

FALLA DE ORIGEN

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO  
FACULTAD DE MEDICINA

HOSPITAL REGIONAL "1o. DE OCTUBRE"  
I.S.S.S.T.E.

ESTUDIO COMPARATIVO DE MIDAZOLAM VIA NASAL  
CONTRA VIA INTRAVENOSA EN LOS PACIENTES  
PEDIATRICOS COMO MEDICACION PREANESTESICA PARA  
REALIZACION DE TOMOGRAFIA AXIAL COMPUTARIZADA

TESIS

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE ESPECIALISTA EN  
ANESTESIOLOGIA

PRESENTA

DRA. SONIA LICONA ORTIZ

ASESORES: DR. BERNARDO SOTO RIVERA  
DRA. GRACIELA GONZALEZ CRUZ  
DR. VICTOR M. ZALDIVAR ROVEGLIA

MEXICO, D. F. OCTUBRE DE 1995

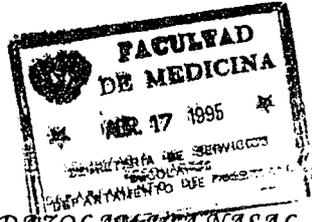


## **UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso**

### **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.

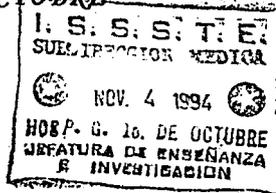


ESTUDIO COMPARATIVO DE MIDAZOLAM VIA NASAL  
CONTRA VIA INTRAVENOSA EN LOS PACIENTES  
PEDIATRICOS COMO MEDICACION PREANESTESICA PARA  
REALIZACION DE TOMOGRAFIA AXIAL COMPUTARIZADA

DR. ROLANDO MERAZ SUAREZ  
JEFE DE SERVICIO DE ANESTESIOLOGIA  
HOSPITAL REGIONAL "10. DE OCTUBRE"

DR. BERNARDO SOTO RIVERA  
JEFE DE SECCION DEL SERVICIO DE ANESTESIOLOGIA  
HOSPITAL REGIONAL "10. DE OCTUBRE"

DR. HORACIO OLVERA HERNANDEZ  
COORDINADOR DE ENSEÑANZA E INVESTIGACION  
HOSPITAL REGIONAL "10. DE OCTUBRE"



**TESIS SIN PAGINACION**

**COMPLETA LA INFORMACION**

ESTUDIO COMPARATIVO DE MIDAZOLAM VIA NASAL  
CONTRA VIA INTRAVENOSA EN LOS PACIENTES  
PEDIATRICOS COMO MEDICACION PREANESTESICA PARA  
REALIZACION DE TOMOGRAFIA AXIAL COMPUTARIZADA



DRA. GRACIELA GONZALEZ CRUZ  
ASESOR DE TESIS  
SERVICIO DE ANESTESIOLOGIA  
HOSPITAL REGIONAL " 1o. DE OCTUBRE "



DR. VICTOR M. ZALDIVAR ROVELLIA  
ASESOR DE ESTADISTICA  
SERVICIO DE ANESTESIOLOGIA  
HOSPITAL REGIONAL " 1o. DE OCTUBRE "

*A los médicos adscritos al servicio de Anestesiología del Hospital Regional "1o. de Octubre", por sus conocimientos compartidos.*

*Dr. Rolando Meráz Suárez*

*Dr. Bernardo Soto Rivera*

*Dra. Graciela González Cruz*

*Dr. Victor M. Zaldivar Roveglia*

*Dra. Ana Ma. Martínez Escudero*

*Dra. Celina Trujillo Esteves*

*Dra. Ma. de Jesús Muñoz Ponce*

*Dra. Ma. de los Angeles Jiménez*

*Dra. Ma. del Rocío Hdz. Luna*

*Dra. Ma. Eugenia Aguilar Orozco*

*Dra. Ma. Maricela Anguiano García*

*Dra. Patricia González Escamilla*

*Dra. Raquel Martínez Valdés*

*Dr. Enrique Castañeda Martínez*

*Dr. Felipe Domínguez Alcántar*

*Dr. Gilberto Reséndiz González*

*Dr. Jesús Morales Rico*

*Dr. José Luis Rívero Franco*

*Dr. José Manuel Vázquez G.*

*Dr. Marco Tulio Torrescano G.*

*Dr. Pedro Silva Ramos*

*Dr. Raúl Pérez Cabrera*

*Dr. Rodolfo Cuevas Herrera*

*A Dios,  
porque la fe en El  
me llena de energía  
para continuar mi camino.*

*A José Luis y Sonia,  
que por ser mis hijos,  
representan el mayor  
aficiente en mi vida.*

*A José Luis e Isabel,  
con amor, respeto, admiración  
y agradecimiento,  
por su gran capacidad de padres.*

*A mi hermano José Antonio,  
por su excelente ejemplo.*

*A mi hermana Juana Graciela,  
por su valioso apoyo.*

*INDICE*

*I RESUMEN*

*II ABSTRACT*

*III INTRODUCCION*

*IV MATERIAL Y METODOS*

*V RESULTADOS*

*VI DISCUSION*

*VII BIBLIOGRAFIA*

## RESUMEN

*Se estudiaron 40 pacientes pediátricos, programados para tomografía axial computarizada, de ambos sexos, con edad de recién nacidos a 48 meses. Clasificados con ASA I a III, divididos en dos grupos. El grupo I recibió 150 mcg./kg de peso de midazolam por vía intravenosa y, el grupo II 200 mcg./por kg. de peso por vía nasal, valorándose el nivel de sedación en ambos grupos a 1, 3, 10, 30 y 60 minutos posterior a la medicación, observando ventaja con la vía nasal sobre la intravenosa, demostrando la eficacia y seguridad del midazolam intranasal para sedación, sin presentar modificaciones significativas de la frecuencia cardíaca ( $P = .43$ ), frecuencia respiratoria ( $P = .53$ ) y saturación de oxígeno ( $P = .31$ )*

*Palabras clave : intravenoso, midazolam, nasal, sedación.*

## *ABSTRACT*

*This study included 40 pediatric patients. They were programmed for realized computerized axial tomographic (TAC), were included males and females, age between new born to 48 months. Clasification American Society Anaesthesiology (ASA) I-III. Patirnts were divided into two groups. Group I was given midazolam 150 mcg./kg of their weight by intravenous bolus. Group II was given 200 mcg./kg of their weight into their nose, the sedation grade was supervised and testing at 1, 3, 10, 30 and 60 minutes after to application to midazolam.*

*We observed that midazolam into nose was better than intravenous route, it was more secure and effective for sedation, without important variations in heart rate ( $P = .43$ ), respiratory frequency ( $P = .53$ ), and oxigen saturation ( $P = .31$ ).*

*Key words: intravenous, midazolam, nasal, sedation.*

## INTRODUCCION

*Desde épocas inmemorables se ha utilizado la administración intranasal de fármacos con fines terapéuticos y de placer.*

*Los indios sudamericanos utilizan psicotrópicos y alucinógenos en forma de humo inhalado.*

*Desde el punto de vista filogenético, la función olfatoria de las vías nasales es de gran importancia; pero lo que toca a la fisiología, la estructura y la función de dicha zona en los humanos, guarda relación más bien con la humidificación, el calentamiento y la limpieza del aire inspirado. Para realizar dichas funciones, las vías nasales tienen abundantes microvelocidades, y una área de superficie relativamente grande (180 cm<sup>2</sup>). (1)*

*Al parecer, el lecho vascular de las vías nasales está destinado al paso de líquidos y sustancias disueltas de los vasos sanguíneos a los tejidos y viceversa. (2)*

*Los fármacos que se absorben por los vasos nasales no pasan por el hígado (efecto de primer paso), ni son degradados en los líquidos lumenales de las vías gastrointestinales. Estas características permiten utilizar las vías nasales para la administración de medicamentos que llegarán a la circulación general.*

*La administración intranasal tiene otras ventajas, como su acceso fácil e indoloro, con molestias relativamente pequeñas; en lo que toca a algunos fármacos, la velocidad de absorción y los niveles plasmáticos alcanzados son similares a los obtenidos con la administración parenteral.*

*El midazolam es una imidazobenzodiazepina que fue sintetizada en Hoffman la Roche por R.I. Freyerer y Walser ; comparte todas las propiedades de las benzodiazepinas y no irrita localmente cuando es aplicado por vía intramuscular, es absorbido rápidamente después de su administración intramuscular, es un potente ansiolítico ( Dundee y cols. 1980 ), posee efectos amnésicos (Dundee y Wilson, 1980 ). ( 3 )*

*Ha sido utilizado por vía oral, intramuscular y rectal en adultos como medicación preanestésica ( Vinik, Reyes y Wright, 1982 ; Fragan y cols.; 1983 ) y en niños utilizando diversas dosis y vías de administración : oral, intramuscular, rectal y nasal. ( 4 )*

*El midazolam, tiene un peso molecular de 325.77, posee en su fórmula un imidazol fusionado que es diferente de las benzodiazepinas clásicas. Gracias al nitrógeno en la posición 2 del anillo imidazólico, el midazolam puede formar con ácidos, sales hidrosolubles que dan soluciones acuosas estables y rápido metabolismo. ( 5, 6 )*

*El  $pK_a = 6.5$  permite la preparación de sales hidrosolubles. La preparación parenteral usada en la práctica clínica es amortiguada a un pH ácido 3.5 en su preparación se excluyó el propilenglicol. A un pH fisiológico es altamente lipofílico, esto tiene numerosas consecuencias clínicas, en el plasma de sujetos sanos, el grado de unión oscila entre 96 a 97% y es independiente de la dosis y concentración plasmática. ( 7, 11, 13 )*

*La vía nasal tiene la ventaja de una rápida absorción, ya que el fármaco es colocado en una área ricamente vascularizada pasando rápidamente al*

*sistema circulatorio, sin la desventaja de pasar por la circulación portal.*

*( 8, 9, 14 )*

*El midazolam es utilizado para premedicación en adultos y niños por sus propiedades ansiolíticas, amnésicas y de sedación. Es efectivo en la premedicación en niños pequeños para procedimientos cortos.*

*El período preoperatorio presenta frecuentemente ansiedad y estrés en los niños.*

*La premedicación anestésica permite a menudo una separación menos traumática de sus padres y puede facilitar una inducción suave anestésica.*

*Desde 1960 Mushim, menciona como uno de los objetivos de la premedicación, la disminución de la ansiedad.*

*En la actualidad, la disminución de la ansiedad continúa siendo uno de los principales objetivos, lo que se logra con fármacos específicos.*

*En los niños, el temor y la falta de información hace que se incremente la ansiedad y existe la posibilidad de complicaciones post-anestésicas, que pueden incluir trastornos de la conducta, por lo que el anestesiólogo debe conocer las características del desarrollo psicológico en las diferentes edades pediátricas. ( 10, 11 )*

*Considerando que el midazolam es una benzodiazepina efectiva para premedicar a los niños en procedimientos cortos y, tomando en cuenta que la tomografía axial computarizada (TAC) tiene gran incidencia en nuestro hospital en donde un porcentaje importante corresponde a la edad pediátrica, el objetivo de nuestro estudio fue comparar el midazolam en sus vías intravenosa y nasal .*

## MATERIAL Y METODOS

*Siguiendo el protocolo de estudio, aprobado por el Comité de Enseñanza del Hospital Regional " 1o. de Octubre " ISSSTE, de la Ciudad de México, la presente investigación se realizó por el servicio de Anestesiología, dentro del área de Radiología.*

*El estudio se formó de 40 pacientes del servicio de Pediatría, los cuales fueron sometidos a Tomografía Axial Computarizada (TAC).*

*Se seleccionaron dos grupos al azar, de 20 pacientes cada uno, para tomografía axial computarizada, en edad pediátrica ( recién nacido a 48 meses ), ambos sexos, sin importar talla ni peso.*

*Los pacientes se valoraron según la Clasificación de la Sociedad Americana de Anestesiólogos (A.S.A.) ( Cuadro No. 1 )*

*Para la investigación se incluyeron únicamente pacientes con A.S.A I a III.*

*Los pacientes fueron valorados en el área de recuperación, la cual se efectuó una hora antes del procedimiento, durante ésta se les dió información a los padres acerca de la metodología a seguir para la realización del estudio de gabinete ( T.A.C. ) . Así mismo dando su consentimiento firmando hoja de autorización, para posteriormente canalizar una vena periférica.*

*A los pacientes del grupo I, se les administró midazolam, a dosis de 150 mcg. por kilogramo de peso, vía intravenosa.*

*A los pacientes del grupo II, se les administró midazolam, a dosis de 200 mcg por kilogramo de peso, vía nasal. Una vez determinada la dosis, ésta se*

*aplicó por medio de una jeringa de insulina en forma de gotas, distribuyendo la mitad del volumen total correspondiente en cada narina. En ambos grupos, se llevó a cabo monitorización para frecuencia cardíaca, por medio de electrocardiógrafo marca Cardiodata ; saturación de oxígeno, mediante oxímetro de pulso, marca Narcomed y frecuencia respiratoria. Estos parámetros se registraron en forma basal, en la medicación, a los 30 , y 60 minutos evaluando así el inicio y duración de sedación, además de los efectos secundarios que se pudieran presentar . El análisis estadístico se llevó acabo con medidas de tendencia central, dispersión, "t" de student y porcentajes.*

## RESULTADOS

Se estudiaron 40 pacientes programados para realizar procedimiento de gabinete ambulatorio (TAC) del servicio de Pediatría.

Se dividieron en dos grupos al azar. Ambos grupos fueron medicados con midazolam. En el grupo I se administró 150 mcg. por kg. de peso por vía intravenosa y; en el grupo II dosis de 200 mcg. por kg. de peso vía nasal.

El rango de edad fue de recién nacidos a 48 meses de edad en ambos grupos, con una media de 19.15 meses para el grupo I y de 13.9 meses para el grupo II.

El sexo fue similar en ambos grupos.

Se valoraron los pacientes según la Clasificación de la Sociedad Americana de Anestesiólogos (ASA) (Cuadro No. 1). En el grupo I, predominó el ASA I; mientras que en el grupo II predominó el ASA II. (Gráfica No. 1)

El nivel de sedación se registró considerando una escala. (Cuadro No. 2), considerados en cinco tiempos (medicación, 3, 10, 30 y 60 minutos) para todos los pacientes. (Gráfica No. 2), obteniendo los siguientes resultados:

Tiempo	Nivel		Media	
	Grupo I	Grupo II	Grupo I	Grupo II
Medicación	1	1	1	1
3 minutos	2	3	1.4	2.5
10 minutos	3	4	2.6	4.5
30 minutos	4	5	4.5	4.8
60 minutos	4	5	4.1	4.7

*Respecto a los parámetros estudiados ( frecuencia cardíaca, frecuencia respiratoria y saturación de oxígeno ), registrados en cuatro tiempos ( basal, medicación, 30 y 60 minutos ), se obtuvieron los siguientes resultados.*

*La frecuencia cardíaca, en el grupo I, entre la basal y la medicación hubo un incremento no significativo; entre la basal y los 30 a 60 minutos no se registraron cambios significativos. Entre ambos grupos tampoco hubo significancia estadística, con una  $P = 043$  ( Gráfica No. 3 ).*

*En la frecuencia respiratoria, en el grupo I de la basal a la medicación y a los 30 minutos se presentó una disminución no significativa; entre la basal y los 60 minutos no se observaron cambios significativos. En el grupo II, entre la basal y la medicación, así como a los 30 minutos se registró disminución no significativa, a los 60 minutos sin cambios significativos. Entre ambos grupos sin significancia estadística, con una  $P = 053$  ( Gráfica No. 4 ).*

*Refiriendonos a la saturación de oxígeno, en el grupo I, entre basal y medicación, se registró disminución no significativa; entre basal a los 30 y 60 minutos sin cambios significativos. En el grupo II, entre basal y medicación con disminución no significativa, entre basal a 30 y 60 minutos sin cambios significativos. Entre ambos grupos sin significancia estadística, con una  $P = 031$  ( Gráfica No. 5 ).*

*Estado Físico según clasificación de ASA*

*CUADRO N° 1*

- I Sujeto normal, o con un proceso localizado sin afección sistemática.*
- II Paciente con enfermedad sistemática leve.*
- III Paciente con enfermedad sistemática grave, pero no incapacitante.*
- IV Paciente con enfermedad sistemática grave e incapacitante, la que constituye además una amenaza permanente para su vida.*
- V Enfermo o moribundo, cuya expectativa de vida no excede las 24 hrs., se le efectúe o no el tratamiento quirúrgico indicado.*

Nivel de Sedación

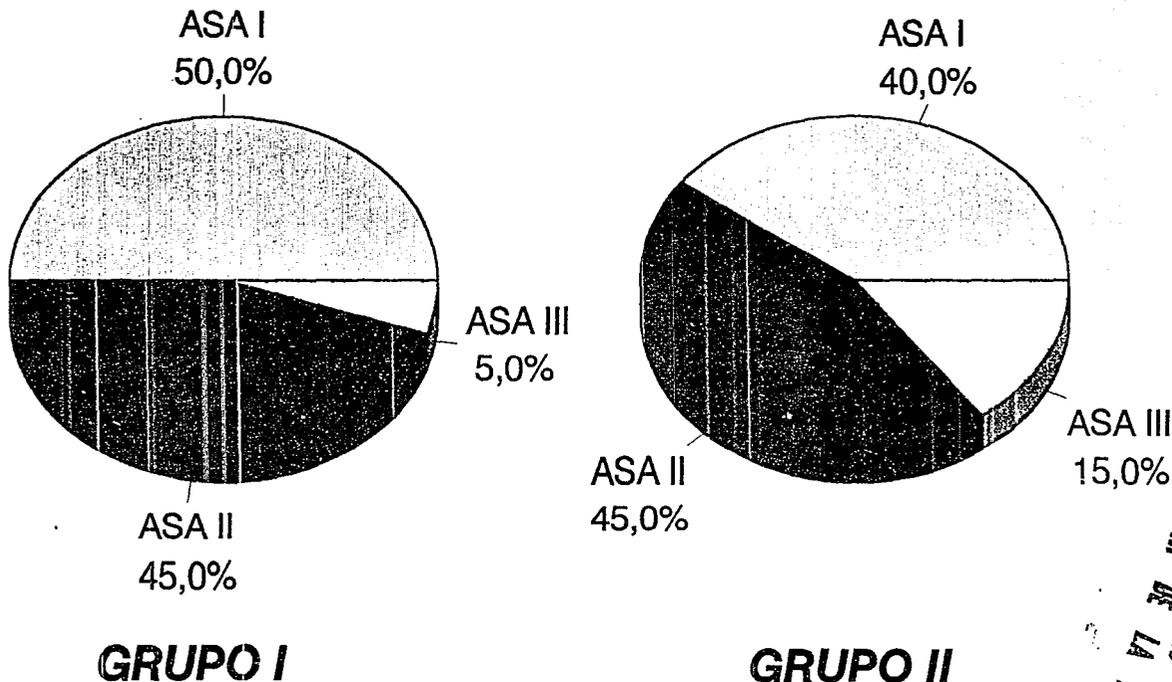
CUADRO N° 2

- (1)... *Agitado.- Aferrado a su familiar y/o llorando.*
- (2)... *Alerta.- despierto, sin aferrarse a su familiar, muy asustado, pero sin llorar.*
- (3)... *Calma.- Despierto, no asustado.*
- (4)... *Somnolencia.- Ojos cerrados, respondiendo a la menor estimulación.*
- (5)... *Dormido.- Sin respuesta a menor estimulación.*

# ESTADO FISICO

## COMPARACION POR GRUPOS

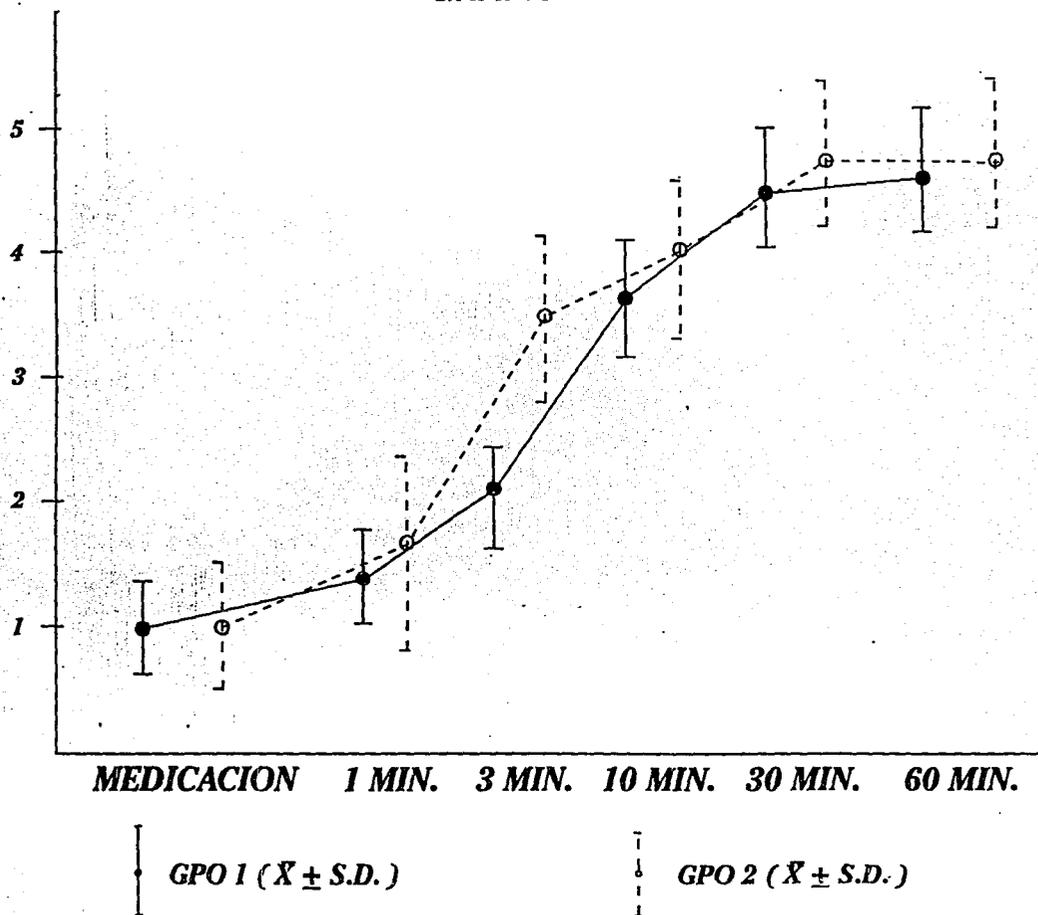
GRAFICA No. 1



ESTA TESIS NO DEBE  
SALIR DE LA BIBLIOTECA

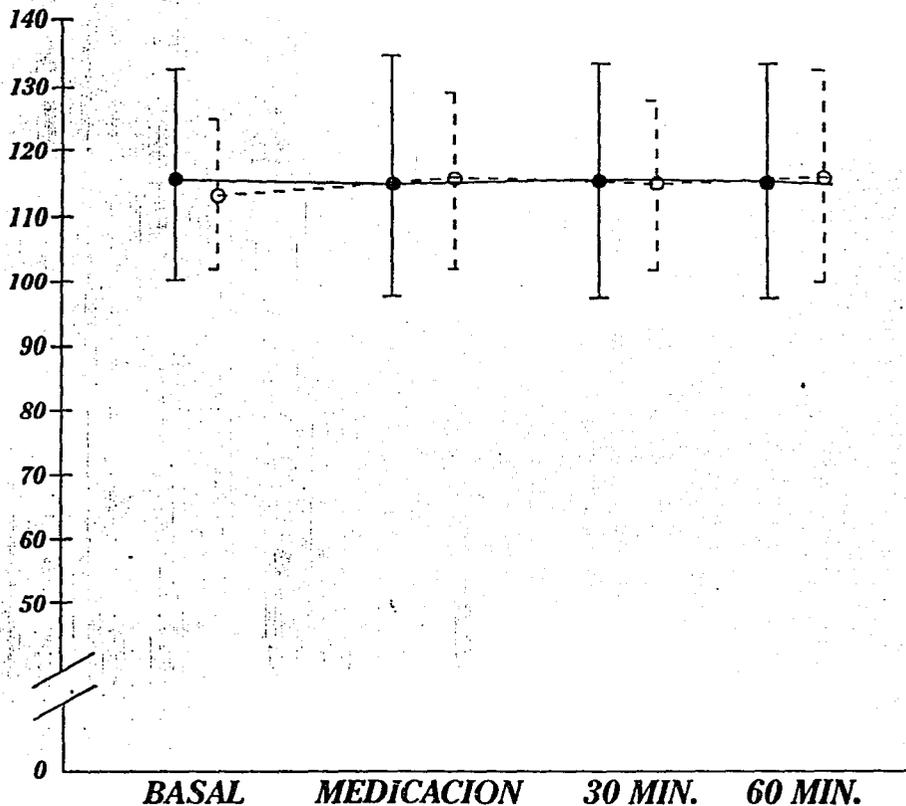
# VARIACION DEL NIVEL DE SEDACION CON RESPECTO AL TIEMPO

## GRAFICA No. 2



# VARIACION DE LA FRECUENCIA CARDIACA CON RESPECTO AL TIEMPO

## GRAFICA No. 3



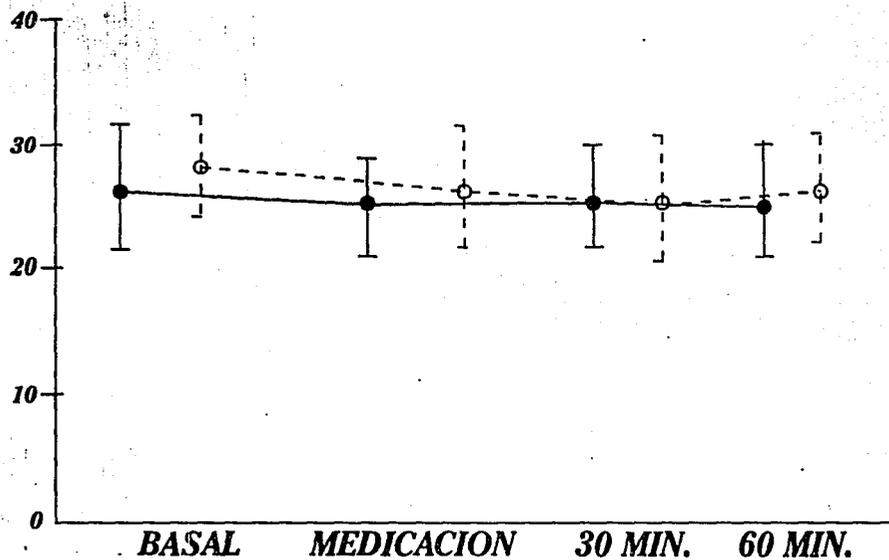
—●— GPO 1 ( $\bar{X} \pm S.D.$ )

-○- GPO 2 ( $\bar{X} \pm S.D.$ )

# VARIACION DE LA FRECUENCIA RESPIRATORIA

CON RESPECTO AL TIEMPO

GRAFICA No. 4



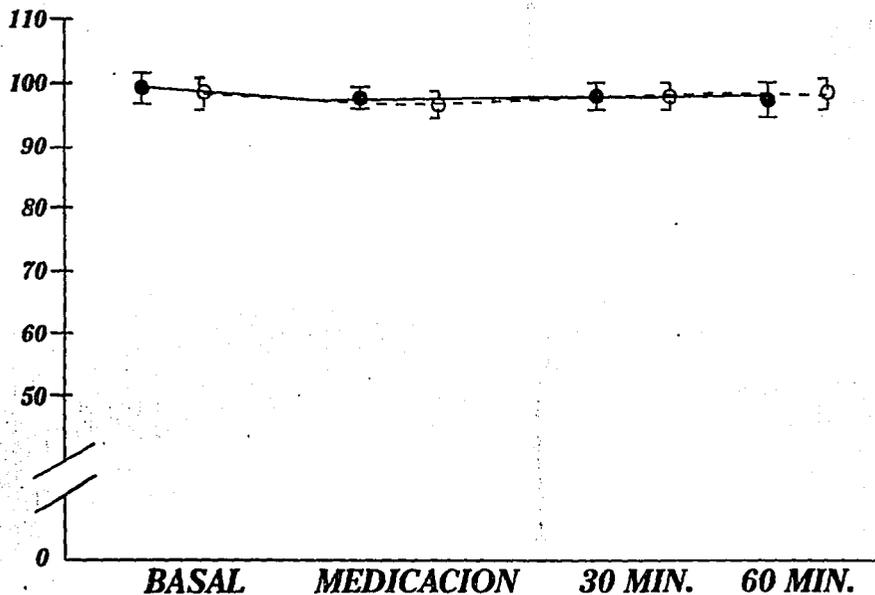
● GPO 1 ( $\bar{X} \pm S.D.$ )

○ GPO 2 ( $\bar{X} \pm S.D.$ )

# VARIACION DE LA SATURACION DE OXIGENO

## CON RESPECTO AL TIEMPO

### GRAFICA No. 5



GPO 1 ( $\bar{X} \pm S.D.$ )

GPO 2 ( $\bar{X} \pm S.D.$ )

## DISCUSION

*La sedación con midazolam es útil en los pacientes programados para procedimientos cortos.*

*Se consideró conveniente realizar esta investigación en estudios de gabinete ( TAC ) programados, en pacientes donde no se esperan alteraciones hemodinámicas importantes, considerando su estado físico (ASA)*

*Gray, en sus diferentes estudios ha involucrado al sistema límbico en los estados de ansiedad, encontrando una sobreactividad en los momentos de ansiedad. Con el empleo de las benzodiazepinas se ha logrado disminuir la ansiedad en el paciente que se va a someter a cualquier procedimiento. El midazolam se ha empleado con esta finalidad utilizando la vía intravenosa y como alternativa la nasal.*

*La vía nasal proporciona una vía adecuada para la administración del fármaco que tiene efecto sistémico.*

*Al administrar el fármaco por la vía nasal debemos considerar el método y técnica de aplicación, tener presente si existe alguna patología nasal, incluyendo rinorrea y considerar que si se aplican grandes volúmenes, éstos pueden ser deglutidos.*

*Wilton y cols. en 1988 utilizaron el midazolam en la medicación preanestésica para sedación administrándolo por vía nasal en pacientes pediátricos, utilizando dosis de 0.2 mg por kg. y 0.3 mg por kg. encontrando el inicio de acción a los 5 minutos con la primera dosis y a los 10 minutos con la segunda. ( 4 )*

*En nuestra investigación empleamos dosis de 0.2 mg por kg de peso de midazolam para la vía nasal con los que se obtuvo un nivel de sedación satisfactorio desde los 10 minutos hasta los 60 minutos.*

*Observando nuestros resultados, la vía nasal tiene una gran ventaja sobre la intravenosa demostrando su rápida absorción, evitando el primer paso metabólico, debido a su rica vascularización, alcanzando rápidamente los niveles plasmáticos, dando adecuada sedación a los 10 minutos, mientras que por la vía intravenosa en el mismo tiempo alcanzó los niveles plasmáticos de sedación aproximadamente un 50% de los pacientes.*

*Otra ventaja es su buena tolerancia por el paciente sin causar irritación de la mucosa nasal, lo cual pudiera ser otra alternativa para los pacientes pediátricos con manifestaciones emotivas importantes ( miedo ), para administrarlo incluso antes de canalizar una vía periférica, evitando el dolor del piquete, considerando que, como pudimos observar con ésta vía de administración los pacientes permanecieron hemodinámicamente estables.*

*Por lo tanto, concluimos que el midazolam es mejor en su administración nasal que intravenoso.*

## BIBLIOGRAFIA

1. Ashburn MA, Stanley TH; Drug delivery systems in the 1990's. *Anesth Analg* 1992; 74: 129
2. Cauna N, Hinderer KJ; Fine structure of blood vessels of the human nasal respiratory mucosa. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1979; 78: 865
3. Sergio Ayala Sandoval, Ma. del Pilar González Guzmán, John Esper Cossin. Medicación Pre-anestésica con midazolam por vía nasal en pacientes pre-escolares y escolares. *Rev. Mex. Anest.* 1991; 14: 63-71
4. Wilton NIC Leigh J, Rosen R, D; Pandit V.A. Preanesthetic sedation of pre-school children using intranasal midazolam. *Anesthesiology* 1988; 69: 972-975
5. Gereche M. Chemical structure and properties of midazolam compared with other benzodiazepinas. *Br. Clin. Pharmacol* 1983; 16: 155-165
6. Lawrwnce J, Saidman M.D., Midazolam: Pharmacology and uses. *Review Article. Anesthesiology* 1985; 62: 310-324
7. Reyes J. G, Fragan R.J, Vinik R.H., Greenblati J.D. Midazolam pharmacology and uses. *Anesthesiology* 1985; 62:310-324

8. Helen N.W. Karl, M.D. Anne T. Keifer, M.B.. Comparison of the safety and efficacy of intranasal midazolam or sufentanil for preinduction of anesthesia in pediatric patients. *Anesthesiology* 1992; 76: 209-15

9. R. Slover, M.D., W. Dedo., T. Schlesinger, M.D., R. Mattison, M.D. Use of intranasal midazolam in preschool children. *Anesth. Analg* 1990; 70: S1-S450

10. Grayson Richards, Peter Schoch and Willy Haefely. Receptores benzodiazepínicos: nuevos conceptos. *Seminars in The Neurosciences* 1991; 3: 191-203

11. D. Gallety P. Forrest and G. Purdie. Comparison of the recovery characteristics of diazepam and midazolam. *Br. J. Anaesthesiology* 1988; 60: 520-524

12. J. Wolff, L. Friberg J. P.B. Hansen, A. R. Anderson and A. Lassen. The effect of the benzodiazepine antagonist flumazenil on regional cerebral blood flow in human volunteers. *Acta Anaesthesiol. Scand.* 1990 ; 34: 628-631

13. Alfonso Ramírez Guerrero. Antagonismo del efecto sedante del midazolam. *Rev. Mex. Anest.* . 1992; 15: 52-55

14. Eric J. Walbergh, M.D., Robert J. Wills, Ph. D., Joanne Eckhart. Plasma concentrations of midazolam in children following intranasal administration. *Anesthesiology*. 1991; 74: 233-235

15. Payne K Mattheyse F.J. Liebenberg D. Dawes T. The pharmacokinetics of midazolam in paediatric patients. *Eur J. Clin Pharmacol*. 1989; 37: 267-272