

Midazolam en anestesiología

Midazolam in anesthesiology

Johana Monserrath Salguero Lozada^a María Verónica Castro Caballero^b

a. Universidad San Francisco de Quito, Escuela de Posgrados. Posgradista de Anestesiología, Quito, Ecuador a; johita_s22@hotmail.com.

b. Universidad San Francisco de Quito, Escuela de Posgrados. Posgradista de Anestesiología, Quito, Ecuador b; mavequita@hotmail.com.

* Correspondencia: Johana Monserrath. Email: johita_s22@hotmail.com

Citation: Salguero J. y Castro M..
Midazolam en anestesiología. Revista
Ciencia Ecuador 2023, 5, 23. URL:
<https://cienciaecuador.com.ec/index.php/ojs/article/view/174>.

Received: 8/06/2023
Accepted: 10/8/2023
Published: 10/8/2023

Publisher's Note: Ciencia Ecuador stays neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.



Copyright: © 2023 by the authors. Submitted for possible open access publication under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Resumen. Introducción: El midazolam es un fármaco ansiolítico, anticonvulsivante, usado en la hipnosis en la anestesia general. Además se ha evidenciado su eficacia como medicamento adyuvante en anestesia regional y local con fines diagnósticos y terapéuticos. **Materiales y métodos:** Para la presente revisión sistemática se ha indagado revistas médicas, documentación como informes científicos, entre otros, de los últimos cinco años. Se ha realizado una búsqueda exhaustiva de la utilidad y eficacia del midazolam en anestesiología través de plataformas digitales como Pubmed, Springer, Nature, Read by Qx Med, British Medical Journal of medicine, Jama, New England Journal of Medicine y Scielo. **Resultados:** En esta revisión 721 publicaciones fueron analizadas para finalmente obtener 20 estudios que destacan la utilidad y efectividad del midazolam. Se ha descrito que el uso del midazolam en anestesiología es más seguro que la morfina en la sedación debido a que la incidencia de reacciones paradójicas es menores y leves. Posee un efecto psicoactivo relativamente bajo, pero con una acción sedante efectiva. Sin embargo, no se ha esclarecido su eficacia en niños en estado crítico. Además, se ha evidenciado su efecto eficaz y seguro en procedimientos diagnóstico como las colonoscopias, endoscopias y en el ámbito oftalmológico. Otra ventaja frente a otros fármacos radica en que se evidencia su eficacia relativamente alta por vía nasal, similar a la intravenosa e intramuscular.

Conclusión: Debido a su seguridad es ampliamente utilizado para comparar la efectividad de otros fármacos. Se ha recomendado el uso de midazolam en combinación con el dexmedetomidina en pacientes con ventilación mecánica.

Palabras clave: Midazolam, Anestesiología, Ansiolítico, Hipnóticos y Sedantes.

Abstract

Introduction: Midazolam is an anxiolytic, anticonvulsant drug, used in hypnosis in general anesthesia. In addition, its efficacy has been demonstrated as an adjuvant drug in regional and local anesthesia for diagnostic and therapeutic purposes.

Materials and methods: For this systematic review, medical journals, documentation such as scientific reports, among others, from the last five years have been investigated. An exhaustive search for the usefulness and efficacy of midazolam in anesthesiology has been carried out through digital platforms such as Pubmed, Springer, Nature, Read by Qx Med, British Medical Journal of medicine, Jama, New England Journal of medicine and Scielo. **Results:** In this review, 721 publications were analyzed to finally obtain 20 studies that highlight the usefulness and effectiveness of midazolam. It has been described that the use of midazolam in anesthesiology is safer than morphine in sedation because the incidence of paradoxical reactions is lower and mild. It has a relatively low psychoactive effect, but with an effective sedative action. However, its efficacy in critically ill children has not been established. In addition, its effective and safe effect has been demonstrated in diagnostic procedures such as colonoscopies, endoscopies and in the ophthalmological field. Another advantage over other drugs is that its relatively high efficacy is evidenced by the nasal-salt route, similar to intravenous and intramuscular. **Conclusion:** Due to its safety it is widely used to compare the effectiveness of other drugs. The use of midazolam in combination with dexmedetomidine has been recommended in patients with mechanical ventilation.

Keywords: Midazolam, Anesthesiology, Anxiolytic, Hypnotics and Sedatives.

Introducción

El midazolam es un fármaco ampliamente utilizado para la inducción de la anestesia y en el tratamiento de las convulsiones agudas (1). Este fármaco se caracteriza por su solubilidad en agua, por lo que, su inicio de acción es rápida y se puede usar en el estado epiléptico en el caso de que no sea factible la administración intravenosa de otros fármacos (2,3). Particularmente actúa como un ansiolítico e hipnótico durante la fase de mantenimiento de la anestesia general y es usado como coadyuvante para la anestesia regional y local en los procedimientos diagnósticos y terapéuticos con una buena aceptación en los pacientes y el profesional médico (4). Cabe aclarar que el midazolam tiene mayor eficacia frente al tiopental en el mantenimiento de la anestesia general debido a la reducción de la necesidad del uso de otros fármacos. Además, la respuesta a la dosis de inducción es más variable (4).

Con respecto al mecanismo de acción, el midazolam se absorbe mal por vía oral y su vida media de eliminación es de 1,5 a 2,5 horas. Este fármaco se convierte en el metabolito activo alfa-1-hidroximidazolam, que representa el 10 % del efecto del medicamento. Adicionalmente, se metaboliza por las enzimas hepáticas CYP450 y la conjugación con glucurónido. Generalmente el mecanismo de acción del midazolam es indirecto y está relacionado con la acumulación de GABA y su afinidad por los receptores de benzodiazepinas. Dos receptores separados para GABA y benzodiazepinas se conectan a un canal de cloruro común. Aumenta la frecuencia de apertura de los canales de cloruro. La ocupación de ambos receptores provoca hiperpolarización de la membrana e inhibición neuronal. El efecto anticonvulsivo del midazolam está relacionado con la acción excesiva del GABA sobre los circuitos motores del cerebro (5,6,7,8).

El midazolam actúa sobre los receptores de glicina y tiene un efecto relajante muscular. Casi todos los efectos farmacológicos, incluidos la sedación, la ansiedad,

la preamnesia y los efectos anticonvulsivos, pueden explicarse por sus efectos sobre los receptores GABA. La farmacocinética del midazolam también se ve afectada por deficiencias relacionadas con la edad, insuficiencia hepática y renal. El midazolam posee propiedades hidrofílicas y lipofílicas dependiendo del pH (5,6,7,8).

Con relación a la administración del medicamento, el midazolam se puede administrar por vía oral, intranasal, bucal, intravenosa e intramuscular. Para el uso intraoperatorio de midazolam, la dosis de inducción es de 0,15 a 0,40 mg/kg por vía intravenosa. Para el pretratamiento, la dosis es de 0,07-0,10 mg/kg en el músculo. Para la sedación intravenosa, la dosis se ajusta a 0,05-0,15 mg/kg. La dosis intranasal recomendada para niños de 1 a 5 meses de edad es de 0,2 mg/kg. Para niños de seis meses en adelante, la dosis intranasal recomendada es de 0,2 a 0,3 mg/kg. Debido a que los pacientes de edad avanzada metabolizan las benzodiazepinas más lentamente y son más propensos a los efectos secundarios, se debe tener cuidado al administrar el medicamento a esta población de pacientes (4).

Esta benzodiazepina posee el doble de potencia sedante que el diazepam en anestesiología (14). Es por ello que se ha desarrollado este trabajo de investigación con el objetivo de efectuar una revisión de la bibliografía actualizada acerca del midazolam en anestesiología con el afán de proporcionar un resumen estructurado.

Materiales y métodos

Se desarrolló una revisión bibliográfica de la literatura disponible: Pubmed, Springer, Nature, Read by Qx Med, British Medical Journal of medicine, Jama, New England Journal of medicine y Scielo. Se revisaron 20 artículos, con relevancia científica que recalcan la utilidad y eficacia del midazolam en anestesiología. Se examinó documentos de libros, ensayos clínicos, ensayos controlados aleatorizados, entre otros.

Resultados

Tabla 2. Características de los estudios incluidos

Primer autor	Año	Resultados
Zhou Y, et al (15)	2022	Se reclutaron un total de 252 pacientes. Los pacientes en el grupo M-D tuvieron una recuperación más temprana, una extubación más rápida y más porcentaje de tiempo en el nivel de sedación objetivo que los del grupo M-P y el grupo M (todos $P < 0.001$). También experimentaron menos tiempo de destete (25,0 h vs. 49,0 h; CRI 1,47, IC del 95%: 1,05 a 2,06; $P = 0,025$), y una menor incidencia de delirio (19,5% vs. 43,8%, $P = 0,002$) que los pacientes del grupo M. La recuperación ($P < 0,001$), la extubación ($P < 0,001$) y el tiempo de destete ($P = 0,048$) en el grupo M-P fueron más cortos que en el grupo M, mientras que el costo de adquisición del fármaco sedante fue más caro que en otros grupos (tanto $P < 0,001$). No hubo diferencias significativas en los eventos adversos entre estos grupos (todos los $> p 0,05$)
Pastis NJ, et al (16)	2018	Las tasas de éxito fueron del 80,6% en el brazo de remimazolam, del 4,8% en el brazo de placebo ($P < 0001,32$) y del 9,6% en el brazo de midazolam. La broncoscopia se inició antes en el brazo de remimazolam (media, $4,5 \pm 82,17$ min) en comparación con placebo ($2,4 \pm 15,0001$ min; $P < .16$) y midazolam ($3,8 \pm 60,6$ min). Tiempo para el estado de alerta completo después del final de La broncoscopia fue significativamente más corta en los pacientes tratados con remimazolam (mediana, 0,95 minutos; IC del 5%, 2,7-1,13) en comparación con los tratados con placebo (6,95 min; IC del 8%, 1,24-0.0001; $P = 12,0$) y midazolam (95,5 min; IC 0%, 15,0-5,6). Remimazolam registrado superior restauración de la función neuropsiquiátrica en comparación con placebo y midazolam. Seguridad fue comparable entre los tres brazos, y 6,8% de los pacientes en el grupo de remimazolam tuvieron eventos adversos graves emergentes del tratamiento en comparación con el $<, >$ % en el placebo grupo.
Estefó M, et al (17)	2021	La incidencia de reacciones paradójicas al midazolam fue del 8,3 % (intervalo de confianza (IC) del 95 %: 5,0-12,7). Todos fueron leves y solo el 28% de los pacientes afectados requirió tratamiento farmacológico, ninguno de ellos flumazenil. Un modelo de regresión logística multivariable mostró que las variables asociadas de forma independiente con una reacción paradójica al midazolam fueron el uso de medicamentos psicoactivos (Odds Ratio (OR) = 3,4 [1,1-11], $p = 0,04$, y la dosis de midazolam (OR 1,35 [1,03-1,78], $p = 0,03$).
Welzel, B, et al (18)	2023	Todas las ratas tratadas con vehículos tuvieron convulsiones después de la asfixia y desarrollaron anomalías conductuales y cognitivas, neuroinflamación en la materia gris y blanca, neurodegeneración en el hipocampo y el tálamo, y brotación de fibra musgosa del hipocampo en los meses siguientes. La administración de midazolam (1 mg/kg i.p.) directamente después de la asfixia previno las convulsiones post-asfícticas en ~ 50% de las ratas y resultó en la prevención o disminución de la neuroinflamación y las consecuencias conductuales, cognitivas y neurodegenerativas de la asfixia. Excepto por la neurodegeneración en el tálamo, las convulsiones no parecieron contribuir al resultado adverso de la asfixia.
Guterman EL, et al (19)	2020	Entre 2.494 pacientes con estado epiléptico, la edad media fue de 54,0 años y 1.146 (46%) eran mujeres. Hubo 1.537 pacientes que recibieron midazolam en cualquier dosis, lo que arrojó una tasa de administración del 62%. Ningún paciente recibió una dosis y una vía consistentes con las guías nacionales. Se requirió terapia de rescate con una segunda dosis de midazolam en 282 (18%) pacientes. Las dosis más altas de midazolam se relacionaron con menores probabilidades de terapia de rescate (odds ratio [OR], 0,8; intervalo de confianza [IC] 95 %, 0,7–0,9) y no se relacionaron con un aumento de la asistencia respiratoria. En todo caso, las dosis más altas de midazolam se asociaron con una menor necesidad de asistencia respiratoria después del ajuste (OR, 0,9; IC 95 %, 0,8–1,0).

Kay, L, et al (20)	2019	En total, 42 pacientes (edad media: $52,7 \pm 22,7$ años; 23 mujeres) fueron tratados con una dosis mediana de 5 mg de in-MDZ (rango: 2,5-15 mg, media: 6,4 mg, DE: 2,6) para EE. La mayoría de los pacientes presentaban EE no convulsiva ($n = 24$; 55,8%). En total, 24 (57,1%) pacientes fueron respondedores, ya que la SE detuvo después de la administración de in-MDZ sin que se administraran otros medicamentos. En promedio, la SE cesó en el EEG a las 05:05 (minutos:segundos) después de la aplicación de in-MDZ (mediana: 04:56; rango: 00:29–14:53; SD:03:13). El análisis de frecuencia mostró un aumento de la banda β en el EEG después de la aplicación de in-MDZ a las 04:07 en promedio (mediana: 03:50; rango: 02:20–05:40; SD: 01:09). Se registraron eventos adversos en seis pacientes (14,3%), con irritaciones nasales presentes en cinco (11,9%) y sedación prolongada en un paciente (2,6%).
Magazine R, et al (21)	2021	Se reclutaron un total de 54 pacientes, 27 en cada grupo. La puntuación compuesta total (media \pm desviación estándar) en el grupo de dexmedetomidina y midazolam en la nasofaringe fue de $7,04 \pm 2,19$ y $6,59 \pm 1,55$ ($p = 0,387$), respectivamente. Los valores correspondientes a nivel de tráquea fueron $9,22 \pm 3,69$ y $8,63 \pm 2,13$ ($P = 0,475$). En el grupo de dexmedetomidina, la respuesta del paciente después de 24 h de broncoscopia mostró que la calidad de la sedación fue excelente en tres pacientes, buena en 10, regular en 11 y pobre en 3 y la incomodidad fue nula en 14, leve 7, moderada en 3 y grave en 3. Los valores correspondientes en el grupo de midazolam para la calidad de la sedación fueron 0, 9, 18, 0 y para el malestar 10, 16, 1, 0. Otros parámetros no revelaron diferencias estadísticamente significativas.
Wang L, t al (22)	2020	El midazolam y la dexmedetomidina pueden satisfacer las necesidades de los pacientes de la UCI con sedación. La puntuación de Ramsay en todos los puntos de tiempo puede llegar a 2-4 puntos después de la sedación. Las puntuaciones de sedación de Ramsay en el grupo de midazolam fueron más altas que las del grupo de dexmedetomidina en los puntos temporales de T3-T5; sin embargo, no hubo diferencia significativa entre los dos grupos. Los resultados sugirieron que después de la admisión a la UCI, la puntuación de BPS en el grupo de dexmedetomidina disminuyó ligeramente, luego se mantuvo en un nivel bajo y fue más baja que en el grupo de midazolam en T3-T5. No hubo diferencia estadísticamente significativa entre los dos grupos en otros puntos de tiempo
Shen F, et al (23)	2022	En este ensayo clínico aleatorizado que incluyó a 384 niños sometidos a amigdalectomía y adenoidectomía, la incidencia de PRAE fue del 24,2% en el grupo de dexmedetomidina (2,0 $\mu\text{g}/\text{kg}$), del 56,5% en el grupo de midazolam (0,1 mg/kg) y del 40,8% en el grupo de solución salina normal.
Domínguez-Rodríguez A, et al (24)	2022	En 111 pacientes que habían sido aleatorizados: 55 a midazolam y 56 a morfina. No hubo diferencias significativas en el criterio de valoración primario (mortalidad hospitalaria para midazolam vs. morfina 12,7 vs. 17,9 %; cociente de riesgos [RR] 0,71; intervalo de confianza [IC] 95%: 0,29–1,74; $p = 0,60$). Los EAG fueron menos frecuentes con midazolam versus morfina (18,2% vs. 42,9%; RR 0,42, IC 95%: 0,22–0,80; $p = 0,007$), al igual que el criterio de valoración compuesto (23,6% vs. 44,6%; RR 0,53, IC 95%: 0,30–0,92; $p = 0,03$).
Rex DK, et al (25)	2018	Hubo 461 pacientes aleatorizados en 12 sitios de Estados Unidos. El criterio de valoración primario se cumplió para remimazolam, placebo y midazolam en el 91,3%, 1,7% y 25,2% de los pacientes, respectivamente ($P < 0001,1$ para remimazolam vs placebo). Los pacientes a los que se les administró remimazolam recibieron menos fentanilo, tuvieron una recuperación más rápida de la función neuropsiquiátrica, estaban listos para el alta antes y volvieron a la normalidad antes que los pacientes con placebo y midazolam. La hipotensión fue menos frecuente con remimazolam, y la hipoxia ocurrió en el $<$ % de los pacientes con remimazolam o midazolam. No hubo eventos adversos graves emergentes del tratamiento.
Hochschild A, et al (26)	2022	En comparación con el midazolam, la ketamina se asoció con una mayor reducción en la puntuación SSI (Escala de Beck para la ideación suicida) (interacción fármaco x tiempo $F[1, 78]=7,41$, $p=0,008$). Sin

		<p>embargo, la interacción Droga x Tiempo en la puntuación total de HDRS no fue significativa (Interacción Droga x Tiempo $F[1, 78]=2,53, p=0,116$). Este efecto fue marginal para las puntuaciones totales de BDI y POMS (interacción fármaco x tiempo para BDI: $F[1, 72]=3,86, p=0,053, 1$; Interacción fármaco x tiempo para POMS: $F[78, 3]=86,0, p=0,053, <$). En conclusión: Los efectos rápidos de la ketamina sobre la ideación suicida parecen ser principalmente una función de sus efectos sobre el estado de ánimo central y los síntomas de ansiedad del TDM (trastorno depresivo mayor), con comparativamente poca contribución de los síntomas neurovegetativos con la posible excepción del vigor / fatiga.</p>
Vogt KM, et al (27)	2021	<p>La memoria de recuerdo se redujo bajo midazolam (mediana [IC 95%], $d' = 0,73 [0,43 \text{ a } 1,02]$) en comparación con solución salina ($d' = 1,78 [1,61 \text{ a } 1,96]$) y ketamina ($d' = 1,55 [1,12 \text{ a } 1,97]$; $P < 0,0001$). La actividad cerebral relacionada con la tarea se detectó bajo solución salina en áreas involucradas en la memoria, el dolor y el miedo, particularmente el hipocampo, la ínsula y la amígdala. En comparación con la solución salina, el midazolam aumentó la conectividad funcional a 20 áreas del cerebro y disminuyó a 8, desde las regiones de semillas en el precuneus, el cíngulo posterior y la ínsula izquierda. En comparación con la solución salina, la ketamina disminuyó la conectividad a 17 áreas del cerebro y aumentó a 2, de 8 regiones de semillas, incluyendo el hipocampo, el parahipocampo, la amígdala y la corteza somatosensorial anterior y primaria.</p>
Bromfalk Å, et al (28)	2021	<p>Se excluyeron seis niños que rechazaron la premedicación, dejando 84 pacientes inscritos. Al inicio del estudio, todos los grupos tenían niveles similares de ansiedad y angustia preoperatorias. Durante la preparación de la anestesia, la ansiedad aumentó en los niños que recibieron clonidina y dexmedetomidina; sin embargo, permaneció inalterado en el grupo de midazolam. No hubo diferencias en la angustia durante la inserción de PVC o el cumplimiento en la inducción entre los grupos. Los niños en los grupos de clonidina y dexmedetomidina desarrollaron niveles más altos de sedación que los del grupo de midazolam.</p>
Gulla KM, et al (29)	2021	<p>49 niños fueron aleatorizados (24 al "grupo de midazolam" y 25 al "grupo de dexmedetomidina"). No hubo diferencias en el porcentaje de tiempo dedicado a la sedación dirigida entre los grupos [midazolam 67,3% (18,8) vs. dexmedetomidina 56,3% (28,6); $P=0,12$]. La diferencia absoluta en el porcentaje de tiempo empleado fue -10,9% [EE (IC 95%) 7,05: (-25,15 a 3,25)]. El extremo inferior del IC del 95% para la diferencia superó el límite de no inferioridad de -20%. El número de bolos de fentanilo, la duración de la ventilación mecánica, la estancia en la UCI y la estancia hospitalaria fueron similares. Cuatro (17,4%) niños en el grupo de dexmedetomidina desarrollaron bradicardia persistente. En resumen, no fue posible establecer la no inferioridad de la dexmedetomidina en comparación con midazolam para la sedación en niños con ventilación mecánica.</p>
Kawai M, et al (30)	2019	<p>En la fase de emergencia, la incidencia de agitación de emergencia en el grupo de 0,1 mg/kg de midazolam fue significativamente menor que en los otros grupos ($p = 0,0010$). En la fase de recuperación, no hubo diferencias significativas entre los tres grupos. El odds ratio entre el puntaje PAED y el puntaje RASS fue de 4,0 mediante análisis de regresión logística. La odds ratio entre la puntuación PAED y Discapacidad fue de 2,5.</p>
Sakızcı Uyar B, et al (31)	2021	<p>Las puntuaciones mYPAS basales fueron comparables (40,7, 42,6 y 40,7 en los grupos M, S y T respectivamente). Las puntuaciones medias de mYPAS en T1 fueron 32,6, 34,7, 26,8 y en T2 fueron 38,6, 42,7, 35 en los grupos M, S y T, respectivamente. Hubo diferencias significativas entre los grupos S y T en T1 y T2 ($P < 0,001, P = 0,010$). Se encontró una disminución significativa en el Grupo T en comparación con los grupos M y S de T0 a T1 ($P = 0,002$). Los valores de mYPAS en T3 fueron 38,3, 43,7, 39,5 en los grupos M, S y T, respectivamente, sin diferencias entre los grupos ($P = 0,224$). Las puntuaciones de aceptación de la máscara fueron similares en todos los grupos ($P = 0,912$).</p>

Li WX, et al (32)	2019	En total, 60 de 164 pacientes (36,6 %) fueron diagnosticados con POCD 7 días después de la operación, la incidencia de POCD en el grupo de propofol fue significativamente menor que en los grupos de dexmedetomidina y midazolam (18,2 % frente a 40,0 %, 51,9 %, $\chi = 6,342$). y 13,603, $P = 0,012$ y $< 0,001$). Cuando se volvió a evaluar a los pacientes 1 año después de la operación, la incidencia de POCD no fue significativamente diferente entre los 3 grupos (14,0 %, 10,6 % frente a 14,9 %, $\chi = 0,016$ y 0,382, $P = 0,899$ y 0,536).
Wang L, et al (33)	2020	Una tasa de escala de aceptación de mascarilla satisfactoria fue del 93,33 % en los grupos MID (midazolam) y DEX (dexmedetomidina), $p > 0,05$). Las proporciones de niños que "se separaron con éxito de sus padres" fueron 93,33% (MID) y 96,67% (DEX). No se encontraron diferencias significativas entre los dos grupos ($p > 0,05$). La incidencia de agitación fue del 20 % en el grupo MID y del 0 % en el grupo DEX, y la diferencia fue estadísticamente significativa ($p < 0,05$). La dexmedetomidina intranasal y el midazolam oral proporcionaron una sedación satisfactoria. No se encontraron diferencias significativas entre los dos grupos en cuanto a la ansiedad por separación de los padres y la aceptación de la máscara ($p > 0,05$). La incidencia de delirio de emergencia postoperatoria en pediatría fue significativamente menor en el grupo DEX ($p < 0,05$).
Osama, N.A, et al (34)	2022	El rango medio de la escala de sedación pediátrica de seis puntos fue significativamente ($p = 0,001$) mayor en el grupo de midazolam/ketamina en comparación con el grupo de midazolam (28,15 frente a 18,85, respectivamente). La mediana de la frecuencia del pulso fue significativamente ($p < 0,001$) más baja en el grupo de midazolam que en el grupo de combinación a los 5, 10, 15 y 20 minutos después de la inducción de la anestesia.

Discusión

En esta revisión se han analizado 20 publicaciones actualizadas con diferentes niveles de evidencia de los últimos cinco años. Se incluyeron ensayos clínicos aleatorios y ensayos clínicos no aleatorios que destacan la utilidad y eficacia del midazolam.

Los estudios experimentales que se basan en la evidencia científica sustentan el trabajo profesional en el área de la salud (35). Los diseños con mayor impacto analítico son las revisiones sistemáticas y los metanálisis, seguidos de los ensayos clínicos aleatorizados y los estudios de cohortes (36). El diseño de estudio más común en la lista de 20 artículos citados fueron ensayos clínicos, cuyo objetivo principal fue analizar los efectos del midazolam, incluida la sedación, la analgesia, el metabolismo y los mecanismos de acción, en comparación con otros fármacos. (37).

En una revisión sistemática publicada por Corôa MCP, et al (38), que incluye 100 artículos examinados, se demuestra la utilidad del midazolam con sus diferentes

efectos y usos. En particular, el midazolam se utiliza ampliamente en los tratamientos de estado convulsivo-epiléptico en niños y adultos (39,40,41), y como sedante en colonoscopia (42), endoscopia (43), intubación y extubación de pacientes con ventilación mecánica en combinación con otros fármacos (44). Además, se utiliza en la terapia de sedación paliativa para aliviar los síntomas refractarios mediante la reducción de la conciencia en pacientes terminales (45).

La toxicidad del midazolam es rara, pero puede ocurrir cuando se usa con otros depresores del SNC, como el alcohol, los opioides y otros antidepresivos tricíclicos. El riesgo aumenta con la administración intravenosa y en ancianos con EPOC. Los síntomas de sobredosis incluyen ataxia, nistagmo, hipotensión, dificultad para hablar, alteración del habla, alteración de la coordinación motora, coma y muerte. También puede ocurrir debilitamiento de los reflejos, trastornos del equilibrio y mareos, disartria y colapso vasomotor. El flumazenil es un antídoto para la toxicidad del midazolam. La terapia de apoyo es el primer período de tratamiento. El carbón activado se puede usar dentro de 1 hora después del envenenamiento. En muchos casos, el flumazenil no es recomendable porque puede causar convulsiones al asociarse a depresores del SNC. En los ancianos con EPOC, la infusión intravenosa rápida también puede provocar una sobredosis (13,7).

En cuanto a los efectos secundarios comunes asociados con el midazolam incluyen hipo, tos, náuseas y vómitos. La tromboflebitis, la trombosis y el dolor durante la inyección son otros efectos secundarios. La incidencia de tromboflebitis es menor que con diazepam pero similar al tiopental. El midazolam causa amnesia, somnolencia, ataxia, caídas y confusión en los ancianos. La administración nocturna de midazolam puede causar resaca residual, que puede afectar las habilidades cognitivas y psicomotoras y causar caídas y falta de coordinación en los ancianos mientras conducen. La administración intravenosa rápida puede causar hipotensión y taquicardia. Las dosis más altas pueden causar infusión de midazolam y depresión respiratoria. Los casos de síndrome de infusión de midazolam requieren

soporte respiratorio continuo. Los efectos paradójicos del midazolam son posibles en personas con antecedentes de alcoholismo y comportamiento agresivo, lo que puede provocar movimientos involuntarios, verbalizaciones, llanto incontrolable y comportamiento agresivo. Se puede producir depresión respiratoria con 0,15 mg/kg y el riesgo aumenta cuando se utiliza con fentanilo. El uso concomitante de midazolam con otros depresores del SNC puede causar depresión respiratoria grave y muerte, incluso a dosis terapéuticas (9).

El uso a largo plazo de midazolam se asocia con deterioro permanente de la memoria que solo se recupera parcialmente después de suspender el fármaco. La administración del fármaco a mujeres embarazadas en el tercer trimestre provoca síndrome de abstinencia de benzodiazepinas en el recién nacido que produce hipotensión, cianosis y episodios de apnea. Los recién nacidos pueden experimentar diarrea, temblores e hipersensibilidad. De hecho, alrededor de un tercio de las personas que toman midazolam pueden desarrollar tolerancia después de cuatro semanas de tomar el medicamento. Si la dosis se reduce demasiado rápido, puede aparecer un síndrome de abstinencia. Los síntomas de abstinencia de las benzodiazepinas incluyen irritabilidad, clonus, hipertensión, náuseas, vómitos, diarrea, taquicardia e hipertensión. La interrupción brusca del midazolam puede provocar un estado epiléptico (9,10,11,12).

En la presente revisión se ha demostrado que la eficacia de la acción que brinda el midazolam se logra potencializar. En efecto, es ampliamente usado como sedante en procedimientos como la colonoscopias, endoscopias, ventilación mecánica y en la terapéutica de los estatus convulsivos. La eficacia y seguridad se establece en combinación con la ketamina, o con el propofol, dexmedetomidina, entre otros (2,44,21,34,27,15).

Conclusiones

La evidencia científica disponible refiere que el uso del midazolam en anestesiología es más seguro que la morfina en la sedación debido a que la incidencia de reacciones paradójicas son menores y leves. Cabe destacar, que en ocasiones es necesario elevar la dosis terapéutica dependiendo de cada paciente para la sedación efectiva. Mientras que, su utilidad como medicamento psicoactivo es relativamente bajo.

La ventaja de considerarlo un medicamento seguro en la sedación promueve estudios de comparación de eficacia con otros fármacos disponibles de similar acción. Algunas publicaciones recomiendan el uso del midazolam de forma secuencial con la dexmedetomidina como estrategia de sedación eficaz y segura a largo plazo en el caso de ventilación mecánica en pacientes críticos. Sin embargo, no está esclarecida su eficacia para la sedación en niños de la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos (UCIP). Mientras que en pacientes de edad avanzada, la sedación con propofol en comparación con el midazolam muestra una ventaja significativa en términos de incidencia de la disfunción cognitiva posoperatoria a corto plazo.

Se ha observado que el midazolam disminuye significativamente la incidencia de agitación grave al despertar después de la anestesia con sevoflurano, pero no en la fase de recuperación. En la sedación para procedimientos como la broncoscopia flexible, asimismo, en las colonoscopia ambulatoria, el inicio de acción y recuperación neuropsiquiátrica que ocasiona el midazolam son retardados a comparación del remimazolam.

El uso de esta benzodiacepina por vía intranasal ocasiona eventos adversos respiratorios perioperatorios en niños que se someten a amigdalectomía y adenoidectomía. No obstante, en los procedimientos oftálmicos se ha evidenciado que la combinación de ketamina intranasal y midazolam causa una mejor sedación y una alta seguridad con menor incidencia de bradicardia.

Abreviaturas

Grupo M-D: midazolam se cambió a dexmedetomidina

Grupo MP: midazolam se cambió a propofol

Grupo M: sedación con midazolam solo

PRAE: eventos adversos respiratorios perioperatorios

POCD: disfunción cognitiva posoperatoria

BPS: puntuación de la escala conductual del dolor

Grado de responsabilidad y contribución de los autores

Los autores declaran haber contribuido en idea original (JS, MC), parte metodológica (JS, MC), redacción del borrador (JS, MC) y redacción del artículo (JS, MC).

Revisión por pares

El manuscrito fue revisado por pares ciegos y fue aprobado oportunamente por el Equipo Editorial de la revista CIENCIA ECUADOR.

Disponibilidad de datos y materiales

Se utilizaron recursos bibliográficos de uso libre y limitado. La información recolectada está disponible bajo requisición al autor principal.

Aprobación del comité de ética y consentimiento para participación

El artículo científico no requirió aprobación de Comité de Ética de Investigación en Seres Humanos – CEISH/HECAM.

Financiamiento

Se trabajó con recursos propios de los autores.

Conflictos de intereses

Los autores reportaron no tener ningún conflicto de interés, personal, financiero, intelectual, económico y de interés corporativo.

Referencias

1. Lingamchetty TN, Hosseini SA, Saadabadi A. Midazolam. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; February 12, 2023.
2. Appleton R, Macleod S, Martland T. Drug management for acute tonic-clonic convulsions including convulsive status epilepticus in children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008;(3):CD001905. Published 2008 Jul 16. doi:10.1002/14651858.CD001905.pub2. .
3. Walker M. Status epilepticus: an evidence based guide. *BMJ.* 2005;331(7518):673-677. doi:10.1136/bmj.331.7518.673. .
4. Reves JG, Fragen RJ, Vinik HR, Greenblatt DJ. Midazolam: pharmacology and uses. *Anesthesiology.* 1985;62(3):310-324. .
5. Richter JJ. Current theories about the mechanisms of benzodiazepines and neuroleptic drugs. *Anesthesiology.* 1981;54(1):66-72. doi:10.1097/00000542-198101000-00013. .
6. Spina SP, Ensom MH. Clinical pharmacokinetic monitoring of midazolam in critically ill patients. *Pharmacotherapy.* 2007;27(3):389-398. doi:10.1592/phco.27.3.389. .
7. Olkkola KT, Ahonen J. Midazolam and other benzodiazepines. *Handb Exp Pharmacol.* 2008;(182):335-360. doi:10.1007/978-3-540-74806-9_16. .
8. Riss J, Cloyd J, Gates J, Collins S. Benzodiazepines in epilepsy: pharmacology and pharmacokinetics. *Acta Neurol Scand.* 2008;118(2):69-86. doi:10.1111/j.1600-0404.2008.01004.x. .
9. Korttila K, Aromaa U. Venous complications after intravenous injection of diazepam, flunitrazepam, thiopentone and etomidate. *Acta Anaesthesiol Scand.* 1980;24(3):227-230. doi:10.1111/j.1399-6576.1980.tb01540.x. .
10. Vermeeren A. Residual effects of hypnotics: epidemiology and clinical implications. *CNS Drugs.* 2004;18(5):297-328. doi:10.2165/00023210-200418050-00003. .
11. Mencía SB, López-Herce JC, Freddi N. Analgesia and sedation in children: practical approach for the most frequent situations. *J Pediatr (Rio J).* 2007;83(2 Suppl):S71-S82. doi:10.2223/JPED.1625. .
12. McElhatton PR. The effects of benzodiazepine use during pregnancy and lactation. *Reprod Toxicol.* 1994;8(6):461-475. doi:10.1016/0890-6238(94)90029-9. .
13. Nordt SP, Clark RF. Midazolam: a review of therapeutic uses and toxicity. *J Emerg Med.* 1997;15(3):357-365. doi:10.1016/s0736-4679(97)00022-x. .
14. Dundee, J.W., Halliday, N.J., Harper, K.W. et al. Midazolam. *Drogas* 28, 519–543 (1984). <https://doi.org/10.2165/00003495-198428060-00002>. .
15. Zhou Y, Yang J, Wang B, et al. Sequential use of midazolam and dexmedetomidine for long-term sedation may reduce weaning time in selected critically ill, mechanically ventilated patients: a randomized controlled study. *Crit Care.* 2022;26(1):122. Published 2022 May 3. doi:10.1186/s13054. .
16. Pastis NJ, Yarmus LB, Schippers F, et al. Safety and Efficacy of Remimazolam Compared With Placebo and Midazolam for Moderate Sedation During Bronchoscopy. *Chest.* 2019;155(1):137-146. doi:10.1016/j.chest.2018.09.015. .
17. Estefó Magdalena, Ojeda Dagoberto, Cisternas Patricia, Arraño Nicolás, Zanetta Hugo. Paradoxical reactions associated with midazolam conscious sedation. *Rev. méd. Chile [Internet].* 2021

- Feb [citado 2023 Jun 04] ; 149(2): 237-241. Disponible en: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-98872021000200237&lng=es .
18. Welzel B, Schmidt R, Johne M, Löscher W. Midazolam Prevents the Adverse Outcome of Neonatal Asphyxia. *Ann Neurol*. 2023;93(2):226-243. doi:10.1002/ana.26498. .
 19. Elan L. Guterman, Joseph K. Sanford, John P. Betjemann, Li Zhang, James F. Burke, Daniel H. Lowenstein, S. Andrew Josephson, Karl A. Sporer. Prehospital midazolam use and outcomes among patients with out-of-hospital status epilepticus. *Neurology Dec 2020, 95 (24) e3203-e3212*; DOI: 10.1212/WNL.0000000000010913. .
 20. Kay, L., Merkel, N., von Blomberg, A., Willems, L.M., Bauer, S., Reif, P.S., Schubert-Bast, S., Rosenow, F. and Strzelczyk, A. Intranasal midazolam as first-line in-hospital treatment for status epilepticus: a pharmaco-EEG cohort study. 2019. *Ann Clin Transl Neurol*, 6: 2413-2425. <https://doi.org/10.1002/acn3.50932>..
 21. Magazine R, Venkatachala SK, Goneppanavar U, Surendra VU, Guddattu V, Chogtu B. Comparison of midazolam and low-dose dexmedetomidine in flexible bronchoscopy: A prospective, randomized, double-blinded study. *Indian J Pharmacol*. 2020;52(1):23-30. doi:10.4103/ijp.IJP_287_19. .
 22. Wang L ZTHLPW. Comparison between Dexmedetomidine and Midazolam for Sedation in Patients with Intubation after Oral and Maxillofacial Surgery. *Biomed Res Int*. 2020;2020:7082597. Published 2020 Apr 8. doi:10.1155/2020/7082597. .
 23. Shen F, Zhang Q, Xu Y, et al. Effect of Intranasal Dexmedetomidine or Midazolam for Premedication on the Occurrence of Respiratory Adverse Events in Children Undergoing Tonsillectomy and Adenoidectomy: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Netw Open*. 2022;5(8):e2225473. Published 2022 Aug. .
 24. Domínguez-Rodríguez A, Suero-Mendez C, Burillo-Putze G, et al. Midazolam versus morphine in acute cardiogenic pulmonary oedema: results of a multicentre, open-label, randomized controlled trial. *Eur J Heart Fail*. 2022;24(10):1953-1962. doi:10.1002/ejhf.2602. .
 25. Rex DK, Bhandari R, Desta T, et al. A phase III study evaluating the efficacy and safety of remimazolam (CNS 7056) compared with placebo and midazolam in patients undergoing colonoscopy. *Gastrointest Endosc*. 2018;88(3):427-437.e6. doi:10.1016/j.gie.2018.04.2351. .
 26. Hochschild A, Keilp JG, Madden SP, Burke AK, Mann JJ, Grunebaum MF. Ketamine vs midazolam: Mood improvement reduces suicidal ideation in depression. *J Affect Disord*. 2022;300:10-16. doi:10.1016/j.jad.2021.12.055. .
 27. Vogt KM, Ibinson JW, Smith CT, et al. Midazolam and Ketamine Produce Distinct Neural Changes in Memory, Pain, and Fear Networks during Pain. *Anesthesiology*. 2021;135(1):69-82. doi:10.1097/ALN.0000000000003774. .
 28. Bromfalk Å, Myrberg T, Walldén J, Engström Å, Hultin M. Preoperative anxiety in preschool children: A randomized clinical trial comparing midazolam, clonidine, and dexmedetomidine. *Paediatr Anaesth*. 2021;31(11):1225-1233. doi:10.1111/pan.14279. .
 29. Gulla KM, Sankar J, Jat KR, Kabra SK, Lodha R. Dexmedetomidine vs Midazolam for Sedation in Mechanically Ventilated Children: A Randomized Controlled Trial. *Indian Pediatr*. 2021;58(2):117-122. .

30. Kaw ai M, Kurata S, Sanuki T, et al. The effect of midazolam administration for the prevention of emergence agitation in pediatric patients with extreme fear and non-cooperation undergoing dental treatment under sevoflurane anesthesia, a double-blind, randomized study. *Drug Des Devel Ther.* 2. .
31. Sakızcı Uyar B, Polat R, Bolat M, Donmez A. Which is good for pre-operative anxiety? Midazolam, video games or teaching with cartoons: A randomised trial. *Eur J Anaesthesiol.* 2021;38(7):744-750. doi:10.1097/EJA.0000000000001384. .
32. Li WX, Luo RY, Chen C, et al. Effects of propofol, dexmedetomidine, and midazolam on postoperative cognitive dysfunction in elderly patients: a randomized controlled preliminary trial. *Chin Med J (Engl).* 2019;132(4):437-445. doi:10.1097/CM9.000000000000098. .
33. Wang L, Huang L, Zhang T, Peng W. Comparison of Intranasal Dexmedetomidine and Oral Midazolam for Premedication in Pediatric Dental Patients under General Anesthesia: A Randomised Clinical Trial. *Biomed Res Int.* 2020;2020:5142913. Published 2020 Apr 24. doi:10.1155/2020/5142913. .
34. Osama, N.A., Mahmoud, S.R., Salem, A.S. et al. Intranasal midazolam alone versus midazolam/ketamine combination for preoperative sedation in pediatric patients undergoing ophthalmic procedures: a randomized controlled trial. *Ain-Shams J Anesthesiol.* 2022; 14(12).
35. Ostermann ME, Keenan SP, Seiferling RA, Sibbald WJ. Sedation in the intensive care unit: a systematic review. *JAMA.* 2000;283(11):1451-1459. doi:10.1001/jama.283.11.1451. .
36. Moura LKB, de Mesquita RF, Mobin M, et al. Uses of Bibliometric Techniques in Public Health Research. *Iran J Public Health.* 2017;46(10):1435-1436. .
37. Adnan S, Ullah R. Top-cited Articles in Regenerative Endodontics: A Bibliometric Analysis. *J Endod.* 2018;44(11):1650-1664. doi:10.1016/j.joen.2018.07.015. .
38. Corôa MCP, Mendes PFS, Baia-da-Silva DC, et al. What Is Known about Midazolam? A Bibliometric Approach of the Literature. *Healthcare (Basel).* 2022;11(1):96. Published 2022 Dec 28. doi:10.3390/healthcare11010096. .
39. Glauser T, Shinnar S, Gloss D, et al. Evidence-Based Guideline: Treatment of Convulsive Status Epilepticus in Children and Adults: Report of the Guideline Committee of the American Epilepsy Society. *Epilepsy Curr.* 2016;16(1):48-61. doi:10.5698/1535-7597-16.1.48. .
40. Silbergleit R, Durkalski V, Lowenstein D, et al. Intramuscular versus intravenous therapy for prehospital status epilepticus. *N Engl J Med.* 2012;366(7):591-600. doi:10.1056/NEJMoa1107494. .
41. Meierkord H, Boon P, Engelsens B, et al. EFNS guideline on the management of status epilepticus in adults. *Eur J Neurol.* 2010;17(3):348-355. doi:10.1111/j.1468-1331.2009.02917.x. .
42. Bowles CJ, Leicester R, Romaya C, Swarbrick E, Williams CB, Epstein O. A prospective study of colonoscopy practice in the UK today: are we adequately prepared for national colorectal cancer screening tomorrow? *Gut.* 2004;53(2):277-283. doi:10.1136/gut.2003.016436. .
43. McQuaid KR, Laine L. A systematic review and meta-analysis of randomized, controlled trials of moderate sedation for routine endoscopic procedures. *Gastrointest Endosc.* 2008;67(6):910-923. doi:10.1016/j.gie.2007.12.046. .
44. López Castilla JD, Sánchez Fernández N, Charlo Molina MT, et al. Midazolam/fentanyl vs. propofol/remifentanyl in immediate postoperative with short-term mechanical ventilation. *An Pediatr (Engl Ed).* 2022;96(2):115-121. doi:10.1016/j.anpede.2020.11.013. .

45. Soriano García Jorge Luis, Lima Pérez Mayté, Batista Albuerne Noyde, Febles Cabrera Reimer, Morales Morgado Dunia. Midazolam en la sedación paliativa terminal de pacientes con cáncer. *Rev cubana med* [Internet]. 2011 Dic [citado 2023 Jun 08] ; 50(4): 359-375. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75232011000400004&lng=es.