

Revisión  
bibliográficaUso de midazolam en  
unidades de terapia intensiva  
pediátrica

MARTHA AZUCENA DELGADO OCHOA

## INTRODUCCIÓN

Hay numerosos factores que contribuyen a la ansiedad y estrés en las terapias intensivas pediátricas, necesitando según la patología e invasión, sedación con o sin analgesia. El midazolam, una benzodiacepina de acción corta es comúnmente usado para este propósito.

## Mecanismo de acción

El midazolam es una imidazolbenzodiacepina con efecto depresor del sistema nervioso central (SNC), incluyendo el sistema límbico y formación reticular. Potencializa de manera reversible la acción del ácido  $\gamma$ -aminobutírico (GABA), principal neurotransmisor inhibitorio; lo que ocasiona sedación,

efecto ansiolítico y amnesia anterógrada, sin propiedades analgésicas.

## Usos y dosis

En las unidades de terapia intensiva la administración más comúnmente usada de midazolam es la infusión intravenosa (IV) continua, ya que los pacientes requieren intubación endotraqueal o procedimientos invasivos incómodos o dolorosos, por lo que se usan sus propiedades como sedante, ansiolítico, anticonvulsivo y relajante muscular. También puede usarse por vía oral o intramuscular. La dosis varía según necesidades, se recomienda inicialmente 100-250  $\mu\text{g/Kg}$ , seguido de infusión continua de 100-400  $\mu\text{g/Kg}$  /h.

## RESUMEN

Hay numerosos factores que causan ansiedad y estrés en las terapias pediátricas intensivas. El midazolam es una imidazolbenzodiacepina depresora del sistema nervioso central incluyendo el sistema límbico y la formación reticular. Potencializa reversiblemente la acción del ácido  $\gamma$ -aminobutírico (GABA), por lo que se usan sus propiedades como sedante, ansiolítico, anticonvulsivo y relajante muscular. La administración más comúnmente usada es la infusión intravenosa (IV) continua 100-400  $\mu\text{g/Kg}$  /h. Es activo dentro de los primeros 2-3 minutos de la administración con duración aproximada de 30 minutos. Tiene metabolismo hepático extenso por isoformas de citocromo P450. Los principales efectos adversos del midazolam son la depresión respiratoria, la agitación paradójica y ocasionalmente hipotensión, entre otros. En términos generales es una benzodiacepina de acción corta segura y efectiva para sedación en el paciente pediátrico crítico, con beneficios significativos en este grupo de pacientes.

Palabras Clave: sedación, anticonvulsivo, midazolam, terapia intensiva.

## ABSTRACT

There are numerous factors that contribute to the anxiety and stress in the intensive pediatric care units. Midazolam is an imidazolbenzodiacepine that affects by depressing the central nervous system including the limbic system and the reticular formation. It produces a reversible increasing action of the  $\gamma$ -aminobutirico acid (GABA), having such uses as a sedative, anxiolytic, anticonvulsant and muscle relaxant. It is usually administered in a continuous infusion, 100-400  $\mu\text{g/kg/h}$ , and becomes active within 2-3 min after administration with an estimated duration of 30 min. It has an extensive hepatic metabolism because of it is cytochrome P450 isoforms. The main side effects of midazolam is respiratory distress, paradox agitation, and occasionally hypotension, among others. Basically it is a benzodiazepine with a safe short life, effective for sedation in pediatric intensive care patients with significant benefits for them.

Key Words: sedation, midazolam, anticonvulsive, intensive therapy.

Se ha reportado Síndrome de infusión de midazolam con dosis mayores a 0.23 mg/Kg./h. (1)

La eficacia combinada para sedación y analgesia se ha comprobado con fentanil y midazolam en 91-100% de los casos. (2) El relajante muscular más comúnmente usado es vecuronio. (3) Aunque para sedación y analgesia de larga duración (más de cinco días) se han propuesto combinaciones con propofol y morfina, sin tanto éxito por contraindicaciones de los mismos (choque, inestabilidad hemodinámica, hipertrigliceridemia, insuficiencia renal, asma); lo cual puede estar presente en el niño críticamente enfermo e impedir la indicación de dichos medicamentos. La cantidad de drogas analgésicas y sedantes requeridas depende de cómo la enfermedad afecta la farmacocinética de cada droga en particular y esto puede cambiar, como el proceso de la enfermedad cambie. (3)

#### Farmacocinética/Farmacodinamia

A pesar del rol esencial de drogas analgésicas y sedantes en terapia intensiva ha habido pocos estudios de su farmacocinética en el niño críticamente enfermo. (4,3)

El midazolam es un agente soluble en agua, que se convierte el liposoluble con un pH fisiológico, por lo que cruza la barrera hematoencefálica.

Es activo dentro de los 2-3 minutos de la administración IV con duración aproximada de 30 minutos. Tiene metabolismo hepático extenso por isoformas de citocromo P450 subfamilia 3A. El principal metabolito es 1- hidroximidazolam, casi tan potente como el midazolam, con 20 por ciento de afinidad a los receptores de benzodiacepinas. Tiene vida media de aprox. 1 hora. Los metabolitos son conjugados y eliminados por vía renal, aunque la infusión continua puede acumularlos. La infusión a dosis bajas efectivas puede minimizar la acumulación. La falla hepática y renal conduce a metabolismo disminuido y eliminación prolongada.

#### Interacciones

Midazolam sinergiza con anestésicos u otros depresores del SNC. Al combinarse con medicamentos que inhiben CYP3A4 como eritromicina, itraconazol, fluconazol, diltiacem, verapamil, y se han descrito también cimetidina, ácido valproico. La teofilina antagoniza el efecto sedante del midazolam. La rifampicina reduce la concentración plasmática de midazolam oral. La carbamacepina y fenitoina pueden incrementar el metabolismo hepático del midazolam. Los inhibidores de proteasa incrementan las concentraciones séricas de midazolam. El antídoto de midazolam es flumazenil.

#### Efectos adversos

El principal efecto adverso del midazolam es la depresión respiratoria, agitación paradójica y ocasionalmente hipotensión. (2)

Cuando se administra de forma rápida puede reducir las resistencias vasculares periféricas y por tanto producir alteraciones hemodinámicas. Sin embargo su administración IV continua produce pocos efectos hemodinámicos. (1)

Se han estudiado más frecuentemente periodos cortos de sedación. En un estudio comparativo con propofol se ha demostrado que en pacientes tratados con infusión continua con midazolam el tiempo para despertar a los pacientes sedados fue más largo. (5) Otros estudios han preferido infusión

de lorazepam sobre midazolam para pacientes que requieren ventilación mecánica y sedación por más de tres días. (5)

Se han reportado movimientos anormales en extremidades y tronco en niños que han recibido sedación y analgesia prolongada, sobre todo en la combinación de fentanil y midazolam en infusión, la causa de estos movimientos no esta clara. (3)

Otros efectos comúnmente reportados son desaturación, bronco espasmo, hipo, nistagmus, (6) diplopia, lagrimeo, tos. (7)

La suspensión debe ser gradual para evitar abstinencia caracterizada por ansiedad, insomnio, confusión y crisis convulsivas. Dosis altas se han relacionado con el "síndrome de infusión de midazolam" consistente en retraso al despertar, prolongación innecesaria del tiempo de ventilación mecánica con su correspondiente morbi-mortalidad asociada a cuadros de privación horas o días después de cesar su administración. (1)

Midazolam contiene 1% de alcohol benzílico como conservador, la toxicidad ha sido asociada con síndrome de respiración jadeante principalmente en infantes prematuros. Normalmente esta cantidad no es suficiente para causar toxicidad. (6)

#### CONCLUSIONES

Necesariamente en las unidades de terapia intensiva pediátrica, en la mayoría de los casos, es necesario utilizar medicamentos sedantes en conjunto con analgésicos, y/o relajantes musculares; aunado a la terapia principal según la patología de cada paciente. El midazolam es una benzodiacepina de acción corta segura y efectiva para sedación en el paciente pediátrico de terapia intensiva, con beneficios significativos en este grupo de pacientes; y sin efectos adversos significativamente mayores a su beneficio.

#### REFERENCIAS

1. Chamorro J-C. Analgesia, sedación y bloqueo neuromuscular en la sepsis. *Rev Elect Med Intens* 2005; C25, N.1
2. Sharon E. Mace, et al. Clinical policy: Evidence-based approach to pharmacologic agents used in pediatric sedation and analgesia in the emergency department. *Ann Emerg Med* 2004; 44: 342-377
3. Twite M. D., MA BChir, Rashid A., Zuk J., Friesen R. H. Sedation, analgesia, and neuromuscular blockade in the pediatric intensive care unit: Survey of fellowship training programs. *Ped crit care med* 2004; 5, Num 6.
4. Wildt S. N., Hoog M., Vinks A., PharmD, Giesen E. van der, MSc; Van Den Anker J. N. Population pharmacokinetics and metabolism of midazolam in pediatric intensive care patients. *Crit Care Med*; 2003; 31, Num 7
5. Vender J., Szokol J., Murphy G., Nitsun M. Sedation, analgesia and neuromuscular blockade in sepsis: An evidence-based review. *Crit Care Med* 2004; 32 Num 11.
6. Cuthriell A. M, Pediatric Pharmacotherapy. Midazolam: Use in the Pediatric Intensive Care Population. *Children's Med Center Univ Virg* 2000;6, Num 1
7. Taketomo C. K., Hodding J., Kraus D. "Midazolam". *Manual de prescripción pediátrica*. 11ª ed. Mexico. Editorial Intersistemas. 2005. Pag. 769-772

**MARTHA AZUCENA DELGADO OCHOA**

Cuitlahuac 3039 colonia Álamo. Tlaquepaque, Jalisco.  
C.P. 45560. Telefono: 3560-9050  
mdazucenadel@mexico.com

NO PATROCINIO NI CONFLICTO DE INTERES