



REVISTA BRASILEIRA DE ANESTESIOLOGIA

Official Publication of the Brazilian Society of Anesthesiology
www.sba.com.br



ARTÍCULO ESPECIAL

La premedicación con midazolam antes de la sección de cesárea no tiene efectos adversos en el neonato[☆]

Ahmet Can Senel* y Fatih Mergan

Departamento de Anestesiología y Cuidados Intensivos, Facultad de Medicina, Karadeniz Technical University, Trabzon, Turquía

Recibido el 3 de agosto de 2012; aceptado el 27 de agosto de 2012

PALABRAS CLAVE

Sección cesárea;
Neonato;
Premedicación;
Midazolam

Resumen Como todos los pacientes quirúrgicos, las pacientes obstétricas también sienten estrés y ansiedad operatorios. Eso puede prevenirse si se le transmiten a la paciente informaciones detalladas sobre su operación y si se administran medicamentos farmacológicos preoperatorios. Debido a los efectos depresivos de los sedativos de los neonatos, los medicamentos farmacológicos se omiten, especialmente en pacientes obstétricas. La literatura contiene pocos estudios concernientes al uso de midazolam en el preoperatorio en pacientes de sección de cesárea (C/S). Nuestro objetivo en ese estudio, fue ayudar a nuestras pacientes pasando por una cirugía C/S. Un grupo con cita para C/S electiva recibió midazolam $0,025 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ por vía intravenosa; el otro grupo recibió salina. La ansiedad materna se evaluó con el uso de las puntuaciones de la *Amsterdam Preoperative Anxiety and Information Scale* (APAIS) (Escala de Ansiedad e Información Preoperatoria de Ámsterdam), y los neonatos se evaluaron por APGAR y por el instrumento *Neonatal Neurologic and Adaptive Capacity Score* (NACS) (Puntuación Neurológica y de Capacidad Adaptativa del Neonato). Como colofón, podemos decir que los pacientes premedicados con midazolam con $0,025 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ de medicación, alcanzaron puntuaciones de ansiedad significativamente bajas, sin ningún efecto adverso en los neonatos. Por tanto, el midazolam puede ser utilizado con seguridad como un agente de premedicación en la cirugía C/S.

© 2013 Sociedade Brasileira de Anestesiologia. Publicado por Elsevier Editora Ltda. Todos los derechos reservados.

Introducción

La ansiedad es una reacción natural, que se origina como respuesta a la entrada en un ambiente diferente, por ejemplo, un quirófano. Como todos los demás pacientes

citados para la cirugía, las pacientes obstétricas también pueden sentir estrés y ansiedad operatorios, y eso puede evolucionar para una respuesta de estrés autonómico en asociación con esa eventualidad. Esa respuesta de estrés conlleva a la vasoconstricción en las arterias uterinas y puede causar angustia fetal^{1,2}. Esa situación puede ser prevenida; para tanto, deben ser suministradas informaciones detalladas a la paciente sobre su operación y deben ser administrados medicamentos farmacológicos preoperatorios, por ejemplo, benzodiazepínicos o narcóticos. Debido a los efectos depresivos de los sedativos en los neonatos, medicamentos farmacológicos se omiten, especialmente en

[☆] Trabajo realizado en la Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, Brasil.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: acsanel@gmail.com (A.C. Senel).

pacientes obstétricas. Ya se han publicado muchos relatos de casos concernientes al bajo tono muscular a causa del nacimiento entre neonatos y mujeres embarazadas medicadas con diazepam, especialmente en los años de 1960^{3,4}. Esos eventos trajeron como resultado una antipatía diseminada con relación a los benzodiazepínicos y, como resultado, la literatura sobre ese tóxico es insuficiente. La literatura contiene pocos estudios que hayan investigado sobre el uso de midazolam, un agente de acción rápida y corta, en pacientes de sección de cesárea (C/S).

El objetivo de este estudio es determinar la capacidad de la premedicación con el midazolam en la reducción del estrés en las pacientes obstétricas. Comparamos las puntuaciones de ansiedad en las pacientes obstétricas citadas para la cirugía de cesárea electiva y que estaban bajo anestesia regional.

Con ese estudio, pretendemos comparar las puntuaciones de ansiedad en las pacientes obstétricas citadas para la cirugía de cesárea electiva con la técnica de anestesia regional en grupos bajo sedación usando el midazolam, o sin sedación. También comparamos las puntuaciones de APGAR y NACS entre neonatos en esos grupos⁵.

Materiales y métodos

Realizamos ese estudio con 50 casos con edades entre los 18 y los 40 años, programados para la cirugía de cesárea electiva para su primer bebé. Las participantes fueron anticipadamente informadas sobre el estudio y suministraron el consentimiento por escrito, habiéndose formado grupos ASA (*American Society of Anesthesiologists*) 1 y 2 después de la obtención de la aprobación por la Comisión de Ética.

Los criterios de exclusión fueron: casos no electivos, gestaciones múltiples, gestaciones prematuras, casos con anomalía fetal y atraso en el desarrollo fetal, patologías que podrían afectar el equilibrio ácido-básico, pacientes con diabetes melito, pacientes hipertensas, casos con complicaciones obstétricas (por ej., hemorragia anterior al parto y malformaciones congénitas), bebés con peso al nacer por debajo de los 2.500 g o con riesgo de aspiración de meconio/líquido amniótico, y casos contraindicados para la anestesia regional o que no aceptaron la técnica. Durante el estudio, excluimos cuatro mujeres embarazadas en las que no se pudo hacer la anestesia espinal, y un bebé con meconio.

Ubicamos aleatoriamente a las pacientes en dos grupos de 25 miembros cada uno. El primer grupo fue premedicado con midazolam 0,025 mg.kg⁻¹ iv (Grupo I), mientras que el grupo control recibió igual cantidad de salina (Grupo II) en la enfermería 30 minutos antes de la cirugía.

Evaluamos la ansiedad de las pacientes con la Escala de Ansiedad e Información Preoperatoria de Ámsterdam (APAIS, *Amsterdam Preoperative Anxiety and Information Scale*) y medimos el bienestar de los neonatos utilizando las escalas APGAR y la Puntuación Neurológica y de Capacidad Adaptativa del Neonato (NACS, *Neonatal Neurologic and Adaptive Capacity Score*). Visitamos a las pacientes citadas para la cirugía en sus habitaciones para la evaluación con APAIS. Se trata de la *Amsterdam Preoperative Anxiety Information Scale*⁶ (fig. 1). Desarrollada por un grupo holandés en 1996, APAIS contiene seis preguntas relacionadas con las

preocupaciones y las ansiedades de las pacientes. Optamos por usar APAIS para el análisis objetivo de la ansiedad en las pacientes programadas para la cirugía de cesárea, ya que era el instrumento de administración rápida y fácil.

En día de la cirugía, administramos midazolam 0,025 mg.kg⁻¹ iv a las pacientes del Grupo I en la enfermería de espera preoperatoria, cuando llegaron a la sala de operaciones para la cirugía electiva. Las pacientes del Grupo II recibieron un volumen igual de salina. Tanto el midazolam como la salina se administraron por el mismo asistente de anestesia, que no forma parte del grupo de autores de ese artículo. Cinco minutos después, un investigador repitió el APAIS. Enseguida, las pacientes fueron derivadas a la sala de cirugía.

Treinta minutos antes de la cirugía, todas las pacientes recibieron reposición con cristaloides 15 mL.kg⁻¹ por hora a través de dos cánulas intravenosas #20 en dorso de la mano o en la región antecubital. Se aplicó el monitoreo de rutina para las pacientes que serían operadas. Hicimos los procedimientos no invasivos (tensión arterial, monitoreo por ECG y oximetría de pulso), a lo largo de toda la operación. Creamos las condiciones para que todas las pacientes recibiesen 2 L.min⁻¹ de oxígeno por mascarilla durante toda la cirugía.

Para la anestesia espinal, administramos 12,5 mg de levobupivacaína intratecal utilizando una aguja espinal 25-G con las pacientes en decúbito. Determinamos el nivel de bloqueo sensitivo con los test de caliente/frío y del pinchazo. Después de garantizar un nivel suficiente de bloqueo sensitivo, iniciamos la cirugía. Inmediatamente después de la anestesia espinal, mantuvimos la presión arterial sistólica por encima de 90 mmHg. Administramos un bolo de 10 mg iv de efedrina para los casos que quedasen por debajo de ese nivel.

Después de la retirada del bebé, hicimos un examen básico del neonato, registrando las puntuaciones APGAR en los minutos 1 y 5 (fig. 2). Inmediatamente después de los cuidados básicos del neonato y de la sección del cordón umbilical por pinzamiento, medimos y registramos NACS en el minuto 15 (fig. 3).

En el postoperatorio, evaluamos a las pacientes en términos de complicaciones: convulsiones, náusea, vómito, vértigo, cefalea, temblores, zumbido en los oídos, confusión, gusto metálico en la boca, prurito, alucinaciones o depresión respiratoria (frecuencia respiratoria inferior a 10/min y SpO₂ por debajo de 91%). Las pacientes se mantuvieron en la sala de recuperación durante 30 min; enseguida, se derivaron a enfermería.

Analizamos el promedio y la desviación estándar de los datos demográficos por la aplicación del test *t*. Analizamos la correlación entre las puntuaciones APGAR, APAIS y NACS aplicando el test del Xi-Cuadrado (Xi²). Inmediatamente después del análisis, consideramos *p* < 0,05 como significativo; *p* > 0,05 fue considerado no significativo.

Resultados

La tabla 1 exhibe los valores para el peso, la edad promedio y el ASA de las pacientes obstétricas. Determinamos que no hay diferencia significativa entre los grupos de pacientes en términos de edad (*p* = 0,93), peso (*p* = 0,54) o ASA (*p* = 0,63). Los resultados de APAIS fueron diferentes significativamente

	De ningún modo	1	2	3	4	5	Muchísimo
1. Estoy preocupado con relación al anestésico.							
2. El anestésico está continuamente en mi mente.							
3. Me gustaría saber lo máximo posible sobre el anestésico.							
4. Estoy preocupado con el procedimiento.							
5. El procedimiento está continuamente en mi mente.							
6. Me gustaría saber lo máximo posible sobre el procedimiento.							

Figura 1 Escala de Ansiedad e Información Preoperatoria de Ámsterdam.

SIGNO	PUNTUACIÓN 0	PUNTUACIÓN 1	PUNTUACIÓN 2
Frecuencia cardíaca	Ausente	< 100.min ⁻¹	> 100.min ⁻¹
Respiración	Ausente	Débil	Llora bastante
Tono muscular	flácido	Alguna flexión	Bien flexionado
Reflejos	Sin respuesta	Hace muecas	Tos/estornuda
Color	Pálido/azulado	Extremidades azules	Completamente rosado

Figura 2 Puntuación de APGAR.

		0	1	2
Capacidad Adaptativa	1 Respuesta a sonidos	Ausente	Leve	Vigorosa
	2 Habitación a los sonidos	Ausente	7-12 estímulos	< 6 estímulos
	3 Respuesta a la luz	Ausente	Leve	Guiña, susto
	4 Habitación a la luz	Ausente	7-12 estímulos	< 6 estímulos
	5 Nivel de Consuelo	Ausente	Difícil	Fácil
	TOTAL		CAPACIDAD ADAPTATIVA	
Tono Pasivo	6 Signo de la bufanda	Dobla el cuello	El codo rebasa ligeramente la línea media	El codo no llega a la línea media
	7 Recuerdo de los hábitos intestinales	Ausente	Débil y lenta	Reproductible
	8 Ángulo poplíteo	> 110	100-110	< 90
	9 Recuerdo de los miembros inferiores	Ausente	Débil y lento	Reproductible
Tono Activo	10 Contracción activa de los flexores del cuello	Ausente o anormal	Difícil	Buena; la cabeza se sustenta
	11 Contracción activa de los extensores del cuello, de la posición de inclinación hacia adelante	Ausente o anormal	Difícil	Buena; la cabeza se sustenta
	12 Prensión palmar	Ausente	Débil	Excelente; reproductible
	13 Respuesta a la tracción inmediatamente después de la prensión palmar	Ausente	Levanta partes del peso corporal	Levanta todo el peso corporal
	14 Supporting reaction (upright position)	Ausente	Temporal; incompleta	Fuerte; sustenta todo el peso del cuerpo
R	15 Marcha automática	Ausente	Difícil de obtener	Perfecta; reproductible
	16 Reflejo del Moro	Ausente	Débil; incompleto	Perfecto; completo
	17 Succión	Ausente	Débil	Perfecta; en sincronía con la deglución
Evaluación General	18 Estado de alerta	Coma	Letargia	Normal
	19 Llanto	Ausente	Débil	Normal
	20 Actividad motora	Ausente o visiblemente excesiva	Reducida o levemente excesiva	Normal
TOTAL		NEUROLÓGICO		
PUNTUACIÓN TOTAL		15. MINUTOS DE VIDA		

Figura 3 Puntuación Neurológica y de la Capacidad Adaptativa del Neonato.

Tabla 1 Valores de edad, peso y ASA para los grupos

	Grupo I (25)	Grupo II (25)	p
Edad (años)	28,8 ± 4,40	29,8 ± 4,09	0,93
Peso (kg)	76,4 ± 5,82	75,6 ± 4,36	0,54
ASA	88% ASA I	92% ASA I	0,63
	12% ASA II	8% ASA II	0,63

ASA, American Society of Anesthesiologists.

entre los dos grupos, pero no hubo diferencia entre los grupos para valores de APGAR o NACS para neonatos (tabla 2).

Discusión

La ansiedad es una reacción particularmente natural para individuos que están a punto de ser operados por la primera vez. Sin embargo, la ansiedad preoperatoria conlleva a respuestas fisiopatológicas en el cuerpo. El éxito de un procedimiento quirúrgico depende de muchas variables somáticas y clínicas, entre las cuales ocupa una posición de destaque el estado psicológico del paciente. Por tanto, la ansiedad preoperatoria ha sido objeto de numerosas investigaciones⁷⁻¹⁰. Muchos investigadores informaron que el aumento en la ansiedad preoperatoria significa una mayor uso del agente anestésico y más analgesia peri y postoperatoria, además de una hospitalización más prolongada^{11,12}. Aunque ya se hayan publicado varios estudios concernientes al uso del midazolam en la anestesia regional, el número de estudios que tratan de su uso en casos de C/S es limitado¹³⁻¹⁸.

Los objetivos más importantes en la administración de la premedicación por parte del anesestesiólogo son la supresión de los sentimientos de miedo y de ansiedad y el establecimiento de un leve estado de sueño y amnesia¹⁹⁻²².

Es probable que ocurran estados de ansiedad, por ejemplo, preocupación con relación a la anestesia y con el riesgo de muerte, miedo de que el bebé tenga algún defecto, miedo del dolor y preocupaciones con relación a la pérdida del control corporal en pacientes citados para algún procedimiento quirúrgico. Estudios informaron que 60%-80% de los pacientes se ponen ansiosos en el período preoperatorio^{23,24}. El componente psicológico de la premedicación está

Tabla 2 Análisis de los grupos por los instrumentos APAIS, APGAR y NACS

	Grupo I	Grupo II	P
APAIS 1° min	18,24 ± 4,23	17,84 ± 3,77	0,725
APAIS 5° min	10,84 ± 3,51	15,00 ± 3,29	0,0001
APGAR 1° min	7,28 ± 1,11	7,32 ± 1,51	0,91
APGAR 5° min	9,12 ± 0,58	9,16 ± 0,73	0,83
NACS	31,24 ± 5,01	30,60 ± 5,22	0,66

APAIS, Escala de Ansiedad e Información Preoperatoria de Ámsterdam (*Amsterdam Preoperative Anxiety and Information Scale*); NACS, Puntuación Neurológica y de la Capacidad Adaptativa del Neonato (*Neonatal Neurologic and Adaptive Capacity Score*).

representado por la conversación del paciente con los parientes antes de la cirugía y por su preparación psicológica para la operación, al recibir informaciones sobre el procedimiento. El componente farmacológico en la premedicación involucra la superación de la ansiedad con agentes farmacológicos y el establecimiento de la amnesia y de la analgesia²⁵⁻²⁷.

Aunque la sedación tenga una amplia gama de usos en los modernos procedimientos de la anestesia regional, su probable efecto depresivo en el neonato en operaciones de cesárea, explica su uso raro o inexistente. El papel de la sedación es todavía más importante en una operación como la C/S, en que la ansiedad y el estrés preoperatorio de la futura madre son bastante considerables. La vasoconstricción se instala en las arterias uterinas como resultado del estrés que acomete a la gestante y de su respuesta autónoma, pudiendo acarrear la angustia fetal.

El Midazolam es un fármaco lipofílico, capaz de atravesar la placenta por difusión pasiva. En un estudio experimental con animales sobre el uso del midazolam en la gestación, ese agente y su metabólico 1-hidroximetil midazolam atravesaron la placenta, habiendo sido medida la concentración plasmática. Estudios han demostrado la distribución en la circulación y la vida media del midazolam y de sus metabolitos, tanto en la circulación materna como en la circulación fetal²⁸.

Kanto et al. administraron midazolam 0,075 mg/kg iv a las madres inmediatamente después de la retirada del bebé por C/S realizada bajo anestesia epidural; las pacientes fueron excepcionalmente cooperativas al ser derivadas a la sala de recuperación³¹. Eso demuestra la superioridad del midazolam como agente de acción rápida y de corta duración, en comparación con otros benzodiazepínicos.

En un estudio sobre ese tópico, Frölich et al. administraron una dosis única de midazolam 0,02 mg/kg y fentanilo 1 mcg/kg iv a pacientes en C/S. La medicación fue administrada antes de la anestesia espinal, durante la etapa de limpieza de la piel. Esos autores informaron que no hubo diferencia en las puntuaciones APGAR entre el grupo control y el grupo tratado con la combinación de midazolam y fentanilo¹⁸. En ese estudio, la dosis seleccionada fue determinada como aquella que no traería la depresión materna ni comprometería la respiración, pero que sí tendría un efecto clínico en la ansiedad.

La dosis de los agentes farmacológicos utilizados y el momento de su aplicación en la premedicación son aspectos muy importantes. Por esa razón, administramos el midazolam 0,025 mg.kg⁻¹ iv mientras las pacientes estaban todavía en la sala de espera de la sala de operaciones. Optamos por ese momento para que fuese suprimida la creciente ansiedad en mujeres embarazadas (un grupo de pacientes con características especiales) antes de su ingreso en la sala de operaciones. Creímos que el punto débil del estudio de 2006 de Frölich et al. fue que esos autores administraron el fentanilo y el midazolam inmediatamente antes del procedimiento de la anestesia espinal. Planificamos nuestro estudio con la intención de tener la posibilidad de administrar la premedicación de rutina en nuestra clínica a ese grupo especial de pacientes, en que es muy intensa la emoción pre-cesárea. Además, determinamos que la dosis seleccionada en el estudio de Frölich et al. (midazolam 0,02 mg.kg⁻¹ y fentanilo 1 mcg.kg⁻¹) sería de un nivel que no causaría la depresión

materna o comprometería la respiración, pero que todavía ejercería un efecto clínico. Así, seleccionamos la dosis de $0,025 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$, cercana a la dosis de Frölich et al. y que consideramos como efectiva en nuestra propia práctica clínica.

En un estudio publicado por Fung et al. en 1992, los autores informaron que un 90% de las madres se durmieron antes de la cirugía con la administración del midazolam iv. con la finalidad de la sedación para la C/S realizadas bajo anestesia espinal. Los autores informaron que todavía no han observado diferencia en esas operaciones entre las puntuaciones APGAR de los neonatos y los valores del pH de la vena umbilical, en comparación con los valores del grupo de control²⁹.

Fue informado que una de las principales razones para que la paciente se niegue a la sedación antes de la cirugía de cesárea bajo anestesia regional, es el deseo de la madre de ver a su bebé nacer y recordar ese momento³⁰. La dosis utilizada en nuestro estudio fue considerada como capaz de atender nuestros criterios: no causar amnesia en la madre o impedirla de ver a su bebé nacer y de recordar "ese momento". En 1987, Heyman y Salem recomendaron que la ansiedad en ese período podría ser resulta conversando con la paciente y tocando música después de la extracción del bebé, en vez de recurrir a la administración de midazolam, y así, podrían ser evitadas las características amnésicas de ese agente³¹. Sin embargo, esa estrategia no pretende reducir la ansiedad preoperatoria de la paciente. En nuestra opinión, consideramos más válido que la ansiedad se elimine (o por lo menos se minimice), durante el período en que la ansiedad está más exacerbada (en razón de la entrada en quirófano y antes del surgimiento del bebé), y no durante el período posterior al surgimiento del bebé, cuando la madre ya estará emocionalmente relajada.

También usamos el sistema APGAR de puntuación, otra área de evaluación a menudo utilizada para determinar el bienestar del neonato. Ese sistema de puntuación desarrollado por la Dra. Virginia Apgar es un método de fácil aplicación. El Apgar sugiere si el bebé precisa de resucitación al nacer y cómo responderá a los esfuerzos de resucitación; además de eso, permite una rápida evaluación del estado clínico del neonato.

Seleccionamos el sistema de puntuación NACS para permitir la evaluación de los efectos potenciales que pueden surgir en un neonato expuesto a cualquier agente farmacológico. Consideramos como apropiado para nuestro estudio la puntuación NACS, un sistema de puntuación establecido con la finalidad de diferenciar la depresión del neonato dependiente de opiato *versus* estados depresivos secundarios como la asfixia. Al contrario de lo demostrado por algunos estudios ya publicados, esas evaluaciones han demostrado que la premedicación con el midazolam no causa efectos adversos en los neonatos.

La limitación de nuestro estudio es el tamaño de la muestra. Existe la necesidad de hacer nuevos estudios con un mayor número de participantes; ellos colabrarán las conclusiones más sustentadas con efectos colaterales mínimos, pero con una dosis mayor de midazolam.

Como conclusión, nuestra opción por la dosis de $0,025 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ y el momento elegido para la administración del midazolam conllevaron a la reducción de la ansiedad en

las madres y no generaron efectos negativos observados en los neonatos.

Conflictos de intereses

Los autores declaran que no existen conflictos de intereses.

Bibliografía

1. Erdem MK, Özgen S, Coşkun F, Obstetrik Anestesi ve, Analjezi, Kişnişçi H, Gökşin E, editores. Temel Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi. Ankara: Melisa Matbaacılık; 1996. p. 173–86.
2. Ralston DH, Shnider SM, deLorimier AA. Effects of equipotent ephedrine, metaraminol, mephentermin and methoxamine on uterine blood flow in the pregnant ewe. *Anesthesiology*. 1974;40:354.
3. Atabey B. Cerrahi Hastanın Premedikasyonu. En: Morgan GE, Mikhail SM, editores. Klinik Anesteziyoloji. Lange. 3rd edition Güneş Kitabevi; 2004. p. 175–6.
4. Morgan GE, Mikhail SM. Maternal ve Föetal Fizyoloji ve Anestesi. Klinik Anesteziyoloji. Lange. 3rd edition Güneş Kitabevi; 2004. p. 804–16.
5. Amiel-Tison C, Barrier G, Shnider SM, et al. A new neurologic and adaptive capacity scoring system for evaluating obstetric medications in full-term newborns. *Anesthesiology*. 1982;56:340–50.
6. Moerman N, van Dam FS, Muller MJ, et al. The Amsterdam Preoperative Anxiety and Information Scale (APAIS). *Anesth Analg*. 1996;82:445–51.
7. Janis IL. Psychological stress. Psychoanalytic and behavioral studies of surgical patients. New York: Academic Press; 1958.
8. Wilson EE. Preoperative anxiety and anaesthesia: their relation. *Anesth Analg*. 1969;48:605–9.
9. Tolksdorf W. Der praoperative Stress. Berlin: Springer; 1985.
10. Karanci AN, Dirik G. Predictors of pre and post-operative anxiety in emergency surgery patients. *J Psychosom Res*. 2003;55:363–9.
11. Mitchell M. Patient anxiety and modern elective surgery: a literature review. *J Clin Nurs*. 2003;12:806–15.
12. Sjoling M, Nordahl G, Olofsson N, et al. The impact of preoperative information on state anxiety, postoperative pain and satisfaction with pain management. *Patient Educ Couns*. 2003;51:169–76.
13. Gillberg C. Floppy infant syndrome'' and maternal diazepam (Letter). *Lancet*. 1977;2:244.
14. Haram K. Floppy infant syndrome'' and maternal diazepam (Letter). *Lancet*. 1977;2:612–3.
15. Kanto J, Sjövall S, Erkkola R, et al. Placental transfer and maternal midazolam kinetics. *Clin Pharmacol Ther*. 1983;33:786–91.
16. Vree TB, Reekers-Ketting JJ, Fragen RJ, et al. Placental Transfer of Midazolam and Its Metabolite 1-Hydroxymethylmidazolam in the Pregnant Ewe. *Anesth Analg*. 1984;63:31–4.
17. Kanto J, Aaltonen L, Erkkola R, et al. Pharmacokinetics and sedative effect of midazolam in connection with caesarean section performed under epidural analgesia. *Acta Anaesthesiol Scand*. 1984;28:116–8.
18. Rama-Maceiras P, Gomar C, Criado A, et al. [Sedation in surgical procedures using regional anesthesia in adult patients: results of a survey of Spanish anesthesiologists]. *Rev Esp Anesthesiol Reanim*. 2008;55:217–26.
19. Ahmed A, Khan FA, Hussain A. Comparison of two sedation techniques in patients undergoing surgical procedures under regional anaesthesia. *J Pak Med Assoc*. 2007;57:548–52.
20. Savoia G, Loreto M, Gravino E, et al. Monitored anesthesia care and loco-regional anesthesia. *Vascular surgery use Minerva Anesthesiol*. 2005;71:539–42.

21. Pongraweewan O, Lertakyamanee J, Luangnateethep U, et al. The efficiency of different adjunct techniques for regional anesthesia. *J Med Assoc Thai.* 2005;88:371-6.
22. Ibrahim AE, Taraday JK, Kharasch ED. Bispectral index monitoring during sedation with sevoflurane, midazolam, and propofol. *Anesthesiology.* 2001;95:1151-9.
23. Frölich MA, Burchfield DJ, Euliano TY, et al. A single dose of fentanyl and midazolam prior to Caesarean section have no adverse neonatal effects. *Can J Anaesth.* 2006;53:79-85.
24. Badner NH, Nielson WR, Munk S, et al. Preoperative anxiety detection and contributing factors. *Can Anaesth.* 1990;37:444-7.
25. Lichtor LJ, Johanson CE, Mhoon D, et al. Preoperative anxiety, does anxiety level the afternoon before surgery predict anxiety level just before surgery? *Anesthesiology.* 1987;67:595-9.
26. Boeke S, Jelecic M, Bonke B. Preoperative anxiety variables as possible predictors of postoperative stay in hospital. *Br J Clin Psychol.* 1992;31:366-8.
27. Goldman L, Ogg TW, Levey AB. Hypnosis and day case anaesthesia: a study to reduce preoperative anaesthetic requirement. *Anaesthesia.* 1988;43:466-9.
28. Weis OF, Sriwatanakul K, Weintraub M, et al. Reduction of anxiety and postoperative analgesic requirements by audiovisual instruction. *Lancet.* 1983;1:43.
29. Fung BK, Gislefoss AJ, Ho ES. The sedative effect of intravenous injection of low dose midazolam during spinal anesthesia in cesarean section. *Ma Zui Xue Za Zhi.* 1992;30:159-62.
30. Miller RD. *Anesthesia: psychological preparation and preoperative medication.* New York: Churchill-Livingstone; 1990. p. 895-928.
31. Heyman HJ, Salem MR. Midazolam in obstetric anesthesia. *Anesthesiology.* 1987;67:443-4.