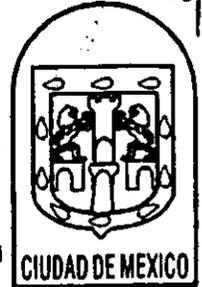


11202
22
24.



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO



FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADOS E INVESTIGACION

INSTITUTOS DE SERVICIOS DE SALUD DEL DISTRITO FEDERAL

DIRECCION DE ENSEÑANZA E INVESTIGACION

SUBDIRECCION DE ENSEÑANZA

UNIDAD DEPARTAMENTAL DE POSTGRALO

CURSO UNIVERSITARIO DE ESPECIALIZACION EN
ANESTESIOLOGIA

MANEJO DEL DOLOR AGUDO POSTOPERATORIO
CON MIDAZOLAM PERIDURAL

TRABAJO DE INVESTIGACION: CLINICA.

P R E S E N T A

DRA. ANABEL DIAZ MONTAÑO

PARA OBTENER EL TITULO DE ESPECIALISTA EN ANESTESIOLOGIA

DIRECTOR DE TESIS: DR. JOSE DE JESUS SALVADOR VILLAFANA TELLO

1998

27/11/98

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

Vos. Bos.

DR. ANTONIO CARMONA FLORES

PROFESOR TITULAR DEL CURSO
DE ESPECIALIZACION EN
ANESTESIOLOGIA

Vos. Bos.

DRA. CECILIA GARCIA BARRIOS

DIRECTORA DE ENSEÑANZA

E

INVESTIGACION



DEDICATORIA

A LOS MEDICOS:

Que intervinieron para mi formación como especialista y a todos aquellos que depositaron su confianza en mi.

A MIS PADRES:

Rogelio Diaz y Concepción Montaña
Por el apoyo y cariño que me proporcionaron cuando más los necesite, y el impulso constante que me _
brindaron para seguir adelante.

A MI HIJO :

Yeisson.
Quien supo soportar mi ausencia cuando más me necesito, por la espera eterna con su carita son-__
riente, para compartir esos pocos momentos libres que pude brindarle.

A MI ESPOSO:

Por su comprensión y apoyo inmensurable.

A MIS AMIGOS:

Dany, Oly, Lucero, Berta, Tina y Vero, quienes _
juntos compartimos alegrías y tristezas.

DIOS

GRACIAS DOY
POR CUIDAR DE TUS HIJOS.

INDICE

DEDICATORIA	1
RESUMEN	2
INTRODUCCION	3
MATERIAL Y METODOS	9
RESULTADOS	10
DISCUCION	19
BIBLIOGRAFIA	21

RESUMEN

El siguiente estudio prospectivo se efectua con el proposito de objetar el efecto analgésico del MIDAZOLAM, aplicado en pacientes postoperados durante el periodo de recuperación, posterior a la administración de anestesia general balanceada, a través de un catéter peridular instalado previo a la cirugía en el espacio correspondiente a L1-2; a un grupo mixto de pacientes compuesto por 9 femeninos, 11 masculinos, con un promedio de edad entre los 20 y los 50 años (media 35 años), los que se valoraron con ASA EI,II y III.

Los pacientes seleccionados corresponden a procedimientos quirúrgicos abdominales y de miembros pélvicos, a los cuales se les inicia aplicación de MIDAZOLAM peridural a una dosis de 6 mgs diluidos en 10 cc de solución salina al 0.9%, al referir dolor en el área de recuperación, efectuando un registro previo de los signos vitales y postadministración se evalúa efecto analgésico según escala visual análoga (EVA). Objetando una disminución del dolor del 70% a los 30 minutos; los cambios en los signos vitales no fueron de gran importancia como para llevar un registro expectante, y se alcanzó un grado de sedación máximo a los 5 minutos el cual perduró durante 30 minutos en general como media de registro.

Concluyendose que la benzodiazepina del tipo MIDAZOLAM, tiene efecto analgésico por vía peridural, el cual es de gran importancia en el manejo postoperatorio, así como su efecto sedante. Aunque continua pendiente y por discutir el mecanismo responsable para este efecto de la vía peridural.

INTRODUCCION

El alivio del dolor es actualmente uno de los grandes problemas que se plantean en el terreno de la salud pública. Existen ya tratamientos eficaces y poco costosos. La supresión de todo dolor evitable debe convertirse en un objetivo de los planes nacionales de salud.(1).

El dolor es un sintoma definido por, The International Association for the Study of Pain (IASP), como: una experiencia sensorial y emocional desagradable, asociada o no a daño real o potencial de los tejidos somáticos o viscerales.(2).

En el dolor postoperatorio un número de disfunciones postoperatorias son relacionadas directa o indirectamente; las más importantes de éstas son: pulmonares, circulatorias, gastrointestinales, disfunción urinaria, disfunción del metabolismo, procesos tromboembólicos e indeseables reacciones psicológicas y emocionales que pueden ser transitorias o prolongadas.(3).

El dolor agudo postoperatorio es una reacción fisiológica compleja a la lesión tisular, distensión visceral o un proceso morbido (2)

Las observaciones clínicas y reportes publicados indican que el dolor postoperatorio ocurre más a menudo y es más severo después de cirugía intratorácica, intrabdominal, renal, cirugías extensas de columna, de huesos largo, mano y pie.(4).

En 1977, se descubrieron receptores específicos para las benzodiazepinas, en el sistema nervioso central de la rata utilizando diazepam tritiado. Posteriormente se descubrieron en el hombre, observandose que su distribución era similar a la descrita en las ratas (5).

Las benzodiazepinas son ansiolíticos, antiepilépticos, e hipnóticos ampliamente prescritos, cuyo éxito se debe no sólo a su eficacia y a su acción rápida, sino también a su alto grado de seguridad. Las investigaciones acerca de su mecanismo de acción en el SNC, han revelado un efecto de facilitación sobre la neurotransmisión inhibitoria mediada por el aminoácido GABA_A (ácido-alfa-aminobutírico), a través de la modulación alostérica positiva de los receptores GABA_A los cuales regulan la conductancia de cloruro de las membranas subsinápticas en las neuronas (6).

El MIDAZOLAM, es otra de las benzodiazepinas, que produce amnesia anterograda. La incidencia y duración parece estar relacionada directamente a la dosis de midazolam.(7).

MIDAZOLAM, inyectado por vía intratecal o epidural puede producir efectos antinociceptivos. Esto fué demostrado a través del GABA, demostrando sus propiedades analgésicas.(7).

Su manifestación dependerá de la personalidad, status social y cultural, experiencias dolorosas previas y del estado emocional del estímulo nociceptivo.(3).

Las metas básicas de un servicio de analgesia postoperatoria incluyen: la administración y vigilancia de la analgesia postoperatoria, La identificación y manejo de las complicaciones o efectos colaterales de las técnicas analgésicas post-

operatoria (8).

El GABA parece intervenir de manera conjunta con la sustancia P, en algunos eventos importantes relacionados con la transmisión del dolor. En la sustancia negra el GABA inhibe en un 60% la liberación de la sustancia P. A nivel de la médula existe correlación entre la distribución del GABA y la enzima que lo sintetiza (glutamato descarboxilasa) y de la sustancia P., se ha encontrado que la porción dorsal del asta dorsal contiene GABA en un mayor porcentaje que la región ventral; Todas las láminas excepto la lámina IV, contienen neuronas GABAérgicas, lo cual da idea que debe llevar a cabo alguna función importante (9).

El GABA es el neurotransmisor inhibitorio más abundante y funcionalmente, es el más importante del S.N.C., de los mamíferos en los que se conocen dos clases muy diferentes de receptores para el GABA; receptores GABA_A y GABA_B, los cuales se caracterizan por su afinidad hacia agonistas y antagonistas específicos (6).

El ácido gamma-aminobutírico (GABA), es un mediador inhibitorio en el cerebro y en la retina, y probablemente sea el mediador responsable de la inhibición presináptica; actúa aumentando la conductancia del cloro, y su acción es antagonizada por la picrotoxina (10).

En el estudio de la actividad nociceptiva, se han caracterizado tres sitios de relevo de la información desde que es percibida por receptores periféricos, estos son: médula espinal, bulbo y mesencéfalo; A nivel del mesencéfalo, las neuronas del núcleo del rafe dorsal y de la formación reticular de la médula ventromedial rostral que se proyectan a la médula espinal

desempeñan un papel muy importante en la modulación de la transmisión nociceptiva a nivel espinal (9).

Los nociceptores periféricos o cútaneos son ramificaciones terminales especializadas de fibras nerviosas sensitivas que registran sensaciones térmicas, mecánicas o químicas, en donde se inicia el proceso del dolor; cualquiera que sea el estímulo activa directa o indirectamente a los nociceptores (2).

Algunas fibras del dolor se excitan casi exclusivamente por tensión mecánica excesiva o daño mecánico de los tejidos, otros son sensibles a diversas sustancias químicas. El mecanismo indirecto de activación del nociceptor ocurrirá si el estímulo tiene duración suficiente para dañar el tejido; liberando éste sustancias endógenas productoras de dolor tales como: sustancia P, bradicinina, serotonina, histamina, prostaglandinas, leucotrienos, radicales libres de oxígeno (10).

Después de las encefalinas la sustancia P es el péptido cerebral más estudiado, y su distribución es parecida a la de la neurotensina y la encefalina. Es un neuropéptido ampliamente distribuido en el S.N.C., se encuentra en terminaciones de neuronas aferentes primarias y actúa como mensajero para nocicepción (11).

Fryer y Walser; sintetizaron en 1975 el MIDAZOLAM (7.*2).

La presencia de un anillo imidazólico es el responsable de la estabilidad acuosa y rápido metabolismo; su peso molecular es de 325 y su pK de 6.0, el midazolam no produce cambios hemodinámicos significativos, es capaz de producir depresión respiratoria, produce amnesia anterograda, siendo su

efecto máximo entre los 2 y 5 minutos después de la administración I.V. reduce el consumo metabólico de oxígeno cerebral y el flujo sanguíneo cerebral (5).

El MIDAZOLAM es una benzodiazepina que se puede administrar en forma IV, IM, oral, peridural e intratecal; una vez en el plasma se une en alto grado a las proteínas plasmáticas (96%), siendo el fármaco libre sólo el 4% ; es eliminado casi exclusivamente por mecanismos de oxidación en los microsomas hepáticos, su principal metabolito es el 1-hidroximetil-midazolam, en menor proporción se producen otros metabolitos, se conjugan con ácido glucurónico e inactivándose, y se elimina por orina 50 a 70% dentro de las 24 horas después de su administración, la vida media del midazolam y sus metabolitos activos no superan las 4 horas, siendo aproximadamente de 1,5 a 2,5 horas en personas sanas (5).

¿ Cual es el mecanismo por el cual el MIDAZOLAM tiene efecto analgésico ? Sabemos que su efecto sedante es debido a que las benzodiazepinas al ocupar sus receptores favorecen la afinidad a su vez del GABA por los suyos, lo que inhibe la conducción nerviosa (12).

Los receptores para benzodiazepinas, aunque predominan en el cerebro, también los hay en la médula espinal principalmente en la porción dorsal de las astas dorsales y todas las láminas, excepto la IX, contiene neuronas GABAérgicas. El GABA es un neuromodulador que ejerce control tónico inhibitorio de la actividad de la sustancia gris periacueductal y por lo tanto está involucrado en las funciones de analgesia y nocicepción además el GABA tiene per se propiedades analgésicas y es capaz de incrementar los efectos analgésicos de la morfina (12).

La inyección de opioides en el espacio epidural ofrece una analgesia postoperatoria satisfactoria que sin embargo, no está exenta de posibles complicaciones (13). Este temor y el conocimiento cada vez mayor sobre la fisiología del dolor han llevado a realizar investigaciones encaminadas a encontrar otros medicamentos que tengan las mismas propiedades analgésicas y de ser posible que carezcan de efectos indeseables (13).

El midazolam ha demostrado que bloquea los reflejos somato-simpáticos en perros y tiene efectos analgésicos cuando se aplica por vía espinal en ratas y en humanos (14).

En estudios previos, la administración de 6 mgs de midazolam, disueltos en 10 ml. de solución salina isotónica a través del espacio peridural el dolor postoperatorio disminuyó en un 60% a los 60 minutos. Los resultados de este trabajo confirman la observación realizada por otros autores respecto al efecto analgésico causado por midazolam (14,15).

En los últimos años han demostrado que el midazolam produce efectos antinociceptivos, y es efectivo en el tratamiento de dolor agudo postoperatorio (16).

Se ha demostrado en ratas que el efecto puede deberse a una interacción del fármaco con el complejo benzodiazepínico en la médula espinal lo cual causa activación de la vía espinal no Mu. (17).

MATERIAL Y METODO

El estudio fué aprobado por el comité de bioética del HOSPITAL GENERAL DE LA VILLA, de la DGSSDDF., se estudiarón 20 pacientes; 9 femeninos y 11 masculinos, con ASA EI,II y III, postoperados de cirugía abdominal y de miembros pélvicos, manejados en el transoperatorio con anestesia general balanceada, previo al procedimiento se instaló catéter peridural inerte en L1-2, para control del dolor postoperatorio al iniciar su recuperación, aplicandose MIDAZOLAM peridural en dosis de 6 mg diluidos en 10 cc de solución salina al 0,9%, en el área de recuperación cuando el paciente manifesto dolor postoperatorio.

Fueron evaluados a los 5,10,15,30,60, minutos, 2,4,6 y 12 horas, se registraron signos vitales, el dolor se valoró por ESCALA VISUAL ANALOGA (EVA), del cero (0) al 10 (diez), y el grado de sedación en la escala de RAMSAY del 1 (uno) al 6 (seis).

El promedio del dolor se consideró de la siguiente manera $EVA_i - EVA_x$, donde i = inicial, x = en cada tiempo determinado

El tiempo de analgesia efectivo fué el transcurrido desde la aplicación del MIDAZOLAM, hasta que de nuevo el paciente solicitó más analgesia por referir dolor nuevamente, evaluandose por EVA. Los resultados quedan expresados como promedios y el análisis estadístico se registró con estadísticas descriptivas con medidas de tendencia central.

RESULTADOS

Se estudió un grupo de pacientes compuesto por 20 personas de los cuales 9 del sexo femenino y 11 del sexo masculino, postoperados de cirugía abdominal y miembros pélvicos, correspondiendo el 45% al sexo femenino y un 55% al sexo masculino demostrados en la gráfica 1, la media de edades se estableció en 35 años, de los 20 pacientes, de los cuales las edades incluyeron pacientes de 20 años a 50 años, a los que les fué administrado MIDAZOLAM por vía peridural de acuerdo a las condiciones propuestas del estudio realizado, siendo el objetivo primordial el control del dolor postoperatorio inmediato, evaluados desde la primera manifestación de dolor y posteriormente con escala de tiempo hasta las 12 horas del postoperatorio con la ESCALA VISUAL ANALOGA (EVA), del que se obtuvo un promedio máximo de 6.9 en el grupo general, por manifestación de dolor postoperatorio, lograndose a los 30 minutos la mínima expresión del dolor, el cual se evaluo con 1.6 por media general en el mismo tiempo de los 20 pacientes, así como a las 4 horas aumenta a pesar de la aplicación de MIDAZOLAM, y el registro de la media da como resultado 5.0, finalizando a las 12 horas con una media general de los 20 pacientes de 5.1; demostrando así que con una aplicación por vía peridural de MIDAZOLAM con dosis de 6 mgs en 10 cc de solución salina al 0.9%, y retirandose el catéter posterior a la aplicación el estado de dolor, disminuyo considerablemente durante el periodo crítico, manifestado pos los mismos pacientes y se mantiene en niveles de tolerabilidad del dolor, e inclusive no alcanzando a las 12 horas el valor inicial.

La ESCALA VISUAL ANALOGA (EVA), se representa en la gráfica 2. expones los parámetros de valores, promedio según el tiempo de respuesta.

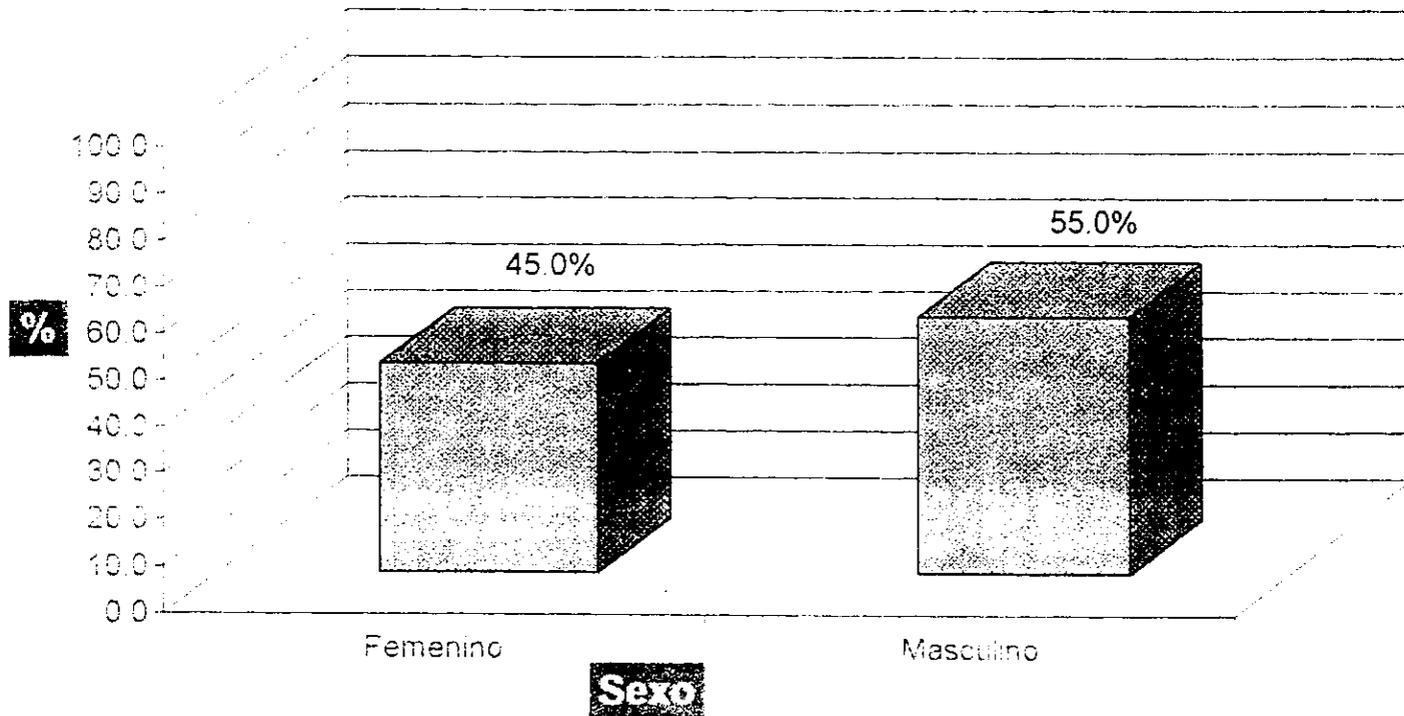
Los signos vitales registrados de igual manera en los pacientes evaluados fueron TENSION ARTERIAL, tomada con esfigmomanómetro mercurial, no se observaron cambios importantes, con un promedio el cual oscilo en parametros normales; los cuales se registran en la gráfica 3 y 4.

La FRECUENCIA CARDIACA, registrada con estetoscopio precordial no fué superior a 90, así como tampoco inferior a 77 por minuto, los cuales se encuentran registrados en la gráfica 5.

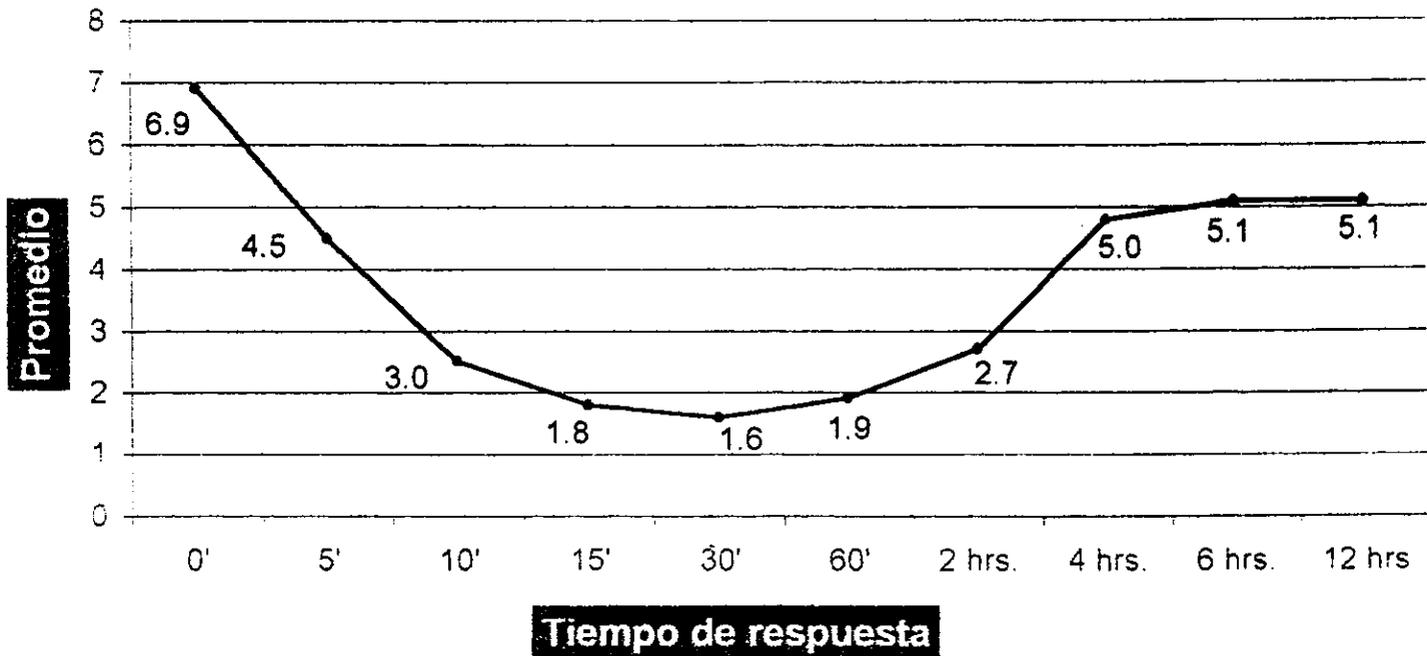
La TEMPERATURA, de los pacientes se mantuvo por encima de los 36.5 grados centigrados, con un máximo de 37 °C, registrados por termometria oral, con termometro convencional. Representados en la gráfica 6.

La escala de sedación de RAMSAY demuestra su efecto inicial a los 5 minutos, ocasionado por la aplicación de MIDAZOLAM peridural, con su máximo efecto a los 15 minutos y postergandose en forma descendente hasta las 12 horas con valores mínimos, lo que demuestran que aún los pacientes se encontraban con sedación. Expresado en la gráfica 7.

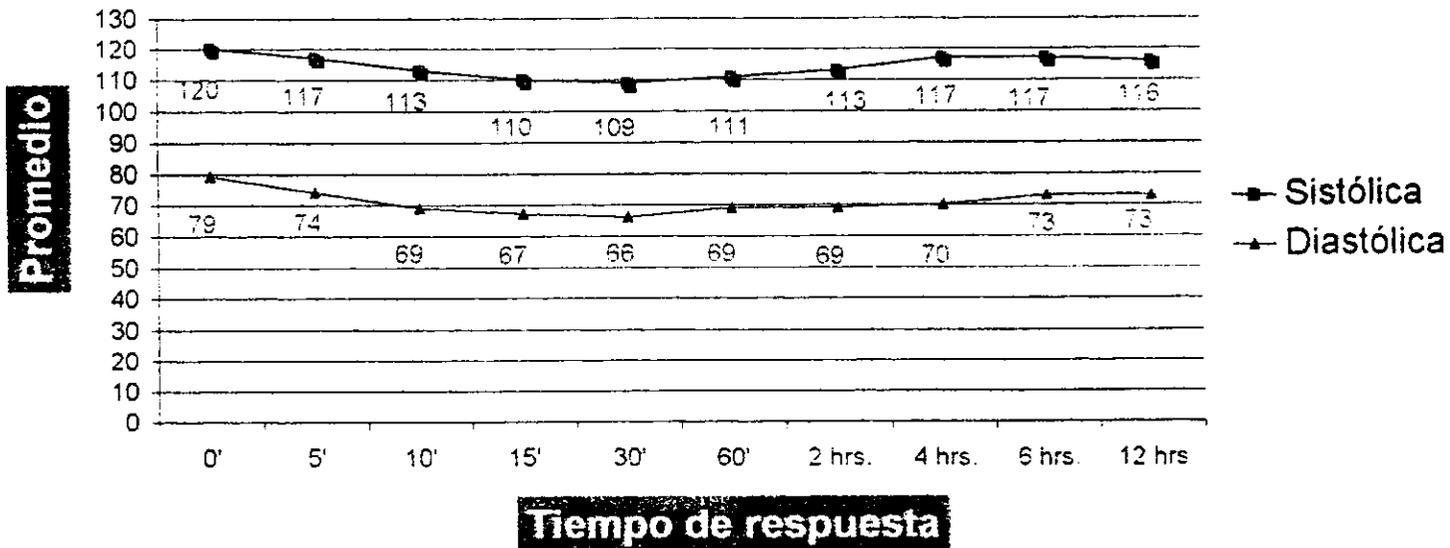
POBLACION ATENDIDA



ESCALA VISUAL ANÁLOGA (EVA)

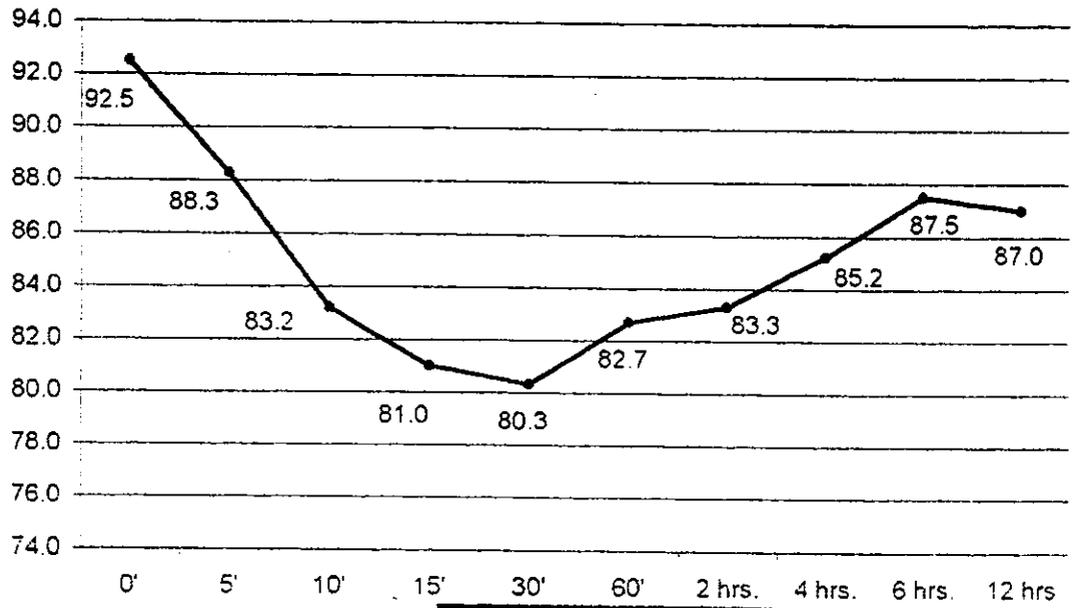


TENSIÓN ARTERIAL



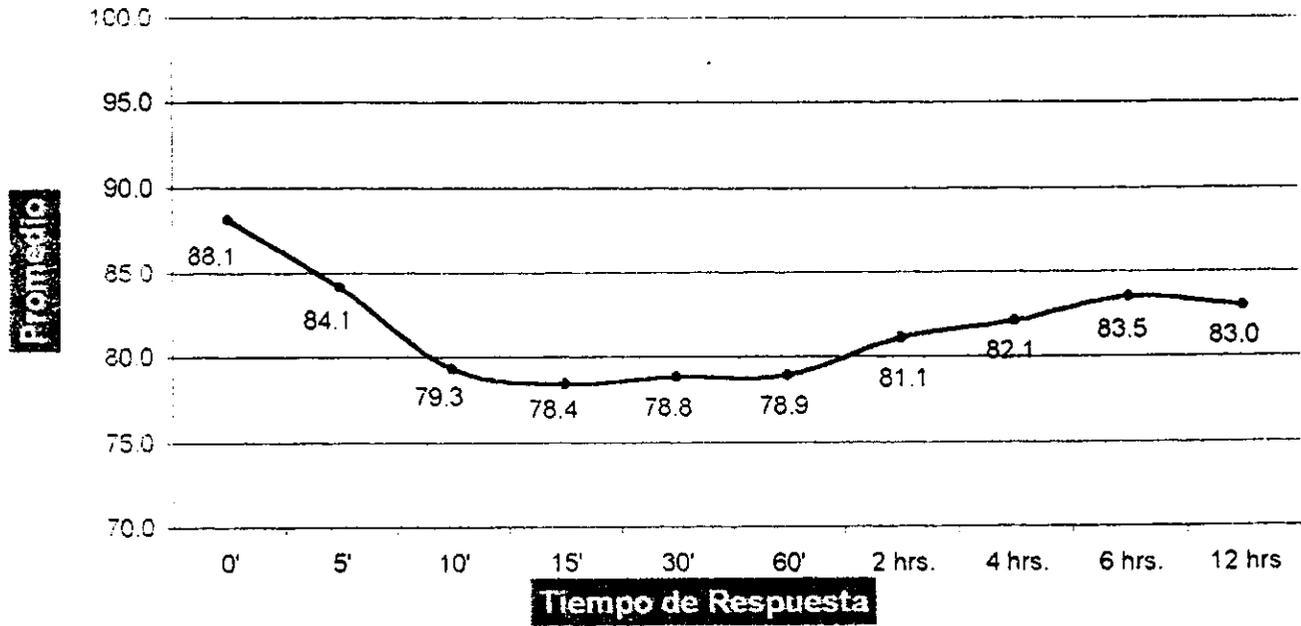
TENSIÓN ARTERIAL

Promedio



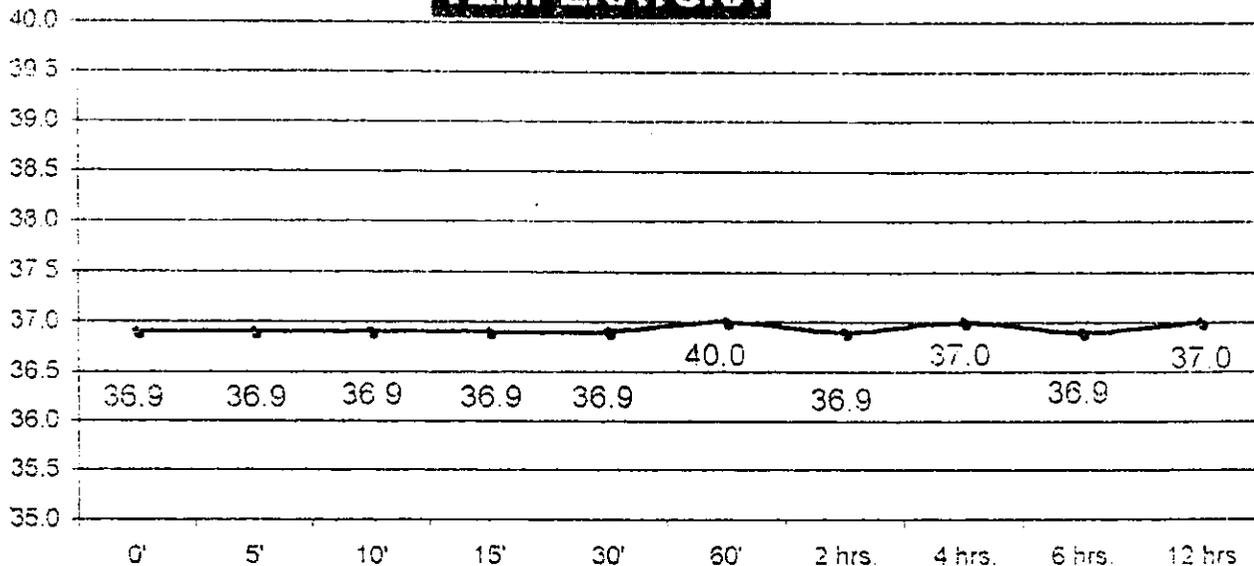
Tiempo de respuesta

FRECUENCIA CARDÍACA



TEMPERATURA

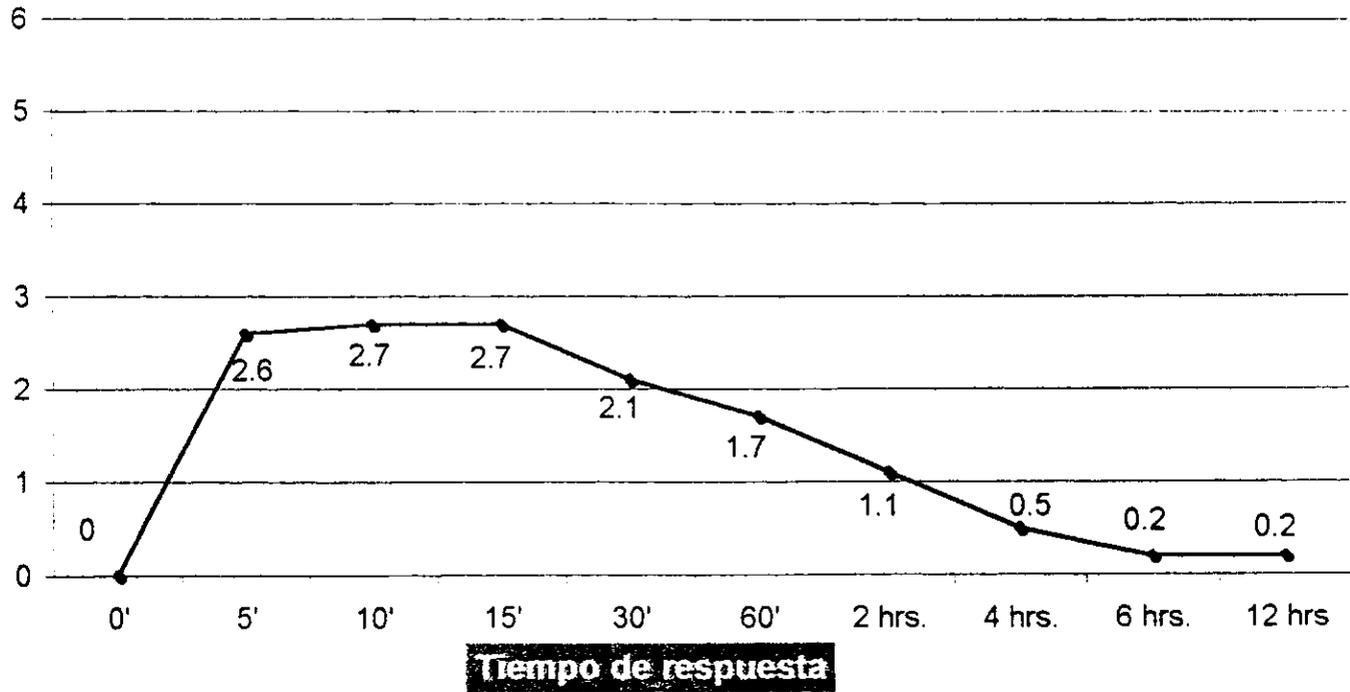
Promedio



Tiempo de respuesta

SEDACIÓN

Promedio



DISCUSION

El alivio del dolor es uno de los grandes problemas que se plantean en el terreno de salud pública (1). Los resultados de este trabajo prospectivo confirma la importancia del tratamiento del dolor postoperatorio, ya que el dolor como síntoma está definido por la I.A.S.P. (2).

Con respecto al efecto analgésico del MIDAZOLAM aplicado al espacio peridural a través de un catéter, con el fin de dar al paciente las mejores condiciones de recuperación y disminuir y si es posible hasta abolir el dolor postoperatorio inmediato e incluyendo en el mismo estudio el periodo de sedación el cual es importante ya que disminuye el nivel de estrés; demostrando así que el MIDAZOLAM es capaz de provocar analgesia cuando se aplica por vía peridural (14).

De acuerdo a lo demostrado en las gráficas, la duración y calidad de analgesia, así como el periodo de sedación guardan relación importante a la respuesta de la administración de MIDAZOLAM a una dosis estandarizada para los 20 pacientes, la que consistió en aplicar 6 mgs diluidos en 10 cc de solución salina al 0,9% por vía peridural, y se demostró sus propiedades analgésicas (7). Así como está descrito que su efecto sedante es debido a que las benzodiazepinas al ocupar sus receptores favorecen la afinidad a su vez del GABA por los suyos, lo que inhibe la conducción nerviosa (12).

Aunque no hay aún estudios sobre la farmacocinética del midazolam por vía peridural, es posible hipotetizar sobre su mecanismo de acción al inyectarse en éste espacio. El MIDAZOLAM

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

es muy hidrosoluble en un pH ácido y su molécula sufre un cambio conformacional a pH fisiológico al cerrarse el anillo de su molécula, de tal manera que éste cambio lo hace altamente liposoluble; al hacerse más liposoluble probablemente logre atravesar rápidamente las membranas y llegar al líquido cefalorraquídeo siguiendo un efecto farmacocinético semejante al de opioides liposolubles (17).

Así como los investigadores Crips y Goodchild demostraron que en humanos el MIDAZOLAM a dosis de 3 mgs por vía subaracnoidea disminuye considerablemente el consumo transoperatorio de enfluranio y opioides y prolonga el período libre de dolor en el postoperatorio inmediato en pacientes sometidos a cirugía intrabdominal (14). Así este trabajo por sus resultados satisfactorios en lo que corresponde a la analgesia peridural con MIDAZOLAM a dosis de 6 mgs diluidos en 10 cc de solución fisiológica (salina al 0.9%), deja una propuesta alentadora para continuar la investigación y esperar que otros autores confirmen estos hallazgos, que se realicen estudios sobre la farmacocinética peridural del MIDAZOLAM.

BIBLIOGRAFIA

1. Dr. Swerdlow M. y Cols. Un problema de salud: aliviar el dolor del cáncer. Dolor. 1992; Vol.4 No.1:3-6.
2. Guevara U., De Lillie R., ¿ Es mensurable el dolor ?. Rev. Anestesia en México. 1995; Vol.VII; No.1:12-21.
3. Dr. Meixueiro-Montes de Oca., Dra. Alvarez S. Bases anatómicas, fisiológicas, y farmacológicas de la nocicepción y la analgesia. Rev. Dolor. 1992; Vol.4, No.1:11-26.
4. Collins V. Anestesiología. Tercera edición. Vol.II, Editorial Interamericana. 1996. pp 1336-1343.
5. Garcia-Pedrajas F. y Monedero P. Las benzodiazepinas en anestesiología. Mecanismos de acción y farmacología. Rev. Esp. Anestesiol. Reanim. 1992. Vol.39, No.1:78-84.
6. Richards G., Schoch P., Haefely W. Receptores benzodiazepínicos: Nuevos conceptos. Seminars in the neurosciences. 1991. Vol.3, pp.191-203.
7. M.D. Reves J., Fragen J. Midazolam: pharmacology and uses Anesthesiology. 1995: 62:310-324.
8. Barash P. Manual de anestesia clínica. Segunda edición. Editorial Interamericana. 1996. pp. 562-581.
9. Delgado-Coello B., Bravo M. J., Solis H. Sitios de modulación del dolor y neurotransmisores involucrados. Rev. Mex. Anest. 1991; 14:190-198.
10. Dr. Ganong W. Fisiología médica. Novena edición. Editorial El manual moderno. 1984. pp. 78-80.
11. Goodman. Las bases farmacológicas de la terapeutica. Novena edición. Vol.II, Editorial Interamericana. 1996. pp. 1341-1347.

12. Crawford M., Molke J. et al. Direct spinal effect of intrathecal and extradural midazolam on visceral noxious stimulation in rabbits. *British Journal of Anaesthesia*. 1993;70: 642-646.
13. Serrao J.M., Stubbs S.C., Goodchild C.S. Intrathecal midazolam and fentanyl in rat: Evidence for different spinal antinociceptive effects. *Anesthesiology* 1989; 70:780-786.
14. Ramirez-Guerrero A., Salado M. y Cols. Efecto analgésico del midazolam epidural. *Rev. Mex. Anest.* 1992; 15:156-159.
15. Serrao J.M., Marks R., Morley S. y Goodchild C.S. Intrathecal midazolam for the treatment of chronic mechanical low back pain: a controlled comparison with epidural steroid in a pilot study. *Pain*, 1992; 48:5-12.
16. Edwards M., Serrao J.M., Gent J.P., Goodchild C.S. On the mechanism by which midazolam causes spinally mediated analgesia. *Anesthesiology* 1990; 73:273-277.
17. Goodchild C.S., Serrao J.M. Intrathecal in the rat: evidence for spinally-mediated analgesia. *Br. J.* 1987; 59: 1563-1570.