

Midazolam como agente de inducción anestésica en pediatría

Mario V. Pineda Díaz*, Tomás Déctor Jiménez**, Luis Andrés Pérez León[§], María del Carmen López Flores[†]

RESUMEN

Midazolam se administró por vía endovenosa a 90 pacientes pediátricos, no medicados, para cirugía electiva, con estado físico ASA I a II. Los pacientes se agruparon en: grupo I de 1 a 5 años, grupo II de 6 a 10 años y grupo III de 11 a 15 años. La anestesia se indujo con midazolam de 0.3 a 0.4 mg/kg de peso durante 30 segundos, además fentanyl a 5 µg/kg y bromuro de vecuronio a 0.08 mg/kg para la intubación traqueal. La inducción se consideró completa hasta que el paciente toleraba la mascarilla y perdió el reflejo palpebral. Se midió la Presión Arterial Media (PAM) y la Frecuencia Cardíaca (FC). La diferencia de la dosis menor del grupo III con la dosis máxima del grupo I presentó significancia estadística; la dosis promedio de midazolam para inducción fue de 0.4 mg/kg. El tiempo de inducción fue similar en los tres grupos. Los cambios en la PAM y en la FC fueron mínimos, con significancia estadística. Este estudio sugiere que el midazolam es un agente de inducción útil para el paciente pediátrico (*Rev Mex Anest, 1997;20:127-131*)

Palabras clave: Anestesia: pediatría, inducción, midazolam intravenoso.

ABSTRACT

Midazolam as Induction Agent in Pediatrics. Midazolam was given intravenously to 90 children unpremedicated undergoing elective surgery, ASA physical status I or II. The patients were randomly allocated into three groups: group I (1-5 years), group II (6-10 years) and group III (11-15 years). Anesthesia was induced with midazolam 0.3 - 0.4 mg/kg in 30 secs and fentanyl 5 µg/kg and vecuronium bromide 0.08mg/kg and the trachea intubated. When the mask was tolerated and eyelash reflex was loss, the end-point of induction was done. Mean Arterial Pressure (MAP) and Heart Rate (HR) were monitored during induction. The variance of the lowest dose group III differs significantly from that of the highest dose group I. The mean dose of midazolam for induction was 0.4 mg/kg. The time to induce loss of consciousness was similar in the three groups. The changes in MAP and HR were minimal but there were significant differences. This clinical trial suggest that midazolam is a satisfactory induction agent for children (*Rev Mex Anest, 1997;20:127-131*).

Key words: Anesthesia: Pediatric, induction, intravenous, midazolam.

UNO DE LOS objetivos más grandes de la anestesia moderna, es poder contar para la anestesia general con agentes de inducción que, además de ser rápidos en su acción sobre las funciones del sistema nervioso

central, sean agradables al paciente, mantengan estabilidad cardiovascular, estén libres de efectos secundarios indeseables y que no prolonguen el tiempo de recuperación de la anestesia; tales fármacos no deberán ser irritantes ni liberadores de histamina. Una de las preocupaciones del anestesiólogo, es proporcionar al paciente pediátrico una adecuada inducción, que cumpla con los componentes mencionados; este es un contraste agradable en relación con la inducción "tormentosa" prolongada y laboriosa de los anestésicos¹⁻⁴ inhalatorios.

*Jefe del Departamento de Anestesiología del Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI. Instituto Mexicano del Seguro Social (CMN SXXI, IMSS). **Jefe del Departamento de Anestesiología del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS. [§]Adscrito al Departamento de Anestesiología del Hospital de Especialidades del CMN SXXI, IMSS. [†]Adscrito al Departamento de Anestesiología del Hospital de Pediatría del CMN SXXI, IMSS. Correspondencia: Mario V. Pineda Díaz. Departamento de Anestesiología del Hospital de Pediatría CMN SXXI del IMSS. Av. Cuauhtémoc 330. Col Doctores. CP. 06720, Deleg. Cuauhtémoc, México D.F.

Los fármacos endovenosos inductores de la anestesia pueden clasificarse en barbitúricos, disociativos, benzodiacepinas, esteroides, etc. En la actualidad la aparición de nuevas benzodiacepinas como el midazolam, han abierto alternativas para la inducción anestésica.^{5,6}

El midazolam es una imidazobenzodiacepina sintetizada en 1975, de corta duración y comparte las características comunes a este grupo: ansiolisis, sedante, miorrelajante, amnésico,⁷⁻¹⁰ anticonvulsivo, y fundamentalmente hipnótico. Tiene peso molecular de 325, pKa 6.0; posee un anillo imidazólico, el cual va a permanecer abierto al amortiguarse la solución parenteral a un pH de 3.5 haciéndolo una sal hidrosoluble, pero al exponerse a un pH mayor de 4.0 (pH fisiológico), el anillo se cierra tornándose en una droga de alta liposolubilidad. Se une a las proteínas plasmáticas 96%, su volumen de distribución es de 2.5 L/kg. Posterior a la administración endovenosa la concentración plasmática se reduce al 10-20% del valor inicial, al cabo de 2 horas hay un 5% de la concentración plasmática inicial. Se metaboliza en hígado, se conjuga con ácido glucurónico y se elimina por orina¹¹⁻¹⁵. Administrado por vía endovenosa aumenta la frecuencia cardíaca, disminuye la presión arterial, el flujo sanguíneo cerebral y el consumo cerebral de oxígeno.¹⁶⁻²⁰

El midazolam se ha utilizado como agente de inducción para anestesia general, pero pocos estudios se han reportado en el paciente pediátrico. Por otra parte se ha observado que la cinética del midazolam en niños, difiere con relación a los adultos y se ha mencionado son dosis dependientes.²¹⁻³¹

Cuadro I. Datos demográficos

Grupos	Edad	Peso (kg)	Sexo (F/M)	Edo. Físico (I/II)
Grupo I (1 - 5 años) n = 24	3.5	16.87	6/18	22/2
Grupo II (6 - 10 años) n = 54	8.0	24.66	21/33	53/1
Grupo III (11 - 15 años) n = 12	12.0	33.25	9/3	12/0
	7.8 ± 2.97	24.92 ± 6.9	36/54	87/3

Cuadro II. Dosis de inducción para midazolam en los diferentes grupos

	mg/kg	Latencia (min)	Dosis total /mg)
Grupo I	0.4	2.20	6.75
Grupo II	0.35	2.0	8.63
Grupo III	0.3	1.53	9.97
	0.35	1.91	8.45

Ante esta problemática decidimos realizar este estudio agrupando niños por rango de edades para evaluar el comportamiento del midazolam como agente de inducción.

MATERIAL Y METODOS

Posterior a la aprobación del estudio por el comité de investigación y ética del hospital de pediatría del Centro Medico Nacional siglo XXI del IMSS, y del consentimiento de los padres de los niños, se tomó una muestra al azar, de 90 pacientes pediátricos, programados para cirugía electiva, con Edo. Físico 1 y 2 según la Sociedad Americana de Anestesiología (ASA), con peso corporal mayor de 10 kg, mayores de un año, sin distinción de sexo. Se excluyeron todos los pacientes que presentaban trastornos neurológicos, endocrinológicos, hepáticos, renales, que estuvieran recibiendo drogas depresoras o estimulantes del sistema nervioso central. La muestra se dividió en 3 subgrupos o rango de edades: de 1 a 5 años (grupo I), de 6 a 10 años (grupo II) y de 11 a 15 años (grupo III). Se recibieron en quirófano, con una vena periférica canalizada con solución mixta. El monitoreo se efectuó para la frecuencia cardíaca con estetoscopio precordial y cardioscopio en DII y la presión arterial sistémica, frecuencia respiratoria y saturación de oxígeno (Vitalert 1000).

En este momento se procedió a iniciar la inducción, administrando midazolam 0.3 a 0.4 mg/kg IV, se registró el tiempo en que se perdió el reflejo palpebral y tolera la mascarilla (tiempo de latencia); un minuto después se registró la TA y la FC, y se administró fentanyl 5 µg/kg IV, al minuto se anota nuevamente TA y FC y se administró vecuronio 0.08 mg/kg IV, a los 2 minutos se registró la TA y FC y se realizó la intubación orotraqueal por laringoscopia directa. Finalmente a los 10 y 60 segundos postintubación se registró la TA y FC. El

Cuadro III. Modificaciones de la frecuencia cardíaca (FC (L'/')) y PAM (mmHg) durante las diferentes fases del estudio

	Ingreso											
	1'		2'		4'		10'		60'			
	FC (L'/')	PAM (mmHg)	FC (L'/')	PAM (mmHg)	FC (L'/')	PAM (mmHg)	FC (L'/')	PAM (mmHg)	FC (L'/')	PAM (mmHg)	FC (L'/')	PAM (mmHg)
Grupo I	117.0 ± 10.4	76.12 ± 4.5	118.6 ± 10.8	75.38 ± 7.1	109.7 ± 15.2*	69.16 ± 5.5*	109.0 ± 15.2*	67.25 ± 5.6*	109.5 ± 14.8*	69.0 ± 6.8*	105.6 ± 15.4*	67.65 ± 6.2*
Grupo II	105.5 ± 10.0	81.01 ± 9.1	110.4 ± 14.3*	78.06 ± 9.6*	104.0 ± 15.5*	73.56 ± 10.5*	97.6 ± 13.4*	69.53 ± 6.9*	101.1 ± 12.1*	71.3 ± 6.1*	97.4 ± 14.8*	70.23 ± 6.1*
Grupo III	96.0 ± 16.5	81.47 ± 2.1	102.5 ± 25.9*	76.39 ± 7.1	90.5 ± 13.7*	72.8 ± 10.0*	86.7 ± 9.4*	69.80 ± 5.3*	87.5 ± 12.0*	74.4 ± 4.5*	84.5 ± 12.1	72.90 ± 4.7*

* t de student (s). ANOVA = NS

mantenimiento anestésico se llevó a cabo con enflurano 1.5 a 2.5 vol%, fentanyl dosis respuesta y oxígeno al 100% por sistema Bain.

Se registró el tiempo de anestesia y de cirugía; se valoró el estado de recuperación, se extubó a los pacientes, y fueron trasladados a recuperación, en donde se valoró su recuperación por escala de Aldrete, al minuto, 30 y 60 minutos.

Los resultados se analizaron estadísticamente mediante promedios aritméticos y desviación estándar de las variables, así como prueba t de student y ANOVA con una significancia estadística de menos de 0.05.

RESULTADOS

El universo de trabajo estuvo constituido por 90 pacientes pediátricos, distribuidos por rangos de edades en 3 grupos (Cuadro I). No hubo diferencias significativas con relación a edad y peso cuando se hicieron análisis estadísticos.

Como objetivo principal de este estudio, se evaluó la dosis de inducción de midazolam para estos rangos de edades, de tal manera que en el primer grupo, como dosis de inducción promedio de midazolam fue de 0.4mg/kg de peso, con una latencia de 2.2 minutos, mientras que en el grupo II hubo un descenso en la dosis de hasta 50 microgramos, así también la latencia disminuyó a 2 minutos promedio; finalmente para el grupo de mayor edad se observó que inclusive la dosis planeada como promedio de inducción descendió en un 25% a 0.3mg/kg, alcanzando una latencia de 1.91 minutos. Estas modificaciones al ser analizadas estadísticamente muestran significancia, siendo más importante para el grupo de adolescentes (Cuadro II).

Al observar las modificaciones de los parámetros cardiocirculatorios, en primer lugar la frecuencia cardíaca, al primer minuto no se registraron modificaciones significativas, sin embargo tras la administración del opioide, a los 2 minutos se observó un detrimento, que en promedio fue de hasta 10 latidos por minuto en todo el tiempo de estudio (Cuadro III). Así, al comparar por prueba t de student inicialmente por grupo y también al efectuarla comparativamente entre grupos hay diferencia significativa; finalmente para evaluar si este universo de trabajo correspondía en forma homogénea se efectuó prueba "F" (ANOVA) que a pesar de encontrar un muestreo de esta naturaleza no hubo significancia estadística. Con respecto a la

presión arterial media (PAM = 2 diastólicas más 1 sistólica entre 3); su descenso fue paulatino hasta alcanzar un máximo de 10 mmHg. (Cuadro III). Por otra parte al efectuar pruebas comparativas entre grupos y por grupo, los resultados fueron semejantes significativamente a los de la frecuencia cardiaca.

El tiempo de duración quirúrgica fue de 75.8 ± 25.12 minutos y el tiempo de anestesia de 93.3 ± 28.47 minutos. En cuanto a la recuperación anestésica a los 60 minutos de terminado el evento anestésico-quirúrgico los 90 pacientes se encontraban con un Aldrete de 10.

DISCUSION

Durante mucho tiempo las benzodiazepinas han sido utilizadas como alternativa para la inducción anestésica, sin embargo su uso ha sido limitado por diferentes características como tener un efecto prolongado, solubilidad en agua baja, presencia de tromboflebitis, etc. Una de las grandes deficiencias de estos fármacos era su pobre efecto hipnótico, así el flunitrazepam fue una de las primeras benzodiazepinas con fuertes propiedades hipnóticas, con el inconveniente de no poderse utilizar en cirugías cortas. Con la síntesis del midazolam, fármaco también con propiedades hipnóticas, de latencia rápida y de corta duración, hidrosoluble, ha demostrado ser un agente satisfactorio en la inducción, que primeramente se utilizó en adultos.

Dundee⁹ refirió que existen factores que afectan la cinética del midazolam y que la variación en la respuesta individual sobre su uso, lo limitaba como agente de inducción, hasta encontrar una dosis efectiva. Salonen y Kanto²⁹ sugirieron que la cinética del midazolam en niños, además dependía de las características fisiológicas y anatómicas de las diferentes edades pediátricas, por lo que también la inducción está con relación a la dosis respuesta.

Reves²⁶, Fragen, Gahh y Caldwell²⁴, utilizaron dosis de inducción con midazolam de 0.15 a 0.2 mg/kg de peso corporal, con tiempos de latencia que oscilaron entre 75 y 175 segundos, en pacientes adultos. Salonen²⁹ utilizó flunitrazepam como agente de inducción en niños, con resultados poco satisfactorios, es decir inducción y recuperación prolongados; más tarde utilizó midazolam con dosis de inducción mínima, de 0.075 mg/kg que prácticamente las consideró como sedación insatisfactoria, por lo cual utilizó dosis subsecuentes y progresivas de 0.15, 0.30 y 0.45 mg/kg, además

complementándolo con tiopental de 1 a 5 mg/kg²⁹. Holloway²⁸, utilizó midazolam en niños a dosis de 0.30 mg/kg, observando períodos de latencia de 110 segundos.

En el presente estudio, se observó que el consumo de midazolam por rango de edades, fue más elevado en el niño menor, con una disminución en la dosis planeada (0.4 mg/kg peso corporal), en los escolares y adolescentes, sin embargo no se encontraron diferencias significativas en los tiempos de período de latencia. Así puede concluirse clínicamente que en este aspecto, el comportamiento cinético del midazolam deberá adaptarse a las características individuales de cada niño. Al comparar las variaciones de la frecuencia cardiaca y de la presión arterial, el comportamiento de esta última fue el del descenso hasta en un 17% al minuto postintubación, la cual se reforzó con la dosis del opioide; este efecto analgésico durante la intubación disminuyó el reflejo simpático-adrenal en todos los niños; también la frecuencia cardiaca tuvo modificaciones, inicialmente un ligero aumento que coincide con lo reportado en la literatura (Reves¹¹). Posteriormente se presentó una disminución por la influencia vagotónica del opioide estos hallazgos se debieron a la ausencia del efecto anticolinérgico de la atropina, que no la utilizamos precisamente para no enmascarar las variables cardiocirculatorias.

Con respecto a la recuperación anestésica, consideramos que fue buena, ya que a la hora de terminado el procedimiento todos los pacientes tenían una valoración de Aldrete de 10. En conclusión, el midazolam es efectivo y seguro, capaz de realizar una inducción anestésica en niños, sobre todo cuando se complementa con dosis adecuada de opioide; por otra parte, la cinética del midazolam difiere de los adultos por una posible dosis-respuesta en los diferentes pasos farmacocinéticos, por lo que deberán realizarse estudios más profundos sobre la farmacología del midazolam en niños. Por lo tanto, el midazolam debe considerarse como una alternativa como inductor anestésico, a dosis de 0.3 a 0.4 mg/kg de peso corporal.

REFERENCIAS

1. Way LW, Trevor AJ. Anestésicos intravenosos. En: Miller RD (Ed). Anestesia. 2a Edición. Ediciones DOYMA, 1988. España. pp:753-758.
2. Nalda MA. De la Neuroleptoanalgesia a la analgesia analgésica. 2a edición. Ed Salvat, México 1988, pp:41-68.
3. Coté ChJ. Practical pharmacology of anesthetic agents, narcotic and sedatives. En: Coté ChJ (ed). A practice of anesthesia for infants and children. 2a edición. Saunders; USA, 1993, pp: 10-133
4. Collins VJ. Anestesia por vía intravenosa con fármacos no

- barbitúricos. En: Collins VJ (Ed) Anestesiología. 1a Edición. Editorial Interamericana México 1968 pp: 358-88
5. Stoelting RK. Benzodiazepines. En: Stoelting RK (Ed). Pharmacology and Physiology in anesthetic practice. 1a edición Ed. JB Lippincott. 1987, USA pp:177-133
6. Stewart CH. Hipnóticos y sedantes. En: Goodman y Gilman. Las bases farmacológicas de la terapéutica. 7a edición, Ed. Panamericana, Argentina, 1987 pp: 334-363
7. Welser A, Benjamin Y, Flynn T. Quinazolines and 1-4 benzodiazepines 84 synthesis and reactions of (1-5a)(14)-benzodiazepines. *J Org Chem* 1978;43:936-944
8. Browns C, Sarquist F. Clinical, electroencephalographic and pharmacokinetic studies of a water soluble benzodiazepines. Midazolam maleate. *Anesthesiology* 1979;50:467-470
9. Dundee J, Halliday N, Harper KW, Brogden R. Midazolam a review of its pharmacological properties and therapeutic use. *Drugs* 1984;28:519-543
10. Greckz M. Chemical structures and properties of midazolam compared with other benzodiazepines *Br J Clin Pharmacol* 1983;16:118-168
11. Reves J, Fragen R. Midazolam Pharmacology and uses. *Anesthesiology* 1985;62:310-324
12. Kanto J, Sjoval S. Placental transfer and maternal midazolam kinetics. *Clin Pharmacol Ther* 1983;33:786-791
13. Rubio F, Miwa F. Determination of midazolam and two metabolites of midazolam in human plasma by gas chromatography - negative - chemical - ionization mass spectrometry. *J Chromatography* 1982;233:157-165
14. Arendt R, Greenbat D. Quantitation By gas chromatography of the 1 and 4 hidroximetabolites of midazolam in the human plasma. *Drugs* 1984;28:519-543
15. Crevosier Ch, Zeigler W. Relationship between plasma concentration and effect of midazolam after oral and intravenous administration. *Br J Clin Pharmacology* 1983;16:515-615
16. Forster A, Gardaz J, Suter P. Respiratory depression by midazolam and diazepam. *Anesthesiology* 1980;53: 494-497
17. Jensen S, Schou A. Use of midazolam as an induction agent comparison with thiopentone. *Br J Anaesth* 1982;54:605-610
18. Schult-Sasse U, Hess W. Haemodynamic responses to induction of anaesthesia using midazolam in cardiac surgical patients. *Br J Anaesth* 1982;54:1053-1058
19. Jones D, Stelling L, Zauder H. Cardiovascular- responses to diazepam and midazolam maleate in the dog. *Anesthesiology* 1979;51: 430-434
20. Papazian E Effect of bolus doses of midazolam on PIC and PPC in patients with severe head injury. *Br J Anaesth* 1993;71:267-271
21. Conner JT, Katz RL, Pagano RP, Grahatai ChW. RO 21-3Q81 for intravenous surgical premedication and induction of anesthesia. *Anesth Analg* 1978;57:1-5
22. Baber R, Hobbes A. Midazolam as a intravenous induction agent for general anesthesia: a clinical trial. *Anaesth Intens Care* 1982;10:29-35
23. Forster A. Gardaz J. IV midazolam as an induction agent for anaesthesia: a study in volunteers. *Br J Anaesth* 1980;52:907-911
24. Fragen R, Gahh F, Caldwell N. A water soluble benzodiazepine RO 21-2981, for induction of anesthesia. *Anesthesiology* 1978;49: 41-43
25. Gamble J, Kavar P, Dundee J. Evaluation of midazolam as an intravenous induction agent. *Anesthesia* 1981;36:868-873
26. Reves J, Kissin Y. The effective doses of midazolam. *Anesthesiology* 1981;55:82
27. Gross J, Caldwell C. Induction dose response curves for midazolam and ketamine in premedicated ASA class III and IV patients. *Anesth Analg* 1985;64:795-800
28. Holloway A, Jordan G. Midazolam for the intravenous induction of anaesthesia in children *Anaesth Intens Care* 1982;10:340-343
29. Salonen M, Kanto J. Midazolam as an induction agent children a pharmacokinetic and clinical study. *Anesth Analg* 1987;66:625-628.
30. Cole W. Midazolam in paediatric anesthesia. *Anaesth Intens Care* 1982;10:36-39
31. Bernn-Shlomo I, Arid-hel-Kalim H. Midazolam acts synergistically with fentanyl for induction of anaesthesia. *Br J Anaesth* 1990;64:45-47