

## **Medicación preoperatoria en niños.**

### **Preoperative Medication in Children.**

Carmen Barredo Garcés(1), Volfredo Camacho Assef(2), Norma Ortiz Martínez(3)

#### **Resumen**

La administración de drogas antes de la anestesia puede ir dirigidas a cumplir una gran cantidad de objetivos. Las rutas convencionales de administración —inyección intramuscular o intravenosa— se asocian a fenómenos de ansiedad e incomodidad por parte del paciente, especialmente en la población pediátrica, por lo que nuevas formas de administración son necesarias para evitar este problema. Esta revisión se propone profundizar en el tema y sus posibles alternativas.

**Palabras clave:** MEDICACIÓN PREOPERATORIA, MIDAZOLAM, NIÑOS.

1. Especialista de Segundo Grado en Anestesiología y Reanimación. Especialista de Segundo Grado en Medicina Intensiva y Emergencia, Master en Ciencias de la Educación Superior, Profesora Auxiliar. Especialista de Segundo Grado en Medicina Interna. Especialista de Segundo Grado en Medicina Intensiva y Emergencias, Master en Ciencias de la Educación Superior, Profesor Auxiliar.
2. Especialista de Primer Grado en Anestesiología y Reanimación, Profesora Instructora

#### **Introducción**

La administración de drogas antes de la anestesia pueden ir dirigidas a cumplir una gran cantidad de objetivos, sin embargo en los niños deben tenerse presentes aspectos fundamentales, como: ansiolisis, permitir una separación no traumática de los padres, bloquear las respuestas autonómicas, prevenir la excesiva cantidad de secreciones en la vía aérea, disminuir o evitar el estrés psicológico, disminuir el volumen y acidez del contenido gástrico, facilitar la inducción de la anestesia, disminuir los requerimientos de anestésicos, evitar el vómito y producir analgesia (en el caso que el paciente presente dolor intenso).

La meta dorada de la medicación ansiolítica preoperatoria hoy, es la sedación consciente, estado de disminución de la conciencia controlado médicamente, que permite al paciente conservar los reflejos protectores de la vía aérea de manera independiente y continua, así como generar respuestas apropiadas a la estimulación física o a órdenes verbales. Su objetivo principal es conseguir que los pacientes potencialmente cooperadores y aquellos con falta de habilidad para cooperar, se tranquilicen y acepten los procedimientos operatorios, al disminuir sus niveles de ansiedad(1,2)

La industria farmacéutica a nivel mundial se encuentra enfrascada en la validación de medicamentos para alcanzar este estado, algunos de ellos se encuentran en fase experimental como la dexmetomidina. El midazolam, benzodiazepina hidrosoluble, del grupo imidobenzodiazepinas, es utilizado con mucha frecuencia para este fin, con probados efectos beneficiosos. Sus acciones son de rápida aparición y corta duración (vida media de eliminación de  $106 \pm 29$  min.); su pronta inactivación metabólica por enzimas hepáticas, amnesia anterógrada y baja toxicidad, le confieren un amplio margen terapéutico cuando se requiere sedación por un lapso breve. Está disponible para uso parenteral y puede administrarse por vía oral, rectal e intranasal.

**OBJETIVOS:** Destacar la importancia de la medicación preoperatoria como parte del procedimiento anestésico.

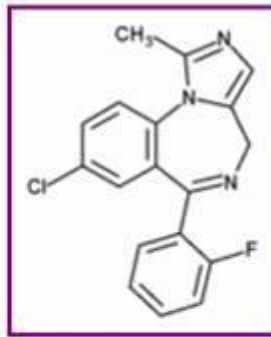
#### **Desarrollo**

La medicación preoperatoria es usada desde los albores de la anestesia, un amplio número de agentes en las más diversas dosis, combinaciones y vías de administración, han sido objeto de evaluación. Para que esta intervención sea efectiva, se debe ajustar a las necesidades de cada paciente, teniendo en cuenta las características farmacodinámicas y farmacocinéticas de los medicamentos.

La ansiolisis es sin duda la meta más considerada en la premedicación. Dentro del espectro farmacológico, la utilización de benzodiazepinas en anestesia pediátrica ha desplazado a todos los otros fármacos, por su amplio margen de seguridad entre las acciones farmacológicas y sus potenciales efectos adversos. Aunque ellas son cualitativamente semejantes, tienen entre sí diferencias cuantitativas significativas, en sus aspectos farmacodinámicos y farmacocinéticos, su conocimiento es indispensable para una terapéutica más racional. Son sedantes, hipnóticas, inductores anestésicos, anticonvulsivantes, relajantes musculares y fundamentalmente ansiolíticas 3.

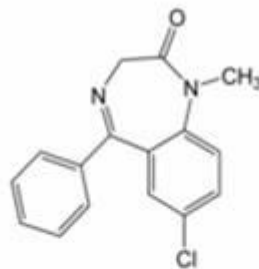
Dependiendo del tipo, vía de administración y dosis, las benzodiazepinas proporcionan ansiolisis farmacológica segura y útil. El midazolam dentro de esta familia, es el más ampliamente usado por tener gran potencia hipnótica; versatilidad en la aplicación (nasal, rectal, oral, intramuscular o intravenosa) y escaso o nulo efecto sobre el sistema cardiovascular, lo que permite utilizarla en niños durante diversos procedimientos diagnósticos, preanestésicos y para maniobras de venopunción, con ventajas para el paciente y el anesestesiólogo.

El midazolam fue sintetizado en 1976 por Fryer y Walter, su nombre químico es la 8-cloro-6-(2-fluorofenil)-1 metil- 4H- imidazo [1,5- a] [1,4] hidrocliclorato benzodiazepina. Su fórmula empírica es C<sub>18</sub>H<sub>13</sub>ClFN<sub>3</sub>•HCl, tiene un peso molecular de 362.25 y la siguiente estructura química.



*Midazolam*

*8-chloro-6-(2-fluorophenyl)-1-methyl-  
4H-Imidazo(1,5-a)(1,4)  
benzodiazepine  
IUPAC name*



*Diazepam*

*7-chloro-1-methyl-  
5-phenyl-1,3-dihydro-2H-  
1,4-benzodiazepin-2-one  
IUPAC name*

A diferencia de otras benzodiazepinas (BDZ), tales como diazepam o lorazepam, el midazolam es soluble en agua debido a que su anillo benzodiazepínico permanece abierto a pH por debajo de 4, sin embargo, cuando es inyectado y el pH se incrementa, el anillo se cierra y se torna mucho más liposoluble, facilitando su rápido ingreso al tejido nervioso. Su pK es de 6.15, por lo que es predominantemente no ionizado (>90%) a pH fisiológico, tiene un rápido inicio de acción y alta unión a proteínas en la sangre, hasta 97%. La molécula de este medicamento consta de la fusión de un anillo imidazol, el cual le confiere estabilidad, hidrosolubilidad y rápido metabolismo. 4,5

El midazolam potencia el efecto inhibitorio del ácido aminobutírico (GABA) en las neuronas del SNC a nivel de los receptores de benzodiazepinas. Estos receptores están localizados cerca de los receptores del GABA dentro de la membrana neuronal. La combinación del GABA ligando / receptor mantiene el canal de cloro abierto, ocasionando hiperpolarización de la membrana lo que hace a la neurona resistente a la excitación.

Los efectos depresores del midazolam en el sistema nervioso central dependen de la dosis administrada, la vía de administración y la presencia o ausencia de otras medicaciones. Este efecto depresor genera hipnosis y sedación. Sus aplicaciones son varias: sedación preoperatoria, sedación consciente para procedimientos diagnósticos y durante los bloqueos regionales, inducción y mantenimiento de la anestesia, así como sedación en pacientes de las unidades de cuidados críticos. Se metaboliza con rapidez, primordialmente por hidroxilación del grupo metilo del anillo imidazo fusionado mediante la citocromo p450 enzima 3A3/3A (CYP3A4). De su metabolización hepática derivan tres metabolitos, el más abundante es el 1'-hidroximidazolam, también se producen el 4'-hidroximidazolam y el 1'-4'-hidroximidazolam, los que se eliminan por glucuroconjugación renal. Estos metabolitos no son activos, aunque el primero de ellos puede contribuir a la sedación por acumulación cuando se trata a pacientes con falla renal. Tiene la vida media de distribución más corta, 6 a 15 min, vida media de eliminación entre 1.7 y 2.6 horas, volumen de distribución es de 1.1 a 1.7 litros/kg y unión a proteínas del 97%. 6,7

Por sus probadas ventajas, las benzodiazepinas son los fármacos más utilizados en medicación preoperatoria para conseguir sedación y ansiolisis. Comparado con diazepam, el midazolam tiene una latencia más corta con menores reacciones locales, menor duración de acción, efecto amnésico (amnesia anterógrada) mayor, y efecto sedativo 3-4 veces mayor, por lo que fue el agente elegido para la sedación de los pacientes en estudio.

Las rutas convencionales de administración —inyección intramuscular o intravenosa— se asocian a fenómenos de ansiedad e incomodidad por parte del paciente, especialmente en la población pediátrica, lo que ha llevado a los investigadores a plantearse nuevas formas de administración. Diversos estudios sobre la administración oral y nasal de midazolam en pacientes pediátricos y adultos han demostrado su utilidad como alternativa interesante a la administración parenteral(8-11).

Por vía nasal, el midazolam provee el beneficio de la rápida instalación del efecto (latencia rápida), su empleo fue primeramente descrito y divulgado por Wilton y colaboradores en 1988 (12).

Es una técnica no invasiva, libre de agujas, considerada más aceptable para los niños. Debido a que las agujas no están incluidas, este método es virtualmente libre de dolor y por tanto una alternativa plausible, adicionalmente la simplicidad del procedimiento puede permitir la administración por el propio paciente o su familiar(13,14).

La abundante vascularización de la nariz permite el paso de líquidos y sustancias a los vasos sanguíneos, con pocas molestias y la ventaja de evitar el metabolismo hepático de primer paso o la degradación en los líquidos lumenales del tracto digestivo con incremento de la biodisponibilidad. 15 Su inicio de acción es rápido comparado con la administración oral e intramuscular.

Las concentraciones plasmáticas alcanzan su pico máximo a los 10 minutos después de la administración intranasal de midazolam. La vida media de eliminación es de 2.2 horas, muy similar a la reportada por vía IV. No existen evidencias de que se deposite (efecto depot) en la mucosa nasal. La biodisponibilidad del midazolam intranasal es de 55%, significativamente mayor que por vía oral y rectal de sus dosis respectivamente(16).

El midazolam, en su forma de clorhidrato, es extremadamente amargo por lo que, los estudios sobre su administración oral parten de diversas combinaciones para hacer el medicamento más apetecible a los niños, se administra mezclado con jarabe de diversos sabores, siropes y zumo de frutas(17-20).

La vía oral, es la más aceptada y frecuentemente usada para administrar medicamentos a los niños, la absorción ocurre por difusión pasiva a través de un gradiente de concentración. Los principales factores que interfieren en la absorción de fármacos a través del tracto gastrointestinal son, la difusión dependiente del pH y el tiempo de vaciamiento gástrico. Otros factores como grado de ionización del compuesto, solubilidad en lípidos, tamaño molecular, naturaleza y pH del jugo gastrointestinal, tasa de evacuación, motilidad gastrointestinal y flujo sanguíneo esplácnico deben tenerse en cuenta.

En general, en un medio ácido (estómago), los fármacos ácidos como el midazolam, se encuentran no ionizados y se favorece su absorción. En un medio alcalino (intestino), los fármacos básicos se absorben con mayor rapidez.

El midazolam se absorbe rápida y completamente después de la administración oral, está sujeto a un sustancial metabolismo de primer paso intestinal y hepático, debido a lo cual su biodisponibilidad es de aproximadamente 40%, esta característica justifica su empleo en dosis superiores en relación a otras vías.(21).

Este medicamento se ha convertido en un agente comúnmente usado para sedación consciente en niños antes de procedimientos diagnósticos y terapéuticos. Hasta hace poco tiempo sólo la formulación intravenosa de la droga estaba disponible en el mercado, desde los años 80, muchos anestesiólogos usan esta preparación para administración oral, con la intención de eliminar el trauma adicional que representa iniciar una vía venosa en un niño despierto y combativo. El uso de drogas licenciadas para aplicaciones no licenciadas es aceptado cuando existe, como en este caso, amplia literatura científica que avala su uso con buenos resultados y escasos efectos adversos, en especial en la práctica pediátrica. Su empleo ofrece beneficios y existen evidencias que prueban su utilidad como ansiolítico en niños(22).

Los reportes de preparados de una solución de jarabe de midazolam a partir de ampollas parenterales comerciales de clorhidrato de midazolam y jarabe simple en proporción 1:1, obteniéndose una solución que contiene 2,5 mg/ml de midazolam en su forma de clorhidrato, lo consideran estable si la concentración final de clorhidrato de midazolam está comprendida entre el  $\pm 10$  por 100 de la concentración inicial analizada.

De los datos obtenidos, la solución oral de clorhidrato de midazolam en jarabe simple, denominada jarabe de midazolam 2,5 mg/ml, resultó estable analíticamente, en las condiciones de temperatura, exposición a la luz y material de envase durante sesenta días. Además, durante ese período no se apreciaron en las muestras crecimientos bacterianos, ni cambios de aspecto, turbidez, color y olor, que fueran indicativos de posibles alteraciones o degradaciones del producto. Estos estudios de estabilidad aportan información sobre las características de conservación, en medio hospitalario, del clorhidrato de midazolam en jarabe simple a una concentración de 2,5 mg/ml, para que pueda ser utilizado por vía oral como medicación hipnótica, sedante o preanestésica. Las secciones dan una caducidad de sesenta días en cualquiera de las formas de elaboración y conservación estudiadas, eliminando la necesidad de preparar dosis individualizadas previas a su administración(23).

En varios hospitales del mundo de utiliza un sirope espeso (Syrpalta) u otros, excepto sirope de toronja para este fin<sup>119</sup>, recientemente la FDA aprobó una solución de midazolam premezclado para vía oral de los laboratorios Roche, 2mg/ml, que tiene la ventaja de eludir el proceso de preparación in situ en la unidad quirúrgica, pero que resulta un medicamento considerablemente caro, por lo que en la práctica profesional de países pobres y en desarrollo se continúa utilizando a partir de ampolletas mezcladas con sirope.

Estudios diseñados para comparar los resultados del empleo de este medicamento en las dos formas en que está disponible hoy en el mundo, preparación comercial de sirope de midazolam (roche) y a partir de su formulación intravenosa, mezclado con sirope, indican que la mezcla de midazolam con sirope tiene un inicio de acción más rápido en comparación al preparado comercial y que no se acompaña de efectos adversos significativamente diferentes(24,25).

La ruta más empleada para la medicación preoperatoria, en nuestro país es la parenteral, intramuscular o endovenosa, lo cual significa una agresión física al niño que se traduce en diferentes grados de respuesta psicológica. El temor de los pacientes pediátricos a todos los procedimientos que implique pinchazos es bien conocido y sus repercusiones han motivado la búsqueda de vías alternativas. Esta situación es diferente en los principales hospitales pediátricos del mundo, donde la principal vía para

administrar medicamentos antes de la anestesia es la oral (80%), la ruta IM se usa solamente en el 8% de los casos(26).

### **Abstract**

Drug Administration prior to anesthesia may be addressed to meet a great many goals. The conventional way of administration are I:V and IM injections. It is associated to anxiety and annoyance on the part of the patient, esp the pediatric population, so new ways of administration are needed to avoid this issue. We aim at deepening into the topic as well as its possible alternatives

### **Conclusiones**

Mejorar la cooperación de los niños con los procedimientos perioperatorios, resulta beneficioso por la importancia que ello tiene, no solo desde el punto de vista psicológico sino también para el manejo adecuado por parte del personal de asistencia. Un paciente poco cooperativo resulta difícil de atender y a pesar de la persuasión muchas veces es necesario usar la restricción física, lo que indudablemente debe ser evitado por las repercusiones negativas que trae aparejado.

La utilización de midazolam por vía enteral, permite una mejor cooperación de los niños en los diferentes momentos de la cirugía, al conseguir un estado de sedación conciente, que es hoy un propósito deseado de la medicación preoperatoria.

### **Referencias bibliograficas**

1. Rojano-Santillán A, Martínez-Ruiz VM, Pizano-Damasco MA, Banderas-Tarayay JA. Dosis efectiva de midazolam para sedación consciente en estomatología pediátrica. *Investig.* 2004; 61(4):130-6.
2. McComb M, Koenigsberg SR, Broder HL, Houpt M. The effects of oral conscious sedation on future behavior and anxiety in pediatric dental patients. *Pediatr Dent.* 2002; 24(3): 207-11.
3. **Cravero JP, Blike GT.** Review of Pediatric Sedation. *Anesth Analg.* 2004; 99:1355-64.
4. Meibohm B, Läer S, Panetta JC, Barrett JS. Population Pharmacokinetic Studies in Pediatrics: Issues in Design and Analysis. *AAPS J.* 2005; 07(02):E475-E487.
5. Brevoord JD. Status Epilepticus: Clinical Analysis of a Treatment Protocol Based on Midazolam and Phenytoin. *J Child Neurol.* 2005; 20(6):476-78.
6. Johnson, TN. Contribution of midazolam and its 1-hydroxy metabolite to preoperative sedation in children: a pharmacokinetic-pharmacodynamic analysis. *Br J Anaesth.* 2002; 89(3):428-437.
7. Bjorkman S. Prediction of the disposition of midazolam in surgical patients by a physiologically based pharmacokinetic model. *J Pharm Sci.* 2001; 90(9):1226-1241.
8. Musial KM, Wilson S, Preisch J, Weaver J. Comparison of the efficacy of oral midazolam alone versus midazolam and meperidine in the paediatric dental patient. *Pediatr Dent.* 2003; 25(5):468-74.
9. Al-Rakaf H, Bello L, Turkustani A, Adenubi JO. Intranasal midazolam in conscious sedation of young paediatric dental patients. *Internat J Paediatr Dent.* 2001; 11(1): 33-40.
10. McErlean M, Bartfield JM, Karunakar TA, Whitman MC, Turley DM. Midazolam syrup as a premedication to reduce the discomfort associated with pediatric intravenous catheter insertion. *J Pediatr.* 2004; 144(2):288.
11. Kapur A, Chawla SH, Goyal A, Gauba K, Bhardwaj N. Efficacy and acceptability of oral transmucosal midazolam as a conscious sedation agent in preschool children. *J Indian Soc Pedodon.* 2004; 22(3): 109-13.
12. Wilton NCT, Leigh J, Rosen DR, Pandit UA. Preanesthetic sedation of preschool children using intranasal midazolam. *Anesthesiol.* 1988; 69: 972-5.
13. Weber F, Wulf H, Saeidi G. Premedication with nasal s-ketamine and midazolam provides good conditions for induction of anesthesia in preschool children. *Can J Anesth.* 2003; 50 (5):470-475.
14. Khanvilkar K, Donovan MD, Flanagan DR. Drug transfer through mucus. *Adv Drug Deliv Rev.* 2001; 28:173-193.
15. Walbergh EJ, Wills RJ, Eckhert J. Plasma concentrations of midazolam in children following intranasal administration. *Anesthesiol.* 1991; 74:233-235.
16. Saint-Maurice C, Meistelman C, Rey E. The pharmacokinetics of rectal midazolam for premedication in children. *Anesthesiol.* 1986; 65: 536.

17. Lammers CR, Rosner JL, Crockett DE, Chhokra R, Brock-Utne JG. Oral midazolam with an antacid may increase the speed of onset of sedation in children prior to general anaesthesia. *Pediatr Anaesth.* 2002; 12(1):26-8.
18. Myers GR, Maestrello CL, Mourino AP, Best AM. Effect of submucosal midazolam on behaviour and physiologic response when combined with oral chloral hydrate and nitrous oxide sedation. *Pediatr Dent.* 2004;26(1):37-43.
19. Girdler NM. Oral midazolam can be used in kids older than 6 years. *AAP News.* 2004; 25: 262-263.
20. Kutlu, NO, Dogru M. Buccal midazolam for treatment of prolonged seizures in children. *Brain Dev.* 2003; 25(4): 275-8.
21. Kanazu T, Okamura N, Yamaguchi Y, Baba T, Koike M. Assessment of the hepatic and intestinal first pass metabolism of midazolam in a CYP3A drug drug interaction. *Xenobiotica.* 2005; 35(4):305-17.
22. Wilson KE, Welbury RR Girdler NM. A randomized, controlled, crossover trial of oral midazolam and nitrous oxide for pediatric dental sedation. *Anaesth.* 2002; 57(9):860.
23. Ruiz Caldes MJ, San Martín Ciges E, Ezquer Borrás J, Rodilla Calvelo F, Ferriols Lisart F. Jarabe de midazolam: Estudio de estabilidad de una solución oral para uso hospitalario. *Farm Hosp.* 1995; 19 (1): 41-44.
24. Khalil SN, Vije HN, Kee SS, Farag A, Hanna E, Chuang AZ. A paediatric trial comparing midazolam/Syrpalta mixture with premixed midazolam syrup (Roche). *Paediatr Anaesth.* 2003; 13(3): 205-9.
25. Heinrich DW. Tasty delivery of oral midazolam effective premedicant for babies and preschool Children. *Paediatr Anaesth.* 2001; 23:56-8.
26. BrenesRR. Sedación y Analgesia: una revisión. *Acta pediátr Costarric.* 2002; 16(1):34-7.