

1
24 11202



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
HOSPITAL REGIONAL IGNACIO ZARAGOZA
I. S. S. S. T. E.**

**MIDAZOLAM COMO ANESTESICO DE BASE A DOSIS
MINIMAS EN CIRUGIA DE CORTA ESTANCIA**

**TESIS DE POSTGRADO
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
E S P E C I A L I S T A E N :
MEDICO ANESTESIOLOGO
P R E S E N T A :
DRA. MARIA DE LA LUZ
ACOSTA RODRIGUEZ**

ASESOR: DR. CARLOS C. SOLIS PEREZ



ISSSTE México, D. F.

FALLA DE ORIGEN

1991



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.

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS SUPERIORES
CLINICA HOSPITAL - I.S.S.S.T.E. - "GRAL. IGNACIO ZARAGOZA"

MIDAZOLAM COMO ANESTESICO DE
BASE A DOSIS MINIMAS EN CIRU
GIA DE CORTA ESTANCIA.

T E S I S

PARA OBTENER EL TITULO DE ESPECIALISTA EN ANESTESIA

P R E S E N T A


DRA. MARIA DE LA LUZ ACOSTA RODRIGUEZ

DR. JOSE L. UGALDE NAVARRO
JEFE DE ANESTESIOLOGIA.
PROFESOR TITULAR DEL CURSO

DR. JAVIER CERVANTES
JEFE DE ENSEÑANZA DE ANESTESIA
COORDINADOR DEL CURSO.

DR. JOSE LUIS UGALDE NAVARRO
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ANESTESIOLOGIA
HOSPITAL REGIONAL "GRAL. IGNACIO ZARAGOZA" I.S.S.S.T.E.

DR. CARLOS C. SOLIS PEREZ
ASESOR DE TESIS ADSCRITO AL SERVICIO DE ANESTESIOLOGIA
HOSPITAL REGIONAL "GRAL. IGNACIO ZARAGOZA" I.S.S.S.T.E.

HOSPITAL REGIONAL IGNACIO ZARAGOZA
ABR 10 1997
JEFATURA DE ENSEÑANZA

DR. MIGUEL ALCALA VALDERRAMA
JEFE DE ENSEÑANZA
HOSPITAL REGIONAL "GRAL. IGNACIO ZARAGOZA" I.S.S.S.T.E.

Juan Barrera

DR. JUAN MANUEL BARRERA RAMIREZ

JEFE DE INVESTIGACION

HOSPITAL REGIONAL "GRAL. IGNACIO ZARAGOZA" I.S.S.S.T.B.

DR. FERNANDO SUAREZ SANCHEZ

JEFE DE INVESTIGACION NACIONAL



ISSTE

12 ABR. 1991

Subdirección General Médica

Jefatura de los Servicios de Enseñanza e Investigación

Departamento de Investigación

I N D I C E

INTRODUCCION	1
JUSTIFICACION	3
OBJETIVOS	4
MARCO HISTORICO	5
ANESTESIA EN EL PACIENTE AMBULATORIO	7
BENZODIACEPINAS	8
PROPIEDADES QUIMICAS DEL MIDAZOLAM	15
FARMACODINAMIA	18
FARMACOCINETICA	23
MATERIAL Y METODOS	33
PREPARACION DEL PACIENTE	35
RESULTADOS	37
DISCUSION	41
CONCLUSIONES	43
BIBLIOGRAFIA	44

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

Les benzodicepinas son medicamentos comunmente usados en la práctica diaria, principalmente como promedica---ción, sedación y como hipnótico de base en técnicas intrave---nosas, acompañadas de un narcótico para producir anestesia---sobre procedimientos quirúrgicos mayores habiendo demostra---do que brindan una adecuada estabilidad cardiovascular.

Es importante el avance que se ha logrado en los ú---ltimos años, acerca de la identificación de los mecanismos y sitios de acción por medio de receptores específicos de la---mayoría de las drogas de uso diario en la práctica anestési---ca como los barbitúricos, relajantes musculares, narcóticos hipnóticos y más recientemente la identificación de los si---tios de acción, receptores específicos y mecanismos que mo---dulan la acción de las benzodicepinas, así como su intere---lación farmacológica con otros medicamentos.

El midazolam es una nueva benzodicepina que ofrece ciertas ventajas sobre otras drogas de esta clase principal---mente su solubilidad en agua con mínimo dolor en el sitio ---de la inyección, baja incidencia de irritación venosa, vida media corta, sin metabolitos clínicamente activos, adecuada profundidad anestésica y buena estabilidad cardiovascular.

La búsqueda de técnicas anestésicas que produzcan - un mínimo de contaminación del ambiente del quirófano a hecho que se ponga un especial interes en la anestesia intravenosa, lo cual fué motivo para realizar este trabajo de investigación del Midazolam en Dosis Fraccionados Mínimos de corta duración.

Es una benzodiazepina que puede ser utilizada en -- cualquier tipo de paciente programado para cirugía, donde - se requiere una técnica anestésica general.

El tiempo medio de recuperación de la sedación post operatoria con dicha técnica, es en promedio de 2 - 2.2 horas, por lo que resulta apropiada para el paciente de cirugía de corta estancia, por sus mínimos efectos colaterales. El paciente puede ser egresado a su domicilio con seguridad en un tiempo razonable de 4 - 5 horas.

Se logra así, una disminución de costo hora-cama--- hospital, por la brevedad de tiempo que se encuentra el paciente, dentro de la unidad hospitalaria.

J U S T I F I C A C I O N

Ante la introducción en nuestro País de un Benzodiazepínico, MIDAZOLAM, con el cual se tiene nula experiencia en ésta Unidad Hospitalaria, se hizo necesario, el iniciar un estudio, teniendo como:

OBJETIVOS

1.- Conocer el efecto del MIDAZOLAM, evaluando su comportamiento hipnótico, sedativo y amnésico, en el paciente sometido a cirugía de corta estancia; constatar su Vida Media y Mínimos Efectos Secundarios.

2.- Valorar la sinergia medicamentosa entre una benzodiazepina de Vida Media Corta como el Midazolam más-narcótico de base, administrados ambos I.V.

3.- Dar a conocer la experiencia obtenida en la Unidad Hospitalaria con el uso del MIDAZOLAM.

MARCO HISTORICO

- 1850.- Lorenzo Bruno, sugirió el empleo de morfina para calmar al paciente antes de anestesiarlo. Claudio Bernard, puso en práctica esta idea. Breecher refutó dicho método y sostuvo que los narcóticos no disminuían el metabolismo basal. (1)
- 1900.- Los barbitúricos fueron los principales agentes ansiolíticos. A fines de la década de 1950, se descubre el CLORO DIAZEPOXIDO, desarrollada por el grupo de Sternbach en los laboratorios Roche. (1)
- 1956.- Shultz, determina los temores que el paciente presenta antes de la cirugía. (2)
- 1957.- El Clorodiazepóxido, fue sintetizado en 1957 por Sternbach, marcando una época que ha dado origen a un gran número de compuestos empleados en la clínica.
- 1961.- Randall y Cois. Aportan los primeros estudios farmacológicos y clínicos con el Diazepam. (4)
- 1964.- Du Gailar y Cois. describen su empleo en el preoperatorio. (4)
- 1971.- Vega, publica su primer trabajo sobre el Flunitrazepam.
- 1973.- Sternbach, estudia y hace una relación de estructura y actividad de las benzodiazepinas.

- 1976.- Freyzer y Welser sintetizan el Midazolam, conocido inicialmente como Ro 21 3981. Frøgen, Gahl y Galde--well comunicaron sus primeras experiencias clínicas con el Midazolam, y Reeves, Corseen y Holcomb, las confirman.
- 1977.- Se realiza la identificación de los receptores benzodiazepínicos por Braestrup y Squieres.
- 1981.- Greenblat estudió la concentración plasmática del Midazolam, después de un bolo I.V. por medio de cromatografía plasmática.
- 1982.- Melvin en San Francisco comprueba las ventajas del Midazolam sobre otras benzodiazepinas y además descubre que el Midazolam, puede disminuir el MAC del halotano. Vinick y colaboradores realizan un estudio del Midazolam, en la medicación preanestésica.

ANESTESIA EN EL PACIENTE AMBULATORIO.

Durante los últimos 20 años se ha producido un cambio en el modelo de consultas y traslados a subespecialidades quirúrgicas, aumentando el número de este tipo de procedimientos que se desvían hacia los centros ambulatorios. Aunque las intervenciones ginecológicas todavía son los procedimientos ambulatorios realizados con mayor frecuencia. Ha aumentado el número de intervenciones plásticas, urológicas y de cirugía general afectadas de forma ambulatoria.

FACTORES QUE FAVORECEN LA CIRUGIA AMBULATORIA.

Varios factores favorecen la cirugía ambulatoria en contraposición con el método de mantener al paciente internado en el hospital. En primer lugar, los costos hospitalarios se reducen entre un 40 y un 80%. En segundo lugar este método supone una menor interrupción de la vida personal de los pacientes (Por ejemplo una separación más breve de la familia el hogar y el trabajo). Por último, puede disminuir de forma significativa el riesgo de infecciones intrahospitalarias.

PRINCIPALES CONSIDERACIONES PARA ELEGIR UNA TECNICA ANESTESICA PARA LA CIRUGIA PRACTICADA DE FORMA AMBULATORIA.

Dado que son importantes tanto la calidad como la eficacia, la anestesia ideal para pacientes ambulatorios debería tener un inicio de acción rápida y suave, proporcionar amnesia y analgesia intraoperatorias, buenas condiciones quirúrgicas y un período de recuperación breve y sin efectos secundarios. Aunque la mayoría de las intervenciones ambulatorias se efectúan bajo anestesia general.

BENZODIACEPINAS.

Las Benzodiazepinas constituyen un grupo versátil de fármacos que se usan extensamente en la práctica anestésica. Su versatilidad se basa en la diversidad de compuestos entre los que el anestesiólogo puede seleccionar para un uso determinado. Entre las numerosas benzodiazepinas hay cambios mínimos en la estructura química que determinan diferencias en sus propiedades.

La biotransformación de las benzodiazepinas reviste especial importancia por varias razones:

- Es un proceso que se lleva a cabo en hígado y la depuración hepática intrínseca constituye un paso limitante en la depuración total de la mayor parte de éstos compuestos
- La transformación de los llamados "protofármacos" determina su actividad farmacológica, es decir, el compuesto original inactivo se convierte en un metabolito activo.
- La biotransformación de algunos fármacos originales activos en metabolitos también activos contribuyen en forma importante a sus efectos netos.

Hay dos vías diferentes para la biotransformación de las benzodiazepinas:

- Reacciones de oxidación - reducción ó de fase I
- De conjugación ó de fase II.

Tabla I. Muestra las vías del metabolismo de las benzodiazepinas.

OXIDACION - REDUCCION	CONJUGACION
BROMACEPAM	LORACEPAM
GLOBAZAM	LORMETACEPAM
CLONACEPAM	OXACEPAM
CLORACEPATO	TEMACEPAM
CLORODIACEPOXIDO	
DIAZEPAM	
FLUNITRACEPAM	
FLURACEPAM	
MEDACEPAM	
MIDAZOLAM	
NITRACEPAM	
PRACEPAM	

La conducta farmacocinética de las benzodiazepinas difiere en relación a la proporción de su aparición en la circulación sistémica, de su distribución en el cuerpo y de la velocidad de su metabolismo.

Las benzodiazepinas son clasificadas dentro de cuatro clases diferentes en relación a la vida media del compuesto -- original y de los metabolitos activos: larga, intermedia, -- corta y ultracorta.

Tabla II. Muestra la clasificación de las benzodiazepinas y sus metabolitos en relación a su vida media de -- eliminación.

LARGA

Desalkilflurazepam	40 - 103 h
Desmetildiazepam	48 - 57 h
Diazepam	20 - 60 h
Lobazam	20 - 40 h
Cloradiacepóxido	5 - 30 h

INTERMEDIA

Flunitrazepam	15 - 35 h
Nitrazepam	20 - 40 h
Lorazepam	10 - 20 h
Temazepam	10 - 20 h
Estazolam	10 - 30 h

CORTA

Oxazepam	5 - 15 h
Clotiazepam	5 - 15 h

ULTRACORTA

Brotizolam	2 - 7 h
Triazolam	1.2 - 2.7 h
Midazolam	1.5 - 2.5 h
Hidroxietylflurazepam	0.8 - 1.1 h

La disminución de los niveles en sangre y en los sitios de acción esta basado en dos procedimientos mayores: la distribución en los tejidos y la eliminación por biotransformación de las drogas activas. Esta clase de componentes por su alta eliminación lipofílica exhibe un volumen de distribución importante.

El aclaramiento total del plasma es un importante parámetro farmacocinético y representa el volumen de plasma libre de droga por unidad de tiempo. Sólo una fracción relativamente insignificante de la dosis administrada de benzodiazepina es excretada sin cambio en la orina mientras que la mayor proporción es convertida en el hígado a derivados metabólicos, unos inactivos como los glucoronidos ó a componentes activos.

Tabla III. Muestra el volumen de distribución de algunas benzodiazepinas después de su administración intravenosa.

VD^a (l/Kg)	
DESALKILFLURAZEPAM	0.41
DESMETILDIAZEPAM	0.45
MIDAZOLAM	0.68
DIAZEPAM	1
AMINOFLUNITRAZEPAM	1.26
HIDROXISTILFLURAZEPAM	1.4
DESMETILFLUNITRAZEPAM	2
FLUNITRAZEPAM	3.7

La biotransformación de las benzodiazepinas muestra diferencia por: La influencia farmacocinética de otros fármacos, tales como: antipirina, fenitoina, cimetidina y disulfiram.

Enfermedad hepática que también modifica la farmacocinética del diazepam, desmetildiazepam, oxacepam, Klotz demostró que los pacientes con cirrosis alcohólica y hepatitis viral muestran aumento significativo en la vida media de eliminación y volumen de distribución, con disminución de la depuración plasmática y de la unión a proteínas.

La relación entre concentraciones plasmáticas de las benzodiazepinas y su actividad biológica es controversial. La latencia e intensidad inicial de los efectos neurofarmacológicos tienden a aproximarse a la velocidad de elevación y a la concentración máxima de los fármacos en el plasma.

La farmacodinamia de las benzodiazepinas pueden modificarse por diversos factores como: Administración aguda contra crónica, dosis, velocidad de inyección intravenosa, unión a proteínas y edad. Si la administración diaria da lugar a acumulación una dosis adicional produce mayores niveles y mayores efectos que la misma cantidad del fármaco administrado por primera vez. A dosis mayor la latencia es más breve y la intensidad y duración de los efectos serán mayores. En relación a su unión a proteínas sólo el fármaco libre cruza la barrera hematoencefálica, una menor concentración de proteínas permite una mayor proporción del fármaco libre con posibilidad de entrar al cerebro, reduciendo el tiempo de inducción.

Muestra de los usos principales de algunas benzodiazepinas de interés para los anestesiólogos.

	INDUCTOR	MEDICACION	HIPNOTICO	ANSIO-	ANTICON-
	PREANEST.	NOCTURNO.	LITICO	VULS.	
BROMACEPAM			/		
CLOBAZAM					/
CLONACEPAM					/
CRORACEPATO			/		
CLORODIACEPOXIDO	/	/	/		
DIACEPAM	/	/	/	/	/
FLUNITRACEPAM	/	/	/	/	
FLURACEPAM			/		
LORACEPAM		/	/	/	
LORMETACEPAM			/		
MEDACEPAM				/	
MIDAZOLAM	/	/			
NITRACEPAM			/	/	/
OXACEPAM		/	/	/	
PRACEPAM				/	
TEACETAK			/	/	
TRIAZOLAM			/	/	

Hasta abril de 1986, el Diazepam fué la benzodiacepina de uso más frecuente, aunque posee las propiedades benéficas de las benzodiacepinas: sedación, hipnosis, amnesia anterograda, relajación muscular y efecto anticonvulsionante, causa dolor en el sitio de inyección, es mal absorbido por vía intramuscular y tiene una larga vida media de eliminación, debido a su metabolito activo N-desmetildiazepam, otra benzodiacepina menos usada comunmente es el lorazepam con las desventajas de inicio lento y periodo largo de amnesia anterograda.

De ahí que la industria farmacéutica dirige sus investigaciones al descubrimiento de una benzodiacepina de corta duración, especialmente una hidrosoluble y no irritante por vía parenteral; dos benzodiacepinas surgen del esfuerzo de tal investigación: Triazolam (Halción) y Midazolam (Versed), el primero -- puede ser usado para sedación nocturna, premedicación oral y el segundo es útil parenteralmente para premedicación intramuscular, sedación intravenosa e inducción y mantenimiento de la anestesia general.

PROPIEDADES QUIMICAS DEL MIDAZOLAM

Midazolam (peso molecular WT = 362), tiene un imidazol fusionado que es diferente de las benzodiazepinas clásicas, el imidazol alrededor cuenta para la base, estabilidad en solución acuosa y rápido metabolismo. El Pk de éste imidazol es de 6.15, el cual permite preparación de sales, que son solubles en agua. La preparación parenteral de Midazolam, usado en la práctica clínica, es amortiguado a un PH ácido de 3.5. Estudios clínicos con Midazolam han sido ejecutados con la droga preparada con Hidrocloride o como Sal-Maleato. Las implicaciones clínicas de estas diferentes formulaciones, no son establecidas del todo, por ello no es probable su importancia. El Midazolam es soluble en agua, de modo que permite la formulación al excluir sustitutos lipofílicos como Propilen Glicol. El Midazolam, produce mínima irritación local después de inyección IV ó IM, o inclusive en la premedicación por las vías oral, nasal, sublingual y rectal. El Midazolam llega a tener alta liposolubilidad y es una de las benzodiazepinas más solubles en lípidos, siendo compatible con solución salina normal, solución Ringer y puede ser mezclado en una jeringa con sales ácidas de otras drogas (ej. morfina, escopolamina y atropina). La rápida y alta liposolubilidad, tiene un buen número de consecuencias clínicas; incluyendo rápida absorción en el tracto gastrointestinal, y rápida entrada en el tejido cerebral, después de administración IV. Algunos estudios sugieren que la apertura del anillo benzodiazepínico, puede presentarse cuando el Midazolam está en solución ácida. Sin embargo, éste cam-

bio fisicoquímico de menor importancia, hace que con el anillo abierto ocurra una menor extensión y sea reversible. El grupo metilo, en posición 1 al ser fusionado por el anillo del Midazolam, es responsable de su corta duración de acción, necesitando de éste grupo para su rápida oxidación -- por las enzimas del hígado. (Fig. 1). (1)

Similar a la mayoría de las benzodiazepinas, El Midazolam esta ligado extensamente a las proteínas del plasma en sujetos humanos sanos. El grado de enlazamiento es de 96 a 97% y es independiente de la dosis y la concentración -- plasmática. Debido a este extenso enlazamiento, las propiedades farmacocinéticas en vivo de Midazolam, deben de tomarse dentro de lo estimado y correcto por la extensión de ligadura plasmática.

ESTRUCTURA QUIMICA

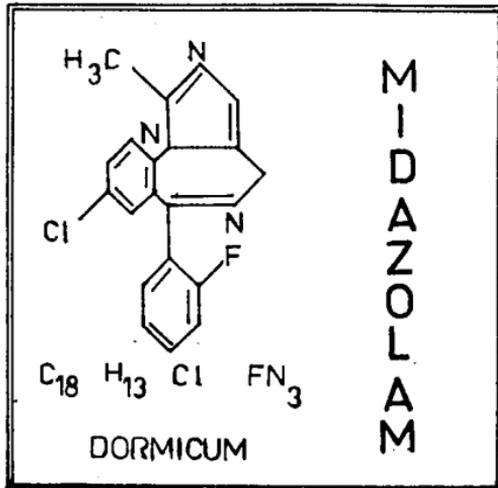


Fig.1

FARMACODINAMIA

El Midazolam es ansiolítico, hipnótico, anticonvulsivante, relajante muscular y además posee los efectos de amnesia anterógrada específica y característica de todas las benzodiazepinas. La potencia relativa del Midazolam con otras benzodiazepinas, depende sobre la especie en particular de efectos examinados. En humanos es aproximadamente 1.5 a 2 veces más potente que el Diazepam (cuadro 1). El mecanismo molecular fundamental permanece todavía no muy claro. Algunos de los mecanismos de acción y sitios donde actúan las benzodiazepinas son desconocidos. El Midazolam tiene un efecto ansiolítico. En ratas, ardillas y monos, disminuye la conducta corregida (en laboratorio de medición de ansiedad) menos que el Diazepam, aparentemente debido a que tiene un mayor componente hipnótico. El cuerpo mamilar parece ser el sitio de actividad contra la ansiedad; aumenta la respuesta corregida, dando un cambio en la respuesta inmune. Presumiblemente el Midazolam puede también ejercer su efecto ansiolítico, al igual que otras benzodiazepinas, por incremento de la glicina (neurotransmisor inhibitorio). La afinidad de las benzodiazepinas por el receptor glicina, en el tallo cerebral condicional, parte de su potencia ansiolítica.

En cuanto a su efecto hipnótico, probablemente está relacionado con la acumulación del neurotransmisor GABA y - receptores benzodiazepínicos específicos, los cuales fueron

descubiertos en 1977, y son encontrados en densidades máximas en la corteza cerebral, y siguiendo un orden descendente en hipotálamo, cerebelo, cerebro medio, hipotálamo estrado, médula oblonga y cordón espinal. (Fig. 2). El sitio de fijación de las benzodiazepinas en el cerebro humano y de rata, es por estereo-especificidad y distribución regional. Estos sitios de fijación, se presentan principalmente en el SNC. Sin embargo, la fijación reversible, se encuentra en sitios específicos de la membrana. El Midazolam tiene una muy alta afinidad por el receptor benzodiazepínico, siendo esta de aproximadamente 2 tiempos o veces más que la del Diazepam.

La más lejana hipótesis sobre el efecto hipnótico de las benzodiazepinas aceptada, es de que las benzodiazepinas son estructuras separadas, mientras que los receptores GABA, son estructuras unidas a un ionóforo (cloro) común a un conducto. La ocupación de ambos receptores, producen una hiperpolarización de la membrana e inhibición neuronal. Midazolam interactúa con receptores de GABA, causando acumulación de éste, consecuentemente se efectúa una interacción benzodiazepina-GABA en la sinapsis neuronal.

Los efectos anticonvulsivantes del Midazolam, son demostrados en ratones por electrochoques y antipentazole (Pentylentetrazole), pruebas que se imposibilitan con el mecanismo de la actividad del Midazolam, por medio de la acción mejorada de GABA, sobre circuitos motores del cerebro.

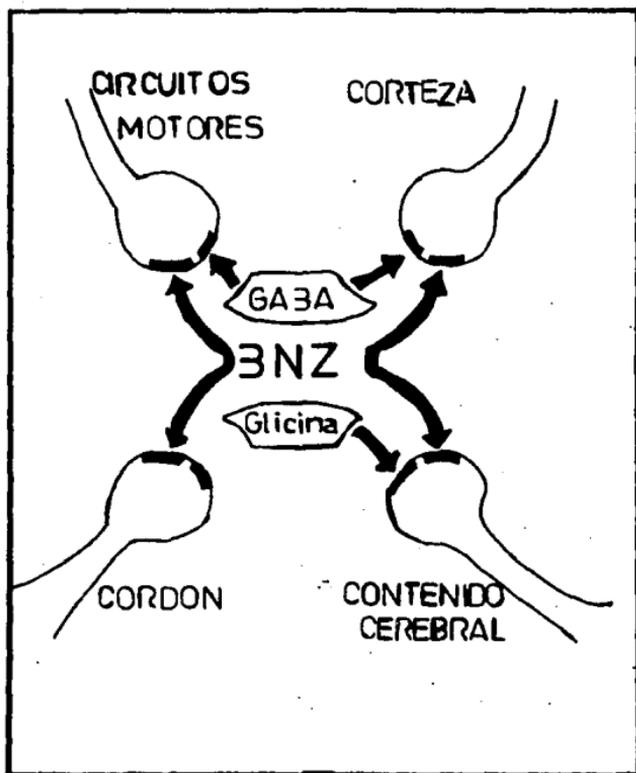


Fig. 2

Inyectado I.M. en ratones, reduce la incidencia de convulsiones y muerte por una dosis excesiva de anestésico local, mostrándose mayor efectividad que otras benzodiazepinas (Diazepam, Lorazepam). (2) Aún no se cuentan con estudios sobre la acción anticonvulsiva del Midazolam en humanos, pero los antecedentes animales sugieren gran potencia de este fármaco -- para estos usos. El Midazolam empeora el funcionamiento motor en animales de experimentación y probablemente manifiesta un efecto relajante muscular semejante al de otras benzodiazepinas. Estos efectos son intervenidos completamente por receptores Glicina en el cordón espinal. Sin embargo, el Midazolam no cambia o modifica las dosis de Succinilcolina, -- pancuronio, vecuronio o atracurio necesarias durante el acto anestésico, para la ejecución y mantenimiento de una buena y adecuada relajación muscular. (1-2)

Semejante a otras benzodiazepinas produce amnesia anterógrada. La incidencia y duración aparente de esta está condicionada a la dosis y relacionada directamente. El sitio y mecanismo de acción, no son conocidos aún. El grado de somnolencia producido por el midazolam, parece durar más que la amnesia. El efecto anestésico de una dosis de midazolam IV de 5 mg. dura aproximadamente de 20 a 32 minutos y la administración I.M., puede prolongar aún más el efecto anestésico. Este efecto, es más intenso que el del Diazepam y Lorazepam, pero de menor duración. La amnesia prolongada puede ser un -- problema en el paciente externo, ya que interfiere con la habilidad para realizar o recibir cualquier tipo de órdenes o

acciones. Sin embargo, para este tipo de pacientes la amnesia producida por el midazolam, es todavía más corta que -- con Pentotal Sodica.

El midazolam, dado en inyección intratecal o peridural, puede producir efectos nociceptivos antagónicos, al parecer mediado por el GABA, al cual se le han achacado propiedades analgésicas, y tal vez sea este el mecanismo por el cual el midazolam disminuye el MAC de los anestésicos inhalados del tipo fluorados en humanos.

FARMACOGINETICA

Metabolismo: El midazolam se elimina rápidamente del cuerpo por metabolización (Hidroxilación y formación subsiguiente de glucurónidos). (Fig. 3). El principal metabolito en el plasma es el 1-hidroximetilmidazolam (alfa-hidroximidazolam) aparece en la orina al cabo de 24 horas en forma de glucurónido en un 60-80% de la dosis administrada.

Los dos metabolitos restantes, se forman en medida mucho menor.

La figura 4 muestra la eliminación cumuletiva de los metabolitos del midazolam en forma de glucurónidos en la orina.

Los estudios farmacocinéticos del Midazolam en niños, han demostrado estar relacionados con las dosis administradas; esto no se ha observado con otras benzodiazepinas. Esta dependencia de la dosis puede deberse a los cambios en la fracción libre de la droga en el plasma, si las proteínas capaces de unirse al Midazolam se saturan; esto aumenta la fracción libre de la misma en el plasma, aumentándose por lo tanto el metabolismo y por lo que su eliminación en niños, es más rápida que en el adulto. A dosis de 0.3 mg/Kg IV como inductor anestésico, se encontró que el aclaramiento es de 8.67 ± 2.50 ml/min/Kg, con una distribución (vida media) de 5.39 ± 3.16 minutos. La fase de eliminación (vida media) de 1.42 ± 10.9 horas. Volumen de distribución o fase alfa de 0.20 ± 0.11 l/Kg. Volumen de distribución o fase beta de 1.46 ± 0.43 l/Kg. (5).

MIDAZOLAM Y METABOLITOS

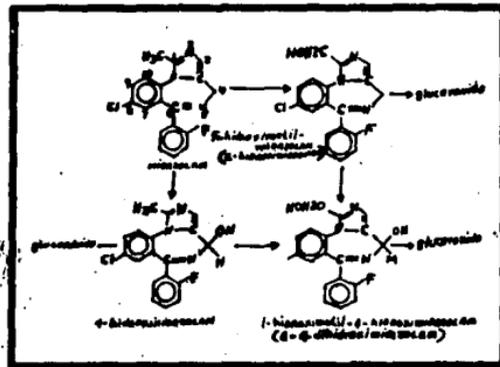


Fig. 3

A nivel hepático el Midazolam como ya habíamos comentado, es convertido en 1-hidroximetil y 4-hidroximetil; estos metabolitos tienen su concentración máxima a los 5 a 10 minutos después de haberse administrado el fármaco. Son activos pero tienen una vida media corta. La incidencia de tromboflebitis ha sido reportada en un 9%. La tensión arterial disminuye 10 mm de Hg. y la frecuencia cardíaca se mantiene dentro de límites normales. La respuesta ventilatoria al CO_2 está relacionada con la dosis administrada, a dosis altas disminuye la respiración, causando reducción en la relación ventilación-perfusión y presión de CO_2 , inducida por el músculo respiratorio. Se concluye que tiene efecto depresor central que puede acentuarse con la administración de analgésicos potentes. No disminuye los niveles de cortisol. Puede provocar apnea equivalente a 3 - 4 respiraciones, sin embargo, la respiración regular retorna al perderse la conciencia. (6) (7) Inhibe la secreción espontánea de ácido gástrico, principalmente en las úlceras de estrés, tiene acción anticolinérgica, antihistamínica -- H-1, y antiserotoninérgica, aumenta las catecolaminas inducidas por el estrés.

Como medicación preanestésica, la administración IM cuando se compara con la oral, ha demostrado que usándose esta última vía, la dosis se incrementa a 0.5 mg/Kg de peso comparándose con 0.1 a 0.2 mg/Kg de peso IM; probablemente, debido a que con esta vía oral, disminuye la biodisponibilidad de la droga, como efecto del primer paso metabólico. -- (8) Cuando se utiliza por vía rectal a dosis de 0.3 mg/Kg, -

la absorción es adecuada, el nivel plasmático máximo se alcanza entre 9 a 29 minutos. Después de 30 minutos de haberse administrado, los niveles plasmáticos son menores que a los 10 minutos, pero aún persisten condiciones adecuadas para la inducción, debido tal vez a la aparición del metabolito alfa-hidroximidazolam, menos activo que la sustancia base. La vida media de eliminación es similar a la reportada en adultos (2-5 horas) cuando su administración es oral o - IV. La rápida eliminación se explica por la degradación veloz de las enzimas hepáticas después de haberse administrado rectalmente. En los pacientes con alteraciones hepáticas graves, debe administrarse con suma precaución.

Concentración Plasmática

Administración Intravenosa: Inyectando rápidamente por vía IV midazolam, la concentración plasmática se reduce al 10-20% del valor inicial en el plazo de un cuarto de hora. Al cabo de 2 horas, hay un 5% aproximadamente de la concentración plasmática inicial (Fig. 5).

Con una representación semilogarítmica se obtiene una curva (Fig. 6). Esta discurre trifásicamente durante las dos primeras fases teta y alfa (vida media, cuatro y treinta minutos respectivamente), el descenso de la concentración viene determinado por rápidos procesos de distribución (fases de distribución). En la fase terminal beta (constante de semieliminación $t_{1/2} = 1.5-2.5$ horas) intervienen únicamente procesos de metabolización. En la primera fase de distribución (fase teta) el midazolam pasa a -

base a espacios de fácil acceso y al cabo de un cuarto de hora aproximadamente, esta fase ha concluido. En la fase de distribución siguiente (fase alfa) se alcanza un equilibrio de la concentración con el resto del cuerpo y dicha fase finaliza al principio de la tercera hora.

La tasa de extracción por el hígado asciende a 30-60% y la depuración plasmática total oscila entre 300 y 400 ml/min.

Además del midazolam, el metabolito alfa-hidroxiimidazolam. En la figura se exponen las curvas de las concentraciones de ambos. Cabe apreciar que las concentraciones del metabolito son 5 veces más bajas que las del midazolam.

La constante de semieliminación $t_{1/2}$ del alfa-hidroxiimidazolam, es de una hora aproximadamente.

Administración Intramuscular: El midazolam por vía IM, muestra una curva de concentración plasmática representada en la figura 9, la cual se compara con la obtenida tras inyectar por vía IV, la misma dosis.

Como puede verse, las concentraciones plasmáticas al cabo de una hora y media de haber inyectado el preparado por vía IM, son prácticamente idénticas a las obtenidas tras la administración IV. La absorción, a partir del tejido muscular, es rápida y completa. La constante de semiabsorción se eleva a unos 10 minutos; significa esto, que al cabo de 20 minutos se han absorbido las tres cuartas partes

CONCENTRACION PLASMATICA

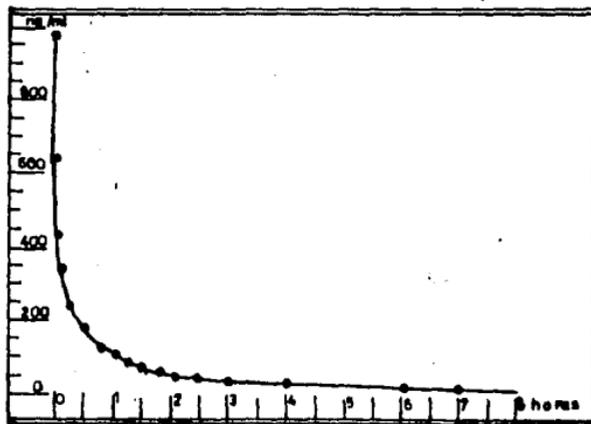


Fig. 5

ELIMINACION DE METABOLITOS EN ORINA

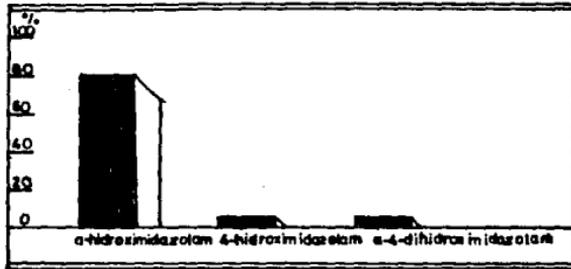


Fig. 4

de la dosis. En el plasma se alcanzan concentraciones máximas (C-max.) pasados unos 20 minutos. La biodisponibilidad es del 90% aproximadamente. Los valores de la depuración -- plasmática tras inyecciones IM, casi no difieren de los obtenidos después de administrar el medicamento por vía IV.

El midazolam, además ha demostrado tener excelente tolerancia y absorción a través de mucosas, por lo que lo hace un magnífico agente en la medicación preanestésica en niños, para no tener que someterlos al "trauma" que siempre le ocasionan las agujas. Se puede administrar por vía nasal, oral, rectal y sublingual con excelentes resultados y magnífica aceptación por parte del paciente pediátrico.

CURVA SEMILOGARITMICA DE CONCENTRACION EN PLASMA

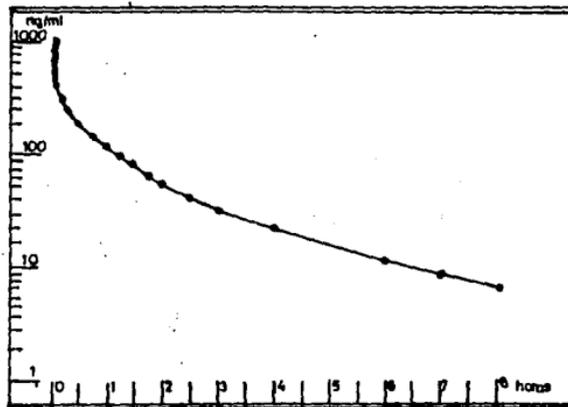


Fig. 6

CONCENTRACION MEDIA

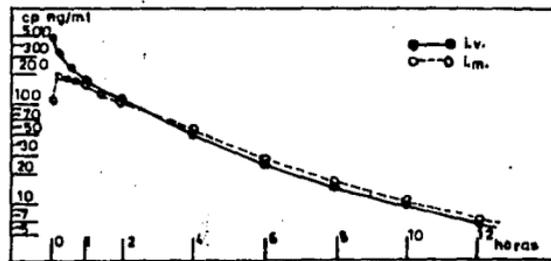


Fig. 9

MATERIAL Y METODO

1.- Diseño.

Se realizó un estudio de farmacología clínica fase IV, descriptivo y prospectivo.

Universo De Estudio.

Pacientes que fueron sometidos a cirugía ambulatoria, en el Hospital Regional "Gral. Ignacio Zaragoza" I.S. S.S.T.E.

Tamaño De La Muestra.

15 Pacientes.

Criterios De Selección.

De inclusión: Pacientes mayores de 15 años y menores de 43, con un riesgo ASA I-II, sometidos a cirugía (oncológica (9) y plástica (6) (Tabla 1) etc.) con anestesia general. Y que cumplan con todos los requisitos, para considerarse cirugía de corta estancia.

De exclusión: pacientes con reacciones de hipersensibilidad o administración crónica de benzodiazepinas y/o narcóticos o embarazadas.

De eliminación: Uso de otros inductores anestésicos, cambios secundarios a la medicación preanestésica o cardiovasculares.

Variables.

Dependientes: dosis, tiempo de dosis fraccionados.

Independientes: tipo, magnitud y duración de la cirugía, experiencia del cirujano, presencia o no de patología agregada; con el fin de reducir otras variables como experiencias del anestesiólogo, subjetividad de los registros, etc., todas las dosis fraccionadas serán administradas y valoradas por el mismo anestesiólogo que realiza la investigación.

	No. PACIENTES	PORCENTAJE
ONCOLOGIA		
Fibroadenoma mamario	8	53.33%
Mastectomía simple	1	6.66%
C. PLASTICA		
Reses. quiste sinovial	2	13.33%
Plastia punta nasal	2	13.33%
Rinoseptoplastia	1	6.66%
Tarsorrafia párpado	1	6.66%
TOTAL	15	99.97%

PREPARACION DEL PACIENTE

1.- Al llegar el paciente al quirófano, se canalizó una vena con solución glucosada al 5% de 500 ml.

2.- Se premedicó 15 minutos antes de la cirugía con:
Fentanyl 1-2 mcg/Kg.
Atropina 10 mcg/Kg. IV.

3.- Se tomaron signos vitales (FC, TA y FR) antes de la inducción de la anestesia.

4.- Se monitorizó al paciente con el estetoscopio precordial y mango inflexible con estetoscopio en brazo.

5.- Inducción:

Fentanyl 7 mcg/Kg en bolo IV = 490 mcg - 1 Amp.

Midazolam Rango de 200 - 500 mcg/Kg.

Succinilcolina 1 mg/Kg. IV.

6.- La intubación endotraqueal se llevó a cabo a los 90 segundos de haber administrado la inducción, anotando la respuesta del paciente a la intubación; se tomaron signos vitales.

7.- Mantenimiento:

Midazolam dosis fraccionada en un rango de 150 mcg/Kg/C/15-min. y posteriormente la mitad de la dosis, según requerimiento.

Fentanyl a 5 mcg/Kg. cada 15-20 minutos.

8.- Los signos vitales se tomaron cada 10 minutos durante el transanestésico.

9.- Durante toda la cirugía se valoraron:

Signos vitales.

cambios pupilares.

Cambios en la piel (húmeda, seca, etc.).

Movimiento del paciente.

Calidad de la Técnica, en relación al Plano y Etapa Anestésica.

10.- En caso de ser necesario se revirtió narcótico y relajante muscular con naloxona a 3 mcg/Kg.

11.- Antes de la extubación, se valoró el estado del paciente

- Responde a estímulos verbales (1)
- Responde a estímulos dolorosos (2)
- No hay respuesta (3)

TABLA 3: VALORACION DE LA SEDACION

Despierto	0
Somnoliento	1
Dormido que responde	2
Dormido, no responde	3

RESULTADOS

El 100% de los pacientes, presentaron abolición del automatismo respiratorio con las dosis adecuadas de midazolam en la inducción, y antes de la intubación se ventilaron con mascarilla.

Los cambios de la tensión arterial, frecuencia respiratoria y cardiaca se muestran en la grafica 1.

La dosis promedio de midazolam para la inducción -- fue de 13 mgs o sea 216 mcg/Kg de peso.

El fentanyl utilizado fue en dosis promedio de 9.16 mcg/Kg de peso para un promedio de tiempo anestésico de 50 minutos. El rango entre la dosis menor y mayor es amplio y se encuentra de 4.41 mcg/kg a 15 mcg/Kg, correspondiendo -- las dosis más bajas a la cirugía de resección de quiste sinovial y a la mastectomía simple. Excluyendo a estos 3 pacientes, la dosis promedio fue de 9.87 mcg/Kg de peso.

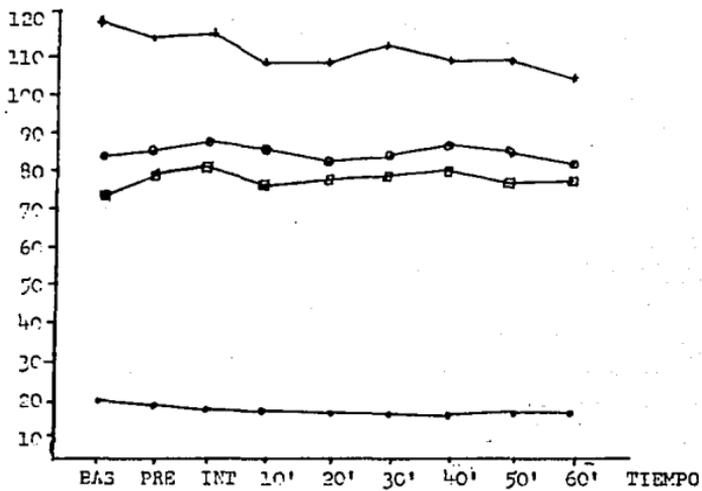
La naloxona, se utilizó en promedio de 263 mcg como dosis total, para conseguir una adecuada ventilación del paciente.

Los signos vitales transoperatorios fueron en promedio los siguientes: La tensión arterial sistólica fue de -- 110 mmHg y la diastólica de 78 mmHg, la frecuencia cardiaca de 78.3 latidos por minuto, y la frecuencia respiratoria de 17 por minuto. (Gráfica 1).

El 93.33 % de los pacientes obtuvieron una calificación de Alárete de 9 al salir de la sala de quirófano. El 100 %.

GRAFICA 1 Variaciones de los signos vitales: Tensión arterial, frecuencia cardiaca, frecuencia respiratoria preoperatoria y transoperatoria. BAS=basal, PRE= después de la premedicación, INT = postintubación. La tensión arterial en mmhg, la frecuencia cardiaca en latidos por minutos y la frecuencia respiratoria por minuto.

GRAFICA 1



- ◆ —◆ T.A. SISTOLICA
- —□ T.A. DIASTOLICA
- —○ F. CARDIACA
- F. RESPIRATORIA

TABLA 2 INDICE DE ALDRETE

Actividad	Mueve 4 extremidades	2
	Mueve 2 extremidades	1
	No mueve ninguna	0
Respiración	Respira hondo y tose	2
	Espontáneo pero limitado	1
	No respira espontáneo	0
Circulación	T.A. 20 % menor que basal	2
	T.A. entre 20-25 % menor	1
	T.A. 50 % menor que basal	0
Conciencia	Despierto, contesta preguntas	2
	Despierta cuando se le llama	1
	No responde	0
Coloración	Rosado	2
	Pálido, icterico, etc.	1
	Cianótico	0
	TOTAL	10

DISCUSION

La anestesia intravenosa total. Ha sido hasta la actualidad muy poco utilizada en nuestro medio en la práctica anestésica diaria. Principalmente para cirugía mayor, en donde comúnmente se utilizan técnicas inhalatorias. Sin embargo, revisiones recientes a cerca de la contaminación y la polución de los quirófanos por agentes inhalatorios y sus posibles efectos perjudiciales tanto como para el anestesiólogo, como para el personal quirúrgico en general, ha propiciado -- que se tome un especial interés en estas técnicas, tanto como para la anestesia I.V. total como para las técnicas anestésicas balanceadas, se requiere una adecuada hipnosis, --- analgesia y oxigenación para el mantenimiento de la anestesia. Así como, un rápido retorno hacia la homeostasis fisiológica en el postoperatorio. Han sido usadas diversas drogas hipnóticas para el mantenimiento de la misma, teniendo en cuenta, las benzodiazepinas clásicamente utilizadas, el diazepam y flunitrazepam, como principal desventaja, la larga duración de su efecto.

Midazolam es una nueva benzodiazepina cuyas principales características son: su solubilidad y estabilidad en soluciones acuosas. Rápido inicio de acción. Vida media corta. Ausencia de metabolitos clínicamente activos. Adecuada estabilidad cardiovascular y mínima incidencia de dolor y flebitis en el sitio de inyección.

Las concentraciones plasmáticas del midazolam después de un bolo intravenoso y su correlación clínica han sido bien determinadas. Varios autores han utilizado el midazolam asociado a fentanyl como técnica intravenosa total.

Tomando en cuenta las diferencias constitucionales y nutricionales del tipo de pacientes estudiados por nosotros y -- con el conocimiento de que el midazolam tiene gran afinidad por las proteínas plasmáticas, con el presente estudio se -- redujeron las dosis de inducción, así como las dosis fraccionadas de mantenimiento transanestésico, encontramos que a nivel cardiovascular hubo una disminución inicial de 10 -- mmhg, en promedio en la presión arterial diastólica en un -- tercio de nuestros pacientes, después de la dosis inicial -- de inducción y un aumento de la frecuencia cardíaca de entre 10 y 20 latidos por minuto. Esto último probablemente a expensas de analgesia insuficiente, para la intubación endotraqueal.

Al igual que los otros autores corroboramos una adecuada estabilidad cardiovascular durante la cirugía, encontramos -- mínimas variaciones, tanto en la TA, como en la FC. La calidad de la anestesia, así como la profundidad de la misma -- también fue catalogada de adecuada. Valorada por la ausen--cia de respuestas autonómicas ante los estímulos quirúrgi--cos. Así se demostró que el midazolam puede ser utilizado -- como hipnótico de base que nos brinda múltiples beneficios -- y ventajas como inducción y emersión suaves, mantenimiento -- y profundidad anestésica adecuada.

CONCLUSIONES

- El midazolam a dosis fraccionadas y como bolo de inducción de 500 mcg y proporcionando como dosis de mantenimiento durante los primeros 15 minutos, un bolo de 150-mcg/Kg los siguientes 15 minutos la mitad de la dosis - 75 mcg, si el paciente lo requiriera. Asociado a un narcótico como el fentanyl, a dosis de 1-2 mcg/Kg de peso cada 20 minutos, nos proporciona una técnica anestésica aceptable, para producir hipnosis y mantener la anestesia durante la cirugía.
- El midazolam, a las dosis anteriormente mencionadas, -- produce adecuada estabilidad cardiovascular. Es una benzodiazepina, que puede ser utilizada en cualquier tipo de paciente programado para cirugía, donde se requiere una técnica anestésica general.
- El tiempo medio de recuperación de la sedación postoperatoria, de dicha técnica, es en promedio de 2-2.2 horas, por lo que resulta apropiada para el paciente de - cirugía de corta estancia, por sus mínimos efectos colaterales.
- El paciente puede ser egresado a su domicilio con seguridad en un tiempo razonable de 4 - 5 horas.
- Se logra así una disminución de costo hora-cama-hospital por la brevedad de tiempo que se encuentra el paciente, dentro de la unidad hospitalaria.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Willy E. Haefely: El mecanismo de acción de las Benzodicepinas. P. Hoffman Roche y Cia. 1987.
- 2.- Armstrong, C.M.: Sodium Channels and Gating Currents.-
Physiol. Rev. 61, 644-683 (1981).
- 3.- Prof. E. De Robertis: GABAergic Neurotransmission. An-
Overview Adv. in Biochem. Psychopharmacd. Vol 42 pp 1-
12 (1986).
- 4.- H. Mähler, P. Schoch, J.G. Richards. Haring. Structure
and location of a GABA Receptor Complex in the Central
Nervous System. Journal of Receptor Research, 7 (1-4),
617-628 (1987).
- 5.- Costa, E., Guidotti, A., Tofano, G.: Molecular Mecha-
nisms Mediating the Action of Diazepam on GABA Recep-
tors. Br J. Psychiatry 133,239-248 (1978).
- 6.- A. Guidotti, G. Toffano, E. Costa.: An endogenous pro-
tein modulates the affinity of GABA and benzodicepine
receptors in rat Brain. Nature Vol. 275 12 October ---
(1978).
- 7.- J. Scheel - Krüger.: Dopamine-GABA interaction: eviden-
ce that GABA transmits, modulates and mediates dopami-
nergic funtions in the basal ganglia and the limbic --
system. Acta Neurologica Scandinavica Suppl. 107,1-54,
(1986).

- 8.- Richard J. Ross, M.D., L. Waszczak., E. Kyv Lee.,: --
Effects of Benzodiazepines on single unit activity in-
the substantia Nigra pars Reticulate. Life Sciences, -
Vol. 31, pp. 1025-1035 (1982).
- 9.- Poloc, P., Laurent, J.P.; Haefely, W.: Electrophysiolo-
gical Studies on the Specific Benzodiazepine Antagonist
Ro 15-1788. Naunyn - Schmiedberg's Arch Pharmacol 316,
317-325 (1981).
- 10.- I.L. Martin.: The benzodiazepine receptor: Functional-
Complexity. Trends in pharmacological Sciences 5, No. 8,
343-347 (1984).
- 11.- Poloc, P., Bonetti, E.P. Haefely, W.: A three-State mo-
del of the benzodiazepine Receptor Explains the Inte-
ractions Between the Benzodiazepine Antagonist Ro 15-17
88, Benzodiazepine tranquilizers, B-Carbolines, and --
Phenobarbitone. Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol -
321, 260-264 (1982).
- 12.- D. Mullen, V. Martin, B. Mendelson.: Coule an endogeno-
us Benzodiazepine Ligen contribute to Hepatic Encepha-
lopathy. The Lancet, February 27, (1988).
- 13.- G. Seduall, M.D; Lo Farde, M.D.: Imaging of Neurotrans-
mitter Receptors in the Living Human Brain.
Archives of General Psychiatry 43, No. 10, 995-1005, --
(1986).

- 14.- J.W. Dundee, N.J. Holliday, K.W. Harper and R.N. Brogden Midazolam. A review of its pharmacological properties and therapeutic use. *Drugs* 28: 519-543 (1984).
- 15.- Lauve, P.M.; Stockel, H.: Clinical Pharmacokinetics of Midazolam. *Midazolam in Anesthesiology. International Symposium Darmstade, Oct. 28-29. (1983).*
- 16.- Allonen, H.; Ziegeler, G.: Midazolam Kinetics. *Clinical Pharmacology and Therapeutics* 30: 653 (1981).
- 17.- Gamble, J.A.S., Dundee J.W.: Evaluation of Midazolam as an intravenous induction agents. *Anesthesia* 36: - 868 (1981).
- 18.- Kertesz A., Falkay G.: the effects of benzodiazepines as anesthetic inducing agents on plasma cortisol levels in elective hysterectomy. *Acta Med. Hungarica* -- 1985: 145-152.
- 19.- Gudeon. A.C. and Hindamarch. I.: Midazolam: Effects of psychomotor performance and subjective aspect of sleep and sedation in normal volunteers. *Br. J. of Clinical Pharmacology* 16: 1215 (1983).
- 20.- George. K.A. Dundee. J.W.: Relative amnesic actions of diazepam, flunitrazepam and lorazepam in man. *Br. J. of Clinical Pharmacology* 3: 357 (1976).

- 21.- Lebowitz, P.W; Ramsey F.M.: Comparative cardiovascular effects of midazolam and thioental in healthy patients. Anesthesia and Analgesia 61: 771 (1982).
- 22.- Forster, A., Gardaz, J.P., Suter. P.M.: Comparative -- respiratory effects of midazolam and diazepam. Anesthesiology V51, No. 3, 1979.
- 23.- Gelman, S., Reves, J.G. and Harris. D.: Circulatory responses to midazolam anesthesia: emphasis on canine -- splanchnic circulation. Anesthesia 62: 135 (1983).
- 24.- Crevoisier. Ch.; Heizmann. P.: Relationship Between -- plasma and effects of midazolam after oral and intravenous administration.
Br. J. of Clinical Pharmacology 16:51-61 (1983).
- 25.- H. Ronald Vinik, M.D; J.G. Reves; D.J. Greenblatt: The pharmacokinetics of midazolam in chronic renal failure patients. Anesthesiology. Vol. 59, 390-394 (1983).
- 26.- Fragen. R.J.; Costello, C.: Midazolam versus hydroxyzine as IM premedicant. Canadian Anesthetists Society -- Journal 30:136 (1983).
- 27.- Gren. J.R.B.: Diazepam or Midazolam for endoscopy?
Br. Medical Journal 288:1383 (1984).

- 28.- Crowford, M.E., Carl, P., Andersen, R.S.: Comparison - between midazolam and thiopentane based balanced Anesthesia for day-case surgery. Br. J. Anesthesiology --- 1984, Vol. 56 pp. 165-169.
- 29.- P. Persson, A. Nilsson, P. Itartuig, and A. Tamsen.: - Pharmacokinetics of midazolam in IV. total anesthesia. Br. J. Anesthesiology, 1987, Vol. 59,548-556.
- 30.- A. Nilsson, A. Tamsen, And P. Persson, : Anesthesia --- with midazolam-fentanyl for major surgery. Plasmaic - levels of midazolam during prolonged intravenous total anesthesia. Acta Anesth.: Scand., Vol. 30: pp. 66-69,- 1986.
- 31.- C. Mc. Holmes.: Midazolam-Pentanyl a total intravenous tecnic for short procedures. Anaesthesia, Vol. 37,. -- 761-765, 1982.
- 32.- David. J. Grenblatt, M.D. Ann Locniskar, R.S.: Automax tic Chromatography of gas for pharmacokinetics Studies of midazolam. Anesthesiology, Vol. 55, pp. 176-179, -- 1981.
- 33.- Lynn M. Westphal., A. Eugene., y. Cheng, M.D.: Use of- a midazolam infusion for sedation after cardiac surge- ry. Anesthesiology, Vol. 65:3A, Sept. 1985.