

11202



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

HOSPITAL GENERAL TACUBA

I.S.S.S.T.E.

39
207

DIFERENTES DOSIS DE MIDAZOLAM POR
VIA NASAL PARA MEDICACION
PREANESTESICA EN NIÑOS

TESIS DE POSTGRADO
QUE PARA OBTENER EL TITULO
EN LA ESPECIALIDAD DE:
ANESTESIOLOGIA

P R E S E N T A :
DRA. LIGIA GUZMAN AVALOS

DIRECTOR DE TESIS:

DR. FRANCISCO G. BUTRON LOPEZ



ISSSTE

MEXICO, D. F.

1994

1996

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



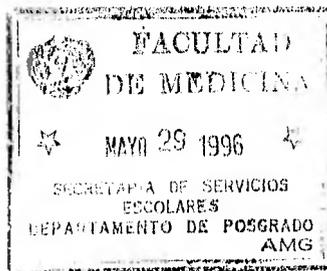
UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

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).

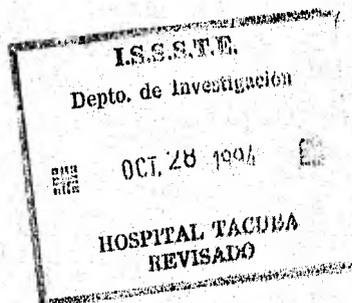
El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Elvia
Dra. Elvia Reyes Sánchez
Jefa del Servicio de Enseñanza e Investigación



Jose Mendoza Feria
Dr. José Mendoza Feria
Jefe del Servicio de Anestesiología
Profesor Titular del Curso de Anestesiología

~~Con profundo agradecimiento al
Dr. Francisco G. Butrón López
Médico Adscrito al Hospital
General Tacuba, I.S.S.S.T.E.
Director de Tesis~~



1. JUSTIFICACION.....	4
2. HIPOTESIS.....	5
3. INTRODUCCION	6
3.1. BENZODIAZEPINAS.....	6
3.1.1. Generalidades:.....	6
3.1.2. Mecanismo de acción de las benzodiazepinas:.....	7
3.1.3. Farmacocinética:.....	9
3.1.4. Efectos adversos:.....	10
3.2. MIDAZOLAM.....	10
3.2.1. Propiedades fisicoquímicas:.....	11
3.2.2. Farmacodinamia:.....	12
3.2.3. Efectos sobre el sistema respiratorio:.....	12
3.2.4. Efectos sobre el sistema nervioso central:.....	13
3.2.5. Efectos sobre la función psicomotora:.....	14
3.2.6. Efectos sobre la memoria:.....	15
3.2.7. Efectos sobre el estrés:.....	15
3.2.8. Efecto cerebral. Protección hipóxica del cerebro:.....	16
3.2.9. Efecto analgésico:.....	16
3.2.10. Farmacocinética:.....	17
3.2.11. Distribución:.....	19
3.2.12. Metabolismo y eliminación:.....	19

3.2.13. Vida media:.....	20
3.2.14. Dosis y vías de administración:	21
4. Material y Métodos:	21
5. Resultados:.....	23
6. Discusión:.....	25
7. Bibliografía.....	27

1. JUSTIFICACION

Dentro del grupo de las benzodiazepinas se encuentra el **midazolam**, el cual posee todas las propiedades de éste tipo de drogas, como son las acciones ansiolíticas, sedantes, hipnógenas, miorrelajantes, amnésicas y anticonvulsivantes.

La base del midazolam es estable en solución acuosa, este hecho hace posible que ésta benzodiazepina en particular pueda ser administrada por vía nasal, ya que su tolerancia local es muy buena y en particular en los pacientes pediátricos es por lo que se emplea con bastante seguridad la medicación preanestésica en niños, y de esta manera disminuir el trauma físico y psicológico de los niños que son intervenidos quirúrgicamente.

2. HIPOTESIS

En la presente investigación queremos saber si la profundidad de la sedación es igual o diferente cuando se emplean dosis de 0.25 mg y 0.30 mg /Kg de peso de midazolam por vía nasal en la medicación preanestésica en niños. Evaluando el grado de sedación y los cambios hemodinámicos medido mediante una escala visual análoga que producen las dos dosis de midazolam mencionadas anteriormente, así como los posibles eventos adversos de dicha técnica.

3. INTRODUCCION

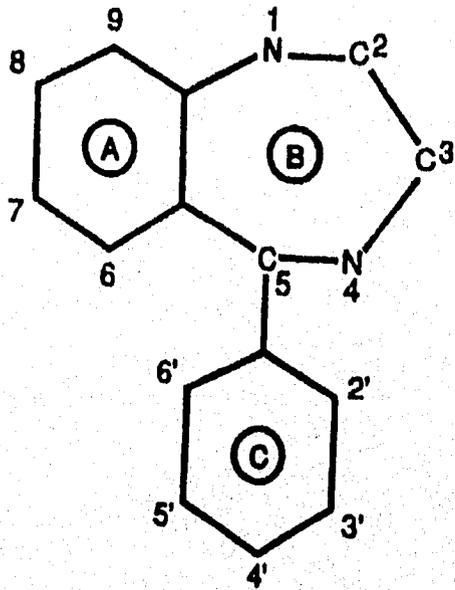
3.1. BENZODIAZEPINAS

3.1.1. Generalidades:

Dentro de los tranquilizantes son los compuestos más modernos y de mayor uso terapéutico, todos son derivados sintéticos, existen muchas semejanzas entre las múltiples benzodiazepinas y se supone que todas ejercen las mismas acciones cualitativas y tienen el mismo mecanismo de acción, aunque existen diferencias cuantitativas en su espectro farmacodinámico.⁽¹⁾

Propiedades físico químicas:

La estructura básica de las benzodiazepinas está formada por un sistema anular heterocíclico (un anillo benzénico y otro heptagonal o epínico) que contiene dos átomos de nitrógeno, todas derivan de dos núcleos químicos comunes 1-4 benzodiazepina y 1-5 benzodiazepina, todas poseen un grupo fenilo en la posición cinco, siendo ésta condición imprescindible para que éstos compuestos desarrollen su actividad farmacológica ^(Figura 1)



En general la introducción de átomos de halógenos en la posición siete, dos y seis aumentan la potencia, mientras que las sustituciones en las posiciones ocho y nueve disminuyen los efectos. Muchas de las benzodiazepinas poseen cloro en la posición siete: midazolam, clordiazepóxido, diazepam, flurazepam, medazepam, oxazepam, lorazepam, clorazepato.⁽²⁾

3.1.2. Mecanismo de acción de las benzodiazepinas:

En 1977 se identificaron receptores específicos para las benzodiazepinas en el tejido cerebral ⁽²⁾ su afinidad fué estereoespecífica y mayor para los isómeros farmacológicamente activos. El mayor número de receptores se halló en la corteza cerebral, seguido por el hipotálamo, el cerebro, el cuerpo estriado y la médula. La distribución de los receptores es paralela a los del GABA.⁽³⁾

El GABA es el principal neurotransmisor central con acción inhibitoria. (4)

El receptor del GABA es una macromolécula que tiene los siguientes componentes; un canal de cloro y cuatro sitios de unión: un sitio de baja afinidad para el GABA, un sitio de unión para las benzodiazepina y otro común para los barbitúricos y la picrotoxina.(3) (fig. 2)

Macromolécula del Receptor GABA

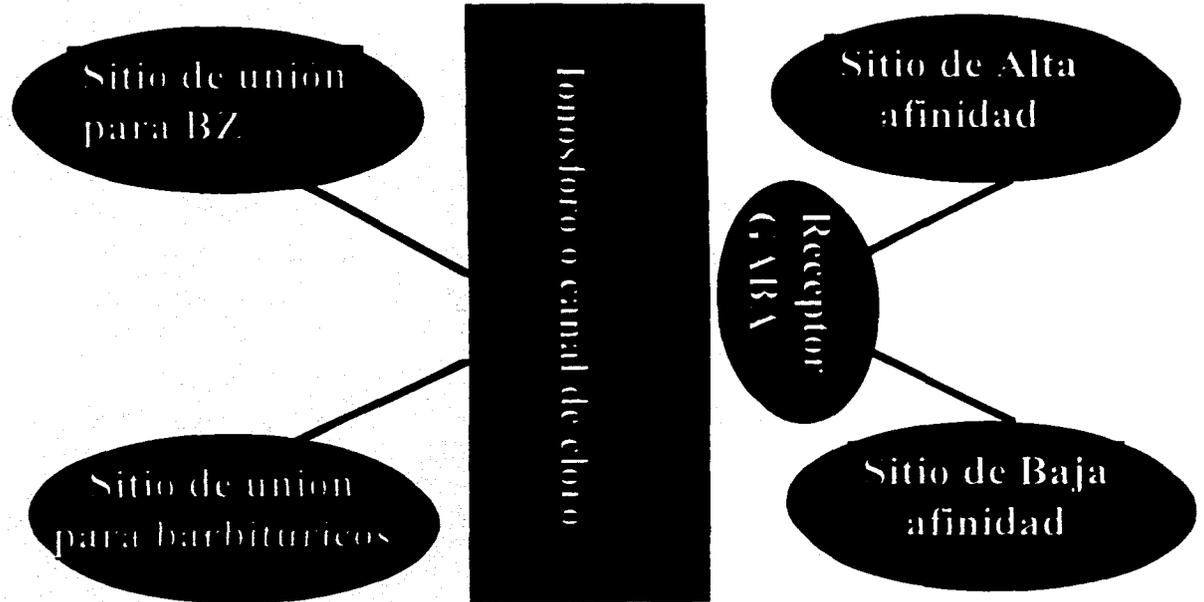


Figura 2

Normalmente existe un tono GABA érgico: Producido por la unión de GABA al sitio de baja afinidad.

Cuando las benzodiazepinas ocupan su sitio de unión, favorecen el acoplamiento del GABA a su sitio de alta afinidad, porque producen el desplazamiento de las proteínas moduladoras (GABA modulinas) que obstruyen la unión GABA sitio de alta afinidad, la afinidad de las benzodiazepinas por su receptor es aumentada de 2-3 veces por el GABA. Una vez unidas a su sitio de acción y el GABA a su sitio de alta afinidad, se produce un cambio iónico en la membrana del canal de cloro que aumenta el ritmo o el grado de apertura, y esto produce una hiperpolarización del tipo inhibitor a nivel de la membrana postsináptica, que es la acción neurofisiológica que caracteriza a los efectos a nivel del sistema nervioso central de las benzodiazepinas o del GABA. (5)

Afectan la actividad en todo el neuroeje, algunas estructuras son afectadas en grado mayor que otras, no son depresoras generales de las neuronas como los barbitúricos, el etanol o los anestésicos generales, carecen de manifestaciones extrapiramidales: (6, 7, 8) Son potentes anticonvulsivantes, no son antieméticos fenotiazinicos (9). Tienen acción miorrelajante en grado variable haciéndolas efectivas en los espasmos musculares. NO tienen acción directa sobre la unión neuromuscular pero potencian los efectos de los relajantes musculares no despolarizantes (10) crean amnesia anterógrada que crea la ilusión de una anestesia

previa (1), las dosis preanestésicas deterioran la memoria reciente e interfieren con la recuperación de la misma, esto se logra solo en concentraciones adecuadas. Previene la difusión subcortical de la actividad epiléptica (1).

3.1.3. Farmacocinética:

Se absorben con facilidad por vía nasal, bucal, rectal y parenteral, la absorción por el tubo digestivo es rápida. Su unión a las proteínas es en grado variable, se distribuyen a todos los órganos. Pasan a la leche materna atraviesan la placenta, llegando al feto, inhibiendo la homeostasis térmica del recién nacido, afectan la función respiratoria y pueden llegar al cerebro y médula fetal.(2)

Se excretan entre el 70 - 90% en la orina y el resto en las heces por la bilis su vida media es variable de acuerdo al compuesto y oscila entre 2 y 78 hrs.

Pueden desarrollar tolerancia

3.1.4. Efectos adversos:

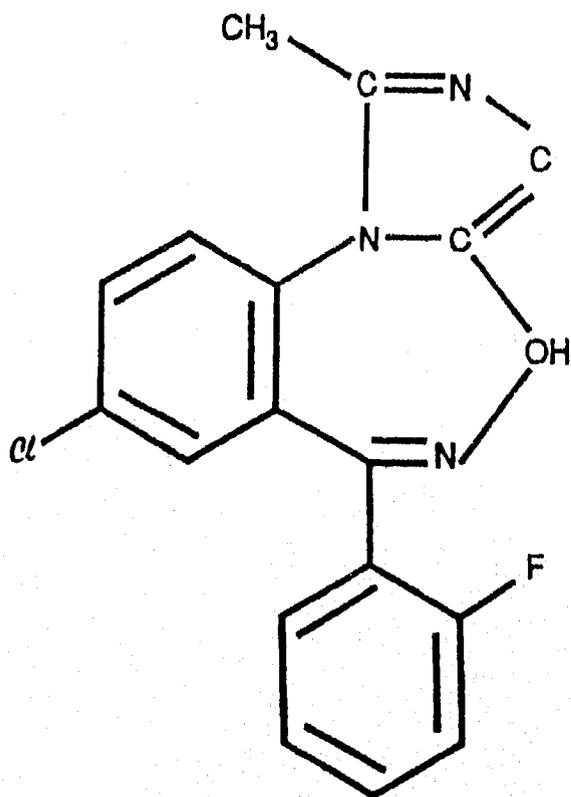
Son capaces de producir trastornos nerviosos, gastrointestinales, alérgicos y hematológicos. Que ceden si se suprime la droga o se disminuye la dosis.

3.2. MIDAZOLAM.

El midazolam es una benzodiazepina sintetizada en 1975 por Fryer y Ewalser y que cumple con todas las propiedades farmacológicas comunes a este grupo de tranquilizantes: ansiolítica, hipnoinductora, psicosedativa, miorelajante y anticonvulsivante.

Además posee características farmacológicas que lo hacen de interés para la aplicación en anestesiología ya que puede ser empleado como:

- a).- Medicación anestésica previa
- b).- Agente inductor del sueño
- c).- Hipnosedante durante las anestias locorreionales
- d).- Sedante en procedimientos diagnósticos molestos pero no dolorosos....



(A)
pH > 4

3.2.2. Farmacodinamia:

Efectos sobre el sistema cardiovascular no produce cambios significativos hemodinámicamente. Dosis de 0.15 mg/ Kg IV. Luego de 15 seg. Producen una disminución del 5% de la presión sistólica y 10% de la diastólica con un incremento de 18% de la frecuencia cardíaca (18)

La respuesta hemodinámica en la inducción es una leve disminución de la tensión arterial, no obstante con la intubación traqueal consecutiva se produce un aumento de la frecuencia cardíaca y de la tensión arterial. (19, 20)

3.2.3. Efectos sobre el sistema respiratorio:

Dosis sedantes de midazolam (0.075 mg/ Kg [IV no afectan la respuesta ventilatoria, CO₂ y en voluntarios sanos no produce depresión o sedación respiratoria importante.

La depresión respiratoria parece ser un efecto sobre el sistema nervioso central (depresión recta sobre el centro respiratorio) ya que la respuesta ventilatoria al CO₂ y la presión de oclusión bucal al CO₂ (18) son deprimidas, tienen poco efecto sobre la mecánica respiratoria en dosis terapéutica (0.1 mg/ kg) por vía I.V. se produce un descenso del volumen corriente compensado con un incremento de la

frecuencia respiratoria, lo que ocasiona variaciones del volumen minuto respiratorio.
(24)

La incidencia de la apnea, cuando se le utiliza como inductor, es mucho más baja que la que ocasiona el tiopental, el porcentual varía según los autores (18) es notorio que guarda relación con la dosis, la vía y la velocidad de inyección especialmente cuando se administra por vía I.V.

Es probable que produzca depresión respiratoria aditiva, cuando se utiliza con hipoanalgésicos u otros depresores del sistema nervioso central, depresión que es revertida por su antagonista el flumazínil. (22)

El tiempo inspiratorio se mantiene constante: En cambio, hay un acortamiento del tiempo espiratorio ni reduce ni la capacidad residual ni el volumen respiratorio.

3.2.4. Efectos sobre el sistema nervioso central:

La mayoría de los sujetos a los cuales se les administró midazolam en dosis de 5 a 10 mg I.V. presentaron hipnosis, aunque algunos presentaron sedación y no perdieron contacto con el medio ambiente, acompañándose de un periodo de amnesia anterógrada independiente de la conservación o pérdida de la consciencia;

confirmando que existen variaciones (8) individuales y factores que influyen como en cualquier otro tipo de medicación. (12)

El midazolam no altera considerablemente la fase de REM. (20= se comunicaron efectos de insomnio de rebote en administraciones crónicas cuando se suprimió bruscamente, observándose a demás, no es el ideal para pacientes que sufren de insomnio crónico o severo debido a su corta duración de acción. (12)

3.2.5. Efectos sobre la función psicomotora:

El mecanismo anticonvulsivante se produce por el incremento del GABA en los circuitos motores del cerebro.

Deteriora el rendimiento motor en animales de experimentación (4) y probablemente tiene un efecto relajante muscular similar al de las otras benzodiazepinas, efecto que es mediado por los receptores de glicina en la médula espinal. (15)

Después de una administración I.V. el tiempo de reacción psicomotora retorna a los valores basales normales dentro de las 3 hrs. De inyección. (7)

3.2.6. Efectos sobre la memoria:

El midazolam produce amnesia anterógrada, siendo su efecto máximo entre los 2 o 5 minutos (8), después de la administración I.V. siguiendo un curso similar al del diazapam, otra benzodiazepina. (20)

Por lo tanto la amnesia anterógrada con midazolam es de inicio rápido y duración breve, lo cual lo torna útil para su utilización como sedante en procedimientos diagnósticos cortos u operativos, el paciente no tiene posteriormente recuerdos sobre estos episodios displacenteros (17), el efecto amnésico es mayor cuando es usado como inductor.

3.2.7. Efectos sobre el estres:

El midazolam reduce la respuesta adrenérgica pero no la del cortisol, ni de la renina, al estres quirúrgico.

El midazolam, como medicación anestésica previa, disminuye la concentración plasmática de la hormona antidiurética, un efecto considerado como indicativo de una respuesta disminuida al estres. (6)

3.2.8. Efecto cerebral. Protección hipóxica del cerebro:

El midazolam reduce el consumo metabólico de oxígeno cerebral y el flujo sanguíneo cerebral siendo esto en dosis dependiente (8). La reducción del flujo sanguíneo cerebral es del 34% a pesar de un leve incremento de la PCO₂ que es de 34 - 39 mmHg. La reducción del consumo de oxígeno y del flujo sanguíneo cerebral sugiere la posibilidad de que ejerza una acción protectora contra la hipoxia del cerebro, a demás puede ser de utilidad en los pacientes que tienen hipertensión endocraneana. (5)

El midazolam en dosis de 0.15 mg/kg no protege contra el aumento que se produce en la presión intracraneana después de la administración de ketamina o luego de la intubación traqueal (18)

3.2.9. Efecto analgésico:

Aplicado experimentalmente por vía intratecal, influye sobre los reflejos nociceptivos, hecho que se produce con la inyección I.V. en altas dosis (14)

Los receptores benzodiazepínicos están presentes en todo el SNC, incluyendo la médula espinal. La introducción de midazolam en forma directa en el LCR que baña la médula, alcanza los receptores y tiene un notable efecto en la actividad local de GABA, así puede tener acceso al sistema analgésico mediado por el GABA. Efecto que puede ser revertido por el antagonista flumazenil. (22)

La administración raquídea peridural de 5 mg, sola o con clorhidrato de morfina, produce analgesia. (12)

3.2.10. Farmacocinética:

Vías de administración y absorción:

El midazolam es una benzodiazepina que se puede administrar en forma I.V., I.M., oral, raquídea extradural, nasal (22) y rectal (23) si administra en forma I.V., tiene un rápido comienzo de acción debido a la alta liposolubilidad que alcanza a un pH fisiológico.

En forma oral es rápidamente absorbido por el tracto digestivo encontrándose concentraciones máximas entre los primeros 20 a 50 minutos después de una dosis que oscilo entre 10 y 40 mg cuando se administra en forma oral, solo 40 - 50 % del

medicamento son modificar llega a la circulación sistémica, debido a un importante efecto de primer paso hepático o depuración presistémica de la droga. Esto requiere que la dosis oral sea el doble de la dosis I.V. para poder alcanzar efectos comparables (23, 24) administrado en forma I.M. alcanza concentraciones plasmáticas máximas que oscilan entre 80 - 100% a los 10 minutos de la aplicación.

La absorción es favorecida con la hialuronidasa y ejercicios físicos (23).

Se ha administrado en vía peridural en dosis 5 mgrs, solo y asociado con clorhidrato de morfina (17)

Las concentraciones plasmáticas del midazolam administrado por vía intranasal, fueron semejantes a la administración I.M. (24)

Las concentraciones plasmáticas encontradas en la administración rectal fueron menores que las encontradas por vía I.M., ya que las variaciones de pH rectal pueden causar modificaciones en las propiedades químicas y alterar el metabolismo, una vez en el plasma se une en alto grado a las proteínas plasmáticas (96%), siendo el fármaco libre solo en 4% (12) esta última fracción aumenta en pacientes con enfermedad renal crónica.

3.2.11.Distribución:

El volumen de distribución del midazolam tiene un promedio de 1 - 2, 5l/ Kg (2). En jóvenes sanos una vez producido el equilibrio de distribución, es eliminado rápidamente, con una vida media que oscila dentro de un rango que va de 1 a 4 hrs. Presenta una distribución generalizada atravesando la barrera hematoencefálica en forma rápida, alcanzando un equilibrio con el plasma en pocos minutos. La entrada al tejido cerebral y sus efectos clínicos son rápidos.

3.2.12. Metabolismo y eliminación:

Es eliminado casi exclusivamente por mecanismos de oxidación en los microsomas hepáticos, donde el grupo imidazol es oxidado muy rápidamente (2) su principal metabolito es el 1 - hidroximetil midazolam, que llega a concentraciones plasmáticas similares al medicamento entero cuando es administrado en forma oral. Esto se explica por un proceso de depuración presistémica.

En menor proporción se producen otros metabolitos 4 - hidroximidazolam y 1-hidroximetil - 4 - hidroximidazolam, 4 y 1% respectivamente.

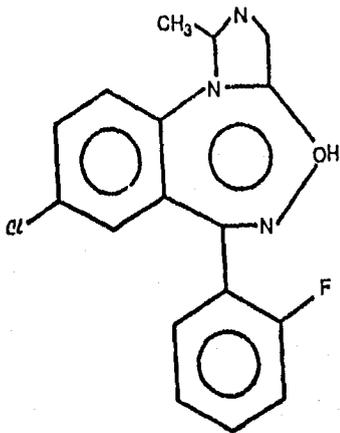
Estos metabolitos activos se conjugan con ácido glucurónico, inactivándose y se elimina por orina de 50 - 80% de la dosis de midazolam o dentro de las 24 hrs después de su administración.

3.2.13. Vida media:

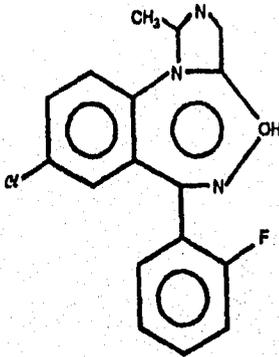
Debido a los procesos explicados, la vida media del midazolam y sus metabolitos activos no superan las 4 hrs siendo aproximadamente de 1.5 a 2.5 hrs en personas sanas (2, 6) es corta, comparada con otras benzodiazepinas (2) comparando su vida media en distintas personas, se llegó a las siguientes conclusiones; es mayor en obesos, ancianos y en los hombres con respecto a las mujeres (15).

Efectos de algunas patologías sobre la cinética en pacientes con enfermedad renal crónica la fracción de droga libre es mayor (6.5%) que la que se alcanza en las personas sanas (3.9%).

El volumen de distribución y la depuración plasmática es más alta en el paciente con insuficiencia renal.



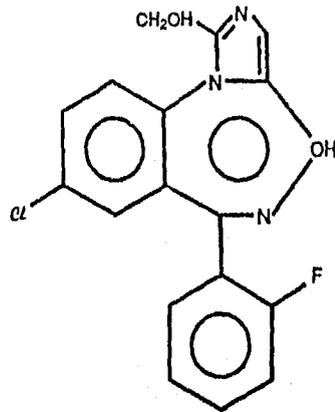
midazolam



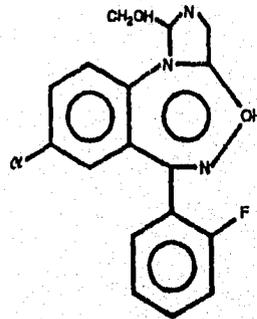
4-hidroxi-midazolam
(metabolito 3%)



ácido glucurónico



1-hidroxi-midazolam
(principal metabolito 50-70%)



1-4-hidroxi-midazolam
(metabolito 1%)



ácido glucurónico

Conjugación
→ ácido
glucurónico

3.2.14. Dosis y vías de administración:

Depende de la variación individual y de los fines que se propone lograr.

4. Material y Métodos:

Se estudiaron 40 pacientes pediátricos de ambos sexos que se sometieron a intervención quirúrgica bajo anestesia general. El riesgo anestésico quirúrgico de dichos pacientes fue de 1 a 3 según la asa, y la edad de los niños fue de 1 a 6 años.

En todos los pacientes se realizó una valoración preanestésica, se explicó a los padres el procedimiento anestésico empleado en sus hijos, se trató de ganar la confianza de los pacientes.

Los pacientes se dividieron aleatoriamente en grupos de 20 cada uno, uno de los grupos recibió una dosis de midazolam por vía nasal de 0.25 mg/ kg y el otro recibió una dosis de 0.30 mg / kg por la misma vía, en ambos grupos se requirió que

El grado de sedación se midió mediante una escala de visión analógica en la cual el grado 1 (G1 = alerta, G2= Moderadamente alerta, G3= Dormido, G4= Profundamente dormido): La profundidad de la sedación se midió a los 3, 6, 9 y 12 minutos, después de haber administrado el midazolam por vía nasal: en esos mismos tiempos se registraron la frecuencia cardiaca, frecuencia respiratoria, y después respiratoria, y después de haber hecho la última evaluación a los 12 minutos se procedió a instalar la venoclisis para iniciar la inducción y mantenimiento de la anestesia.

El midazolam se administro en la sala de recuperación, adjunta a los quirófanos.

Se registró la presencia de posibles eventos adversos. Antes de iniciar la administración se tenía disponible el quirófano donde se operaría al niño, y en el cual había todo el equipo necesario para la anestesia y reanimación de los pacientes.

Diferentes dosis de midazolam para medicación preanestésica en pediatría

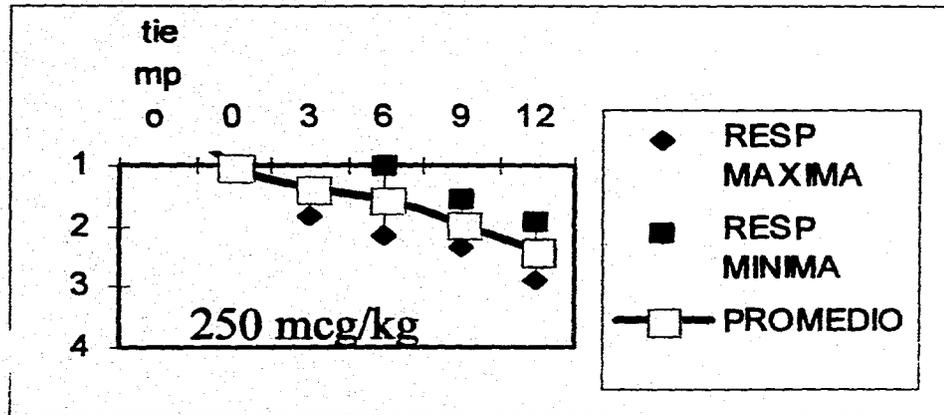
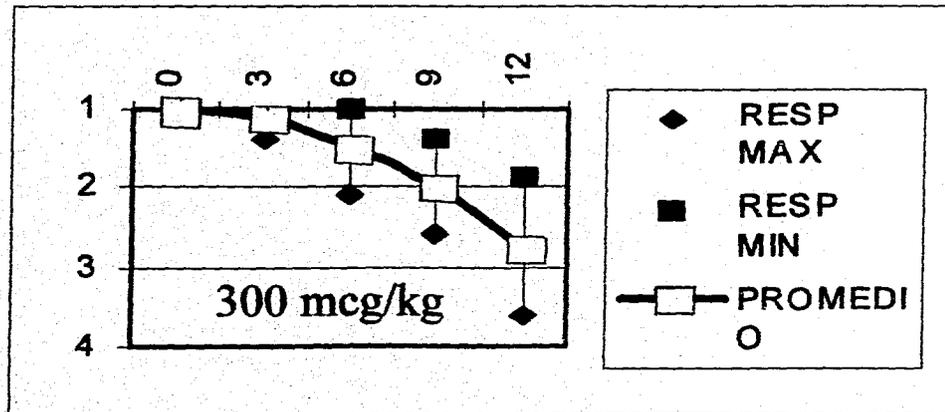


FIGURA 5.

Se muestran promedios y DE de la profundidad de la sedación

La prueba de T no mostró diferencia significativa:
P>0.10



1 = ALERTA
2 = MODERADAMENTE ALERTA
3 = DORMIDO
4 = PROFUNDAMENTE DORMIDO

Diferentes dosis de midazolam para medicación preanestésica en pediatría

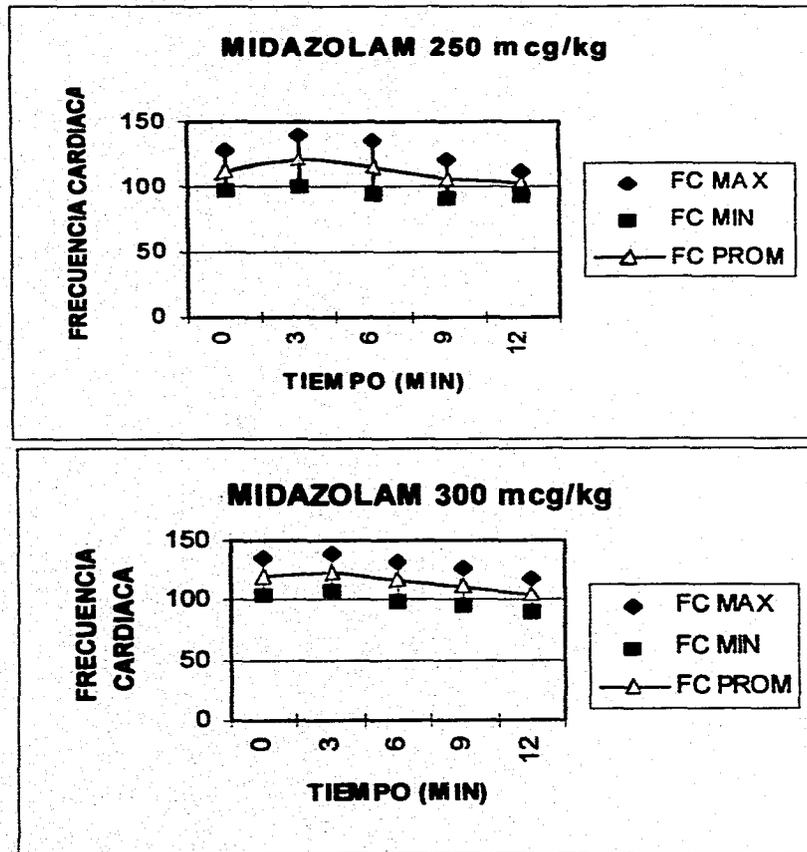


FIGURA 6

Se muestran los promedios y las DE de la frecuencia cardíaca.

La prueba de T no mostró diferencias significativas entre ambos grupos:

$P > 0.10$

Diferentes dosis de midazolam para medicación preanestésica en pediatría

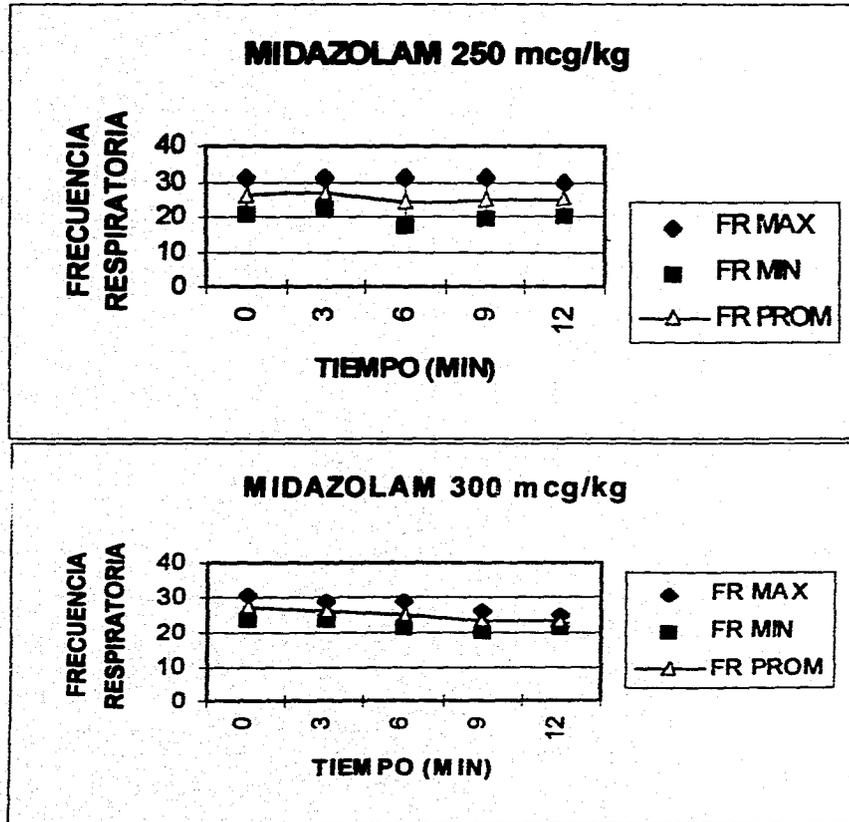


FIGURA 7

Se muestran los promedios y las DE de la frecuencia respiratoria.

La prueba de T no mostró diferencias significativas entre ambos grupos:

$P > 0.10$

5. Resultados:

El grupo medicado con 250 mcg/ kg de midazolam por vía nasal estuvo formado por 20 pacientes pediátricos de los cuales 15 fueron del sexo masculino y 5 del sexo femenino, la edad promedio de estos niños fue de $4 + 1.5$ años, y su peso promedio fue de $17.405 + 3.718$ Kgs.

De estos pacientes 2 fueron de orquidopexia bilateral, 5 de adenoamigdalectomía, 3 de circuncisión, 1 de retiro de catéter J de urología, 1 de fractura supracondílea de humero izquierdo 3 de toma y aplicación de injerto, 3 de labio y paladar hendido y 1 de liberación de frenillo.

El grado de sedación inicial según nuestra escala visual analógica fue de $1 + 0$, a los 3 minutos, la profundidad de la sedación se elevó a $1.35 + 0.48$, a los 6 minutos fue de $1.55 + 0.6$ a los 9 minutos fue de $1.95 + 0.39$ y a los 12 minutos la profundidad de la sedación alcanzada fue de $2.4 + 0.50$. La frecuencia cardíaca, latidos por minuto basal en este grupo fue de $112 + 15$, a los 3 minutos después de haber administrado la dosis de midazolam fue de $120 + 20$ a los 6 minutos fue de $114 + 21$, a los 9 minutos fue de $106 +$, y a los 12 minutos disminuyó a $102 + 10$.

El grupo tratado con la dosis de 300 mcg / kg de midazolam por vía nasal estuvo formado por 20 pacientes pediátricos, de los cuales 12 fueron del sexo masculino y 8 del sexo femenino, la edad promedio de estos niños fue de 17, 480 + 7, 200 kg.

De estos pacientes 1 fue de excisión de quiste tirogloso, 4 de apendectomía, 4 de toma y aplicación de injerto, 5 de circuncisión, 2 de plastía inguinal, y 4 de labio y paladar hendido.

En este grupo el grado de sedación basal antes de la administración del midazolam según nuestra escala visual analógica fue de 1 + 0, a los 3 minutos después de la administración del midazolam, la profundidad de la sedación.

Era de 1.1 + 0.30, a los 6 minutos fue de 1.5 + 0.60, a los 9 minutos fue de 2.0 + 0.60, a los 12 minutos la profundidad la profundidad de la sedación fue de 2.75 + 0.86 (fig 5). La frecuencia cardiaca basal en este grupo fue de 120 + 16 latidos por minuto, a los 3 minutos después de la administración del midazolam fue de 123 + 16.

A los 6 minutos fue de 116 + 17, a los 9 minutos de 110 + 16 y a los 12 minutos de 104 + 14 (fig 6). La frecuencia respiratorio basal en este grupo fue de

26 + 3, a los 6 minutos fue de 25 + 4, a los 9 minutos fue de 23 + 3 y a los 12 minutos fue de 23 + 2 (fig. 6, 7)

Cuando se comparo la profundidad de la sedación entre ambos grupos mediante la prueba de t, para muestras independientes no se encontraron diferencias estadísticamente significativas (p mayor de 0.10), la misma prueba para comparar la frecuencia cardiaca y frecuencia respiratoria, no mostró diferencias significativas entre ambos grupos (p mayor de 0.10) (fig 5, 6, 7).

6. Discusión:

En la presente investigación se comprueba que el midazolam usado por vía nasal en la medicación preanestésica en niños, minimiza los traumas a los que se someten cuando son intervenidos quirúrgicamente, como son: La separación de los padres, la venopunción, y un medio ambiente desconocido. Usando la vía intranasal se evita la venopunción y se asegura un rápido inicio de acción. Se demuestra la ausencia de eventos adversos derivados de esta técnica (depresión respiratoria).

Encontramos que el midazolam intranasal usado en la medicación preanestésica en diferentes dosis de 0.25 y 0.30 mg/ kg no tubo diferencia estadísticamente significativas (p mayor de 0.10) en cuanto al grado de sedación, así

como no hubo diferencias estadísticamente significativas en la frecuencia cardiaca ni en la frecuencia respiratoria cuando se compararon ambos grupos, pero se demostró que provee de un efecto tranquilizador al niño, el cual se torna cooperador, hace más fácil la venopunción, se asegura una inducción anestésica suave y un despertar rápido en procedimientos cortos.

Por lo antes mencionado se recomienda el uso de midazolam intranasal a dosis de 300 mcg /kg, en niños anos, con estado físico según la ASA de 1- 3, sin datos de desnutrición ni deshidratación.

Y el uso de midazolam intranasal a dosis de 250 mcg/ kg en niños de bajo peso, desnutridos e inmunológicamente deprimidos.

7. Bibliografía

1.- GILMAN. A. G. GOODMAN, L S Y GILMAN A. (1982)

“Las bases farmacológicas de la terapéutica”. 6ª edición. Panamericana.

2.- LA FUENTE, L, GALIANAJ Y GIVERT - RAHOLA, J (1982)
FARMACOLOGIA DE LAS BENZODIAZEPINAS; pag - 7 - 17 Simposio
internacional sobre benzo diazepinas, Cadiz, España.

3.- MOHLERH, H : OKADA, T (1977) Benzodiazepine receptor; demonstration
in the central nervous pag - 198; 819 - 851.

4.- FLORES J. 1983: Farmacos antiepilepticos, mecanismo de acción. Pag. 171 - 203

5.- GELLER H.M., Young A. BRNNET J P (91973)

6.- GELLER H.M., Hoffer B.J., Taylor A.A. Electrophysiological actions of BZ.
(1980) 39; 3016.

7.- SNYDER S.H., Young A.B. Synoptic biochemistry of amino acids. 1973; 32; 2039.

8.- SNYDER S.H., Enna S.J. Interactions of BZ with central nervous systems receptors, possible mechanisms of actions. 1975; 14, 81.

9.- YOUNG A.B., Zukin S.R., Snyder S.H. Interactions of BZ with central nervous systems receptors, possible mechanisms of actions. 1974; 17, 2246.

10.- MAHER J. Intravenous lorazepam to prevent nausea and vomiting associated with cancer chemotherapy. LANCET 1981; 10, 91-92.

11.- STOUNER J., Endressen R. Diazepam in intravenous anaesthetic. LANCET 1981; 2, 1298.

12.- LITTER M. Farmacología. 6ª edición; De. El Ateneo, Buenos Aires 1980.

13.- GRECKE M. Chemical structure and propriety of midazolam compared with other BZ. Br J Clin Farmaco, 1983; 16, 118-168.

14.- GREENBLATT D.J., Mendt R.M., Abernethy D.R., et al. In vitro quantitation of BZ lipophylicity; relation to in vivo distribution. Br J Anaesth 1983; 55, 985-989

15.- ARENDT R.M., Greenblatt D.T., et al. In vitro correlations of BZ cerebrospinal fluid uptake. Pharmacological action and peripheral distribution. J Pharm Exp Ther 1983, 227, 98-106

16.- BROWN C.R., Sarnquist F.R., et al. Clinical electroencephalographic and pharmacokinetic studies of a water soluble BZ: midazolam maleate. Anaesthesiology 1979; 50, 467-470

17.- ALPER M.H. Agents in obstetrics, mother, fetus and newborn. Cap 21, pp 305-324.

18.- REVES J.G., Fragen R.J., et al. Midazolam: Pharmacology and uses. Anaesthesiology 1985; 62; 310-324

19.- FORSTER A., Gardaz J.P., et al. I.V. midazolam as an induction agent for anaesthesia; a study in voluntaries. Br J Anaesth 1980; 52, 902-911.

20.- BORALESSA H., Withwan J.G. Cardiovascular response to incubation. Anaesthesia 1983; 38, 623-627

21.- SAMUELSON P.N., Reves J.G., et al. Midazolam vs diazepam. Forsch Dru Res 1981; 31, 2268-2269

**ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA**

22.- MASATAKA Y., Benson K.T. Effects of flumazenil on iv lidocaine induced convulsions and anticonvulsant property of diazepam. 1992; 75, 87-90

23.- MALINOWSKY J.M., Pinaud M., et al. Br J Anaesth 1993; 70, 617-320

24.- KARL W.H., Rosemberg J.L., et al. Transmucosal administration of midazolam for premedication of pediatric patients. 1993; 78, 885-891.