



# REVISTA BRASILEIRA DE ANESTESIOLOGIA

Publicación Oficial de la Sociedade Brasileira de Anestesiologia  
[www.sba.com.br](http://www.sba.com.br)



## ARTÍCULO CIENTÍFICO

# Impacto de diferentes medicamentos antiepilépticos en la sedación de niños durante la resonancia magnética

Isil Davarci<sup>a,\*</sup>, Murat Karcioglu<sup>a</sup>, Kasim Tuzcu<sup>a</sup>, Fatmagul Basarslan<sup>b</sup>,  
Ramazan Davran<sup>c</sup>, Erhan Yengil<sup>d</sup>, Cahide Yilmaz<sup>b</sup> y Selim Turhanoglu<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Departamento de Anestesiología, Facultad de Medicina, Mustafa Kemal University, Hatay, Turquía

<sup>b</sup> Departamento de Pediatría, Facultad de Medicina, Mustafa Kemal University, Hatay, Turquía

<sup>c</sup> Departamento de Radiología, Facultad de Medicina, Mustafa Kemal University, Hatay, Turquía

<sup>d</sup> Departamento de Medicina Familiar, Facultad de Medicina, Mustafa Kemal University, Hatay, Turquía

Recibido el 16 de septiembre de 2013; aceptado el 31 de octubre de 2013

Disponible en Internet el 12 de agosto de 2014

### PALABRAS CLAVE

Epilepsia;  
Pediátrica;  
Antiepilépticos;  
Sedación;  
Resonancia  
magnética

### Resumen

**Justificación y objetivos:** La inducción e inhibición de las isoenzimas del citocromo P450 por los medicamentos antiepilépticos conllevan alteraciones en la depuración de medicamentos anestésicos eliminados por el metabolismo hepático. Investigamos la duración de la sedación y la necesidad adicional de anestésicos durante la resonancia magnética en niños epilépticos que reciben antiepilépticos que causan la inducción o inhibición de enzimas.

**Métodos:** Ciento veinte niños, estado físico ASA I-II, con edades entre los 3 y los 10 años, fueron incluidos en el estudio. Grupo I: niños en tratamiento con antiepilépticos que causan la inducción de enzimas del citocromo P450; grupo II: niños en tratamiento con antiepilépticos que causan la inhibición; y grupo III: niños que no estaban bajo en tratamiento con antiepilépticos. La sedación fue inducida con midazolam (0,05 mg/kg<sup>-1</sup>) y propofol (1 mg/kg<sup>-1</sup>). Se administró una dosis adicional de 0,05 mg/kg<sup>-1</sup> de midazolam y una de rescate con 0,5 mg/kg<sup>-1</sup> de propofol y fueron repetidas para mantener la sedación. Se compararon la duración de la sedación y la sedación adicional necesaria.

**Resultados:** La duración de la dosis inicial fue significativamente menor en el grupo I en comparación con los grupos II y III (p=0,001; p=0,003, respectivamente) y significativamente mayor en el grupo III en comparación con los grupos I y II (p=0,001; p=0,029 respectivamente). La necesidad de midazolam adicional para la sedación adecuada fue mayor en el grupo I en comparación con los grupos II y III (p=0,010; p=0,001 respectivamente). Además, la dosis de rescate de propofol fue significativamente mayor solamente en el grupo I en comparación con el grupo III (p=0,002).

**Conclusión:** En niños epilépticos, la variabilidad de la respuesta a los agentes sedativos iniciales durante la resonancia magnética resultante de la inhibición o inducción de las isoenzimas

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [isildavarci@gmail.com](mailto:isildavarci@gmail.com) (I. Davarci).

**KEYWORDS**

Epilepsy;  
Pediatric;  
Antiepileptics;  
Sedation;  
MRI

del citocromo P450 por los medicamentos antiepilépticos exigieron la titulación de agentes anestésicos.

© 2013 Sociedade Brasileira de Anestesiologia. Publicado por Elsevier Editora Ltda. Todos los derechos reservados.

### The impact of different antiepileptic drugs on the sedation of children during magnetic resonance imaging

**Abstract**

**Background and objectives:** The induction and inhibition of cytochrome P450 isoenzymes by antiepileptic drugs lead to changes in the clearance of anesthetic drugs eliminated via hepatic metabolism. We investigated the duration of the sedation and additional anesthetic needs during magnetic resonance imaging in epileptic children receiving antiepileptic drugs that cause either enzyme induction or inhibition.

**Methods:** In American Society of Anesthesiology I–II, 120 children aged 3–10 years were included. Group 1: children using antiepileptic drugs that cause cytochrome P450 enzyme induction; Group 2: those using antiepileptic drugs that cause inhibition; and Group 3: those that did not use antiepileptic drugs. Sedation was induced with the use of 0.05 mg kg<sup>-1</sup> midazolam and 1 mg kg<sup>-1</sup> propofol. An additional 0.05 mg kg<sup>-1</sup> of midazolam and rescue propofol (0.5 mg kg<sup>-1</sup>) were administered and repeated to maintain sedation. The duration of sedation and the additional sedation needed were compared.

**Results:** The duration of the initial dose was significantly shorter in Group I compared with groups II and III ( $p = 0.001$ ,  $p = 0.003$ , respectively). It was significantly longer in Group II compared with groups I and III ( $p = 0.001$ ,  $p = 0.029$ , respectively). The additional midazolam needed for adequate sedation was increased in Group I when compared with groups II and III ( $p = 0.010$ ,  $p = 0.001$ , respectively). In addition, the rescue propofol dose was significantly higher only in Group I when compared with Group III ( $p = 0.002$ ).

**Conclusion:** In epileptic children, the response variability to the initial sedative agents during the magnetic resonance imaging procedure resulting from the inhibition or induction of the cytochrome P450 isoenzymes by the antiepileptic drugs mandated the titration of anesthetic agents.

© 2013 Sociedade Brasileira de Anestesiologia. Published by Elsevier Editora Ltda. All rights reserved.

**Introducción**

La epilepsia es la enfermedad neurológica crónica más común entre niños y se caracteriza por ataques paroxísticos<sup>1</sup>. La resonancia magnética (RM) es una modalidad de examen de imagen generalmente preferida en el manejo de niños epilépticos<sup>2</sup>. En los procedimientos de RM, la selección de los agentes anestésicos con actividad anticonvulsiva y las interacciones medicamentosas entre los fármacos antiepilépticos (FAE) y anestésicos son componentes integrales del plan anestésico para pacientes con epilepsia<sup>3,4</sup>.

La inducción e inhibición del citocromo P450 (CYP-450) en el metabolismo del hígado forman el mecanismo más importante en las interacciones medicamentosas farmacocinéticas de los FAE<sup>4</sup>. Los FAE a menudo usados, como la fenitoína, carbamazepina, fenobarbital y primidona inducen varias isoenzimas del CYP (CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19 y CYP3A4), como la UDP-glucuronil (UGT) y el epóxido hidrolasas; por otro lado, el ácido valproico es el inhibidor más importante de las enzimas (CYP2A6, CYP2C9 y CYP2B6) en el metabolismo del fármaco<sup>3,5</sup>.

Ha quedado demostrado que esas isoenzimas están involucradas en el metabolismo de más de un 50% de los agentes

anestésicos. El midazolam, uno de los agentes anestésicos con actividad anticonvulsiva más extensamente usados en procedimientos de RM, es metabolizado por CYP3A4/CYP3A5, en cambio el propofol es metabolizado por CYP2C9, CYP2B6 y UGT. Así, las alteraciones en la distribución y en la depuración resultantes del uso simultáneo de agentes anestésicos que comparten las mismas vías metabólicas con los FAE alterarán la duración de la sedación y el nivel necesario de sedación<sup>6-8</sup>.

En el presente estudio, nuestro objetivo fue investigar si existía una diferencia en cuanto a la duración adecuada de sedación, agente sedativo adicional usado o necesario para rescatar agentes sedativos en niños epilépticos usando FAE que causan inducción o inhibición enzimática, o aquellos que no usaban FAE bajo anestesia con midazolam-propofol durante la RM.

**Materiales y métodos**

Este estudio fue aprobado por el Comité de Ética del Consejo Institucional de Investigación con Seres Humanos de la Universidad Mustafa Kemal. En total, 120 niños con epilepsia, con edades entre los 3 y los 10 años, con estados físicos

ASA I-II, sometidos a RM craneal con sedación fueron incluidos en este estudio clínico prospectivo.

Los niños epilépticos fueron clasificados en 3 grupos: grupo I, niños en tratamiento con agentes que causan inducción de enzimas del CYP-450 ( $n=30$ ), grupo II, niños en tratamiento con agentes que causan inhibición de enzimas del CYP-450 ( $n=30$ ) y grupo III, los que no usaban FAE ( $n=60$ ).

El día anterior a la RM, todos los pacientes fueron evaluados por un anestesiólogo incluyendo el historial de la enfermedad actual, historial médico y examen físico. Todos los padres fueron informados sobre los períodos de ayuno permitidos de acuerdo con las directrices de la Sociedad Norteamericana de Anestesiólogos para ayuno antes del procedimiento<sup>9,10</sup>.

Los criterios de exclusión fueron niños con estado físico ASA  $\geq$  III, menos de 3 años de edad, trastornos cardíacos o pulmonares graves, anomalía congénita de cabeza y cuello o facial, e hipertrofia tonsilar excesiva, reflujo gastroesofágico o estómago lleno, obesidad, apnea del sueño y los que tenían test de función renal anormales, o historial de alergia frente a los agentes usados en el estudio, o historial de dificultad en procedimientos RM anteriores. Niños con enfermedades asociadas, como parálisis cerebral o retraso mental-motor no fueron excluidos del estudio.

Antes del procedimiento, se obtuvieron los consentimientos Informados ya firmados por los padres. Datos demográficos, como peso, edad y sexo, estado físico ASA, historial de epilepsia, medicamento antiepiléptico y enfermedades asociadas fueron registrados. En todos los pacientes, el midazolam ( $0,5 \text{ mg/kg}^{-1}$ ) fue administrado por vía oral, mezclándolo en un jugo de fruta libre de partículas como premedicación 30 min antes de la colocación del catéter intravenoso, y los pacientes fueron derivados a la sala de RM cuando la Escala de Ansiedad de Separación Parental alcanzó 1-2<sup>11,12</sup>. El tiempo desde la premedicación con midazolam oral hasta la llegada a la sala de RM se definió como el tiempo de preparación para el procedimiento (sedación obtenida). En ambos grupos, el midazolam por vía intravenosa ( $0,05 \text{ mg kg}^{-1}$ ) fue administrado como sedativo primario, seguido de propofol ( $1 \text{ mg/kg}^{-1}$ ) durante 30 s. El nivel de sedación fue evaluado durante todo el procedimiento de imagen con la Escala de Sedación de la Universidad de Michigan (UMSS)<sup>13</sup> y fue considerado adecuado cuando los pacientes podían ser despertados solamente con el estímulo físico significativo. El tiempo para obtener un nivel de sedación suficiente (UMSS=3) fue definido como el tiempo de inducción. Para evitar el dolor de la inyección con propofol, se añadió lidocaína ( $0,25 \text{ mg/mL}^{-1}$ ) a la misma jeringuilla<sup>14</sup>.

Cuando la sedación y la inmovilización no pudieron obtenerse durante el proceso de generación de imágenes, una dosis de midazolam fue titulada a incrementos de  $0,05 \text{ mg/kg}^{-1}$  (incremento máximo:  $1 \text{ mg}$ ; y dosis total máxima:  $0,1 \text{ mg/kg}^{-1}$ ), y una dosis de propofol en bolo de  $0,25\text{-}0,5 \text{ mg kg}^{-1}$  fue administrada como dosis de rescate cuando la titulación de midazolam falló. La duración entre la dosis inicial y la sedación adicional necesaria fue definida como UMSS  $< 3$  y el movimiento del paciente causando la repetición del procedimiento. La incomodidad o el movimiento inevitable de los niños trajeron como resultado la

anulación de la imagen, pese a que la sedación fuese considerada como sedación inadecuada.

La frecuencia cardíaca y la saturación periférica de oxígeno fueron monitorizadas durante el procedimiento (MILLENNIA 3155MVS, EE. UU.) y registradas en intervalos de 5 min. Las medidas de la presión arterial no invasiva se hicieron solamente antes y después del término del procedimiento, porque podría despertar a los pacientes<sup>9</sup>. Clínicamente, la hipotensión fue definida como una reducción del 20% o más de la presión arterial sistólica en comparación con el valor basal<sup>14</sup>.

Todos los niños fueron protegidos del ruido durante el procedimiento y se mantuvieron con  $2 \text{ mL/min}^{-1}$  de  $\text{O}_2$  vía mascarilla facial para mantener la respiración espontánea. Las decisiones sobre la intervención fueron tomadas en casos de saturación periférica de oxígeno  $< 94\%$ , apnea con duración de 20 s (apnea), disminución de la frecuencia cardíaca superior al 20% con relación al valor basal (bradicardia) y arritmias. Las maniobras de soporte de las vías aéreas fueron realizadas en casos de obstrucción de las vías aéreas e hipoxia, incluyendo un estímulo táctil, el levantamiento de la barbilla, colocación de mascarilla laríngea y ventilación con balón y mascarilla después de la suspensión de la RM<sup>14</sup>. Además, los eventos adversos que ocurrieron durante la inducción, RM y antes del alta hospitalaria fueron registrados, incluyendo náuseas, vómito, apnea, tos, hipo, irritabilidad, agitación, reacción alérgica y aspiración.

Los datos obtenidos para el tiempo de procedimiento, término o repetición del procedimiento de RM y aplicaciones de midazolam o propofol adicionales, fueron registrados para todos los pacientes. La duración del tratamiento fue definida como el tiempo desde el inicio hasta el término de la RM, incluyendo las interrupciones.

Cuando finalizó el examen de imagen, los niños fueron derivados a la sala de recuperación dentro de la unidad de RM y fueron observados por los padres y por un anestesiólogo enfermero. El tiempo de recuperación fue definido como el tiempo desde la conclusión de la RM hasta el alta de la sala de recuperación (puntuación modificada de Aldrete  $\geq 8$  y puntuación en la escala de bienestar  $\geq 3$ )<sup>14,15</sup>. A continuación, los niños fueron derivados al departamento de pediatría, recibiendo el alta después de que los signos vitales y los niveles de consciencia volvieran a los valores basales.

El nivel de satisfacción de los padres con la experiencia de sedación fue evaluado según una escala Likert de 4 puntitos (muy insatisfecho, un poco insatisfecho, un poco satisfecho y muy satisfecho). La calidad de las secuencias de RM se evaluó de acuerdo con la presencia/ausencia de artefactos resultantes de movimientos hechos por el paciente, por un radiólogo que no conocía la ubicación de los pacientes en los grupos y las técnicas de sedación, usando una escala de 3 puntos: (1) excelente, ningún artefacto debido al movimiento; (2) procedimiento concluido con movimiento mínimo y (3) movimiento amplio y procedimiento abortado<sup>16</sup>.

Además, 24 h después del alta fue realizada una entrevista por teléfono por un residente de anestesiología que no conocía el estudio para investigar la aparición de eventos adversos tardíos como enuresis nocturna, insomnio y pesadillas.

## Análisis estadístico

Para todos los análisis estadísticos fue usado el Programa Estadístico para Ciencias Sociales (SPSS) versión 13.0 para Windows. Las estimaciones del tamaño de la muestra se basaron en la duración de la dosis inicial (en minutos). Se estimó que una muestra de 21 individuos por grupo daría un poder de un 80% para detectar una diferencia clínicamente significativa de 1,5 min cuando la desviación estándar y el error- $\alpha$  aceptados eran de 8,3 y 0,05 respectivamente. La desviación estándar fue determinada con base en un estudio piloto con niños con epilepsia sometidos a RM.

La distribución normal de las variables continuas fue calculada con el test de Kolmogorov-Smirnov. El test de la Xi-cuadrado fue usado para las comparaciones entre las variables categóricas. Para las comparaciones de las variables continuas entre los grupos se utilizó el test de Kruskal-Wallis y el de la U de Mann-Whitney fueron usados. Un valor de  $p < 0,05$  fue considerado significativo para todos los datos estadísticos.

## Resultados

Los datos obtenidos correspondían a 120 niños con epilepsia, en tratamiento con agentes antiepilépticos para convulsiones focales o generalizadas, que no tenían examen de RM y que recibieron sedación para hacer el examen de RM para el diagnóstico inicial o para evaluar el curso de remisión, como también el tratamiento de enfermedades concomitantes durante un periodo de 19 meses, entre setiembre de 2012 y abril de 2013.

La [tabla 1](#) presenta los datos demográficos y la proporción de pacientes con una tasa de enfermedades concomitantes en ambos grupos. Los datos de los procedimientos son expuestos en la [tabla 2](#).

El promedio de la duración de la epilepsia fue significativamente menor en el grupo III ( $30,78 \pm 23,80$ ) en comparación con los grupos I y II ( $58,83 \pm 32,33$  y  $59,93 \pm 33,85$  respectivamente;  $p = 0,001$ ).

La duración de la medicación antiepiléptica fue similar en los grupos I y II ( $58,06 \pm 32$  mg;  $59,60 \pm 33,50$  respectivamente;  $p > 0,05$ ).

La duración de la dosis inicial fue significativamente menor en el grupo I en comparación con los grupos II y III ( $p = 0,001$  y  $p = 0,003$  respectivamente) y significativamente

mayor en el grupo II en comparación con los grupos I y III ( $p = 0,001$  y  $p = 0,29$  respectivamente). El protocolo de dosis inicial con midazolam y propofol fue adecuado para concluir el procedimiento de RM en 11 pacientes (36,7%) del grupo I, 21 pacientes (70%) del grupo II y 43 pacientes (71,7%) del grupo III ( $p = 0,03$ ). Para los demás pacientes, con relación a la necesidad de midazolam adicional para sedación adecuada, una dosis de midazolam adicional fue incrementada en el grupo I cuando fue comparado con los grupos II y III ( $p = 0,010$ ;  $p = 0,001$ ; y  $p = 0,003$ ;  $p = 0,001$  respectivamente). Tampoco hubo alteración entre los grupos II y III respecto a la necesidad de midazolam adicional. Además de eso, la dosis de rescate de propofol fue significativamente mayor solamente en el grupo I comparado con el grupo III ( $p = 0,002$ ).

No hubo correlación significativa entre la duración de la medicación antiepiléptica y la de la dosis inicial o dosis necesaria para la sedación adicional en los grupos I y II.

La duración del procedimiento fue similar en los grupos II y III, mientras que fue significativamente mayor en el grupo I en comparación con los grupos II y III ( $p = 0,034$  y  $p = 0,004$  respectivamente).

La respiración espontánea se obtuvo sin la necesidad de soporte ventilatorio en todos los pacientes. La desaturación temporal de oxígeno ( $< 95\%$ ) fue observada en 3 pacientes del grupo I (10%) y en 2 pacientes (6,6%) de cada grupo II y III, inmediatamente después de la dosis de sedación inicial, que respondieron rápidamente al estímulo táctil, incluyendo una ligera extensión del cuello y el soporte de la barbilla.

Aunque la presión arterial sistólica cayera a un nivel del 10% por debajo del valor basal después de la sedación, en ningún paciente se observó hipotensión. Además, ninguno de los pacientes tuvo eventos adversos cardiovasculares, como bradicardia o arritmia, durante o después de la sedación. Los tiempos de recuperación después de la RM fueron parecidos entre los grupos.

La reacción paradójica y los efectos adversos tempranos o tardíos no fueron observados en ningún paciente y no hubo ningún caso en el cual el procedimiento de RM no pudo ser concluido debido al fallo de sedación o al movimiento amplio, y ningún paciente fue excluido del estudio por esos motivos. Todos los padres se quedaron muy satisfechos con la experiencia de la sedación. No fue observada diferencia significativa en la calidad de las secuencias de MR entre los grupos ( $p > 0,05$ ).

**Tabla 1** Datos de las características de los pacientes

	Grupo I (n = 30)	Grupo II (n = 30)	Grupo III (n = 60)	p
<b>Sexo</b>				
Masculino (%)	12 (40)	14 (46,7)	22 (36,7)	0,659
Femenino (%)	18 (60)	16 (53,3)	38 (36,3)	
<b>Edad(meses)</b>	7,0 (3,0-10,0)	8,0 (3-10)	5,0 (3,0-10,0) <sup>a</sup>	0,003 <sup>a</sup>
<b>Peso(kg)</b>	22,0 (10,0-36,0)	22,5 (10-35)	16,0 (10,0-30,0) <sup>a</sup>	0,001 <sup>a</sup>
<b>ASA I/II</b>	17/13	14/16	27/33	0,567
<b>Tasa de enfermedad concomitante (%)</b>	11 (36,7)	13 (43,3)	25 (41,7)	0,856

n, número de casos.

Resultados expresados como mediana (mín-máx), excepto para sexo, tasa de enfermedad concomitante y estado físico ASA (recuento).

<sup>a</sup>  $p < 0,05$ .

**Tabla 2** Datos de los procedimientos en los 3 grupos

Variable	Grupo I (n = 30)	Grupo II (n = 30)	Grupo III (n = 60)
Sedación-obtenida	30 (30-35)	30 (20-35)	30 (20-40)
Tiempo de inducción	55 (50-60)	12 (10-15)	55 (45-60)
Duración de la dosis inicial	10 (5-13) <sup>a,b</sup>	12 (10-15) <sup>c</sup>	10 (8-15)
Dosis adicional de midazolam	0.82 (0-1.80) <sup>a,b</sup>	0 (0-1.30)	0 (0-1.25)
Dosis de rescate/propofol	0 (0-20) <sup>a,b</sup>	0 (0-12)	0 (0-12.50)
Duración del procedimiento (min)	13 (7-25) <sup>a,b</sup>	10 (7-15)	10 (7-20)
Tiempo de recuperación (min)	12 (10-18)	13 (10-30)	10 (7-20)

n, número de casos.

Diferencias estadísticamente significativas ( $p < 0,05$ ) se registraron de la forma en que se expone a continuación:

<sup>a</sup> Grupo I vs. grupo II.

<sup>b</sup> Grupo I vs. grupo III.

<sup>c</sup> Grupo II vs. grupo III.

## Discusión

Aunque los efectos no favorables de los FAE sobre los sistemas enzimáticos del CYP-450 se conozcan bien, de acuerdo con nuestras investigaciones, este es el primer estudio que compara las interacciones de anestésicos en RM. Los resultados de nuestro estudio han demostrado que la duración de la dosis inicial de midazolam-propofol fue menor en niños usando FAE que causan inducción enzimática, al mismo tiempo que fue prolongada en niños en tratamiento con FAE que causan inhibición enzimática y en aquellos que no usaban agentes antiepilépticos. Además, los resultados mostraron que la necesidad de sedación adicional fue mayor en niños que estaban recibiendo FAE que causan inducción enzimática, mientras que fue menor en casos usando FAE que causan inhibición enzimática.

Nuestra hipótesis fue que la variación en la duración de las dosis iniciales fue el resultado de las alteraciones en el metabolismo de los agentes anestésicos causadas por agentes antiepilépticos que usan vías metabólicas en común con el midazolam y el propofol.

Así, las reflexiones clínicas sobre el inductor o los efectos inhibitorios de los FAE también son diferentes en procedimientos de sedación. El uso de FAE que inhiben la inducción enzimática puede acortar el período de sedación de los sedativos, resultando en tiempos prolongados de procedimientos debido a las frecuentes repeticiones. Al contrario, los FAE con efectos inhibitorios pueden prolongar la sedación, como también el tiempo de recuperación. Ambas situaciones pueden causar insatisfacción en los niños y en los padres, resultando en una pérdida de tiempo y de dinero<sup>2,14,17</sup>.

En nuestro estudio, fue necesaria una dosis adicional; por tanto, la duración del procedimiento fue acentuadamente mayor a causa de la duración significativamente menor bajo la dosis inicial de midazolam-propofol en niños en tratamiento con FAE que causan inducción enzimática. En un estudio con niños con epilepsia que recibieron monoterapia con fenobarbital, Eker et al.<sup>2</sup> relataron que los resultados referentes a la necesidad de sedación adicional y duración de la sedación estaban a tono con nuestro estudio. Resultados similares fueron demostrados en modelos animales con relación a la inducción enzimática<sup>18,19</sup>.

Aunque la duración de las dosis iniciales de midazolam-propofol haya sido significativamente prolongada en niños

usando FAE que causan inhibición enzimática, eso no resultó en problemas o en efectos adversos. Además, tampoco impuso una duración prolongada del procedimiento porque no hubo repetición de RM.

No detectamos una correlación entre la duración de la dosis inicial de midazolam-propofol y la necesidad de dosis adicionales y la duración del medicamento, incluyendo agentes inductores o inhibitorios. La inducción o la inhibición causada por los FAE fueron dependiente de la concentración y no relacionada con la duración del medicamento<sup>20-23</sup>. Por tanto, nuestros resultados están acordes con la literatura en esa área.

Aunque las características demográficas de los grupos hayan sido muy parecidas, el grupo III tenía pacientes más jóvenes y promedios de peso más bajos. Esa diferencia fue atribuida a la media de edad menor en los niños sometidos a evaluaciones para el nuevo diagnóstico en el grupo III.

Mientras las interacciones metabólicas de las isoenzimas específicas del CYP pueden variar dependiendo de factores genéticos y ambientales, las variaciones farmacocinéticas y farmacodinámicas también pueden ser observadas con relación a la edad. Las isoenzimas del CYP y UGT son acentuadamente diferenciadas durante la etapa de madurez de los niños y alcanzan niveles adultos entre los 2 y 3 años de edad<sup>21</sup>. Creemos que nuestros resultados no fueron afectados por esa alteración de las isoenzimas, a pesar de la amplia franja etaria en nuestro estudio, puesto que la edad de 3 años fue seleccionada como el límite inferior de elegibilidad.

Una combinación de fenobarbital o carbamazepina con agentes anestésicos con un perfil similar de actividad también puede aumentar los efectos de los anestésicos<sup>1</sup>. En nuestro estudio, el midazolam y el propofol fueron electos a causa del menor tiempo de acción y por su asociación con una recuperación cómoda<sup>24</sup>. Además, la gran ventaja del propofol fue la falta de reacciones paradójicas<sup>25</sup>. De acuerdo con la literatura, ningún efecto adverso significativo o complicación, incluyendo las reacciones paradójicas (sedación, agitación e irritabilidad) fue observado en nuestros pacientes.

En resumen, los FAE presentan muchos efectos fisiológicos y farmacológicos sobre los agentes anestésicos y son el componente más importante de la práctica anestésica. Los anestesiólogos deben ser conscientes de las interacciones

medicamentosas importantes y de los mecanismos subyacentes durante la sedación de niños en tratamiento con agentes antiepilépticos y que necesitan que las titulaciones de la dosis se hagan meticulosamente, observando las respuestas clínicas.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## Bibliografía

1. Maranhao MV, Gomes EA, de Carvalho PE. Epilepsy and anesthesia. *Rev Bras Anesthesiol.* 2011;61, 124–236; 232–41; 242–54.
2. Eker HE, Yalcin Cok O, Aribogun A, et al. Children on phenobarbital monotherapy requires more sedatives during MRI. *Paediatr Anaesth.* 2011;21:998–1002.
3. Kofke WA. Anesthetic management of the patient with epilepsy or prior seizures. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2010;23:391–9.
4. Perks A, Cheema S, Mohanraj R. Anaesthesia and epilepsy. *Br J Anaesth.* 2012;108:562–71.
5. Tan L, Yu JT, Sun YP, et al. The influence of cytochrome oxidase CYP2A6, CYP2B6, and CYP2C9 polymorphisms on the plasma concentrations of valproic acid in epileptic patients. *Clin Neurol Neurosurg.* 2010;112:320–3.
6. Wilfong AA. Monotherapy in children and infants. *Neurology.* 2007;69:S17–22.
7. Anderson GD. Pharmacogenetics and enzyme induction/inhibition properties of antiepileptic drugs. *Neurology.* 2004;63:S3–8.
8. Cohen M, Sadhasivam S, Vinks AA. Pharmacogenetics in perioperative medicine. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2012;25:419–27.
9. American Society of Anesthesiologists Task Force on Sedation and Analgesia by Non-Anesthesiologists. Practice guidelines for sedation and analgesia by non-anesthesiologists. *Anesthesiology.* 2002;96:1004–17.
10. Cote CJ, Wilson S. Guidelines for monitoring and management of pediatric patients during and after sedation for diagnostic and therapeutic procedures: an update. *Pediatrics.* 2006;118:2587–602.
11. Isik B, Arslan M, Tunga AD, et al. Dexmedetomidine decreases emergence agitation in pediatric patients after sevoflurane anesthesia without surgery. *Paediatr Anaesth.* 2006;16:748–53.
12. Weldon BC, Watcha MF, White PF. Oral midazolam in children: effect of time and adjunctive therapy. *Anesth Analg.* 1992;75:51–5.
13. Malviya S, Voepel-Lewis T, Tait AR, et al. Depth of sedation in children undergoing computed tomography: validity and reliability of the University of Michigan Sedation Scale (UMSS). *Br J Anaesth.* 2002;88:241–5.
14. Machata AM, Willschke H, Kabon B, et al. Propofol-based sedation regimen for infants and children undergoing ambulatory magnetic resonance imaging. *Br J Anaesth.* 2008;101:239–43.
15. Aldrete JA. The post-anesthesia recovery score revisited. *J Clin Anesth.* 1995;7:89–91.
16. Malviya S, Voepel-Lewis T, Tait AR, et al. Pentobarbital vs chloral hydrate for sedation of children undergoing MRI: efficacy and recovery characteristics. *Paediatr Anaesth.* 2004;14:589–95.
17. Demir G, Cukurova Z, Eren G, et al. The effect of «multiphase sedation» in the course of computed tomography and magnetic resonance imaging on children, parents and anesthesiologists. *Rev Bras Anesthesiol.* 2012;62:511–9.
18. Matsunaga T, Maruyama M, Harada E, et al. Expression and induction of CYP3As in human fetal hepatocytes. *Biochem Biophys Res Commun.* 2004;318:428–34.
19. Madan A, Graham RA, Carroll KM, et al. Effects of prototypical microsomal enzyme inducers on cytochrome P450 expression in cultured human hepatocytes. *Drug Metab Dispos.* 2003;31:421–31.
20. Perucca E. Clinical implications of hepatic microsomal enzyme induction by antiepileptic drugs. *Pharmacol Ther.* 1987;33:139–44.
21. Patsalos PN, Perucca E. Clinically important drug interactions in epilepsy: general features and interactions between antiepileptic drugs. *Lancet Neurol.* 2003;2:347–56.
22. Anderson GD. A mechanistic approach to antiepileptic drug interactions. *Ann Pharmacother.* 1998;32:554–63.
23. Perucca E, Hedges A, Makki KA, et al. A comparative study of the relative enzyme inducing properties of anticonvulsant drugs in epileptic patients. *Br J Clin Pharmacol.* 1984;18:401–10.
24. Kilbaugh TJ, Friess SH, Raghupathi R, et al. Sedation and analgesia in children with developmental disabilities and neurologic disorders. *Int J Pediatr.* 2010;189:142.
25. Slovis TL. Sedation and anesthesia issues in pediatric imaging. *Pediatr Radiol.* 2011;41:514–6.