

## Grado de Sedación con Midazolam vs. Ketamina Oral en la Medicación Preanestésica Pediátrica

Dr. Esteban Hernández Valdovinos\*, Dra. Patricia Calvo Soto \*\*, Dr. Luis Bernardo García Solache\*\*\*

\* Residente de Anestesiología

\*\* Anestesióloga-Algóloga. Doctora en Ciencias. Adscrita al Departamento de Anestesiología, Instituto Mexicano del Seguro Social (I.M.S.S.), Hospital General de Zona No.1; Colima, Colima, México.

\*\*\*Médico Anestesiólogo. Adscrito al Departamento de Anestesiología, Instituto Mexicano del Seguro Social (I.M.S.S.), Hospital General de Zona No.1; Colima, Colima, México.

Autor corresponsal:

D. en C. Patricia Calvo Soto.

Calle Palma Areca #1608, CP 28020

Colonia Residencial Esmeralda, Colima, Col. México.

Teléfono. 01 (312) 31-429-66, 01 (312) 31-711-89

E-mail: patriciacalvo\_soto@hotmail.com

### Resumen

La sedación es parte fundamental de la premedicación en niños sometidos a procedimientos quirúrgicos para reducir la ansiedad, agitación, sufrimiento y disminuir la exagerada respuesta neuroendocrina y metabólica ante las situaciones de estrés. La vía de administración ideal es la oral por la facilidad en la administración, es indolora y se absorbe en forma previsible y constante. La desventaja es el sabor amargo. Tanto el midazolam como la ketamina son fármacos utilizados frecuentemente en la premedicación, por sus efectos ansiolíticos y sus características farmacodinámicas.

**Objetivo.** Estimar el grado de sedación obtenido con el uso de midazolam versus ketamina vía oral en la medicación preanestésica pediátrica. **Material y Método.** Se estudiaron 30 niños entre 1 y 8 años, previa aprobación del comité de ética del Hospital Regional S.S.A. Colima, México en un ensayo clínico aleatorio, ciego simple. Grupo 1 Midazolam (Md) y grupo 2 Ketamina (Kt) administrados vía oral 30 minutos antes de iniciar la cirugía. Se registraron el grado de sedación postoperatorio, con la escala de Ramsay, la respuesta a la separación de los padres y la respuesta a la venopunción. **Resultados:** La sedación a los 10 y 20 minutos fue significativamente menor en el grupo Kt ( $p < 0.05$ ). En cuanto a la respuesta a la separación de los padres, fue excelente en el grupo de ketamina en un 86% ( $p < 0.05$ ), y la respuesta a la venopunción fue excelente en un 53% en el grupo Kt ( $p < 0.05$ ). **Conclusiones:** Concluimos que la premedicación con ketamina a 8mg/kg vía oral es segura, y afectiva al disminuir la ansiedad, el estrés a la venopunción y a la separación de los padres al compararla con la premedicación con midazolam 0.5mg/kg vía oral.

**Palabras clave:** Premedicación, sedación, midazolam, ketamina.

### Abstract

Sedation is a fundamental part of premedication in pediatric surgery in order to reduce anxiety, agitation, and suffering, as well as reduce the exaggerated neuroendocrine and metabolic response to stressful situations. The ideal administration route is oral, due to ease of access, painless administration, and constant and predictable absorption. The disadvantage is the bitter taste. Both midazolam and ketamine are medications frequently used in preanesthesia due to their anxiolytic effects and pharmacodynamic properties. **Objective.** To estimate the level of sedation obtained through the use of oral midazolam vs. oral ketamine in pediatric preanesthesia. **Materials and Methods.** With prior approval of the Ethics Committee of the SSA Regional Hospital of Colima, Mexico, 30 children between 1 and 8 years of age were studied, in a blind, randomized clinical trial. Group 1 received Midazolam (Md) and group 2 received Ketamine (Kt) administered orally 30 minutes prior to surgery. Using the Ramsay scale, we recorded the level of postoperative sedation, response to separation from parents and response to venopuncture. **Results.** Sedation at 10

and 20 minutes was significantly less in the Kt group ( $p < 0.05$ ). Response to separation from parents was excellent in the case of the ketamine group at 86% ( $p < 0.05$ ), and response to venopuncture was excellent at 53% in this same group ( $p < 0.05$ ).

**Conclusions.** We conclude that premedicating with oral ketamine at a dose of 8 mg/kg is safe and effective at lessening anxiety, as well as reducing the stress of venopuncture and separation from parents when compared to premedicating with oral midazolam at a dose of 0.5 mg/kg.

**Key words:** Premedication, sedation, midazolam, ketamine.

## Introducción

El ingreso hospitalario y un tratamiento quirúrgico pueden crear en los niños temor, ansiedad y trastornos emocionales al abandonar la atmósfera de seguridad y confianza del hogar y estar en el ambiente desconocido del hospital.<sup>1,2</sup> La sedación es una parte fundamental del tratamiento del niño enfermo y tiene como objetivos fundamentales reducir la ansiedad, agitación y sufrimiento, disminuir la exagerada respuesta neuroendocrina y metabólica ante las situaciones de estrés, conseguir una adecuada sincronización a la respiración y permitir la realización de pruebas diagnósticas y procedimientos invasivos o quirúrgicos.<sup>1,3</sup> A los niños se les considera poco preparados para enfrentar una experiencia quirúrgica, que puede ser traumática; se considera que los más propensos a experimentar mayores respuestas de ansiedad son los niños en edad preescolar de 1 a 5 años. La reducción de la ansiedad y la disminución de la respuesta neurológica y metabólica al trauma quirúrgico se tornan un requisito a tratar en la medicación preanestésica.<sup>4</sup>

La vía de administración ideal para la premedicación en pediatría, es aquella que no suma más trauma a la situación de angustia. La premedicación anestésica por vía oral es de gran ayuda en niños sometidos a procedimientos quirúrgicos. Las ventajas de esta vía son: a) facilidad en la administración, b) es indolora, c) se absorbe en forma previsible y constante. La desventaja es el sabor amargo.<sup>4</sup>

El anestesiólogo dedicado a la práctica anestésica pediátrica requiere encontrar técnicas que brinden seguridad al niño, y disminuyan sus niveles de estrés preoperatorios para lograr con ello una evolución transoperatoria y postoperatoria más satisfactoria, así como una pronta recuperación.<sup>5</sup>

Varios fármacos sedantes han sido utilizados en el niño para intentar disminuir su estrés pre quirúrgico, entre ellos el hidrato de cloral, los barbitúricos y las benzodiacepinas. De estas últimas el midazolam ha mostrado gran eficacia para uso pediátrico, ya que su administración puede ser oral y su tiempo de acción es corto, con un proceso metabólico rápido para su eliminación, permitiendo una sedación profunda. Estas condiciones le confieren gran aceptación en la mediación preanestésica.<sup>5,6,7,8,9</sup>

Existen otros fármacos que no son benzodiacepinas pero ofrecen ventajas para su administración pediátrica, como es la Ketamina, este fármaco permite una disociación del sistema reticular en su transmisión a corteza, genera procesos de sedación y con ello disminuye la respuesta neuroendocrina produciendo un estado preoperatorio satisfactorio. También puede administrarse en forma oral ofreciendo una vía de administración adecuada los niños.<sup>5,10,11,12</sup>

Hasta el momento la escala Ramsay es la única escala que ha mostrado efectividad para evaluar el nivel de sedación

en los pacientes, tanto en niños como en adultos, y es de mucha utilidad ya que es importante mantener una vigilancia estrecha en los pacientes pediátricos a quienes se le ha administrado cualquier sedante.<sup>13,14</sup>

Nuestra motivación para la realización de este estudio fue establecer y optimizar el manejo preanestésico pediátrico, comparando dos fármacos frecuentemente utilizados en la sedación preanestésica, por una vía poco utilizada como es la vía oral. Nuestros objetivos fueron; evaluar el estado de sedación obtenido con midazolam y ketamina vía oral antes de pasar a quirófano, en niños de 1 a 8 años, así como la respuesta de ansiedad ante la separación de los padres, y la respuesta motora ante la venopunción en quirófano.

## Material y métodos

El protocolo de estudio fue aprobado por el Comité de Ética del Hospital Regional de la Secretaría de Salud de Colima, México. Se les explicó el plan de manejo y se obtuvo el consentimiento informado de los padres o tutores de cada paciente. Se realizó un ensayo clínico controlado, ciego simple. Se incluyeron 30 niños (el tamaño de muestra se calculó sobre la base de un estudio piloto con 10 pacientes, realizado bajo las mismas características de método y evaluación del presente estudio) programados para cirugía, en edades comprendidas entre los 1 y 8 años. Se excluyeron pacientes que estaban bajo tratamiento con fármacos psicotrópicos que interfirieran con la respuesta a los fármacos evaluados. Los pacientes fueron asignados, por medio de una tabla de números aleatorios a uno de los siguientes grupos de tratamiento: Grupo 1. Midazolam y Grupo 2. Ketamina. El cegamiento fue simple ya que el paciente no supo que tipo de medicamento se le administró y el investigador fue el que realizó la administración del medicamento. Al primer grupo se le medicó con Midazolam a dosis de 0.5mg/Kg y al segundo con Ketamina a dosis de 8mg/ml. Ambos medicamentos se diluyeron en 5 mililitros de jugo de manzana administrándose 30 minutos antes de entrar al quirófano. Los resultados obtenidos se registraron en la hoja de recolección de datos, registrando el grado de sedación con la escala de Ramsay a los 5, 10 y 20 minutos de administrados ambos fármacos. Se valoró además la respuesta del niño a la separación de los padres y llegada al quirófano (a los 30 minutos de administrada la premedicación) en una escala de 3 puntos: 1) deficiente (ansioso combativo), 2) buena (ansioso pero fácilmente controlable), 3) excelente (calmado somnoliento). En el momento de la venopunción se valoraron cuatro puntos: 1). Deficiente (temeroso/combativo/llorón), 2). Regular (no acepta fácilmente la venopunción), 3). Buena (fácilmente

controlable para su aplicación), 4). Excelente (cooperador, lo acepta fácilmente). El análisis estadístico fue realizado utilizando un software (versión 13.0). Todos los datos fueron expresados como medias  $\pm$  DE. En las variables cualitativas como: sedación, respuesta a la separación y a la venopunción, utilizamos porcentajes analizándose los resultados con Chi cuadrada. Consideramos la significancia estadística cuando la p fue menor de 0.05.

## Resultados

Se incluyeron 30 pacientes programados para cirugía, reclutados en 7 meses. Ambos grupos fueron comparables con respecto a los datos demográficos (Tabla 1). Únicamente en dos mediciones a los 10 y 20 minutos, se observó una diferencia significativa entre los grupos en el grado de sedación siendo mayor en el grupo tratado con ketamina (Tabla 2). En cuanto a la respuesta del niño a la separación de los padres encontramos una excelente respuesta del 86% en el grupo tratado con ketamina, contra 20% en el grupo tratado con midazolam ( $p < 0.05$ ), (Tabla 3). En la respuesta a la venopunción hubo una diferencia estadísticamente significativa, al comparar ambos grupos, ya que el grupo tratado con ketamina tuvo una excelente respuesta en el 53% de los pacientes, contra 0 en el grupo tratado con midazolam, en el cual hubo una buena respuesta en el 33% de los casos. ( $p < 0.04$ ), (Tabla 4).

Tabla 1. Características demográficas de todos los pacientes

Parámetros	Grupo 1 (Md)	Grupo 2 (Kt)	P
n casos	15	15	
Edad (años)	4.5 $\pm$ 1.02	4.2 $\pm$ 1.01	NS
Sexo (%M/F)	67/33	60/40	NS

(Media  $\pm$  DE), NS= no significativo

Tabla 2. Valoración de Ramsay en preoperatorio

Tiempo en minutos	Grupo 1 (Md)	Grupo 2 (Kt)	P
5	1 – 100%	1 – 100%	NS
10	1 – 13%	1 – 7%	.004**
	2 – 87%	2 – 93%	
20	2 – 87%	2 – 20%	.005*
	3 – 13%	3 – 80%	

Porcentajes. \*P<0.05, \*\*P<0.04, Chi cuadrada

Tabla 3. Respuesta a la separación de los padres

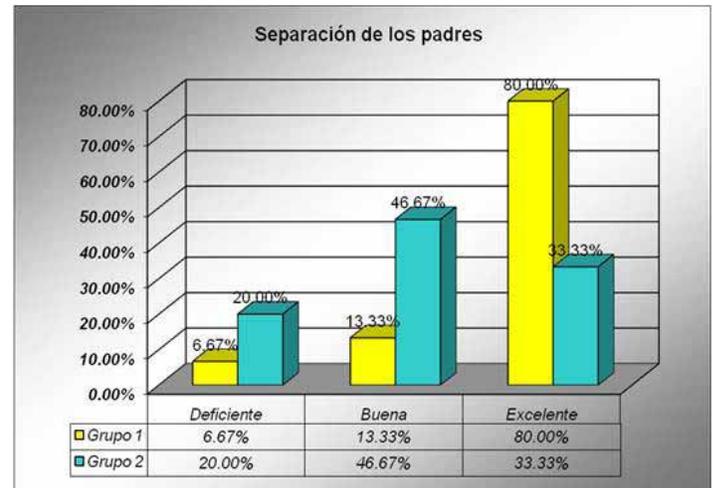
	Grupo 1 (Md)	Grupo 2 (Kt)	P
Deficiente	27	7	<0.05
Buena	53	7	<0.05
Excelente	20	86	<0.05

(%) Chi cuadrada

Tabla 4. Respuesta a la venopunción

	Grupo 1 (Md)	Grupo 2 (Kt)	P
Deficiente	27	7	<0.05
Regular	40	0	<0.05
Buena	33	40	
Excelente	0	53	<0.04

(%) Chi cuadrada



Gráfica 1. Respuesta a la separación de los padres

Respuesta a la venopunción

## Discusión

El midazolam oral es el medicamento más utilizado como premedicación para pacientes pediátricos.<sup>15</sup> Utilizamos la dosis de midazolam oral mencionada en artículos similares, en donde concluyeron que el midazolam oral solo es seguro y produce sedación efectiva y debe ser preferida porque es más fácilmente aceptada por los pacientes pediátricos.<sup>16</sup> En otro estudio se estudiaron dosis de 0.5 mg /Kg de midazolam y 5mg / Kg de ketamina. Ambos resultaron con una adecuada sedación a los 30 minutos, sin embargo el grupo tratado con midazolam tuvo menos efectos secundarios.<sup>17</sup> En nuestro estudio en cuanto al grado de sedación observamos diferencias a los 10 y 20 minutos de administrados los fármacos, ya que un nivel 2 de sedación en escala Ramsay se obtiene con midazolam solamente en el 13% del grupo, mientras que ketamina lo logra en el 93% del grupo, a los 10 minutos,  $p < 0.04$ . Sin embargo la capacidad de ketamina para lograr mejores niveles de sedación se observa con mayor evidencia estadística a los 20 minutos de la administración de los fármacos, ya que midazolam logra un nivel 3 de sedación en escala Ramsay tan solo en un 13% del grupo en este periodo, mientras que ketamina logra este nivel 3 de sedación en un 80% del grupo a este

tiempo de evaluación. Estos resultados concuerdan con estudios previos en los cuales se observó que la ketamina es efectiva para sedación consciente en 89 a 100% de los pacientes utilizando las vías de administración i.v., i.m. y oral. También se ha descrito que la eficacia de la ketamina fue similar o mayor al compararla con otras drogas, como el midazolam. Existe un estudio que compara midazolam, ketamina y propofol, en el cual el propofol fue más efectivo en cuanto al inicio de la sedación, aunque los movimientos y el llanto aumentaron así como el dolor a la inyección. El midazolam tuvo una larga duración de acción pero no fue muy efectivo controlando los movimientos y el llanto de los pacientes, sin embargo la máxima cooperación durante el procedimiento se obtuvo con ketamina, sin presentarse efectos adversos.<sup>18,19</sup>

Se ha estudiado el tiempo de separación de los padres, comparando midazolam y ketamina por vía nasal, observándose una disminución en el tiempo en el grupo tratado con ketamina sin embargo al evaluar la inserción de la vía intravenosa no hubo diferencias entre ambos grupos.<sup>20</sup> Por el contrario en nuestro estudio si encontramos diferencias significativas en estas dos variables ya que en la respuesta del niño ante la separación de sus padres, la ketamina mostró mayor efectividad, ya que con midazolam la respuesta "excelente" solo se logra en un 20% del grupo, mientras que con ketamina esta respuesta se obtiene en un 86% del grupo. En cuanto a la abolición o disminución de la respuesta del niño ante el dolor que representa la venopunción fue mejor con ketamina ya que con la administración de ella se logró que en un 40% de los niños la respuesta fuera buena y en un 53% llegará a ser excelente, esto es, el niño se muestra cooperador y sin lucha, mientras que con la administración de midazolam solo se logra una respuesta buena en un 33% de los niños.

Existe sin embargo un estudio muy interesante en el cual comparan dosis bajas de ketamina oral (50mg) en forma de paleta, contra midazolam oral a 0.5mg/kg en el cual comparan sedación, aceptación a la separación de los padres y cooperación a la inducción, en todas las variables el midazolam tuvo mejores resultados, por lo cual concluyen que las dosis relativamente bajas de ketamina transmucosa oral como premedicación no benefician tanto como el midazolam oral.<sup>21</sup>

En conclusión en este trabajo encontramos que los niños tratados con ketamina por vía oral tuvieron una adecuada sedación desde los 10 minutos y la respuesta a la separación de los padres y a la venopunción fue de buena a excelente en un mayor número de pacientes. Estos resultados nos sugieren que la ketamina a 8 mg/kg vía oral es segura, y efectiva al disminuir la ansiedad, el estrés a la venopunción y a la separación de los padres al compararla con la premedicación con midazolam 0.5mg/kg vía oral.

Este trabajo nos crea nuevas interrogantes y nos da la pauta para continuar investigando la diferencia entre estos dos medicamentos tan utilizados en la premedicación pediátrica, como la utilización de la nueva presentación de midazolam sublingual (Roche Dormicum 7.5mg®) ya que se ha reportado ser un sedante preanestésico mas efectivo que cuando se utiliza por vía oral.<sup>22</sup> Otro aspecto a investigar sería la utilización de midazolam y ketamina, ya que se han

reportado resultados satisfactorios con una rápida, efectiva y segura sedación (75 a 96% a los 30 segundos) con un tiempo de recuperación de 87 min.<sup>23</sup>

## Referencias

1. Valdivielso A. Analgesia y sedación en el niño sometido a procedimientos diagnósticos y terapéuticos. In: Casado Flores J, Serrano A. Urgencia y tratamiento del niño grave. Madrid: Ergon,2000: 801-8
2. Wilton NCT, Leigh J, Rosen DR. Preanesthetic sedation of preschool children using intranasal midazolam. *Anesthesiology* 2003; 69: 972-985.
3. Kaufman L, Sumner E. Anestesia para niños mayores. En: Cecil-Gray T, Nunn JE, Utting JF, eds. *Anestesia General*, 4 ed. La Habana: Editorial Científico-Técnica,2006:1483-502.
4. Myron Y, Bean J. Pain, sedation and postoperative anesthetic management in the Pediatric Intensive Care Unit. In: Rogers MC, ed. *Textbook of Pediatric Intensive Care*. 3ª. ed. Baltimore: Williams and Wilkins,1996:1548-1593.
5. Paladino MA, Fresco A. Temas de anestesia Pediátrica. Buenos Aires: Sigma: 1998;273-89.
6. Anderson BJ, Exanchos H, Lee K, Brown TCK. Oral premedication in children: a comparison of chloral hydrate, diazepam, alprazolam, midazolam and placebo for day surgery. *Anesth Intensive Care* 2000;18:185-193.
7. Fee JPH. Premedication. *Acta Anaesthesiol Scand* 1988;32 (Supl):1-5.
8. Roche. Dormicum Midazolam. Basilea: F. Hoffman-La Roche ,2003:1-86.
9. Miller D. Ronald. Miller's Anesthesia. Fourth edition. New York, USA. Churchill-Livingstone; 1994
10. Aldrete JA, Roman JC, Russell LJ. Intranasal ketamine as induction in children preliminary adjunct report. *Anesthesiology* 2004; 67: A514.
11. Kennedy RM, Porter FL, Miller JP, Jaffe DM. Comparison of fentanyl/midazolam with ketamine/midazolam for pediatric orthopedic emergencies. *Pediatrics* 2002;102:956-963.
12. LoVernre SR, Oropollo AT. Ketamine anesthesia in children. *Anesth Analg* 2004; 56;3:98-401.
13. Sandiumenge. Preanesthetic sedation *Crit Care Med* 2000;28:3612-3619
14. Ramsay M, Savage T, Simpson BR, Goodwin R. Controlled sedation with alphaxolone-alphadolone. *BMJ* 1974;2:656-659.
15. Isik B, Baygin O, Bodur H. Premedication with melatonin vs midazolam in anxious children. *Paediatr Anaesth* 2008;18:635-641.
16. Wan K, Jing O, Zhao JZ. Evaluation of oral midazolam as conscious sedation for pediatric patients in oral restoration. *Chin Med Sci J* 2006;21:163-166.
17. Damle SG, Gandhi M, Laheri V. Comparison of oral ketamine and oral midazolam as sedative agents in pediatric dentistry. *J Indian Soc Pedod Prev Dent* 2008;26:97-101.
18. Mistry RB, Nahata MC. Ketamine for conscious sedation in pediatric emergency care. *Pharmacotherapy* 2005;25:1104-1111.
19. Rai K, Hegde AM, Goel K. Sedation in uncooperative children undergoing dental procedures: a comparative evaluation of midazolam, propofol and ketamine. *J Clin Pediatr Dent*

2007;32:1-4

20. 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;9:179-181.
21. Horiuchi T, Kawaguchi M, Kurehara K, Kawaraguchi Y, Sasaoka N, Furuya H. Evaluation of relatively low dose of oral transmucosal ketamine premedication in children: a comparison with oral midazolam. *Paediatr Anaesth* 2005;15:643-647.
22. Lim TW, Thomas E, Choo SM. Premedication with midazolam is more effective by the sublingual than oral route. *Can J Anaesth* 1997;44:723-726.
23. Cheuk DK, Wong WH, Ma E, Lee TL, Ha SY, Lau YL, Chan GC. Use of midazolam and ketamine as sedation for children undergoing minor operative procedures. *Support Care Cancer* 2005;13:1001-1009.
24. Darlong V, Shende D, Subramanyam MS, Sunder R, Naik A. Oral ketamine or exdramidazolam or low dose combination for premedication in children. *Anaesth Intensive Care* 2004;32:246-249.