

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISION DE ESTUDIO SUPERIORES  
I.S.S.S.T.E  
SUBDIRECCION MEDICA ZONA ORIENTE

HOSPITAL REGIONAL " GENERAL IGNACIO ZARAGOZA "

MIDAZOLAM EN INFUSION PARA SEDACION BASAL EN  
PACIENTES DE TERAPIA INTENSIVA

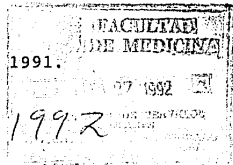
TESIS DE POSTGRADO  
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE ESPECIALISTA  
EN MEDICINA DEL PACIENTE EN ESTADO CRITICO

P R E S E N T A :

DR. JOSE MANUEL ALBISUA VERGARA

COORDINADOR Y ASESOR DE TESIS

DR. HERNAN NAVARRETE ALARCON





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.

## I N D I C E .

	Pag
INTRODUCCION .....	5
DISFŪO EXPERIMENTAL .....	11
RESULTADOS .....	14
DISCUSION .....	25
CONCLUSION .....	27
BIBLIOGRAFIA .....	28

## INTRODUCCION

Con frecuencia es necesario el empleo de sedación y analgesia en el paciente hospitalizado en Unidades de Terapia Intensiva (UTI) con ello se aminora de alguna manera la respuesta al stress. Sin embargo los métodos de sedación y analgesia utilizados en la actualidad no llegan a ser lo suficientemente adecuados si bien porque no brindan los beneficios necesarios para el paciente o bien por sus efectos secundarios, - como serían repercusión hemodinámica o depresión respiratoria por citar los más importantes, de ésta manera la estancia del paciente puede prolongarse sobre todo en relación a un aumento de la dependencia del sosten mecánico ventilatorio. Por otra parte es importante comentar el hecho de que no se valoran las necesidades reales del paciente quien puede verse -- afecto por dolor postquirúrgico o postraumatico. Se suma a -- lo anterior el hecho de que el paciente hospitalizado en UTI- continuamente se encuentra abordado y sometido a estímulos no -- civos como son la presencia de canalizaciones, del tubo endotraqueal y toda la gama de estímulos que genera la ventila -- ción mecánica, así como la presencia de ruidos ambientales y estímulos intermitentes dados por el personal de la Unidad al realizar valoraciones, recolección de nuestras laboratoriales, aspiración de secreciones, curaciones, etc. En ocasiones se le brinda poca importancia al problema, lo que condicionará -- repercusión multiorgánica caracterizada por un incremento de

las catecolaminas circulantes, esteroidogénesis y estímulo -- multihormonal lo cual se traducirá en deterioro hemodinámico-metabólico. (1,2)

Los requerimientos de sedación y analgésia dependen de - varios factores como son:

- 1.- Las condiciones generales del paciente
- 2.- La severidad de la enfermedad
- 3.- la intensidad del tratamiento

Son muy variados los agentes utilizados en UTI para producir analgésia y sedación mismos que se administran generalmente por vía parentatal ya sea en bolos repetidos o mediante infusión continua. La vía oral en ocasiones resulta ser satisfactoria. La vía peridural se utiliza en el manejo del dolor, pero tiene indicaciones precisas, pues su ejemplo puede asociarse a depresión respiratoria e inestabilidad hemodinámica.

## NIVELES IDEALES DE SEDACION:

La valoración del estado adecuado de sedación fué descrita por Ramsay (3) en base a la estimación de valores numéricos de acuerdo a la respuesta que presenta el paciente de la siguiente manera:

Valor de I si el paciente se encuentra ansioso y agitado, valor de II cuando el paciente ésta orientado, tranquilo y -- cooperador, valor de III cuando el paciente responde unicamente a ordenes verbales. Valor de IV cuando el paciente está -- dormido y despierta ante el estímulo patelar o ante estímulos sonoros. Valor de V si el paciente está dormido y solamente responde ante estímulo patelar. Finalmente valor VI para -- aquel paciente que no responde a ningún tipo de estímulo.

Los niveles óptimos de sedación se presentan con valores de II y III, representando así adecuada sedación con una recuperación rápida y con menos efectos secundarios.

## MEDIACION EMPLEADA PARA PROPORCIONAR ANALGESICA Y SEDACION.

AGENTES ANALGESICOS: Los analgésicos opioides son comunmente utilizados como agentes que proporcionan alivio del dolor y sedación en UTI, sólo o en combinación con otro tipo -- de tranquilizantes. La morfina es un medicamento apropiado -- para manejarse en UTI aunque ha sido poco a poco desplazado -- por otros agentes narcóticos; su distribución orgánica es len

ta, su vida media y relativa insolubilidad lipídicos son una desventaja si se requiere un mecanismo de acción rápido; pero en aquellos pacientes en los que la sedación y analgesia deberá indicarse durante periodos prolongados puede utilizarse en infusión continua (4). Ya que los volúmenes de distribución de proteínas plasmáticas pueden ser muy diversos, su respuesta en el paciente en UTI podrá ser mayor o disminuida. La morfina se fija menos a las proteínas plasmáticas en comparación a otros opioides. Como el paciente en estado crítico puede presentar deterioro hemodinámico y disfunción hepáticos el metabolismo del narcótico puede alterarse prolongándose con ello el efecto de la droga. Así, la mayor desventaja del uso de morfina en UTI es que su eliminación puede afectarse por retardo en su eliminación. Uno de los metabolitos de la morfina es la morfina 6 glucoronido (M6G) mismo que ha demostrado ser activo. Después de infusiones continuas de morfina los niveles de M6G se han reportado como elevados particularmente en pacientes con afección renal por lo que los efectos-residuales de sedación y analgesia pueden prolongarse de manera importante.

La papaverina es otro agente utilizado en UTI, su efecto analgésico es dado y atribuido a la morfina que posee en su estructura pero brinda un mayor efecto sedante que la morfina. El fentanyl es una droga que ha demostrado ser de 80 a 100 veces más potente que la morfina, la duración de su efecto es corta y dada su elevada liposolubilidad permite un mecanismo

de acción rápido. Al igual que la morfina genera disfunción ventilatoria de tipo central pudiéndose presentar torax leñoso ante el uso de dosis elevada. Si el fentanyl se utiliza en infusión, su eliminación puede prolongarse.

La meperidina es un medicamento que puede considerarse como una alternativa ante el uso de morfina especialmente en pacientes con irritabilidad bronquial. Su mecanismo de acción es más rápido que el de la morfina. No olvidar que a nivel miocardio podrá haber manifestación de taquicardia moderada y que su metabolismo se encuentra alterado ante la presencia de disfunción hepática o renal.

Entre los agentes antagonistas y agonistas de los opioides mencionaremos la buprenorfina que es una droga de efectos relativamente prolongados y que genera efectos cardiovasculares semejantes a los de la morfina. La nalbufina es un narcótico sintético tipo agonista-antagonista de la serie fentanilo con efecto antagonista débil y que posee un mecanismo de acción de 4 a 6 horas (5,6).

Finalmente mencionaremos a la naloxona que es un agente-antagonista competitivo que revierte en poco minutos los efectos generados por agentes morfínicos. Su empleo deberá ser dado con cautela, pensándose en la posibilidad de renarcotización e incluso producción de edema pulmonar agudo no cardiogénico por sobredosificación.



Entre los efectos secundarios que pueden presentarse ante el uso de narcóticos citaremos: depresión ventilatoria, -- compromiso cardiocirculatorio, disfunción de la motilidad intestinal y problema de adicción por uso prolongado.

**ANALGESICOS NO OPIOIDES:** La combinación de analgésicos no opioides con medicación narcótica suele ser beneficiosa, -- disminuyéndose con esto las dosis de estos últimos y con ello sus efectos secundarios, pero por otra parte su empleo se ha relacionado con una mayor hemorrágica. El uso de metilpirazonas puede condicionar relativa inestabilidad hemodinámica -- así como reacciones de hipersensibilidad de magnitud variable.

El clonixinato de lisina es un derivado del ácido nicotínico relacionado al ácido flufenámico que con dosis de 300 a 600 mgs puede equipararse incluso a 12 mgs de morfina (7,8).

**MEDICACION SEDANTE:** Las drogas sedantes son utilizadas -- sólo o en combinación con agentes opioides generando hipnosis y ansiólisis. Las benzodiazepinas constituyen el prototipo de los mismos constituyendo un grupo versátil de fármacos -- utilizados de manera extensa en la práctica médica. Su versatilidad se basa en la diversidad de compuestos que los representan. Entre las numerosas benzodiazepinas hay cambios al parecer pequeños en su estructura química que determinan en -- ocasiones diferencias importantes en sus propiedades físico-químicas, actividad farmacológica y farmacocinética. La diferencia entre las benzodiazepinas está dada por su farmacocinética

tica misma que ha sido ampliamente descrita en variados estudios. SEGÚN su farmacocinética las benzodiazepinas se clasifican basandose en su vida media de eliminación, en benzodiazepinas de acción prolongada siendo el genete prototipo de éstas el diazepam cuyos metabolitos activos se eliminan hasta por lapsos de 100 horas. La benzodiazepinas de acción intermedia tienen un promedio de eliminación de 5 a 24 horas siendo su representante el flunitrazepam. Finalmente las de acción corta con un lapso de eliminación de 5 horas teniendo entre estos al triazolam y al midazolam. El midazolam es una benzodiazepina hidrosoluble con acciones muy semejantes al diazepam pero es tres veces mas potente que el diazepam y con duración de acción menor. Los efectos hemodinamicos del midazolam han sido ampliamente estudiados reportandose repercusión moderada y pasajera por lo que deberá utilizarse con cautela en el paciente hipovolemico. Su metabolito es el alfa-hidroxi midazolam mismo que es inactivo (9,10,11).

Otros medicamentos utilizados como agentes sedantes en UTI son barbituricos, egonoles, fenilciclidinas e incluso agentes anestésicos inhalados sin embargo los beneficios obtenidos con los mismos son pocos en relación a los efectos secundarios que producen. El uso de propofol en infusión en UTI es una opción, pero un experiencias aun ha sido limitada.

DISEÑO EXPERIMENTAL: Este estudio fue realizado en la Unidad de Terapia Intensiva del Hospital Regional Ignacio Za-

ragoza del I.S.S.S.T.E. en la ciudad de México D.F. en el período comprendido del mes de septiembre de 1991 al mes de noviembre de 1991 en donde se valoró el estado de sedación basal mediante infusión continua de midazolam.

MATERIAL Y METODOS: Se estudiaron 16 pacientes que en algún momento de su estancia en la UTI requirieron apoyo ventilatorio mecánico.

CRITERIOS DE INCLUSION: Pacientes de ambos sexos con edades comprendidas entre 15 y 65 años con diagnosticos variados y o apoyo ventilatorio mecánico.

CRITERIOS DE EXCLUSION: Pacientes menores de 15 años y mayores de 65 años, pacientes con disfunción hepática (tiempo de protrombina menor del 50% y o niveles de albumina menores de 25 g/l, presencia de disfunción renal (depuración de creatinina menor de 60 ml/min, signos clínicos de insuficiencia cardiaca, presencia de inestabilidad hemodinamica, disfunción neurologica (puntaje de Glasgow para coma como de 11) y presencia de antecedentes psiquiatricos o de ingesta orónica de mediación sedante.

CRITERIOS DE ELIMINACION: Se eliminaron del estudio a aquellos pacientes que durante el estudio requieren relajación muscular o que presentaron deficit neurologico, así como aquellos pacientes a los que hubo necesidad de administrar medicación analgesica opioide o realización de procedimientos anestésicos.

El primer día del estudio los pacientes recibieron una dosis de carga con midazolam a razón de .2 mg/kg seguidos de una infusión continua con una dosificación de .04 mg/hg/hora por un período de 48 horas.

RECOLECCION DE DATOS: Los pacientes fueron valorados en forma inmediata posterior a la aplicación del bolo inicial y posteriormente a las 6, 12, 24 y 48 horas de acuerdo al puntaje de sedación de Ramsay determinados los siguientes valores:

Valor de I .....Paciente ansioso y agitado.

Valor de II .....Paciente orientado, tranquilo y cooperador.

Valor de III.....Paciente que responde solamente a ordenes -- verbales.

Valor de IV .....Paciente dormido que no responde a ordenes -- verbales.

El nivel I represento sedación insuficiente y el IV excesiva y los niveles II y III se consideraron como niveles de sedación óptimos.

El manejo se complemento con clonixinato de lisina 200 mgs cada 6 horas por vía endovenosa en aquellos pacientes que por su diagnostico se infería la presencia de dolor, así como bloqueadores de receptores H2 del tipo de la ranitidina.

ANALISIS DE DATOS: El estudio estadístico fue realizado en base a la prueba de Karl Pearson en donde se reportó la variable P de 0.005 como estadísticamente significativa.

RESULTADOS: Al estudio ingresaron 16 pacientes mismos -- que complementaron la investigación, los datos demográficos -- de los pacientes se reportan en el cuadro No. 1. No se observó disfunción hepática, renal o hematológica después de infusión prolongada de midazolam, tampoco se reportaron secuelas venosas o reacciones alérgicas.

Durante la fase de inyección del bolo inmediato de midazolam a razón de 0.2 mgs/kg de peso se produjo rápidamente -- una sedación intensa correspondiente al nivel IV en el 75% de los casos y de un 25% para el nivel III. A las 6 horas siguientes el 68.7% de los casos se mantuvo en niveles II y -- III y a las 12, 24 y 48 horas los niveles sedativos se mantuvieron en los niveles II y III en un 87.5% de los casos (cuadro No. 2 y tablas No. 1, 2, 3, 4, 5 y 6). Se obtuvo la variable P con un valor de 0.001 determinándose como un valor estadísticamente significativo.

El nivel de sedación total ante la infusión de midazolam en 48 horas prevaleció en un 70% hacia el valor de II y III -- (tabla No. 7).

Los niveles de recuperación posterior a la suspensión de la infusión fueron los siguientes: Dos pacientes tuvieron re

recuperación clínica total a las 10 horas subsecuentes a la interrupción de la infusión, un paciente presentó recuperación total durante las 3 primeras horas subsecuentes a la suspensión y el resto del grupo en estudios manifestó recuperación entre las cuatro y ocho horas (tabla No. 8).

CASO	SEXO	EDAD (AÑOS)	PESO (kgs)	CRITERIO DE ADMISION A UTI	ESCALA DE GLASGOW
1	F	54	50	IVRB y EPOC*	14
2	M	63	58	LESIONES MULTIPLES	13
3	M	44	55	SEPSIS ABDOMINAL	14
4	M	38	70	CIRUGIA ABDOMINAL	14
5	F	44	90	ESTADO HIPERSOMOLAR	11
6	M	60	56	IVRB	14
7	M	34	76	CIRUGIA ABDOMINAL	13
8	F	65	70	CIRUGIA DE TORAX	12
9	F	27	58	CIRUGIA ABDOMINAL	14
10	M	48	62	E.P.O.C.	15
11	M	50	48	SEPSIS ABDOMINAL	12
12	F	57	78	CIRUGIA ABDOMINAL	12
13	M	39	63	PANCREATITIS AGUDA	14
14	M	41	64	CIRUGIA ABDOMINAL	14
15	M	41	70	IVRB	13
16	F	43	49	ESTADO HIPEROSMOLAR	12

CUADRO No. 1

SEDACION BASAL EN UTI CON MIDAZOLAM EN INFUSION  
DATOS DEMOGRAFICOS DE LOS PACIENTES ESTUDIADOS

\* E.P.O.C. : ENFERMEDAD PULMONAR OBSTRUCTIVA CRONICA

IVRB : INFECCION DE VIAS RESPIRATORIAS BAJAS

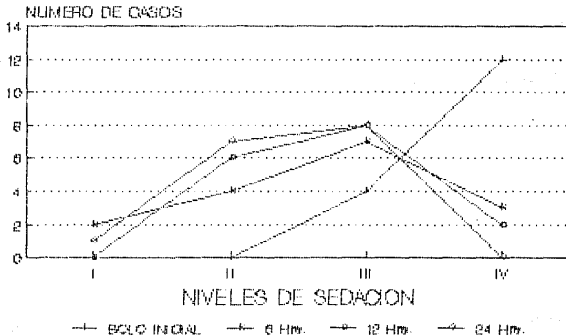
NIVELES DE SEDACION DURANTE INFUSION A LARGO PLAZO  
DE MIDAZOLAM

PUNTUACION DE SEDACION.	BOLO INICIAL	6 Hrs.	12 Hrs.	24 Hrs.	48 Hrs.
I	8	2	0	1	1
II	8	4	6	7	7
III	4	7	8	8	8
IV	12	3	2	0	0

CANTIDAD DE PACIENTES

PRUEBA DE KARL PEARSON : P MAYOR DE 0.001

NIVELES DE SEDACION  
DURANTE INFUSION DE  
MIDAZOLAM (48 Hrs.)





## NIVELES SEDACION TOTAL INFUSION A LARGO PLAZO MIDAZOLAM (48 HRS.)

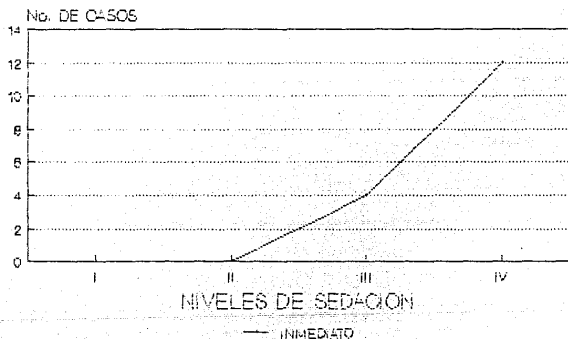


TABLA No 1.

## NIVELES SEDACION TOTAL INFUSION A LARGO PLAZO MIDAZOLAM (48 HRS.)

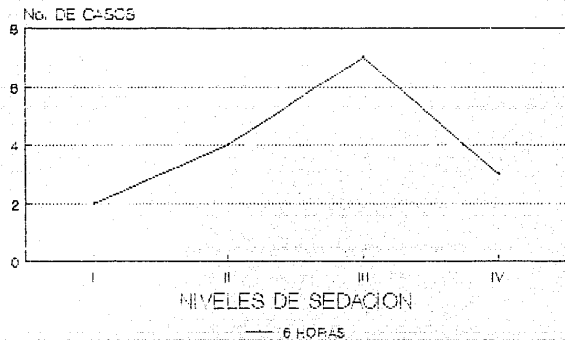


TABLA No 2.

## NIVELES SEDACION TOTAL INFUSION A LARGO PLAZO MIDAZOLAM (48 HRS.)

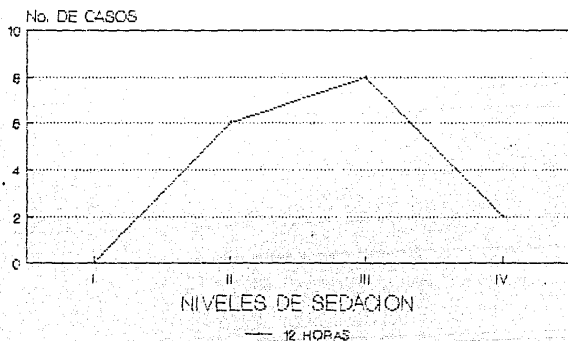


TABLA III 3.

## NIVELES SEDACION TOTAL INFUSION A LARGO PLAZO MIDAZOLAM (48 HRS.)

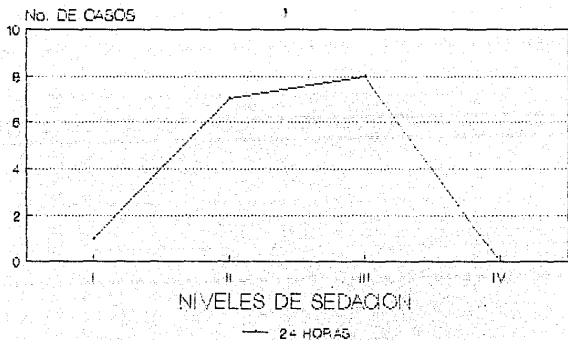


Tabla No 4.

## NIVELES SEDACION TOTAL INFUSION A LARGO PLAZO MIDAZOLAM (48 HRS.)

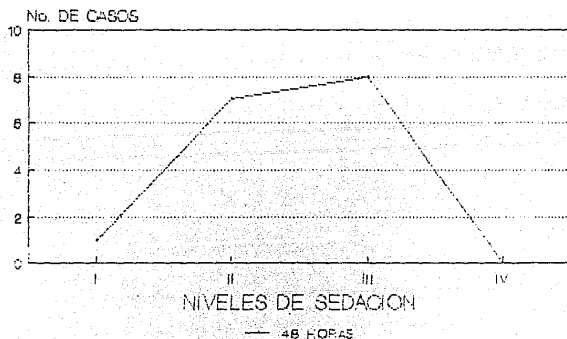


Tabla No 5.

## NIVELES SEDACION TOTAL INFUSION A LARGO PLAZO MIDAZOLAM (48 HRS.)

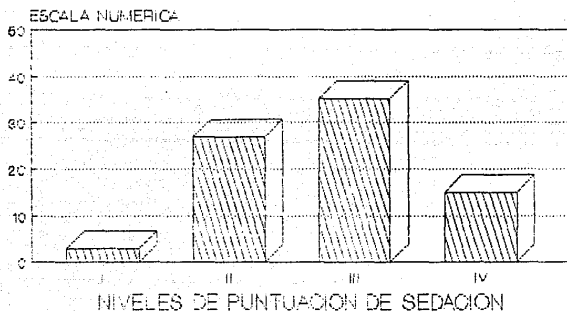


TABLA No. 6.

## RECUPERACION POSTERIOR SUSPENSION INFUSION MIDAZOLAM EN UTI

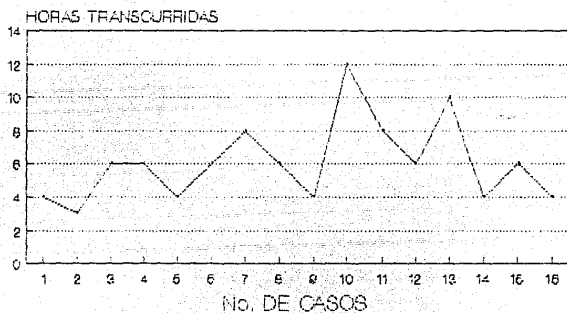


Tabla No 7.

## DISCUSION

Este estudio refuerza la idea clínica de que el midazolam es un medicamento útil como agente sedante en la Unidad de Terapia Intensiva (12, 13, 14). No obstante en toda la literatura, al parecer, las concentraciones plasmáticas eficaces para producir sedación adecuada varían mucho. Dadas las discrepancias entre las dosificaciones de midazolam empleadas para inducir sedación llevamos a cabo ésta investigación, valorándose el grado de sedación generado. Pudiéndose constatar que el midazolam es un medicamento apropiado para sedación a largo plazo en pacientes de UTI pues brindan rápidamente un óptimo nivel de sedación que se mantiene fácilmente durante todo el tiempo necesario sin que aparezcan efectos colaterales.

Dado que el midazolam no tiene propiedades analgésicas la mayoría de los autores abogan por la utilización de una combinación de midazolam con medicación opiácea para controlar así el dolor. En el presente estudio la analgésica se produjo con clonixinato de lisina. Un analgésico no narcótico que no produce sedación, pudiéndose constatar que en ocasiones no brinda analgesia suficiente lo que condiciona excitación por parte del paciente aunque de poca cuantía.

Es interesante observar que la eliminación de midazolam no está particularmente afectada en el paciente de la UTI sin



disfunción hepática, renal o insuficiencia cardiaca. El grado de recuperación promedio después de la interrupción de la infusión fue de 4 a 8 horas para la valoración clínica, siendo lo ideal la realización de una determinación sérica de las concentraciones de midazolam.

Probablemente en el futuro, aumente el uso de benzodiazepinas para sedación de pacientes de UTI gracias a la reciente disponibilidad de un antagonista de las benzodiazepinas, el flumazenil. Gracias al empleo de éste medicamento se podrá hacer la discontinuación transitoria de la sedación cuando sea obligatoria la valoración neurologica del paciente (15, 16).

## CONCLUSIONES

Al realizar el presente estudio podemos concluir:

- 1.- El estado sedativo es indispensable para el manejo del pa  
ciente de UTI.
- 2.- El midazolam es un agente adecuado para producir sedación  
a largo plazo en el paciente en estado crítico, con míni-  
mos efectos secundarios.
- 3.- El uso de midazolam en infusión deberá ser amparado por -  
medidas de control de la vía aérea y sosten ventilatorio-  
mecánico.
- 4.- Por ser un agente sedante que no produce analgesia deberá  
convinarse con medicación analgesica cuando está lo amerii  
te.
- 5.- Ofrece la ventaja de tener un período de recuperación corr  
to cuando se suspende la infusión además de que puede ser  
revertido completamente por un antagonista de las benzo--  
diazepinas como ese el flumasenil.

## BIBLIOGRAFIA

- 1.- W.C Shoemaker, M.D. Textbook of Critical Care. Segunda-  
edición 1989 E. Saunders. 1156-1166.
- 2.- A.R. Aitkenhead. Analgésia and Sedation in Intensive --  
Care. Br. J. Anaesth 1989, 63 196-206.
- 3.- Bion J.F. Ledmgam I.M.C.A. Sedation in intensive care  
unit a postal survey. Intensive Care Medicine 1987; 13  
215-216.
- 4.- Fink A.D, Berkowitz BA, Hempstead J. Ngai S.H. Paarmac<sub>o</sub>  
kinetics of morfine: effects of hypercarbia on serum --  
and brain morphine con centrations in the dog. Anesthe--  
siology 1977, 47: 407-410.
- 5.- Frajen RJ. Caldwell N: Acute intravenous premedication -  
with nalbuphine. Anesth. 56: 508-512, 1977.
- 6.- Marcus AH, Ward AE, Simth DW. Buprenorphine in postopera  
tive pain: Results in 7500 patients. Anaesthesia. 1980;  
35: 382-386.
- 7.- H. Paredes, R. Soliz, J. Palacios, M. Rocha. A.M. Monte-  
cinos, H. Ramos and A. Hernández. The use of intravenous  
lysine clonixinate for rapid pain relief: an open clini-  
cal estudy.
- 8.- Watnicks AS. Taber RI. Tabachinck IIA. Anti-inflammatory-  
and analgesic properties of clonixin (2-2 methyl-3 chlo-  
ro anilinol nicotinic acid). Arch Int Pharmacodyn 1971;  
190: 78.

- 9.- D. Calletly, P. Forrest and G. Purdie, Comparison of the recovery characteristics of diazepam and midazolam. Br - J. Anaesth 1988, 60, 520-524.
- 10.- H. M L. Mathews, I.W. Carson P.S. Collier, J.W. Dun--  
dee, K. Fitzpatrick, P.J. Howards, S.M. Lyons and I.A.-  
Orr. Midazolam sedation following open heart surgery. Br  
J. Anaesth 1987, 59, 557-560.
- 11.- A. Dahan and D.S. Ward. Effect of I.V. midazolam on the--  
ventilatory response to sustained hypoxia in man. Bri---  
tish Journal of Anaesthesia 1991; 66: 154-157.
- 12.- Kortilla K, Mattila MJ, Linnoila M. Prolonges recovery -  
after diazepam sedation; the influence of food, charcoal  
ingestion and injection rate on the effects of intrave--  
nous diazepam, Br J. Anaesth 1976 48:333.
- 13.- Booker PD, Beechey A. Lloyd-Thomas R. Sedation of chil--  
dren requiring artificial ventilation using an infusión--  
of midazolam. Br J Anaesth 1986; 58: 1104.
- 14.- Hull CJ (1979) Pharmacokinetics and pharmacodynamics. Br  
J. Anaesth. 51: 579.
- 15.- D.J. Sage, A. Close and R.A. Boas. Reversal of midazolam  
sedation with anexate. Br. J. Anaesth 1987, 59, 459-464.
- 16.- Gaillard J.M. and Blois, R. Effects of the benzodiazepi--  
ne antagonist Ro 15-1788 on flunitrazepan-induced sleep--  
changes. Br J. Pharmacol 1983 15. 529.