

11202



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
Instituto Mexicano del Seguro Social

13A
24'

"MEDICACION PREANESTESICA CON MIDAZOLAM ORAL EN PACIENTES PEDIATRICOS"

TESIS DE POSTGRADO

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:

MEDICO ANESTESIOLOGO

P R E S E N T A :

DR. MIGUEL MARIANO ESPITIA PEREZ

ASESOR DE TESIS;

Dr. Juan Daniel Charles T.



IMSS

MEXICO, D. F.,

GENERACION 1988 - 1990

FALLA DE ORIGEN



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.

I N D I C E

	PAG
TESTIMONIO DE GRATITUD	1
ANTECEDENTES CIENTIFICOS	2
OBJETIVOS	13
HIPOTESIS	14
MATERIAL Y METODOS	15
RESULTADOS	17
CONCLUSIONES	37
BIBLIOGRAFIA	40

"TESTIMONIO DE GRATITUD"

Agradezco profundamente al Dr Heriberto Quintero por su guía en la -- realización de las pruebas estadísticas de ésta tesis.

ANTECEDENTES

El Midazolam es una benzodiazepina utilizada en la sedación, medicación preanestésica e inducción anestésica. Su estructura química le confiere un número de propiedades físico-químicas que lo distinguen de las otras benzodiazepinas en términos de farmacocinética y farmacodinamia.

El fármaco fué sintetizado en 1976 por Fryer y Walser (1). Tiene un anillo imidazol que es diferente de las benzodiazepinas clásicas. Esto le confiere estabilidad en solución acuosa y rápida depuración. Es una base débil con pKa de 6.15 lo cual permite una preparación en sal que es soluble en agua (2). La preparación parenteral de Midazolam usada en la práctica clínica es amortiguada a pH de 3.5 . Es preparada en forma de sales de maleato o clorhidrato de Midazolam.

Causa mínima irritación después de su aplicación endovenosa ó intramuscular. Es altamente lipofílico, lo cual le confiere alta y rápida absorción desde el tracto intestinal, y rápida entrada al tejido cerebral.

Igual que algunas benzodiazepinas, el Midazolam se une extensamente a las proteínas plasmáticas en un 96-97 % y esto es independiente de la dosis y concentración plasmática (3), y dependiente de la concentración plasmática de proteínas. Tiene efectos ansiolíticos, hipnóticos, anticonvulsivante, relajante muscular y amnesia anterógrada.

Presumiblemente el Midazolam ejerce su acción ansiolítica por aumento de la glicina (neurotransmisor inhibitorio),

disminuyendo su recaptación en las terminaciones nerviosas (4). El efecto hipnótico probablemente esté relacionado con la acumulación del ácido gama-amino-butírico (GABA), y ocupación del receptor de la benzodiazepina (5).

En ratas el Midazolam reduce la incidencia de convulsiones por sobredosis de anestésico local. Esta actividad posiblemente se explique por el aumento de la acción del GABA en los circuitos motores cerebrales; y probablemente su acción relajante muscular sea mediado por receptores de la glicina en el cordón espinal (4). Al igual que las otras benzodiazepinas, el Midazolam produce amnesia.

La incidencia y duración de la misma parecen estar directamente relacionadas con la dosis (6). El mecanismo es desconocido.

En la administración epidural e intratecal tiene efectos analgésicos. Esto puede ser mediado por el GABA, el cual se ha demostrado tiene efectos analgésicos. Por este mecanismo tiene acción en disminuir el MAC (concentración alveolar media) del halotano (7).

El Midazolam reduce parcialmente el consumo de O_2 cerebral y el flujo sanguíneo cerebral. La supuesta explicación para la reducción del flujo sanguíneo cerebral es la reducción en el consumo de oxígeno cerebral (8). El Midazolam a 0.15 mg/kg reduce significativamente la respuesta ventilatoria al CO_2 (9).

La incidencia de apnea inducida por el Midazolam se publica en un rango del 18-78%. La apnea probablemente se relaciona a la dosis y a la velocidad de administración en forma

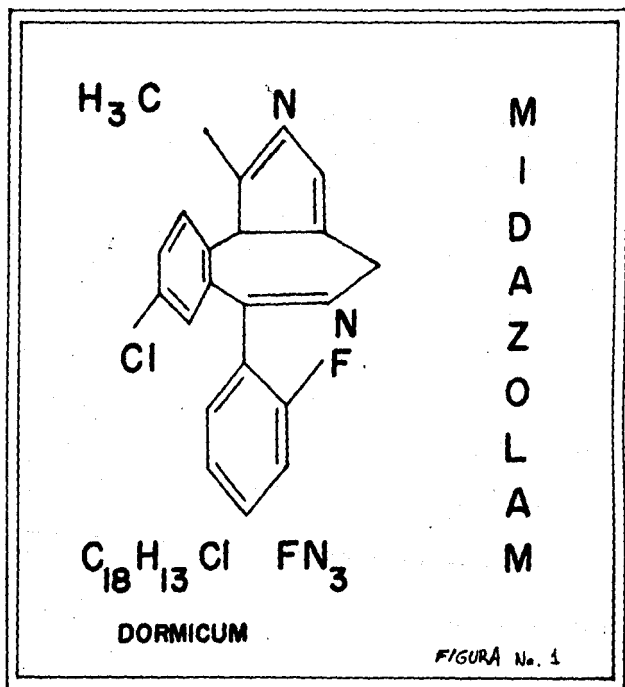
directamente proporcional (10). En sujetos normales el Midazolam a 0.15 mg/kg IV en 15 segundos produce reducciones estadísticamente significativas en presión sistólica (5%) y diastólica (10%), e incrementos en la frecuencia cardíaca (18%) (10). El índice cardíaco es mantenido con Midazolam (11). Se ha reportado además que disminuye la resistencia periférica y produce venodilatación.

El Midazolam es usado IV para la inducción anestésica por su efecto hipnótico y amnésico. La dosis de inducción va de 0.1 mg a 0.4 mg/kg. Dosis de 0.2 mg/kg son seguras en pacientes de alto riesgo (11). Los pacientes viejos (62-76 años) requieren menos Midazolam que los más jóvenes. El mecanismo de esta situación es desconocido. También la vida media se prolonga con la edad. Una posible explicación es la posibilidad de un incremento en la actividad del Sistema Nervioso Central en el paciente viejo (26).

El Midazolam también es útil como amnésico e hipnótico durante el mantenimiento de la anestesia general. Sin embargo en ésta condición no puede ser usado solo. Fentanyl de 1.5 a 2 mcg/Kg y óxido nitroso 66% son suplementos efectivos (10-13).

Es utilizado en la medicación pre-anestésica por sus propiedades ansiolíticas. El inicio del sueño es relativamente rápido. 5 mg de Midazolam administrados I.V. producen efectos ansiolíticos e hipnóticos 1-2 minutos después. Estos efectos persisten por 30 minutos administrado por Vía I.V. Por vía intramuscular se absorbe rápidamente y no produce dolor significativo ó irritación local.

ESTRUCTURA QUIMICA



El Midazolam ha sido utilizado por vía oral como medicación pre-anestésica en adultos (14). Sin embargo, la dosis óptima en pediatría no se conoce. Felds y colaboradores (15), evaluaron la eficacia del Midazolam por vía oral en niños de 1-10 años y encontraron que a 0.5 mg/Kg incrementa los niveles de sedación a los 15 y 30 minutos después de su administración, mejorando así la calidad de la inducción.

En un estudio posterior (16) los mismos autores encontraron que el Midazolam a 0.5 y 0.75 mg/Kg facilita la separación del niño de sus padres y facilita la inducción con mayor facilidad.

El empleo de fármacos sedantes-tranquilizantes en la medicación pre-anestésica se debe principalmente a su variedad de efectos en los estados de ansiedad y tensión. Dentro de este grupo de fármacos se encuentran las benzodiazepinas que tienen efecto inhibitor sobre las funciones anímicas del ser humano, siendo su sitio de acción a nivel del Sistema Límbico.

El Midazolam ha sido empleado en niños en la medicación pre-anestésica a través de diferentes vías: IM - oral-rectal nasal y hasta sublingual. La vía nasal tiene ventajas sobre las otras vías ya que su inicio de acción es muy rápido (7.5 a 10 minutos), evitando el primer paso metabólico en el hígado y al mismo tiempo evitando el dolor ocasionado por una inyección.

Como medicación pre-anestésica, la administración I.M. cuando se compara con la oral ha demostrado que usándose ésta última vía, la dosis incrementa a .5mg/Kg (15).

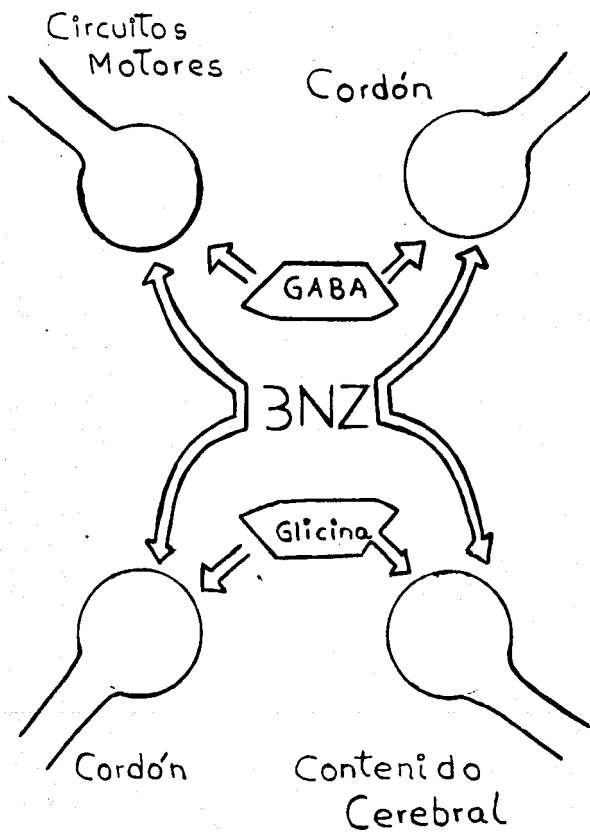


Figura N° 2

Lo anterior probablemente se deba a que mediante la vía oral disminuye la biodisponibilidad de la droga como efecto del primer paso metabólico (20). Cuando se utiliza por vía rectal a dosis de .3 mg/Kg de peso la absorción es adecuada, el nivel plasmático máximo se alcanza entre los 9 a 29 minutos.

Al realizar la valoración pre-anestésica nos daremos cuenta de las condiciones anímicas tanto del paciente como de sus padres ó parientes, su respuesta al medio , adaptación a éste y principalmente a su disposición a la cirugía y anestesia; disposición que siempre estará influenciada por temores y experiencias previas, falta de información, consecuencia de una mala relación medico-paciente, por lo que en una gran mayoría de pacientes tocará al anesthesiólogo iniciar ésta relación a través de un trato cuidadoso, exento de formalismos y cuando la edad del paciente lo permita, con una explicación adecuada, con el fin de disminuir sus temores, -- principalmente a la separación de sus padres, en la forma en que será trasladado al quirófano, a las posibles molestias que se le ocasionarán, minimizando éstas para que la mente del niño inicie el registro de ésta información y pueda en lo posible adecuar sus respuestas a éstos estímulos. Tocaré al anesthesiólogo saber cuando un niño prefiere vivir la experiencia de una cirugía, ingresándolo al quirófano sin la administración de un fármaco pre-anestésico y de éste modo satisfacer la curiosidad de conocer un ambiente nuevo para él, conocer los objetos que son comunes en un quirófano, el porqué de las vestimentas y fundamentalmente el darse cuenta -

que los preparativos que se llevan a cabo están encaminados primero a su cuidado y después a su curación. Quizá con esa buena disposición pueda aceptar una venopunción ó bien aceptar la mascarilla para iniciar la inducción por vía inhalatoria.

En caso necesario estaremos en la posibilidad de prescribir un fármaco o una combinación de ellos que llenen uno ó varios de los siguientes objetivos: Ansiolisis, sedación, amnesia, facilitar la inducción anestésica, reducir requerimientos anestésicos, prevenir reflejos vagales y producir efectos anticolinérgicos (21).

El manejo pre-anestésico en los pacientes pre-escolares y escolares es difícil, el uso de sedación pre-operatoria en éstos grupos de edad disminuye la ansiedad y el trauma psicológico. El Midazolam puede ser usado para éste fin por vía l.m., oral, rectal, nasal, e inclusive sublingual.

La administración de Midazolam por vía nasal tiene muchas ventajas sobre las otras vías.

El Midazolam también es útil como coadyuvante durante la anestesia regional. La sedación ocurre conservando los reflejos de las vías aéreas, sin cambios cardiovasculares significativos (12). El relativamente rápido inicio y vida media corta lo convierten en un agente ideal para el paciente externo ambulatorio.

Se ha observado que en voluntarios sanos que no recibieron otro fármaco no se observó náusea ó vómito (10). La incidencia de náusea y vómito después de anestesia y cirugía van de 15-19% en las primeras 24 horas (17). La mayor venta-

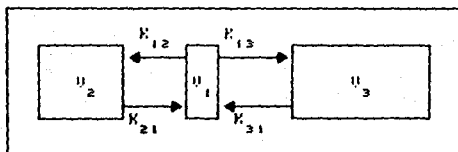
ja del Midazolam es su solubilidad en agua y por lo tanto su baja incidencia de irritación venosa y tromboflebitis (9%) _ mientras que con otras benzodiazepinas es de un (76%).

FARMACOCINETICA: El metabolismo del midazolam en humanos envuelve hidroxilación por mecanismos oxidativos microsomales hepáticos. El anillo imidazol es oxidado rápidamente _ más que el anillo metileno de las otras benzodiazepinas.

Tiene dos metabolitos activos; 4-hidroxi metilmidazolam y 1-4hidroxi metilmidazolam. Estos metabolitos son excretados en orina en forma de glucurónidos conjugados. Muy poco fármaco intacto es detectado en orina. Su alta lipofilia con ce da con su alta depuración y rápida eliminación. Tiene fase _ de eliminación (desaparición) rápida, la cual es debida principalmente a la distribución del fármaco. Le sigue una fase _ de eliminación lenta atribuida solamente a biotransformación en individuos adultos sanos el Midazolam tiene un volumen de distribución de 1-1.25 lts/min./Kg. (3,18).

Los datos farmacocinéticos en el paciente pediátrico _ son limitados y necesitan ser aclarados para asegurar el uso clínico correcto del fármaco. El Dr. K. Payne en Sudáfrica _ (19) realizó un modelo farmacocinético en niños con promedio de 5.5 años y 17 Kgs. después de su administración. Encontró una vida media de eliminación de 1.17 hrs (después de bolo _ I.V.) y un volumen de distribución en estado estable de 1.29 _ lts/Kg. con una depuración de 9.11 ml/Kg/min. Cabe señalar _ que en éste estudio no se aclara que modelo compartimental _ utilizó.

MODELO TRICOMPARTIMENTAL



OBJETIVOS DEL ESTUDIO

- 1.- Valorar el grado de sedación producido por el midazolam por via oral a dosis de 700 - mcg/Kg de peso.
- 2.- Valorar la calidad de la inducción de la - anestesia con mascarilla despues de premedicar a los niños con midazolam via oral a las dosis mencionadas anteriormente.

HIPOTESIS

- 1.- Midazolam por vía oral a dosis de 700 mcg/Kg. produce buen grado de sedación como medicina preoperatoria.
- 2.- Midazolam por vía oral a dosis de 700 mcg/Kg. mejora la calidad de inducción de la anestesia.

MATERIAL Y METODOS

Se estudiaron 60 niños de ambos sexos, entre 2 y 10 años de edad, con Riesgo Físico de acuerdo a la Asociación Americana de Anestesiología (ASA) I,II, los cuales fueron sometidos a anestesia general para diferentes procedimientos quirúrgicos. Se obtuvo la aprobación del Comité De Investigación Clínica correspondiente y el consentimiento de los padres ó familiares informados. Los pacientes fueron distribuidos al azar en dos grupos. El grupo 1, denominado grupo testigo, se le administró 5 ml. de solución Glucosada al 5% como placebo media hora antes de la intervención quirúrgica.

Al grupo 2, denominado Grupo Problema se le administró Midazolam vía oral a dosis de 700 mcg/Kg de peso media hora antes de la intervención quirúrgica. La presentación del Midazolam en tabletas de 2.5 y 7.5 mg.

Se obtuvo un registro basal, previo a la administración del Midazolam ó placebo de Frecuencia Cardíaca, Tensión Arterial Sistólica y grado de Sedación. Este registro se obtuvo nuevamente a los 15 y 30 minutos posterior a la administración. El grado de sedación se valoró de acuerdo a la siguiente escala:

Grado I : Ansioso, combativo.

Grado II : Alerta, despierto, ligeramente ansioso.

Grado III : Somnoliento, calmado.

Entre los 30-40 minutos posterior a la administración del placebo ó Midazolam se procedió a valorar la respuesta a la inducción de la anestesia. Esto fue valorado de acuerdo

do a la siguiente escala.

- 1.- Excelente: Sin temor, cooperativo, acepta la mascarilla de buena gana.
- 2.- Buena: Escaso temor a la mascarilla, fácilmente calmable con persuasión.
- 3.- Regular: Moderado temor a la mascarilla, no se calma con persuasión.
- 4.- Mala: Aterrorizado, combativo, llorón.

La inducción anestésica se realizó con mascarilla, óxido nitroso al 66% y Halotano a concentraciones variables de 1.5-3 Vol %. La recuperación de la anestesia se valoró de acuerdo a la Escala de Aldrete al momento de salir del quirófano y una hora después.

RESULTADOS

Se estudiaron sesenta niños de ambos sexos, 18 del sexo femenino y 42 del sexo masculino; distribuidos en dos grupos de 30; con edades comprendidas entre dos y diez años.

Los niños del grupo testigo (grupo I) tuvieron una edad media de 4.66 años, con una desviación standart de ± 2.49 y un peso medio de 18.26 Kgs, con una desviación standart de ± 5.86 . En este grupo ocho fueron del sexo femenino y veintidos del sexo masculino. Veinticinco fueron clasificados como estado físico ASA I, y 5 ASA II. (Ver Tabla No 1).

Los niños del grupo problema tuvieron una edad media de 4.66 años, con una desviación standart de ± 2.7 , y un peso medio de 17.15 Kgs con una desviación standart de ± 7.13 . En este grupo diez fueron de sexo femenino y 20 del sexo masculino. Veintidos fueron clasificados como estado físico ASA I, y ocho estado físico ASA II. (Ver Tabla No 2).

En las tablas 3-6 se encuentran las distribuciones por frecuencia de peso y edad de los pacientes de ambos grupos.

Estas distribuciones por frecuencias de peso y edad -- tambien se encuentran graficadas en las figuras 6 y 7.

Mediante la prueba de "T" de student's se compararon edad y peso de ambos grupos para calcular los límites de confiabilidad de las diferencias entre las medias de éstas dos variables. Se obtuvo una T de student's de 0.672 para las medias de los dos grupos de edades, no encontrándose diferencias estadísticamente significativas entre las medias de las edades de los dos grupos. ($P < 0.01$).

GRUPO TESTIGO
UNIVERSO DE TRABAJO

VARIABLE \bar{X} DESV. STND.

EDAD (años)	4.66	± 2.49
PESO (Kilos)	18.26	± 5.86
SEXO	F 6 M 22	
EDO. FISICO	I 28 II 5	

n = 30

Tabla NA 1

GRUPO PROBLEMA
UNIVERSO DE TRABAJO

VARIABLE \bar{X} DESV. STND.

EDAD (años)	4.66	± 2.70
PESO (Kilos)	17.15	± 7.15
SEXO F	10	
SEXO M	20	
EDO. FISICO I	22	
EDO. FISICO II	8	

n= 30

Tabla Nº 2

DISTRIBUCION POR EDADES DE
PACIENTES DEL GRUPO TESTIGO

GRUPO DE EDAD	No. DE PACIENTES	%
2 AÑOS	5	16.67
3 AÑOS.	11	36.67
4 AÑOS.	1	3.33
5 AÑOS.	2	6.67
6 AÑOS.	4	13.33
7 AÑOS.	1	3.33
8 AÑOS.	4	13.33
9 AÑOS.	0	0.0
10 AÑOS.	2	6.67
TOTAL	30	100.0

TABLA No. 3

DISTRIBUCION POR EDADES DE
PACIENTES DEL GRUPO PROBLEMA

GRUPO DE EDAD	No. DE PACIENTES	%
2 AÑOS	10	33.33
3 AÑOS	5	16.67
4 AÑOS	2	6.64
5 AÑOS	0	0.0
6 AÑOS	5	16.67
7 AÑOS	1	3.33
8 AÑOS	5	16.67
9 AÑOS	0	0.0
10 AÑOS	2	6.67
TOTAL	30	100.0

TABLA No. 4

DISTRIBUCION POR PESO DE
PACIENTES DEL GRUPO TESTIGO

PESO DE LOS PACIENTES	No. DE PACIENTES	%
10-12 KGS.	4	13.33
13-15 KGS.	7	23.33
16-18 KGS.	8	26.67
19-21 KGS.	4	13.34
22-24 KGS.	2	6.67
25-27 KGS.	1	3.33
28-30 KGS.	3	10.0
31-33 KGS.	1	3.33
34-36 KGS.	0	0.0
TOTAL	30	100

TABLA No. 5

DISTRIBUCION POR PESO DE
PACIENTES DEL GRUPO PROBLEMA

PESO DE LOS PACIENTES	No. DE PACIENTES	%
10-12 KGS.	12	40.0
13-15 KGS.	3	10.0
16-18 KGS.	4	13.33
19-21 KGS.	6	20.0
22-24 KGS.	0	0.0
25-27 KGS.	1	3.33
28-30 KGS.	2	6.66
31-33 KGS.	1	3.34
34-36 KGS.	1	3.34
TOTAL	30	100.0

TABLA No. 6

Para el valor medio de los pesos de ambos grupos, se obtuvo una T de student's con un valor de 0.514, no encontrándose diferencias estadísticamente significativas entre las medias de los pesos de ambos grupos ($P < 0.01$).

Lo anterior nos indica que ambos grupos fueron homogéneos con respecto a peso y edad.

Para analizar la correlación existente entre edad y peso se utilizó el coeficiente de correlación de Pearson's, encontrándose un valor de 0.924 ($P < 10^{-6}$) para la edad y peso del grupo I (grupo testigo) lo cual significa un coeficiente de correlación significativamente diferente de 0, indicando una alta correlación entre estas dos variables.

Se obtuvo un coeficiente de correlación de Pearson's de un valor de 0.933 ($P < 10^{-6}$), para la edad y peso del grupo II (grupo problema), lo cual significa un coeficiente de correlación significativamente diferente de 0, indicando una alta correlación entre estas dos variables.

Los resultados para valorar el grado de sedación se realizaron de acuerdo a las escalas expuestas en el capítulo de material y métodos.

En las tablas No 7 y 8 encontramos los resultados de la valoración de la ansiedad basal (previo a la administración del fármaco o placebo) de los grupos testigo y problema respectivamente. Estos se grafican en la fig. No 8.

Para comparar el grado de sedación basal entre los dos grupos, se utilizó la prueba de hipótesis de "Ji" cuadrada (χ^2), obteniendo un valor de 1.7 con dos grados de libertad

DISTRIBUCION DE FRECUENCIAS POR EDADES
DE LOS GRUPOS TESTIGO Y PROBLEMAS

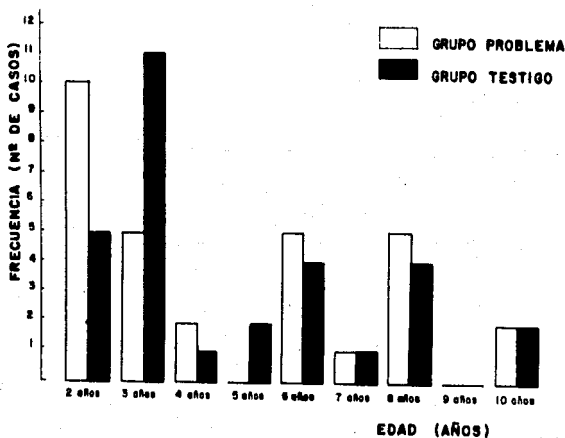


Figura N° 6

DISTRIBUCION DE FRECUENCIA POR PESO (Kgs.)

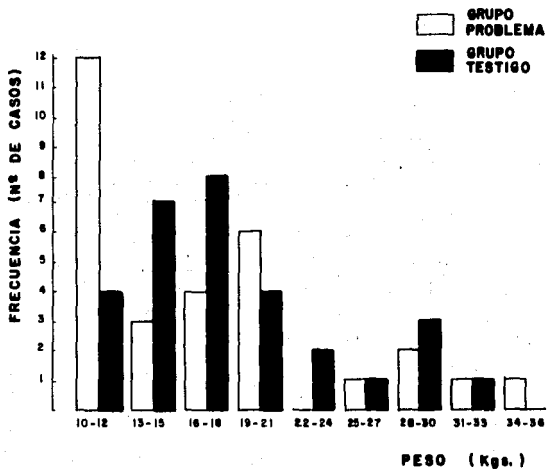


Figure No 7

($P < 0.05$) no encontrándose diferencias significativas respecto al grado de sedación basal entre ambos grupos.

En las tablas 9 y 10 encontramos los resultados de la valoración de la ansiedad o grado de sedación 15 minutos después de la administración del placebo y fármaco respectivamente. Estos datos se grafican en la figura No. 9 .

Para comparar el grado de sedación entre los dos grupos a los 15 minutos, se utilizó la prueba de hipótesis "Ji" cuadrada (χ^2), obteniendo un valor para ésta de 1.733 con dos grados de libertad ($P < 0.05$) no encontrándose diferencias significativas respecto al grado de sedación entre ambos grupos, 15 minutos después de administrado el fármaco.

En las tablas 11 y 12 encontramos los resultados de la valoración de la ansiedad 30 minutos después de la administración del placebo y fármaco respectivamente. Estos datos se grafican en la figura No. 10

Por último para comparar el grado de sedación (6 ansiedad) entre los dos grupos a los 30 minutos después de la administración del placebo y fármaco se utilizó la prueba hipótesis de "Ji" cuadrada (χ^2), obteniendo un valor para ésta de 4.39 con dos grados de libertad ($P < 0.05$) no encontrándose diferencias significativas respecto al grado de sedación entre ambos grupos, 30 minutos después de administrado el fármaco ó placebo.

Para todos los valores de "Ji" cuadrada (χ^2) se consideró el valor de 5.9 para un nivel de confianza de 0.05, y un valor de 9.2 para un nivel de confianza de 0.01 .

Finalmente, para valorar la respuesta a la inducción -

VALORACION NIVEL DE ANSIEDAD BASAL
GRUPO TESTIGO

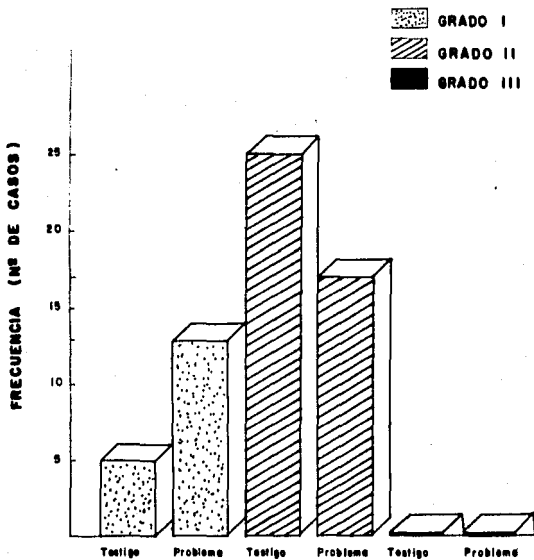
NIVEL DE SEDACION	No. DE CASOS	%
Ansioso, combativo	5	16.67
Alerta, despierto lig. ansioso.	25	83.33
Somnoliento, calmado	0	0.0
Total	30	100.0

Tabla No. 7

VALORACION NIVEL DE ANSIEDAD BASAL
GRUPO PROBLEMA

NIVEL DE SEDACION	No. DE CASOS	%
Ansioso, combativo	13	43.33
Alerta, despierto lig.- ansioso.	17	56.67
Somnoliento, calmado	0	0.0
Total	30	100.0

Tabla No. 8



VALORACION DE NIVEL DE ANSIEDAD BASAL
(PREVIO A LA MEDICACION)

Figura Nº 8

VALORACION GRADO DE ANSIEDAD A LOS 15'
GRUPO TESTIGO

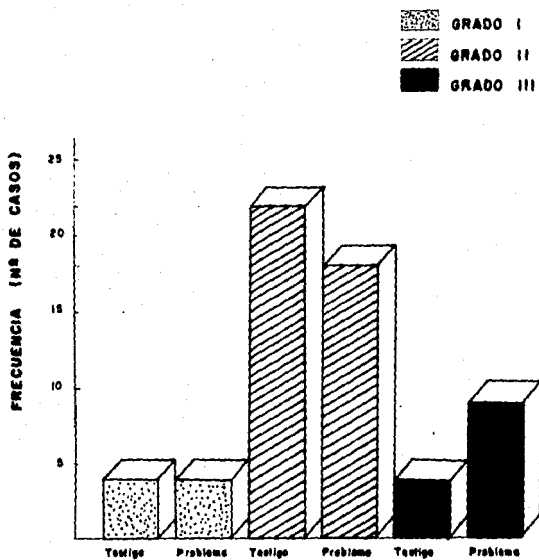
NIVEL DE SEDACION	No. DE CASOS	%
Ansioso, combativo	4	13.33
Alerta, despierto lig. ansioso	22	73.34
Somnoliento, calmado	4	13.33
Total	30	100.0

Tabla No. 9

VALORACION GRADO DE ANSIEDAD A LOS 15'
GRUPO PROBLEMA

NIVEL DE SEDACION	No. DE CASOS	%
Ansioso, combativo	4	13.33
Alerta, despierto lig. ansioso	18	60.0
Somnoliento, calmado	8	26.67
Total	30	100.0

Tabla No. 10



VALORACION NIVEL DE ANSIEDAD A LOS 15 MINUTOS

Figure No 9

de la anestesia se realizó de acuerdo a la escala expuesta en material y métodos.

En las tablas 13 y 14 encontramos los resultados de la valoración de la respuesta a la inducción anestésica, la cual se realizó entre 30 y 40 minutos después de la administración del placebo y del fármaco respectivamente.

Para comparar la respuesta a la inducción entre los dos grupos, se utilizó la prueba de hipótesis de "Ji" cuadrada (χ^2), obteniendo un valor de 11.09 con tres grados de libertad ($P > 0.05$) encontrándose diferencias significativas con respecto a la respuesta a la inducción entre los dos grupos.

Para todos los valores de "Ji" cuadrada (χ^2) al comparar la respuesta a la inducción de la anestesia, se consideró el valor de 7.8 para un nivel de confianza de 0.05, y un valor de 11.3 para un nivel de confianza de 0.01.

Todos los datos fueron analizados mediante el Programa Estadístico EPISTAT, publicado por TRACY L GUSTAFSON 1984.

En la tabla No. 15 encontramos los valores medios de F.C., T.A.S., en cada período de ambos grupos.

Por último se compararon F.C., T.A.S., durante cada uno de los períodos de ambos grupos mediante la prueba de T de Student's, sin encontrar diferencias significativas entre cada uno de ellos.

En la tabla No. 16 encontramos los valores medios de la calificación de Aldrete al salir del quirófano y una hora después. Se compararon éstos valores mediante la prueba de hipótesis de T de Student's, sin encontrar diferencias significativas entre ambos grupos.

VALORACION NIVEL DE ANSIEDAD A LOS 30'
GRUPO TESTIGO

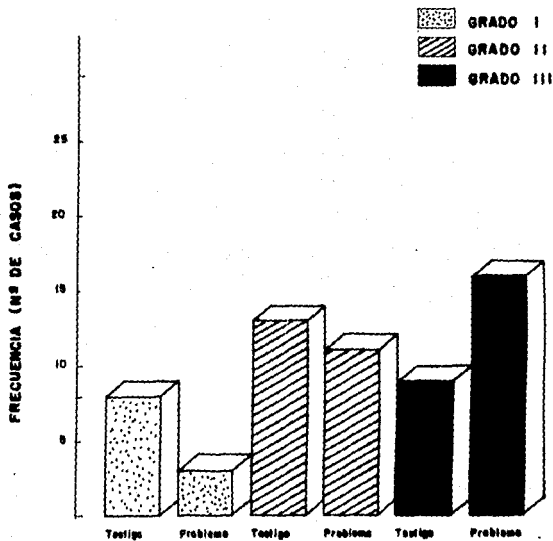
NIVEL DE SEDACION	No. DE CASOS	%
Ansioso, combativo	8	26.67
Alerta, despierto lig. ansioso	13	43.33
Somnoliento calmado	9	30.0
Total	30	100.0

Tabla No. 11

VALORACION NIVEL DE ANSIEDAD A LOS 30'
GRUPO PROBLEMA

NIVEL DE SEDACION	No. DE CASOS	%
Ansioso, combativo	3	10
Alerta, despierto lig. ansioso	11	36.67
Somnoliento, calmado	16	53.33
Total	30	100.0

Tabla No. 12



VALORACION NIVEL DE ANSIEDAD A LOS 30 MINUTOS

Figura Nº 10

VALORACION DE LA RESPUESTA A LA INDUCCION
GRUPO TESTIGO

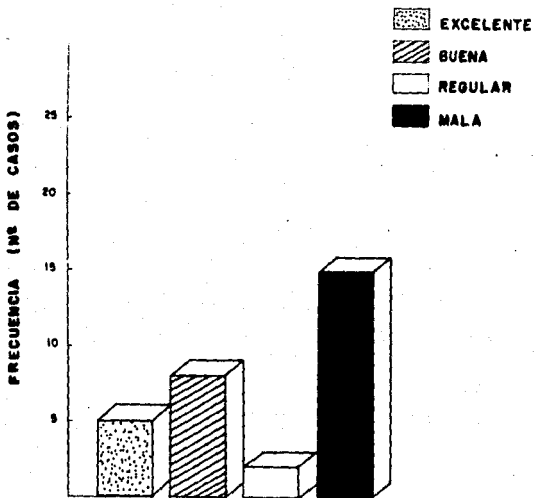
RESPUESTA A LA INDUCCION	No. DE CASOS	%
Excelente	5	16.67
Bueno	8	26.67
Regular	2	6.66
Malo	15	50.
Total	30	100.0

Tabla No. 13

VALORACION DE LA RESPUESTA A LA INDUCCION
GRUPO PROBLEMA

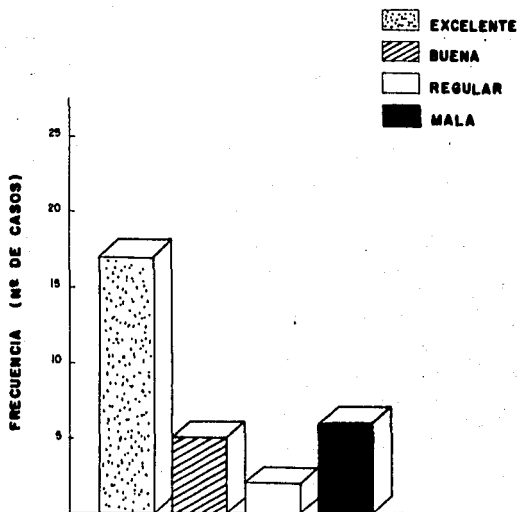
RESPUESTA A LA INDUCCION	No. DE CASOS	%
Excelente	17	56.67
Bueno	5	16.67
Regular	2	6.66
Malo	6	20.0
Total	30	100.0

Tabla No. 14



VALORACION DE LA RESPUESTA
A LA INDUCCION (GRUPO TESTIGO)

Figura Nº 11



VALORACION DE LA RESPUESTA
A LA INDUCCION (GRUPO PROBLEMA)

Figura Nº 12

PERIODO ANEST.	TESTIGO X F.C	PROBLEMA X T.A.S.	TESTIGO X T.A.S	PROBLEMA X T.A.S
BASAL	96.73	94.83	105.76	101.54
15 MIN.	89.8	90.23	98.7	99.3
30 MIN.	89.02	90.0	95.7	96.0
INDUCCION	90	90.7	95.2	95.9

VALORES MEDIOS DE F.C Y T.A.S. DE AMBOS
GRUPOS EN DISTINTOS PERIODOS

TABLA N^o. 15

CALIFICACION DE ALDRETE		
PERIODO ANESTESICO	TESTIGO X	PROBLEMA X
AL SALIR DE QUIROFANO	9.4	9.24
UNA HORA DESPUES	9.99	9.97

TABLA N^o. 16

CONCLUSIONES

Las Benzodiazepinas son drogas de primera elección para el tratamiento de la ansiedad y desórdenes del sueño.

El midazolam es rápidamente eliminado con una alta tasa de depuración y una vida media corta.

Después de una dosis oral, el efecto del primer paso a través del hígado, resulta en una baja biodisponibilidad de la droga²².

A pesar de una rápida absorción de midazolam, la bio-disponibilidad de una simple dosis oral de 15 mg es de 44%, por esta razón es necesario utilizar altas dosis de midazolam via oral para obtener un buen efecto de sedación.

El midazolam a las dosis mencionadas fue un agente inefectivo en producir una sedación efectiva a los 15 y 30 minutos después de su administración.

Este estudio demuestra que el midazolam a dosis de 700 mcg/Kg de peso es efectivo en producir una inducción suave de la anestesia.

L.H. Felds y Col.¹⁵, realizaron un estudio comparativo con midazolam oral e IM y sus resultados fueron similares a los obtenidos por nosotros. Ellos encontraron que el midazolam a dosis de 0.5 mg/Kg de peso por vía oral fue un agente inefectivo en producir niveles de sedación a los 15 y 30 minutos después de su administración, cuando se le comparó con un grupo testigo. Pero en contraste, encontraron que fué un agente efectivo en facilitar la inducción anestésica utilizando la misma escala que fue utilizada en este estudio.

Ellos atribuyen la falta de significancia estadística a los 15 y 30 minutos al pequeño número de pacientes tratados en ambos grupos. Estos mismos autores (16) posteriormente, usando una muestra más significativa (100 pacientes), encontraron que la dosis de 0.5 mg/Kg de peso y 0.75 mg/Kg. fue un agente efectivo en facilitar la separación de sus familias y proveer una inducción suave de la anestesia.

Es posible que el tamaño de la muestra haya influido en los resultados, pero esto también muy posiblemente se deba a la idiosincracia en la respuesta a la droga. Esta idiosincracia para el Midazolam está plenamente reportada por algunos autores (23,24), inclusive cuando se administra por vía intravenosa. (25).

En nuestro estudio, aunque no hubo diferencia estadística significativa en el grado de sedación a los 30 minutos después de administrada la droga, se puede afirmar que produjo sueño en un 53% contra un 30% del grupo testigo.

Con respecto a la inducción de la anestesia, en nuestro estudio no se objeta la efectividad del Midazolam para producir una inducción suave. Podemos afirmar desde el punto estadístico que tiene un 98% de efectividad en producir una inducción suave de la anestesia.

Ningún paciente presentó sueño excesivo durante el período de estudio, ni depresión respiratoria clínica ó apnea durante la inducción de la anestesia.

Tampoco se encontraron cambios significativos entre Frecuencia Cardíaca y Tensión Arterial Sistólica entre los dos grupos, esto sugiere que el medicamento es seguro adminis

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

trado a éstas dosis.

En resúmen: Este estudio demuestra que el Midazolam oral a dosis de 700mcg/Kg de peso no produce sedación efectiva a los 30 minutos después de su administración, pero sí - produce una inducción suave de la anestesia, esto probablemente se encuentra muy relacionado con el efecto amnésico potente producido y sumando a una actitud de indiferencia al - medio.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Walser A, Benjamin LE Sr, Fryer RI: Quinazolines and 1,4 benzodiazepines. Synthesis and reactions of imidazol(1,5a) (1,4) benzodiazepines. *J Org Chem* 43: 936-944, 1978.
- 2.- Gerecke M: Chemical Structure and properties of midazolam compared with other benzodiazepines. *Br J Clin. Pharmacol* 16: 115-165, 1983.
- 3.- Greenblatt DW, Abernethy DR, Looniskar A, Shader RI : Effect of age, gender, and obesity on midazolam kinetics. *Anesthesiology* 61:27-35, 1984.
- 4.- Richter JJ: Current theories about the mechanisms of benzodiazepines and neuroleptic drugs. *Anesthesiology* 54:66-72, 1981.
- 5.- Cheng SC, Brunner EA: Inhibition of GABA metabolism in rat Brain Synaptosome by midazolam (RO 21-3981). *ANESTHESIOLOGY* 55:41-45. 1981.
- 6.- Ruiz K, Asbury AJ, Thornton JA: Forum-midazolam does it cause re sedation? *ANAESTHESIA* 38:898-902, 1983.
- 7.- Melvin MA, Johnson BH, Eger EI-II: Induction of anesthesia with midazolam decrease halothane MAC in humans. *ANESTHESIOLOGY* 57: 238-241, 1982.
- 8.- Forster A, Juge O Morel D: Effects of midazolam on cerebral blood flow in human volunteers. *ANESTHESIOLOGY* 56: 453-455., 1982.
- 9.- Forster A, Gardaz JP, Gemperle M: Respiratory depression by midazolam and diazepam. *ANESTHESIOLOGY* 53: 494-497, 1980
- 10- Forster A, Gardaz JP, suter PM, Gemperle M: I.V. midazolam as an induction agent for anaesthesia: A study in vo

- lunteers. Br J Anaesthesia 52:907-911, 1980
- 11.- Reves JG, Samuelson PN, Lewis S: Midazolam maleate in -
duction in patients with ischaemic heart disease: haemo-
dynamic observations. Can Anaesth Soc J 26:402-409, 1979
 - 12.- Mc Clure JH, Brown DT, Wildsmith JW: Comparison of the -
IV administration of midazolam and diazepam as sedation
during spinal anaesthesia. Br J Anaesth 55: 1089-1093, 1983.
 - 13.- Crawford ME, Carl P, Andersen RS: Comparison between mi-
midazolam and thiopentone-based balanced anaesthesia -
for day-care surgery. Br J Anaesth 56: 165-169, 1984.
 - 14.- Lanz et al: Oral midazolam premedication in healthy pa-
tients. Anaesthesist 36: 197-202, 1987.
 - 15.- L.H. Felds, MD, ML Urquhart: Premedication in childrens:
Oral Vs Intramuscular midazolam. Anesthesiology 189: No
3A, sept 1988.
 - 16.- LH Felds, JB Negus: Oral midazolam: Optimal dosis for pe-
diatric premedication. Anesthesiology 71: No 3A sep 1989.
 - 17.- Kortila K, Aromaa U: Venous complications after intrave-
nous injection of midazolam, flunitrazepam, thiopentone,
and etomidate. Acta Anaesth Scand 24: 227-230, 1980.
 - 18.- Greenblatt DJ, Lozniskar A, Lauven PM: Automated gas --
chromatography for studies of midazolam pharmacokinetics
Anesthesiology 55: 176-179, 1981.
 - 19.- K Payne, FJ Mattheyse, T Dawes: The pharmacokinetics of
midazolam in paediatric patients. Eur J Clin Pharmacolo-
gy 37: 267-272, 1989.
 - 20.- (Ver referencia No 15).

- 21.- Kau RR, Hommerich CP, Kaiser J: Sedation an ambulatory_ BERA (Brainstem Electric Response Audiometric Studies - in childhood). Laryng Rhin Otol Stuttg (Germany West): 66: 653-654, 1987.
- 22.- Wilkinson GR: Pharmacokinetics of drug dispositions: Hemodinamic considerations. Annu Rev Pharmacol 15: 11-27, 1975.
- 23.- Fragen KJ, Gahlf, Caldwell: A water-soluble benzodiazepine, RO-213981, for induction of anesthesia. Anesthesiology 49: 41-43, 1978.
- 24.- Reves JG, Corssen G, Holcomb: Comparison of two benzodiazepines for anesthesia induction: Midazolam and diazepam. Can Anaesth Soc J 25: 211-214, 1978.
- 25.- JG Reves, Igor Kissin: The effective dose of midazolam. Anesthesiology 55: 82, 1981.
- 26.- Greenblatt DJ, Sellers EM, Shader RI: Drug disposition - in old age. N Engl J Med 306: 1081 - 1088, 1982.