

11202



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO  
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES.  
CENTRO MEDICO NACIONAL. SIGLO XXI  
"BERNARDO SEPULVEDA"

52  
2eJ

ANALISIS DEL EFECTO ANSIOLITICO DEL  
MIDAZOLAM POR DOS VIAS DE ADMINISTRACION  
EN EL PACIENTE PEDIATRICO.  
(Vía Oral vs Vía Sublingual)

**T E S I S**  
PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN  
**A N E S T E S I O L O G I A**  
**P R E S E N T A :**  
DR. CLAUDIO GOMEZ RIVAS



MEXICO, D. F.

1994

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

1996

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN



Universidad Nacional  
Autónoma de México



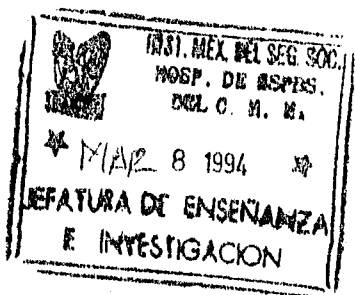
**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

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

Todo el material contenido en esta tesis esta 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.

*Wacher*



**Dr. Niels H. Wacher R.**  
Jefe de Enseñanza e Investigación  
Hospital Especialidades  
Centro Médico Nacional  
Siglo XXI. I.M.S.S.

*C. J. Jiménez*

**Dr. Tomás Déctor Jiménez**  
Jefe del Servicio de Anestesiología  
Hospital Especialidades  
Centro Médico Nacional  
Siglo XXI. I.M.S.S.

*Mario Vidal Pineda Díaz*

**Dr. Mario Vidal Pineda Díaz**  
Jefe de Servicio  
Hospital Pediatría  
Centro Médico Nacional  
Siglo XXI. I.M.S.S.  
Asesor de Tesis



**A Tere mi esposa, por el  
Amor que me brindó  
día con día . . . Gracias .**

**A mis hijos, Edgar y Ricardo  
por la paciencia y fuerza que mostraron  
en los días difíciles.**

**A mis padres por la Ayuda  
y Confianza que siempre demostraron.**

**A mis Hermanos por el cariño  
que nos une.**

**A mis suegros, Juanita, Bertha y  
Guillermo, por el Carño  
y Cooperación ofrecidos.**

**A mi tía Elvira y Abuelo Rafael  
con todo respeto.**

## INDICE

	Página
1.- INTRODUCCION	2
2.- MATERIAL Y METODOS	7
3.- RESULTADOS	8
4.- DISCUSION	10
5.- CONCLUSIONES	12
6.- CUADROS Y FIGURAS	13
7.- BIBLIOGRAFIA	35

**" Análisis del efecto ansiolítico del midazolam por dos vías de administración en el paciente pediátrico."**

**( Vía oral vs. Vía Sublingual )**

- \* Dr. Claudio Gómez Rivas**
- \*\* Dr. Mario Vidal Pineda Díaz**
- \*\*\* Dra. Ma. del Pilar González Guzmán**
- \*\*\*\* Dr. Tomás Déctor Jiménez**

Se estudiaron 60 pacientes programados para cirugía, 30 del sexo masculino y 30 del femenino. Con un peso promedio de 36.28 kilogramos y una edad promedio de 8.6 años, clasificados con A.S.A. I, 34 casos y A.S.A. II, 26 casos. Se administró midazolam 0.5 mg/kg a 30 de ellos por vía oral y 30 por vía sublingual, evaluándose el efecto de ansiolisis, mediante escalas de ansiedad, sedación y prueba de apertura de ojos; así como, el registro de los parámetros fisiológicos de Fc, PAM, Fr y saturación de Oxígeno. Estadísticamente sólo se encuentra significancia, en relación a la evaluación de sedación y prueba de apertura de ojos; no así en el grado de ansiolisis, a pesar de existir un efecto más rápido por la vía sublingual.

No hubo modificaciones significativas de la Fc, PAM Fr y Saturación de Oxígeno.

- \* Médico Residente de Tercer Año de Anestesiología. Hospital Especialidades C.M.N. Siglo XXI. I.M.S.S.**
- \*\* Médico Jefe de Servicio. Hospital Pediatría C.M.N. Siglo XXI.**
- \*\*\* Médico Anestesióloga. Hospital Pediatría. C.M.N. Siglo XXI.**
- \*\*\*\* Jefe de Servicio Anestesiología y Profesor Titular del Curso de Anestesiología. Hospital Especialidades Centro Médico Nacional. Siglo XXI. I.M.S.S.**

## INTRODUCCION

La importancia de la medicación preanestésica es reducir los riesgos adversos psicológicos y fisiológicos que se presentan en los pacientes pediátricos que se someten a procedimientos quirúrgicos 1,2.

Es importante valorar el grado de desarrollo del niño de acuerdo a la siguiente tabla.

### ESTADIO EVOLUTIVOS EN EL DESARROLLO Y CARACTERISTICAS DE CADA ESTADIO.

	Lactante	Niño	Preescolar
<b>Estadios de Desarrollo</b>	Confianza Dependencia de los padres	Dominio del entorno Autonomía Lenguaje	Identificación con los padres "complejo de Edipo"
<b>Estadios de Desarrollo</b>	Escolar		Adolescente
	Identificación con el propio sexo. Autocontrol. Responsabilidad Franqueza		Independencia Imagen Corporal

Y con ello revisar la evolución del desarrollo y las características del estadio del mismo, el tipo de personalidad del paciente, los antecedentes y la actitud de la familia ( de apoyo, obstructiva, ansiosa ). La preparación preoperatoria (mostrando el quirófano y hablando sobre lo que va a ocurrir) puede ser muy útil para disminuir los temores de los niños en edad preescolar y escolar. La situación ideal es aquella en la que la relación establecida entre el anestesiólogo y el niño, debe ser de tal manera que éste se encuentre tranquilo, colaborador y no precisa apenas medicaciones sedantes, con lo cual la recuperación es más rápida. Es del conocimiento que a los niños no les gustan las agujas ni las inyecciones. Las medicaciones orales deben administrarse en forma de pastillas o jarabes, dependiendo de las preparaciones. Si el niño acepta la colocación de una perfusión intravenosa



preoperatoria, se pueden administrar algunos agentes por esta vía a su llegada del quirófano 3.

La medicación preanestésica es usada ampliamente para pacientes pediátricos que requieren anestesia, debe aliviar la ansiedad, reducir el trauma asociado con la separación de los padres y facilitar la inducción de la anestesia sin prolongar el período de recuperación.

La edad obviamente es el más importante de los factores que afectan la respuesta psicológica de los niños, ante los procedimientos de atención médica, hospitalización y cirugía.

En los recién nacidos y los lactantes menores de seis meses de edad, no aparecen los trastornos debidos a la separación de la madre sustituta; una separación prolongada de la madre y del niño quizá, tenga un efecto de deterioro en el lazo materno y esto posteriormente lleve a problemas de interrelación entre el niño y la madre. Por lo anterior se considera que en caso de requerir una cirugía mayor, la realización de ésta debería hacerse en los primeros meses de vida.

Los lactantes mayores de seis meses de edad tienen usualmente trastornos con la separación de su madre. A esta edad los niños reconocen a las enfermeras y a sus padres, así también reconocen la situación de amenaza (ejemplo: lugar, mesa de operaciones).

En el período de seis meses a cuatro-cinco años de edad es realmente el tiempo durante el cual la hospitalización es seguida de los más severos trastornos emocionales. Esto es evidenciado por varios grados de regresión usualmente incluye grandes incrementos de miedo a la separación (se observa que los niños se "pegan" a la mamá), sueño ligero y posiblemente pesadillas; puede presentarse un nuevo miedo a los doctores y dentistas así como algunas veces regresión en el entrenamiento para el uso del baño.

De los cuatro a los seis años, puede existir mayor independencia y aceptarse un período de separación del hogar más fácilmente, aunque esto puede presentar en forma silenciosa una ansiedad mayor. En esta edad, casi siempre, los niños inician con un incremento en lo concerniente acerca de la integridad de su cuerpo y requieren explicaciones acerca de la cirugía; también los niños en este grupo de edad quizá tienen una concepción errónea del grado de "mutilación" ocasionada por un procedimiento quirúrgico.

Después de los seis años de edad, los niños inician el ingreso al colegio, por lo que el problema de separación del hogar y a su familia disminuye. Los niños forman nuevos amigos en la escuela y quizá algunos hayan quedado huérfanos en el hospital. Aunque ellos en algunas ocasiones estén asustados al proyecto de la cirugía, pueden funcionar

independientemente de los padres, con un grado mucho más accesible a la explicación y razonamiento.

En los niños que crecen hacia la adolescencia, nuevos problemas emergen. Ellos, quizá se preocupen con varios cambios acerca de la enfermedad y de su tratamiento, así como la preocupación por el maltrato de su cara. Igualmente, tienen miedo al proceso de la narcosis y se preocupan acerca de perder el control durante la anestesia. Existe temor a la sala de operaciones, así como el que pudieran despertarse durante la cirugía o que pudieran morir durante la anestesia 4-9.

Los factores socio-fisiológicos que justifican mantener la tranquilidad con el uso de drogas, para reducir la ansiedad, no solamente es prioritaria de la anestesia sino también de la cirugía, desde el momento de iniciar el procedimiento de monitorización invasiva como no invasiva; particularmente en niños, empleando el uso de premedicación. En adición, el enlace entre un nervio central "centro de ansiedad" y la respuesta bioquímica al stress debe ser bloqueada para un eficiente ansiolisis 10.

La conducta temerosa y la asociación de la falta de cooperación causada por la ansiedad preoperatoria en niños, puede presentarse en los padres, parientes y el equipo médico 11. Por eso, es mejor administrar rutinariamente la sedación preoperatoria y se ha visto que tanto clínica como económicamente es aconsejable identificar y seleccionar a los niños que tienen un riesgo de reacción aguda de ansiedad y en quiénes es necesaria la sedación preoperatoria.

Esta medicación preanestésica básicamente alivia la ansiedad y facilita la inducción anestésica. El empleo de drogas como hidrato de cloral, diazepam, alprazolam han demostrado efectos indeseables en los pacientes pediátricos, tanto en su sabor desagradable como en su prolongado tiempo de eliminación. 14,15, con recuperaciones prolongadas, que hicieron en un tiempo, que éstos fármacos, se suprimieran o disminuyeran su dosificación particularmente en pacientes ambulatorios. Por otra parte han surgido benzodiazepinas de corta acción, como el midazolam con características de corta latencia, duración disminuida, rápida eliminación y con efectos hipnóticos y ansiolíticos potentes, así como de producir amnesia anterógrada, debido a su vida media de eliminación corta. 16 y 17.

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 lo impredecible de su comportamiento. Tiene un peso molecular de 325.77, posee en su fórmula un imidazol fusionado que es diferente a 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 de rápido metabolismo. El pK 6.5 permite la preparación de sales hidrosolubles. La preparación parenteral usada en la práctica clínica es amortiguada a un pH ácido de 3.5, en su preparación se excluyó el propilenglicol, a un pH fisiológico es altamente lipofílico 18.

Después de su administración intravenosa, el midazolam ejerce sus efectos sobre el S.N.C. rápidamente, pero la depresión máxima puede no alcanzarse hasta pasados tres minutos. El midazolam sufre una extensa biotransformación por las enzimas hepáticas a través de su oxidación a metabolitos hidroxilados, especialmente 1-hidroximetil midazolam

(alfa hidroxil midazolam), los cuales son posteriormente conjugados y excretados por la orina en forma de glucurónidos, en un 60-80 % de la dosis administrada.

El metabolito 1- hidroximetil midazolam (alfa hidroxil midazolam) puede contribuir a los efectos sobre el S.N.C. del compuesto original, en particular después de la administración oral de midazolam, la cual implica un extenso metabolismo de "primer" paso.

Los dos metabolitos restantes se forman en medida mucho menor (4- hidroxil midazolam y alfa-4- hidroxil midazolam).

Inyectando rápidamente por vía intravenosa midazolam, la concentración plasmática se reduce al 10-20% del valor inicial en el plazo de un cuarto de hora. En su representación semilogarítmica se obtiene una curva, que consta de tres fases: durante las dos primeras fases  $\beta$  y  $\alpha$  (vida media, cuatro y treinta minutos respectivamente), el descenso de la concentración viene determinado por rápidos procesos de distribución (fases de distribución).

En la fase terminal  $\beta$  intervienen solamente procesos de metabolización. La evolución de la concentración plasmática puede describirse mediante un modelo tricompartmental lineal. En donde la sustancia activa pasa simultáneamente al compartimiento I, al que pertenece el comportamiento de medición (plasma venoso), a dos compartimientos periféricos. La eliminación tiene lugar desde el compartimiento I.

Algunos de sus parámetros farmacocinéticos son: volumen de distribución del compartimiento periférico 2 : 12-16 l; volumen de distribución del comportamiento periférico 3 : 20-25 l; constante de semieliminación ( $t_{1/2\beta}$ ) : 1.5-2.5 hr; tasa de extracción hepática: 30-60%; depuración plasmática: 300-400 ml x min; unión a proteínas: 96% 19.

Existe la necesidad para obtener una medicación preanestésica real segura y efectiva, en niños en quienes se les efectúan procedimientos quirúrgicos electivos y una evaluación de diferentes edades pediátricas, ya que esto desvía a una biodisponibilidad del fármaco. Por otra parte se ha considerado que una dosis promedio de midazolam a 0.5 mg/kg vía oral puede considerarse efectiva 20.

El midazolam se ha usado como medicación preanestésica pediátrica por varias vías y varias dosificaciones. No teniéndose aún una dosificación determinada, por lo que en estudios previos se reportan la administración de midazolam oral de 0.5-0.75 mg/kg como una efectiva medicación, que provee una menor separación traumática de los pacientes pediátricos con sus padres, sin prolonga la recuperación después del procedimiento en un tiempo no mayor de 100 minutos 21,22.

Saarnivara, recomienda una dosis de midazolam oral entre 0.4 - 0.6 mg/kg en los niños, combinado con jugo de fruta 23.

El midazolam se ha establecido como un buen medicamento en la medicación preanestésica y como agente sedativo en niños, mejor que en los adultos. El midazolam como ya se mencionó es oxidado en el hígado con dos metabolitos hidroxilados 24, y solamente la vía oral y rectal son preferidos para los niños. Su biodisponibilidad con diferentes vías de administración es de importancia a considerar. Finalmente, podemos mencionar que es conocida la respuesta autonómica y hormonal después del trauma quirúrgico o emocional al mismo, y se caracteriza por incremento en los niveles de las hormonas del eje hipófisis - adrenal; ésta respuesta endocrina se lleva a cabo con una reducción en el valor del cortisol, el cual es mediado por una disminución en la hormona ACTH.

De igual modo como resultado al incremento de la actividad simpática así como también de las catecolaminas, los efectos de estos cambios inician con la clásica "lucha vs reacción" con estimulación del sistema cardiovascular y la movilización de nutrientes, por ejemplo: glucosa, aminoácidos y grasos libres.

La importancia de las benzodiazepinas agonistas, incluyendo el midazolam, consiste en la reducción de la respuesta autonómica del stress fisiológico como del psicológico, ante un evento quirúrgico 25.

Ante la problemática de evaluación de vías de administración y de niveles de dosificación de midazolam, el objetivo de este estudio es evaluar una dosificación de 0.5 mg/kg de peso por dos vías diferentes, oral y sublingual, para determinar en tiempo, el grado de ansiólisis y de otros parámetros conductuales, en pacientes pediátricos, ya que como se mencionó anteriormente, aún existen controversias sobre que ruta se debe elegir para administrar fármacos en la medicación preanestésica pediátrica.

## MATERIAL Y METODOS

De la población que se atiende quirúrgicamente en el Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI, se tomó una muestra al azar de 60 niños, correspondiendo a una edad entre los seis y doce años, sin distinción de peso corporal y sexo, clasificándose en dos grupos de treinta cada uno. Se consideró un riesgo anestésico quirúrgico I-II según la Sociedad Americana de Anestesiología ASA. A todos los padres se les explicó el procedimiento y se les solicitó su autorización por escrito; así como también al Comité Ético de esta Unidad.

A todos los niños se les efectuó una evaluación preanestésica un día antes de la operación para la determinación del estado físico, se eliminaron del estudio aquellos pacientes con alteraciones en el S.N.C., historia de alergia, hipersensibilidad; se les indicó como medicación preanestésica midazolam 0.5 mg/kg de peso, formándose los dos grupos ya mencionados de treinta cada uno: grupo I midazolam sublingual (solución en 5 ml de jugo de manzana); grupo II midazolam oral en tabletas de 7.5 mg.

Además, en la sala de preoperatorio se les tomó su signología basal: frecuencia cardíaca con estetoscopio precordial, presión arterial con baumanómetro, oximetría con pulso oxímetro.

De igual forma se valoró el estado de ansiedad, de acuerdo a la siguiente escala: 1) agitado, 2) alerta, 3) calmado, 4) adormecido y 5) dormido, cada cinco minutos hasta el momento de ingresar el paciente al quirófano, en un tiempo promedio de 45 minutos.

La valoración del estado de sedación, se realizó de la forma siguiente, tomando en consideración la escala de Lawrence H. Feld; 1) miedoso, 2) sereno, 3) bueno y 4) excelente. Y, finalmente la evaluación de apertura de los ojos: 1) ninguna, 2) al dolor, 3) al llamar, y 4) espontánea.

De ésta manera, se realizó una evaluación global de las condiciones al llegar al quirófano.

Las variables fueron calificadas tomando en cuenta, el puntaje de las escalas, promedios aritméticos y desviaciones standart; para fidedignidad de los resultados en forma comparativa, se realizaron pruebas estadísticas como  $X^2$  y de t de Student, con una probabilidad de p menor de 0.5.

## RESULTADOS

El universo de trabajo estuvo contituido por un total de 60 pacientes pediátricos, los cuáles se distribuyeron en dos grupos de 30 cada uno, de los cuales 50% correspondió a cada sexo.

En el grupo 1, el promedio aritmético del peso corporal fue de  $34.53 \pm 13.08$  kg; el promedio aritmético relacionado a la edad de  $8.7 \pm 2.02$  años; para el estado físico, 18 correspondieron al I y 12 al II según la AŞA. En cuanto al grupo II, el promedio aritmético del peso corporal fue de  $38.03 \pm 11.76$  kg; el promedio aritmético relacionado a la edad fue de  $8.53 \pm 1.19$  años; para el estado físico, 16 correspondieron al I y 14 al II según la ASA. Cuadro I. Desde el punto de vista comparativo no hubo diferencias significativas en cuanto al sexo, edad, peso y estado físico.

En el análisis comparativo sobre el estado de ansiedad, observamos que cuando se administró midazolam por vía sublingual, se logra una disminución en los primeros minutos del estudio en forma progresiva, abatiéndose a los 35 minutos, mientras que cuando se administró el midazolam por vía oral ésta fue controlándose muy lentamente de acuerdo a la escala de valores, sin embargo finalmente se obtuvo, hasta los 45 minutos; no obstante de las diferencias al ser evaluado por prueba  $X^2$  no se tuvo significancia estadística. Cuadro II, Figura I.

En lo referente a la evolución de la sedación en tiempo por las dos vías, observamos que a la administración por vía sublingual, se logró una sedación rápida y progresiva, iniciándose a partir de los 10 hasta los 35 minutos, mientras que por la vía oral el estado de alerta se mantuvo estática hasta los 45 minutos, manifestándose muy lenta la sedación y aún hasta los 45 minutos no se logró el objetivo adecuado. Al evaluar estadísticamente los dos grupos en forma comparativa, por  $X^2$ , observamos resultados significativos para el grupo al que se le administró midazolam por vía sublingual. Cuadro III, figura 2.

En el análisis comparativo sobre la prueba de apertura de los ojos, observamos que al administrar midazolam por vía sublingual, la presencia del efecto de ansiolisis inicia de los 15 hasta los 45 minutos, situación que no se observa al administrar midazolam por vía oral, en dónde la manifestación en la reducción de la ansiedad, se ve reflejada hasta los 35 minutos. Corroborándose, dicho evento al aplicar la prueba estadística  $X^2$ , existiendo significativamente estadística con p menor 0.05 Cuadro IV, figura 3.

En relación a la presión arterial media, el grupo en que se administró midazolam por vía oral en el período basal, tuvo un registro de  $90.00 \pm 5.82$ , mientras que a los 45 minutos se registra un descenso de  $74.62 \pm 4.05$ , es decir con un descenso de 15.38 mmHg, por otra parte en el grupo de administración sublingual de una presión basal de  $88.85 \pm 6.90$ , a los 45 minutos hubo un descenso hasta  $69.39 \pm 4.18$ , es decir existió una diferencia hasta de 19.46 mmHg; ambas diferencias al ser comparadas, mediante prueba t de Student,

mostraron significancia estadística con  $p$  menor 0.05. Por otra parte, cuando se compararon los valores de ambas vías de administración por tiempo, no tuvieron significancia estadística. Cuadro V. figura 4.

Cuando se clasificaron los parámetros cardiocirculatorios y respiratorios, encontramos lo siguiente: en la frecuencia cardíaca tanto en un grupo como en el otro, probablemente por el efecto ansiolítico, se observó una disminución de la frecuencia cardíaca en forma progresiva hasta de 10 latidos por minuto, sin embargo cuando se compararon ambos grupos por prueba  $t$  de Student, no se observó significancia estadística, es decir existió estabilidad en este parámetro. Cuadro VI, figura 5.

Los valores de oximetría fueron analizados periódicamente hasta que el niño ingreso a quirófano, no apreciándose diferencias tanto en grupo como en valores comparativos, es decir los valores oximétricos, en ningún momento tuvieron diferencias significativas. Cuadro VII, figura 6. Sin embargo, al analizar las modificaciones en la frecuencia respiratoria, quizá por efecto ansiolítico hubo disminución en las respiraciones en ambos grupos, sin repercusiones significativas. Cuadro VIII. figura 7.

En este trabajo no encontramos efectos indeseables o fenómenos secundarios que mencionar o consecuencias del empleo de midazolam.

## DISCUSION

Desde 1960 Mushin definió los objetivos de la medicación preanestésica: disminuir la ansiedad, los requerimientos anestésicos proporcionar analgesia y reducir la salivación. En la actualidad la disminución de la ansiedad continúa siendo uno de los principales objetivos, lo que se logra con fármacos específicos. (6)

En los niños el temor y la falta de información hace que se incremente la ansiedad y existe la posibilidad de complicaciones postoperatorias que pueden incluir trastornos de la conducta, por lo que el anestesiólogo debe conocer las características del desarrollo psicológico en las diferentes edades pediátricas. (3,4).

En los estudios de Gray se ha involucrado al sistema límbico en los estados de ansiedad, encontrando una sobreactividad en los estados de ansiedad. Con el empleo de las benzodiazepinas se ha logrado disminuir la ansiedad en el paciente quirúrgico. El midazolam se ha empleado con ésta finalidad utilizándose diversas vías para su administración. Los niños claramente prefieren la administración sublingual a la intranasal, casi siempre, la adición de un saborizante dulce, no mejorará la aceptación de la medicación sublingual. La aplicación del medicamento oral, nasal y por mucosa rectal, produce efectos locales y/o sistémicos de diversa variedad: cardioactivo, analgésico y sedativo.

El aporte rico de sangre de la mucosa sublingual, permite una absorción rápida de drogas en forma directa hacia la circulación sistémica. La absorción depende del tiempo que la droga se mantenga sobre la superficie de la mucosa, del pH local (usualmente 6.2 - 7.4), flujo de saliva y características físico/químicas de la droga. El conocer la solubilidad acuosa de midazolam en un pH ácido, permite mantener altas concentraciones de líquido salival (usualmente pH6-7). Trabajos previos, con otras benzodiazepinas, así como la biodisponibilidad de la administración sublingual de midazolam, fue sustancialmente mayor que en la administración en forma orogástrica. Porque solamente 40 - 50% de la dosis orogástrica administrada alcanzó la circulación sistémica, debido a la extensión del primer paso del metabolismo hepático de la droga. Por ello se ha administrado una dosis menor de midazolam por vía sublingual a la recomendada por la administración orogástrica.(21). Los métodos corrientes nos permiten la diferenciación entre la absorción de la droga a través de la mucosa sublingual y la absorción del estómago. (1)

Durante el desarrollo de la anestesiología, se ha dado con la medicación preanestésica mayor importancia al control de los reflejos laríngeos y a la inducción del sueño, que a la reducción de la ansiedad y la respuesta endógena al estrés. La ansiedad es una tensión entre lo que se desea y lo que actualmente se tiene. Es probable que las razones para que la ansiedad aumente, estén en relación al grado de desarrollo cultural. En los pacientes pediátricos se tiene la dificultad en distinguir entre la realidad y la fantasía, lo cuál puede ser un estímulo de desarrollo de frustración y algunas veces de temor.



Existen efectos ventilatorios que debemos mencionar, que han sido reportados en la bibliografía, con el uso de las benzodiazepinas, como es la presencia del aumento de la frecuencia respiratoria y disminución del tamaño del volumen corriente en algunos grados. La fracción abdominal del volumen corriente disminuye similarmente con el empleo de diazepam como midazolam. (.15 mg/kg y .5 mg/kg respectivamente). (10)

En relación a la dosis empleada para obtener una adecuada disminución de la ansiedad, se tiene reportado en la bibliografía los estudios de Feld et al, dónde se menciona en una de sus series, la eficacia de midazolam por vía oral a la dosis de 0.5 mg/kg, produce un incremento en los niveles de sedación y mejora una separación del paciente hacia los padres. (20)

En otra serie de Feld et al, menciona que una dosis de 0.5 - 0.75 mg/kg en combinación con atropina 0.03 mg/kg, incrementa la sedación, disminuye la ansiedad por la separación de los padres y mejora la calidad de la inducción de la anestesia en niños de 1 a 10 años de edad. Sin embargo, en un estudio, del 9 al 17% de los niños quiénes recibieron ésta dosis de midazolam, se mantuvieron miedosos, combativos o con llanto, durante el tiempo de la inducción de la anestesia. Después de la realización del procedimiento quirúrgico electivo (1 a 3 hrs), estos efectos no fueron clínicamente significativos, y la estancia en la sala de recuperación no fue prolongada por la medicación preanestésica. (21).

## CONCLUSIONES

Podemos concluir que el empleo de benzodiazepinas (en nuestro estudio midazolam) con el objetivo de disminuir la presencia de ansiedad perioperatoria en los pacientes pediátricos, que se someterán a un procedimiento quirúrgico electivo, es realmente importante su empleo como medicación preanestésica. Lográndose disminuir el estado de ansiedad con una dosis de 0.5 mg/kg, tanto por vía sublingual como por vía oral. Estadísticamente no resultó ser significativa una vía de administración oral con la otra, como lo menciona Feld (20), pero si se observó una diferencia importante en el tiempo en que aparece reducción del estado de ansiedad, como en la respuesta de los parámetros fisiológicos, siendo la vía de administración sublingual quién resultó ser la de un mayor rápido inicio.

Cuadro I.

CARACTERISTICAS DE LOS PACIENTES.

CARACTERISTICAS	GRUPO I	GRUPO II
PESO (Kg)	34.53 ± 13.08	38.03 ± 11.76
EDAD (Años)	8.7 ± 2.02	8.53 ± 1.97
SEXO		
Femenino	15	15
Masculino	15	15
ASA		
I	18	16
II	12	14

n = 60

Cuadro II.

MODIFICACIONES AL EVALUAR EL ESTADO DE ANSIEDAD.

TIEMPO (Minutos)	VIA ORAL	VIA SUBLINGUAL
0	1.83 ± 0.37	1.63 ± 0.49
5	1.96 ± 0.18	1.93 ± 0.25
10	1.96 ± 0.18	1.96 ± 0.18
15	2.00 ± 0.00	2.00 ± 0.00
20	2.00 ± 0.00	2.26 ± 0.44
25	2.00 ± 0.00	3.00 ± 0.26
30	2.00 ± 0.00	3.90 ± 0.30
35	3.00 ± 0.43	4.00 ± 0.00
40	3.76 ± 0.43	4.00 ± 0.00
45	4.00 ± 0.00	4.00 ± 0.00

n = 60, X<sup>2</sup> = N S

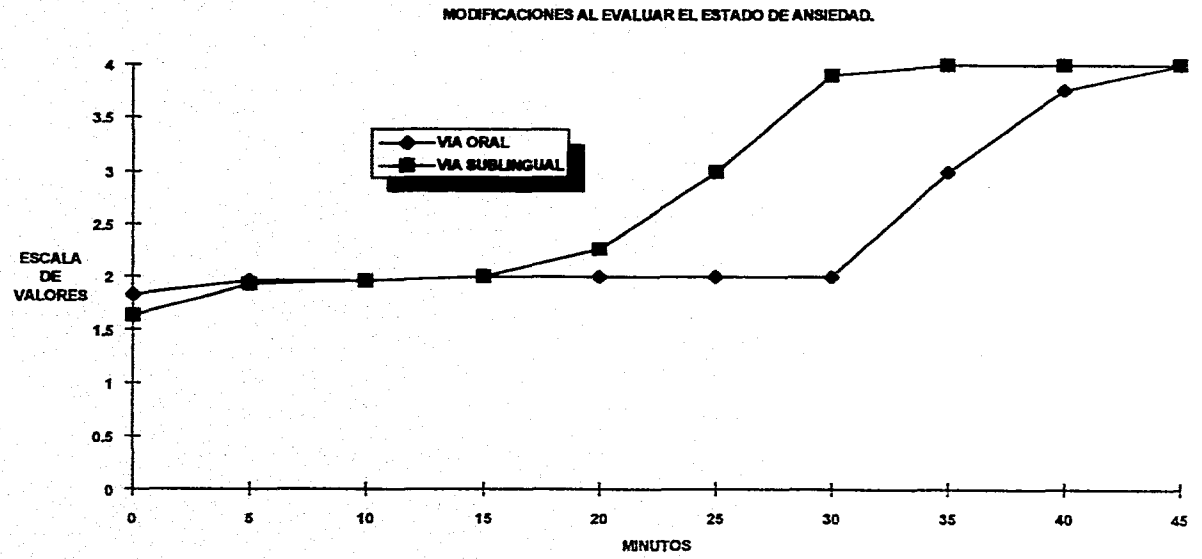


Figura 1       $n = 60, X^2 = N S$

MODIFICACIONES AL EVALUAR EL ESTADO DE ANSIEDAD.

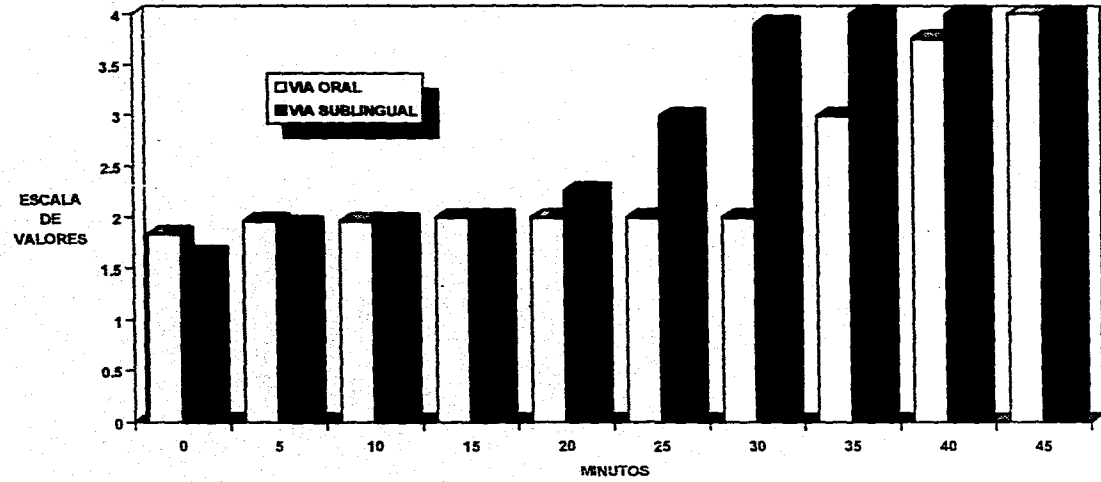


Figura 1 n = 60, X<sup>2</sup> = N S

Cuadro III.

ANALISIS COMPARATIVO DEL ESTADO DE SEDACION POR DOS VIAS DIFERENTES DE ADMINISTRACION DE MIDAZOLAM EN PEDIATRIA.

TIEMPO (Minutos)	VIA ORAL	VIA SUBLINGUAL
0	4.00 ± 0.00	4.00 ± 0.00
5	4.00 ± 0.00	4.00 ± 0.00
10	4.00 ± 0.00	3.93 ± 0.25
15	4.00 ± 0.00	3.23 ± 0.56
20	4.00 ± 0.00	2.60 ± 0.49
25	3.86 ± 0.34	2.03 ± 0.18
30	3.70 ± 0.59	1.70 ± 0.46
35	3.30 ± 0.83	1.10 ± 0.00
40	2.36 ± 0.80	1.00 ± 0.00
45	1.50 ± 0.50	1.00 ± 0.00

n = 60, X<sup>2</sup> = S

ANALISIS COMPARATIVO DEL ESTADO DE SEDACION POR DDS VIAS DIFERENTES DE ADMINISTRACION DE MIDAZOLAM EN PEDIATRIA.

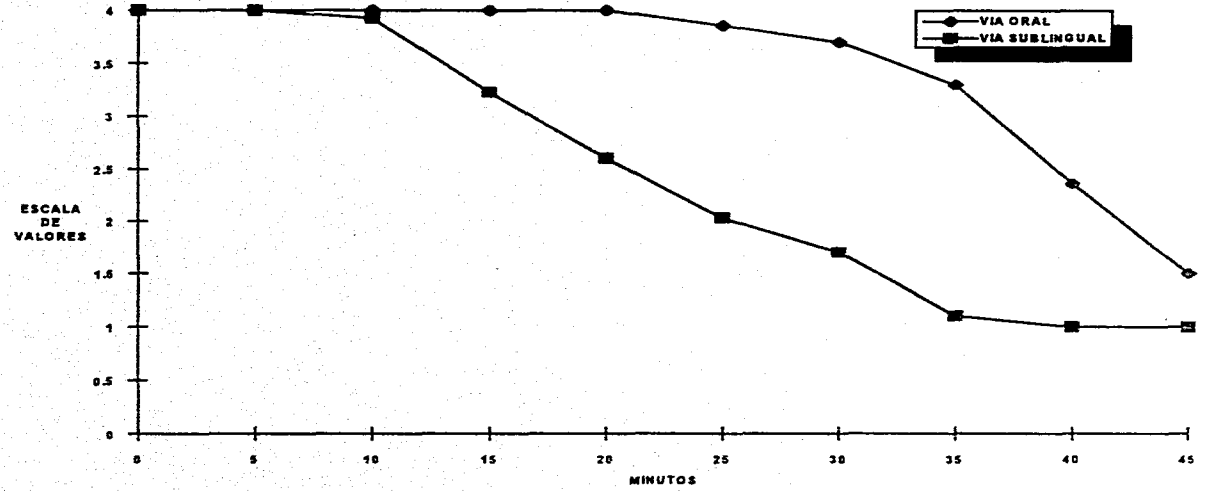


Figura 2.

n = 60, X<sup>2</sup> = S



ANALISIS COMPARATIVO DEL ESTADO DE SEDACION POR DOS VIAS DIFERENTES DE ADMINISTRACION DE MIDAZOLAM EN PEDIATRIA.

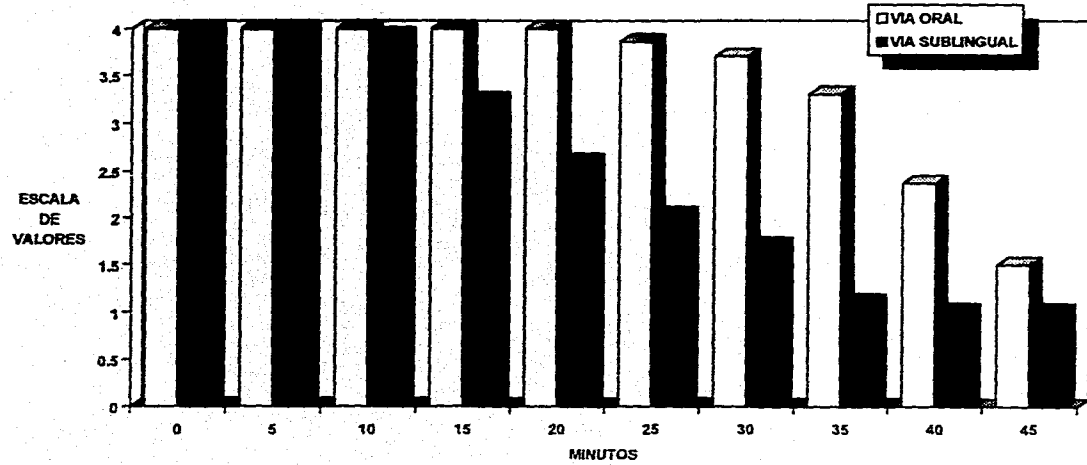


Figura 2.

n = 60,  $X^2 = S$

Cuadro IV.

ANALISIS COMPARATIVO DE LA PRUEBA DE APERTURA DE OJOS.

TIEMPO (Minutos)	VIA ORAL	VIA SUBLINGUAL
0	4.00 ± 0.00	4.00 ± 0.00
5	4.00 ± 0.00	4.00 ± 0.00
10	4.00 ± 0.00	4.00 ± 0.00
15	4.00 ± 0.00	3.86 ± 0.34
20	4.00 ± 0.00	3.46 ± 0.50
25	4.00 ± 0.00	2.96 ± 0.18
30	4.00 ± 0.00	2.63 ± 0.49
35	2.96 ± 0.41	2.30 ± 0.46
40	2.50 ± 0.50	2.10 ± 0.30
45	2.10 ± 0.30	2.00 ± 0.00

n = 60, X<sup>2</sup> = S.

ANALISIS COMPARATIVO DE LA PRUEBA DE APERTURA DE OJOS.

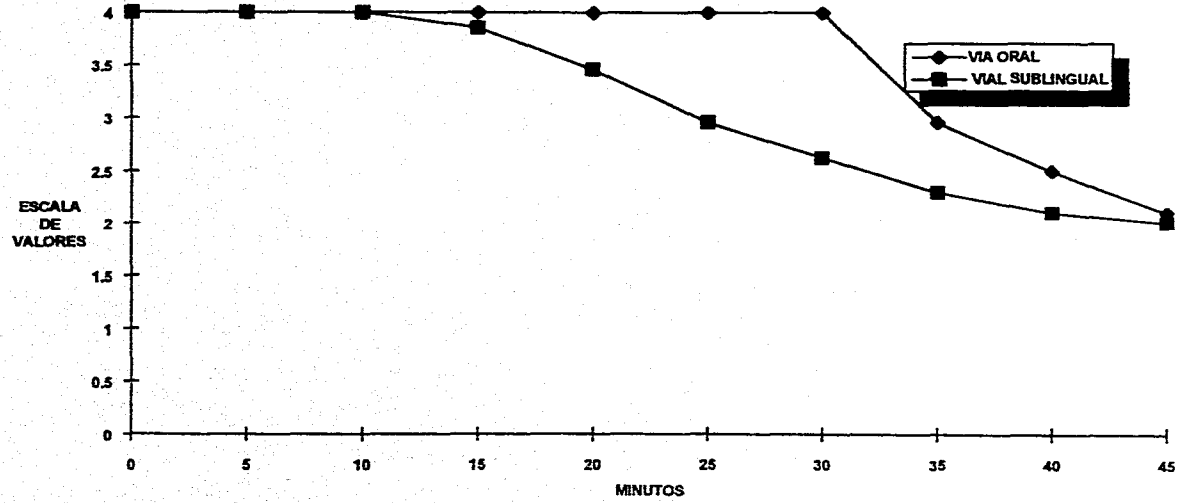


Figura 3.

n = 60, X<sup>2</sup> = S.

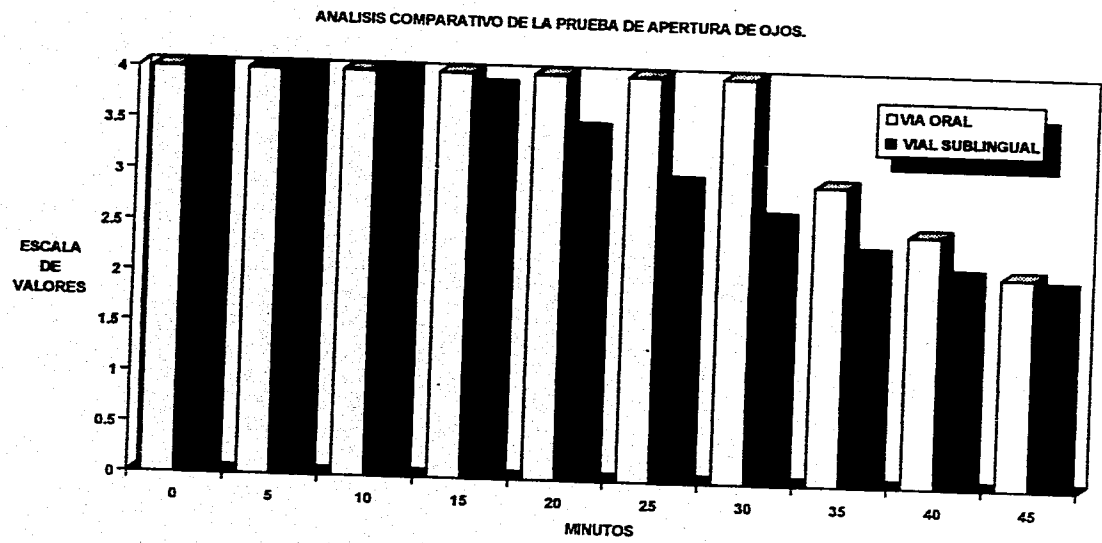


Figura 3.

n = 60,  $\chi^2 = S.$

Cuadro V.

ANALISIS COMPARATIVO DE PRESION ARTERIAL MEDIA.

TIEMPO (Minutos)	VIA ORAL	VIA SUBLINGUAL
0	90.00 ± 5.82	88.85 ± 6.90
5	90.00 ± 5.82	88.85 ± 6.90
10	90.03 ± 5.84	88.22 ± 7.59
15	89.65 ± 6.19	81.30 ± 7.03
20	89.42 ± 6.00	78.68 ± 5.49
25	88.89 ± 6.37	75.39 ± 5.07
30	85.81 ± 6.34	73.50 ± 5.38
35	79.27 ± 5.27	71.55 ± 4.48
40	76.97 ± 4.08	70.39 ± 5.15
45	74.62 ± 4.05	69.39 ± 4.18

n = 60, t Student = N S

ANALISIS COMPARATIVO DE PRESION ARTERIAL MEDIA

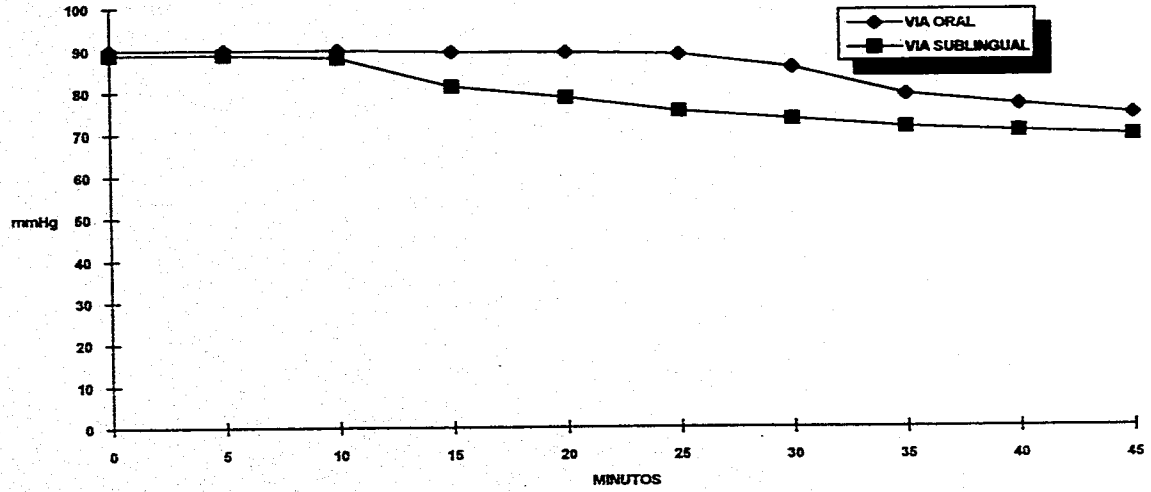


Figura 4 n = 60, t Student = NS.

Cuadro VI.

ANALISIS COMPARATIVO DE FRECUENCIA CARDIACA.

TIEMPO (Minutos)	VIA ORAL	VIA SUBLINGUAL
0	90.03 ± 4.21	97.93 ± 7.87
5	90.03 ± 4.21	98.16 ± 7.76
10	90.10 ± 4.11	97.13 ± 7.39
15	90.06 ± 4.13	93.56 ± 7.07
20	89.86 ± 4.25	92.00 ± 7.13
25	89.36 ± 4.16	90.26 ± 7.05
30	88.86 ± 4.31	88.26 ± 5.53
35	85.33 ± 4.49	87.20 ± 5.41
40	83.43 ± 4.56	86.30 ± 5.24
45	81.80 ± 4.22	85.86 ± 4.63

n = 60, t Student = N S.

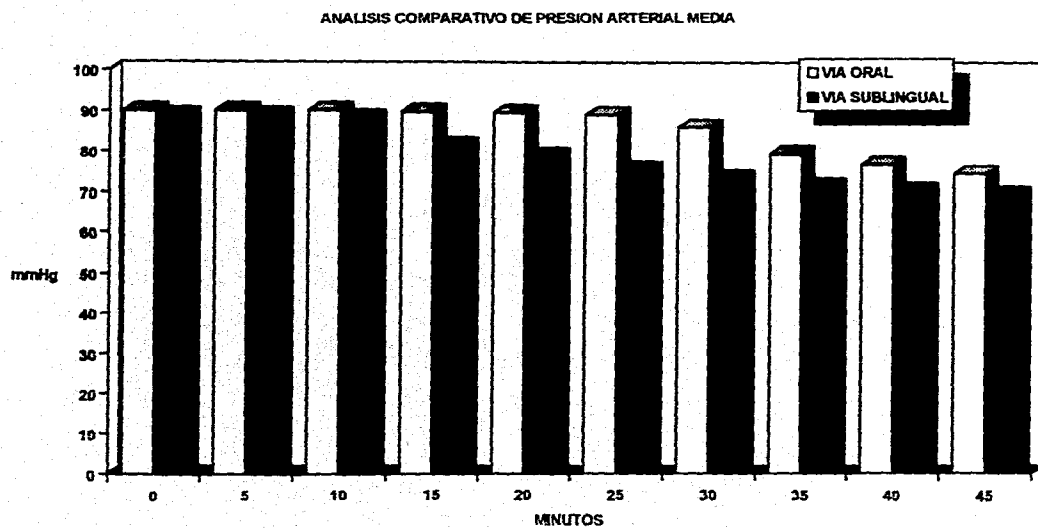


Figura 4    n = 60, t Student = NS.



ANALISIS COMPARATIVO DE FRECUENCIA CARDIACA.

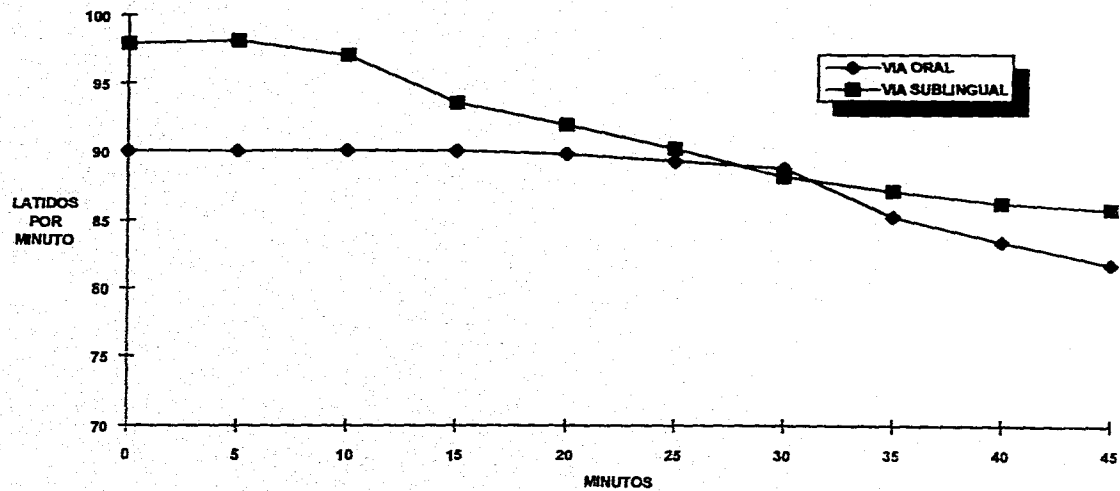


Figura 5. n = 60, t Student = N S.

RECEBIDO EN EL DEPARTAMENTO DE QUIMICA Y FARMACIA  
UNIVERSIDAD NACIONAL DE LA PLATA  
1977 JUN 14 10:00 AM

ANALISIS COMPARATIVO DE FRECUENCIA CARDIACA.

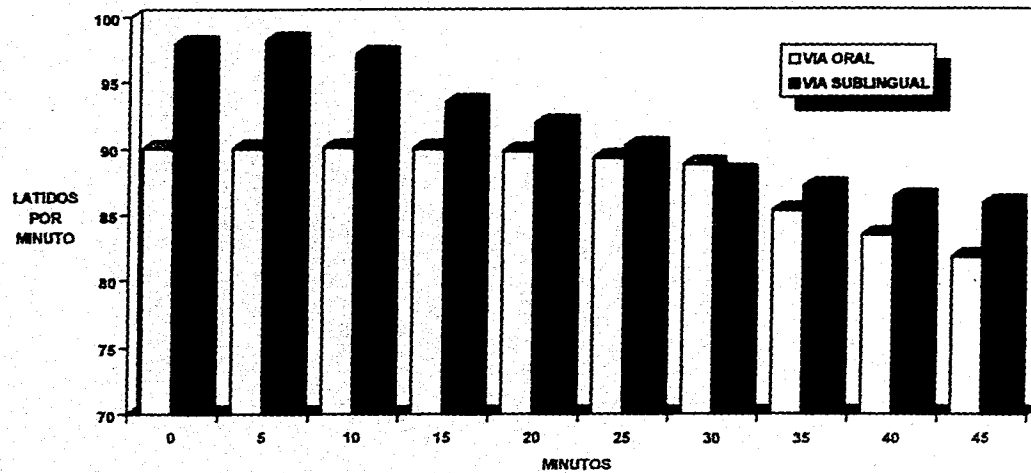


Figura 5.

n = 60, t Student = N S.

Cuadro VII.

ANALISIS COMPARATIVO DE SATURACION DE OXIGENO.

TIEMPO (Minutos)	VIA ORAL	VIA SUBLINGUAL
0	93.93 ± 1.10	94.13 ± 1.19
5	93.93 ± 1.10	94.13 ± 1.19
10	93.93 ± 1.10	94.20 ± 1.56
15	93.86 ± 1.07	93.60 ± 1.22
20	93.63 ± 1.15	92.93 ± 1.33
25	93.53 ± 1.19	92.00 ± 1.28
30	93.23 ± 1.33	91.70 ± 1.17
35	92.13 ± 1.71	91.43 ± 1.40
40	91.53 ± 1.67	91.33 ± 1.51
45	91.30 ± 1.48	91.36 ± 1.44

n = 60, t Student = N S.

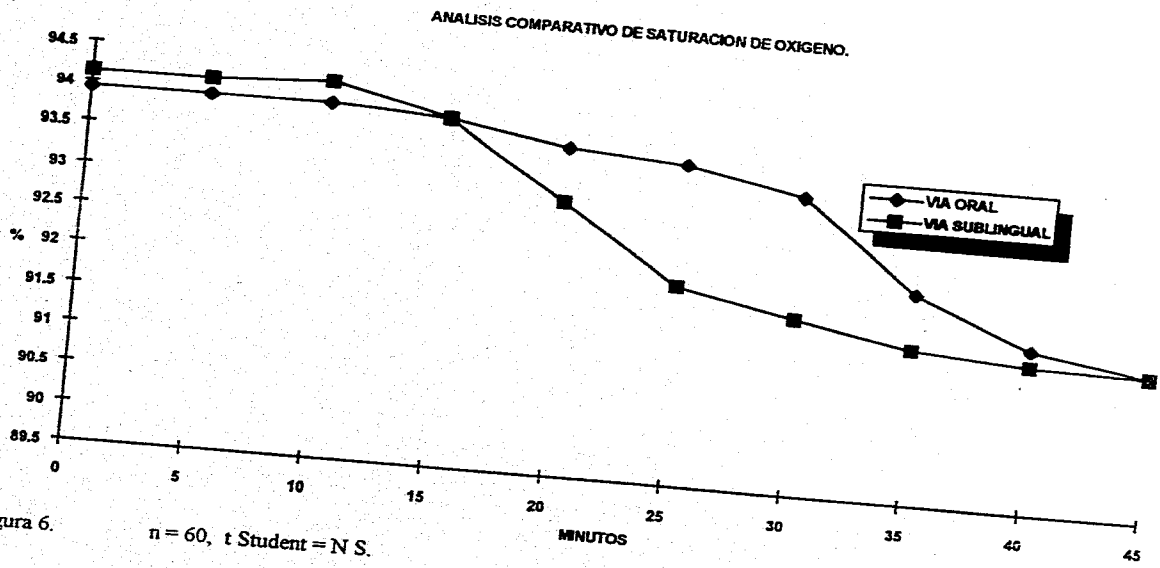


Figura 6. n = 60, t Student = N S.

ANALISIS COMPARATIVO DE SATURACION DE OXIGENO.

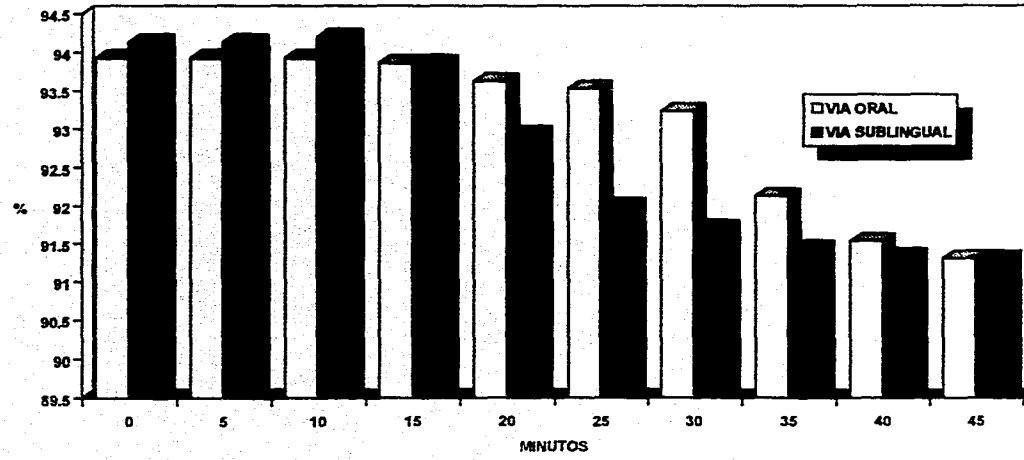


Figura 6.

n = 60, t Student = N S.

Cuadro VIII.

ANALISIS COMPARATIVO DE FRECUENCIA RESPIRATORIA.

TIEMPO (Minutos)	VIA ORAL	VIA SUBLINGUAL
0	18.13 ± 1.65	18.26 ± 1.41
5	18.13 ± 1.65	18.26 ± 1.41
10	18.10 ± 1.64	17.76 ± 1.61
15	18.10 ± 1.64	16.96 ± 1.42
20	18.06 ± 1.63	16.50 ± 1.10
25	18.00 ± 1.61	16.23 ± 1.00
30	17.43 ± 1.63	16.00 ± 0.90
35	16.60 ± 1.75	15.90 ± 0.80
40	16.06 ± 1.48	15.83 ± 0.87
45	15.93 ± 1.31	15.80 ± 0.92

n = 60, t Student = N S.

ANALISIS COMPARATIVO DE FRECUENCIA RESPIRATORIA.

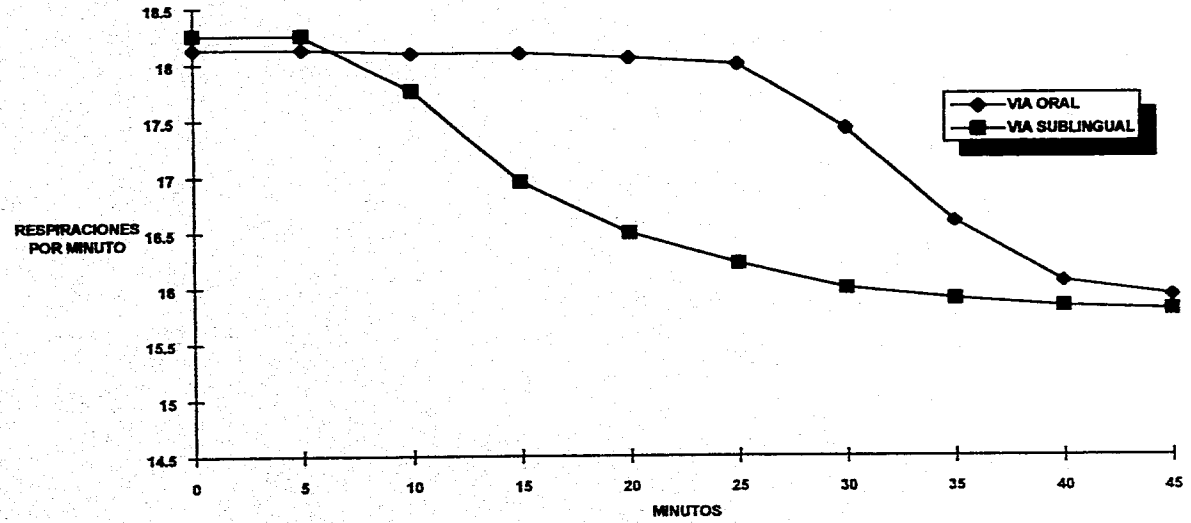


Figura 7.

n = 60, t Student = N S.

ANALISIS COMPARATIVO DE FRECUENCIA RESPIRATORIA.

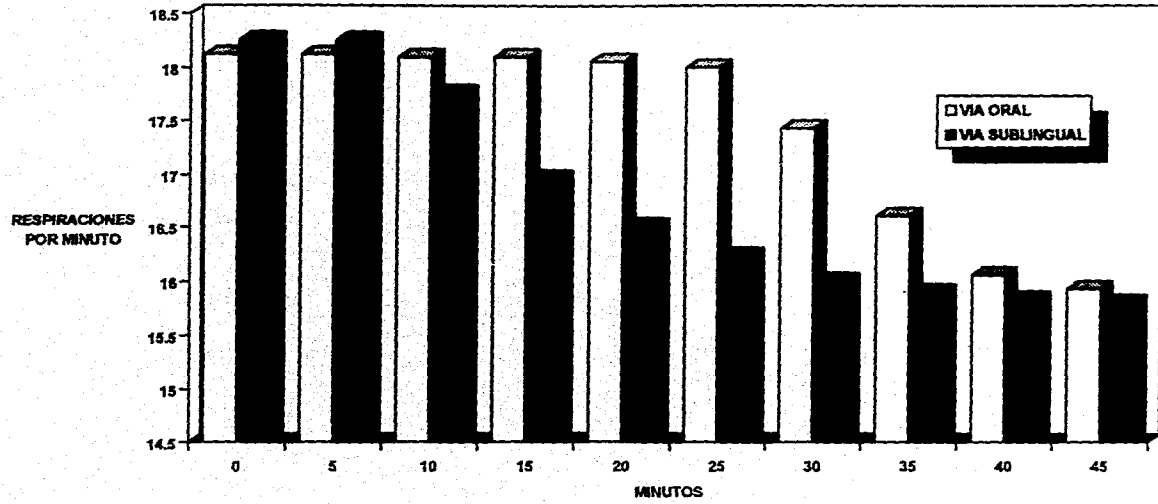


Figura 7.

n = 60, t Student = N S.



## BIBLIOGRAFIA

- 1.- Karl H W, Rosenberger J L, Larach M G, Ruffle J M. Transmucosal administración of midazolam for premedication of pediatric patients. *Anesthesiology* 1993; 78: 885 - 91.
- 2.- Bevan J C, Johnston C, Haig M J, Tousignant G, Lucy S, Kirnon V, Assimes I K, Carranza R: Preoperative parenteral anxiety predicts behavioural and emotional responses to induction of anaesthesia in children. *Can J Anaesth* 1990; 37:177-182.
- 3.- Bready L L, Brian S R, Ediciones Doyma. Decisiones en anestesia. B C Decker, Inc Philadelphia and Toronto, 1988.
- 4.- Steward D J : Psychological preparation and premedication, *Preadic Anesthesia*. Edited by Gregory G A. New York, Churchill Livingstone, 1989, pp. 523-538.
- 5.- Parnis S J, Foate J A, Van Der Walt J H, Short T, Crowe C E. Oral midazolam is an effective premedication for children having day - stay anaesthesia. *Anaesth Intens Care* 1992; 20: 9-14.
- 6.- Van derWalt J H, Premedication in children. *Curr Opin Anesthesiol* 1990; 3: 346-352.
- 7.- Van der Walt J H, Jacob R, Murrel D, Bentley M, Tomkins D P. Oral premedication in children. *Anaesth Intens Care* 1987; 15: 151-157.
- 8.- Ayala S S, González G M, Esper C J. Medicación preanestésica con midazolam por vía nasal en pacientes preescolares y escolares. *Rev Mex Anest.* 1991; 14:63-71.
- 9.- Craig Weldon B, Watcha M F, White P F. Oral midazolam in children: effect of time and adjunctive therapy. *Anesth Analg* 1992;75: 51-5.
- 10.- Lindahl S G E. The use of midazolam in premedication. *Acta Anaesthesiol Scand* 1990;34. supplementum 92: 79-83.
- 11.- Vetter TR. The epidemiology and selective identification of children at risk for preoperative anxiety reactions. *Anesth Analg* 1993; 77: 96 - 9.
- 12.- Tamayo E, Muñoz R, Álvarez J F. Midazolam aspectos farmacológicos y clínicos. *Rev Esp Anesthesiol y Reanim* 1990; 37: 81-94.

- 13.- Vetter T R. A comparison of midazolam, diazepam and placebo as oral anesthetic premedicants in younger children, *J Clin Anesth* 1993; 5: 58 - 61.
- 14.- Anderson B J, Exarchos H, Lee K, Brown T C K. Oral premedication in children: a comparison of chloral hydrate, diazepam, alprazolam, midazolam and placebo for day surgery. *Anaesth Intens Care* 1990; 18: 185-193.
- 15.- Forrest P, Galletly D C, Yee P. Placebo controlled comparison of midazolam, trazolam and diazepam as oral premedicants for outpatient anaesthesia. *Anaesth Intens Care* 1987;15: 296 - 304.
- 16.- Ziegler W H, Schalch E, Leishman B, Eckert M. Comparison of the effects of intravenously administered midazolam, trazolam and their hydroxymetabolites. *Br J Clin Pharmacol.* 1983; 16: 63S - 69S.
- 17.- Crevoisier Ch, Ziegler W H, Exkert M, Heizmann P. Relation ship between plasma concentration and effect of midazolam after oral and intravenous administration. *Br J Clin Pharmacol* 1983; 16: 51S - 61S.
- 18.- Harvey S C. Hypnotics and sedatives. In: Godman L S, Gil man A eds. *The pharmacological basic of therapeutics.* New York: MacMillan, Publishing Co, 1980: 339-349.
- 19.- Amrein R, Hetzel W. Pharmacology of dormicum (midazolam) and anexasat (flumazenil). *Acta Anaesthesiol Scand* 1990; 34, Supplementum 92: 6-15.
- 20.- Feld L H, Urquhart M L, Feaster W W, White P F. Premedication in children: oral versus intramuscular midazolam (abstract). *Anesthesiology* 1988; 69: A 745.
- 21.- Feld L H, Negus JB, White P F: Oral midazolam preanesthetic medication in pediatric outpatients. *Anesthesiology* 1990; 73: 831-834.
- 22.- Feld L H, Negus JB, White P F: Oral midazolam: optimal dose for pediatric premedication. *Anesthesiology* 1989; 71: 3A: A 1054.
- 23.- Saarnivara L, Lindgren L, Klemola U-M Comparison of chloral hydrate and midazolam by mouth as premedicants in children undergoing otolaryngological surgery. *Br J Anesth* 1988; 61: 390-6.
- 24.- Jones R D M , Chan K, Roulson C J, Brown A G., Smith I D, Mya G H. Pharmacokinetics of flumazenil and midazolam. *British Journal of Anaesthesia* 1993; 70: 286-292.
- 25.- Nilsson A. Autonomic and hormonal responses after the use of midazolam and flumazenil. *Acta Anaesthesiol Scand* 1990; 34 Supplementum 92: 51-54.