÓN

El aumento de la tensión arterial, se interpretó por los efectos provocados por la intubación endotraqueal durante la laringoscopia directa por una respuesta refleja. En esta investigación, la elevación de la presión sistólica media fue del periodo basal al periodo postinducción de solo 2,3 mmHg, cifras ínfimas comparadas con otros autores que encontraron aumentos hasta de 45 mmHg. Consideramos que este aumento mínimo fue el resultado de un incremento en la profundidad anestésica por el uso de midazolam asociado al fentanyl previo a la inducción anestésica, así como el empleo de anestesia local en los sitios involucrados.

El midazolam provoca descensos de la tensión arterial consecutivos a la disminución de la resistencia periférica y la combinación de midazolam con opioides se relaciona con descensos en la presión sanguínea, gasto cardiaco y resistencia vascular sistémica, lo cual puede deberse al menor estímulo simpático por parte del sistema nervioso central (11, 14, 16, 20).

Estos efectos son muy útiles en los pacientes con tumores intracraneales supratentoriales, donde existen incrementos de la presión intracraneal, pues uno de los objetivos del anesthesiólogo es disminuir o evitar aumentos de la presión Intracraneal para evitar la isquemia cerebral regional o global y posible daño irreversible, además la hipertensión intracraneal puede ocasionar hernia del contenido cerebral. La estrategia usual es el control de la presión sanguínea sistémica para impedir el aumento por arriba del nivel de la autorregulación, en cuyo caso el flujo sanguíneo y tal vez la presión intracraneal aumente en forma lineal con los incrementos de la presión sanguínea. La autorregulación en el sitio quirúrgico

puede dañarse; esto es, el flujo sanguíneo puede aumentar en forma drástica con presiones sanguíneas inferiores a la usual (21-25).

El midazolam (11, 14,20) presenta efectos hemodinámicos moderados. Los efectos cardiovasculares son el resultado de una acción directa e indirecta. Produce disminución de la contractilidad del miocardio por acción directa y por otro lado la disminución de la presión arterial estimula los barorreceptores al provocar un aumento de la frecuencia cardíaca y un incremento de la contractilidad del miocardio, por movilización del volumen sanguíneo esplácnico hacia la circulación central (14,20).

Consideramos importante el hecho de mantener una oxigenación adecuada, evitar o minimizar la acidosis cerebral, restaurar la reactividad vascular al dióxido de carbono y la autorregulación al flujo sanguíneo cerebral en los tejidos recuperados (17,24, 25).

Al analizar el número de complicaciones perioperatorias, se observaron un total de 103. Las complicaciones intraoperatorias más frecuentes fue la hipopotasemia (66 pacientes) y la alcalosis respiratoria en 25 pacientes. En el periodo postoperatorio 29 pacientes mostraron aún hipopotasemia, atribuyéndose esta última al empleo de deshidratantes cerebrales principalmente furosemida, diurético potente con acción en el asa de Henle, exfoliador de potasio.

La complicación más grave fue la diabetes insípida, presentándose en 2 pacientes que fueron tratados por cirugía hipofisaria transefenoidal tratadas con la administración de desmopresina intranasal (17,24-25)

Es importante analizar que las complicaciones encontradas no guardan relación con el empleo del midazolam, pues la literatura consultada describe como reacciones adversas dependientes de este medicamento: náuseas, vómitos, cefalea, hipo,

larigoespasma, disnea, alucinaciones, reacciones de desinhibición o descontrol, hipersensibilidad generalizada y en casos extremos depresión cardiovascular severa y apnea (14,20).

El paciente senil se consideró un grupo de riesgo elevado para la administración parenteral de benzodiazepinas (26) y como estuvo incluido en este estudio pudiera constituir otra causa de complicaciones, por tanto, quisimos saber cuál era la dependencia entre la edad y la aparición de las complicaciones en los pacientes estudiados.

La muestra analizada difiere significativamente (42 pacientes menores de 60 años y 11 pacientes mayores de 60 años). Los porcentajes expresados pueden tender a confundirnos y asumimos corroborar estos resultados mediante la proporción, medida adecuada para este tipo de variable, obteniéndose que 1 de cada 2 pacientes menores de 60 años sufrió complicación y que aproximadamente 1 de cada 3 operados mayores de 60 años sufrió algún contratiempo. Para una mayor certeza en este análisis aplicamos la prueba de Chi-cuadrado para la independencia de variables, rechazándose la hipótesis nula que planteaba que existía dependencia entre la edad de los pacientes estudiados y las complicaciones encontradas en el perioperatorio, por lo que podemos afirmar que estas variables son independientes o al menos no están asociadas en el estudio realizado. Independientemente de existir autores que defienden que la existencia de un metabolismo hepático disminuido en el envejecimiento no es inusual y puede ser la causa fundamental de los efectos indeseables en el anciano (26), nuestros resultados coinciden con otros que plantean poca correlación directa entre cualquier posible cambio dependiente de la edad en el metabolismo de las benzodiazepinas y la intensidad y/o duración de sus efectos farmacológicos (27). Se considera que este resultado es debido al empleo

de midazolam que tiene la propiedad a diferencia de de otras benzodiazepinas de ser soluble tanto en agua como en lípidos cuando entra en la corriente sanguínea, el pH de la sangre modifica la estructura del fármaco y lo transforma en una sustancia muy liposoluble. Esta propiedad única del midazolam lo hace tener mayor solubilidad y como resultado su actividad es de inicio rápido y la duración de sus efectos es relativamente corta, además tiene un metabolito con actividad mínima. A lo antes expuesto se adiciona que el empleo de Dormicum en este tipo de pacientes se practicó en el límite inferior del rango establecido.

Los pacientes geriátricos a los cuales se les aplicó anestesia general para cirugía de tumores intracraneales establecen como complicaciones más frecuentes desde el punto de vista hemodinámicas: arritmias, isquemia miocárdica, falla respiratoria y complicaciones neurológicas sobre todo cuando la tensión diastólica se encuentra por encima de 110 mmHg (24,27), estos efectos indeseables no se encontraron en el trabajo realizado.

Se concluyó que los parámetros evaluados: tensión arterial sistodiastólica y media, frecuencia cardíaca, saturación periférica de oxígeno y presión venosa central se mostraron estables. Se identificaron en este estudio 6 complicaciones, siendo la más frecuente la hipopotasemia registrada en 37 casos seguida de la alcalosis respiratoria con 26 pacientes. Las complicaciones no se relacionaron con el uso del midazolam y no se encontró correlación entre las complicaciones aparecidas y la edad de los pacientes.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Sastre S L. Anestesia. En: Neuroanestesia. La Habana: Editorial Científico-Técnica, 1980: 15-6.
2. Kamal T. Tumores intracraneales. En: Oncología clínica. Washington: D.C: POS, 1999: 424.
3. Shapiro HM, Drummond JC. Neurosurgical anesthesia and intracranial hypertension. En Miller. Anestesia 5ed. Nueva York: Churchill Livingstone.2002: 243-5.
4. Reivich M: Regulation of the cerebral circulation. Clin Neurosurg 2001; 1:378.
5. Sepúlveda P. Pasado, presente y futuro de la anestesia total intravenosa [documento en línea] <[www.Astra Zeneca CI / revista / 2002-4 / pasado-presente -futuro. Cup](http://www.Astra_Zeneca_CI/revista/2002-4/pasado-presente-futuro.Cup) . >[consultado 12 dic 2003].
6. Vuyk J. Infusión controlada por ordenador. En: Engbers MP. Coloquios Anestesiológicos. España: Medicine Group, 1999: 4-6.
7. Baden J M. Agentes inhalatorios metabolismo y toxicidad. En: Ronal D. Miller. Anestesia. 2ed. San Francisco: Doyma, 2000: 132-4.
8. Dershwits M. Intravenous and inhalation anesthetics. En: Hurford WE, Bailin MT, Bailin JK, Hospel KL, Vassallo SA. Clinical anesthesia procedures of the Massachusetts general hospital. 6ed. Philadelphia: Lippincott Williams e Wuilkins, 2002: 156-8, 162-5.
9. Dundee J; Wyantg E. Aplicación clínica de la anestesia intravenosa. En: Anestesia intravenosa. Barcelona: Salvat editores, 1979: 18.

10. Rodríguez V M, Sainz C H. Historia de la anestesia. En: Dávila Cabo de Villa E, Gómez Brito C, Álvarez Bárzaga M, Sainz Cabrera H, Molina Louis RM. Anestesiología Clínica. Cienfuegos: Ediciones Damují, 2001, 43-7.
11. Amerein R, Metzler W. Pharmacology of Dormicum and Anexate. Acta Anesthesiologica Scand 2003; 34(4): 6-115.
12. Ministerio de Salud pública. Anestésicos generales. En: Formulario nacional de medicamentos. La Habana: Editorial Ciencias Médicas, 2003: 523.
13. Navarrette ZVM. Anestesia intravenosa. Elementos de farmacocinética. En: Dávila Cabo de Villa E, Gómez Brito C, Rodríguez Varela M, Sainz Cabrera H, M Álvarez Bárzaga, H Sainz Cabrera, RM Molina Lois. Anestesiología Clínica. Cienfuegos: Ediciones Damují, 2001, 126-32.
14. Dennis S, Charney, J M. Hipnóticos y Sedantes. En: Goodman Gilman A. Las bases farmacológicas de la terapéutica. 10ed. Mexico: Mc Graw Hill 2001: 407-421.
15. Midazolam [documento en línea] < <http://www.Vademecum%20Argentina%20-%20medicamentos%20-20Midazolam.htm>. > [consultada: 4 abril 2003].
16. Reves JG, Glass P, Labarsky DA. Non barbiturate intravenous anaesthetics. En: Miller R. Anesthesia 5ed. New York: Churchill Livingstone, 2000: V1 398-9.
17. Gold E, Christensen KJS, Nordentoft V, Engberg V, Pedersen B. Cerebral blood flow metabolic rate of oxygen and relative CO₂ reactivity in patient subjected to craniotomy for supratentorial cerebral tumors. Acta Anaesthesiol Scand 1999; 31: 310-15.
18. Del Pino JJ, Solís HD. Midazolam en neuroanestesia. Invest Med Quirúrgica. 1999; 3(1): 27-31.

19. De la Parte P L. Midazolam en anestesia total intravenosa. Rev Cubana Pediatr 1991; 33(2): 107-10.
20. Paulo E, Archiva F, Pedro E. Dormicum. En: Diccionario de especialidades farmacéuticas. Colombia: PLM, 2001: 502-4.
21. Fith W, Mackenziet, Harper AM: Effects of decreasing arterial blood pressure on cerebral blood flow. Circ Res 2003; 37: 550.
22. Bill A, Linder J, Linder M: Sympathetic effect on cerebral blood vessels in acute arterial hypertension. Acta Physiol Scand 2002; 96: 114.
23. William D, Sefton MD. Hipertensión intracraneal. En: Secretos de la anestesia. Nueva York: Rosemberg, 2002: 377-82.
24. Michelfelder JD. Anesthesia and brain. En: Miller. Anestesia. Nueva York: Churchill Livingstone, 1998: 444-46.
25. Reivich M: Regulation of the cerebral circulation. Clin neurosurg 2001; 1: 378.
26. Suárez M M, Mendoza P. Tasas de infusión e influencia de la edad. Rev Mex Anest 1999; 22(1): 7-9.
27. Stanley M. Anestesia en el anciano. En: Miller. Anestesia 5ed. Nueva York: Churchill Livingstone. 2002: 1805-7.