

11202 17
29



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
HOSPITAL GENERAL DR. FERNANDO
QUIROZ GUTIERREZ
ISSSTE

MEDICACION PREANESTESICA CON MIDAZOLAM VIA NASAL Y SUBLINGUAL EN PACIENTES PEDIATRICOS

TESIS DE POSTGRADO

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
MEDICO ANESTESIOLOGO

P R E S E N T A

DR. ANDRES HERNANDEZ BAEZA

ASESOR DE TESIS

Dra. María Eugenia Rivero Alvarez

Dra. Guadalupe Elena Toledo Maestas



ISSSTE TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

México, D.F.

1990-1993



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.

ÍNDICE

PAGS.

INTRODUCCIÓN.....	1
ASPECTOS PSICOLÓGICOS.....	3
MEDICACIÓN PREANESTESICA.....	4
BENZODIAZEPINAS :	
GENERALIDADES.....	5
ANTECEDENTES HISTÓRICOS.....	5
MECANISMO DE ACCIÓN.....	10
MIDAZOLAM :	
PROPIEDADES FÍSICAS Y QUÍMICAS.....	13
FARMACOCINETICA.....	15
EFFECTOS EN APARATOS Y SISTEMAS :	
SISTEMA NERVIOSO CENTRAL.....	17
SISTEMA CARDIOVASCULAR.....	18
SISTEMA RESPIRATORIO.....	18
SISTEMA MÚSCULO ESQUELETICO.....	19
APLICACIONES CLÍNICAS.....	20
MEDICACIÓN PREANESTESICA.....	20
RECUPERACIÓN DE LA SEDACIÓN.....	22
INTERACCIONES.....	22
CONTRAINDICACIONES.....	22
PRECAUCIONES.....	23
MATERIAL Y MÉTODOS.....	24
RESULTADOS.....	26
ANÁLISIS Y CONCLUSIONES.....	29
BIBLIOGRAFÍA.....	31

INTRODUCCIÓN

El tratamiento anestésico comienza con la preparación psicológica preoperatoria del paciente y la administración del fármaco o los fármacos seleccionados para producir una respuesta farmacológica específica previa a la inducción anestésica.

Lo ideal es que la medicación preanestésica en el período preoperatorio produzca cierto grado de ansiólisis y sedación, pero con la característica de que posean total capacidad de cooperación.

Eckenhoff desde 1953 describió cambios notables en la personalidad en 17% de los niños, que tuvieron experiencia anestésica. Ante tales problemas se incluyó medicamentos en el plan anestésico que llevaran al mínimo los efectos adversos de los agentes primarios y facilitar la inducción de la anestesia. Actualmente se conceptualiza que los Infantes sometidos a procedimientos médicos y quirúrgicos pueden sufrir efectos psicológicos perdurables.

Innumerables estudios clínicos se ocuparán de identificar los fármacos ideales, así como una dosis y técnicas óptimas, tarea que no ha cesado.

El empleo de medicamentos preoperatorios en la anestesia de niños siempre ha incluido los mismos puntos con que toparía un Anestesiólogo :
¿Quién, qué, donde, cuándo, por qué y cómo?

Hay que destacar que conforme surgan agentes y técnicas nuevas el anestesiólogo debe tener enorme cuidado antes de aplicarlos erráticamente a los niños.

La insatisfacción con los efectos adversos con la aplicación de narcóticos y los barbitúricos han hecho que se empleen cada vez más diversas benzodiazepinas por vías oral, rectal, parentaI e intranasal como medicación preanestésica.

El presente estudio tiene la finalidad de evaluar clínicamente la medicación preanestésica con Midazolam por vías no invasivas considerando que los reportes encontrados en la literatura se basan en la vía intranasal, este estudio compara la vía intranasal con la vía sublingual.

Los parámetros medidos fueron el grado de ansiedad previo a la medicación y posteriormente durante 20 minutos. La actitud a la venopuntura, monitorización y a la inducción anestésica con agentes

inhalatorios, así como la reacción encontrada a la administración del medicamento.

MARCO TEÓRICO

ASPECTOS PSICOLÓGICOS

Pearson en 1941 fue el primero que dedicó algún comentario acerca de los efectos emocionales de los procedimientos quirúrgicos en el niño. Se ha considerado a la respuesta emotiva como mayor problema del curso operatorio y una causa mayor de inquietud que el estado físico del niño.(10.11)

Los niños admitidos al hospital para la práctica de un procedimiento quirúrgico pueden sufrir efectos psicológicos persistentes. El ambiente hospitalario, la separación de los padres, los procedimientos de pruebas preoperatorias dolorosas y la inducción forzada de la anestesia, pueden todos constituir factores contribuyentes. La edad del niño es obviamente un factor importante en cómo percibe esta experiencia.(13.14)

Los niños de seis meses a cuatro ó cinco años de edad suelen perturbarse cuando se separan de su madre y tienen tendencia a mostrar regresión de la conducta después de la cirugía o la hospitalización, la cual incluye aumento en la ansiedad por separación, temor extremo de médicos o dentistas, sueño deficiente, pesadillas y regresión en el entrenamiento del uso del excusado. De los cuatro a los seis años de edad comienza a disminuir la ansiedad por separación y cuando se alcanza la edad escolar el niño desarrolla un sentido de autonomía que le permite estar separado del hogar y la familia con mucho menos ansiedad.(2.78) Los niños pequeños tienen a pensar de manera concreta, y deben explicársele las cosas de modo que puedan comprenderlo. En los niños son comunes los temores específicos (agujas, mascarillas, médicos.) y no pueden referirse como anormales. (2.4.8.10.11)

La falta de explicaciones al niño, o las mentiras solo lograrán que pierda la confianza futura en el personal del hospital. No es necesario describir los procedimientos con detalle. Es suficiente proporcionar explicaciones sencillas y dar seguridad, en términos generales. Idealmente, los padres y los niños requieren información y orientación antes de la admisión al hospital. Debe haber intercomunicación entre el hospital, el médico, los padres y el niño para prevenir malos entendidos e inseguridad. (10.11)

Aunque es necesario que los padres comprendan los riesgos y beneficios de los procedimientos por realizar, es importante que se les asegure que el niño estará bien atendido.

Las fuentes de ansiedad para niños dependen de la edad y antecedentes emocionales, pueden proceder de áreas inesperadas, pueden alterarse más aún por la aplicación de termómetros y medicamentos rectales. Los niños de más edad pueden perturbarse por tener que desvestirse y usar batas de Hospital.(4.8)

Algunos factores pueden predisponer al niño a desarrollar altos grados de ansiedad: 1.- Edad entre 1 y 4 años. 2.- Incapacidad para comunicarse. 3.- Padres demasiado emocionales o neuróticos. 4.- Experiencias hospitalarias vías traumáticas. 5.- Miedo específico, al procedimiento quirúrgico.(8.10)

Medicación Preanestésica.

Randal y Cols. en 1961 utilizaron a las Benzodiazepinas en el área de la Psiquiatría. Los éxitos en esta especialidad principalmente en los estados de Ansiedad y de Tensión pudieron haber sido responsables precursores para su uso en la medicación preanestésica.(3.9)

Los Objetivos de la premedicación en los niños son la ansiólisis, sedación, amnesia y facilitación de la inducción anestésica, así como los efectos vagolíticos y antisialogogos(4.8.10)

Con los objetivos anteriormente mencionados se considero que el Midazolam cumple con la mayoría de los objetivos de la medicación preanestésica.

La premedicación sistemática en los niños es controvertida. Aunque en teoría es menos traumatizante desde el punto de vista psicológico una transición suave hacia el período perioperatorio y una inducción tranquila de la anestesia.(8) Eckenhoff comunicó ya desde 1953 los cambios conductuales en pacientes pediátricos sometidos a procedimientos anestésicos especialmente cuando la inducción fue desagradable.(1)

Korsch y Sterwart han revisado exhaustivamente la preparación preoperatorio en el niño. La premedicación excesiva o inadecuada puede relacionarse con un aumento en la morbilidad. Sin embargo la premedicación es administrada de manera selectiva en los niños tomando como parámetros: la edad del paciente, el estado emocional, estado general de salud, y duración planeada de la anestesia.(1.8)

La medicación preanestésica puede administrarse por diferentes vías: oral(33), rectal (18), intranasal(13.14), intramuscular(22), o si se ha colocado una cánula en una vena, por vía intravascular.(15) Siempre que sea posible debe evitarse una inyección debido a que es dolorosa y solo puede aumentar la agitación y la ansiedad del niño. Debemos tomar en cuenta que la vía sublingual ofrece un método simple y conveniente de administración. Se puede lograr concentraciones sanguíneas más altas de la droga que con la absorción intestinal, debido a que la degradación de la droga se retarda al evitar su paso sobre el hígado.(5.6.21.20.24)

La administración sublingual intranasal, u oral de fármacos puede tener mal sabor o ser irritantes, pero en términos generales es menos traumatizante que las agujas o la administración rectal. La absorción es variable en todas las vías excepto la intravenosa. (5.13.18)

En 1988 Wilson utiliza la vía nasal como medicación Preanestésica en preescolares. (13.14) De Jong administró en 1988 Midazolam por vía rectal o intranasal. Henderson aplica sulfentanilo intranasal como premedicación en el mismo año .(24).

Están disponibles diversos tipos de fármacos para la medicación preanestésica, los cuales a menudo se administran por vía intramuscular. El presente estudio trata de la administración de una benzodiazepina (Midazolam) de corta duración, fácil administración por vía nasal o sublingual, en el paciente pediátrico.

Generalidades de las Benzidiazepinas

Antecedentes Historicos.

Las Investigaciones Pioneras de Leo H. Stembach, en las benzodiazepinas, fueron introducidas para estudio y síntesis. En 1957 liberó el primer miembro, el clorodiazepóxido.

Lowel y Randall realizaron los primeros exámenes farmacológicos del clorodiazepóxido. El componente tenía un amplio espectro de propiedades anticonvulsivas, relajante muscular, amnésico, hipnótico, sedante, y ansiolítico. Diversos estudios reportaron un efecto calmante del clorodiazepóxido en la ansiedad y tensión.

Brandt y colaboradores los primeros anesthesiólogos que valoraron clínicamente al clorodiazepóxido como medicación preanestésica. Meanwhile y Stenbach sintetizaron el Diazepan.

1961 Randal y Cols. Realiza estudios farmacológicos y químicos del Diazepan. 1964 Ducailler y Cols. y Campan y Espagno. Aplicaron Diazepan como Premedicación Anestésica.

Comprendiblemente, muchas benzodiazepinas han sido sintetizadas, probadas y un gran número han sido descartadas, en la investigación interminable para el encuentro de mejores drogas. Algunos de los sobrevivientes tenemos: Nitrazepan, descubrimiento temprano, Flurazepan, ambos bien conocidos como agentes hipnóticos. El potente sedante LORAZEPAN, TRIAZOLAM de corta eliminación, Metabolitos de la Benzodiazepinas DESMETHYLDIAZEPAN Y OXAZEPAN que han sido utilizados clínicamente como drogas activas. En 1971 Vega publica su primer trabajo sobre FLUNITRAZEPAN.

En 1973 Steenbach estudia y hace una relación de estructura actividad de las benzodiazepinas.

1976 Fryer y Welser sintetizan el Midazolam, amnésico, hipnótico sedante y ansiolítico. Droga de especial interés debido a su solubilidad en agua. Conocido inicialmente como Ro 21 3981.

1977 Fraguen, Gahl y Galdwenl comunicaron sus principales experiencias clínicas con el Midazolam.

Reevez, Corsen y Holcomb confirman las experiencias con Midazolam.

1977 Braestrup, Squires identifican los receptores Benzodiazepínicos.

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

1981 Greenblant estudió la concentración plásmatica del Midazolam después de un bolo intravenoso por cromatografía.

1982 H. R. Vinik emplea el Midazolam como medicación anestésica por vía intramuscular.

1982 Melvin comprueba las ventajas del Midazolam sobre otras Benzodiazepinas y descubre que el Midazolam puede disminuir el MAC del Halotane.

1988 NCT Wilson MB. J Leigh MB. D Rosen. U Pandit. utilizan el Midazolam como premedicación en preescolares por vía intranasal.

1989 Walbergh E. J., Wills R. J., Revisa la farmacocinética del Midazolam intravenosa y nasal en niños.

1990 R. Slover, utiliza Midazolam intranasal en niños.

1990 Walbergh E. J., determina la concentración plasmática del Midazolam administrada intranasalmente.

1990 C. Saint Maurice, usó Midazolam en procedimientos, diagnósticos y cirugías de corta duración en niños, vía nasal y ketamina vía,rectal.

1991 Ayala Sandoval, aplicó Midazolam por vía nasal en pacientes preescolares y escolares.

1991 P. Santos y Cols, comparó la premedicación con Midazolam por vía Intramuscular e intranasal en niños.

1992 C. Lara Plascencia y Cols, realizó estudio comparativo de aplicación de Midazolam por vía nasal.

Características Generales.

Las Benzodiazepinas han sido conceptualizadas como TRANQUILIZANTES MENORES. No sólo ellas difieren marcadamente de las drogas antipsicóticas ó TRANQUILIZANTES MAYORES, sino que su uso es menor.

Químicamente las Benzodiazepinas comparten ciertos rasgos:

- 1.- El sistema de anillos.
- 2.- Dos átomos de nitrógeno en algún anillo, usualmente en las posiciones 1 y 4
- 3.- Un grupo fenil en la posición 5
- 4.- Un grupo electronegativo usualmente cloro ocasionalmente bromo ó nitroso, en posición 7.

Farmacológicamente todas las benzodiazepinas exhiben el espectrum de propiedades del Clordiazepóxido, sedantes, ansiolíticos, anticonvulsivantes, amnésico, hipnótico, relajante muscular; ellos difieren de cualquier modo, en su comportamiento farmacocinético y su potencia.

La mayoría de las Benzodiazepinas son metabolizadas por enzimas hepáticas microsomales, primariamente por oxidación (hidroxilación) desmetilación para activar los metabolitos, ó una combinación de los dos procesos. Los metabolitos hidroxilados y algunos de los compuestos de la benzodiazepinas sufren conjugación con el ácido glucoronido y ácido sulfúrico. Estas conjugaciones inactivas son entonces excretadas por los

riñones. Algunos parientes inactivos de las benzodiazepinas, los prodrugs como Clorazepate y Prozepam también son convertidos para activar metabolitos.

El criterio de eliminación vida media ($t_{1/2}$ B) facilita que las benzodiazepinas sean clasificadas como drogas de corta acción y larga acción. Hay que destacar que un componente de origen con una corta vida media es clasificado como de larga acción, si tiene uno ó más metabolitos activos de larga duración (1.3.5.6.9.1.).

NOMBRE GENÉRICO	T 1/2 Beta HORAS	METABOLITOS ACTIVOS	UNION PROTEINAS %
Midazolam	1.6 - 2.6	NO	96
Triazolam	1.7 - 3.0	NO	90
Oxazepan	3.0 - 21		87
Alprazolam	6 - 20	alfa hydroxialprazolam	80
Lorazepan	3 - 21	NO	97
Tremazepan	10 - 21	NO	97
Clorodiazepoxido	18 - 18	Demoxepan Destilclorodiazepóxido Desmetildiazepan Oxazepan	96
Clonazepan	18 - 50	NO	47
Clorazapate	30 - 200	Desmetildiazepan	97
Desmetildiazepan	30 - 200	NO	97
Diazepan	30 - 60	Desmetildiazepan 3-Hidroxidiazepan Oxazepan	97
Flunitrazepan	203	Desalkyflurazepan	88
Nitrazepan	24 - 31	NO	88-97
Prazepan	30 - 200	Hidroxi-prazepan Desmetildiazepan Oxazepan	90

Mecanismo de Acción.

Las Benzodiazepinas parecen facilitar el efecto Inhibitorio del Ácido Gama Aminobutírico (GABA), en la transmisión neuronal, en los niveles del Sistema nervioso central: espinal, Hipotalámico, Talámico y Límbico (9.25.42).

Las observaciones previas de inhibición de benzodiazepinas de las uniones específicas de estrignina, una glicina antagonista a receptores de glicina, sugirieron una acción glicina-mimética de las drogas, en la sinapsis del tallo cerebral.

Cuando los resultados de los estudios eletrofisiológicos no fueron confirmados, la hipótesis de la glicina fue abandonada (9).

La interacción de las benzodiazepinas GABA es descrito como un complejo de proteínas, el receptor GABA (GABA R Proteín), el receptor Benzodiazepínico (BDZ R Proteín), y los canales de proteína de cloro, respectivamente. Cada una de éstas proteínas en turno, contiene una unión dominante para los agonistas y antagonistas GABA, agonistas antagonistas benzodiazepínicos, y barbitúricos.

El receptor GABA permite abrir el canal Clorhídrico, un proceso que involucra al receptor de la benzodiazepina, como unión protéica pura (ver esquema de acción). (9)

La función y el canal resultante abierto, son incrementados con agonistas benzodiazepínicos (2) y son disueltas las uniones por agonistas inversos (3); los antagonistas competitivos puros no afectan la formación de uniones pero bloquean los efectos de ambos: Agonistas inversos y directos. Las flechas 4 y 5 de la figura indican respectivamente los enlaces de los agonistas benzodiazepínicos y GABA. Los agonistas GABA incrementan la unión de los agonistas benzodiazepínicos. Los procesos de unión de los barbitúricos (1) cerca del canal de cloro (6), y cuando se presenta en concentraciones suficientemente altas, abre el canal directamente (7) y también aumenta el enlace GABA (8).

Los receptores protéicos Benzodiazepínicos han sido visualizados autoradiográficamente mediante la utilización del microscopio electrónico, bajo la influencia de la radiación ultravioleta, en un proceso llamado de Fotoafinidad, los receptores protéicos ligados a las benzodiazepinas, conteniendo un grupo Nitro en posición 7. Cuando está marcado con fotoafinidad con 3 H Flunitrazepan fue combinado con demostración

inmuncitoquímica, enzima GABA sintetasa (GAD Ácido Glutámico Descarboxilasa). Las benzodiazepinas fueron localizadas en los sitios de unión en la sinapsis de GABA ergic (9.25).

Los sitios de unión benzodiazepínicos específicos, han sido demostrados con el uso del receptor bloqueador benzodiazepínico común RO 15 1788, en varias áreas del cerebro de la rata, Aunque éstos sitios no son necesariamente idénticos a las uniones dominantes de los receptores benzodiazepínicos farmacológicamente activos la probabilidad de una similitud es muy cercana en grado mayor o menor. Por consiguiente, la acción de las benzodiazepinas que están activas en vivo, inhiben la unión de 3Hdiazepan a la preparación de la membrana del Sistema Nervioso central. Por el contrario las prodrogas inactivas o no metabolizadas.

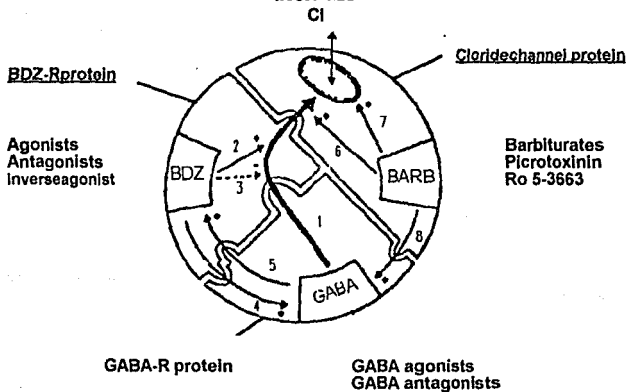
En ocasiones la correlación entre, la potencia en vivo de las benzodiazepinas tranquilizantes, y otras in vitro de la afinidad de los sitios de unión específicos es buena.

Las especulaciones surgidas de la existencia de receptores específicos benzodiazepínicos y barbitúricos podría implicar la existencia de uniones naturales, mediante sedación y otras funciones fisiológicas y útiles.

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

Este complejo de receptor protéico con un peso molecular total de 215,000 incluye tanto al receptor GABA y BZD como al canal del ión cloro. Este receptor está compuesto de las sustancias alfa de 53 kd y dos subunidades beta de 58 kd. Las subunidades alfa contienen los sitios de unión a las benzodiazepinas (3.9.25.42).

MODELO DE ACCIÓN DE LAS BENZODIAZEPINAS
HOJA 223



MIDAZOLAM

Midazolam la benzodiazepina mas novedosa , fue sintetizada en 1975 por Walser.

Propiedades Físicas y Químicas:

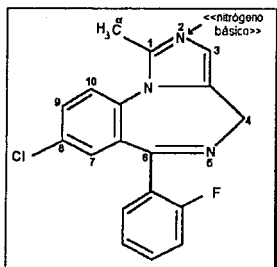
Midazolam 8-Cloro-6 (2- Fluorofenil-1 Metil) H-imidazol (15a) (1,4) benzodiazepina. Posee un anillo Imidazol fusionado el cual la hace diferente de las benzodiazepinas clásicas. Derivado imidazobenzodiazepínico fue inicialmente conocido como Ro - 21,3981.

Hay que destacar que la adhesión del anillo de cinco miembros sin tope del núcleo del midazolam, altera la secuencia numérica. (9.12.40.42).

La presencia del Nitrógeno en posición 2 lo proporciona un carácter básico al anillo, lo que le permite la preparación de soluciones acuosas, y formar sales estables con ácidos. (3.8.28.40.41).

El grupo metilo en posición 1 es el responsable de la corta duración ya que es mas rápidamente oxidado por las enzimas hepáticas.

La importante posición 7 halogenada del sistema normal de benzodiazepina, ahora cambia a la posición 8. Este cambio ocurre con el antagonista benzodiazepínico Ro 15 - 1788.

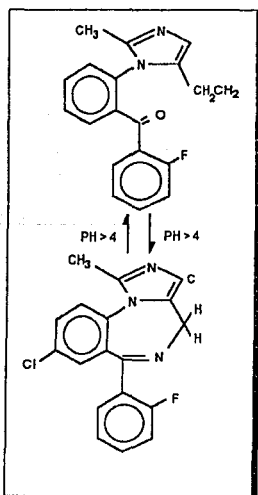


Formula del Midazolam.

Su peso molecular es de 325. Una de las propiedades químicas única del midazolam es su PH dependiente de la solubilidad.

A un PH menor de 4, el Midazolam existe en una configuración de anillo abierto, soluble al agua. En los valores de PH por arriba de 4.0, el anillo se cierra y la droga llega a ser altamente soluble a los lípidos. La droga es formulada en solución acuosa amortiguada a un PH aproximadamente de 3.5. Debido a que su PKa es 6.0, en un PH fisiológico de 7.4, el Midazolam es altamente no ionizado, tanto como altamente soluble a lípidos, y por consiguiente, atraviesa rápidamente la barrera hematoencefalica y otras barreras tisulares sanguíneas. (9.12.28.40.41)

Su alta solubilidad tiene grandes consecuencias clínicas como es que tenga una rápida velocidad de actividad después de su administración .



La dependencia de ph en Midazolam

FARMACOCINETICA

Las propiedades farmacológicas de este compuesto son las que determinan el perfil farmacocinético, del cual se derivan la rapidez de absorción y la duración del efecto clínico.

El Midazolam intranasal a una dosis de 100 mcg/kg logra una concentración promedio plasmática de 72.2 +/- 27.3 ng/ml. El tiempo medio requerido para lograr el tmax fue de 10.2 +/- 2 minutos. Diez minutos después de la administración intranasal de Midazolam, la concentración plasmática fue de 57% de aquella vista intravenosamente después de 10 minutos. (15.20)

Estos resultados, apoyan la impresión clínica de que el Midazolam rápidamente logra concentraciones significativas plasmáticas. El tmax encontrado es una quinta parte del tiempo reportado en niños para la administración oral (53 min.) y de una tercera parte (30 min.) a dos terceras partes (16 min.) para la administración rectal.(18.22.32)

El Midazolam IN logró sus niveles máximos de suero en 11±2 min., con una bioavilidad de 51% del gpo IV. La eliminación de vidas medias(B1/2) de Midazolam IN e IV fueron de 50 y 41 mins. respectivamente. En la población IV de Midazolam, la redistribución de vida media(α 1/2) fue de 9±4 mins , con un volumen de distribución(Vd) de .99±30 L/Kg y una claridad de .796±.189 L/hr/Kg.

Estos resultados confirman la impresión clínica de que el Midazolam IN tiene un rápido inicio y una alta bioavilidad.

Realmente el tmax para Midazolam IN es 45% más rápido que aquél reportado para la administración rectal de Midazolam, y su bioavilidad parece ser mayor. Estos atributos más, su rápida redistribución y eliminación, podrían hacer al Midazolam un método útil para la sedación expedita en niños.

Saint Maurice y col. encontraron que sus concentraciones plasmáticas fueron de 65 ng/ml 30 minutos después de administración rectal.

Con las dosis intranasales de 200 mcg/kg, las concentraciones plasmáticas deberían de ser de 2-3 veces de el umbral de sedación en adultos 40 ng/ml.

Debido a que la mucosa nasal es rícamente perfundida y que la absorción de la mucosa es determinada primariamente por las propiedades físicas y químicas de la droga involucrada, entonces los pequeños cambios en el flujo sanguíneo regional, a través de la mucosa nasal y sublingual. (5.6.14.15)

La absorción de la mucosa oral tiene especial significación para ciertas drogas pese a que la superficie disponible es pequeña. Los fármacos no ionizados y liposolubles se absorben rápidamente. Como el sistema venoso de la boca drena en la vena cava superior, la droga esta también protegida de la rápida inactivación por el hígado. (5.6)

El Midazolam es bien absorbido por el tracto gastrointestinal. Dependiendo de la dosis, el tiempo de impulso inicial de acción despues de que son administrados 10mg, oralmente, fluctó en 10 minutos con suspensión oral, a 28 minutos con una tableta. El Midazolam exhibe un efecto significativo de primer paso: El hígado extrae aproximadamente una tercera parte de una dosis oral antes de que este alcance la circulación general (12.13.14.30)

A diferencia de la mayoría de las benzodiazepinas, la absorción intramuscular es confiable, rápida , completa y predecible, obteniéndose una absorción del 80 al 100% (22)

El Midazolam se metaboliza rápida, virtual y completamente en el hombre a nivel Hepático, y sus metabolitos: 1-hidroximetil-4-hidroximidazolam, 4 hidroxil-midazolam y 1 hidroximetil-midazolam, son inactivos. Los niveles de los metabolitos libres son más bajos que la fracción libre del fármaco, variando entre 40-100%. El principal metabolito en el plasma es el 1-hidroximidazolam (alfa-Hidroximidazolam). (9.30.38.40.41).

Saint-Maurice Refiere que el principal metabolito alfa-hidroximidazolam, es activo, teniendo una vida media corta.

La droga difiere de otras Benzodiazepinas en su yuxtaposición de solubilidad al agua y su rapida eliminación, con una vida media $T_{1/2}$ B, de 1.7 a 2.6 horas. La claridad del Midazolam es correspondientemente pequeña de 6 a 8 ML/Kg/min. (9.12.28)

R. C. Pearson refiere la distribución del Midazolam de 6-15 min. y una vida mediana de eliminación de 1.2-4 horas. El volumen de distribución y la velocidad de eliminación del fármaco de 1.1-1.7L/Kg y 6.4-11.1 ml/Kg/min.

Aproximadamente el 96% de la cantidad total de Midazolam sanguíneo se une presumiblemente a la albumina.

La unión a la albumina afecta la rapidez del impulso inicial y especialmente la intensidad de la depresión del SNC. La hipalbuminemia marcada incrementa ambos parámetros, debido a su mayor libertad de la droga atravesando una mayor cantidad la Barrera Hematoencefálica.

Después de la biotransformación hepática, los metabolitos son conjugados con ácido glucorónico y excretados por la orina. En un 50-70% de las dosis administradas es eliminada por la orina en forma de 1-hidroxiconjugados en las 24 horas posteriores a su administración. Los otros metabolitos representan únicamente un pequeño porcentaje del fármaco eliminado 4%, el 0.5% no se metaboliza. Entre el 2 y 10% son excretados por las heces en los primeros 5 días.

EFFECTOS DEL MIDAZOLAM

Sistema Nervioso Central.

Como con otras Benzodiazepinas el Midazolam produce, dependiente de la dosis, efectos ansiolíticos, sedativos, hipnóticos, amnésicos, relajación muscular y efectos anticonvulsivantes. Todos presumiblemente debidos a la acción inhibitoria del GABA en la transmisión neuronal.

El uso de Midazolam decrementa el flujo sanguíneo cerebral, a dosis de 150 mcg/Kg lo disminuye en un 34% a pesar del aumento del PaCo₂. Disminuye por lo tanto el consumo de oxígeno, tasa metabólica cerebral, y la presión intracraneal.

El Midazolam tiene 5 veces más afinidad para los receptores del SNC que Diazepam. (9.28.40.41.42)

Los cambios electroencefalográficos demuestran una disminución de la actividad alfa y un aumento de la actividad de bajo voltaje especialmente Beta. Antes de 30 segundos se observa actividad rítmica Beta (22Hz) asociada con la desaparición del ritmo alfa (15-30 seg) y seguido de el ritmo Beta (15Hz) (30-60 seg), a la media hora desaparece el ritmo alfa. (34)

En las fases del sueño se ha observado una disminución en la latencia del sueño. Disminución en el número de despertares tras haberse dormido el paciente. Disminución del tiempo transcurrido entre la etapa Cero y la

Etapa Uno. Aumento de tiempo de latencia de la fase REM. Aumento del sueño en la fase REM.

El Midazolam posee la capacidad de producir amnesia anterógrada.

Los estudios realizados por el Dr. Saint-Maurice asociada con Ketamina reportan 90% amnesia anterógrada total y el 10% amnesia parcial. (17)

En estudios realizados por el Dr. Ayala reportaron amnesia anterógrada 24 horas después. Total 21%, parcial 18%, 26% no se pudo valorar y 31% no presentó amnesia. (21)

Sistema Cardiovascular:

La estabilidad cardiovascular esta razonablemente bien mantenida, mediante la administración de Midazolam, sobre un amplio margen de seguridad dosisdependiente. Los ligeros decrementos en la presión del sistema sanguíneo y los modestos incrementos en la frecuencia cardíaca, son considerados clínicamente insignificantes. El Midazolam decrementa la presión de la arteria pulmonar. Existe un decremento en las resistencias vasculares sistémicas, el índice cardíaco y el índice de trabajo cardíaco ventricular izquierdo.

Sin embargo se puede observar un descenso más marcado en la presión sanguínea ya sea en los pacientes estresados o en situaciones donde incrementa la actividad de los barorreceptores debido a que el Midazolam deprime la función barorrefleja. (9.26.8)

Con la administración de Midazolam por vía nasal no se han observado cambios significativos en la frecuencia cardíaca, ni trastornos del ritmo.

Dentro de los tres minutos de administrado el Midazolam, no hubo caída significativa en las presiones sistólica o diastólica, sino hasta los 5 minutos. (17)

En los reportes por el Dr. P. de Santos, encontró un aumento en la frecuencia cardíaca y en la presión sistólica, en el momento de la llegada al quirófano, respecto a los valores basales y de inicio de sedación. La presión arterial diastólica aumentó en forma significativa en el grupo intranasal a la llegada a quirófano respecto al valor de inicio de sedación.

Sistema Respiratorio.

El Midazolam causa una modesta depreciación respiratoria. Aunque la apnea ocurre en algunos pacientes .

La influencia del Midazolam sobre la respiración depende de la dosis usada y de el estado físico del paciente. A medida que se pierde la conciencia, se pierde también la sensibilidad al bióxido de carbono . La curva de respuesta al CO₂ es desplazada hacia la derecha y su pendiente se aplanan, indicando deterioro de la sensibilidad del quimiorreceptor central de CO₂ . La obstrucción de la vía aérea debida a los efectos centrales generales del fármaco, junto con las propiedades relajantes musculares, contribuirán a la hipoventilación. El ritmo de la ventilación es cambiado por el Midazolam a medida que el número y la duración de los episodios de apnea se incrementan, el volumen de flujo disminuye y se acelera a la frecuencia respiratoria. Reduce la respuesta ventilatoria a la hipoxia y al llenado inspiratorio.(40,41)

Saint-Maurice reporto ausencia de apnea en su estudio. La SaO₂ promedio del grupo control fue de 97+/-1-1 y ésta fue significativamente más baja después de la administración del Midazolam 96.1 +/-1.6. (17)

P. de Santos no encontro diferencias significativas en la frecuencia respiratoria. La SpO₂ descendió en el grupo intranasal desde un valor basal de 98.4 +/-0.61 a 97.4+/-0.7 en el inicio de la sedación y a 97.4 +/-0.94% a la llegada a quirófano. (22)

Niall C. T. Wilton reporto que el rango cardiaco y respiratorio se mantuvo estable durante todo el estudio. Un paciente del grupo control con solución salina presentó saturación de Oxígeno de 98% el cual disminuyó a 93% durante el llanto. En los otros la saturación de Oxígeno permaneció mayor al 95% en todos los niños, premedicados con Midazolam. (14)

Sistema Genitourinario.

La tasa de filtración glomerular el flujo sanguíneo renal y la resistencia vascular renal no son significativamente alterados por el Midazolam.(9,12)

Sistema Musculoesquelético.

El Midazolam no afecta ni a la transmisión neuromuscular, ni la acción de agentes bloqueadores mioneuronales.(9)

Posee propiedades relajantes musculares al igual que otras Benzodiazepinas las cuales pueden contribuir con los efectos ventilatorios.

La contribución relativa del diafragma y de la caja torácica o de los componentes intercostales de la respiración se modifica y el Midazolam

incrementa la contribución intercostal y abdominal durante la anestesia epidural o espinal, da como resultado de la distorsión de la pared torácica.(3.41)

Micelánea.

La presión intraocular no se afecta por el Midazolam.El Midazolam es mínimamente irritante a la piel; por consiguiente ésto causa poco o nada de dolor en los sitios de inyección intravenosa o intramuscular, nasal y rectal. La incidencia de complicaciones venosas, tales como flebitis, trombosis o esclerosis es raro; reportan frecuencia de 1-2.5%. (9.21.22.23)

Aplicaciones Clínicas.

Siendo liberado para su uso clínico, el Midazolam gana aceptación general debido a su doble ventaja de solubilidad al agua y corta duración de acción. Es un medicamento con facilidad de administración y farmacológicamente mejor controlado.

Medición Preanestésica.

La premedicación en niños con benzodiazepinas, Midazolam por diferentes vías de administración está tomando gran auge, principalmente la vía intranasal, desde los estudios realizados por el Dr. NCT Wilton y Cols, en 1988. en el cual utilizó Midazolam a dosis de 200 mcg/kg y 300 mcg/kg.

Obteniendo resultados favorables como medicación preanestésica, encontrando que a los 7.5 min. se encontraban sedados. A los 10 min. la separación de los padres la toleraban adecuadamente y a los 15 min. se podía llevar a cabo una inducción adecuada. Demostrando que las dosis utilizadas por vía nasal eran efectivas como ansiolítico en los preescolares. (13.14)

R. Slover y Cols. Utilizaron dosis intranasales de 200 mcg/Kg, 400 mcg/Kg. y 600 mcg/Kg. rectalmente, en infantes de 8 meses a 2 años, reportando efectos similares a los de Wilton. (16)

C. Saint-Maurice y Cols. aplico Midazolam intranasal 200 mcg/Kg y Ketamina 9 mg/Kg rectalmente, en niños de 8 meses a 8 años reportando efectos a los 5 minutos, en un estadio 3 de la clasificación de Wilton.(17)

W. Tolksdorf y Cols. utilizó Midazolam en un estudio comparativo de Midazolam por las vías nasal, rectal y oral, aplicando dosis de 200

mcg/Kg, 500 mcg/Kg. y 400 mcg/Kg. respectivamente, en preescolares, reportó que el Midazolam rectal tiene la acción inicial más rápida, el Midazolam oral es el más aceptado y el Midazolam nasal el menos aceptado. El Midazolam oral produce más efectos colaterales que el Midazolam rectal o nasal especialmente en el período postoperatorio.(18)

H. W. Karl y Cols. Reportó un estudio sobre Midazolam y Sulfentanil como preinducción en pacientes pediátricos, aplicando Midazolam nasal 200mcg/Kg y Sulfentanil 2mcg/Kg. (19)

S. Ayala Sandoval y Cols. Administró Midazolam nasal a dosis de 150 mcg/Kg. en Infantes de 1.6-12 años, encontrando efecto sedante satisfactorio a los 7 minutos.(21)

P. de Santos y Cols. realizó un estudio comparativo con Midazolam por vía nasal e intramuscular con dosis de 200 mcg/Kg, agregando atropina 15mcg/Kg. reportando que el 90% de los pacientes se presentaron tranquilos y somnolientos, en ambos grupos, el 5% del grupo IM y el 10% del Grupo IN no presentaron sedación.(22)

H.C. Lara y Cols. Realizó un estudio comparativo con dosis de Midazolam intranasal de 200mcg/Kg, 250mcg/Kg, y 300 mcg/Kg, en niños de 1 a 5 años, encontrando que a los 5 minutos 85% estaban calmados y a los 15 minutos el 5% solamente estaban agitados, promedio para los tres grupos.(23)

Usos Clínicos:

- 1.- Medicación Preanestésica. (13.14.)
- 2.- Inductor de la Anestesia. (28)
- 3.- Mantenimiento de la anestesia endovenosa total complementada con analgésicos narcóticos. (28.29)
- 4.- Anestesia General Balanceada.
- 5.- Complemento de técnicas regionales. (30)
- 6.- Sedación en procedimientos endoscópicos. (27)
- 7.- Anestesia de corta estancia. (17)
- 8.- Tratamiento de alteraciones del sueño. (12)

Recuperación de la Sedación.

Después de dosis sedantes de Midazolam, el retorno a la función mental completa puede requerir un tiempo considerable. La reaparación de la conciencia es en parte resultado del metabolismo y de la distribución del fármaco desde los compartimientos centrales hacia los periféricos. Las concentraciones de Midazolam que exceden de 50-75 ng/ml, causan somnolencia postquirúrgica, así que los pacientes cuando permanecen sin ser perturbados. Las pruebas psicomotoras y de sustitución de símbolos digitales han mostrado un deterioro de 90% comparados con resultados iniciales de control, 210 minutos después de la terminación de las infusiones. El uso de EEG para medir el efecto del Midazolam sobre el SNC ha demostrado que el tiempo requerido para que este efecto caiga por debajo del 50% del efecto pico, es proporcional a la dosis de Midazolam administrado. (30,34)

Interacciones.

1.- Analgésicos morfínicos. Potencialización de la acción de éstos, incrementa la incidencia y duración de la apnea.

2.- Aminofilina. Puede revertir el efecto sedante por bloqueo adenosino de receptores centrales del GABA.

3.- Cimetidina y ranitidina. Produce un incremento en la biodisponibilidad del Midazolam causando un mayor efecto hipnótico.

4.- Ac. Acetil Salicílico y probenecid. Estos dos fármacos se unen a la albúmina desplazando a otros fármacos, lo cual ocasiona un aumento de la fracción libre (Fármaco activo) del Midazolam, con lo que se encuentra un incremento de la rapidéz de acción del Midazolam.

5.- Halotano. Produce una disminución del M.A.C. en proporción aritmética

Contradicciones.

Únicamente existen dos contraindicaciones claras, Hipersensibilidad a las benzodiazepinas y la miastenia gravis.

Precauciones.

Debe ser administrado con precaución en pacientes que están siendo tratados con fármacos psicotrópicos, anticonvulsinantes, depresores del sistema nervioso central, ya que pueden causar prolongación del tiempo de recuperación, hasta depresión respiratoria con apnea.

Deben regularse las dosis en los pacientes con insuficiencia hepática, renal e hipoalbuminemia.

Material y Metodos:

El presente trabajo se realizó en el Hospital Fernando Quiroz Guitierrez, ISSSTE, en el lapso comprendido de Marzo Septiembre de 1992. En una población pediátrica sometida a cirugía electiva, clasificados con riesgo quirúrgico - anestésico ASA I. Se estudiaron 40 pacientes divididos en dos grupos al azar, con las siguientes características; para el grupo I (SL) el 40% fueron femeninos y el 60% masculinos.

Con edades comprendidas entre 3 y 12 años con una media aritmética de 6.5 años, peso 13 a 32 kg. con una media aritmética de 21.3 kg. (ver graficas 1 y 2).

Para el grupo II (IN) el 35% fueron femeninos, 65% masculinos, con edades comprendidas entre 3 y 11 años, con una media aritmética de 6.5 años peso comprendido entre 13 a 43 kg. con una media aritmética de 21.3 kg.

La dosis aplicada fue de 3.2 a 8 mg. para el grupo I. Para el grupo II la dosis administrada fue 3.2 a 10.7 mg. con una media aritmética para ambos grupos de 5.3 mg. (ver grafica 3).

Los 40 pacientes fueron visitados en su cama hospital antes de la intervención anestésica-quirúrgica realizando valoración preanestésica.

Se explicó de el procedimiento a los familiares y de las finalidades del mismo, así como de los efectos esperados.

Se llevo a cabo una relación medico-paciente lo más adecuada posible, se explicó de la administración del medicamento y de las indicaciones que tendría que llevar a cabo.

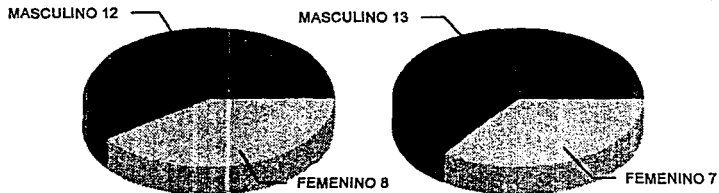
Se excluyeron del estudio aquellos infantes con antecedentes de tratamiento previo, llevado hasta una semana anterior al momento de la intervención, con benzodiazepina, barbitúricos, o medicamentos que interactuaran con el Midazolam, así como aquellos que tuvieran rinitis alérgica, cuadro rinofaríngeo agudo o presentaran hipersensibilidad al medicamento.

Al grupo I se le administró Midazolam 250mcg/Kg por vía sublingual solicitando al infante que abriera la boca y que levantara la lengua, aplicando Midazolam por medio de una jeringa de insulina, y solicitando que cerrara la boca y que no tragara saliva hasta después de 5 minutos.

ADMON DE MIDAZOLAM

DIST. POR SEXO

GRAFICA 1



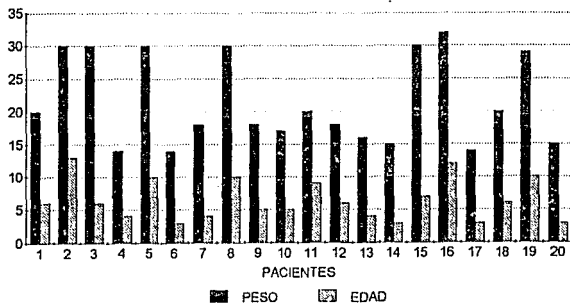
SUBLINGUAL

NASAL

GRAFICA 2

ADMON CON MIDAZOLAM

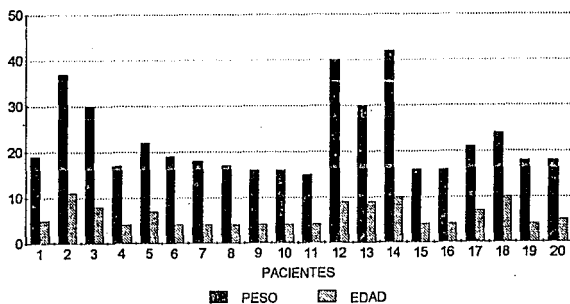
DIST. POR PESO Y EDAD



VIA SUBLINGUAL

ADMON. CON MIDAZOLAM

DIST. POR PESO Y EDAD



VIÁ NASAL

Al grupo II se le administró Midazolam 250mcg/Kg por vía intranasal aplicando la mitad de la dosis en cada fosa nasal por medio de una jeringa de insulina.

A la administración del medicamento se valoró la reacción del paciente y si presentaba irritación local.

Se valoró el grado de ansiedad previo a la administración del Midazolam y posteriormente cada 5 minutos por un lapso de 20 minutos bajo la escala utilizada por el Dr. Wilton.

Evaluación del grado de ansiedad.

- 1.- Agitado, llorando.
- 2.- Alerta, ansioso, pero sin llorar.
- 3.- Calmado, sentado o acostado, pero con los ojos abiertos.
- 4.- Somnoliento, con los ojos cerrados, pero responde a estímulos pequeños.
- 5.- Dormido con los ojos cerrados, sin responder a estímulos pequeños.

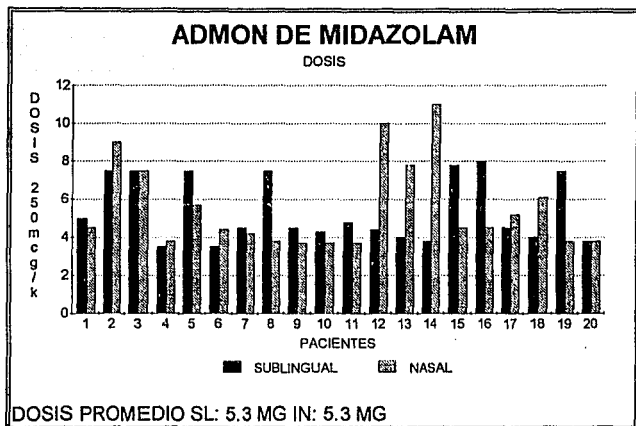
Al ingreso al quirófano se valoró la actitud a la venopuntura con la escala siguiente :

- A.- Llanto y/o Agitación
- B.- Retiro brusco de la mano
- C.- Retiro leve de la mano

Posterior a esto, se calificó la aceptación de la monitorización, (EKG, estetoscopio, baumanómetro, ect.) y reacciones ante la inducción anestésica inhalatoria con halotano bajo mascarilla, con la siguiente escala :

- I.- Sin miedo, cooperador, acepta monitorización y mascarilla.
- II.- Indiferente a la monitorización y mascarilla, coopera con persuasión verbal.
- III.- Temor a la monitorización y mascarilla. No coopera a la persuasión verbal.
- IV.- Pobre efecto, miedoso, combativo, llora vigorosamente.

GRAFICA 3



Resultados.

En el universo de trabajo observamos que el grado de ansiedad previo a la administración de Midazolam en el Grupo I (SL.) el 20% (4) de los pacientes se mostraban agitados, llorando. El 80% (16) se encontraron alertas, ansiosos, pero sin llorar. En comparación con el grupo II (IN.) el 35% (7) estaban agitados, llorando. El 65% (13) se calificaron alertas, ansiosos pero sin llorar.

En los pacientes candidatos a la administración de Midazolam, se aplicó 250mcg/kg por el médico anestesiólogo, asarozamente por vía sublingual o intranasal intercaladamente, evaluando el grado de ansiedad periódicamente cada 5 minutos, hallando las siguientes modificaciones:

En los primeros 5 minutos encontramos que para ambos grupos únicamente el 5% (1) de los pacientes mostraban agitación o llanto. El 95% (19) se clasificaron como alertas, ansiosos pero sin llorar.

Diez minutos posteriores se reportó que el 5% (1) para el Grupo I y el 10% en el grupo II se encontraban alertas ansiosos pero sin llorar. El 95% y 90% respectivamente para los grupos I y II se mostraban calmados, sentados o acostados pero con los ojos abiertos.

Quince minutos después únicamente el 5% del grupo I (SL.) se encontraba alerta, ansioso, pero sin llorar. El 95% (19) del grupo I y el 100% (20) del grupo II se mostraban calmados, sentados o acostados con los ojos abiertos.

A los veinte minutos observamos que para el Grupo I el 95% (19) y para el grupo II 100% (20) de los pacientes se reportaron calmados sentados o acostados con los ojos abiertos. Solamente el 5% (1) del Grupo I se encontró somnoliento, con los ojos cerrados pero respondía a estímulos pequeños. (Ver Tabla 1 y gráfica 4).

GRAFICA 4

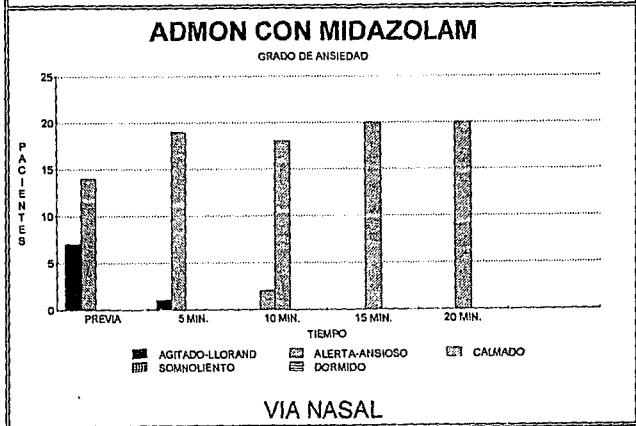
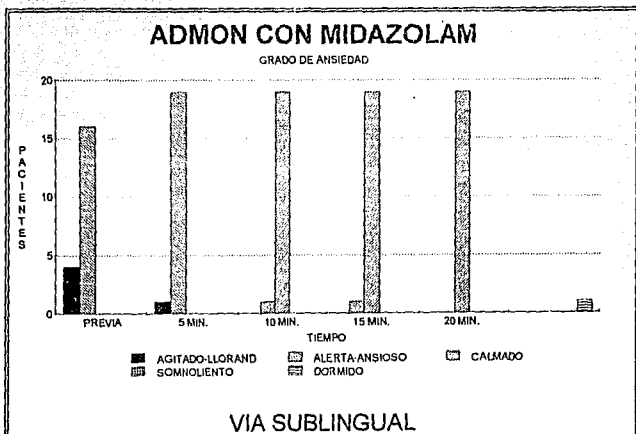


TABLA I.

COMPARACION DEL GRADO DE ANSIEDAD ENTRE EL GRUPO I GRUPO II
(No. de Pacientes)

	Agitación		Alerta		Calmado		Somnoliento		Dormido	
	SL	IN	SL	IN	SL	IN	SL	IN	SL	IN
Previa	4	7	16	13	0	0	0	0	0	0
5 Min.	1	1	19	19	0	0	0	0	0	0
10 Min.	0	0	1	2	19	18	0	0	0	0
15 Min.	0	0	1	0	19	20	0	0	0	0
20 Min.	0	0	0	0	19	20	1	0	0	0

A la administración de la dosis nos encontramos que únicamente el 75%(15)de los pacientes del Grupo II (IN.) presentaron manifestaciones de desagrado que iba desde el estomudo hasta el llanto, el resto de los pacientes de ambos grupos toleraron satisfactoriamente la aplicación del medicamento. Cabe notar que el grupo I 100% no presentó desagrado a la medicación preanestésica. (Ver gráfica 5)

Por último la evaluación a la venopuntura, cooperación a la monitorización, y aceptación de la mascarilla para la inducción anestésica Inhalatoria fue llevada a cabo en quirófano.

La tolerancia a la venopuntura con retiro leve de la mano observada fue de 65% (13) y 50% para el grupo I y II respectivamente.

Se reportó llanto y/o agitación en el 10% (2) de los pacientes en ambos grupos.

El 25%(5) y 40% (8) de los pacientes de los grupos I y II estudiados retiraron bruscamente la mano (Ver gráfica 5).

Las condiciones observadas previas a la inducción anestésica son las siguientes. El 80% (16) y 100% (20) de los pacientes de ambos grupos I y II se mostraron indiferentes a la monitorización y mascarilla cooperando a la persuasión verbal. Únicamente el 20% (4) de los pacientes del grupo I (SL) se hallaron sin miedo, cooperadores aceptando monitorización y mascarilla. Cabe mencionar que no hubo pacientes clasificados con grado III miedo a la mascarilla y monitorización no se calma con persuasión verbal. Ni pacientes que presentaron efecto pobre, miedosos, combativos, vigorosamente. (Ver tabla 2. y Gráfica 7).

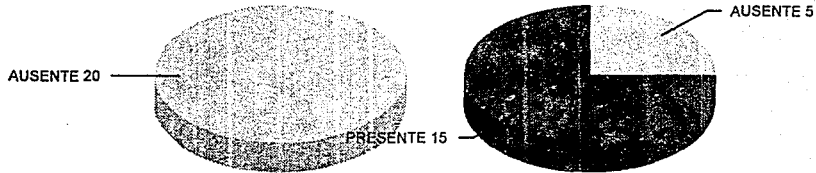
TABLA II
 CONDICIONES PREVIAS A LA INDUCCION
 (No. Pacientes. Porcentajes)

SUBLINGUAL		INTRANASAL
EXCELENTE	4 (20%)	0
BUENO	16 (80%)	20 (100%)
REGULAR	0	0
MALO	0	0

ADMON DE MIDAZOLAM

DIST. POR SEXO

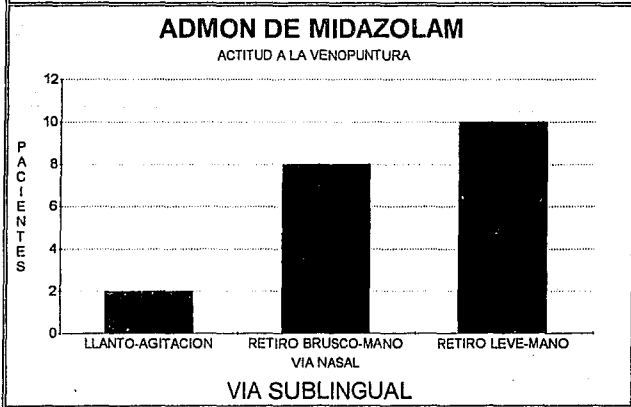
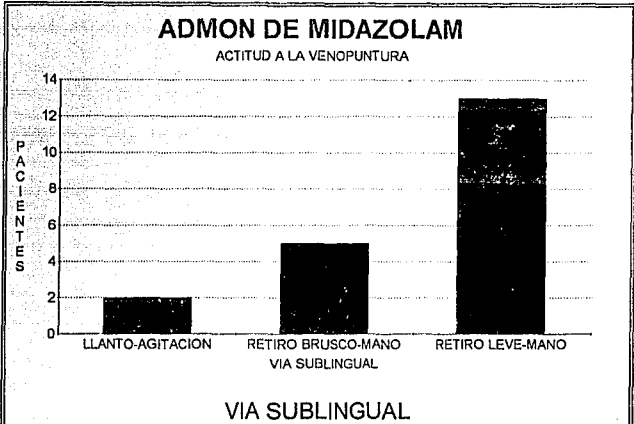
GRAFICA 5



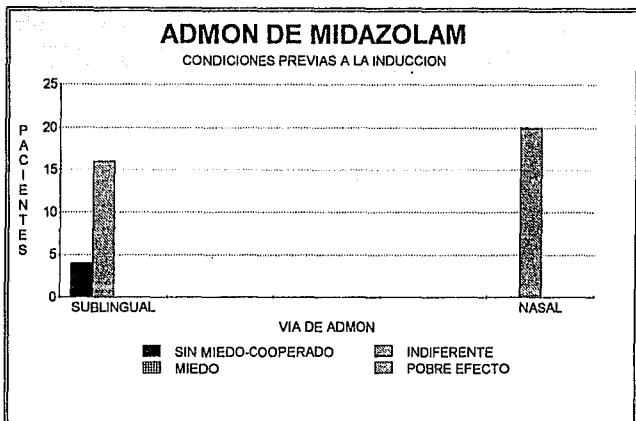
SUBLINGUAL

NASAL

GRAFICA 6



GRAFICA 7



COND. PREVIAS A LA INDUCCION

EXELENTE: I. SIN MIEDO, COOPERADOR ACEPTA LA MONITORIZACION Y MASCARILLA.

BUENO: II. MIEDOSO A LA MONITORIZACION Y MASCARILLA, COOPERA A LA PERSUACION VERBAL.

REGULAR: III. TEMOR A LA MONITORIZACION Y MASCARILLA, NO SE CALMA CON PERSUACION VERBAL.

MALO: IV. POBRE EFECTO, MIEDOSO, COMBATIVO, LLORA VIGOROSAMENTE.

Análisis y Conclusiones.

La medicación preanestésica es ampliamente utilizada en el paciente pediátrico con el fin de aminorar su ansiedad frente al acto anestésico-quirúrgico. Cuando administramos vías parenterales el hecho de la punción, es en sí misma causante de ansiedad.

Cuando se administra Midazolam cumplimos con la finalidad de aminorar la ansiedad.

Tradicionalmente la vía nasal se emplea para obtener efecto a nivel local sin embargo la vía nasal proporciona una vía adecuada para administración de fármacos que tienen efectos sistémicos, volúmenes controlados; pueden ser aplicados dentro de la cavidad nasal ya sea como spray o gotas.

La vía sublingual generalmente se utiliza para la administración de agentes vasodilatadores obteniendo un efecto satisfactorio en un corto tiempo.

En el presente estudio utilizó las vías no invasivas para la aplicación de Midazolam, encontrando que la absorción del medicamento evaluada clínicamente, es adecuada obteniendo un periodo de latencia de 10 minutos en ambos grupos, siendo su efecto ansiolítico paulatino y seguro. El efecto observado en el grado de ansiedad óptimo para la separación de los padres correspondió a los 10 minutos. Estudios revisados reportan un efecto farmacológico a los 7.5 minutos.

El grado de ansiedad se redujo de manera paulatina, pasando de un estado de agitación o ansiedad a un estado de calma y somnolencia en un lapso de 20 minutos en el 95 y 100% de los pacientes de los grupos I y II.

Estudios reportados por los Drs. Wilton, Slover, Saint-Maurice, Ayala, P de Santos y Laray encontraron disminución de la ansiedad en un lapso de 5-15 minutos de administrado el Midazolam por vía intranasal.

Debemos de hacer notar que en ninguno de los estudios reportados los pacientes no se presentaron dormidos sin respuesta a estímulos, únicamente se reportaron somnolientos, y calmados.

Las molestias presentadas a la administración de Midazolam fueron mayores para la vía intranasal, concordando con algunos autores, los cuales reportan un inconveniente para la utilización de tal vía, por la presencia de mal sabor o por ser irritantes sin embargo se considera que es menos traumatizante que las vías intramuscular o rectal.

La vía sublingual fue mejor tolerada por los pacientes no encontrando rechazo en ninguno de éstos.

La actitud encontrada a la venopuntura fue en la mitad o tres cuartas partes de los pacientes estudiados, tolerada en ambos grupos. Cabe mencionar que no se está administrando analgésico alguno, sino únicamente ansiolítico.

La cooperación a la monitorización y a la aceptación a la inducción inhalatoria fué tolerada en ambos grupos de Bueno a a excelente y observamos un acortamiento en el tiempo de exitación de la inducción inhalatoria.

Conclusiones.

1. La administración del Midazolam a dosis de 250mcg/kg como medicación preanestésica, por la vía sublingual e intranasal proporciona un grado de ansiólisis satisfactorio en el paciente pediátrico.

2. La aplicación de Midazolam debe ser de quince minutos antes de pasar a quirófano.

3. No se reportaron casos de depresión respiratoria o apnea secundarias a la aplicación de Midazolam.

4. La vía sublingual nos evita efectos indeseables a la aplicación en comparación a la intranasal.

5. La actitud desagradable a la venopuntura se encuentra disminuida con la aplicación de Midazolam.

6. La aceptación a la monitorización y mascarilla es bueno o excelente.

7. Se deberían de valorar nuevos estudios respecto a la administración de Midazolam por vía sublingual.

BIBLIOGRAFIA.

- 1.- Ronald D. Miller. Anestesia. Ediciones Doyma : España, 1988. Vol. I Pag. 355-356 Vol. III Pag. 753-758. Vol. III Pag. 1627-1661.
- 2.- J. Antonio Aldrete. Texto de Anestesiología. Editorial Salvat. 1986 Vol. I Pag. 480-482. Vol. II
- 3.- Jonh W. Dundee. Anestesia Intravenosa. Salvat. 1982, Pag. 85-86.
- 4.- TCK. Brown. Anestesia Pediátrica. Publicaciones Médicas Espax. 1981. Pags. 121-128.
- 5.- Goodman y Gilman. Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica. Editorial Medica Panamericana.1982.Pags.17-44.
- 6.- Drill. Farmacología Médica. Prensa Medica Mexicana. 1971. Pag. 18-33
- 7.- Jonh E. Morrison. Charles H. Lockhart. Ayuno y Medicaciones Preoperatorios en niños. Clínicas de Anestesiología de Norteamérica. Interamericana: México. 1991 Pag. 783-797.
- 8.- Daran Haber. Valoración Preanestésica del Paciente Pediátrico. Clínicas de Anestesiología de Norteamérica. México. 1990. Pag. 713-738.
- 9.- Guenter Corsen. Intravenous Anesthesia and Analgesia. LEA y FEBIGER : Philadelphia 1988. Pag. 219-255.
- 10.- Ma. I. Bolaños Nava. Manual de Anestesia Pedriática del Dpto. de Anestesia y Terapia Respiratoria del Htal. Infantil de México. S/A Pag. 34-35.
- 11.- Jorge M. Mier. y Cols. Anestesiología y Terapia Respiratoria Pediátrica. México. Pag. 106-107.
- 12.- Midazolam la nueva benzodiazepina. F. Hoffman. Rocho. Madrid. 1989. Pags. 1-85.

- 13.- NCT. Wilton y Cols. Intranasal Midazolam Premedication in Preschool Children. *Anesth. Analg.* 1988. S260.
- 14.- Niall C. T. Wilton. Preanesthetic Sedation of Preschool Using Intranasal Midazolam. *Anesthesiology*, 69 : Pag. 972-975 1988.
- 15.- E.J. Walbergh. Cols. Pharmacokinetics of Intravenous (IV), and Intranasal. (IN) Midazolam in Children. *Anesthesiology*, V 71 No.3A Sep. 1989. A1065.
- 16.- R. Slover. y Cols. Use of Intranasal Midazolam in Preschool Children. *Anesth Analg.* 1990 10. 377.
- 17.- C. Saint-Maurice. y Cols. Uso de Midazolam en procedimientos diagnósticos y de cirugía de corta duración en niños. *Acta Anaesthesiologica Scandinava* 1990; Supplementum 92: 39-41.
- 18.- W. Tolksdorf. y Cols. Premedication in Pre-school Children With oral, rectal and nasal midazolam. *Anesth. Analg.* 1991; 72 s297.
- 19.- H. W. Karl. y Cols. Nasal midazolam or sufentanil for preinduction of anesthesia in pediatric patients: implications for intraoperative management. *Anesthesiology*, V989 v. 71 A1169.
- 20.- Eric J. Walbergh. y Cols. Plasma Concentrations of Midazolam in children following intranasal administration. *Anesthesiology*, 1991. 74 : 233-235.
- 21.- S. Ayala-Sandoval. y Cols. Medicación Preanestésica con Midazolam por vía Nasal en pacientes preescolares. *Rev. Mex. anest.* 1991: 14 : 63-71

- 22.- P. de Santos. y Cols. Comparación de la premedicación con Midazolam por vía intramuscular o intranasal en niños. Res. Esp. Anesthesiol. Reanim. 1991; 38: 12-15.
- 23.- H. C. Lara. Placencia. y Cols. Midazolam Intranasal como premedicación anestésica en niños. Revista anestesia en México. 1992; V. LV No. 1: 18-24
- 24.- Jane M. Henderson. y Cols. Pre-Induction of anesthesia in pediatric patients with Nasally administered sufentanyl. Anesthesiology. 1988; 68: 671-675.
- 25.- Cames J. Richter. y Cols. Current Theoris about the mechanisms of benzodiazepines and neuroleptic drugs. Anesthesiology. 1981 ; 54 : 66-72
- 26.- J.Marty y A. Nitenbarerg. Uso la Midazolam y Flumazenil en los procedimientos cardiovasculares diagnosticos y terapeuticos. Acta Anesthesiologica scandinava. 1990; 34 : 33-34.
- 27.- R.C. Pearson y Cols. Midazolam y Flumazenil en gastroenterologia Acta Anesthesiologica scandinava. 1990; 34: 21-24.
- 28.- P. Persosson y Cols. Pharmacokinetics of Midazolam in total I.V. Anaesthesia. Br.J. Anaest. 1987; 59: 548-556.
- 29.- J. Castillo y Cols. Dosis Hipnotica de midazolam administrado en perfusion continua. Analisis de los factores predictivos. Rev. Esp. Anesthesiol. reanim. 1991; 38: 8-11.
- 30.- B. Halim. y Cols. Uso de midazolam y flumazonil en anestesia locoregional: un panorama. Acta anaesthesiol Scand. 1990;34: 42-46.
- 31.- L.T.M. Breiimer y Cols. Pharmacokinetic-Pharmacodynamic modeling of the effects of midazolam in volunteers. Anesthesiology . 1989. V71 A119.
- 32.- M. Yaster. y Cols. Rectally administered midazolam for preinduction of Anesthesia in Children. Anesthesiology. 1989: V71; A1043.

- 33.- L.H. Feld. y C.Vois. Oral Midazolam: Optimal dose for pediatric premedication. *Anesthesiology*. 1989; V71: A1054.
- 34.- R.A. Veselis. y Cols. Amnesia whit IV midazolam occurs during high beta/delta power ratio in the EEG. *Anesthesiology*: 1989 : A112.
- 35.- MA Ashbur. y Cols. Clinical evaluation of transmucosal fentanyl citrate OTFC, for use a premedication in pediatric outpatientsurgery. *Anesthesiology* : 1989; V71: A1172.
- 36.- S.K. Tasi. y Cols. Intranasal Ketamina Vs. sufentanyl as premedicant in children. *Anesthesiology*. 1989: V71: A1173.
- 37.- HB Gutstein. y Cols. Oral Ketamina Premedication in Children. *Anesthesiology*. 1989; V71: A1176.
- 38.- Greves J.G. y Cols. Midazolam : Pharmacology and uses. *Anesthesiology*. 1985; V62: 310-324.
- 39.- Rita L. y Cols. Intramuscular Midazolam for pediatrics Preanesthetic Sedation: A double-blind controlled study with morphine. *Anesth*. 1985; V63 : 528-531.
- 40.- Lawrence J. Cols. Midazolam, Pharmacology and uses *anesthesiology*. 1985; V62 : 310-324.
- 41.- E. Tamayo y cols. Midazolam, aspectos farmacologicos y clinicos . *Rev. Esp. Anestesiol. Reanim*. 1990; V37: 81-94.
- 42.- Mohler H.P. y Cols. Structure and location of a GABA receptor complex in the central nervous system. *Journal of Receptor Research*. 1987; V7 : 617-628.