

UNAM
Facultad de Medicina.

11202

65
2ej.

I.S.S.S.T.E.
SUBDIRECCION GENERAL MEDICA
SUBDIRECCION DE ENSEÑANZA
E INVESTIGACION

HOSPITAL REGIONAL " 1o DE OCTUBRE "

ESTUDIO COMPARATIVO DE DOS AGENTES INDUCTIVOS ETOMIDATO VS
MIDAZOLAM

INVESTIGADOR: DR JOSE LUIS RIVERO FRANCO
ASESOR: DR BERNARDO SOTO RIVERA

TESIS RECEPCIONAL PARA OBTENER EL TITULO
DE **MEDICO ANESTESIOLOGO**

MEXICO D.F., NOVIEMBRE DE 1992

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

CONTENIDO

I RESUMEN

II INTRODUCCION

III MATERIAL Y METODOS

IV RESULTADOS

V CONCLUSIONES

VI BIBLIOGRAFIA

ESTUDIO COMPARATIVO DE DOS AGENTES INDUCTORES PARA EL TRANSPLANTE RENAL.

R E S U M E N :

la eleccion del agente inductor anestésico en el paciente renal, somete al anestesiólogo a un problema, ya que en el paciente insuficiente renal, la farmacocinética y la farmacodinamia de los agentes anestésicos se encuentra alterada. En el presente estudio valoramos dos agentes anestésicos con diferentes características químicas y clínicas, una benzodiazepina -- (Midazolam) y un imidazol (Etomidato), valoramos dos parámetros hemodinámicos fácilmente medibles, la frecuencia cardíaca y la tensión arterial y su variación en dos periodos bien definidos, basal (Preinductivo) y el postinductivo. La frecuencia cardíaca en grupo etomidato se incremento de una basal 81.0 +/- 17.5 a 91 +/- 12.5 con una p menor 0.05 y en el de midazolam de 92 +/- 15 a 100 +/- 20 con p menor 0.05 ambas no significativas estadísticamente.

La presión arterial media en grupo etomidato disminuyo de 145.3 +/- 23.3 a 136.6 +/- 28.3 mmHg con p menor 0.05 y en el de midazolam de 131.9 +/- 10 a 112.6 +/- 5 con p menor 0.05.

Las modificaciones en frecuencia cardíaca no fueron estadísticamente significativas en ninguno de los grupos. Las modificaciones en presión arterial media en grupo etomidato no fue significativa, y en grupo midazolam si es estadísticamente significativa, aunque no importante clínicamente. Dando ventaja adicional esta disminución de presión arterial media en el paciente hipertenso como lo es nuestro grupo de estudio.

Se concluye que el midazolam es un adecuado agente inductor en el paciente insuficiente renal sometido a transplante renal.

P A L A B R A S C L A V E S :

Midazolam, Etomidato

Estabilidad hemodinámica. Transplante renal

COMPARATIVE STUDY OF TWO ANESTHETICS AGENTS FOR THE KIDNEY ---
TRANSPLANTATION.

S U M M A R Y :

The election of the inductor anesthetics agent in the kidney patient subject to kidney transplantation, submit to the -- anesthesiology in one problem, since in the kidney insuffi -- cient patient the pharmacokinetic and the pharmacodynamics of the anesthetics agents to occur alter. In the study present -- evaluate two anesthetics agents with different chemical and -- clinics characteristic, one benzodiazepine (midazolam) and one imidazol (etomidato), we evaluate two hemodynamic variants -- easily measurable, the heart frequency and the arterial pressure and their variation in two definite periods, basal (prein-- ductive) and the postinductive. The heart frequency in the etomidato group to it increment of one basal of 81.0 ± 17.5 to 91 ± 12.5 with $p < 0.05$ and in the midazolam of 92 ± 15 to 100 ± 20 with $p < 0.05$ both no statistics significant.

The middle arterial pressure in etomidato group diminished of 145.3 ± 23.3 to 136.6 ± 28.3 mmHg with $p < 0.05$ and in the midazolam of 131.9 ± 10 to 112.6 ± 5 with $p < 0.05$

The heart frequency modifications they aren't statistic -- significant in none of the groups. The middle arterial pressure modifications in etomidato group it isn't significant, and the midazolam group if is statistic significant although no -- important clinically. With additional advantage this decrease of middle arterial pressure in the hypertensive patient such -- as our study group.

Finally the midazolam is an adequate inductor anesthetics agent in the kidney insufficient patient submit to kidney -- transplantation.

K E Y S W O R D S :

Midazolam, Etomidato, Stability hemodynamic, kidney transplantation

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

Algunos autores mencionan que la eleccion del agente inductor de la anestesia general, aparentemente no tiene influencia marcada en el manejo transanestesico del paciente con falla renal(1), otros autores mencionan, y que en general es el concepto mas aceptado, que la disminucion de proteinas plasmaticas y la sobrehidratacion relativa obserbadas en el paciente renal trae como resultado un incremento del volumen de distribucion y disminucion de eliminacion(2) alterando la farmacocinetica y farmacodinamia de los anesteticos intravenosos.

En la actualidad se cuenta con un gran numero de agentes anesteticos intravenosos, los cuales se utilizan tanto en la induccion como en el mantenimiento transanestesico, cada uno de ellos tienen sus caracterizticas particulares , lo que los hace adecuados para un cierto grupo de pacientes y contraindica su uso en otros, en base de la patologia desencadenante y las complicaciones que conlleve esta, el inductor ideal debe de tener una serie de caracterizticas(3) entre las mas importantes se mencionan: ser un agente soluble en agua, no irritante, de accion rapida y de induccion suave, sin accion antianalgésica, depresion respiratoria minima a dosis usual., los medicamentos disponibles en la actualidad reunene algunas caracterizticas pero no todas, siendo el criterio anestesiologico el que nos permite decidir --cual utilizar individualizando al paciente.

En el presente estudio sometemos a comparacion a dos agentes inductores con caracterizticas farmacologicas diferentes, uno de ellos de amplio uso en anestesia, el etomidato, reconocido --por sus escasos (nulos segun algunos autores) efectos cardiovasculares(4), y una benzodiazepina de corta duracion de reciente introduccion en el mercado, el midazolam, que ademas de tener efecto hipnotico como el etomidato, tiene efecto ansiolitico, sedativo y amnesico(5).

El estado preoperatorio de los pacientes sometidos a transplante renal con nefropatia en estadio terminal, presentan complicaciones en diversas areas(4)(6), comunmente los candidatos,

a transplante renal presentan una anemia cronica pronunciada(7) la cual se puede controlar en el preoperatorio mediato o inmediato con transfusiones anguineas, siendo esta discutibles por el riesgo de infeccion o sensibilizacion inmunologica, por lo que los estudios se han encaminado al uso de eritropoietina recombinada., esta anemia se acompaña de otras alteraciones hematológicas; existe además una hipervolemia relativa por retencion de líquidos, en general se considera que la patologia de base ensombrecia el pronostico del paciente sometido a transplante renal - por todas las disfunciones que conllevaba, en la actualidad con el advenimiento de la hemodialisis y dialisis peritoneal, siendo la dialisis peritoneal la mas utilizada(8), se han eliminado algunos de estos problemas tales como la hiperkalemia y la uremia, otro problema importante la hipertension arterial, el mas comun - problema sistémico del nefropata, se controla mejor en la actualidad(9).(10) por el gran arsenal farmacológico con que se cuenta, llegandose a utilizar dos a mas medicamentos para control adecuado, siendo necesario continuar la medicacion antihipertensiva en todo momento y coadyuvarla en caso necesario. En general podemos considerar que el paciente nefropata, en la actualidad, llega al procedimiento, o deberia llegar, en condiciones optimas y cuando llega al anestesiolego surge la pregunta ¿cual es el mejor agente inductor a utilizar? ¿se le esta ofreciendo el medicamento ideal para el tipo de procedimiento?

Como es sabido, en el area anestesiologica hay dos momentos claves durante el periodo anestésico, la induccion y la emergencia que es donde la incidencia de complicaciones es mas frecuente, en el presente estudio se comparan dos agentes inductores -- (anestésicos intravenosos) con respecto a los cambios hemodinámicos que producen en el periodo inductivo, y durante la intubacion endotraqueal.

El midazolam (dormicum) es una benzodiazepina hidrosoluble de reciente introduccion en el mercado cuya caracteristica principal es una vida media plasmatica corta(11), aunque en ciertas patologias, como en el paciente cirrótico(12), se ha demostrado que la farmacocinetica se altera prolongandose el efecto y dismi

nuyendo el metabolismo del faramaco, la constante de semieliminacion beta del midazolam es de 1.5 a 2.5 hrs, tiene las propiedades faramacologicas classicas de las benzodiazepinas, accion ansiolitica, sedante, hipnogeno, anticonvulsivo y miorelajante(13) (14) , se considera que es muy predecible la accion del faramaco y que esto va en relacion directa con la dosis, obteniendose desde una ligera sedacion con ansiolisis hasta un sueno profundo(dosis de 0.07-0.15 mg/kg) y es capaz de producir un patron hipnotico adecuado en combinacion con un analgesico opioide para la induccion de la anestesia (dosis 0.15-0.20 mg/kg algunos autores hasta 0.30 mg/kg). Se ha observado que el mejor analgesico opioide para combinar con midazolam en induccion anestésica es el alfentanil, ya que se ha observado una potencializacion utilizando alfentanil-midazolam, este ultimo a dosis subanalgesicas, la alta potencia de alfentanil con esta combinacion, sugiere un mecanismo muy especifico de interaccion hipnotica alfentanil-midazolam aparentemente basado sobre una relacion funcional del receptor GABA-sistema receptor benzodiazepinico y el sistema receptor opioide como mediador de hipnosis(15). El midazolam se elimina rapidamente por hidroxilacion y formacion de glucuronidos siendo el principal metabolito el 1-hidroximetilmidazolam que se elimina en orina en un 60 a 80%, se ha reportado un aclaramiento disminuido del midazolam en el paciente renal(4) pero se ha observado que una disminucion de la dosis es capaz de compensar este inconveniente. Los metabolitos del midazolam carecen de repercusion clinica importante, lo que nos hace raro que se presente un efecto acumulativo, un efecto acumulativo en la concentracion plasmatica rara vez ocurre aun a una infusion constante en paciente critico (se ha usado en UCI) que presenta falla hepatica, circulatoria y renal (11), con respecto a su eficacia como agente anestésico esta a sido comprobada tanto como inductor o como agente de base en infusion transanestésica(16)--(17)(18)(19)(20)(21)(22)(23)., se ha observado que el midazolam produce una disminucion del CAM(concentracion alveolar minima) de los anestésicos inhalatorios y esta reduccion es dosis dependiente, siendo la maxima reduccion de CAM de 60 a 70% con en---

fluorano y de 43 a 60% con halotano (18) en animal de experimentación, en el humano la máxima reducción de CAM es del 30% con halotano, Se ha utilizado como inductor, siendo una limitante para su uso el hecho de que alcanza su efecto máximo en Sistema Nervioso central a los tres minutos, se puede considerar que su uso se está generalizando ya que ofrece ventajas sobre las otras benzodiazepinas que hay en el mercado.

El etomidato (hipnomidate) es el éster de un imidazol carbocilado siendo un potente agente hipnótico de corta duración que se ha utilizado para la inducción anestésica y el mantenimiento de esta, siendo una característica principal de este agente su nulo efecto cardiovascular, la concentración en el plasma de este fármaco sigue una curva farmacocinética de un modelo de tres compartimentos con una vida media de distribución de 2.6 y 20 minutos una eliminación terminal media de 5 hrs (4-5 hrs). Las concentraciones hipnóticas plasmáticas son observadas durante la fase intermedia de distribución, es hidrolizado por las esterasas hepáticas, la farmacocinética del etomidato puede ser alterada cuando disminuye el volumen inicial de distribución (hipovolemia relativa) esto se observa en paciente con hepatopatía (incrementa 100% la vida media) el aclaramiento también disminuye, esto mismo se observa con midazolam (24)(12) . El etomidato es reconocido como el agente inductor más cardiostable, esto es, el que menos alteraciones hemodinámicas produce durante la fase de inducción de la anestesia, pero se le han encontrado efectos adversos sobre el paciente, desde el punto de vista endocrinológico, tales como supresión adrenocortical la cual se ha observado que dura de 2 a 6 hrs con dosis única y hasta 96 hrs cuando se usa en infusión (lo que pone en riesgo al paciente sometido a estrés agudo) (25)(29). El etomidato es uno de los más potentes inhibidores de la 11-beta hidroxilasa (esta característica la comparte con todos los derivados imidazólicos) teniendo esto un efecto directo sobre la secreción adreno-cortical, Además los derivados nitroimidazólicos inhiben la función de las células de la pituitaria anterior aparentemente por un efecto directo sobre la unidad catalítica de la holoenzima adenilci. (26).

A pesar de ser el agente inductor mas cardioestable, se le ha demostrado al vehiculo en el cual esta suspendido(27), propilene glycol, cierto efecto inotropico negativo, pero esto es solo demostrable en estudios de laboratorio, ademas al vehiculo se le ha responsabilizado de el dolor en la inyección intravenosa y responsable de las pocas respuestas alergicas observada -- con el medicamento(28) por lo que esta en estudio una nueva formulacion en una emulsion lipidica que nos resolveria estos problemas.

Ambos agentes se pueden considerara adecuados para su uso - en el paciente nefropata, de hecho el mas usado en pacientes de este tipo es el etomidato, por lo ya mencionado, y es el parametro contra el cual compararemos nuestro otro agente inductor su- to a estudio.

MATERIAL Y METODOS

Para la realizacion de este trabajo se formaron dos grupos de estudio, de todos los pacientes sometidos a transplante renal en el periodo comprendido entre marzo de 1989 a febrero de 1991. Los grupos se formaron en base del agente inductor utilizado (etomidato-midazolam), en el hospital regional "10 de Octubre" del ISSSTE, todos ellos aceptados para protocolo de transplante renal, sometidos a tratamiento de diálisis peritoneal ambulatoria y con IRC con tiempo de evolucion que oscilo entre 6 meses a 3.5 años, el numero de pacientes fue de 10, cinco inducidos con midazolam y 5 inducidos con etomidato, siendo por sexo 8 femeninas y 2 sexo masculino, el rango de edad fue de 17 a 54 años de edad con media aritmetica de 30.4 años, el estado fisico se valoro en base de la clasificacion de la Sociedad Americana de Anestesiologia, siendo su clasificacion de II-III, todos los pacientes presentaban datos de hipertension arterial sistematica controlada con 1 o 2 medicamentos, y datos de alteracion hematologica, representada por anemia cronica, uno de los sujetos de estudio presentaba ademas datos de hipertiroidismo (con control medicamentoso, aunado a una taquicardia supraventricular), se excluyeron los pacientes que fueron sometidos a transplante renal fuera del periodo comprendido asi como aquellos a los que se les indujo con otro tipo de farmaco.

A los pacientes se les realizo visita preanestésica 24 horas antes del procedimiento y se les indico premedicacion a base de una benzodiazepina (diazepam o midazolam), se les continuo con su medicacion antihipertensiva, y se les dialiso en las 48 horas previas al procedimiento anestésico quirúrgico.

Parametros laboratoriales, azoados y electrolitos dentro de limites aceptables, todos portadores de anemia normocitica hipocromica con rango de valores de 6.5 a 10.5 grs Hb.

A su ingreso a quirofano se realizo monitoreo no invasivo frecuencia cardiaca con estetoscopio precordial, y cardioscopio

tension arterial con esfignomanometro, electrocardiograma en derivacion D II con cardioscopio; a algunos pacientes se les coloco cateter central para medir presion venosa central, y otros - ya lo tenian a su ingreso al quirofano, y en ocasiones se coloco linea arterial sobre arteria radial izquierda.

Tecnica utilizada fue Anestesia general balanceada, induccion por via endovenosa en el siguiente orden: citrato de fentanyl 3 mcgrs/kg., DHB 100 mcgrs/kg., ademas se uso anticolinergico utilizandose de acuerdo a frecuencia cardiaca, atropina o es copolamina a 10 mcgr/kg., el tiempo previo a esto se considero periodo preinductivo.

En el grupo de etomidato, los pacientes se les aplico el - relajante muscular besylato de atracurio a dosis de 300 mcgrs/kg. o bromuro de vecuronio a dosis de 80-100 mcgrs/kg. y posteriormente etomidato a dosis de 300 mcgrs/kg., procediendose inmediatamente a la intubacion, previa laringoscopia directa, este periodo se considero postinductivo.

En el grupo midazolam, a los pacientes se les aplico el relajante muscular a las dosis mencionadas anteriormente y posteriormente clorhidrato de midazolam a dosis de 200 mcgrs/kg., -- procediendose a la laringoscopia directa e intubacion, este periodo se considero postinductivo para este grupo.

El mantenimiento anestésico se llevo a cabo con agente halogenado, balanceandose con analgesico opioide a 5-10 mcgrs/kg. y relajante muscular no despolarizante.

En el presente estudio se valoraron los parametros hemodinamicos (frecuencia cardiaca y tension arterial) en el periodo preinductivo y el postinductivo, para demostrar si existe o no variabilidad en los parametros obtenidos.

Periodo preinductivo se considero tiempo previo a narcosis basal y posterior a monitoreo no invasivo.

Periodo postinductivo se considero al tiempo de postintubacion inmediata.

Los resultados de los datos obtenidos (las variables) fueron analizadas estadisticamente mediante la prueba T de students con una p menor a 0.05.

Los incidentes observados (en el periodo comprendido) fueron un caso de intubacion dificil (intubacion posible al 4to. - intento) y un paciente que presento estrasistoles ventriculares aisladas postintubacion.

La unidad de medida para la frecuencia cardiaca fue de latidos por minuto, y para la presion arterial utilizamos la presion arterial media, la cual se calculo en base de la siguiente formula:

$$PAM = PAS - PAD (2/3) + PAD$$

RESULTADOS

De los diez pacientes sometidos a estudio, todos ellos receptores de trasplante renal, de la unidad mencionada, cinco de ellos fueron inducidos con etomidato y los otros 5 con midazolam. En los pacientes analizamos la repercusión hemodinámica del agente inductor utilizado en los pacientes observando la -- frecuencia cardíaca y la tensión arterial, en los periodos preinductivo y postinductivo (características ya mencionadas de cada periodo).

La tabla I y II nos muestra los resultados obtenidos (anexos).

Las gráficas (1) y (2), (anexos), representan la repercusión hemodinámica en los periodos mencionados. La gráfica (1) muestra repercusión en la frecuencia cardíaca en periodo preinductivo y postinductivo de etomidato y midazolam. La gráfica -- (2) muestra repercusión en presión arterial media en periodos -- mencionados de etomidato y midazolam.

Las tablas III y IV nos muestran el análisis estadístico -- de los datos (anexos).

Para el estudio estadístico de los datos se utilizó la T -- de students con un valor de p igual a 0.05 siendo no estadísticamente significativo un valor de p igual o menor de 0.05, y estadísticamente significativo un valor de p mayor de 0.05.

Como se puede observar en la gráfica (1) se obtuvo un aumento de la frecuencia cardíaca media en el caso del etomidato, el aumento fue de 10 latidos por minuto, y en el caso del midazolam fue de 8 latidos por minuto, ambos inductores produjeron aumento de la frecuencia cardíaca, pero en ambos casos el valor de p no fue estadísticamente significativo para este aumento, -- por lo tanto en nuestro grupo de pacientes estudiados los inductores utilizados no produjeron un efecto cronotrópico positivo si estadísticamente significativo.

Con respecto a la tensión arterial media observamos que en

el grupo de etomidato hubo un descenso de 145.3 +/- 20.7 a un valor de 136.6 +/- 24.5 o sea una presión arterial diferencial de 8.7 mm de Hg y se le sometió a prueba estadística de T de --students siendo p no significativa, por lo tanto el descenso de la presión arterial media inducida por etomidato no es estadísticamente significativa.

En el grupo midazolam se obtuvo un descenso de tensión arterial de 131.9 +/- 9.4 a un valor de 112.6 +/- 7.3, siendo la presión arterial diferencial en este caso de 19.3 mm de Hg, se sometió al mismo tratamiento estadístico, obteniéndose una p --significativa, por lo tanto el descenso de la presión arterial media inducida por el midazolam es estadísticamente significativa.

Se presume en base de los datos anteriormente obtenidos --que la repercusión del etomidato sobre la presión arterial media y la frecuencia cardíaca no es significativa siendo poca la repercusión hemodinámica de este inductor.

Con respecto a midazolam su repercusión sobre la frecuencia cardíaca no es significativa pero si nos disminuye la presión arterial media en forma estadísticamente significativa.

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

TABLA I

GRUPO ETOMIDATO

PERIODO	PRESION ARTERIAL MEDIA		FRECUENCIA CARDIACA	
	PREINDUCC.	POSTINDUCC.	PREINDUCC.	POSTINDUCC.
	140.0	133.3	70	80
	173.3	156.6	65	75
	126.6	116.6	90	100
	126.6	110.0	100	100
	160.0	166.6	80	100
MEDIA	145.3	136.6	81	91

TABLA II

GRUPO MIDAZOLAM

PERIODO	PRESION ARTERIAL MEDIA		FRECUENCIA CARDIACA	
	PREINDUCC.	POSTINDUCC.	PREINDUCC.	POSTINDUCC.
	130.0	113.3	110	110
	123.3	113.3	100	90
	143.3	116.6	80	80
	140.0	113.3	80	100
	123.3	106.6	90	120
MEDIA	131.9	112.6	92	100

TABLA III

GRUPO ETOMIDATO

	(n)	(X)	(SX)	(SX ²)
PAM PREINDUCC	5	145.3	+/- 20.7	430.7
PAM POSTINDUCC	5	136.6	+/- 24.5	604.5
FC PREINDUCC	5	81.0	+/- 14.3	205.0
FC POSTINDUCC	5	91.0	+/- 12.4	155.0

TABLA IV

GRUPO MIDAZOLAM

	(n)	(X)	(SX)	(SX ²)
PAM PREINDUCC	5	131.9	+/- 9.4	89.4
PAM POSTINDUCC	5	112.6	+/- 7.3	53.4
FC PREINDUCC	5	92.0	+/- 13.0	170.0
FC POSTINDUCC	5	100.0	+/- 15.8	250.0

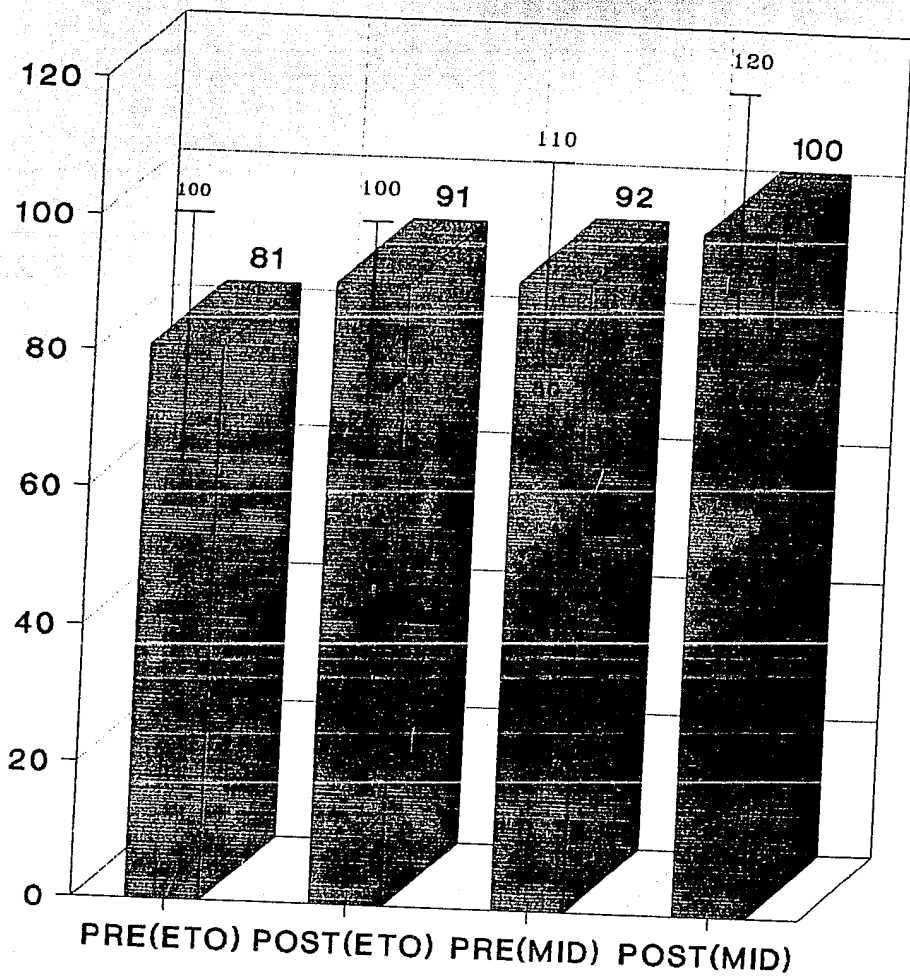
(n) = numero de sujetos estudiados

(X) = media

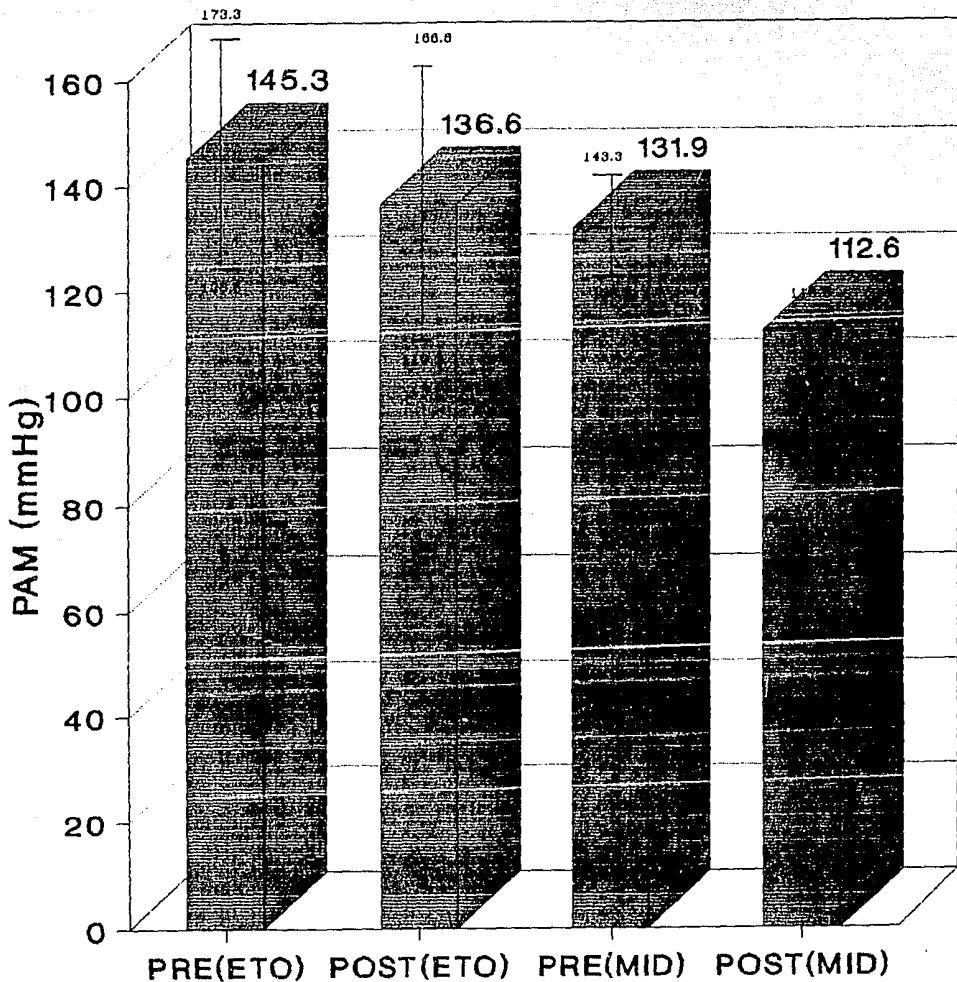
(SX) = desviacion estandar

(SX²) = varianza

GRAFICA I . MUESTRA REPERCUSION EN LA FRECUENCIA CARDIACA EN PERIODO PREINDUCTIVO Y POSTINDUCTIVO DE ETOMIDATO Y MIDAZOLAN.



GRAFICA II. MUESTRA REPERCUSION EN LA PRESION ARTERIAL MEDIA EN PERIODO PREINDUCTIVO POSTINDUCTIVO DE ETOMIDATO Y MIDAZOLAM.



DISCUSION

La decision de la utilizacion de un agente inductor individualizando al paciente es la primera disyuntiva a la que se enfrenta el anestesiolego, tratando de ofrecerle las mayores ventajas al paciente. En la actualidad contamos con un amplio arsenal de anestésicos intravenosos, de los cuales debemos de valorar riesgo-beneficio, la eleccion de agente inductor se complica en pacientes con insuficiencia renal cronica ya que estos tipos de pacientes presentan una larga serie de alteraciones, lo que nos redunda en una farmacocinetica y farmacodinamia alteradas.

En este estudio nos asignamos a evaluar la respuesta cardiovascular, de dos agentes anestésicos intravenosos inductores el etomidato y el midazolam. Practicamente en este estudio tomamos al etomidato como un grupo testigo, ya que es bien reconocida su estabilidad cardiovascular que confiere, de hecho segun algunos autores es el medicamento de eleccion en pacientes con patologia cardiaca, o en los que es deseable una estabilidad cardiovascular en el periodo inductivo (30-33). Algunos autores llegan aun mas lejos en la estabilidad que confiere el etomidato, confiriendole algunos hasta cierto tipo de proteccion cerebral (32), Tempelhoff, Modica, y Jellish nos mencionan que el etomidato induce supresion del electroencefalograma ofreciendo probablemente proteccion cerebral siendo un efecto similar al del tiopental, sin el riesgo de disminuir importantemente el flujo sanguineo cerebral como ocurre con este ultimo.

En nuestro estudio valoramos dos parametros para estudiar la estabilidad cardiovascular de nuestros agentes, la frecuencia cardiaca (FC) y la presion arterial media (PAM), nuestro estudio nos permitio confirmar en el grupo etomidato (E), lo que otros autores ya han reportado que el etomidato nos confiere estabilidad cardiovascular esto reflejado en que el aumento de la frecuencia cardiaca inducido por el etomidato de 81 ± 14 a 91

+/- 12.4, no fue estadísticamente significativo, con respecto a la presión arterial media, la disminución que se observó de --- 145.3 +/- 20.7 a 136.6 +/- 24.5 tampoco fue estadísticamente -- significativo, corroborando de esta manera la escasa repercusión hemodinámica de este agente. En el paciente con insuficiencia renal crónica sometido a trasplante renal, no se demostró inestabilidad hemodinámica producida por el etomidato lo que nos -- viene a demostrar que a pesar de la patología de base y complicaciones que conlleva, esta patología nos altera poco el efecto clínico del etomidato, no produce cambios estadísticamente - significativos.

El midazolam se le han encontrado ciertos efectos hemodinámicos, los cuales pueden ofrecer ventajas y desventajas a los - pacientes dependiendo de la patología de base, Foster y Col. -- (34) describieron descensos tensionales inducidos por el midazolam de alrededor de 6-10 mm de Hg y un aumento de la frecuencia cardíaca siendo estos cambios significativamente estadísticos pero sin importancia clínica en el paciente sano, coincidiendo con lo reportado por Connner y Katz, y Fragen y Gahl., (35) (36 se ha demostrado además que no induce cambios mayores en la contractilidad del ventrículo izquierdo y no causa agravamiento de la isquemia en pacientes con enfermedad cardíaca isquémica (37)

Los resultados obtenidos con el midazolam en el presente - estudio nos demuestran que este fármaco induce un aumento de la frecuencia cardíaca de 92 +/- 13 a 100 +/- 15 siendo este cambio estadísticamente no significativo y sin repercusión clínica aparente como nos lo menciona Foster (34), pero con respecto a la disminución de la presión arterial media, nosotros observamos una disminución de 131.9 +/- 9.4 a 112.6 +/- 7.3 siendo esta disminución de tensión arterial estadísticamente significativa, Marty y Nitenberg (37) reportaron que el midazolam induce - una leve baja de la tensión arterial, esto dado principalmente por una disminución del gasto cardíaco (con poca repercusión -- hemodinámica), y reporta que el midazolam no reduce las resistencias vasculares sistémicas en el paciente sano, corroborado por

otros autores (38) (39), pero otros reportes como los de Muller y Cols (40) los cuales utilizaron midazolam en pacientes hipertensos, obteniendo una disminucion significativa de la tension arterial principalmente de la sistolica de hasta 35 mm Hg y en sujetos sanos el cambio fue minimo, demostrando ademas que esta baja de tension arterial es debida a una reduccion de la resistencia circulatoria sistematica en el hipertenso, durando el efecto de 3 a 20 minutos. Si tomamos en cuenta que nuestros pacientes con Insuficiencia renal cronica presentaron todos datos de hipertension arterial este descenso de la presion arterial media probablemente sea debido a un abatimiento de la resistencia vascular periferica (RVP), mas que a una disminucion del gasto cardiaco, esta disminucion de la presion arterial media nos redundaria un beneficio adicional del midazolam sobre el etomidato en este tipo de pacientes hipertensos.

En resumen podemos considerar que el midazolam es un adecuado agente inductor anestésico en pacientes con Insuficiencia renal cronica sometidos a transplante renal, pudiendose unir a la lista de farmacos que se pueden utilizar (incluido en ellos esta el etomidato) en el paciente con trastorno de la funcion renal.

BIBLIOGRAFIA:

- 1.- BRADLEY E. SMITH, M.D.: Renal failure, renal transplantation and anesthesia. 41st annual refresher course and clinical - update program, 1990, by the American Society Anesthesiolo- gist, inc; Renal sistem, 241;1-6.
- 2.- VREE TB, SHIMODA M, DRIESSEN JJ, GUELEN PJ, etal; Decreased- plasma albumin concentration result in increased volume of - distribution and decreased elimination of midazolam in inten- sive care patients. Clin Pharmacol Ther; 1989 , Nov; 46(5)- p 537-44
- 3.- J.W. DUNDE: La anestesia intravenosa y la necesida existente de otros agentes. Postgradual Medical Journal, 1985; Vol 61- Supl. 3
- 4.- RONALD D MILLER, WALTER L WAY, ANTHONY J TREVOR; Anestesia.- 1988; edicion espanola, editorial DOYMA, tomo II, p 761-63.
- 5.- KLOTZ U; Clinical Pharmacology of midazolam., Anaesthesiol- Reanim; 1989; 14(6); p 347-54.
- 6.- EDWARD MILLER M.D.: Anesthesia and the kidney. Book 41 st - Annual Refresher course and clinical update program, 1990, by the American Society Anesthesiologist, inc, renal sistem, 256 p 1-5.
- 7.- GORDILLO PANIAGUA G, PONSA MM: Esquemas de transfuciones pre- vias a transplante renal, fuente CECS investigacion "Hosp. - Infantil de Mex", tesis recepcional
- 8.- ODOR MA, CHAVEZ PM, PENA RJ,: Estudio comparativo de trans- plante renal a partir de hemodialisis o dialisis peritoneal- continua ambulatoria, fuente CECS, INNSZ, inedito, tesis re- cepcional.
- 9.- POUTTU J: Haemodynamic responses during anaesthesia for re- nal transplantation in patient with and without hipertensive disease. Acta Anaesthesiol Scand, 1989, Apr, 33(3): 245-9.
- 10.- ODOR MA, ALESSIO RL: 15 anos de experiencia en el transplan- te renal en el I.N.N.S.Z., efectos antihipertensivos amiloridina y MK 218, tesis recepcional, fgente CECS.
- 11.- DRIESSEN JJ, SCHEIDEGGER D, PEPPERMAN M, LLOYD-THOMAS A,; - Sedation in the intensive care unit., satellite symposium to the 5th european congress on intensive care medicine, Amster- dam, 5-8 june, 1990.
- 12.- M CHAUVIN, HABERER JD, ETAL; Pharmacokinetics of midazolam - in anesthetized cirrotic patients. Anesthesiology, Vol 67, - No. 3A, sept, 1987.
- 13.- A FORSTED, G CRETENANAD, MOREL D,: Abscense of ventilatory agoniste effects of a overdose of RO 15-1788, a specific ben- zodiazepin antagonist. Anesthesiology Vol 67, No 3A, sept 87.

- 14.-C GALUS, R POHORECKI, ETAL; Neurocognitive profile of midazolam induced amnesia. *Anesthesiology*, 1987, vol 67, No 3A sept 1987.
- 15.-KISSIN I, VINIK HR, CASTILLO R, BRADLEY EL; Alfentanyl potentiates midazolam-induced unconsciousness in subanesthetic doses. *Anest-analg*; 1990, jul; vol 71(1); p 65-9.
- 16.-NISHIYAMA T, ODAKA Y, SETO K,; Total intravenous anesthesia with continuous infusion of midazolam study on plasma levels of midazolam and catecholamines. *Massui*; 1990, oct; vol 39-(10); p 1383-7 (abstract)
- 17.-NISHIYAMA T, HIRASAKI A ETAL; Midazolam for rapid sequence induction, *Massui*, 1990, Feb, vol 39(2); p 230-6 (abstract)
- 18.-RI HALL, S LASKER, ETAL; The anesthetic efficacy of midazolam in the enflurane anesthetized dog. *Anesthesiology* Vol 67 No. 3A, sept 1987.
- 19.-PO MAITRE, B FUNK, R HA, ETAL; Prolonged elimination of midazolam in patient recovering from cardiac surgery. *Anesthesiology* Vol 67 No 3A, sept 1987.
- 20.-JC RAEDER, A HOLE, ETAL,; Benzodiazepine antagonist (flumazenil) reversal of total intravenous anesthesia with midazolam and alfentanil. *Anesthesiology*, vol 67, no #A, 1987.
- 21.-LTM BREINER, PJ HENNIS, ETAL,; Efficacy of RO 15-1788, a benzodiazepine antagonist vs physostigmine after midazolam-alfentanil anesthesia in man. *Anesthesiology*, vol 67, No. 3A A 660, sept 1987.
- 22.-GUPTA A, LENMARKEN C ETAL,; Anaesthesia for cardioversion -- A comparative between propofol, thiopentone and midazolam.- *Anaesthesia, General*; 1990, Oct; vol 45(10); p 872-5(abstract).
- 23.-SCHULLTE AM, KOCHS E,; Midazolam and flumazenil in neuroanesthesia. *Acta-Anaesthesiol-Scand*, suppl; 1990, 92;P 96-102.
- 24.-LEVRON JC, ASSOUNE P,; Pharmacokinetics of etomidate; *Ann-Fr-Anesth-Reanim*; 1990, vol9 (2); p 123-6 (abstract)
- 25.-LAMBERTS SW, BRÜNNING HA, MARZPUK H, ETAL,; The new aromatase inhibitor CGS-16949A suppresses aldosterone and cortisol production by human adrenal cell in vitro., *J Clin Endocrinol-metab.*, 1989, oct; vol69(4); p 896-901 (abstract)
- 26.-STALLA GK, STALLA J, VON WERDNER ETAL, nitroimidazole derivatives inhibit anterior pituitary cell function apparently by a direct effect in the catalytic subunit of the adenylate cyclase holoenzyme, *endocrinology*, 1989, aug; vol 125(2);690-706.

- 27.-RIOU B, LECARPENTIERE Y, ETAL.,; In vitro effects of etomidate on intrinsic myocardial contractility in the rat; Anesthesiology; 1990, Feb, vol 72(2); p 330-40.
- 28.-SUTTMAN H, DOENICKE A, ETAL; A new formulation of etomidate in lipid emulsion bioavailability and venous provocation; Anaesthesist; 1989, aug, vol 38(8), p 421-23 (abstract)
- 29.-YEOMAN P, HUTCHINSON A, ETAL., Etomidate infusions for the control of refractory status epilepticus,; Intensive Care -- Medicine, 1989, vol 15(4), p 255-59
- 30.-STEFAN G, DE HERT, MD, KAREL M , ETAL,; Influence of Thiopental, etomidate and propofol on regional myocardial function in the normal and acute ischemic heart segment in dog; Anesth-Analg, 1990, vol 70, p 600-7
- 31.-SR FORD, MD, MAZE, ETAL; ETOMidate vs Thiopental anesthesia for elective cardioversion, Anesthesiology , Vol 67, No. 3A, sept 1987.
- 32.-R TEMPELHOFF, PA MODICA, ETAL; Etomidate-induced EEG burst - suppression maintains hemodynamic stability during induction and tracheal intubation., Anesth-analg, S406., 1990, vol 70 - S1- S450.
- 33.-ACALOVISCH I, SZILAGYA, ETAL., Hemodynamic response to the induction anesthesia and endotracheal intubation. The effect of fentanyl as an adjuvant to the etomidate and thiopental - on the, ; Rev-Chir, 1989 sep-oct, vol 38(5) p 387-96. (abs)
- 34.-FFORSTER A, GARDAZ JP, ETAL; I.V. midazolam as an induction agent for anaesthesia, A study in volunteers, Br J Anaesth, vol 52, 907-11 , 1980 (libro midazolam editado por ROCHE)
- 35.-CONNER JT, KATZ RL, PAGANO RR.; RO 21-3981 for intravenous surgical premedication and induction of anesthesia., Anesth-analg (cleve), vol 57, 1 , 1978 (libro midazolam editado por ROCHE),
- 36.-FRAGEN RJ, GAHL F, ETAL., A water-soluble benzodiazepine, RO 21-3981, for induction of anaesthesia., Anesthesiology, vol 49, 41 , 1978.
- 37.-J MARTY ,A NITENBERG., The use of midazolam and flumazenil - in cardiovascular diagnostic and therapeutic procedures., Acta anaesthesiol Scand, 1990, supl, 92, p 33-34.
- 38.-JAAP VUYK, PIMJ, ETAL., Comparison of midazolam and propofol in combination with alfentanil for total intravenous anesthesia., Anesth-analg, 1990; vol 71, p 645-50.
- 39.-GAARNIVAARA L, KLEMOLA U, ETAL., QT interval of the ECG, -- heart rate and arterial pressure using propofol, methohexital or midazolam for induction of anaesthesia., Acta anaesthesiol Scand, 1990, vol 34, p 276-281.
- 40.-ROCHE LABORATORY., Midazolam mDormicum, informacion y caracteristicas de una nueva benzodiazepina hidrosoluble, recopilacion de 36 autores.