

1202
20/48



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA
División de Estudios de Posgrado
Dirección General de Servicios Médicos del
Departamento del Distrito Federal
Dirección de Enseñanza e Investigación
Subdirección de Enseñanza Médica
Departamento de Posgrado
Curso Universitario de Especialización en: Anestesiología

EL MIDAZOLAM COMO AGENTE INDUCTOR EN CIRUGIA DE URGENCIA

TRABAJO DE INVESTIGACION CLINICA
P R E S E N T A :
DR. IGNACIO SANCHEZ VARGAS
Para Obtener el Grado de:
ESPECIALISTA EN ANESTESIOLOGIA

Director de Tesis: Dr. Joaquín A. Guzmán Sánchez



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

1989



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 esta 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

INTRODUCCION	1
MATERIAL Y METODO	5
RESULTADOS	7
DISCUSION	19
CONCLUSIONES	21
RESUMEN	22
REFERENCIAS	23

I N T R O D U C C I O N

El manejo anestésico del paciente politraumatizado puede incluir el uso de técnicas anestésicas regionales o generales. En la mayoría de los casos la indicación de una u otra técnica no presenta controversias. En términos generales cuando el trauma es de naturaleza severa o cuando están involucrados cráneo, cuello, tórax o abdomen alto, la anestesia general es preferida.

Cuando se ha elegido anestesia general, muchos factores pueden influir sobre la elección de la técnica anestésica. De estos los más importantes son: 1) El estado físico del paciente, 2) El sitio de la lesión y la naturaleza de la cirugía propuesta, 3) La presencia de contraindicación específica a una técnica particular y 4) La experiencia y competencia del anestesiólogo.¹⁰

La clasificación de los pacientes de acuerdo a su estado físico previo a la cirugía, es esencial para la elección de la técnica anestésica a seguir. Existen varias evaluaciones para los pacientes politraumatizados, sin embargo la propuesta por Giesecke¹⁰ (anexo 1) parece ser la de mayor utilidad para el anestesiólogo.

La parte más crítica de cualquier técnica anestésica es la inducción, esto es más aplicable al paciente politraumatizado que presenta inestabilidad cardiovascular. Se ha detectado que los agentes inductores actualmente usados en esta area presentan efectos colaterales significativos.

Ante el panorama anteriormente descrito podemos concluir que aun no contamos con el agente inductor ideal para este tipo de situaciones.

Recientemente, el Midazolam (Dormicum Roche) una potente benzodicepina de acción corta ha sido evaluada como agente inductor en cirugía electiva¹ y en pacientes de riesgo quirúrgico alto presentando ventajas favorables cuando se le compara con otros inductores.

El Midazolam es un fármaco de la familia de las benzodicepinas que presenta características farmacológicas semejantes, produce sedación, ansiólisis, relajación muscular, amnesia y tiene propiedades anticonvulsivas. Es hidrosoluble y su corta duración se debe a un metabolismo rápido de inactivación.⁶ Fue sintetizado en 1976 por Fryer y Wasler.¹² Es atóxico y se menciona que es más potente que el diazepam.¹¹ Al igual que otras benzodicepinas se une a proteínas en un 96 a 97% y posee una vida media de aproximadamente 1.3 a 2.2 horas.⁷

En cuanto a sus efectos sobre el sistema nervioso central, se menciona que su propiedad ansiolítica se debe a la acción que tiene sobre los cuerpos mamilares del hipotálamo posterior, el mecanismo probable es el aumento de un neurotransmisor inhibitorio como la glicina.³ El efecto hipnótico del midazolam se ha relacionado al sistema gabaminérgico, con la acumulación y ocupación benzodicepínica.¹² Posee un efecto amnésico de 20 a 30 minutos tanto anterógrado como retrógrado y produce protección cerebral a la hipoxia, ya que disminuye el metabolismo cerebral en un 34%.³

El midazolam produce cierta depresión respiratoria.⁶ Reduce la respuesta ventilatoria al CO_2 cuando se le compara con el diazepam; sin embargo su efecto es menor en relación con el tiopental.⁷

Con respecto a la presión arterial, la diastólica se reduce en un 10% y la sistólica en un 5%; la frecuencia cardíaca aumenta un 18%, la resistencia vascular sistémica disminuye de un 15 a un 33%.¹³ Los cambios hemodinámicos del midazolam son semejantes a los provocados por el flunitrazepam.

El metabolismo del midazolam en el hombre es por hidroxilación microsomal hepática, el principal metabolito es el hidroximidazolam que es excretado por vía renal; tanto el anterior como el 4-hidroximidazolam poseen actividad farmacológica.

Su uso dentro de la anestesiología como agente inductor es reciente, la inducción se lleva a cabo cuando no hay respuesta al estímulo verbal y hay pérdida del reflejo palpebral, produce sueño y amnesia pero no tiene gran efecto analgésico. Su acción es tan rápida como el tiopental a dosis equipotentes.² Hay un número de factores que afectan el tiempo de inducción, como son la rapidez de administración y la dosis usada. La dosis efectiva en el 95% de los pacientes sin medicación previa es de 200 mcg/kg sin embargo fluctúa entre 100 y 400 mcg/kg.¹²

En cuanto a los efectos de la edad y el estado físico - A.S.A. los pacientes mayores de 60 años requieren menores dosis que aquellos pacientes jóvenes sanos.¹² La relación entre estado físico A.S.A. y la dosis requerida no se ha esta-

blecido, pero algunas evidencias indican que los pacientes - A.S.A. III y IV, requieren menor dosis.¹⁷

Con respecto a los efectos indeseables, la incidencia - de náuseas y vómito después de la anestesia y la cirugía es - tá reportada entre 15 y 19% en las primeras 24 horas siendo - esta similar a la presentada por otras drogas, el hipo se -- presenta en un 5.5% y la tos en 1.5% de los pacientes.⁸ La - irritación venosa en los lugares de administración se presen - ta con una frecuencia que fluctúa entre 10 y 78% dependiendo - del calibre del vaso, esta complicación incluye dolor a la - inyección, trombosis y tromboflebitis.⁸

Este trabajo evalúa el midazolam como agente inductor - comparado con el tiopental, en pacientes sometidos a cirugía - de urgencia que presentan inestabilidad cardiovascular.

MATERIAL Y METODO

El presente estudio se efectuó en el Hospital General -- de Urgencias Coyoacan "Xoco" de los Servicios Médicos del -- Departamento del Distrito Federal. El universo de pacientes-- se seleccionó de la población que solicitó atención de urgen-- cia que ameritaron intervención quirúrgica. Se incluyeron pa-- cientes de ambos sexos con edades comprendidas entre 18 y 60 años, con estado físico A.S.A. II-III y categorías I ó II de la clasificación de Giesecke¹³ (anexo 1), que no presentaban afección del estado de conciencia, ni el efecto de algún fár-- maco neurotóxico. Se excluyeron aquellos pacientes que requi-- rieron otro tipo de procedimiento anestésico, con riesgo ma-- yor del IV según la clasificación A.S.A. y mayor a la catego-- ría II de Giesecke; así también aquellos pacientes que no -- aceptaron su participación en el estudio, menores de 18 años y mayores de 60 años, y pacientes que hayan recibido cual--- quier tipo de medicación previa.

Se seleccionaron en forma aleatoria dos grupos de 15 pa-- cientes cada uno, denominándose A al grupo en estudio el cu-- al fue inducido con midazolam (fig. 1). El grupo B ó control fue inducido con tiopental. Todos los pacientes fueron pre-- visamente valorados en el servicio de urgencias. A su llegada a quirófano y durante el estudio se registraron signos vita-- les (PA presión arterial, sistólica, diastólica y media, FC-- frecuencia cardiaca, FR frecuencia respiratoria y EKG por -- osciloscopio). Siempre que fue posible se canalizó la arte--

ria radial de la mano izquierda previa prueba de Allen, para el registro continuo de la presión arterial media. A la administración del medicamento estos parámetros fueron registrados cada 30, 60 y 90 segundos sucesivamente. Así mismo durante estos intervalos de tiempo se evaluó el efecto hipnótico del medicamento en estudio, analizando las siguientes características: Pérdida de la expresión verbal, cierre espontáneo de ojos, pérdida de la conciencia y pérdida del reflejo palpebral. La inducción anestésica se llevó a cabo con midazolam en el grupo en estudio a 0.2 mg/kg de peso y tiopental en el grupo control a dosis de 5 - 7 mg/kg de peso, la velocidad de administración en ambos grupos se estandarizó a 15-segundos. Para facilitar la intubación endotraqueal se administró succinilcolina a 1 mg/kg de peso. El mantenimiento anestésico consistió en la administración de halogenado, en algunos casos suplementado con fentanyl ó nalbufina. Cuando por alguna razón no fue posible la instalación del catéter intraarterial, la PAM (presión arterial media) se calculó mediante la siguiente fórmula: $2 PD + 1 PS / 3$. La infusión de líquidos se estableció a 10 ml/kg de peso con solución salina balanceada. Dadas las características del procedimiento en ningún caso se contó con estudios de laboratorio.

Los datos obtenidos fueron procesados estadísticamente, se utilizaron métodos descriptivos: medidas de tendencia central promedio, medidas de dispersión, como desviación estándar, error estándar y métodos inferenciales como la t de student.

R E S U L T A D O S

La tabla 1 de datos demográficos muestra que fueron 15-pacientes en cada uno de los grupos, no encontrando diferencia en sexo, edad y peso $P > 0.05$. Ningún paciente fue excluido del estudio. La dosis media de midazolam fue de $14.8 \text{ mg} \pm 2.72$ y de tiopental $406.66 \text{ mg} \pm 74.98$ (tabla 2).

La frecuencia cardíaca y la presión arterial basal fue-similar en ambos grupos, inmediatamente antes de la adminis-tración del midazolam la presión arterial sistólica fue de $120 \pm 14.04 \text{ mm Hg}$, la presión diastólica de $75.33 \pm 8.05 \text{ mm-Hg}$, durante la inducción la sistólica fue de 114.33 ± 11.84 -y la diastólica $74.88 \pm 7.89 \text{ mm Hg}$. La presión arterial sis-tólica antes de la administración del tiopental fue de 121.3 ± 16.27 y la diastólica de 74 ± 11.43 ya durante la induc-ción se comportó la sistólica 114.17 ± 18.71 y la diastólica 76.28 ± 15.82 no encontrándose diferencia significativa en-tre estas $P > 0.05$ (tabla 4). La tensión arterial media basal para el grupo A fue de 91.25 ± 10.36 y para el tiopental --- 89.74 ± 12.12 y durante la inducción fue de 88.31 ± 15.58 y- $89.05 \pm 11.42 \text{ mm Hg}$ respectivamente (fig. 2).

El tiempo de inducción (medido como tiempo transcurrido desde la administración del fármaco hasta la pérdida del reflejo palpebral) en el cual se encontró una marcada diferen-cia estadística (tabla 3), el promedio para tiopental fue de 42.13 ± 8.91 segundos y para el grupo en estudio 59.06 ± 16.81 segundos, demostrándose por lo tanto $P < 0.05$ (tabla 5). -

Lo mismo fue observado en la pérdida de respuesta a estímulo verbal; así como la pérdida de conciencia (hipnosis), esto no fue observado en el cierre espontáneo de ojos (fig 4).

Con el tiopental el 100 % de los pacientes presentó apnea a los 60 segundos de administrado, sin embargo con midazolam el 40 % de los pacientes presentó apnea después de los 60 segundos (fig 5).

Aunque la mayoría de los pacientes presentaban estómago lleno, no observamos ningún caso de vómito ó regurgitación - con ambos fármacos.

Tabla 1 DATOS DEMOGRAFICOS DE LA POBLACION.

GRUPO	MIDAZOLAM	TIOPIENTAL
N de Pacientes	15	15
Sexo M/P	10 / 5	10 / 5
Edad	28.93 \pm 8.29 (18 - 46)	30.26 \pm 7.72 (21 - 53)
Peso	61.93 \pm 9.64 (45 - 80)	64.33 \pm 7.58 (54 - 78)

Tabla 2 DOSIS DE FARMACOS UTILIZADOS.

GRUPO	MIDAZOLAM	TIOPIENTAL
\bar{X} =	14.8 mg	406.66 mg
Rango	(11 - 20)	(300 - 500)
Desviación standar	\pm 2.72	\pm 74.98
Error standar	\pm 0.70	\pm 19.37

Tabla 3 DURACION DE LA INDUCCION (seg)

GRUPO A (MIDAZOLAM)	GRUPO B (TIOPENTAL)	
$\bar{X} = 201.4 \text{ seg.}$ (118 - 260)	$\bar{X} = 113.53 \text{ seg.}$ (60 - 210)	
$S = \pm 45.76$	$P < 0.05$	$S = \pm 42.34$
$E.E = \pm 11.82$		$E.E. = \pm 10.94$

E. E = Error Estandar.

Tabla 4 CARACTERISTICAS HEMODINAMICAS

TIOPENTAL		Promedio aritmético	Desviación Standar	Error Standar	Probabilidad
B	Sistólica	121.33	± 16.27	± 4.20	>0.05
A	Diastólica	74.0	± 11.43	± 2.95	>0.05
A	Media	89.74	± 12.12	± 3.13	>0.05
L	F. C.	95.2	± 18.30	± 4.73	>0.05
I					
N	Sistólica	114.17	± 18.71	± 4.83	>0.05
D	Diastólica	76.28	± 15.82	± 4.03	>0.05
U	Media	89.05	± 11.42	± 2.95	>0.05
C	F. C.	113.97	± 10.61	± 2.74	>0.05
I					
O					
N					
MIDAZOLAM					
B	Sistólica	120	± 14.04	± 3.62	>0.05
A	Diastólica	75.33	± 8.05	± 2.08	>0.05
A	Media	91.25	± 10.36	± 2.67	>0.05
L	F.C.	101.06	± 16.13	± 4.17	>0.05
I					
N	Sistólica	114.23	± 11.84	± 3.06	>0.05
D	Diastólica	74.88	± 7.89	± 2.04	>0.05
U	Media	88.31	± 15.58	± 4.02	>0.05
C	F.C.	113.97	± 18.02	± 4.65	>0.05
I					
O					
N					
	F.C. = Frecuencia Cardiaca.				

Tabla 5 CARACTERISTICAS DE LA INDUCCION.

TIOPIENTAL	Promedio aritmetico	Desviacion standar	Error standar	Probabilidad
Pérdida de respuesta al Est. verbal	34.46	± 9.48	± 2.45	< 0.05
Cierre espontáneo de ojos	35.0	± 11.47	± 2.96	> 0.05
Pérdida de conciencia	36.73	± 11.49	± 2.97	< 0.05
Pérdida del reflejo palpebral	42.13	± 8.91	± 2.30	< 0.05
MIDAZOLAM				
Pérdida de respuesta al Est. verbal	46.73	± 16.51	± 4.26	< 0.05
Cierre espontáneo de ojos	49.86	± 17.43	± 4.50	> 0.05
Pérdida de conciencia	55.86	± 15.70	± 4.05	< 0.05
Pérdida del reflejo palpebral	59.06	± 16.81	± 4.34	< 0.05

Figura 1 FORMULA ESTRUCTURAL DEL MIDAZOLAM.

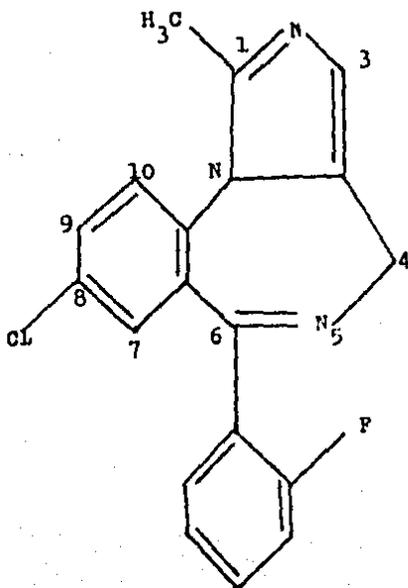


Figura 2 TENSION ARTERIAL MEDIA COMPARATIVA MIDAZOLAM VS. TIOPENTAL DURANTE LA INDUCCION.

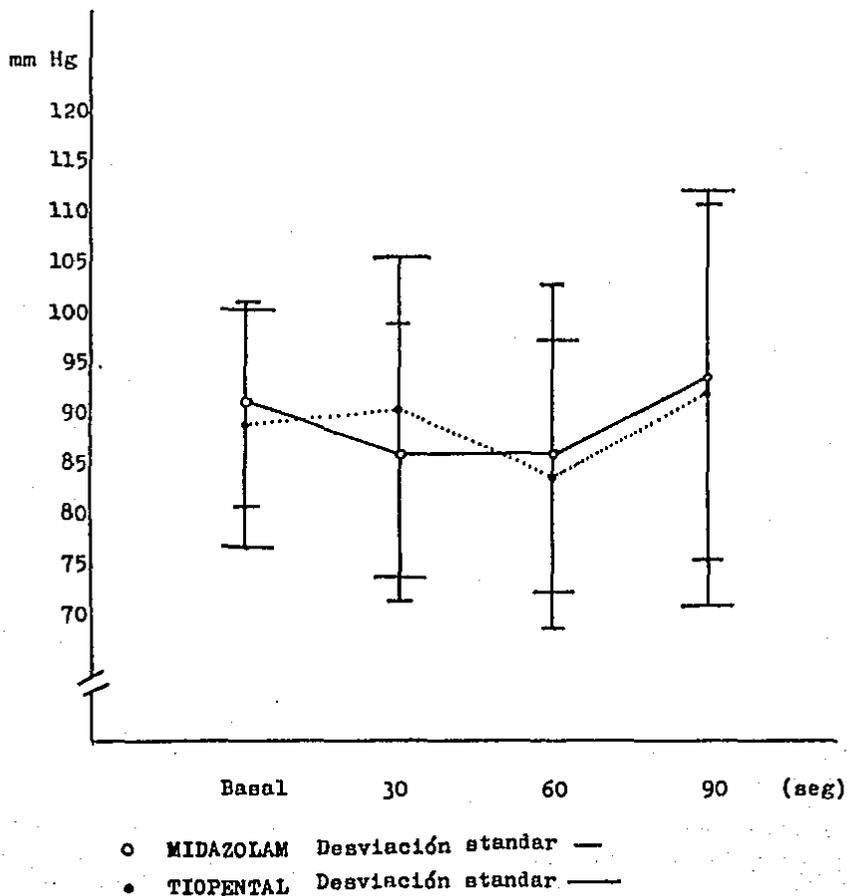


Figura 3 FRECUENCIA CARDIACA COMPARATIVA MIDAZOLAM VS. TIOPENTAL DURANTE LA INDUCCION.

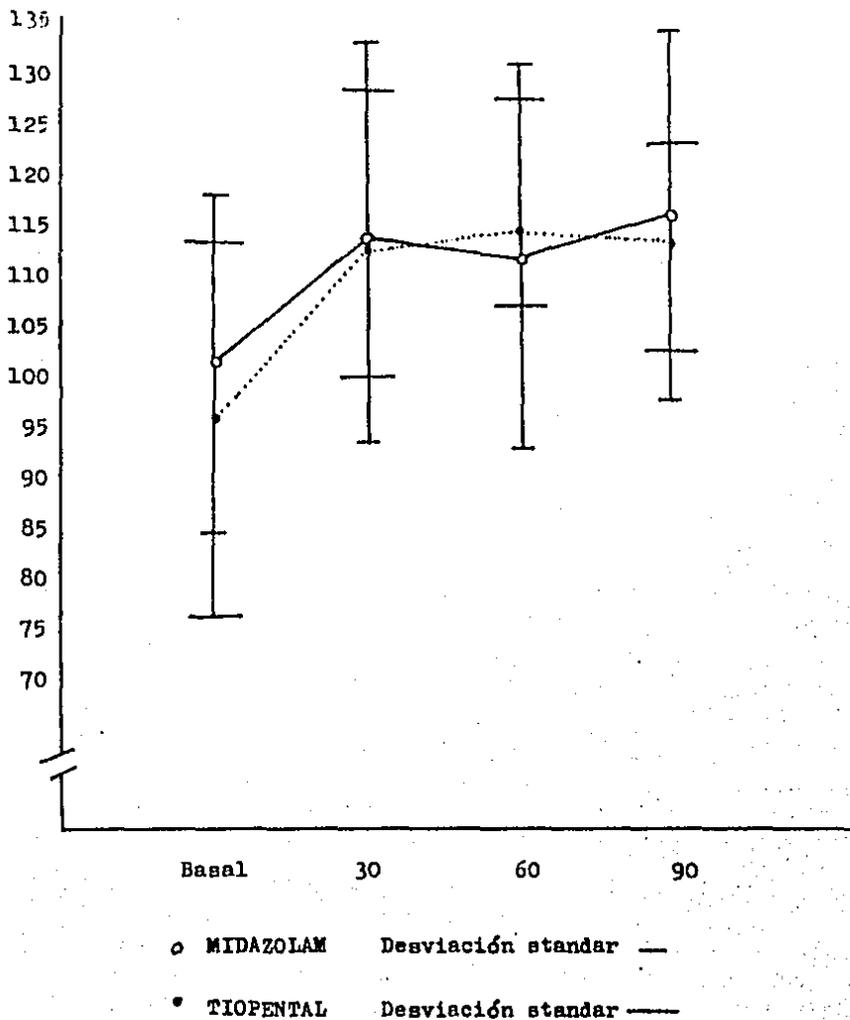


Figura 4 CARACTERISTICAS DE LA INDUCCION.

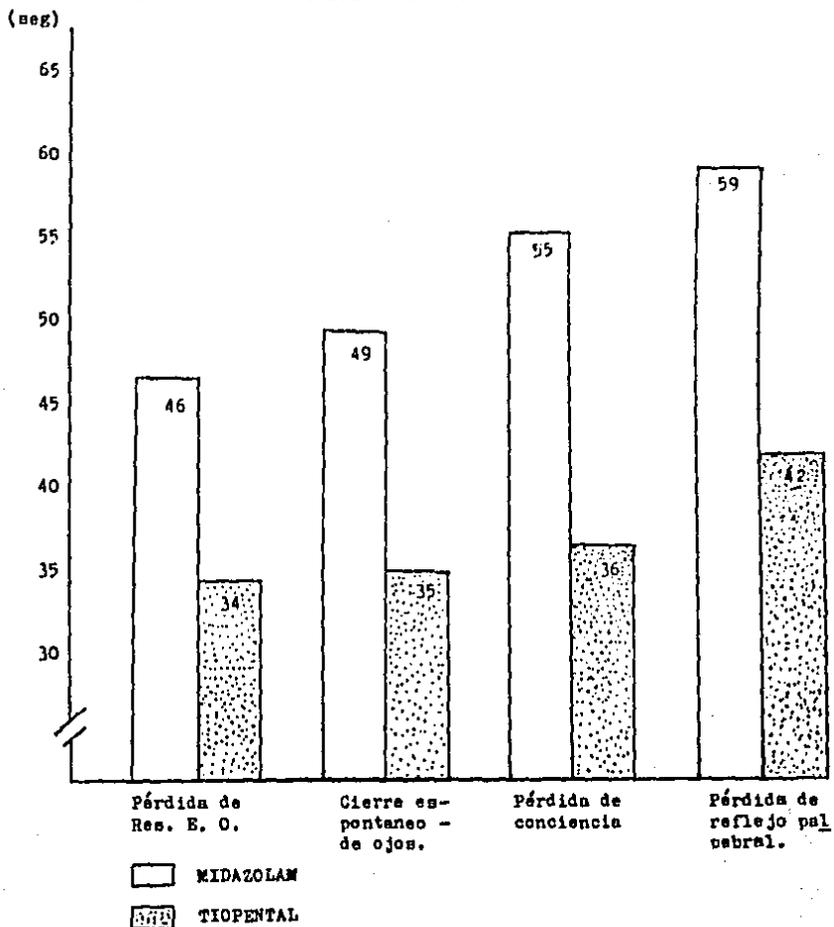
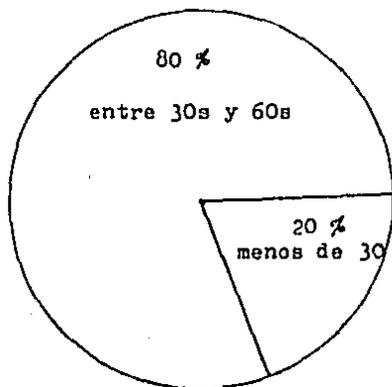
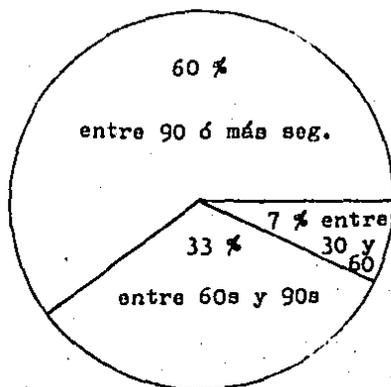


Figura 5 PRESENTACION DE APNEA

TIOPENTAL



MIDAZOLAM



s = segundos

DISCUSION

En nuestro estudio el promedio de inducción fue significativamente más breve con tiopental que la efectuada con midazolam, esto coincide con la obtenida por Reves y Colleague⁴ (1979) así como también Fragen, Gahl y Galdwell⁴ (1978). Con una dosis de inducción de midazolam de 0.2 mg/kg obtuvimos - un promedio de inducción de 59 segundos, Reves y colaboradores en 1979 usando la misma dosis obtienen un tiempo de inducción promedio de 73 segundos, sin embargo Fragen Gahl y - Galdwell en 1978 usando 0.15 mg/kg obtienen un valor de 175- segundos.

Lo anterior probablemente sea debido a que los pacientes seleccionados por nosotros presentaron la respuesta metabólica al trauma, en donde se presenta una actividad simpática mediada por la liberación de adrenalina y noradrenalina, - lo que da por resultado un flujo sanguíneo selectivo hacia - corazón y cerebro, de tal forma que se disminuye el tiempo - de circulación cerebro-mano, llegando más rápidamente el fármaco a su sitio de acción. Es probable que el paciente que a perdido sangre presente mayor disponibilidad del fármaco local podría contribuir a una inducción más rápida.¹⁴

La apnea ocurre frecuentemente en la inducción con tiopental (Fragen, Gahl y Galdwell, 1978)⁴, en el presente estudio también corroboramos esto, ya que el 100 % de los pacientes inducidos con tiopental presentó apnea antes de llegar a los 60 segundos y con el midazolam se presentó apnea en el -

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

40 % entre los 60 y 90 segundos después de su administración

Ningún paciente presentó arritmias ó cualquier otra alteración electrocardiográfica probablemente debido a que en su mayoría eran jóvenes y no tenían antecedentes de cardiopatía.

No se encontraron diferencias significativas en cuanto a la presión arterial sistólica, diastólica y media tanto ba sales como durante la inducción, esto fué observado en forma similar para la frecuencia cardíaca; en otros estudios realizados anteriormente como los de Fragen, Gahl, Galdwell, Jensen y colaboradores se reportan resultados semejantes.^{5,7,12}

CONCLUSIONES

Este estudio evalúa las características del midazolam - usado como inductor en 15 pacientes comparándose con el tiopental sódico. De acuerdo a los resultados obtenidos, se pueden realizar las siguientes conclusiones:

Que aún no se cuenta con el agente ideal para la inducción en este tipo de pacientes.

El midazolam no demostró ventajas sobre el tiopental en cuanto al tiempo de inducción y tuvo semejante comportamiento en lo referente al estado hemodinámico, ya que las modificaciones presentadas fueron muy semejantes en el grupo estudiado y el control.

El midazolam presentó ventajas sobre el tiopental en cuanto a la frecuencia respiratoria ya que esta se mantuvo presente hasta el momento de la administración del relajante muscular en un gran número de pacientes.

Si bien no es el fármaco ideal es una alternativa más para el manejo de este tipo de pacientes.

Es necesario la realización de estudios farmacodinámicos y farmacocinéticos con el midazolam en este tipo de pacientes, para tener una mejor explicación de su comportamiento durante la inducción.

RESUMEN

Se realizó una investigación prospectiva, longitudinal y comparativa de dos inductores de la anestesia, para evaluar su utilidad en el paciente politraumatizado. Se estudiaron 30 pacientes a quienes se les administró aleatoriamente 0.2 mg/kg de peso de midazolam ó 5 - 7 mg/kg de tiopental. - El tiempo de inducción (medido como tiempo transcurrido desde la administración del fármaco hasta la pérdida del reflejo palpebral) en el grupo con tiopental fue significativamente más corto que en el grupo midazolam. Además se observó que la aparición de la apnea fue más rápida y frecuente con tiopental. No se encontró diferencia significativa en la frecuencia cardíaca y la presión arterial en ambos grupos. Se concluye que es un agente adecuado para la inducción de la anestesia en este tipo de cirugía.

A N E X O

Tabla 1.- CLASIFICACION DE ACUERDO A EL ESTADO FISICO Y TRAUMA

<u>Sistema Respiratorio</u>	Categoría I	Categoría II	Categoría III
Dificultad Respiratoria	sin dificultad	dificultad moderada	dificultad severa
Gases Sanguíneos	normales	anormales $P_a O_2 \downarrow$ $P_a CO_2 \downarrow$	anormales $P_a O_2 \downarrow$ $P_a CO_2 \downarrow / \uparrow$
<u>Sistema Cardiovascular</u>			
Presión Sanguínea	sin cambio	disminuida	no medible
Presión Venosa Central	normal o	disminuida	marcadamente
Pulso	normal o	aumentado moderado	marcadamente aumentado
Circulación Periférica	Ligeramente disminuida	moderadamente disminuida	marcadamente disminuida
<u>Sistema Urinario</u>			
Gasto Urinario	normal	disminuido	ausente
<u>Sistema Nervioso C.</u>			
Perdida Sanguínea	10 %	= 30 %	50 %

Giesecke A.H. Anaesthesia for the Surgery of trauma; Philadelphia: F.A. Davis Company 1976, 42.

R E F E R E N C I A S

1. Aldrete J. A. Texto de Anestesiología Teórico-Práctica, -- México, Salvat Editores, Tomo I, 1986: 480-482.
2. Berggeren L. y Eriksson I. Midazolam for induction of anaesthesia in outpatients: A comparison with thiopentone, - Acta Anaesth scand 1981, 25, 492-496.
3. Brown C.R, Frank H, Canup C.A, y Pedley T.A. Clinical, -- electroencephalographic and pharmacokinetic studies of a water soluble benzodiazepine, midazolam maleate, Anesthesiology 1979, 50, 467-470.
4. Crawford M.E, Carl P, Andersen R.S. y Mikkelsen B.O. Comparison between midazolam and thiopentone-based balanced-anaesthesia for Day-Case surgery, Br. J. 1984, 56 165-169
5. Foster A, Gardaz J. P, P.M. Suter y Gemperle M. I.V. Midazolam as an induction agent for anaesthesia a study in volunteers, Br. J. Anaesth 1980, 52, 907-911.
6. Gemperle M, y Kapp W. Midazolam and anaesthesia, Br. J. -- Clinpharmac, 1983, 16, 1878-1908.
7. Jensen S, Scheu-Olesen A, y M.S. Huttel, Use of midazolam as an induction agent: comparison with thiopentone, Br. J. Anaesth 1982, 54, 605-607.
8. Jensen S, Huttel M.S. y Olesen A.S. Venous complications after I.V. administration of diazepam (Diazepam) and Dormicum (Midazolam), Br. J. Anaesth 1981, 53, 1083-1085.

9. Orkin F.K. y Cooperman L.H. Complicaciones en Anestesiología, Barcelona, Salvat Editores 1986. 15-23.
10. Prithvi Raj P, Montgomery S.J. y Bradley V.H. Agent and - techniques in: Giesecke A.H. Anaesthesia for the surgery- of trauma: Philadelphia: P.A. Davis Company 1976, 41-56.
11. Reves J.G, Corssen G. y Holcomb C. Comparison of two benzodiazepines for anaesthesia induction: Midazolam and Diazepam, Canad, Anaesth. Soc. J., 25, 3, 1978, 211-214.
12. Reves J.G, Fragen R.J, Vinik H.R. y col. Midazolam pharmacology and uses. Anaesth, 1985: 62, 310-324.
13. Reves J.G, Samuelsson P.N, y Lewis Sandra, Midazolam maintenance induction in patients with ischaemic heart disease: Haemodynamic observations, Canad, Anaesth. Soc. J. 1979, 26, 5, 402-409.
14. Thornton H.L. y Norton Perkins H.D. Anestesis de urgencia 2a ed. Barcelona: Salvat Editores, 1986, 201-214.