

Midazolam: su uso en la sedación consciente del paciente odontopediátrico

Mendoza Mendoza, A.

Resumen

El Midazolam es una benzodiazepina sintetizada por los Laboratorios Roche, que ha sido incorporada recientemente para la sedación consciente en Odontopediatria.

Esta droga, dada la breve duración de su efecto y la falta de metabolitos con acción farmacológica propia, así como su excelente tolerancia hística local, se recomienda como un óptimo preanestésico sedativo tanto en adultos como en niños. Estas mismas ventajas así como el disponer de un antídoto específico (Anexate) que bloquea los efectos de las benzodiazepinas sobre el S.N.C., han permitido que haya sido incluido entre las drogas para la sedación consciente en Odontopediatria.

Palabras Clave: Sedación Consciente.

Summary

The Midazolam is a synthesized benzodiazepine by Roche Laboratories, that has been incorporated recently for the conscious sedation in dental pediatrics.

This drug due to the short duration of its effect and to the lack of metabolites with its own pharmacological action, as well as its excellent histical local tolerance is recommended as an optimum sedative preanesthetic as well in adults as in children.

These same advantages as well the availability of an specific antidote (anexate) that prevents the effects of the benzodiazepines on the central nervous system (S.N.C.) have allowed it to be included among the drugs for concious sedation in dental pediatrics.

Key Words: Conscious Sedation.

Farmacología

El Midazolam fue sintetizado por primera vez en 1976 por Frien y Walser⁽¹⁾, en el Departamento de Investigación de Roche.

Desde el punto de vista farmacológico es una benzodiazepina⁽²⁾, es decir, de acción ansiolítica, sedante, hipnótica, miorelajante y anticonvulsiva, con ciertos efectos amnésicos anterogrados. La característica más novedosa e importante que lo diferencia del Diazepam, es su rápida inactivación metabólica, es decir, su efecto se instaura rápidamente y dura poco tiempo.

Al igual que el resto de las benzodiazepinas⁽²⁾, el Midazolam potencia la acción depresora sobre el S.N.C. de narcóticos y barbitúricos, por ello, debe usarse con mucha precaución en comedicación con otros fármacos depresores.

Administración y absorción

El Midazolam es un compuesto lipófilo escasamente soluble en agua, que en contactos con ácidos⁽³⁾ puede formar las correspondientes sales hidrosolubles que proporcionan una solución estable para la inyección intravenosa o intramuscular, con mínima irritación local.

Una vez que el Midazolam es absorbido^(3,4) en el lugar de administración, es transportado por las proteínas plasmáticas, metabolizado en el hígado y excretado rápidamente por vía renal. En cuanto a su toxicidad, el Midazolam ha dado pruebas de tolerancia muy buenas y tiene un amplio espectro terapéutico.

Su pico de concentración en sangre, depende lógicamente de la vía de administración empleada, teniendo siempre en cuenta que el metabolismo del Midazolam en el adulto es mucho más lento que en el niño, ya que en estos últimos es mucho más activo el metabolismo hepático.

Así, por vía intramuscular al igual que por vía intranasal, el pico de actividad máxima es a los 15 minutos después de la administración, mientras que cuando la vía de administración es la oral, el pico de actividad máxima es a la hora de ser administrado, obteniéndose con las dosis que se citan a continuación, una sedación profunda por vía intranasal y una sedación ligera, cuando la administración es oral.

Ventajas del Midazolam

Comparativamente con el Diazepam, el Midazolam tiene las siguientes ventajas⁽¹³⁾:

- Es más soluble en agua, lo que hace que al ser administrado intravenosamente, produzca menos irritación local.
- Su vida media es más corta que la del Diazepam.
- Su potencia de acción es aproximadamente dos veces la del Diazepam.
- Los metabolitos del Diazepam son farmacológicamente activos, mientras los del Midazolam no lo son. Ello permite que el paciente pueda marcharse a casa inmediatamente después de la sedación.
- Puede ser administrado intranasalmente.

Disponibilidad

Con el nombre comercial de Dormicum, se presenta en ampollas de 3 ml. que contienen 15 mgrs. (5 mgrs./ml.) y en comprimidos de 75 mgrs.

Vías de administración - dosis

Según diferentes autores^(5,6,7,8,9), las vías de administración recomendadas para la sedación consciente en niños, son la oral y la nasal.

Oral

Esta vía tiene la ventaja de que es fácilmente absorbido por el tracto gastrointestinal, su principio activo es transportado por las proteínas plasmáticas, pasando a través de la circulación portal y siendo completamente metabolizado por el hígado (oxidación).

Según la mayoría de estudios, la dosis oral de Midazolam en niños para obtener efectos sedativos, es de 0'3 - 0'5 mgrs./Kg. de peso^(11, 12, 13), aunque hay autores⁽¹⁴⁾ que refieren dosis de 0'2 mgrs./Kg. de peso para tratamientos de urgencia, encontrando también resultados satisfactorios.

Nasal

Aunque el Midazolam no ha sido aún probado por la F.D.A. para ser administrado por vía intranasal, numerosas publicaciones^(13, 15, 16), presentan esta vía como bastante segura y de fácil manejo.

Un inconveniente importante que puede ocurrir durante su administración, es que al ser colocado intranasalmente, el paciente tosa o estornude, y con ello elimine parte del sedante, por ello, se recomienda su administración en dos veces.

La dosis nasal recomendada por la mayoría de los autores para obtener sedación profunda, es de 0'2 - 0'3 mgrs./Kg. de pe-

so^(13, 15, 16) y, si por algún motivo no se obtienen los efectos sedativos deseados, todos ellos coinciden en que a los 10 ó 15 minutos se puede volver a repetir la misma dosis.

En cuanto a su curva de acción es similar a la intramuscular, es decir, los primeros efectos sedativos aparecen a los pocos minutos de la colocación intranasal, alcanzando los niveles máximos en sangre a los 10 ó 15 minutos, durante los cuales el paciente está somnoliento pero sin llegar a dormirse y, a partir de los 30 minutos estará prácticamente recuperado^(17, 18) (Fig. 1).

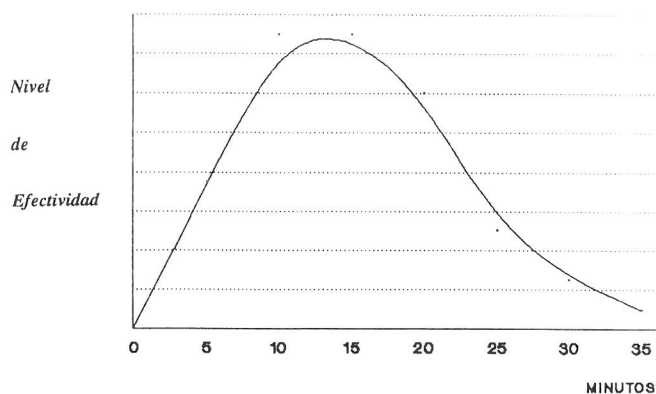


Fig. 1. Curva de acción (vía intranasal).

Efectos secundarios

A pesar de que el Midazolam es una de las drogas más seguras de las que disponemos en la actualidad -entre otras cosas por su acción selectiva sobre el S.N.C.- y por la existencia de un antídoto específico -el Flumazenil- (Anexate), que bloquea los efectos de las benzodiazepinas sobre el S.N.C., el mayor riesgo por sobredosis es la depresión de la función respiratoria y la apnea.

Al revisar la literatura, hemos encontrado muy pocos casos de depresión respiratoria en niños, sin embargo, este efecto indeseable parece haber sido mucho más frecuente en el adulto. Esto puede ser debido, a que esta droga empezó a utilizarse para inducción a la anestesia general en el adulto, antes de conocerse realmente su potencia.

Los casos descritos en niños de depresión respiratoria, parece ser que la mayoría se produjeron cuando el Midazolam se usó en combinación con otros fármacos depresores (narcóticos, barbitúricos, etc.).

Otros de los efectos secundarios que podemos observar -principalmente cuando el Midazolam es administrado por vía parenteral-, son los siguientes: agitación, hiperactividad, movimientos involuntarios, cefaleas, hipotensión, taquicardias, náuseas, vómitos y salivación excesiva.

Antagonistas específicos de las benzodiazepinas

Una de las ventajas más importantes de las benzodiazepinas, es la existencia de antagonistas específicos que actúan sobre los efectos sobre el S.N.C. de las benzodiazepinas, y que además no presentan efectos farmacológicos intrínsecos de importancia.

El más utilizado en clínica, es el Flumazenil (Anexate), que es inhibidor competitivo del receptor benzodiazepínico, neutralizando por tanto, los efectos hipnóticos, sedantes, anticonvulsivos, electrofisiológicos y bioquímicos de las benzodiazepinas.

Otra característica importante a destacar del Flumazenil, es su corta vida media (50 minutos), teniendo por tanto que reinyectar si persisten los efectos depresores.

Presentación: Ampollas de 5 ml. con 0'5 mgrs. (1 ml. = 0'1 mgr.).

Dosis: 0'2 mgrs. intravenosos en 15 segundos y reinyecciones de '1 mgr. por minuto hasta un total de 1 mgr.

Conclusiones

- Benzodiazepina de acción corta que puede ser administrada por vía nasal.

- Potente ansiolítico de corta duración, útil en preescolares y escolares jóvenes.

- Relativo margen de seguridad por su acción selectiva sobre el S.N.C. y por disponer de un antídoto específico que bloquea estos efectos. No obstante, cuando vaya a ser administrado, se recomienda tener a mano el equipo de reanimación necesario.

- Su acción amnésica anterograda permite que el niño no guarde recuerdos desagradables que haga difícil su tratamiento en las próximas citas.

- Debería investigarse su uso para sedación consciente en comedición con el Oxido Nitroso/Oxígeno.

Mendoza Mendoza, A.: Profesora Titular de Odontopediatría. Facultad de Odontología. Universidad de Sevilla.

Bibliografía

1.- WALSER, A.; BENJAMIN, L.E.Sr.; FLYNN, T.; MANSON, C.; SCHWARTZ, R.; FRYER, R.I.: Quinazolines and 1, 4-benzodiazepinas. 84. Synthesis and reactions of imidazo (1, 5- a) (1, 4) benzodiazepines. *J. Org Chem* 42: 936 - 44, 1978.

2.- GERECKE, M.: Chemical Structure and properties of Midazolam compared with other benzodiazepines. *Br. J. Clin Pharmacol* 16 (Suppl 1): 115 - 165, 1983.

3.- ECKERT, M.: Pharmakokinetisches Verhalten von Midazolam. Ponencia, Workshop Midazolam, Einbeck (R.F.A.), 23/24-IX, 1980.

4.- HEIZMANN, P.; ECKERT, M.; ZIEGLER, W.H.: Zum Metabolismus und zur Pharmakokinetik von Midazolam beim Menschen. Ponencia. I Simposio Internacional sobre Midazolam. St. Moritz, 25 a 27-VI, 1981.

5.- PAYNE, K.; MATTHEYSE, F.J.; LIEBENBERG, D.; DAWES, T.: Pharmacokinetics of Midazolam in paediatric patients. *Eur. J. Clin Pharmacol* 37: 267 - 72, 1989.

6.- TOLIA, V.; BRENNAN, S.; ARAVIND, M.K.; KAUFFMAN, R.E.: Pharmacokinetic and pharmacodynamic study of Midazolam in children during esophagogastroduodenoscopy. *J. Pediatric* 119 - 467 - 71, 1991.

7.- TOLIA, V.; FLEMING, S.L.; KAUFFMAN, R.E.: Randomized, double - blind trial of Midazolam and diazepam for endoscopic sedation in children. *Dev Pharmacol Ther* 14: 141 - 47, 1990.

8.- McCLOY, R.F.; PEARSON, R.C.: Which agent and how to deliver it? A review of benzodiazepine sedation and its reversal in endoscopy. *Scand J. Gastroenterol Suppl.* 179: 7 - 11, 1990.

9.- DIAMENT, M.J.; STANLEY, P.: The use of Midazolam for sedation of infants and children. *Am J. Roentgenol* 150: 377 - 78, 1988.

10.- PETERSON, M.D.: Making Oral Midazolam palatable for children I letter *Anesthesiology* 73: 1053, 1990.

11.- PAYNE, K.A.; COETZEE, A.R.; MATTHEYSE, F.J.: Midazolam and amnesia in Pediatric premedication. *Acta Anaesthesiol Belg* 42: 101 - 5, 1991.

12.- SILVER, T.C.: Evaluation of Midazolam sedation for pediatric dental patients. *Pediatr Dent. Abst.* 14: 413, 1992.

13.- ARI KUPIETZKY, MILTON, I. HOUP: Midazolam: a review of its use for conscious sedation of children. *Pediatric Dentistry* July/August, Vol. 15, Number 4, 237 - 241, 1993.

14.- HENNES, H.M. y Cols.: The effect of oral Midazolam on anxiety of preschool children during laceration repair *Ann Emerg Med.* 19: 1006 - 9, 1990.

15.- WILTON, N.C.T.; LEIGH, J.; ROSEN, D.R.; PANDIT, V.A.: Preanesthetic sedation of preschool children using intranasal Midazolam. *Anesthesiology* 69: 972 - 75, 1988.

16.- KARL, H.W. and Cols.: Comparison of the safety and efficacy of intranasal Midazolam or sufentanil for preinduction of anesthesia in pediatric patients. *Anesthesiology* 76: 209 - 15, 1992.

17.- ROSE, E.; SIMON, D.; HABERER, J.P.: Premedication with intranasal Midazolam in pediatric anesthesia. *Ann Fr Anesth. Reanim* 9: 326 - 30, 1990 (Francés).

18.- BUNZ, R.; GOSSLER, M.: Intranasal premedication of young children using Midazolam: Clinical experience. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 26: 76 - 8, 1991 (Alemania).

19.- LEWIS, J.M.; BENJAMIN, S.B.: Safety of Midazolam and Diazepam for conscious sedation. [Letter] *clin Gastroenterol* 12: 716 - 17, 1990.

**EN ESTE NÚMERO DE LA REVISTA
ODONTOLOGÍA PEDIÁTRICA
HAN COLABORADO PUBLICITARIAMENTE:**

IBÉRICA DE ORTODONCIA

IVOCLAR

LABORATIOS KIN

3M