

11202  
7  
2ej



**Universidad Nacional Autónoma de México**

Facultad de Medicina  
División de Estudios de Postgrado  
Hospital Regional Gral. "Ignacio Zaragoza"  
I.S.S.S.T.E.

**MIDAZOLAM POR VIA NASAL COMO  
MEDICACION PREANESTESICA EN  
PACIENTES PEDIATRICOS.**

**Tesis de Postgrado**

Que para obtener el título de:  
**MEDICO ANESTESIOLOGO**

**P r e s e n t a :**

**Dra. Norma Camacho Cervantes**

**Asesores: Dr. José Luis Ugalde Navarro  
Dr. Mario Fernando Saengertesta**



México, D. F.

**FALLA DE ORIGEN**

1991



Universidad Nacional  
Autónoma de México



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

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

Todo el material contenido en esta tesis 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 INVESTIGACION DEL HOSPITAL  
REGIONAL GENERAL IGNACIO ZARAGOZA  
I.S.S.S.T.E.

*Miguel Angel Alcala Valderrama*  
Dr. Miguel Angel Alcala Valderrama  
JEFE DE ENSEÑANZA DEL HOSPITAL  
REGIONAL GENERAL IGNACIO ZARAGOZA  
I.S.S.S.T.E.

I. S. S. S. T. E.  
HOSPITAL GRAL. IGNACIO ZARAGOZA  
SUBDIRECCION MEDICA  
+ FEB. 6 1991 +  
JEFATURA DE ENSEÑANZA

*José Luis Ugalde Navarro*  
Dr. José Luis Ugalde Navarro  
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE  
ANESTESIOLOGIA DEL HOSPITAL  
REGIONAL GENERAL IGNACIO ZARAGOZA  
I.S.S.S.T.E.

*Mario Fernando Saenger Testa*  
Dr. Mario Fernando Saenger Testa  
ASESOR DE TESIS ADSCRITO AL SERVICIO  
DE ANESTESIOLOGIA DEL HOSPITAL  
REGIONAL GENERAL IGNACIO ZARAGOZA  
I.S.S.S.T.E.



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

## INDICE

INTRODUCCION.....	1
JUSTIFICACION Y OBJETIVOS .....	3
MARCO HISTORICO .....	5
GENERALIDADES .....	8
BARBITURICOS .....	9
BENZODIACEPINAS .....	10
USOS PRINCIPALES .....	14
MECANISMO DE ACCION DE LAS BENZODIACEPINAS .....	15
MIDAZOLAM .....	19
FARMACOLOGIA .....	20
EFFECTOS SOBRE APARATOS Y SISTEMAS .....	23
USOS CLINICOS .....	27
NEUROLEPTICOS .....	28
ANTIISTAMINICOS .....	29
DISEÑO EXPERIMENTAL .....	30
MATERIAL Y METODOS .....	31
RESULTADOS .....	33
DISCUSION .....	41
CONCLUSIONES .....	42
RESUMEN .....	43
BIBLIOGRAFIA .....	44

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

Con la evolución de la Anestesiología existe una amplia variedad de fármacos para efectuar la Medicación anestésica en los pacientes que se someten a un procedimiento quirúrgico, sea urgente o electivo.

El Anestesiólogo considera como componentes principales de la preparación preoperatoria; el componente Psicológico y el componente Farmacológico. (4)

El componente Psicológico debe determinarse por la visita y la entrevista del Anestesiólogo con el paciente y su núcleo familiar, en una fecha previa a su intervención quirúrgica tratando de explicar en forma fácil y completa, los hechos que acontecen durante los períodos Pre, Trans y Postoperatorio, calmando la ansiedad del paciente y estableciendo una relación personal directa.

En los adultos se puede evidenciar el efecto calmante de esta visita y en los niños, una cuidadosa preparación psicológica y la correcta información a los padres, es de gran utilidad.

Actualmente, el poco tiempo disponible y el hecho de que los problemas de algunos pacientes no les permiten adquirir confianza, limitan el valor de la entrevista preoperatoria.

El componente Farmacológico se encuentra indicado por las situaciones antes mencionadas. Se administra en el cuarto del paciente o en la sala de recuperación, en un lapso de 1 a 2 horas previas al -

procedimiento anestésico.

El mejor fármaco o la combinación más eficaz de ellos, para -- conseguir los objetivos deseados con la Medicación Preanestésica a menudo se encuentran influenciados por la experiencia previa individual del Anestesiólogo.

La preparación farmacológica nunca debe ser rutinaria y la selección del medicamento o la mezcla de ellos y sus dosis deben evaluarse en base al estado físico del paciente, además del psicológico y fisiológico.

En el presente estudio se ofrece una nueva benzodiazepina como medicamento preanestésico, empleando dos vías de administración no invasivas (nasal y sublingual), en pacientes pediátricos.

Se observa el nivel de sedación, comportamiento cardiovascular y respiratorio, período de latencia, tiempo de inducción anestésica y otros datos observados para poder valorar las ventajas y desventajas de su aplicación clínica y el cumplimiento de los objetivos de la Medicación Preanestésica.

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

En cada ocasión que un paciente pediátrico se somete a un procedimiento quirúrgico, se encuentra ante una situación emocional que ocasiona miedo, angustia, llanto, debido a la separación de su núcleo familiar y esto condiciona un estado de stress que no es adecuado para el procedimiento anestésico.

Debido a que se producen alteraciones fisiológicas tales como - aumento de secreción de catecolaminas endógenas, trastornos hormonales, alteraciones cardiovasculares y respiratorias.

Se emplea una benzodiazepina de rápida acción y corta duración como hipnótico en la Medicación Preanestésica. Esto es con la finalidad de ingresar a quirófano a un paciente tranquilo y facilitar la inducción anestésica.

## O B J E T I V O S

Adquirir experiencia con una nueva benzodiazepina en la Medicación Anestésica.

Observar su comportamiento sobre los aparatos cardiovascular y respiratorio.

Analizar su período de latencia y detallar sus efectos sedante e hipnótico sobre el paciente pediátrico.

Aplicación de dos vías de administración no invasivas (nasal y

sublingual) de Midazolam como Medicación Preanestésica.

## M A R C O H I S T O R I C O

1656 el famoso arquitecto inglés Christopher Wren inyectó vino en un animal, usando una pluma de ave y una vejiga de cerdo.

1665 Segismund Elsholtz inyectó una solución de opio para producir insensibilidad al dolor.

1850 Lorenzo Bruno recomendó el uso de morfina y pitha, en Viena preconizó el uso de un enema previo al uso del anestésico, enema que debía contener en solución un gramo de extracto de belladona.

1851 Charles Gabriel Pravaz inventó la jeringa hipodérmica en Francia, cuyo diseño fué mejorado por Alexander Wood en 1953.

1869 Claudio Bernard mencionó el empleo de morfina antes del cloroformo.

1870 Clover indicó una cucharada de brandy, también antes del cloroformo.

1872 Ore en Francia, administró hidrat de cloral con un aditamento semejante al usado por Wren.

1883 Dastre y Morat implantaron el uso de morfina asociada a la atropina como Medicación Preanestésica.

1895 Langlois y Maurange emplearon morfina y esparteína.

1903 Fisher y Von Mering descubrieron el ácido dietilbarbitúrico y posteriormente (1911) Helmuth Weese usa clínicamente el primer barbitúrico anestésico endovenoso, el hexobarbital.

1906 Causa estableció el empleo de morfina combinada con escopolamina.

1911 George Crile propuso el uso de dosis pequeñas de varias drogas para evitar efectos secundarios, agregando anestesia local; creó así un método precursor de la anestesia balanceada, término que introdujo en 1926 John Lundy.

1929 Zefras y McCallum usan como anestésico endovenoso el amil barbitol.

1930 Fitch, Waters y Tatum introducen como anestésico al pentobarbitol y Waters es el primero en administrarlo al ser humano.

1934 John Lundy introduce el tiopental en la anestesia clínica.

1950 Rees y Gray proponen el concepto de narcosis-relajación-analgésia como técnica anestésica.

1959 De Castro utiliza drogas sintetizadas por Janssen e introduce la Neuroleptoanalgesia, combinando fentanyl con droperidol.

1961 es introducido el diazepam y en 1971 Vega introduce el flunitrazepam.

1962 Nishimura comunicó el empleo clínico de un nuevo producto del guayacol que denominó propinal. El último compuesto eugenólico que definitivamente consolidó las posiciones de este grupo, ha sido el éster del ácido fenilacético, conocido como propanidida.

1963 Stevens sintetiza la ketamina, después de una experiencia inicial con su precursora, la fenilciclidina en 1959 por Grifensstein. En estudios separados, G. Corsen y E. Domino y R. Virtue -- produjeron anestesia disociativa en humanos en 1966.

1965-1970 Godofror desarrolla un derivado del imidazol , el etomidato, anestésico no barbitúrico descrito como un hipnótico -- sin actividad analgésica.

1970 Janssen desarrolló un grupo de narcóticos derivados de -- las fenilpiperidinas: Lofentanyl, alfentanyl y sufentanyl.

1971 Campbell, en Glasgow inició los estudios clínicos con una mezcla de dos esteroides, alfaxolona y alfadolona y por varios años fue una alternativa aceptable al tiopental, pero los reportes de reacciones de hipersensibilidad limitaron su uso.

1976 Fryer y Walser sintetizan el Midazolam, pertenece a la familia de las imidazobenzodiazepinas y en 1977 Krager y Gahl realizaron las primeras experiencias en humanos.

1978 Glen reporta en Inglaterra el uso de un agente hipnótico, el propofol, caracterizado por un rápido inicio de acción y rápida recuperación.

1979 J. W. Dundee reporta el uso de Midazolam como anestésico endovenoso y en medicación preanestésica parenteral.

1982 H.R. Vinik emplea el Midazolam como medicación anestésica por vía intramuscular comparandolo con hidroxicina y placebo.

1988 N.C.T. Wilson utiliza la vía nasal como medicación anestésica en preescolares.

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

Se da actualmente la definición de MEDICACION PREANESTESICA, a la administración de droga o drogas, en el período preoperatorio, destinadas a reducir la ansiedad, facilitar la anestesia y minimizar sus complicaciones y/o efectos colaterales. (1)

Aunque esta definición indique algunas metas de la medicación, es válido presentar como principales objetivos de este procedimiento:

- a) Reducción del miedo y la ansiedad;
- b) Reducción de los reflejos autonómicos adversos;
- c) Amnesia;
- d) Analgesia;
- e) Disminución del metabolismo.

Los fármacos a menudo se administran por vía intramuscular o endovenosa, debido a que el paciente debe ingresar a la sala de quirófano en estado de ayuno y no emplear la vía oral, aunque sea más cómoda para el paciente. (1,4,5,)

A continuación se mencionan los medicamentos preanestésicos que se utilizan más comunmente en nuestro medio:

BARBITURICOS, BENZODIACEPINAS, NEUROLEPTICOS Y ANTIHISTAMINICOS.

Cabe mencionar que no son los únicos fármacos que se emplean, pues también administramos en el período preanestésico los siguientes:

opioceos, anticolinérgicos, antagonistas H<sub>2</sub>, etc. (1, 4)

#### 1.- BARBITURICOS :

La urea es un polvo blanco, muy soluble en agua donde adquiere propiedades básicas y puede formar sales con ácidos orgánicos o minerales.

Al reemplazar el oxígeno por el azufre en la molécula de urea, se obtiene la tiourea; ésta al condensarse con el ácido malónico (ácido dicarboxílico), da origen a una serie de compuestos llamados TIOBARBITURATOS, hipnóticos que producen sueño similar al sueño fisiológico. (1)

Cuando se siguen criterios clínicos, los barbitúricos son clasificados de acuerdo con el período de latencia y la duración del efecto en :

a) Barbitúricos de acción prolongada. Tienen como representante al fenobarbital, que presenta propiedades anticonvulsivas, aunque se usa en dosis no hipnóticas. Puede utilizarse en la medicación preanestésica en pacientes con disritmias cerebrales; no se emplea a menudo en la preparación preoperatoria. (1)

b) Barbitúricos de acción corta. Pertenecen el pentobarbital y el secobarbital. Generalmente se administran por vía oral, en la noche previa o 2 horas antes de la cirugía. Producen sedación máxima entre los 90 y 120 minutos y se prolongan sus efectos durante 3-4 horas. Presenta efecto hipnótico si se emplean dosis elevadas.

c) Barbitúricos de acción rápida. Corresponde el tiopental, su acción predominante es hipnótica y se administran por vía endove-

nosa, para la inducción anestésica.

En la medicación preoperatoria se emplean por vía rectal o intramuscular. Su empleo se restringe al paciente pediátrico con el objetivo de obtener narcosis basal.

Las dosis utilizadas de barbitúricos en la medicación, bajan el umbral al dolor y producen agitación y dolor en el postoperatorio. Dentro de las ventajas se encuentran efectos depresores respiratorios mínimos, baja frecuencia de náuseas y vómitos y, sus desventajas uncluyen desorientación, dolor y falta de un antagonista farmacológico específico. La inducción enzimática no es importante con las dosis que se usan para medicación preanestésica.

Se contraindica en los pacientes con porfiria aguda intermitente, asmáticos, cardiopatas no compensados y en estado de shock(1,4)

## 2.- BENZODIACEPINAS :

También denominados tranquilizantes menores, todas ellas ejercen los efectos siguientes, aunque existen diferencias de intensidad entre las diversas integrantes del grupo:

Ansiolítico, Amnésico, Anticonvulsivante, Hipnótico y Relajante muscular.

Pueden dividirse en tres grupos dependiendo del tiempo de acción ( Clasificación de Greenblatt ) :

- a) Derivados de acción prolongada, con una vida media de eliminación de más de 24 horas. ejemplo :DIACEPAM, CLORDIACEPOXIDO.
- b) Derivados de acción intermedia, con vida media de 5 a 24 horas.

ejemplos : FLUNITRACEPAM, LORACEPAM.

c) Derivados de acción corta, con una vida media de menos de 5 horas. ejemplos : MIDAZOLAM, TRIAZOLAM. (2)

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
Cloracepato *	Bromacepam	Triazolam
Clordiacepóxido	Clonacepam	
Desmetildiacepam	Estazolam	
Diacepam	Flunitracepam *	
Fluracepam *	Loracepam	
Medacepam *	Oxacepam	
Nitracepam	Temacepam	
Pracepam *		

No poseen propiedades analgésicas, ni tampoco modifican el umbral del dolor. Ni alteran de forma expresiva las respuesta autonómicas, por lo menos en las dosis que se emplean. Sin efecto antiemético, no contribuyen a la producción de náuseas y vómitos. (4)

Los principales fármacos empleados en la Medicación Preanestésica son :

1) DIACEPAM. Es el más utilizado, presenta acción ansiolítica y amnésica discreta en comparación con otras benzodiacepinas. Se aplica por vía endovenosa, oral e intramuscular, esta última presenta menor porcentaje de absorción en comparación con las otras dos. (2)

Se tiene cuidado al emplearlo en pacientes de edad avanzada, -- pues presentan un grado mayor de sedación a dosis moderadas. En pa- cientes embarazadas y en trabajo de parto, el diacepam atraviesa -- fácilmente la placenta y puede provocar problemas en el feto, que se extienden después del nacimiento : Hipotermia, Hipotónia y Di- ficultades de succión. (1)

2) LORACEPAM. se introdujo recientemente y se utiliza por su efecto

ansiolítico prolongado y su propiedad amnésica superior a otros - hipnóticos. Se administra por vía oral, pero tiene una gran incidencia de náuseas, vómitos y agitación postoperatoria.

3) FLUNITRACEPAM. En dosis equipotentes presenta un efecto mayor - como hipnótico que el diazepam. En dosis orales, la hipnosis no es prolongada. Se utiliza más frecuente como inductor. (1,3)

Las benzodiazepinas actúan en receptores cerebrales específicos y producen efectos ansiolíticos selectivos a dosis que no causan - sedación excesiva, depresión cardiovascular, ni náuseas y vómitos. ( Mecanismo de acción de benzodiazepinas). Impiden el recuerdo de - los hechos ocurridos durante el periodo que sigue a su administración (amnesia retrograda). La supresión de la memoria de acontecimientos precedentes (amnesia anterograda) es menos precisa. (1)

Los efectos hipnóticos y sedantes están en relación al tiempo - que ocupan los receptores benzodiazepínicos en el cerebro, por lo - que es importante su paso a través de la barrera hematoencefálica.

Los compuestos de inicio de acción rápida penetran súbitamente - al cerebro, mientras que las drogas con inicio lento, aparecen más tarde en el líquido cefalorraquídeo. (2, 11, 12)

Por lo que los efectos clínicos de las benzodiazepinas se relacionan mejor a su concentración en el plasma. Después de su administración endovenosa, el inicio y duración de acciones está determinado por la redistribución y no por la tasa de eliminación.

En el sistema nervioso central interfieren con la transmisión - interneuronal de la médula espinal, hecho que se explica con su -

acción relajante muscular. (4,5)

Estos fármacos interfieren en el sistema límbico como depresores y también sobre el sistema reticular facilitador, además en la corteza cerebral. Su acción sobre las estructuras límbicas es la causa del efecto anticonvulsivante. (11).

Sobre el sistema respiratorio se presenta mínima depresión; la  $PaCO_2$  se eleva ligeramente y la  $PaO_2$  disminuye levemente.

En dosis moderadas, la frecuencia del pulso, la presión arterial, el volumen sistólico, el débito cardíaco y la resistencia pulmonar y sistémica no se alteran en forma significativa. (3,5)

El metabolismo de las benzodiazepinas se efectúa en dos fases: y se dividen en dos grupos, por Oxidación--Reducción o de Fase I y por Conjugación o Fase II. (2)

Estos procesos se efectúan a nivel de microsomas hepáticos.(5).

#### METABOLISMO DE LAS BENZODIAZEPINAS

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

Efectuado el metabolismo de las benzodiazepinas, se inicia su eliminación, principalmente por vía renal. (2)

**USOS PRINCIPALES DE BENZODIACEPINAS**

	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	✓	✓			
Nitrazepam			✓	✓	✓
Oxacepam		✓	✓	✓	
Pracepam				✓	
Temacepam			✓	✓	
Triazolam			✓	✓	

## MECANISMO DE ACCION DE LAS BENZODIACEPINAS

Las benzodiazepinas se introdujeron al iniciar los años 60s. La descripción de sus receptores específicos en 1977, provee una base para un entendimiento mejor de los efectos y su aprovechamiento. (10)

Se ha descrito que actúan a nivel de la acumulación del GABA y la ocupación de sus receptores específicos. El ácido Gamaaminobutírico es el más conocido aminoácido neurotransmisor con actividad inhibitoria en el SNC. Mientras que su presencia en el cerebro fue descubierta alrededor de 1950, su función como un factor inhibitor fue identificada pocos años después. El GABA es producido en su mayoría a partir de glucosa, aunque el piruvato y otros aminoácidos pueden servir también como precursores; además su metabolismo está íntimamente relacionado con los ciclos de glutamato y glutamina. (13)

La estimulación de una fibra nerviosa inhibitoria simple produce un incremento en la liberación de GABA y en una hiperpolarización sináptica. Este aumento en el potencial de membrana se debe a una rápida elevación en la conductancia en los iones cloro, como consecuencia en la interacción del neurotransmisor con el receptor

Hay un acoplamiento entre el receptor GABA y el ionóforo. (12)

La acción fisiológica del GABA está mediada por una rápida y reversible interacción con el sitio de reconocimiento específico o receptor presente en la membrana postsináptica y esta interacción regula la apertura y cierre de los canales de cloro en la membrana.

Dado el potencial de Nerst del cloro se encuentra a nivel de la membrana celular o ligeramente mayor, el GABA tiende a estabilizar o hiperpolarizar el potencial de membrana, previniendo así la despolarización por un estímulo excitatorio y causando inhibición. (13)

Aunque no todos los sitios GABA están unidos al receptor benzodiazepínico (BZD), en la mayoría de los casos hay una estrecha asociación entre ellos. Ahora se sabe que la modulación del complejo receptor GABA-Ionóforo del cloro puede mediar las acciones sedantes, ansiolíticas, anticonvulsivantes y relajantes musculares de las benzodiazepinas como también las acciones hipnóticas, sedantes y anticonvulsivantes de los barbitúricos y la acción convulsivante de la picrotoxina y sustancias relacionadas.

Este complejo de receptor proteínico con un peso molecular total de 215 000 incluye tanto al receptor GABA y BZD como al canal de ión cloro. Este receptor está compuesto de dos subunidades alfa de 53 Kd y dos subunidades beta de 58 Kd. Las subunidades alfa contienen los sitios de unión a las benzodiazepinas. (13)

La mayoría de las neuronas GABAérgicas son neuronas de salida - proyectando una estructura a otra (ejemplo. células cerebrales de Purkinje). La inhibición ejercida por el GABA puede ser presináptica o postsináptica.

Parece ser que las benzodiazepinas no tienen una localización de acción preferencial sobre estructuras cerebrales en particular, actuando en todas las regiones del SNC donde las neuronas GABAérgicas ejercen sus mecanismos fisiológicos regulatorios, modulando -

esos mecanismos. El hecho de que las neuronas GABAérgicas actúen sobre otras terminaciones neuronales con diferentes neurotransmisores (ejemplo: noradrenalina, dopamina, serotonina, acetilcolina y otros desconocidos) explicaría los efectos bioquímicos y neurofarmacológicos de las benzodiazepinas supuestamente mediadas por estos neurotransmisores.

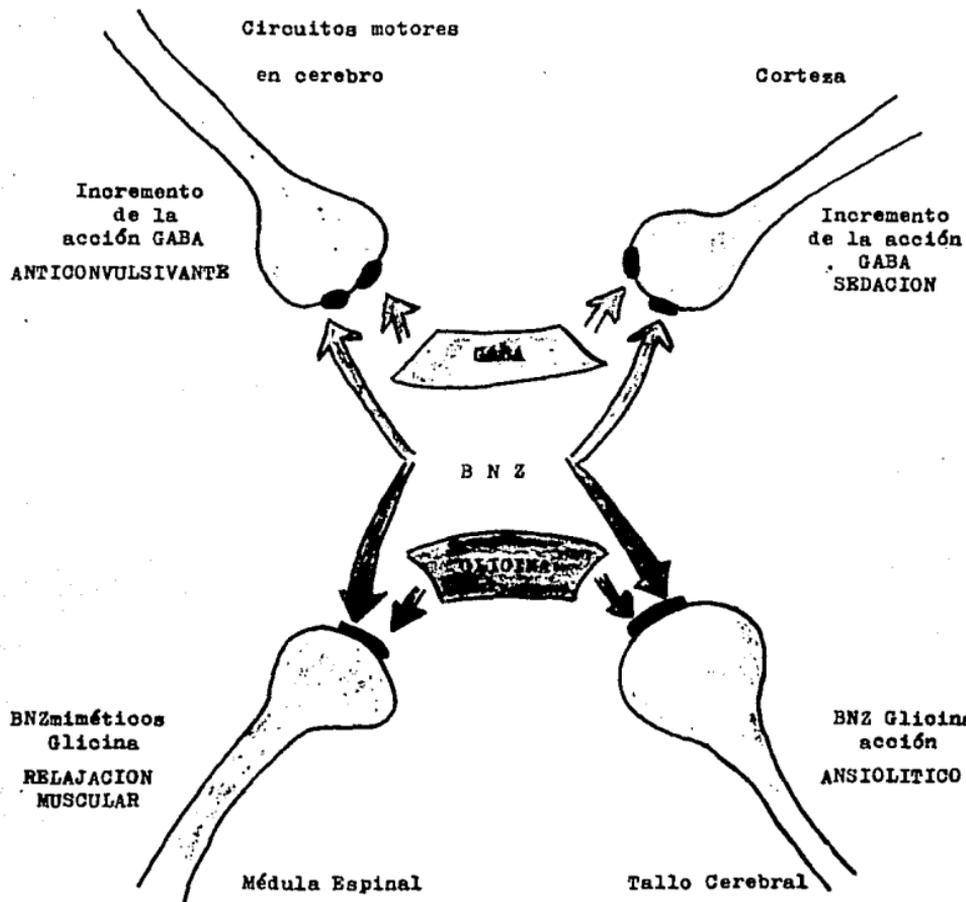
Las ligandinas del receptor benzodiazepínico incluyen no solo compuestos con la estructura benzodiazepínica, sino también una variedad de compuestos con la estructura diferente como las ciclopirrolonas, triazolopiridacinas, imidazopiridinas, fenilquinolonas, betacarbolinas y péptidos. (Haefely, 1985). Así el término receptor Benzodiazepínico es empleado para todas las distintas clases químicas que interactúan con él. (13)

Estos receptores se han encontrado no sólo a través del SNC sino también en otros sitios como el riñón, hígado y pulmón. La mayor afinidad es a los tejidos de centros cerebrales mayores como la corteza cerebral. Se han identificados dos tipos de receptores BZ1 y BZ 2. (10)

El cerebelo contiene receptores BZD, aparentemente de localización postsináptica, clasificados como tipo I. El hipocampo y las vías neuronales GABA-descendientes del núcleo caudado o la sustancia negra contienen receptores BZD tipo 2, con afinidades diferentes a los fármacos y tal vez de localización presináptica. (4)

## MECANISMO DE ACCION DE LAS BENZODIACEPINAS

BNZ ACCIONES INHIBITORIAS FACILITATORIAS DEL GABA



BNZ MIMETICOS ACCIONES INHIBITORIAS DE LA GLICINA

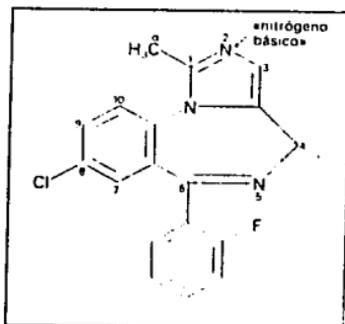
## MIDAZOLAM

El midazolam pertenece a la familia de la imidazobenzodiazepinas. Se sintetizó en 1976 por Fryer y Walser y las experiencias en humanos en 1977 las realizaron Frager y Gahl. (11)

## COMPOSICION

Las ampolletas contiene el principio activo 8-cloro-6-(fluorofenil)-1 metil-4H-imidazo 1,5-a 1,4 benzodiazepina), en forma de clorhidrato. En ampolletas de 3 ml para inyección intramuscular o intravenosa sin disolvente con 5 mg por ml. Su nombre comercial es DORMICUM (ROCHE).

## PROPIEDADES QUIMICAS Y ESTRUCTURA



## MIDAZOLAM

Su peso molecular es de 325.77 y su pKa 6.15, lo que permite su preparación de sales sea hidrosoluble. Tiene un anillo fusionado - IMIDAZOL, lo que diferencia de las benzodiazepinas clásicas. Exhibe esta estructura un fenómeno de apertura dependiente del pH, y se cierra a un pH de más de 4.0 y se abre a pH menores de 4.0. (23)

El pH fisiológico mantiene el anillo cerrado y aumenta la solubilidad lipídica de la droga y acelera su efecto.

Gracias al nitrógeno base en posición 2 en el sistema estructural de la imidazobenzodiazepina, el Midazolam puede formar sales estables con los ácidos, y también produce soluciones acuosas estables. Existe como una solución acuosa buffer conteniendo 2.5 mg/ml a un pH de 3.5 y lo hace compatible con solución de dextrosa al 5% solución salina y ringer lactado y mezolarse en soluciones ácidas.

Su alta solubilidad tiene grandes consecuencias clínicas, como es que tenga una rápida velocidad de actividad después de su administración I.V., debido a su muy alto aclaramiento metabólico y -- una rápida frecuencia de eliminación causa que tenga una corta duración su actividad.(11)

#### PHARMACOLOGIA

Las benzodiazepinas se administran por vías distintas a la endovenosa, sobre todo en la Medicación Preanestésica. La velocidad de absorción del tubo digestivo ó del músculo influyen sobre el incremento y descenso de los valores sanguíneos y en especial en el tiempo de latencia, intensidad y duración de la acción. Tiene un efecto de dos a cuatro veces más potente que el diazepam. (15)

El Midazolam se metaboliza completamente en el organismo humano. Cuando se aplica por vía intravenosa, en la evolución de las concentraciones plasmáticas se distinguen dos fases de distribución y una fase de eliminación. El volumen de distribución es de 1 a 2.5 litros. La constante de semielimación oscila entre una y media y

dos y media horas. La unión a proteínas es de 96% y su afinidad por los receptores BZD es de 1.7 veces. (18)

Por vía intramuscular se absorbe a nivel del tejido muscular de manera rápida y completa. Su biodisponibilidad es superior al 90%. (15,21)

En las mucosas de nasofaringe y orofaringe se absorbe el Midazolam de forma rápida y eficaz debido a su abundante irrigación sanguínea. (8,9).

Exhibe una cinética de distribución similar a la vía intravenosa puesto que evita el paso primero por el hígado. (19,20)

En la vía oral su biodisponibilidad es de 40% y su vida media de absorción es de 8 minutos. (23)

El aclaramiento total es aproximadamente de 40-50% del flujo de sangre hepática y el aclaramiento plasmático es de 300-400ml/min.

La vida media de eliminación de Midazolam oral, es similar en lo observado después de la administración I.V., I.M., Nasal, ya que la frecuencia de eliminación es independiente a la ruta administrada. (23)

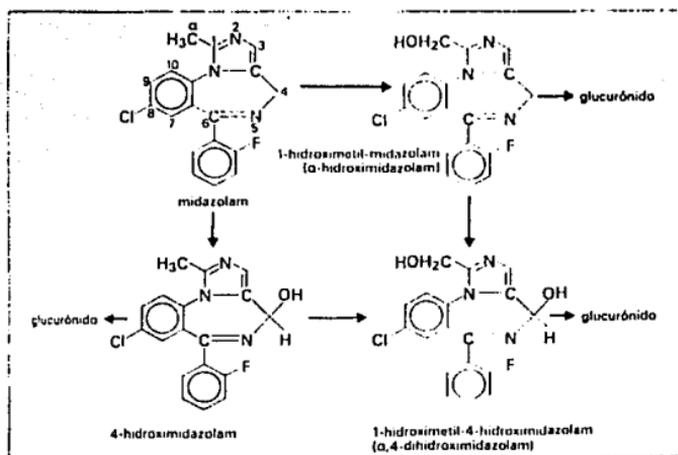
El Midazolam se elimina por mecanismos de Oxido-reducción o Fase I. Primero Hidroxilación y posteriormente Glucuronización. El metabolismo involucra Hidroxilación por mecanismos oxidativos microsomales hepáticos. El metabolito principal es 1-hidroximidazolam, y en pequeñas cantidades el 1,4-dihidroximidazolam.

Cerca del 40% del agente activo se metaboliza en el primer paso por el hígado (efecto del primer paso por el hígado). (11,18)

## METABOLITOS

## DEL

## MIDAZOLAM



Los dos metabolitos se conjugan con ácido glucorónico y se eliminan por vía renal en un 60-70%. Muy poca droga se excreta intacta por orina. Los metabolitos tienen actividad farmacológica aunque de menor cantidad que el compuesto original. (11)

## FACTORES DE INFLUENCIA FARMACOCINETICA

En el paciente anciano comparado con el joven, la vida media de eliminación se prolonga más del doble y el aclaramiento total metabólico se reduce. En las mujeres hay cambios similares pero no son significativos. (17)

El volumen de distribución aumenta escasamente en el anciano y a su vez es mayor en la mujer que en el hombre a pesar de la edad.

El volumen de distribución se incrementa en el obeso por su distribución al tejido adiposo periférico, por eso la dosis se incrementa en proporción al peso corporal. (17)

Pero en caso de infusión continua se calcula en base al peso ideal. Aún con función hepática alterada, no se afecta el perfil -- farmacocinético del Midazolam ni el de sumetabolito principal.

No se encuentran diferencias significativas en la eliminación - en pacientes con falla renal y en pacientes sanos. (11)

#### EFFECTOS SOBRE APARATOS Y SISTEMAS

El efecto ansiolítico se produce al incrementar los neurotransmisores inhibidores de Glicina, ya que tiene afinidad por estos receptores a nivel de tallo cerebral.

La acción hipnótica se debe a la acumulación de GABA y ocupa - ción de receptores BZD, que se encuentran en gran cantidad en corteza cerebral y en orden descendiente en el hipotálamo, cerebelo, cerebromedio, hipocampo, cuerpo estriado, bulbo raquídeo, puente y médula espinal. (4)

Sus efectos anticonvulsivantes se provocan por aumento de la acción del GABA sobre circuitos motores del cerebro. Su efecto relajante muscular esta mediado a traves de receptores de Glicina en - la médula espinal. (11)

Produce como otras benzodiazepinas, amnesia anterograda y su incidencia y duración de aparición se debe a la dosis aplicada de Midazolam.

#### EFFECTOS CEREBRALES

Reduce de forma dosis-dependiente, la tasa metabólica cerebral - para oxígeno (CMRO 2) y el flujo sanguíneo cerebral. A dosis de - 0.15 mg/kg de peso induce sueño y reduce el FSC a 34% a pesar de -

elevarse ligeramente la PaCO<sub>2</sub>.(14)

Afecta el EEG en la secuencia siguiente :

Antes de 30 segundos se observa actividad rítmica Beta (22 Hz) asociada con desaparición del ritmo alfa (15-30 seg) y seguido de ritmo Beta (15 Hz)(30-60 seg), a la media hora reaparece el ritmo alfa. (23)

Altera levemente la PPC y la PIC y en mayor grado disminuyen la Presión sistémica. (11)

#### EFFECTOS EN EL APARATO RESPIRATORIO

El Midazolam produce depresión respiratoria, a dosis bajas no ocurre disminución importante. Esta se presenta cuando se emplea en forma aditiva con otros depresores del SNC.

La apnea se provoca en función de la velocidad de aplicación y su incidencia varía de 18 a 78% y más probablemente ocurra en pacientes bajo el efecto de opiáceos. (16)

#### EFFECTOS EN EL APARATO CARDIOVASCULAR

A dosis de 150 mcg/kg de peso causa disminución significativa de la presión arterial, en la presión sistólica (5%) y la diastólica (10%) e incrementos en la frecuencia cardíaca (18%). (11)

Se aprecia un aumento significativo del índice cardíaco (13%) y no se producen cambios significativos en las resistencias vasculares periféricas ni coronarias, solo en pacientes con cardiopatía coronaria se presentan alteraciones del índice cardíaco, las R.V.P y la P.A.M. (4,23)

Atenua la respuesta a catecolaminas por el stress hipotensivo.

## EFFECTOS EN EL SUEÑO

A dosis de 1 mg/kg de peso I.V., se incrementa el sueño MOR y el sueño no MOR (ondas lentas de sueño). Además de no permitir que disminuya el sueño MOR después de cualquier dosis. (23)

## OTROS SISTEMAS

No causa alteraciones de la sangre ni de las funciones hepáticas.

Sin riesgo para la formación de tumores primarios tampoco promueve tumores latentes en el hombre. (21)

## DOSIFICACION

VIA INTRAMUSCULAR. Medicación Preanestésica. Adultos 100-150 mcg/kg Niños 150-200 mcg/kg peso administrados 30 minutos antes de la inducción. Inducción Anestésica en pediatría (Ataranalgesia) 5 a 10 mg + 50 a 100 mg de Ketamina I.M. (verificar peso del paciente).

VIA INTRAVENOSA. Medicación Preanestésica. 0.05-0.10 mg/kg de peso o en dosis de 2.5 mg de 5 a 10 minutos antes de la intervención. Si es necesario se aplican dosis adicionales de 1 mg ( Ancianos y pacientes críticos dosis de 1-1.5 mg). Inducción Anestésica de 0.1 a 0.20 mg/kg de peso.

VIA NASAL. Medicación Preanestésica. 0.2-0.6 mg/kg de peso.

VIA ORAL. Medicación preanestésica. 15 mg, 30-60 minutos antes de la operación. Dosis hipnótica. Adulto 7.5-15 mg.

## PRECAUCIONES

La aplicación I.V. debe realizarse lentamente ( 1 mg cada 30 segundos en la sedación y 5 mg cada 10 seg en la inducción anestésica)

No se da de alta al paciente hasta que transcurran por lo menos 3 horas a partir de su última aplicación.

Prohibido ingerir bebidas alcohólicas ni conducir vehículos o maquinaria potencialmente peligrosa hasta que haya pasado un lapso mínimo de 12 horas a partir de la última dosis. Tener especial cuidado en pacientes ancianos, con daño cerebral orgánico y en pacientes con insuficiencia cardiaca y/o respiratoria.(17,18,23)

#### CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad conocida a las benzodiazepinas, mistenia grave, Glaucoma de ángulo cerrado, primer periodo de lactancia o en el primer trimestre del embarazo.

En la aplicación por vía nasal se contrindica en pacientes que utilicen vasoconstrictores, antihistamínicos ó antibióticos administrados tópicamente, ya que impiden su absorción adecuada.(20)

#### EFFECTOS ADVERSOS

Si se administra rápidamente y/o dosis elevadas los pacientes ancianos o con insuficiencia respiratoria previa pueden presentar depresión respiratoria severa. Disponer de un equipo de reanimación cardiopulmonar siempre. En caso de sobre dosis, los síntomas que se aprecian son : fatiga, ataxia, amnesia y depresión respiratoria. (23)

#### REACCIONES INDESEABLES

La aplicación endovenosa causa flebalgia en un 6%. La incidencia de trombosis, flebitis y flebotrombosis es 1.25-2.5%. Movimientos musculares involuntarios entre 9 y 11%.

## INTERACCIONES

Potencializa el efecto depresor central de Neurolépticos, tranquilizantes, antidepressivos, hipnóticos, analgésicos, opiáceos, -- analgésicos, anestésicos y alcohol.

## USOS CLINICOS

- 1.- Inductor de la Anestesia.
- 2.- Como mantenimiento de la Anestesia Endovenosa Total en procedimientos cortos, complementada con analgésicos narcóticos.
- 3.- En Anestesia General Balanceada con fentanyl, óxido nitroso y halogenados.
- 4.- Como Medicación Preanestésica.
- 5.- En sedación intravenosa y suplemento en los bloqueos regionales.
- 6.- Como Sedación en procedimientos endoscópicos.
- 7.- En Anestesia de corta estancia o ambulatoria.
- 8.- Como tratamiento de alteraciones del sueño.

### 3.- NEUROLEPTICOS

Denominados tranquilizantes mayores, son sustancias que producen acciones similares a los hipnosedantes en el SNC, y las más importantes son : Antiadrenérgicas y Anticolinérgicas. Provocan efectos extrapiramidales y no tienen propiedades anticonvulsivas, producen un estado de somnolencia del que los pacientes no pueden ser fácilmente despertados. Dentro de los neurolepticos se mencionan : las Fenotiacinas y las Butirofenonas. (5)

#### a) FENOTIACINAS

Son representadas principalmente por la Clorpromazina y la Prometazina. La Clorpromazina se empleó en los años 1951 a 1960 en -- base a los siguientes efectos, supuestamente benéficos para el procedimiento anestésico : somnolencia, reducción de la secreción gástrica y salivar, potencialización de la acción analgésica de los opiáceos, efecto antihistamínico y antiemético, facilitación de la hipotermia. (1)

La Prometazina tiene actividad antiadrenérgica discreta; ejerce bloqueo colinérgico y un efecto antihistamínico intenso. Produce hipnosis más intensa que otro fenotiacínico. Debido a la hipotensión y la prolongación de la somnolencia postoperatoria es limitado su empleo en pacientes quirúrgicos. Su principal desventaja es la presencia de alteraciones cinestésicas. (1)

#### b) BUTIROFENONAS

Estos fármacos no se emplean en Anestesia, a excepción del Droperidol como Medicación Preanestésica.

Produce un estado de indiferencia aparente que puede exacerbarse con la angustia que tiene el paciente. Su empleo esta limitado por producir disforia y negación del individuo a someterse a la intervención quirúrgica. (4)

Presenta acción antiemética y bloqueadora antiadrenérgica, bloqueo de receptores dopaminérgicos y se presentan síntomas extrapiramidales. Contrarresta el efecto inhibitor de la dopamina en el cuerpo carotídeo y la respuesta ventilatoria a la hipoxia. No se indica uso rutinario como antiemético, pues produce retraso de la emersión anestésica. (1)

#### 4.- ANTIHISTAMINICOS :

Se emplea la HIDROXICINA debido a sus acciones antihistámicas, antieméticas, antiarrítmica, ansiolítica e inhibición de las secreciones salivales . Se emplea por vía intramuscular.(1,5)

D I S E Ñ O

E X P E R I M E N T A L

## MATERIAL Y METODOS

El presente estudio se realizó en el Hospital Regional "General Ignacio Zaragoza" del ISSSTE. En el periodo comprendido del mes de Abril a Noviembre de 1990.

Se realizó la evaluación clínica de los efectos del Midazolam como Medicación Preanestésica en el paciente pediátrico, en el periodo preoperatorio y al ingresar a quirófano.

Se incluyeron 40 pacientes con edades comprendidas entre 1 y 8 años, de ambos sexos y clasificados con estado físico ASA I y II, programados para cirugía electiva.

Se excluyeron del trabajo aquellos individuos con alteraciones orofaríngeas, enfermedades del SNC, enfermedad hepática o renal, anemia, estado de shock, enfermedades respiratorias altas, antecedente de ingesta de estimulantes o depresores del SNC, urgencias.

La población estudiada se seleccionó en forma alterna y se divide en dos grupos de 20 pacientes cada uno. Se les administra Midazolam en forma de gotas por vía nasal y sublingual respectivamente.

El medicamento se preparó en un normogotero ( 20 gotas = 1 ml), vaciando directamente el ampula de 3 ml (15 mg) sin dilución .

Cada gota equivale a 250 mcg y se aplicó una dosis standar de - 300 mcg/kg de peso, administrandose 45 minutos antes de su ingreso. a la sala de operaciones.

A traves del monitoreo se registraron los siguientes datos en el

periodo preoperatorio :

Frecuencia cardiaca, frecuencia respiratoria y nivel de sedación.

El nivel de sedación se midió utilizando un registro numérico de la forma siguiente. (1) Agitado-llorando, (2) Alerta-despierto; pero puede gritar pero no llorar, (3) Calmado-sentado o descansando - con los ojos abiertos, (4) Somnoliento-con los ojos cerrados pero responde a la menor estimulación, (5) Dormido-no responde a la menor estimulación.

Cuando ingresa a quirófano se registraron los parametros siguientes : frecuencia cardiaca, frecuencia respiratoria, respuesta a la inducción y tiempo de inducción anestésica. La respuesta a la Inducción fué graduada con la modificación del registro de sedación de la forma siguiente. (1) Agitado-rechaza la mascarilla y/o llora, (2) Alerta-puede rechazar la mascarilla inicialmente, pero la acepta con persuasión, (3) Calmado-acepta la mascarilla, (4) Somnoliento-acepta la mascarilla, (5) Dormido.

Todos los parametros fueron medidos a un intervalo de tiempo de 5 minutos, tanto en el periodo preanestésico y en el quirófano.

## RESULTADOS

De los pacientes estudiados 21 (52%) fueron del sexo masculino y 19 (48%) del femenino, con una edad promedio de 48.3 meses y un peso promedio de 16.2 kgs. siendo similares en los dos grupos.

El nivel de sedación en el periodo preanestésico a los 0,5,10, 15, 30 y 45 minutos se muestra en la gráfica no. 1. Si bien el registro de sedación es arbitrariamente categórico, cada nivel representa un grado aproximadamente igual de cambio.

El efecto del medicamento a cada periodo de tiempo fué analizado por la prueba de Rango de Wilcoxon y para cada grupo.

En el grupo sublingual fueron más sedados entre los 10 y 15 minutos y en el grupo nasal se encontraron sedados entre los 5 y 10 minutos ( $f = 0.77$ ) pero las variaciones entre los dos grupos son similares. Ambos grupos toleraron bien la inducción anestésica a los 10 minutos ( $f = 0.16$ ), no existiendo diferencia entre ellos. gráfica no. 2.

La frecuencia cardiaca en el periodo preanestésico no se modificó de forma significativa en ninguno de los dos grupos. ( $f = 1.5$ ) siendo similares en ambos. gráfica no. 3.

En quirófano, las variaciones de la frecuencia cardiaca son similares en ambos grupos ( $f = 0.7$ ) siendo no significativas, gráfica no.4.

En el periodo preanestésico, la frecuencia respiratoria las va-

riaciones que presenta se aprecian entre los minutos 10 y 30 en el grupo nasal y en el grupo sublingual entre el minuto 5 y 15 , estas son similares. gráfica no. 5

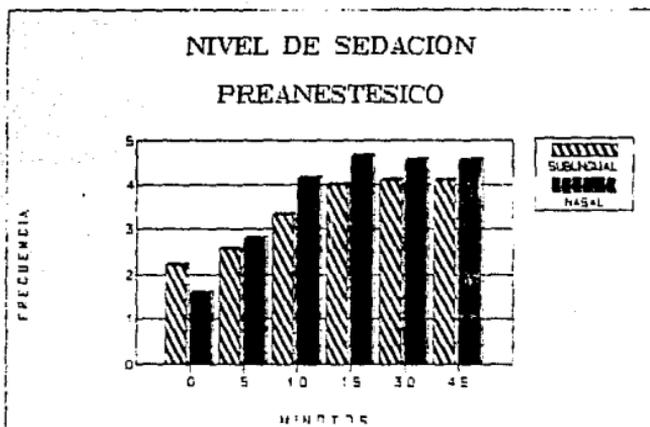
En quirofano se observa que la frecuencia respiratoria no se modifica de forma significativa en ambos grupos. gráfica no. 6.

No se presentaron reacciones indeseables, ni rechazo a la administración del fármaco. Solo que la aplicación por vía nasal no es del agrado de los pacientes a diferencia de la vía sublingual, siendo estas solo apreciaciones del investigador.

El tiempo de latencia para la vía sublingual es de 10 minutos - aproximadamente y de la vía nasal de 7.5 minutos.

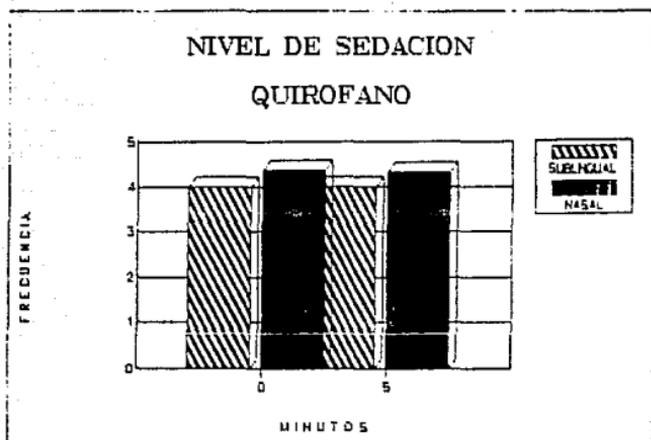
El tiempo de inducción anestésica fué en promedio de 2-3 minutos.

## VARIACIONES EN EL NIVEL DE SEDACION



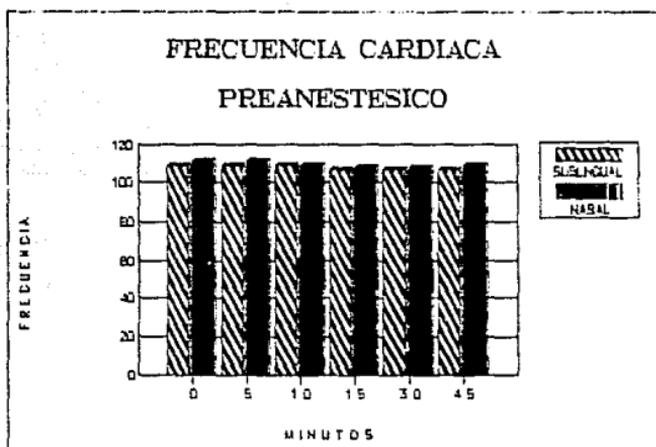
GRAFICA NO. 1

## VARIACIONES EN EL NIVEL DE SEDACION



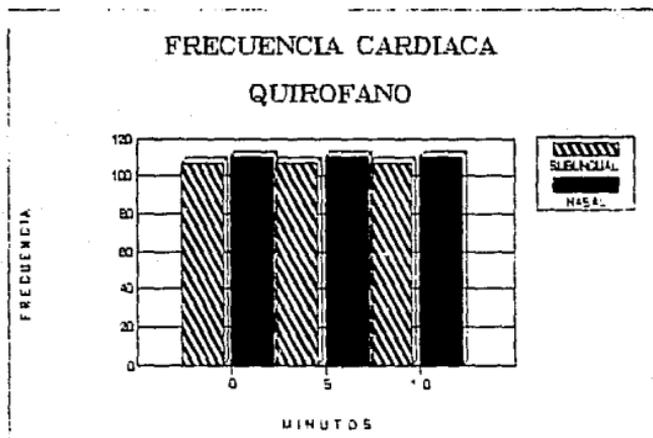
GRAFICA NO. 2

## VARIACIONES EN LA FRECUENCIA CARDIACA



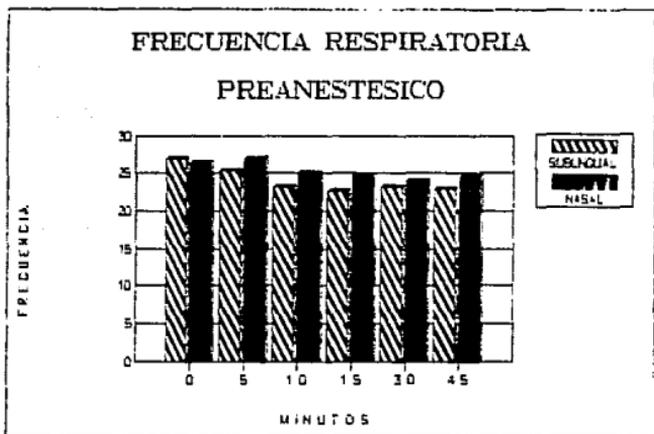
GRAFICA NO. 3

## VARIACIONES EN LA FRECUENCIA CARDIACA



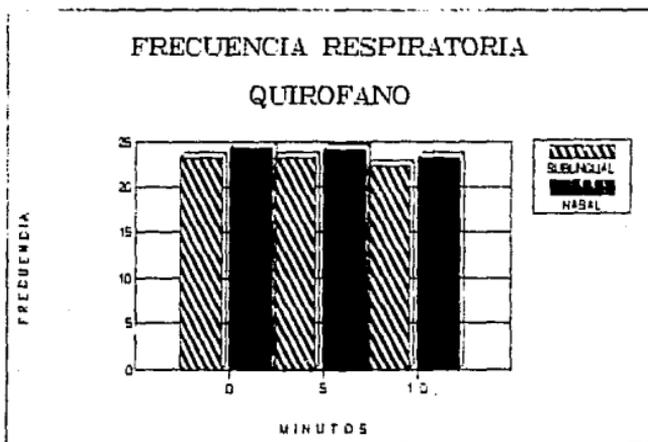
GRAFICA NO. 4

VARIACIONES EN LA FRECUENCIA RESPIRATORIA



GRAFICA NO. 5

## VARIACIONES EN LA FRECUENCIA RESPIRATORIA



GRAFICA NO. 6

## DISCUSION

De acuerdo con los resultados obtenidos en este estudio, el Midazolam es un medicamento que brinda seguridad en la Medicación - Preanestésica del paciente pediátrico y que puede ser empleado en la práctica clínica.

Por su administración no invasiva es fácil y cómoda para el paciente sin causarle daño.

La dosis promedio utilizada muestra buenos resultados en el nivel de sedación sin alterar las constantes cardiovasculares y en forma mínima la frecuencia respiratoria, tanto en el periodo pre-anestésico como al ingreso del quirófano.

Se facilita la inducción anestésica, efectuándose en un tiempo relativamente corto y sin dificultades para el anesthesiólogo.

## CONCLUSIONES

La administración de Midazolam por vía nasal y sublingual es segura y fácil de aplicar en el paciente pediátrico.

Su tiempo de latencia en ambas vías es de 7.5-10 minutos después de su aplicación.

Su uso en la Medicación Preanestésica ofrece buen nivel de sedación a dosis promedio de 300 mcg/kg de peso. Se afecta el tiempo de inducción anestésica, la que es facilitada en un tiempo promedio de 2 a 3 minutos.

Las alteraciones cardiovasculares y respiratorias no son significativas en el periodo preanestésico ni en el quirófano, siendo estas modificaciones por el stress previo a la Anestesia.

No se mencionan reacciones secundarias desagradables.

No hay evidencia en la predilección de emplear alguna de las 2 vías de administración.

## RESUMEN

Se estudiaron 2 grupos de 20 pacientes cada uno, de ambos sexos con estado físico ASA I y II en un lapso de 8 meses; que fueron sometidos a cirugía electiva, a quienes se les administraron dosis de 300 mcg/kg de peso de Midazolam por vía sublingual y nasal. Observándose cambios en el nivel de sedación preoperatoria, esto informa de una benzodiacepina de acción rápida y duración corta, las variaciones de frecuencia cardiaca y respiratoria fueron mínimas, no existe predilección por la aplicación de alguna de las dos vías.

Presentando un efecto facilitador de la Inducción anestésica en un lapso corto de tiempo. No observándose reacciones secundarias.

## BIBLIOGRAFIA

- 1.- Texto de Anestesiología teórico-práctica. J. Antonio Aldrete. Tomo I. Editorial Salvat, 1986. págs. 333-362, 480-482.
- 2.- Farmacocinética de los anestésicos. Cedric Prys-Roberts y --- Carl G. Hug, JR. Editorial El Manual Moderno, 1986. Págs. 139-162.
- 3.- Anestésicos Intravenosos. John W. Dundee. Editorial Salvat, - 1982, págs. 85-86.
- 4.- Anestesia. Ronald D. Miller. Ediciones Doyma, Volumen I. págs 355-367. Volumen II. págs. 753-758. 1988.
- 5.- Fundamentos de Anestesiología. 3a. Edición. Guillermo López A. Editorial la Prensa Médica Mexicana. 1985, págs. 1-15, 260-261
- 6.- Anestesia Pediátrica. T.C.K. Brown y G.C. Fisk. Publicaciones Médicas Espaxs, 1981, págs. 121-128.
- 7.- Dundee J.W.; New I.V. Anesthetics. Br. J. Anaesth. 1979, págs. 51, 641-648.
- 8.- Las bases farmacológicas de la terapéutica. Goodman y Gilman. 6a edición, Editorial Médica Panamericana, 1982, págs. 17-24.
- 9.- Histología. Finn Geneser. Editorial Médica Panamericana, 1984, págs. 398, 458-459.
- 10.- Whitman J.G., Editorial Benzodiazepine Receptors, Anaesthesia 1983.38:93-95.
- 11.- Greves J.G., Editorial. et al. Midazolam: Pharmacology and --

- uses. *Anesthesiology*.62:310-324, 1985.
- 12.- Prof. E. De Robertis:Gabaergic neurotransmisión. Am Overview Adv. in Biochem Psychopharmacol. Vol. 42, págs. 1-12. 1986.
  - 13.- MÖhler H.P. et al. Structure and locati3n of a GABA receptor complex in the Central Nervous System. *Journal of Receptor Research*. 1987.7:617-628.
  - 14.- Spargo P.M., et al. Sedati3n and cerebral angiography. The -- effects of pentazocine and midazolam on arterial carbon dioxidi de tensi3n. *Anaesthesia*.1985.40:901-903.
  - 15.- Vinik H.R. et al. Premediciati3n with intramuscular Midazolam A Prospective Randomized Double-blind controlled study. *Anesth Analg*.1982.61:933-937.
  - 16.- Raeder J.C. et al. Premediciati3n with midazolam in out-pa- patient general anaesthesia. Acomparision with morphine-scopolamine and placebo. *Acta Anaesthesiol Scand*.1987.31:509-514.
  - 17.- Greenblatt D.J. et al. Effects of age, Gender and Obesity on Midazolam Kinetics. *Anesthesiology*.1984.61:27-35.
  - 18.- Persson M.P. and cols. Relationship of sedati3n and amnesia - to plasma concentracions of Midazolam in surgical patients. - *Clin Pharmacol Ther*.1988.43:324-331.
  - 19.- Slower R.M. et al. Use intranasal Midazolam in Pre-school Children. *Anesth Analg*.1990.70:377.
  - 20.- Wilson N.C.T. et al. Intranasal Midazolam Premedication in -- pre-school children. *Anesth Analg*. 1988.67:260.
  - 21.- Klein R.L. et al. Refunements in the use of intramuscular mi-

- dazolam premedications in Pediatrics day Surgery patients. -  
Anesth Analg.1989.68:148.
- 22.- Rita L. et al. Intramuscular Midazolam for Pediatric Preanesthetic Sedation: A double-blind controlled study with morphine  
Anesth.1985.63:528-531.
- 23.- Monografía del Midazolam oral. Nuevo inductor del sueño. P. --  
Hoffman-La Roche.1989. págs. 1-70