

11202

87-8



**Universidad Nacional Autónoma de México**

Facultad de Medicina

División de Estudios Superiores

**BENZODIAZEPINAS EN INDUCCION  
ANESTESICA**

**Trabajo de Fin de Curso**

Para obtener el postgrado en:

**ANESTESIOLOGIA**

Presentado por:

**Dra. Ma. Isabel Bolaños Nava**

Coordinador: Dr. Francisco García Márquez

Hospital General de México, S. S.

México, D. E., Febrero de 1986.



SECRETARIA  
DE LA  
ASISTENCIA PUBLICA  
HOSPITAL GENERAL  
DEPTO. EDUCACION  
MEDICA

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**



Universidad Nacional  
Autónoma de México



## **UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso**

### **DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

## INDICE

- I INTRODUCCION
- II BASES BIOLÓGICAS DE LOS EFECTOS TERAPÉUTICOS DE LAS BENZODIAZEPINAS
- III EFECTOS DE LAS BENZODIAZEPINAS Y EL GABA
- IV RECEPTORES BENZODIAZEPÍNICOS
- V FARMACOCINÉTICA
- VI DISTRIBUCIÓN DE LA DROGA Y EFECTO
- VII USO DE LOS BENZODIAZEPÍNICOS COMO INDUCTORES ANESTÉSICOS
- VIII FÁRMACOS CAPACES DE ANTAGONIZAR LOS EFECTOS DE LAS BENZODIAZEPINAS
- IX BIBLIOGRAFÍA

## I INTRODUCCION

Las benzodiazepinas fueron sintetizadas por primera vez en el año de 1933, el primer derivado de éste tipo fué el clordiazepóxido (1,4 benzodiazepina). La ansiedad es una característica del hombre moderno, la búsqueda de sustancias capaces de aliviar la ansiedad, es objetivo de la investigación farmacológica y esto ha llevado al descubrimiento de agentes químicos conocidos como benzodiazepínicos. Hacia 1955, Roche inició un programa de investigación en la búsqueda de ese tipo de medicamentos. (1,2)

Las benzodiazepinas tienen utilidad en anestesia en medicación preanestésica, como inductores de la anestesia y como hipnóticos cuando se emplea anestesia regional. También se han empleado en asociación con morfínicos. (3).

La presente revisión tiene como objetivo mostrar aspectos de interés en relación a los derivados benzodiazepínicos que se emplean en anestesia.

## II BASES BIOLÓGICAS DE LOS EFECTOS TERAPÉUTICOS DE LAS BENZODIAZEPINAS

Las benzodiazepinas son las drogas psicotrópicas más ampliamente usadas, después de más de 20 años de experiencia, sus efectos principales en el hombre actualmente son bien conocidos y su alto índice terapéutico las hace bien aceptadas. Las benzodiazepinas parecen interactuar con el sistema nervioso central de una manera muy específica, favoreciendo la mayoría de los efectos del neurotransmisor inhibidor mayor GABA (ácido gamma aminobutírico). El GABA es secretado por las terminaciones nerviosas en médula espinal, cerebelo, ganglios basales y muchas áreas de la corteza cerebral, se cree que siempre es inhibidor. (4). La interacción de benzodiazepinas y GABA tiene lugar por medio de un mecanismo molecular que incluye la modulación de la función receptora efectora de los receptores GABA. El perfil de la actividad terapéutica de las benzodiazepinas, su sitio específico de acción e interacción con uno de los sistemas más vitales de comunicación química interneuronal del sistema nervioso central, hace éstas drogas una herramienta casi ideal en la investigación básica para entender más profundamente la función de los receptores neurotransmisores y en las neurociencias clínicas para investigar el papel del GABA en condiciones fisiológicas y patológicas. (5)

### III EFECTOS DE LAS BENZODIAZEPINAS Y EL GABA

En la década pasada se ha demostrado que las benzodiazepinas favorecen la transmisión GABA érgica y el efecto del GABA exógeno.

La potenciación del efecto del GABA tiene lugar en todas las regiones mayores del sistema nervioso central. Esta potenciación GABA se ha encontrado en experimentos electrofisiológicos. Las benzodiazepinas inducen un aumento de la afinidad de los receptores -- GABA por el GABA.

#### IV RECEPTORES A BENZODIAZEPINICOS

La identificación de receptores específicos para benzodiazepinas (6,7), incluyendo su presencia en el cerebro humano (8), ha permitido analizar las relaciones moleculares entre tales sitios de -- unión y las acciones sinápticas del GABA. Aunque parecen estar próximos al receptor GABA (8,9), los receptores a benzodiazepinas no comparten identidad molecular. Tampoco son componentes de los canales iónicos de cloro, pero las interacciones entre benzodiazepinas y sus receptores modifican la conductancia del ión cloro, probablemente alostéricamente. Los receptores a benzodiazepinas parecen estar adyacentes a los sitios de unión a barbitúricos cerca de las sinapsis mediadas por GABA, pero son estructuras moleculares diferentes.

Los receptores a benzodiazepinas en el sistema nervioso central no son homogéneos, sino parecen ser de por lo menos dos tipos en base a su localización neuroanatómica y en sus afinidades por benzodiazepinas y drogas relacionadas.

El cerebelo contiene receptores a benzodiazepinas que parecen te-

ner localización post sináptica y se clasifican como receptores tipo I. El hipocampo y las vías neuronales GABA descendentes del núcleo caudado a la sustancia negra contienen receptores a benzodiazepinas tipo II que tienen afinidades por drogas y que parecen tener localización pre sináptica. (11)

Existe la posibilidad de que receptores a benzodiazepinas diferentes puedan mediar efectos neurofarmacológicos distintos de tales drogas. Se han identificado moléculas que pueden actuar como antagonistas en los receptores benzodiazepínicos. Estas incluyen moléculas sintéticas (12) y componentes naturales que tienen estructuras beta carbolina (13, 14), tales componentes antagonizan la unión de las benzodiazepinas a sus receptores en el sistema nervioso central y pueden revertir sus efectos neurofarmacológicos.

Este tipo de receptores tendrían como función: reconocimiento de las benzodiazepinas y unión y traslocación aniónica (5).

#### V FARMACOCINETICA

Los derivados benzodiazepínicos accesibles tienen una estructura común y pueden ser caracterizados por un espectro farmacológico similar (11). Todas las benzodiazepinas poseen las mismas propiedades: reducen la ansiedad, producen sedación, sueño, relajación muscular y exhiben efecto anticonvulsivante y amnésico (12). Existen diferencias farmacocinéticas significativas entre estas drogas, las cuales

son responsables de sus diferencias farmacodinámicas cuantitativas (14). Después de que el equilibrio de distribución ha sido alcanzado entre sangre y tejidos, la velocidad de eliminación hepática parece ser responsable de los efectos residuales de éstos fármacos (15).

Una clasificación clínica de las benzodiazepinas se basa en sus vidas medias de eliminación (16). Los derivados de vida media larga y/o sus metabolitos activos relevantes tienen una vida media de 24 - horas o más (diazepam, nitrazepam, flunitrazepam, clordiazepóxido), - los de acción moderadamente corta de 6 a 24 horas (lorazepam, temazepam, oxazepam) y los agentes de acción ultracorta menor a 5 horas (midazolam y triazolam), sin embargo hay una variación interindividual en estos valores. Los derivados de acción larga frecuentemente generan metabolitos farmacológicamente activos, con vidas medias aún mayores que el fármaco original (ej. diazepam y clordiazepóxido), en contraste, las benzodiazepinas de acción intermedia a corta, se inactivan por glucuronidación antes de excreción renal. Los derivados de acción ultracorta pueden tener metabolitos clínicamente activos, pero sus vidas medias están por debajo de 5 horas (16).

Cuando se emplean como agentes inductores endovenosos para anestesia, la actividad hipnótica inicial se debe principalmente al componente original, los metabolitos de acción larga pueden causar efectos residuales, especialmente después de dosis grandes.

## VI DISTRIBUCION DE LA DROGA Y EFECTO

El valor predictivo de parámetros farmacocinéticos para explicar la aparición y duración del efecto de una sola dosis intravenosa de un derivado benzodiazepínico particular es limitada. La vida media de eliminación del diazepam puede fluctuar de 20 a 60 horas aún en sujetos sanos, pero después de una sola inyección intravenosa, el efecto inductor del sueño puede pasar en algunos minutos (17). Por el contrario, el efecto hipnótico sedante del lorazepam (vida media de cerca de 12 horas) puede ser significativamente mayor, aunque la distribución inicial y vida media de ambos es comparable (9 min. y 2.7 - 9.8 min. respectivamente). En tanto que el monitoreo EEG sugiere una acción a los 10 minutos de una inyección endovenosa de 5 mg de diazepam, los efectos pico de la droga se observan después de 45 a 60 min. (18). La aparición tardía de la acción del lorazepam se ha explicado por su lenta penetración a través de la barrera hemato encefálica (18). Aquellos derivados con una acción hipno-sedante clínicamente rápida como flunitrazepam y diazepam (19), tienen una captación rápida por el líquido cefalorraquídeo, en comparación con los componentes de acción más lenta como lorazepam, clordiazepóxido y nitrazepam. La captación rápida del flunitrazepam por el líquido cefalorraquídeo está en relación con su efecto clínico rápido (lo que lo hace un fármaco útil en inducción anestésica (19)).

Después de una sola dosis intravenosa de flunitrazepam, la mejor correlación de los efectos clínicos, se ha observado con las concentraciones en el compartimiento central (20). Así las vidas medias de la segunda y tercera fase de disposición pueden ser consideradas como parámetros relativamente sin importancia para la descripción del

efecto inductor del sueño del flunitrazepam. Después de una sola inyección intravenosa los efectos sedantes subjetivos y objetivos del flunitrazepam, han desaparecido en seis horas, el tiempo en que la fase de eliminación está empezando. Aparentemente, el cerebro pertenece al compartimiento central del modelo farmacocinético, que mejor ajusta el perfil de tiempo de la concentración plasmática. Las concentraciones mínimas efectivas de flunitrazepam son de 2 ng/ml, lo que limita su duración de acción a varias horas después de una sola administración intravenosa (20). Después de una sola dosis intravenosa grande, los derivados con vida media de eliminación larga, pueden causar efectos residuales pasando tanto como 24 horas. Estas acciones parecen persistir más en pacientes viejos. A semejanza del flunitrazepam, el diazepam es también distribuido rápidamente desde el plasma y hacia el compartimiento central (aparentemente incluyendo el cerebro), hacia los tejidos periféricos. Después de una sola dosis intravenosa, una acumulación considerable en el tejido adiposo podría explicar su corta duración de acción. Aparentemente hay una captación rápida en el músculo inicialmente, pero este fenómeno aún no se ha estudiado. El lorazepam exhibe una duración de acción relativamente larga. Dado que su distribución es menos extensa, las concentraciones efectivas en plasma y cerebro persistirán por horas. Esto explicaría el efecto residual de más de 24 horas después de una sola dosis oral de 2.5 mg. El midazolam es una nueva benzodiazepina hidrosoluble, hipnótica, caracterizada por una aparición de acción rápida, pero varía y una duración de acción corta. La respuesta hipnótica y sedante coincide con las concentraciones plasmáticas (compartimiento central) (21).

Concluyendo: el proceso de distribución más que las velocidades de eliminación, determinan la aparición y duración de acción de una sola administración intravenosa de benzodiazepinas (11).

-- Edad, sexo, obesidad, pueden influenciar la disposición de las benzodiazepinas, así como el uso concomitante de otro tipo de fármacos (3).

La enfermedad hepática tiene efectos significativos en la distribución y eliminación de derivados de acción larga (diazepam, clordiazepóxido, desmetildiazepam), pero la cinética de aquellos derivados eliminados por glucuronidación (lorazepam, oxazepam), no son afectados por disfunción hepática. La presencia de daño renal no afectará grandemente la cinética del lorazepam y oxazepam (5).

En lo que se refiere a transferencia placentaria, después de una sóla inyección intravenosa de diazepam a la madre, se ha observado una transferencia placentaria rápida (niveles umbilicales máximos en cinco minutos) (5). Hay una captación fetal más lenta de lorazepam, aparentemente debido a menor lipofilicidad de éste derivado. Los agentes liposolubles parecen difundir através de la placenta humana a una velocidad máxima pero limitada por la perfusión, el tiempo que transcurre entre la inyección materna intravenosa y el nacimiento, es el factor determinante para que se produzcan efectos en el producto. Después de dosis elevadas e intervalos grandes entre la administración de la droga y el nacimiento, se puede observar un síndrome caracterizado por dificultades cardiorrespiratorias, alteraciones termo reguladoras y letargo, algunas veces persistiendo algunos días después del nacimiento.

Esto se debe a una capacidad menor en el metabolismo y eliminación de las benzodiazepinas que se observa en el recién nacido, comparándola con los adultos (5).

Además de lo ya mencionado es interesante describir algunos de los efectos de las benzodiazepinas en el sistema neuroendócrino. Esto se encuentra en fase de investigación (25).

Las benzodiazepinas pueden afectar la secreción de la hipófisis anterior en las ratas. En general, las benzodiazepinas produjeron su mayor efecto cuando se administraron antes de dar un estímulo para la secreción hormonal. El diazepam puede bloquear la liberación de prolactina y ACTH inducida por stress y la liberación de TSH por el frío. La liberación de prolactina inducida por otros estímulos fisiológicos y farmacológicos, también es bloqueada por benzodiazepinas. No se ha observado efecto de las benzodiazepinas en la secreción basal de prolactina y TSH. Los efectos del diazepam en la secreción de hormona de crecimiento en el hombre, parece ser una excepción. Las benzodiazepinas estimulan en forma potente la liberación de hormona humana del crecimiento.

El mecanismo por el que las benzodiazepinas afectan la secreción de las hormonas de la hipófisis anterior no ha sido bien establecido. Las benzodiazepinas no afectan directamente la hipófisis, sino más bien sus efectos resultan de una acción en las neuronas, probablemente dentro del hipotálamo. Las benzodiazepinas han mostrado influen-

ciar la liberación de neurotransmisores, especialmente en el hipotálamo.

Las benzodiazepinas es probable que afecten la actividad neuronal debido a potenciación de acción del GABA. Los cambios producidos por diazepam y aquellos por GABA o agonistas GABA son cualitativamente similares en la mayoría de los casos. Cuando son inyectados en sistema nervioso central GABA y agonistas GABA, inhiben la liberación de ACTH y TSH. Las acciones del GABA en la liberación de prolactina son más complejas. Se ha identificado una acción inhibitoria GABA en la hipófisis, así como una acción dentro del sistema nervioso central que resulta en estimulación de la secreción de prolactina y que puede tener un componente inhibitorio.

#### VII USO DE LOS BENZODIAZEPINICOS COMO AGENTES INDUCTORES

Los derivados benzodiazepínicos accesibles para la inducción de anestesia general deben poseer una aparición de acción corta. Los tiempos de inducción clínicamente aceptables no deben ser mayores a 1 a 2 minutos (diazepam, flunitrazepam, midazolam). La aparición de acción lenta del lorazepam (efecto máximo en 20 - 40 minutos) limita su uso como un agente inductor de anestesia general (22), sin embargo puede emplearse como medicación preanestésica.

Existen algunas ventajas del empleo de benzodiazepínicos en inducción anestésica si se les compara con los barbitúricos. A continuación se enlistan estas ventajas (5):

- (1) Baja incidencia de depresión cardiovascular y respiratoria
- (2) Alto índice terapéutico y bajo riesgo de sobredosis
- (3) No alteraciones viscerales autónomas
- (4) Acción amnésica anterógrada
- (5) Baja incidencia de tos, laringoespasma, hipo o movimientos musculares durante la inducción
- (6) Potenciación de la acción de los relajantes musculares.
- (7) En el post operatorio, dolor muscular disminuido después de la administración de relajantes musculares despolarizantes
- (8) Disminución de los agentes por inhalación requeridos
- (9) Menor respuesta postoperatoria al dolor
- (10) Baja frecuencia de vómito y náusea en el postoperatorio
- (11) Las reacciones de hipersensibilidad son raras
- (12) Posibilidad de revertir los efectos de éstos fármacos (23, 24)

#### VIII FARMACOS CAPACES DE ANTAGONIZAR LOS EFECTOS DE LAS BENZODIAZEPINAS

El diazepam aumenta la liberación de adenosina y sus metabolitos y deprime la liberación de acetilcolina de la corteza cerebral - de rata (23, 24). Estos efectos del diazepam en la liberación de - acetilcolina son eliminados por teofilina, la cual es un antagonista de la adenosina. Esto puede ser explicado por niveles elevados extracelulares de adenosina, causada por bloqueo de su recaptación en las células neuronales por diazepam y una reducción consiguiente en la -

liberación de acetilcolina.

Aún antes del descubrimiento de un sitio de acción con alta afinidad para benzodiazepinas, existía el interés de revertir o antagonizar los varios efectos del diazepam, clordiazepóxido u otro medicamento perteneciente a este grupo de fármacos. (23,24) El interés clínico se ha dirigido a revertir la acción sedante de las benzodiazepinas. Los antagonistas del diazepam tienen la capacidad de revertir las cuatro acciones principales de éste fármaco. La descripción de antagonistas selectivos del diazepam ha planteado si el diazepam actúa como agonista o antagonista en el sitio de unión de las benzodiazepinas. Esta pregunta puede ser prematura. Las propiedades antagonistas / agonistas de un receptor particular, se definen en términos de la acción de un ligando endógeno de ese receptor.

Drogas que revierten los efectos sedantes en pacientes tratados con dosis anestésicas de diazepam: teofilina y fisostigmina.

La fisostigmina no se une apreciablemente al sitio de unión a benzodiazepinas, en tanto que la teofilina sólo tiene afinidad débil por éste sitio. El antagonismo de la sedación inducida por diazepam por éstas dos drogas probablemente no es el resultado de interacción directa con el receptor, sino más bien debido a su estimulación.

La adenosina y el ácido oxolínico antagonizan el efecto ansiolítico del diazepam en modelos animales.

Drogas que antagonizan dos de las acciones del diazepam: picrotoxina, bicuculina y una benzodiazepina la RO 5-3663 (1,3, dihidro 5 - metil 2 H-1,4 benzodiazepina -2-ona). Las tres antagonizan la acción ansiolítica del diazepam en varios modelos animales. La picrotoxina reduce la actividad sedante del diazepam y la bicuculina se ha reportado que revierte el consumo de alimento inducido por diazepam. La RO 5-3663 es un convulsivante que contrasta con el diazepam.

Drogas que antagonizan tres de las acciones del diazepam. El pentilentetrazol antagoniza los efectos ansiolítico, relajante muscular y anticonvulsivante del diazepam. El pentilentetrazol ha mostrado que altera la unión del diazepam y puede ser registrado como un antagonista del diazepam. La cafeína antagoniza los efectos ansiolítico, de relajación muscular y anticonvulsivante del diazepam. Estos efectos pueden ser resultado de:

- (1) Interacciones directas en el sitio de unión de las benzodiazepinas.
- (2) Antagonismo de la adenosina.
- (3) Efecto estimulante.
- (4) Alguna combinación de éstos efectos.

La inosina y algunos de sus análogos parecen antagonizar las acciones ansiolítica y anticonvulsivante del diazepam. El consumo de alimento inducido por diazepam, también es revertido por inosina.

La naloxona antagoniza la actividad ansiolítica del diazepam en humanos y en animales y el consumo de alimento inducido por diazepam. Estas acciones de la naloxona sugieren un papel de los péptidos opioides endógenos en la mediación de los efectos del diazepam.

Las beta carbolinas se unen al sitio de unión de las benzodiazepinas y exhiben antagonismo con el diazepam. La beta carbolina más frecuentemente estudiada es la etil-beta-carbolina-3-carboxilato.

Estos componentes en general antagonizan las acciones anticonvulsivantes del diazepam. El etil-beta-carbolina-3-carboxilato revierte la sedación inducida por flurazepam. Las beta carbolinas tienen un efecto anti ansiolítico.

Drogas que antagonizan cuatro de las acciones del diazepam. La R 15-1788 un derivado imidazo benzodiazepina y el CGS 8216 una pirazoloquinolina antagonizan los cuatro efectos principales del diazepam. El R 15 - 1788 en animales antagoniza las acciones ansiolíticas, anticonvulsivantes, relajación muscular y sedante del diazepam.

El R 1788 es un antagonista efectivo del diazepam que probablemente actúa via el sitio de unión de las benzodiazepinas.

Se ha indicado que el CGS 8216 antagoniza los efectos ansiolítico, anticonvulsivante, relajante muscular y sedante del diazepam.

La potencia de los antagonistas del diazepam para ocupar el sitio de unión a benzodiazepinas no es alterada por el GABA, en tanto que las drogas agonistas de los receptores a benzodiazepínicos muestran un aumento en la unión en presencia de GABA.

Este aspecto es muy importante en anestesiología porque ofrece la posibilidad de revertir los efectos residuales de algunos benzodiazepínicos.

## BIBLIOGRAFIA

- (1) Randall, L. O. (1961). Pharmacology of clordiazepóxido (Librium). In Dis Nerv System, XXII, Sec. 2, suppl. pp 7-15.
- (2) Filho U. V. et al. Benzodiazepines Today and Tomorrow. Proceeding of the 1st. International Symposium on Benzodiazepines in Rio de Janeiro 28 - 30 september 1979. MTP Press Limited International Medical Publishers. Great Britain.
- (3) Kanto J. and U. Klotz. Intravenous Benzodiazepines as Anaesthetic Agents: Pharmacokinetics and Clinical Consequences. Acta - Anaesth Scand. 1982, 26, 554-569.
- (4) Guyton. Textbook of Medical Physiology. Seventh Edition. Saunders Company 1986. pp. 553.
- (5) Haefely W. Benzodiazepine Interactions with GABA receptors. Neuroscience Letters, 47 (1984) 201-206. Elsevier Scientific Publishers Ireland Ltd.
- (6) Mohler H. Okada T. Benzodiazepine Receptor: Demonstration in the Central Nervous System. Science 198: 849. 1977.
- (7) Squires RF, Braestrup C. Benzodiazepine Receptors in Rat -- Brain. Nature 266: 732, 1977.
- (8) Mohler H. Okada T. The Benzodiazepine Receptor in Normal and - Pathological Human Brain. Br. J. Psychiatry 133:261, 1978.
- (9) Shirel E, Stephenson A, Mamalahi C. et al. A Gamma aminobutyric acid / benzodiazepine receptor complex of bovine cerebral cortex. J. Biol Chem. 258:6965, 1983.
- (10) Ramanjaneyulu R. Ricku M. Binding Characteristics and Interactions of depressant drugs with (<sup>35</sup>S)t-butylbicyclophosphorothionate, a ligand that binds to the picrotoxin site. J. Neurochem. 42:221, 1984.

- (11) LO, MMS Nichoff DL, Kuhar MT, et al; Differential localization of type I and type II benzodiazepine binding sites in substantia nigra. *Nature* 306:57, 1983.
- (12) Cowen Pj, Green AR, Nutt Dj., et al. Ethyl Beta carboline carboxylate lowers seizure threshold and antagonizes flurazepam-induced sedation in rats. *Nature* 290: 54, 1981.
- (13) Mendelson WB, Cain M, Cook JM, et al. A benzodiazepine receptor antagonist decreases sleep and reverses the hypnotic actions of flurazepam, *Science* 219:414,1983.
- (14) Ghoneim M. M. & Kortila K (1977). Pharmacokinetics of intravenous anaesthetics: implications for clinical use. *Clin Pharmacokin* 2, 344.
- (15) Bond & Lander (1975). Residual effects of flunitrazepam. *Brit. J. Clin. Pharmacol* 2, 143.
- (16) Greenblatt et al (1981). Benzodiazepines: a summary of pharmacokinetic properties. *Brit. J. Clin Pharmacol.* 11, 11 S.
- (17) George & Dundee (1977). Relative amnesic actions of diazepam - flunitrazepam and lorazepam in man. *Brit. J. Clin. pharmacol.* 4,45.
- (18) Elliot, H. W. (1976). Metabolism of lorazepam. *Brit. J. Anaesth* 48, 1017.
- (19) Aaltonen et al. 1981. The passage of flunitrazepam into cerebrospinal fluid in man. *Acta Pharmacol. Toxicol.* 48, 364.
- (20) Amreim et al (1979). Clinical and psychometric effects of flunitrazepam observed during the day in relation to pharmacokinetic data. *Sleep Research*, ed. Priest, RG, Pletscher. A & Ward, JMTP Press, Ltd, Lancaster.

ESTA TESTIS NO DEBE  
SALIR DE LA BIBLIOTECA

- (21) Allonen et al (1980). Midazolam Kinetics. Clin Pharmacol.
- (22) Dundee et al (1979). Comparision of the actions of diazepam - and lorazepam. Brit. J. Anaesth. 51, 439.
- (23) Boat C. A., et al. The Neuropharmacology of various diazepam antagonists. Neuropharmacology Vol. 22 No. 12 B pp. 1511-1521, 1983.
- (24) Meyer B. H., et al. Antagonism of Diazepam by Aminophyline in Healthy Volunteers. Anesth Analg. 1984; 63:900-2.
- (25) Grandison L. Actions of Benzodiazepines on the Neuroendocrine System. Neuropharmacology. Vol. 22 No. 12 B, pp 1505-1510. 1983.

Diazepam y Flunitrazepam en Inducción  
Anestésica.

Efectos sobre la  $pO_2$  y  $pCO_2$  arteriales.

Protocolo de Investigación.

## CONTENIDO

- (1) INTRODUCCION
- (2) OBJETIVOS
- (3) HIPOTESIS
- (4) MATERIAL Y METODOS
  - SELECCION DE PACIENTES
  - CRITERIOS DE EXCLUSION
- (5) DISEÑO DEL ESTUDIO
- (6) BIBLIOGRAFIA

## INTRODUCCION

Los benzodiazepínicos fueron sintetizados en 1933 como ansiolíticos. El primer derivado de este tipo fué el clordiazepóxido (1,4-benzodiazepina) (1). Hacia 1955, Roche inició un programa en la -- búsqueda de ese tipo de fármacos (2).

Los derivados benzodiazepínicos con que se cuenta actualmente - tienen una estructura común y suelen caracterizarse por su espectro farmacológico similar (3). Todos los benzodiazepínicos tienen las mismas propiedades: actúan como ansiolíticos, producen sedación, sueño, relajación muscular y exhiben un efecto anticonvulsivante y amnésico (4).

El empleo de benzodiazepínicos en inducción anestésica se basa en la capacidad de este tipo de fármacos para producir hipnosis, potenciación de los agentes depresores del sistema nervioso y amnesia anterógrada. Sin embargo no todos son útiles en la inducción anestésica (3).

Se ha observado que el uso de derivados benzodiazepínicos en inducción anestésica como el diazepam o el flunitrazepam ocasionan varios efectos de interés como:

- (a) Baja incidencia de depresión respiratoria y cardiovascular (5,6).
- (b) Alto índice terapéutico y bajo riesgo de sobredosis (6).
- (c) No alteraciones de tipo visceral autónomo.
- (d) Acción amnésica anterógrada (5,7,8).
- (e) Baja incidencia de tos, laringoespasmos, hipo o movimientos musculares durante la inducción.

- (f) Potenciación de la acción de los relajantes musculares.
- (g) En el postoperatorio disminución de los dolores musculares cuando se emplean relajantes musculares de tipo despolarizante.
- (h) Disminuyen la cantidad de agentes por inhalación requeridos.
- (i) Respuesta disminuída al dolor en el postoperatorio (7,8).
- (j) Baja frecuencia de náusea y vómito en el postoperatorio.
- (k) Las reacciones de hipersensibilidad son raras (6,9).
- (l) Posibilidad de revertir el efecto sedante con fisostigmina, teofilina o aminofilina (10,11).

La depresión ventilatoria producida por este tipo de fármacos es más frecuente en los extremos de la vida y en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica con retención de bióxido de carbono (6), en ellos la depresión puede ser significativa porque tienen sensibilidad reducida a la  $pCO_2$  y su respiración es dependiente de una  $pO_2$  baja.

En el presente trabajo se pretende analizar los efectos del diazepam y flunitrazepam sobre los gases arteriales en pacientes previamente seleccionados (ASA IB), ya que en sujetos sanos al parecer la depresión respiratoria reportada es mínima (12,13).

#### OBJETIVOS

Corroborar la mínima producida por benzodiazepinas en inducción anestésica.

Demostrar que no hay cambios significativos en las concentraciones arteriales de oxígeno y de bióxido de carbono después de la inducción anestésica con diazepam o flunitrazepam.

## HIPOTESIS

Teniendo en cuenta que la depresión respiratoria producida por benzodiazepínicos es mínima, la repercusión sobre los gases arteriales de estos fármacos no será significativa.

## MATERIAL Y METODOS

### SELECCION DE PACIENTES

Se incluirán en el estudio 20 pacientes que vayan a ser sometidos a anestesia general con riesgo anestésico quirúrgico ASA IB.

Se solicitará la autorización del paciente para incluirlo en el estudio.

Se incluirán pacientes de ambos sexos, de 18 a 60 años de edad.

Se incluirán en el estudio pacientes que tengan exámenes de laboratorio (EH, QS, pruebas de coagulación, EGO), dentro de límites normales y tele radiografía de tórax normal.

### CRITERIOS DE EXCLUSION

Pacientes mayores a los 60 años y fumadores.

Pacientes con enfermedad pulmonar, cardíaca o renal.

Pacientes que estén consumiendo otros medicamentos.

Pacientes que hayan estado sometidos previamente a tratamiento con benzodiazepínicos.

Pacientes a quienes se haya administrado benzodiazepínicos como medicación preanestésica.

Mujeres embarazadas o lactando.

Pacientes con antecedentes de reacciones adversas a los tranquilizantes menores del tipo de las benzodiazepinas.

## DISEÑO DEL ESTUDIO

1.- Aspectos Generales. Se efectuará un estudio comparativo de los efectos en la  $pO_2$  y  $pCO_2$  arteriales de una sola dosis endovenosa de diazepam o flunitrazepam como inductores de la anestesia. Por medio del gasómetro I L 803 Instrumental o del gasómetro ABL - se harán las determinaciones de  $CO_2$  y  $O_2$  en sangre.

2.- Medicamentos. Se empleará diazepam en 10 pacientes a dosis de 0.2 a 1.8 mg/Kg y flunitrazepam de 1 a 3 mg en otro grupo de 10 pacientes como inductores de la anestesia.

Los pacientes serán conducidos a quirófano sin haber recibido medicación preanestésica.

Se procederá a canalizar una vena periférica y a registrar TA, FC y FR.

Posteriormente, previa prueba de Allen (14), se procederá a colocar un catéter en la arteria radial en cualquiera de las dos extremidades superiores. Se procederá a obtener muestra de sangre arterial para someterla a examen gasométrico. Posteriormente se procederá a efectuar inducción anestésica con diazepam en un grupo y flunitrazepam en otro grupo de 10 pacientes cada uno, a las dosis ya mencionadas. Se obtendrán nuevas muestras de sangre arterial para efectuar análisis gasométrico al minuto, a los 2 minutos y a los 3 minutos de haber administrado el fármaco, se registrarán en forma simultánea TA, FC, FR. Posteriormente se procederá a administrar relajante muscular e intubar al paciente en la forma habitual.

Se efectuará un análisis estadístico por medio de la prueba de t de Student.

## BIBLIOGRAFIA

- (1) Randall, L. O (1961). Pharmacology of clordiazepóxido. (Librium) In Dis Ner System, XXII, Sec 2, suppl. pp 7-15.
- (2) Filho U. V. , et al. Benzodiazepines Today and Tomorrow. Proceeding of the 1st International Symposium on Benzodiazepines in Rio de Janeiro 28-30 september 1979. MTP Press Limited. International Medical Publishers. Great Britain.
- (3) Klotz, U. et al (1980). Clinical pharmacokinetics of benzodiazepines. Gustav Fischer Verlag, Suttgart and New York.
- (4) Dundee, J. W. et al (1970). The benzodiazepines: a review of their actions and uses relative to anaesthetic practice. Brit. J. Anaesth 42, 217.
- (5) Kanto J. and Klotz. Intravenous Benzodiazepines as Anaesthetic Agents: Pharmacokinetics and clinical consequences. Acta Anaesth Scand. 1982, 26, 554-569.
- (6) Donaldson D. B. S. D. Systemic complications with intravenous diazepam. Oral Surg vol. 49(2); 126-130. Feb. 1980.
- (7) IisalaIo, E. J. Kanto, J. Flunitrazepam as an induction agent in children. A clinical and pharmacokinetic Study. Br. J. Anesth (1984), 56,899.
- (8) Hovi Viander M., et al. Flunitrazepam as an Induction Agent in Elderly, Poor- Risk Patients. Acta Anaesth. Scand. 1982, 26: 507-510.
- (9) Jatlow P., M. D. et al. Serum Diazepam Concentrations in overdose. Their significance. A.J. C.P. Vol. 72 No. 4, 571-577. October 1979.

- (10) Meyer B. H. et al. Antagonism of Diazepam by Aminophylline in Healthy Volunteers. *Anesth Analg.* 1984; 63:900-2.
- (11) Boast C. A. The Neuropharmacology of various diazepam antagonists. *Neuropharmacology* Vol 22 No. 12 B pp 1511-1521.
- (12) Stewart, R. C. Respiratory Depression With Diazepam: potential complications and contraindications, *Anesth. Prog.* 25: 117-118, 1978.
- (13) Rao, Sherbaniuk, R. W. Prasad, K. Lee SJK and Sproute, B. J. Cardiopulmonary effects of diazepam. *Clin Pharmacol. Ther.* 14:182-189, 1973.
- (14) Hug Carl C. Monitoring. Chapter 13, *Anesthesia, Second Edition* by R. D. Miller. Churchill Livingstone, New York, Edinburg, 1986.