



INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA

SERVICIO DE ANESTESIOLOGIA PEDIATRICA

***REVISIÓN DE LA LITERATURA SOBRE LA EFICACIA Y SEGURIDAD DEL
MIDAZOLAM, COMO TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DE LA ANSIEDAD
PREQUIRÚRGICA EN PACIENTES PEDIÁTRICOS***

QUE PRESENTA EL:

DR. JORGE ENRIQUE GALAVIZ MOSQUEDA

PARA OBTENER EL DIPLOMA:

EN LA SUBESPECIALIDAD EN ANESTESIOLOGIA PEDIATRICA

PROFESOR TITULAR:


DR. GABRIEL MANCERA ELIAS

TUTOR:

MC JOSE FRANCISCO GONZALEZ ZAMORA

INP
**CENTRO DE INFORMACIÓN
Y DOCUMENTACIÓN**

MEXICO, D.F. OCTUBRE DE 2011



DRA ROSAURA ROSAS VARGAS
SUBDIRECTORA DE ENSEÑANZA



DR MIRELLA VAZQUEZ RIVERA
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE PRE Y POSGRADO



DR. GABRIEL MANCERA ELIAS
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ANESTESIOLOGIA PEDIATRICA



MC. JOSE FRANCISCO GONZALEZ ZAMORA
TUTOR DE TESIS

Cuando el Instituto Nacional de Pediatría me abrió sus puertas uno de mis grandes sueños comenzó a hacerse realidad; aun recuerdo el primer día en que llegue y camine por su explanada y antes de subir la escalera de la puerta principal, me detuve un momento y, aun incrédulo, me dije: "Estoy seguro que a partir de hoy mi vida no será igual" y camine hacia adentro. Y no me equivoque.

Pero, ¿Qué me llevo ahí? Muchas veces me lo pregunte, y ahora sé que fue la búsqueda del éxito y el reconocimiento.

Y ahora sé que lo he ido alcanzado poco a poco, pues tengo a Sarita, mi incondicional esposa a la cual agradezco infinitamente y con todo mi corazón toda la paciencia, el respaldo y la confianza que tuvo y ha tenido en mí y en mi proyecto.

Tengo dos hijos maravillosos Diego y Mariana que son el motor de mi constante búsqueda de la superación como persona y profesional.

He ganado la admiración de mis padres, que siempre me exigieron y me enseñaron los valores de la ética y la buena moral. Gracias por todo eso.

He ganado con perseverancia y disciplina el respeto de la gente que me ha dado la oportunidad de trabajar con ellos.

He tenido sin sabores, pero me he sobrepuesto a ellos.

Muchos niños y sus papas me han dicho: "Gracias doctor que Dios lo bendiga"

He reído, bastante por cierto, he llorado pero he aprendido que sin un poco de sufrimiento no disfrutaríamos del éxito igual.

Tengo amigos leales, que me apoyan y me apoyan tan solo por ser yo.

Pero todo eso no habría sido posible sin todas las personas que directa o indirectamente, contribuyeron a mi formación a darme los principios básicos y fundamentales de la anestesia pediátrica.

Gracias al Dr. Gabriel Mancera por haber creído en mi y darme la oportunidad de pertenecer a su plantilla de alumnos. Al igual que la Dra. Luz Antonia Castillo por la mano firme al transmitirnos el conocimiento.

A la Dra. Delfina Ortiz por su gran apoyo, por sus enseñanzas en muchos aspectos, no solo en cuanto a la anestesia pediátrica. Por ser mi amiga.

Gracias muy especiales a mi tutor de tesis y amigo, que seguro estoy que sin su apoyo y orientación esta tesis no hubiese sido posible.

Y Sobre todo gracias a Dios por permitirme la vida, la salud y el carácter para llevar a cabo todo este proyecto más que de profesión de vida.

CONTENIDO

	Pag.
INTRODUCCIÓN	
MARCO TEORICO	5
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	7
OBJETIVO	7
MATERIAL Y METODOS	8
RESULTADOS	10
DISCUSION	11
CONCLUSIONES	13
REFERENCIAS	36
Tablas	
Tabla 1. Análisis de artículos	15
Tabla 2. Fármacos comparados y fármaco que resulto más eficaz y seguro	33
Tabla 3. Evidencia de eficacia y seguridad de acuerdo al fármaco	34
Tabla 4. Escalas de medición utilizadas	35

INTRODUCCIÓN

La ansiedad prequirúrgica que experimentan los pacientes pediátricos representa una variable que impacta directamente en la calidad y calidez de la atención anestesiológica. Este evento, ha sido descrito de diferente magnitud por múltiples autores en distintas poblaciones, sin embargo, no logramos identificar referencias en población mexicana que describan la magnitud del evento.

Actualmente, en el quirófano central del Instituto Nacional de Pediatría, se inicia la operación de un área destinada a brindar cuidados preoperatorios a los pacientes que serán sometidos a un procedimiento quirúrgico. Para lo cual, se intenta establecer un equipo multidisciplinario, que realice el análisis de la evidencia médica, sobre las maniobras que demuestren un mayor impacto en la disminución de la ansiedad prequirúrgica en los pacientes que son atendidos en esta Institución.

Esta revisión, forma parte de una línea de investigación, destinada a establecer guías de práctica clínica que puedan ser adaptadas para servicios de atención quirúrgica que atiendan población pediátrica.

El tratamiento farmacológico de la ansiedad preoperatorio en niños, describe al midazolam, como el fármaco de elección. Sin embargo, con el advenimiento de nuevas sales, o combinaciones de estas; resulta necesario realizar una revisión de la literatura que nos permita analizar ensayos clínicos en donde se demuestre la superioridad del midazolam, en cuanto a eficacia y seguridad, como fármaco de premedicación sobre las otras propuestas.

El objetivo del siguiente estudio fue identificar la eficacia y seguridad en el uso de midazolam como fármaco de premedicación en pacientes pediátricos que serán sometidos a un procedimiento quirúrgico.

MARCO TEÓRICO

El 60% de los niños sometidos a un procedimiento quirúrgico presentan reacciones de ansiedad en el periodo perioperatorio, caracterizadas por sensaciones subjetivas de tensión y aprensión, nerviosismo y preocupación; que reflejan su miedo a la separación de sus padres, a romper su ritmo cotidiano, a perder el control, y principalmente a los instrumentos y procedimientos quirúrgicos. El estrés puede ser de tal magnitud, que del 10 al 35% de los niños manifiestan a corto o largo plazo, problemas emocionales o de conducta; como angustia de separación, alteraciones del sueño, dolor fantasma, etcétera. Melamed y cols. (13), describieron que el 73% de sus pacientes entre 3 y 9 años sometidos a un procedimiento quirúrgico presentaron desordenes conductuales en las dos primeras semanas después de la cirugía (13).

Derivado de esta serie de desordenes conductuales, la conducta más aceptada hasta la década de los 60's, era ocultar al niño la información sobre su hospitalización; sin embargo, desde 1958 Gellert sugirió que los procedimientos tales como inyecciones, pruebas de laboratorio, cirugías y rayos X deben ser explicados antes de ser llevados a cabo, brindándole confianza al paciente (4).

Actualmente la preparación preoperatorio pediátrica, representa un aspecto fundamental para el anestesiólogo pediatra, por lo que el uso de medicamentos ansiolíticos en niños, previo al ingreso a una sala de quirófano, permite un ingreso tranquilo a la sala de operaciones. Sin embargo, dado que su efecto es temporal, las manifestaciones tardías por estrés preoperatorio se presentan; por lo que esta maniobra, debe ir acompañada de una preparación psicológica que el cirujano y/o personal paramédico debe de brindar.

En pacientes pediátricos el tratamiento farmacológico para disminuir la ansiedad preoperatorio más descrito, es el midazolam; por ser considerando de bajos efectos secundarios. Eventualmente, otros fármacos como clonidina, ketamina y melatonina se han descrito, al parecer con más efectos colaterales. (11).

Dentro de las benzodicepinas, el midazolam es la única hidrosoluble y producida fundamentalmente para ser empleada en anestesiología. Debido a su buen efecto ansiolítico/ sedante, y pocos efectos colaterales comparado contra otras benzodicepinas, es utilizado en el campo pediátrico para la premedicación e inducción anestésica (9). Como fármaco inductor, no causa un decremento clínicamente significativo en la presión arterial media y gasto cardiaco. Un efecto adverso referido durante la premedicación anestésica, es la presencia de apneas de corta duración hasta en el 15 – 20% de los niños, pero usualmente, son menores a 10 segundos.

Con el advenimiento de nuevas sales y técnicas anestésicas con efecto ansiolítico; se considera necesario la revisión y actualización de la información, sobre la superioridad de midazolam como medicamento ansiolítico en pacientes pediátricos que serán sometidos a un procedimiento quirúrgico.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿Es la premedicación con midazolam la opción farmacológica más eficaz y segura en pacientes pediátricos que serán sometidos a un procedimiento quirúrgico?

OBJETIVO:

Identificar el nivel de evidencia sobre la eficacia y seguridad del uso de midazolam como fármaco de premedicación en pacientes pediátricos que serán sometidos a un procedimiento quirúrgico.

MATERIAL Y METODOS:

Tipo de estudio:

Revisión de la literatura

Estrategias de búsqueda:

I N P
CENTRO DE INFORMACION
Y DOCUMENTACIÓN

Inicialmente se realizó búsqueda cuantitativa de la literatura indexada en los metabuscadores electrónicos: MedLine (Nacional Library of Medicine USA), EMBASE (Elsevier), COCHRANE LIBRARY (Colaboración Cochrane), ARTEMISA 13 (CONACyT México) y LILACS (BIREME Brasil)

1.-Medline: Se utilizaron 2 estrategias de búsqueda:

a) Como término MeSh "Preanesthetic Medication" AND "Midazolam", Limits: "systematic review, Randomized Controlled Trial, All Child: 0-18 years".

b) Como término MeSh "Preanesthetic Medication/pharmacology"[Mesh] AND "Midazolam" Limits: Meta-Analysis, Randomized Controlled Trial, All Child: 0-18 years".

2.-EMBASE: Se utilizó como término MALIMET "Midazolam" AND "Premedication", considerando como límites: edad: niños.

3.-COCHRANE LIBRARY: Se utilizó como descriptor de palabras "Premedicación", "Medicación preanestésica" y "Midazolam"

4.-ARTEMISA 13: Como descriptor de texto: "Midazolam" AND "premedicacion"

5.-LILACS: Como formulario avanzado: "premedicación" AND "midazolam"

Identificados los artículos, se analizaron los títulos y resúmenes estructurados, en forma pareada y manual, por el responsable de tesis y tutor (GME y JGZ) de forma independiente, en búsqueda de criterios de selección.

Se incluyeron todos los artículos para su revisión en extenso.

Criterios de inclusión:

- 1.- Ensayos clínicos aleatorizados o revisiones sistemáticas.
- 2.- Artículos que comparen eficacia y/o seguridad de midazolam contra cualquier otro fármaco, independiente de la vía o dosis de administración.
- 3.- Estudios realizados en niños.
- 4.- Estudios del 2001 a la fecha (máximo 10 años de antigüedad)

Se excluyeron los artículos en extenso, que no se tenga acceso a través de medios electrónicos convencionales, correo electrónico al autor-referenciable o préstamos interbibliotecario UNAM o Interinstitucional. Se incluirán solo, en la descripción final.

Los trabajos en extenso, se analizaron en conjunto por los investigadores y fueron vaciados en un formato de recolección de acuerdo al nivel de evidencia según la escala del Center for Evidence-Based Medicine, Oxford.

ANALISIS ESTADISTICO:

Por tratarse de una revisión exhaustiva de la literatura, no aplica

RESULTADOS

Se revisaron 18 artículos, de los cuales todos fueron ensayos clínicos controlados y cegados. El nivel de evidencia (NE) se catalogó en (Ia) 14 trabajos y (Ib) el resto. La totalidad de ellos determinaron en sus conclusiones que el midazolam es eficaz y seguro como medicación preanestésica en los niños sometidos a un procedimiento quirúrgico.

Las formas en que se evaluó la eficacia de midazolam como medicamento preanestésico es diverso; se midió la ansiedad prequirúrgica, dolor, delirium por emersión, sedación al ingreso a sala de quirófano, cooperación para la anestesia, etc; como se puede observar en la tabla 1.

Diez artículos establecieron dentro de sus variables, a la ansiedad prequirúrgica como una variable de desenlace, sin embargo, fue evaluada de diferentes formas. Tres trabajos, utilizaron la escala "Escala de Ansiedad Prequirúrgica de mYPAS", herramienta validada para este fin. No fue posible comparar estos trabajos (Kain 2009, Samarkandi 2005 y Fazi 2001) por ser poblaciones de diferentes edades, diferentes fármacos, y diferentes dosis: Fazi pacientes de 4 a 12 años y midazolam vs clonidina. Samarkandi pacientes de 2 a 5 años y midazolam vs melatonina vs placebo, y Kain pacientes de 3 a 8 años y midazolam vs melatonina. Los tres autores refieren diferencias significativas en los valores de la escala en el grupo de midazolam vs placebo /melatonina/clonidina, a favor de midazolam, como se puede observar en la tabla 1.

No fue posible comparar la eficacia con otras variables, por que los autores utilizan diferentes variables para medir la eficacia preanestésica. Se identificaron diferentes medicamentos para comparar al midazolam: agonistas alfa2 (clonidina y dexmedetomidina) ketamina, diazepam, melatonina y butorfanol. (tabla 3). Cuando los trabajos incluyeron un grupo control con placebo, se estableció diferencia significativa en cualquiera de las variables analizadas.

De acuerdo a seguridad, del total de pacientes incluidos en los 18 artículos (1563 pacientes), no se reportaron muertes asociadas a algún fármaco utilizado como medicación preanestésica. Se utilizó midazolam en 769 pacientes, con dosis mínima 0.25 mg/kg/dosis y máxima 0.5 mg/kg/dosis. Se utilizó la vía oral, nasal y rectal. En ninguno de

los pacientes que se administró midazolam se reportó depresión ventilatoria, uso de oxígeno o medidas de reanimación cardiopulmonar. Se identificaron náuseas y vómito en diferentes trabajos, pero con asociación a otras técnicas anestésicas o polifarmacia.

DISCUSIÓN

El objetivo principal de nuestra revisión, fue determinar si de acuerdo a lo escrito en la literatura, el midazolam es eficaz y seguro para tratar la ansiedad prequirúrgica. En los artículos obtenidos, pudimos observar una gran diversidad de comparaciones farmacológicas; en todas ellas el midazolam demostró su eficacia y seguridad.

Almenrader y cols., 2007, el grado de ansiedad de los niños está estrechamente relacionado con el grado de ansiedad de los padres por lo que hace pensar que la premedicación en los niños debe estar enfocada no solo a disminuir la ansiedad en los pacientes si no en disminuir la ansiedad en los padres.

En muchas ocasiones se pasa por alto las condiciones posoperatorias del paciente por lo que debemos buscar un medicamento con propiedades tanto sedantes como analgésicas y que a la vez sea seguro, para ofrecer una mejor calidad, tales propiedades probablemente podríamos encontrarlas en la Clonidina, tal como lo mencionan Almenrader y cols., 2007 y Schmidt y cols., 2007. Queda demostrado que (Almenrader y cols., 2007, Schmidt y cols., 2007 y Cao y cols., 2009), la CLN es un fármaco que provee un tratamiento integral de las fases que envuelven un evento quirúrgico en los niños, considerando que se debe administrar con suficiente tiempo (hasta antes de 60 minutos) considerando el inicio lento de su acción y que en hospitales en donde no se cuenta con un área adecuadamente diseñada para los pacientes pediátricos se complicaría el manejo. Debido a esto, el midazolam sigue siendo la mejor opción para el tratamiento de la ansiedad prequirúrgica. algunas de las variaciones en el nivel de eficacia podemos explicarlas haciendo mención a lo amplio de los grupos de edad que se aleatorizaron, pues debemos recordar que la ansiedad se manifiesta de muchas maneras dependiendo el grupo etario al que pertenezca el paciente. Además de que en algunos casos la vía de administración por si misma causa ansiedad, Bergen dahl y cols., 2004; por lo que debemos tomar en cuenta esta situación.

El midazolam sigue siendo el fármaco más eficaz y seguro para tratar la ansiedad prequirúrgica, sin considerar analgesia posanestésica, tipo de cirugía, técnica anestésica, tiempo. Ya que el dolor posoperatorio puede ser prevenido o tratado mediante técnicas anestésicas como el bloqueo regional u otros fármacos; los cuales pueden ser administrados en la etapa transoperatoria, antes de que se presente dolor en el paciente.

De acuerdo al estudio realizado se demuestra que existe un adecuado nivel de evidencia sobre la eficacia y seguridad del uso de midazolam como fármaco de premedicación en pacientes pediátricos que serán sometidos a un procedimiento quirúrgico. Y si bien es cierto que el MDZ no cuenta con efecto analgésico, sigue siendo uno de los medicamentos más eficaces y seguros para la sedación prequirúrgica (Kain y cols, 2009, Talon y cols, 2009), teniendo en cuenta que la ansiedad prequirúrgica es una variable que se presenta en el ambiente perioperatorio más no es TODA la cirugía, resulta de vital importancia centrarnos en el objetivo de resolver la ansiedad prequirúrgica y por lo tanto es necesario delimitar adecuadamente esta etapa, así que, si se pretende resolver todos los efectos adversos que envuelven al acto quirúrgico se debe realizar una anestesia-analgesia balanceada. Por lo anterior consideramos que es necesario realizar más estudios a futuro en los cuales se tomen en cuenta de manera más importante la técnica anestésica utilizada.

CONCLUSIONES

El midazolam es eficaz y seguro para disminuir la ansiedad prequirurgica en niños, sin olvidar la vía de administración ya que la seguridad del MDZ ha sido más estudiada vía oral. Schmidt y cols., 2007; Gautam y cols., 2007; resaltan la importancia de elegir adecuadamente la vía de administración, se cree que esto incluso puede llegar a generar un grado aun no determinado de ansiedad en los pacientes pediátricos.

Cabe mencionar que algunos autores como Samarkandi y cols, 2005 hablan de mayor beneficio pos operatorio tardio con fármacos como la melatonina (menor alteraciones del sueño) sin embargo en cuanto efectos prequirurgicos no provee diferencias significativas con el midazolam. De igual manera, el butorfanol ofrece el beneficio extra de la analgesia, sin olvidar que en nuestro medio no se cuenta con una preparación comercial; además de tener en cuenta que se trata de un opioide y se requieren de ciertas condiciones especiales del área donde este será aplicado.

Un aspecto de suma importancia es el considerar que al combinar midazolam con otras drogas como ketamina se sinergizan sus efectos benéficos y disminuye efectos adversos. Sin embargo no hay diferencia significativa en su eficacia y seguridad por lo que no se justificaría su combinación.

Tamura, y cols., 2003, Singh y cols. 2005, afirman que el midazolam es el más usado y recomienda su uso, siempre y cuando la técnica anestésica provea una adecuada analgesia posoperatoria de lo contrario sería adecuado considerar otro tipo de fármaco como el fentanil que gracias a sus propiedades analgésicas provee protección en este aspecto evaluando cuidadosamente la relación riesgo - beneficio por sus efectos adversos.

El uso de la combinación de s-ketamina y midazolam por vía nasal, es adecuado cuando se requiere un inicio de acción rápido para niños preescolares; sin embargo existe

la dificultad en su administración por la incomodidad de la vía nasal tal como lo demuestran Weber y cols. 2003.

En cuanto a los agonistas alfa 2, podemos decir que son una alternativa para el manejo de la ansiedad prequirúrgica (además de proveer el beneficio de la analgesia posoperatoria), siempre y cuando se tenga control absoluto de los tiempos quirúrgicos; situación que resulta sumamente difícil. Por lo tanto en nuestro medio no es una opción viable.

Con todo lo anterior creemos pues, que el midazolam sigue siendo un fármaco eficaz y seguro para tratar la ansiedad prequirúrgica. Creemos que son necesarios mas estudios a futuro para establecer la vía de administración más adecuada y, que provea condiciones más satisfactorias tanto para los pacientes pediátrico como para su padres.

Autores Año	Diseño	Muestra	Intervención	Variables	Instrumentos	Pruebas estadísticas	Resultados	Conclusiones	NE
Fazi y cols, 2001	Doble ciego, doble placebo controlado	134 niños 2 grupos De 4 a 12 años Adenoidectomía	Grupo A.- clonidina 4mcg/kg Grupo B Midazolam 0.5mg/kg	Ansiedad pre quirúrgica, sedación, dolor	Escala modificada de ansiedad preoperatoria YALE CHEOPS	t Student Mon Withney U test X2 P < 0.05	Midazolam es más rápido que clonidina (separación de los padres 27.8±15.2 vs 38.9±25.0 e inducción de la anestesia 28.2±16.2 vs 42.9±27.5 respectivamente)	Midazolam es mejor que clonidina	I a
Martinez 2002.	Ensayo clínico, aleatorizado, doble ciego,	154 Niños 96.7 a 59.34 meses (4 – 18 años)	Grupo A Midazolam 0.5mg/kg Grupo B Diacepam 0.3mg/kg	Ansiedad, Dolor, Depresión respiratoria.	Relative adequacy scale, REACT, Escala modificada de sedación de	t-student; X ² ; ANOVA; P= <0-05	No existe diferencia significativa en eficacia y seguridad, en costos Diacepam	Se recomienda el uso de ambos medicamentos tomando en	I b

	controla do	Dos grupos			Ramsey		es mejor	cuenta que Diacepam disminuye significativamente los costos.	
Trabold, y cols. 2002	Ensayo clínico, aleatorizado, doble ciego controla do.	79 niños, con ASA I - II; Aleatoriza dos en tres grupos de 1 - 8 años	Grupo 1 MDZ 0.5mg/kg Grupo 2 MDZ 0.5mg/kg + KTM 1.8mg/kg Grupo 3 MDZ 0.5mg/kg + KTM 3mg/kg	Tiempo de recupera ción de la anestesia	Escala de Aldrete	ANOVA	Error tipo 1. No hubo diferencia en efectos al despertar entre ambos grupos.	No existe diferencia significativa entre los grupos.	lb
Bergen dahl y	Ensayo clínico controla	100 niños de 1 a 11	Mdz 0.3mg/kg v. rectal	Dolor Analgesia Sedación	Objective Pain Scale (OPS)	Mann Whitney U test	No existe diferencia en el dolor	La clonidina rectal es mejor que el	lb

cols., 2004	do aleatori zado,	años ASA I 2 grupos	Clonidina 5mcg/kg v. rectal	postoperat oria	Postoperative Vomiting (POV)		En sedación fue mejor la clonidina, se encontró mayor vomito con el midazolam	midazolam vía rectal.	
Ghai y cols, 2005	Ensayo clínico aleatori zado Doble ciego Controla do	100 niños de 10 meses a 6 años de edad. ASA I y II	2 Grupos A Midazolam 0.5mg/kg B MD+K 0.25mg/kg 2.5mg/kg	Nivel de sedación Angustia por separación de padres Aceptación de la mascarilla	Aldrete Escala de 4 puntos Sedación Separación de padres Inducción Recuperación.	Mann - Whitney	La combinación produjo mayor sedación, ansiolisis y quietud.	La combinación es mayor eficaz pero menos segura, por los efectos adversos (nausea y vómito)	la
Horiuchi y cols. 2005	Ensayo clínico controla do	55 niños 2-6 años de edad	Ketamina (paleta) 50mg Vía transmucosal	Sedación Angustia de separación a los	Escala de sedación de 5 puntos (de 1 dormido a 5 agitado,	X ² Mann Whitney U- Test	Los niveles de sedación en el grupo K fueron más altos que el grupo M. (p	El midazolam es igualmente eficaz y seguro que la	la

			MDZ. v.o. 0.5mg/kg (jarabe)	padres Cooperación a la inducción	considerando 2y 3 como "efectivos") Escala del arribo a la sala de operación Escala de tres puntos para la separación de los padres Escala del nivel de cooperación ante la mascarilla en la inducción		0.012) La incidencia de sedación "efectiva" fue menor en el grupo K que en el grupo M (p 0.036) La incidencia de "pobre" cooperación para la mascarilla y separación de los padres fue más alta en el grupo K que en el grupo M.	ketamina. Si bien existe el riesgo de depresión respiratoria dependiendo de la vía. Es mejor el uso del Midazolam para la sedación, la cooperación ante la separación de los padres y el uso de mascarilla.	
Samar	Ensayo	105 niños	midazolam	Ansiedad y	Cuestionario	ANOVA	Tanto MDZ como	La	la

kandi y cols. 2005	clínico Aleatorio Doble ciego placebo Controlado	2-5 años ASA I 7 grupos	v.o. 0.1mg/kg 0.25mg/kg 0.5mg/kg Melatonina 0.1mg/kg 0.25mg/kg 0.5mg/kg Placebo	temperamento (antes y después de la administración de la droga) Separación de los padres Introducción de la mascarilla Conducta posoperatoria	conductual posoperatorio Modified Yale Preoperative Anxiety Scale (mYPAS)	X ² Prueba de Levene Prueba de Dunnett's pos hoc Kruskal Wallis Prueba de Bonferroni	Melatonina en dosis bajas (0.25 o 0.5mg/kg) son igualmente efectivos en aliviar angustia de separación y la cooperación. El uso de melatonina se asocio con menor excitación en el posoperatorio y una menor incidencia de alteraciones en el sueño.	melatonina fue más efectiva que el midazolam en aliviar la ansiedad prequirúrgica en niños, la tendencia a recuperación fue mejor, hubo menor incidencia de excitación posoperatoria y alteraciones en el sueño posoperatorio	
	Ensayo clínico	78 niños 3 grupos	3 grupos Ketamina	Sedación Ansiedad a	ALDRETE Posoperative	ANOVA X ²	No hubo diferencias	La combinación	la

Darlong, y cols. 2004	aleatori zado Controla do	ASA I- II Cirugía oftálmica	6mg/kg MDZ 0.5mg/kg MDZ 0.25mg/kg + Ketamina 3mg/kg	La inducción Emersión Nausea y vómito	Nausea and vomiting (PONV) Escala de respuesta a la separacion de los padres, escala de respuesta a la inducción	Kruskall Wallis	significativas. Entre los grupos	de ambas drogas bajan efectos adversos y se sinergizan. (inicio de acción más rápido, secreciones menores, pronta recuperación) Se cree que podía ser eficaz y seguro la combinación de ambas drogas, por el menor número de
-----------------------------	------------------------------------	-----------------------------------	--	---	---	--------------------	-------------------------------------	--

								efectos secundarios.	
Singh, y cols. 2005	Ensayo clínico aleatorizado	60 niños 2- 10 años ASA I y II 2 grupos	MDZ 0.5mg/kg Butorfanol 0.2mg/kg	Analgésia Ansiedad Variables hemodinámicas Duración de la cirugía Tiempo de recuperación	Escala de cuatro puntos Sedación Ansiolisis Separación de los padres Punción	t- Student χ^2 Prueba exacta de Fisher	Se encontró menor tiempo de inicio de acción en el grupo del butorfanol No se encontraron diferencias en el efecto sedante. Menor número de niños requirieron rescates analgésicos posoperatorios en el grupo de butorfanol.	No hay diferencias significativas entre el Mdz y butorfanol, sin embargo este ultimo ofrece la ventaja extra de la analgesia posoperatorio a sin efectos adversos significativos.	la
Tamura, y cols.	Ensayo clínico aleatorizado	51 niños De 1 a 9 años	Administración vo MDZ	Condiciones de Sedación	Escala de sedación excitación de	Prueba de correlación de	No se encontraron diferencias	No hubo diferencias significativas	la

2003	zado controlado	De 10 a 25kgs. 2 grupos	0.5mg Fentanil 0.1mg 30min antes de la cirugía.	excitación	Hanaoka	Spearman Prueba t U test Prueba de Fisher	significativas entre los grupos en cuanto a sedación - excitación, sin embargo, el fentanil presento mayores efectos adversos (vómito)	en cuanto a sedación, sin embargo el fentanil presenta mayores efectos adversos.	
Weber, y cols. 2003	Ensayo clínico aleatorizado doble ciego controlado	90 niño ASA I y II De 6 meses a 6 años 3 grupos Medidos en diferentes tiempos.	K1 Ketamina 1mg/kg vn + MDZ 0.2mg/kg K2 Ketamina 2mg/kg vn + MDZ	Sedación Ansiolisis Separación de los padres	Escala de sedación adaptada de Wilton y cols.	X ² Kruskall Wallis Willcoxon Prueba de Mc Nemar	El grupo K1 no fue mejor significativamente que el grupo M, con respecto a la sedación y condiciones de cooperación, sin embargo el grupo K2 fue significativamente mejor que el	La combinación de s-ketamina y MDZ administrada via intranasal ofrece efectividad y seguridad en pacientes preescolares	la

			0.2mg/kg M MDZ 0.2mg/kg vn				grupo M después de los 5 min. de la premedicación, excepto ante la separación de los padres.	Ofrece una adecuada alternativa para la inducción en la anestesia.	
Schmidt y cols. 2007	Ensayo clínico aleatorizado controlado	60 niños Escolares 3 grupos	G1 MDZ 0.5mg/kg v.o. G2 Clonidina CLN 4mcg/kg v.o. G3 DEX Dexmedetomidina	Ansiedad Cooperación ante la anestesia Dolor posoperatorio Ansiedad pre y pos quirúrgica Ansiedad de los padres Sedación	EVA Escala Visual Análoga State Trait Anxiety Inventory STAI	ANOVA Mann Whitney U- Test Test exacto de Fisher Pearson Kruskar Wallis χ^2	La DEX se relacionó con menor dolor que el MDZ y la CLN. La CLN y DEX produjeron menor presión arterial media y frecuencia cardiaca durante en el perioperatorio que el MDZ. Ambos grupos no	Los hallazgos indican que los niños que reciben CLN y DEX preoperatoria tienen similares niveles de ansiedad y sedación pos quirúrgica como la dosis de MDZ Sin embargo	la

			1mcg/kg v. transmucosal	Separación de los padres Efectos secundarios Estatus hemodinámico			tuvieron diferencias con respecto a la ansiedad. No hubo diferencias entre los grupos con respecto al nivel de sedación preanestésica y la respuesta de separación de los padres.	los que recibieron agonistas alfa 2, tuvieron menos estimulación simpática perioperatoria y menos dolor posoperatorio que los que recibieron MDZ.	
Gautam, y cols. 2007	Ensayo clínico aleatorizado Controlado	50 niños De 1 a 7 años ASA I y II 2 grupos	Grupo 1 MDZ 0.2mg/kg Grupo 2 Ketamina 5 mg/kg	Separación de los padres Tiempo de la inserción	Nivel de sedación de Sury y Cole. Evalúa: G0 no sedación G1	t- Student; ANOVA	Hubo diferencia significativa entre los grupos con respecto al grado de sedación al momento de la separación de los	La vía de administración reviste una importancia primordial en la sedación en niños, ya	lb

			Administra dos 20min. Antes de la inducción	de la línea intravenosa antes de la inducción a la anestesia.	Sedación media G2 Buena sedación G3 Sobre sedación		padres no así en la inserción de la línea intravenosa	que el éxito de la adecuada administración de la dosis está estrechamente relacionada a la aceptación, tanto de los padres como de los niños de la vía que se elija.	
Almenra der, y cols. 2007	Ensayo clínico aleatorizado controlado	64 niños De 1-6 años ASA I y II 2 Grupos	MDZ 0.5 mg/kg v.o. Clonidina CLN	Aceptación del fármaco Sedación y ansiolisis	Escala de Ansiedad de cuatro punto Escala de Sedación de 4	t- Student x^2 test exacto de Fisher	La clonidina fue juzgada como la mejor aceptada. La sedación fue significativamente	Los hallazgos indican que la premedicación con CLN resulto superior que	la

			4 mcg/kg v.o.	<p>Aceptación de la mascarilla.</p> <p>Recuperación</p> <p>Satisfacción de los padres</p>	puntos.		<p>más rápida con el MDZ, pero el nivel de sedación fue mejor con la CLN.</p> <p>La calidad de la inducción fue similar en ambos grupos.</p> <p>Se observo un incremento en la incidencia en la agitación durante la emergencia con el MDZ.</p> <p>Hubo mayor en la satisfacción de los padres para el grupo de CLN.</p>	<p>con el MDZ.</p> <p>La calidad de la aceptación de la mascarilla fue similar entre ambas.</p> <p>Pero la CLN fue mejor aceptada por los niños, produce más sedación efectiva, mejor recuperación de la anestesia y tuvo un alta grado de satisfacción</p>	
--	--	--	------------------	---	---------	--	--	---	--

								de los padres.	
Singh y cols. 2002	Ensayo clínico aleatorizado Controlado	90 niños De 3-9 años ASA I 3 grupos	MDZ Triclofos Prometazina	Inicio de acción Sedación Facilidad para realizar el tratamiento completo Tiempo de recuperación Amnesia	Escala de cuatro puntos	ANOVA χ^2	Hubo diferencias significativas en el grupo de MDZ con respecto a la sedación en los grupos de Triclofos y prometazina.	MDZ fue el mejor para producir sedación conciente en los niños	la
Cao y cols., 2009	Ensayo clínico aleatorizado Doble	45 niños 2-8 años 3 grupos	MDZ 0.5mg/kg CLN2 2 mcg/kg	Nivel de sedación Calidad de la	Monitor de signos vitales Frecuencia cardiaca CO2	t-Student χ^2	Los grupos de clonidina en ambas dosis tuvieron mejores niveles de	La premedicación con CLN puede proveer una	la

ciego controlado			CLN4 4mcg/kg	separación parental Aceptación de la mascarara Termodinámicos Analgésia posoperatoria Efectos colaterales	Pulso Presión sanguínea Tasa respiratoria Escala de tres puntos 1.Llanto y combatividad 2.Alerta 3.Somnoliento Escala de tres puntos de Separación de los padres 1.Ansiedad y combatividad 2.Ansiedad y de fácil manejo		sedación, separación paterna y aceptación de la mascarilla que en el grupo de MDZ A su vez los niveles de sedación fueron mejores en el grupo CLN4 que en el grupo CLN2. La tasa de dolor posquirúrgico decremento significativamente en ambos grupos de CLN	mejor sedación pre quirúrgica y analgesia posoperatoria con menos efectos adversos.	
------------------	--	--	-----------------	---	---	--	--	---	--

					3.Somnolencia y calma Escala de 4 puntos para la aceptación de la máscara 1.Combativo y enojado 2.Miedo a la máscara, no se calma fácil 3.Miedo a la máscara se calma fácil 4.Cooperador		que en el de MDZ. La incidencia de escalofríos fue mayor en el grupo de MDZ que en los grupos de CLN		
Kain y cols. 2009	Ensayo clínico aleatorizado controla	148 niños 2-8 años ASA I y II 4 grupos	MDZ 0.5mg/kg Melatonina	Ansiedad preoperatoria Acepta	Escala de ansiedad preoperatoria de YALE	ANOVA Prueba t Bonferroni	La mediciones repetidas mostraron que los niños que recibieron	El MDZ es más efectivo que la MLN en reducir la ansiedad de	la

	do Doble ciego		MLN 0.05mg/kg	ción de la inducción	Lista de chequeo de la aceptación de la inducción		Melatonina en alguna de sus dosis estuvieron más ansiosos comparados con el MDZ	los niños ante la inducción de la anestesia.
			MLN 0.2mg/kg	Conducta al despertar	Escala de Keegan (de conducta al despertar)		No se encontró diferencia en cuanto a la ansiedad paterna.	La melatonina mostro una relación dependiente entre dosis y delirium emergente.
			MLN 0.4mg/kg	Ansiedad de los padres	State Trait Anxiety Inventory STAI		Los grupos de melatonina mostraron efecto dosis dependiente en la conducta al despertar.	
					Escala de emocionali dad, actividad, sociabilidad e impulsividad		Los niños que recibieron MLN desarrollaron	

							menos delirium de emersión al despertar comparados con los que recibieron MDZ, y los efectos se relacionaron a la dosis. Entre menor dosis mayor delirium de emersión.		
Talon y cols., 2009	Ensayo clínico aleatorizado controlado Doble ciego	100 niños 2 grupos Niños quemados Sométicos a cirugía reconstructiva	Dexmedetomidina DEX intranasal 2mcg/kg MDZ v.o. 0.5mg/kg	Sedación preoperatoria Condiciones para la inducción de la anestesia		ANOVA t Student	La DEX fue más efectiva que el MDZ en inducir sueño pre quirúrgico. En cuanto a las condiciones para la inducción,	En ambos grupos se produjeron condiciones similares durante la inducción y la emergencia de la	la

				general			emergencia de la anestesia y dolor posquirúrgico ambas fueron igual de efectivas.	anestesia. Sin embargo la administración de DEX intranasal fue más efectiva en inducir sueño en algunas circunstancias ofrece una mejor alternativa que el MDZ oral.	
				Emergencia de la anestesia					
				Dolor posoperatorio					

Tabla 1.- Resultados del análisis de cada uno de los artículos que se incluyeron en la revisión de la literatura sobre la eficacia y seguridad del midazolam, como tratamiento farmacológico de la ansiedad prequirúrgica en pacientes pediátricos

Tabla 2. Fármacos comparados y fármaco que resulto más eficaz y seguro.

Fármacos comparados	Fármaco que mostro mayor eficacia y seguridad	Referencia
Midazolam Vs. clonidina	Midazolam Clonidina	Fasi y cols. 2001 Almenra der, 2007 Cao y cols, 2009 Bergendahl y cols. 2009
Midazolam Vs. Diacepam	Ambos	Martinez y cols. 2002.
MDZ Vs. Midazolam-Ketamina	Ambos	Trabold y cols. 2002 Ghai y cols. 2005
MDZ Vs. Ketamina	Midazolam Ambos	Horiuchi y cols. 2005 Gautman, y cols. 2007
Midazolam Vs. Melatonina	Melatonina Midazolam	Samarkandi, 2005 Kain y cools. 2009
MDZ vs. Ketamina vs. MDZ-Ketamina	MDZ-ketamina	Darlong y cols. 2004 Weber y cols., 2003
Midazolam vs. Butorfanol	Butorfanol	Singh y cols. 2005
Midazolam vs. Fentanil	Midazolam	Tamura y cols. 2003
MDZ vs. Clonidina Vs. Dexmedetomidina	Clonidina Dexmedetomidina	Schmidt y cols. 2007
MDZ Vs. Triclofos Vs. Prometazina	Midazolam	Singh y cols. 2002
MDZ vs. Dexmedetomidina	Dexmedetomidina	Talon y cols. 2009

Tabla 3. Evidencia de eficacia y seguridad de acuerdo al fármaco.

Fármaco	Autores
Midazolam	Fasi y cols. 2001 Martinez y cols, 2002 Singh y cols. 2002 Tamura y cols. 2003 Kain y cools. 2009 Horiuchi y cols. 2005 Almenra der, 2007 Trabold y cols. 2002 Ghai y cols. 2005 Gautman, y cols. 2007
Clonidina	Schmidt y cols. 2007
MDZ + Ketamina	Darlong y cols. 2004 Weber y cols., 2003
Diacepam	Martinez y cols., 2002
Melatonina	Samarkandi, 2005
Butorfanol	Singh y cols. 2005
Dexmedetomidina	Talon y cols. 2009 Schmidt y cols. 2007

En la tabla se muestra una sola combinación de midazolam y ketamina como evidencia de mayor seguridad y eficacia, al mencionar los autores un inicio más rápido y mayor cooperación a la inducción. Ya que de acuerdo a Darlong y cols,2004, la combinación podría resultar benéfica para el tratamiento de la ansiedad pre quirúrgica y mejores condiciones en el posoperatorio, al proporcionar situaciones más seguras disminuyendo efectos adversos y aumentando la seguridad.

Autores	Escala de Ansiedad
Fazi y cols, 2001	Escala modificada de ansiedad preoperatoria YALE CHEOPS
Martinez, 2002	Relative adequacy scale
Samarkandi y cols. 2005	Modified Yale Preoperative Anxiety Scale (mYPAS)
Darlong y cols. 2004	Esacala de respuesta a la separación de los padres y escala de repuesta a la inducción
Singh, y cols. 2005	Escala de cuatro puntos Sedación Ansiolisis Separación de los padres Punción
Weber, y cols. 2003	Escala de sedación adaptada de Wilton y cols.
Schmidt y cols. 2007	State Trait Anxiety Inventory STAI
Almenrader, y cols. 2007	Escala de Ansiedad de cuatro punto
Cao y cols., 2009	Escala de tres puntos de Separación de los padres 1. Ansiedad y combatividad 2. Ansiedad y de fácil manejo 3. Somnolencia y calma
Kain y cols. 2009	Escala de ansiedad preoperatoria de YALE

Tabla 4.- Escalas utilizadas para medir la ansiedad.

REFERENCIAS:

- 1) Almenrader N, Passariello M, Coccetti B, Haiberger R, Pietropaoli P. Premedication in children: a comparison of oral midazolam and oral clonidine. *Paediatr Anaesth*. 2007; 17(12): 1143-9
- 2) Bergendahl HT, Lönnqvist PA, Eksborg S, Ruthström E, Nordenberg L, Zetterqvist H, Oddby. Clonidine vs. midazolam as premedication in children undergoing adenotonsillectomy: a prospective, randomized, controlled clinical trial. *EActa Anaesthesiol Scand*. 2004; 48(10): 1292-300
- 3) Darlong V, Shende D, Subramanyam MS, Sunder R, Naik A. Oral ketamine or midazolam or low dose combination for premedication in children. *Anaesth Intensive Care*. 2004; 32(2): 246-9
- 4) Dimock, H.G. *The Child in Hospital. A study of his emotional and social well-being*. 1960. Philadelphia, Davis.
- 5) Fazi L, Jantzen EC, Rose JB, Kurth CD, Watcha MF. A comparison of oral clonidine and oral midazolam as preanesthetic medications in the pediatric tonsillectomy patient. *Anesth Analg*. 2001; 92(1): 56-61
- 6) Gautam SN, Bhatta S, Sangraula D, Shrestha BC, Rawal SB. Intranasal midazolam Vs ketamine as premedication in paediatric surgical procedure for child separation and induction. *Nepal Med Coll J*. 2007; 9(3): 179-81
- 7) Ghai B, Grandhe RP, Kumar A, Chari P. Comparative evaluation of midazolam and ketamine with midazolam alone as oral premedication. *Paediatr Anaesth*. 2005; 15(7): 554-9
- 8) Horiuchi T, Kawaguchi M, Kurehara K, Kawaraguchi Y, Sasaoka N, Furuya H. Evaluation of relatively low dose of oral transmucosa ketamine premedication in children: a comparison with oral midazolam. *Paediatr Anaesth*. 2005; 15(8):643-7.
- 9) Jiang H, Zhu Y, Wang X, Zhu YS. Study of midazolam for premedication in oral and maxillofacial surgery. *Shanghai Kou Qiang Yi Xue*. 2003; 12(3):170-3.
- 10) Kain ZN, Caldwell-Andrews AA, Mayes LC, Wang SM, Krivutza DM, LoDolce ME. Parental presence during induction of anesthesia: physiological effects on parents. *Anesthesiology*. 2003; 98 (1):58-64.

- 11) Kain ZN, MacLaren JE, Herrmann L, Mayes L, Rosenbaum A, Hata J, Lerman J. Preoperative melatonin and its effects on induction and emergence in children undergoing anesthesia and surgery. *Anesthesiology*. 2009; 111 (1): 44-9
- 12) Martinez JL, Sutters KA, Waite S, Davis J, Medina E, Montano N, Merzel D, Marquez C. A comparison of oral diazepam versus midazolam, administered with intravenous meperidine, as premedication to sedation for pediatric endoscopy. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2002; 35(1): 51-8
- 13) Melamed BG, Siegel LJ. Reduction of anxiety in children facing hospitalization and surgery by use of filmed modelling. *J Consult Clin Psychol*. 1975; Vol. 43: 511-521
- 14) Samarkandi A, Naguib M, Riad W, Thalaj A, Alotibi W, Aldammas F, Albassam A. Melatonin vs. midazolam premedication in children: a double-blind, placebo-controlled study. *Eur J Anaesthesiol*. 2005; 22(3): 189-96.
- 15) Schmidt AP, Valinetti EA, Bandeira D, Bertacchi MF, Simões CM, Auler JO Jr. Effects of preanesthetic administration of midazolam, clonidine, or dexmedetomidine on postoperative pain and anxiety in children. *Paediatr Anaesth*. 2007; 17(7): 667-74.
- 16) Singh N, Pandey RK, Saksena AK, Jaiswal JN. A comparative evaluation of oral midazolam with other sedatives as premedication in pediatric dentistry. *J Clin Pediatr Dent*. 2002; 26 (2): 161-4.
- 17) Singh V, Pathak M, Singh GP. Oral midazolam and oral butorphanol premedication. *Indian J Pediatr*. 2005; 72(9): 741-4.
- 18) Talon MD, Woodson LC, Sherwood ER, Aarsland A, McRae L, Benham T, J Burn. Intranasal dexmedetomidine premedication is comparable with midazolam in burn children undergoing reconstructive surgery. *J Burn Care Res*. 2009; 30 (4): 599-605
- 19) Tamura M, Nakamura K, Kitamura R, Kitagawa S, Mori N, Ueda Y. Oral premedication with fentanyl may be a safe and effective alternative to oral midazolam. *Eur J Anaesthesiol*. 2003; 20(6): 482-6.
- 20) Trabold B, Rzepecki A, Sauer K, Hobbhahn J. A comparison of two different doses of ketamine with midazolam and midazolam alone as oral preanaesthetic medication on recovery after sevoflurane anaesthesia in children. *J Paediatr Anaesth*. 2002; 12(8): 690-3.

21) 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 Anaesth.* 2003; 50(5):470-5.