

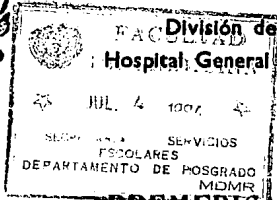
9/20/20

11202



**Universidad Nacional Autónoma de México**

Facultad de Medicina



División de Estudios de Posgrado  
Hospital General Dr. Darío Fernández Fierro

**PREMEDICACION ANESTESICA  
CON MIDAZOLAM  
POR VIA INTRANASAL EN NIÑOS.**

**Tesis de Posgrado**

Que para obtener la especialidad en:

**A N E S T E S I O L O G I A**

P r e s e n t a :

**Dra. Alma Judith Venancio González**



México, D. F.

**NO SE PUEDE  
RECONSTRUIR  
FALLA DE ORIGEN  
NO SISEI**

1994

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**



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.

A mi papá y hermanos:

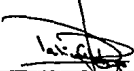
Por su comprensión y gran apoyo.


A mi hijo: Luis Arturo.

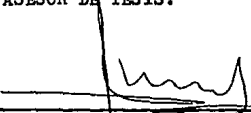
A mi esposo: Luis Carlos.


A mis profesores.

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO  
DIVISION DE ESTUDIOS SUPERIORES  
FACULTAD DE MEDICINA  
HOSPITAL GENERAL "DR. DARIO FERNANDEZ FIERRO"  
I.S.S.S.T.E.

  
DRA. DALIA PLIEGO FIGUEROA.  
COORDINADORA DEL SERVICIO  
DE ANESTESIOLOGIA.

  
DR. SEBASTIAN RIVAS CATALAN.  
JEFE DEL SERVICIO DE ANESTE  
SIOLOGIA, TITULAR DEL CURSO  
Y ASESOR DE TESIS.

  
DRA. ANGELICA MORENO CARRANZA.  
ASESOR DE TESIS.

  
DR. JORGE DEL VILLAR BARRON.  
JEFE DEL SERVICIO DE ENSEÑAN  
ZA E INVESTIGACION.

S. S. S. T. E.  
SUBDIRECCION GENERAL  
HOSPITAL GENERAL  
DR. DARIO FERNANDEZ  
FACULTAD DE MEDICINA

I. S. S. S. T. E.  
SUBDIRECCION GENERAL MEDICA  
FEBRERO 9 1999  
SECRETARIA DE LOS SERVICIOS DE  
ASISTENCIA E INVESTIGACION

## I N D I C E.

RESUMEN	1
INTRODUCCION	2
JUSTIFICACION	6
OBJETIVOS	7
MATERIAL Y METODOS	8
RESULTADOS	11
DISCUSION	19
CONCLUSIONES	21
BIBLIOGRAFIA	22

## S U M M A R Y.

Thyrtly children between one and eight years old were - studied. They are clasificated as ASA I, planed for elective surgery below general anaesthesia, with a corporal weight - between 10 and 30 kilos. They received an application of midazolam intranasal in doses of 0.2 mg/Kg. Was valored - the degree of sedation to the 5, 10, and 15 minutes after of the application of the medication , the same variations of the heart rate, respiratory rate and arterial pressure . Also the separation of their parents, the aceptation to the mask in anesthetic induction and incidence to nausea and vomit in period postoperative.

The sedation was satisfactory in 94% of the cases. The separation of their parents was easy in 83% of the cases. -- There was not significative variations of the FC, FR and TA; nither incidence of nausea and vomit in the postoperative pe riod. .

In conclusion midazolam intranasal is good option to anaesthetic premedication in childrens.

## RESUMEN.

Se estudiaron 30 niños de 1 a 8 años de edad, clasificados como ASA I, programados para cirugía electiva bajo anestesia general, con peso corporal entre 10 y 30 kilos. Se les aplicó midazolam intranasal a dosis de 0.2 mg/kg . Se valoró grado de sedación a los 5, 10 y 15 minutos después de la aplicación del fármaco y las variaciones de la frecuencia cardiaca, frecuencia respiratoria y tensión arterial. Así como la facilidad para la separación de los padres, aceptación de la mascarilla en la inducción anestésica e incidencia de náusea y vómito en el período postoperatorio.

La sedación fué satisfactoria en el 94% de los casos; la separación de los padres fué fácil en el 83% de los casos .

No hubo variaciones significativas de la FC, FR y TA ; ni en la incidencia de náusea y vómito en el período postoperatorio.

Se concluye que midazolam intranasal es una buena alternativa para la premedicación anestésica en niños.

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

El manejo anestésico de todo paciente debe iniciarse - - idealmente tiempo antes de que inicie el acto quirúrgico con la finalidad de cubrir diversos objetivos que han sido reconocidos como útiles para proporcionar condiciones óptimas en el manejo del paciente, tales objetivos son:

- 1).- Disminuir el miedo y la ansiedad.
- 2).- Proporcionar amnesia.
- 3).- Reducir los reflejos autonómicos adversos.
- 4).- Disminuir el metabolismo.
- 5).- Proporcionar analgésia.

De los anteriores, el disminuir el miedo y la ansiedad en cualquier paciente que se someterá a una cirugía resulta primordial. Esto se logra la mayoría de las veces con la entrevista preanestésica, en la que se brinda apoyo psicológico. Sin embargo, a veces no es posible realizar tal entrevista o no se alcanza el objetivo completamente, por lo que se hace necesario el uso de fármacos para proporcionar tranquilidad - al paciente.

Este hecho es de suma importancia en los niños, ya que el simple hecho de estar en un ambiente diferente al familiar les causa angustia. (2).



Las benzodiacepinas se han utilizado generalmente en la premedicación anestésica debido a sus efectos farmacológicos: ansiolítico, hipnótico, amnésico, miorelajante y anti-convulsivante. Tradicionalmente se han utilizado diacepam, lo racepam, flunitracepam, nitracepam y desde 1977 midazolam.

El midazolam es una benzodiacepina que comparte todas - las propiedades farmacológicas de ellas. Fue sintetizado en 1975 por Fryr y Walser.

El principio activo midazaolam, pertenece al grupo de las imidazobenzodiacepinas y su fórmula condensada es  $C_{16}H_{13}ClFN_3$ . La presencia de un anillo imidazol es el responsable de su es tabilidad acuosa y rápido metabolismo. El nitrógeno básico en la posición 2 del anillo imidazolico es el responsable de que el principio activo se transforme en sal hidrosoluble, lo que determina una solución estable y de buena tolerancia. Su peso molecular es de 325.77 y su pKa de 6.0 permiten la preparaci<sup>ón</sup> de sales hidrosolubles, lo que inecesario el agregado de propilenglicol, aditivo imprescindible en el diacepam y es - responsable de la irritación local. Por lo tanto, el midazolam no produce o son mínimas, reacciones locales en su administra<sup>ción</sup> i.m. ó i.v.

En 1977 se identificaron receptores específicos para las benzodiacepinas en le tejido cerebral. El mayor número de éstos se halló en la corteza cerebral, seguido por el hipotalamo, el cerebelo, hipocampo, cuerpo estriado y médula espinal. La distribución regional de los receptores de las benzodiacepinas es paralela a los del GABA, pero los receptores no son idénticos. La afinidad de las benzodiacepinas por su receptor es aumentada de 2 a 3 veces por el GABA. Una vez unidas a su sitio de unión y el GABA a su sitio de alta afinidad, se pro-

duce un cambio iónico en la membrana para el canal del cloro que aumenta el ritmo de apertura y éste produce una hiperpolarización del tipo inhibitorio a nivel de la membrana postsináptica, que es la acción neurofisiológica que caracteriza a los efectos a nivel del sistema nervioso central de las benzodiazepinas o del GABA ( 9 ).

El midazolam es un agente mucho más soluble que el resto de las benzodiazepinas lo que acelera su efecto sobre el sistema nervioso central. Produce amnesia retrógrada, y la anterograda es poco predecible. Su volumen de distribución es de 1 a 2.5 litros/Kg de peso. Presenta una distribución generalizada atravesando la barrera hematoencefálica en forma rápida, alcanzando un equilibrio con el plasma en pocos minutos. Es metabolizado casi exclusivamente por mecanismos de oxidación en los microsomas hepáticos, donde el grupo imidazol es oxidado muy rápidamente. Su principal metabolito es el 1-hidroximetil-midazolam, en menor proporción se producen 4-hidroximidazolam y 1-hidroximetil-4 hidroximidazolam, en proporción de 1 y 4 respectivamente. Estos metabolitos activos se conjugan con ácido glucorónico, inactivándose y se eliminan por orina de 50 a 70% dentro de las 24 horas posteriores a su administración. Su vida media y sus metabolitos activos no superan las 4 horas, siendo aproximadamente de 1.5 a 2.5 horas en sujetos sanos. El efecto sedante máximo ocurre entre los 15 y 45 minutos después de su administración oral o i.v. Se une principalmente a la albúmina en un 95% y su velocidad de aclaramiento es de 4-8 ml/kg/min.

El midazolam ha sido usado para premedicación anestésica para conseguir sedación en niños; para esto se ha usado la administración por diferentes vías con algunos inconvenientes.

Su aplicación i.m. causa dolor y la oral y rectal tienen un inicio lento. La vía intranasal tiene la ventaja de una rápida absorción de la droga hacia la circulación sistémica, - por ser ésta un área altamente perfundida, sin la desventaja de pasar por la circulación porta. Las drogas con alto aclaramiento hepático como el midazolam tendrán un mayor aprovechamiento por vía nasal, más que si se administraran por vía oral. El uso de ésta última vía, ya ha sido descrita en estudios - previos, sin embargo, es nuestro hospital no se tiene experiencia con midazolam intranasal.

Las dosis requeridas para uso intranasal se han repostado entre los 100 y 300 mcg/Kg para alcanzar una concentración máxima en sangre a los 10 minutos de haberse administrado, es decir, cinco veces más rápido que la administración oral y dos a tres veces más que la rectal. Se debe recordar además, que los pacientes pediátricos tienen un mayor volumen de distribución que los adultos, lo que hace necesario requerir - concentraciones plasmáticas elevadas sin provocar con esto efectos indeseables o peligrosos cuando la dosificación y los grupos de edad son respetados, así como las condiciones individuales de cada paciente. (7,8).

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

Los niños que se someten a cirugía serán separados de sus padres y sometidos generalmente a un medio ambiente desconocido para ellos y tratados por gentes desconocidas ( médicos y enfermeras), lo cual les genera angustia. Los niños no alcanzan a comprender la necesidad de su cirugía o no entienden una explicación razonable. Por éstas razones se hace necesaria la aplicación de una medicación sedente antes de iniciar la cirugía e incluso antes de separar al niño de sus padres, para así minimizar al trauma psicológico en ellos, así como propiciar una mejor aceptación de la inducción anestésica y disminuir los requerimientos de los anestésicos.

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

- 1.- Evaluar el grado de sedación producido por el midazolam administrado por vía intranasal a dosis de 0.2 mg/Kg de peso corporal.
- 2.- Cuantificar el grado de modificación en cuanto a frecuencia cardíaca, y tensión arterial, así como cambios en la frecuencia respiratoria.
- 3.- Valorar la facilidad para la separación de los padres.
- 4.- Identificar la incidencia de otros efectos secundarios indeseables como son náusea y vómito en el período postoperatorio.
- 5.- Valorar grado de aceptación a la mascarilla durante la inducción anestésica .

## M A T E R I A L Y M E T O D O S .

El estudio se realizó en el hospital general "Dr. Dario Fernandez Fierro", con autorización de la coordinación de enseñanza e investigación y la jefatura de anestesiología.

Se incluyeron 30 niños programados para cirugía electiva que durante su valoración preanestésica se clasificaron como ASA I, con edades de 1 a 8 años y con peso corporal de 10 a 30 Kgr. Además con el consentimiento por escrito de sus padres o responsable para participar en el estudio.

Se administró midazolam intranasal a dosis de 0.200 mg/Kg de peso, con un mínimo de 15 minutos antes de la cirugía, estando el niño acompañado de uno de sus padres o responsable. El medicamento se aplicó siempre por el mismo médico en todos los sujetos de estudio. Se valoró grado de sedación a los 5, 10 y 15 minutos posteriores a la administración del medicamento mediante una escala estimativa de cinco niveles, que son los siguientes:

- I. AGITADO. No se separa de sus padres o responsable y/o está llorando.
- II. ALERTA. Despierto, pero no abrazado a sus padres, temeroso pero no llora.
- III. CALMADO. Se muestra confortable con los ojos espontáneamente abiertos.
- IV. SOMNOLIENTO. Se muestra confortable con los ojos espontáneamente cerrados, pero responde a estimulación mínima.
- V. DORMIDO. Con los ojos cerrados. No responde a la estimulación mínima.

Con los mismos intervalos de tiempo se midieron FC, FR y TA.

La aceptación a la mascarilla durante la inducción anestésica se valoró con la siguiente escala:

EXCELENTE	Sin miedo, cooperador, acepta fácilmente la mascarilla.
BUENA	Muestra miedo a la mascarilla, con persuasión - coopera.
MAIA	Pobre efecto, miedoso, combativo, llora vigorosamente.

Cuando fue necesario hacer inducción por vía endovenosa se utilizó tiopental sodico en dosis de 3 - 5 mg/kg.

La valoración de la separación de los padres se hizo a los 15 minutos con la siguiente escala:

- I. No hay oposición.
- II. Cede con persuasión.
- III. Se rehusa francamente.

La incidencia de náusea y vómito se valoró en la sala de recuperación, observando la presencia o ausencia de los mismos.

Se excluyó del estudio a aquellos menores de un año o mayores de 8 años, con peso menor de 10 Kg o mayor de 30Kg, con patología agregada, sometidos a anestesia local, y en quienes no se obtuvo por escrito el consentimiento para participar en el estudio.

Los recursos materiales utilizados fueron los propios de la institución, tales como:

- Ampulas de midazolam de 15 mg/3ml.
- Jeringas de 5 cc y de tuberculina para cargar, dosificar y administrar el medicamento.
- Esfigmomanómetro para preescolares y escolares.
- Estetoscopio de una cápsula.
- Formatos para recolección de datos y autorización para participar en el estudio.

La aplicación del medicamento se realizó con jeringas de tuberculina sin aguja a dosis de 200 mcg/Kg de peso ( 0.2 ml/ 5 Kg de peso), gota a gota lentamente y de manera alternada en cada narina.



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

El grupo estudiado incluyó 16 sujetos femenino y 14 masculinos con una edad mínima de 1.6 años y máxima de 8 años, con una  $\bar{X}$  de 4.3 a. y D.E. de  $\pm$  1.6 a. ; y en cuanto a peso, hubo un mínimo de 10Kg y un máximo de 30 Kg, con una  $\bar{X}$  de 17.9 Kg y D.E.  $\pm$  4.21 Kg. ( Tabla 1. ).

Al inicio del estudio 33% (10 niños) se encontraban agitados; 57% (17 niños) estaban alertas y solo 10% (3 niños) se calificaron como calmados.

Se observó el inicio del efecto del midazolam a los 5 minutos de aplicado el medicamento con la reducción del número de niños agitados 17% (5 niños), y aumento en los catalogados como calmados 33% (10 niños), así como ligera disminución de los del grupo inicialmente alerta 50% (15 niños).

A los 10 minutos de aplicado el medicamento solamente 3% (1 niño) estaba agitado; 13% (4 niños) alertas; y 73% (22 niños) se encontraban calmados; con 7% (2 niños) somnolientos y únicamente 3% ( un niño) dormido.

A los 15 minutos solamente 3% ( 1 niño) se encontraba agitado, el cual se consideró como fracaso de la sedación ; otro 3% ( 1 niño) estaba alerta, se consideró mala sedación; 50% (15 niños) estaban calmados; 37% ( 11 niños ) somnolientos; y 7% (2 niños) dormidos. En los tres últimos grupos mencionados, los cuales integran un 94%, se consideró buena la sedación. (Gráfica 1) .

La separación de los padres fué adecuada en 94% y difícil en 17%, distribuidos de la siguiente manera: Sin oposición

33% ( 10 niños); Cede con persuasión 50% ( 15 niños); Se resiste francamente 17% ( 5 niños).

La evaluación de la aceptación a la mascarilla durante el período de inducción anestésica fué excelente en el 60% (18 niños); buena 33% ( 10 niños); y mala sólo en 7% ( 2 niños). (Gráfica 2).

Con lo que respecta a las modificaciones de la FC en todos los períodos de estudio hubo una  $\bar{X}$  similar, los valores fueron: basal 105.33 ; a los 5 min. 104.56; a los 10 min. -- 105.50; y a los 15 min. 102.23, con una  $P > 0.05$ , es decir no significativa. (Tabla 2).

En cuanto a la TA, tampoco hubo variaciones significativas, ni en la TA diastólica ni sistólica . El comportamiento durante todo el estudio se muestra en la tabla 3.

En lo que toca a la FR no se observaron modificaciones significativas obteniendo  $\bar{X}$  a los 0 min. de 23.6 y DE  $\pm$  4.7; a los 5 min. 23.7 con D.E.  $\pm$  4.9; a los 10 min. 22.6 con D.E.  $\pm$  4.4; a los 15 min. 22.5 con D.E.  $\pm$  0.80. Con  $P > 0.05$ .  
Tabla 4.

La presencia de náusea y vómito en el período postoperatio fue baja. Solamente un niño (3%) y 3 más presentaron - náusea sin vómito,(10) .

18 niños, es decir 60%, refirieron ardor en el momento de la aplicación del medicamento.






Tabla 1.

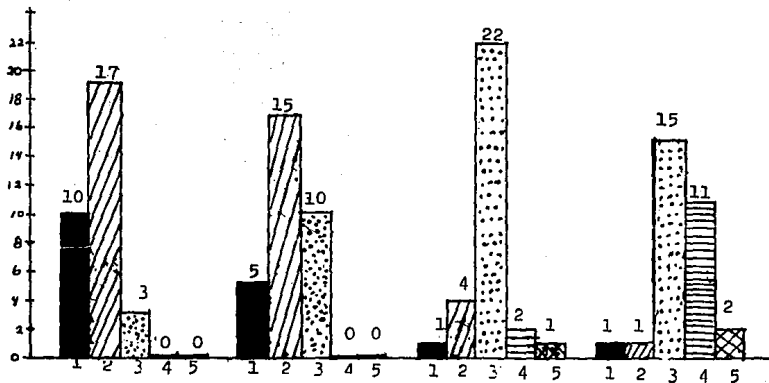
ANALISIS ESTADISTICO DE LA EDAD Y EL PESO.

	MINIMA	MAXIMA	$\bar{X}$	D.E
EDAD	1.6 a.	8.0 a.	4.3 a.	$\pm 1.6$
PESO	10 kg	30 kg	17.9	$\pm 4.21$

GRADO DE SEDACION.

GRAFICA 1 .

- NIVEL 1.-AGITADO' . 
- NIVEL 2.- ALERTA. 
- NIVEL 3.- CALMADO. 
- NIVEL 4.- SOMNOLENTO 
- NIVEL 5.- DORMIDO. 



GRAFICA 2.

TOLERANCIA A LA MASCARILLA EN EL MOMENTO DE LA INDUCCION ANESTESICA.

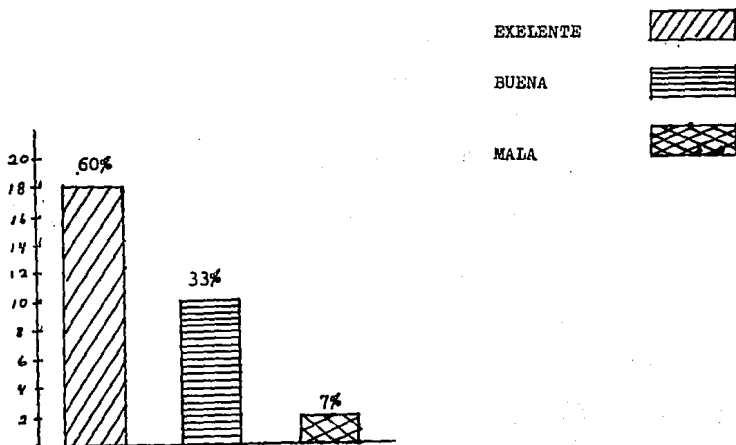


TABLA 2.

## ANALISIS ESTADISTICO DE LA FRECUENCIA CARDIACA

ETAPAS	$\bar{X}$	D.E.	E.S.	P
0 min.	105.33	$\pm 18.4$	$\pm 3.38$	$> 0.05$
5 min.	104.56	$\pm 17.72$	$\pm 13.23$	$> 0.05$
10 min.	105.50	$\pm 16.01$	$\pm 9.92$	$> 0.05$
15 min.	102.23	$\pm 15.22$	$\pm 2.77$	$> 0.05$

TABLA 3.

## ANALISIS ESTADISTICO DE LA TENSION ARTERIAL

## DIASTOLICA:

ETAPAS	$\bar{X}$	D.E.	E.S.	P
0 min.	63.0	$\pm 6.51$	$\pm 1.18$	> 0.05
5 min.	62.3	$\pm 5.68$	$\pm 1.03$	
10 min.	62.3	$\pm 6.26$	$\pm 1.14$	
15 min.	61.6	$\pm 7.46$	$\pm 1.36$	

## SISTOLICA:

ETAPAS	$\bar{X}$	D.E.	E.S.	P
0 min.	96.7	$\pm 8.32$	$\pm 1.49$	> 0.05
5 min.	96.7	$\pm 8.32$	$\pm 1.49$	
10 min.	96.4	$\pm 7.97$	$\pm 1.43$	
15 min.	96.7	$\pm 9.08$	$\pm 1.63$	

Tabla 4.

ANALISIS ESTADISTICO DE LA FRECUENCIA RESPIRATORIA

ETAPAS	$\bar{X}$	D.E.	E.S.	P
0 min.	23.6	$\pm 4.7$	$\pm 0.85$	>0.05
5 min.	23.7	$\pm 4.9$	$\pm 0.89$	
10 min.	22.6	$\pm 4.4$	$\pm 0.82$	
15 min.	22.5	$\pm 4.4$	$\pm 0.80$	



## D I S C U S I O N .

En el presente estudio se ponen de manifiesto las ventajas de la medicación preanestésica para obtener sedación en niños preescolares y escolares, y así disminuir su miedo y ansiedad ante lo que implica el acto anestésico quirúrgico . Así mismo, al disminuir su estrés, se logra atenuar la liberación adrenérgica y disminuir su metabolismo basal, repercutiendo esto en el menor consumo de agentes anestésicos durante la inducción y mantenimiento de la anestesia.

Al estar sedado el niño, se logró disminuir el trauma psicológico que implica la separación de sus padres, y en consecuencia también en los padres disminuyó la angustia en el momento de la separación al ver que su hijo estaba tranquilo.

Se observó que el midazolam inicia su acción a los 5 minutos después de ser aplicado, presentando un máximo de acción entre los 10 y 15 minutos posteriores a su aplicación.

Se confirma que la vía intranasal es una vía rápida y adecuada para la administración de éste medicamento con la finalidad de obtener sedación. Aunque 50% de los pacientes refirió ardor al momento de la aplicación del medicamento, ésta molestia fue transitoria y sin repercusión clínica aparente. No se incrementó la incidencia de náusea y vómito en el período postoperatorio.

Las variaciones de la FC y TA durante todo el estudio no fueron estadísticamente significativas con una  $P > 0.05$ .

En cuanto a la PR tampoco presentó variaciones estadísticamente significativas con una  $P > 0.05$ , y clínicamente no hubo depresión respiratoria, lo cual hace su uso seguro a esta dosis. Aunque se ha reportado que dosis mayores de  $0.2\text{mg/Kg}$  de peso de midazolam IM o IV como premedicación anestésica sí provocan depresión respiratoria, especialmente cuando se asocia con fentanyl.

## C O N C L U S I O N E S .

- 1.- La administración de midazolam intranasal para obtener se dación, es una técnica sencilla, rápida, efectiva y segura.
- 2.- 0.2 mg/kg de peso de midazolam intranasal es una dosis - adecuada para producir sedación satisfactoria.
- 3.- Grandes volúmenes no son adecuados, ya que pueden ser ex pulsados por estornudo o deglutidos.
- 4.- Midazolam intranasal es bien tolerado.
- 5.- No produce alteraciones cardiovasculares.
- 6.- Clínicamente no provoca depresión respiratoria; sin embar go siempre debe vigilarse al paciente después de su administración.

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

- 1.- Goodman A. " Las bases farmacológicas de la terapéutica", Editorial Panamericana, sexta edición.1982.
- 2.- Miller R. "Anestesia", Ediciones Doyma, segunda edición , 1988.
- 3.- Aldrete J.A. " Texto de anestesiología teorico práctica", Salvat Editores, Primera edición , Tomo 1, 1986.
- 4.- Van Der Walt J.H. "The perioperative effects of oral pre-medication in children", Anaesth intens Care, vol. 18, No. 1, Feb, 1990.
- 5.- Lawrence H. "Oral midazolam preanesthetic medication in pediatric outpatients". Anesthesiology, vol.73,No.5, Nov, 1990.
- 6.- Wilton N. Preanesthetic sedation of preschool children - using intranasal midazolam" Anesthesiology, Vol. 69, No.6, Dec, 1988.
- 7.- Karl H. "Nasal midazolam or sufentanyl for preinduction - of anesthesia in pediatric patients: implications for intraoperative management" Anesthesiology, Vol. 71, No.3, -- Suppl. 1989.
- 8.- Walbergh E. "Plasma concentrations of midazolam in children following intranasal administration" Anesthesiology, Vol. 74, No. 2, Feb, 1991.
- 9.- Reves J.G. "Midazolam, pharmacology and uses". Anesthesiology Vol. 62, No. 5, 1985.
- 10.- Anesthesiology Clinics of North America, Vol. 9, No. 4, December, 1991.
- 11.- Scheffler W. " Bioestadística", Editorial Fondo Educativo Interamericano, 2a. edición, 1981.