

11202

108

2y.



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS SUPERIORES

Instituto Mexicano del Seguro Social
Hospital de Especialidades Centro Médico "La Raza"
Departamento de Anestesiología

"EVALUACION DE TRES BENZODIACEPINAS POR
VIA ORAL COMO MEDICACION PRE-ANESTESICA"



DIVISION DE ENSEÑANZA E INVESTIGACION
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
C. M. LA RAZA

Manuel Raul Toledo Couret

T E S I S

Que para obtener el Grado de:

A N E S T E S I O L O G O

Presenta el C.

DR. MANUEL RAUL TOLEDO COURET

279194



México, D. F.

Febrero 1998

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

1998



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.

PARA ANNIE Y MANUEL
A QUIENES DEDICARE TODO EL
TIEMPO Y AMOR EN ESTA VIDA.

"CON TODO RESPETO Y AMOR A MIS PADRES"

Manuel Toledo y Magaña.

Laura C. de Toledo.

" A MIS HERMANOS PARA QUE LA UNION FAMILIAR
NO DESAPAREZCA ".

Laura, Sergio, Mario, Gabriela, Margarita
y Paulina.

" A TODOS MIS FAMILIARES Y AMIGOS QUE EN ALGUN
MOMENTO ME ESTIMULARON AL ESTUDIO".

"PARA LOS PEQUEÑOS NIÑOS QUE INTERVINIERON EN ESTE ESTUDIO".

"PARA MIS MAESTROS, MEDICOS ANESTESIOLOGOS DEL CENTRO MEDICO LA RAZA QUE LOGRARON ME INTERESARA EN EL CONOCIMIENTO PROFUNDO DE LA ESPECIALIDAD".

CONSERVA ALGUN RECUERDO DE TU PASADO; PORQUE
SI NO, ¿COMO DEMOSTRARAS ALGUNA VEZ QUE TODO
FUE UN SUEÑO?

Ashleight Brilliant.

EVALUACION DE TRES BENZODIACEPINAS POR VIA ORAL COMO MEDICACION
PRE-ANESTESICA.

DR. MANUEL TOLEDO COURET +
DR. JAIME SOLANO SAINOS ++
DR. ANTONIO HERNANDEZ Q. :

En nuestro medio, la medicación pre-anestésica se ha reducido en los últimos 10 años, por lo menos, a la administración indiscriminada de una benzodiazepina (diazepam) por vía -- intramuscular, y un agente vagolítico (atropina), con resultados muy discutibles. Todo ello motivado, quizá, por el desconocimiento o poca importancia que se le concede al procedimiento pre-anestésico y a los fines que el mismo persigue.

En revisiones bibliográficas recientes, observamos-- que los objetivos de la medicación preanestésica son cada día -- más amplios, y sin embargo, el patrón pre-anestésico, continúa-- siendo el mismo.

HOSPITAL GENERAL CENTRO MEDICO "LA RAZA"
DEPARTAMENTO DE ANESTESIOLOGIA.

+ Médico Becario en anestesiología (RII)
++ Médico Anestesiólogo de Base.
: Jefe del Depto. de Anestesiología.

Para Kanto y Col (1981), la finalidad de la medicación pre-anestésica, es el establecer, una relajación mental y emocional, reducir las percepciones sensoriales y el metabolismo así como antagonizar las reacciones adversas del sistema nervioso autónomo.

La visita preoperatoria por el anesthesiólogo ha demostrado que reduce la ansiedad, pero para obtener un óptimo efecto de esta visita debe ser complementada con una medicación, por lo que el anesthesiólogo no debe subestimar el valor de este procedimiento.

En el paciente pediátrico toma esto aún más importancia, dada la demostración que han hecho algunos autores, de que la separación de los padres y el miedo al procedimiento anestésico-quirúrgico, pueden causar un grado importante de angustia, lo cual podría ser responsable de trastornos psicológicos.⁸

Ya desde 1968, Hang y Dundee³, demostraron que la aprehensión preoperatoria en niños con llanto y taquicardia, aumenta el sangrado durante la amigdalectomía.

A pesar del uso extensivo de los narcóticos como agentes de medicación pre-anestésica, estos sólo deben ser usados en pacientes con dolor, de otra manera pueden ocasionar un estado de disforia (Collins 1976).

Desde 1965, se ha incrementado el uso de medicamentos preanestésicos orales, especialmente las benzodiazepinas⁵, y se ha sugerido que la administración oral puede ser más satisfactoria que la intramuscular (Dundee y Cols 1979)

Las benzodiazepinas son útiles como medicamentos preanestésicos dado que pueden reducir la aprehensión, excitación y -

las reacciones del sistema nervioso autónomo antes de la anestesia y cirugía.

En 1975 Assaf y Dundee encontraron que existe una mayor absorción de diazepam por el tracto gastro-intestinal que -- por el músculo estriado, esto posiblemente debido a la cristalización del fármaco en el sitio de la inyección. Ello contrasta con otras benzodiazepinas como es el caso de flunitrazepam y lorazepam las cuales se absorben más rápidamente por la vía IM que la oral².

La vía de administración oral es más aceptada por el niño y el efecto sedativo y ansiolítico de las benzodiazepinas es de gran utilidad cuando no se requiere analgesia antes de la operación, como es el caso de la mayoría de la cirugía programada.

A un pH fisiológico, todas las benzodiazepinas son -- altamente solubles en lípidos y se absorben casi completamente -- y con gran rapidez después de la ingestión oral. (Bellantuono y Cols 1980).

Otra de las ventajas del grupo de las benzodiazepinas como agentes de medicación pre-anestésica en Pediatría es su alto índice terapéutico, ya que las dosis para su uso clínico se encuentran muy alejadas de su DL₅₀.¹²

Con el advenimiento de nuevos benzodiazepínicos, con características diferentes a las del diazepam, se hace indispensable una revaloración del esquema de medicación pre-anestésica con especial énfasis en la vía de administración oral, como ruta ideal en el caso del paciente pediátrico.

El flunitrazepam derivado benzodiazepínico es un hip

nótico potente con leve o nula acción analgésica, introducido en 1972, por Pizarro y Cols; quienes iniciaron su experimentación clínica.

El lorazepam, que tiene una acción farmacológica similar al diazepam, pero de mayor duración y que causa una profunda amnesia anterograda, es absorbido bien por la vía oral, teniendo una vida media de 10-24 hrs., para posteriormente conjugarse en hígado con ácido glucurónico.

Ambos agentes mencionados, han sido sometidos a diferentes estudios clínicos, encontrándose, que como agentes de medicación pre-anestésica producen amnesia profunda y efectos tranquilizantes y ansiolíticos^{1,2,5,8,9,10,11.}

Por todo lo anteriormente mencionado, consideramos -- de interés el realizar un estudio clínico, en el que se incluyeran al diazepam, el flunitrazepam y el lorazepam, así como un -- grupo control, al que se le administrara placebo.

El propósito del presente estudio es llevar a cabo -- una comparación de las propiedades sedativas y amnésicas de los 3 agentes, así como su influencia sobre la intensidad de las fasciculaciones, la calidad de la inducción anestésica, la estabilidad cardiovascular, el tiempo de recuperación y la incidencia de complicaciones.

Dado que la mayoría de los datos a obtener presentan un marcado carácter subjetivo, se decidió diseñarlo como un estudio "doble ciego".

MATERIAL Y METODO.

Se estudiaron 77 pacientes pediátricos (masculinos y femeninos) (Fig. 2), sometidos a procedimientos anestésicos-quirúrgicos en el Hospital General del Centro Médico "La Raza".

Criterios de inclusión: edad entre 2 y 15 años, (Fig. 1), con estado físico 1-2 de acuerdo con la clasificación de la-ASA (American Society of Anesthesiologists), y programados para cirugía electiva. (Ver Tab. # 2).

Se excluyeron del estudio todos aquellos pacientes -- que manifestaron intolerancia a alguno de los fármacos en estudio o con historia de hepatitis reciente.

Los 77 pacientes se distribuyeron al azar en cuatro grupos basados en una selección previa de números aleatorios. Los fármacos a estudiar se prepararon en cuatro frascos de idénticas características tanto de color como de cantidad, elaboradas por un químico calificado y con dosis equipotentes de los tres medicamentos problema. Diazepam 400 mcgs/ml, Flunitrazepam 40 mcgs/ml y Lorazepam 10 mcgs/ml).

Al grupo # 1 se le asignaron 20 pacientes a los cuales se les administró Flunitrazepam a una dosis de 20 mcgs/kg -- (0.5 ml/kg). Al grupo # 2 le correspondieron 20 pacientes a los cuales se les administró un placebo consistente en jarabe de sabor grosella a dosis de 0.5 mls/kg.

Al grupo # 3 se le asignaron 19 pacientes a los que se administró diazepam a una dosis de 200 mcgs/kg (0.5 mls/kg).

Luego de colocar al paciente en turno en alguno de los grupos, se le administró el método preanestésico correspondiente de 90 a 120' antes de su ingreso a quirófano.

La enfermera que administró los medicamentos desconocía la identificación y dosis de los mismos y era ajena al estudio. Así como el anestesiólogo que valoró el efecto de la medicación en el momento de la inducción utilizando el método de -- Barker y Nisbet. (Tab. # 1)⁶

A su llegada a quirófano se evaluó el grado de sedación así como su reacción a la venopunción (Tab. # 1).

Momentos antes de la inducción se le mostraron tres dibujos sencillos, fácilmente identificables consistentes en -- una casa, un sol y un niño, con objeto de valorar en el postoperatorio inmediato (2 hrs.) y a las 24 hrs. el efecto amnésico --

del fármaco en estudio.

La inducción anestésica se realizó en todos los pacientes con Tiopental sódico a razón de 5 mgs/kg por vía endovenosa. Tomando signos vitales Tensión Arterial Media (método indirecto) y Frecuencia Cardíaca antes y después de la inducción anestésica, con el fin de evaluar el efecto depresor sobre el sistema cardiovascular del agente inductor con el fármaco en estudio. (Fig. 13).

El anestesiólogo calificó la inducción como Satisfactoria o No Satisfactoria de acuerdo a su criterio personal.

Para facilitar la intubación orotraqueal se administró succinilcolina 1 mg/kg IV., evaluándose la intensidad de las fasciculaciones⁷. (Tab. III). El mantenimiento anestésico se llevó a cabo Halotano en concentraciones de 1-3% y con un flujo de O₂ total de 4 lts. por minuto; utilizando una máquina de anestesia Ohio y un vaporizador específico para Halotano marca Fluotec Mark 3 Cyprane Ltd., England y con un sistema de rehinhalación parcial tipo BAIN.

Otro objetivo del estudio fue valorar el tipo y frecuencia de complicaciones (nausea, vómito, hipotensión, etc.), asociados al método anestésico en estudio. A su egreso de la sala de operaciones, se valoró con el método de aldrete (Fig. 10). Durante la estancia en sala de recuperación se vigiló el estado de conciencia hasta su recuperación total. Esto es, cuando el paciente contestó a preguntas sencillas como su nombre completo y edad. (Fig. 11), valorándose en este momento el grado de amnesia. (Fig. 12), según método de Lingren (1979).⁸

RESULTADOS.

La edad, sexo y peso de los pacientes se indica en Fig. 1,2,3. El tiempo de medicación pre-anestésica se ilustra en Fig. 4.

GRUPO I (FLUNITRAZEPAM).

La Evaluación de Barker y Nisbet en los 20 pacientes de este grupo arrojó una $\bar{X} = 3.35$, $p < 0.05$. comparada con el grupo placebo. La intensidad de las fasciculaciones tuvo un valor $\bar{X} = 1.7$, $p > 0.2$. El tiempo anestésico se ilustra en Fig. 9. 4 pacientes presentaron amnesia a las 2 hrs. (Fig. 12). Por no llevarse a cabo en todos los pacientes la valoración del grado de amnesia a las 24 hrs. por razones institucionales pues en este tipo de procedimientos quirúrgicos los pacientes se dan de alta a las 12 o 16 hrs. post-operatorias, no se incluyeron los resultados en el estudio.

La calificación de Aldrete al salir de quirófano tuvo una $\bar{X} = 7.75$ $p > .2$. La TA media y la FC pre y postinducción se ilustran en la Fig. 13. No hubo cambios significativos entre los tres grupos de drogas. El tiempo total de recuperación de la conciencia tuvo una $\bar{X} = 43.5$ min., $p > .5$.

GRUPO II (PLACEBO).

La evaluación de Barker y Nisbet en los 20 pacientes tuvo una $\bar{X} = 1.75$. La intensidad de las fasciculaciones $\bar{X} = 1.9$. El tiempo anestésico se ilustra en Fig. 9. 4 pacientes presentaron amnesia a las 2 hrs. (Fig. 12). El Aldrete al salir de quirófano $\bar{X} = 7.4$. El tiempo total de recuperación de la conciencia tuvo una $\bar{X} = 39.55$ min.

GRUPO III (DIAZEPAM).

La evaluación de Barker y Nisbet en los 19 pacientes de este grupo arrojó una $\bar{X} = 3.21$, $p < .001$ comparada con el placebo, la intensidad de las fasciculaciones $\bar{X} = 2.05$ $p > .5$, el tiempo anestésico se ilustra (Fig. 9). 5 pacientes presentaron amnesia a las 2 hrs. (Fig. 12).

La calificación de Aldrete tuvo una $\bar{X} = 7.36$, $p = .5$. El tiempo total en recuperación de la conciencia (Fig. 11), tuvo $\bar{X} = 59.33$ min. $p > .1$.

GRUPO IV (LORAZEPAM)

La evaluación de Barker y Nisbet en los 18 pacientes de este grupo tuvo una $\bar{X} = 2.44$, $p > .1$. La intensidad de las fasciculaciones $\bar{X} = 2.16$, $p > .2$; el tiempo anestésico se observa en Fig. 9. Sólo un paciente tuvo amnesia a las 2 hrs. (Fig. 12). La calificación de Aldrete al salir de quirófano $\bar{X} = 8.11$, $p > 0.05$. La TA media y la FC pre y post inducción se ilustran en la Fig. 13. El tiempo total de recuperación de la conciencia tuvo una $\bar{X} = 33.58$ min. $p > .2$.

DISCUSION.

Teniendo en cuenta que los 77 pacientes sometidos al estudio sólo uno de ellos presentó vómito y pertenencia al grupo - flunitrazepam, podemos afirmar que la vía de administración oral fue ampliamente aceptada por el paciente pediátrico.

Pudimos observar en el estudio que la mayor dificultad para el uso generalizado de la vía oral como ruta de medicación pre-anestésica es el tiempo de latencia que se requiere para la misma, y casi nunca concuerda con el inicio del procedimiento anestésico-quirúrgico.

Al comparar el poder sedativo de los tres fármacos -- en estudio, se hizo evidente que tanto flunitrazepam como diazepam alcanzaron los mejores resultados, los que sin embargo tomado en cuenta el valor promedio podemos según Barker y Nisbet considerarlos de regular a bueno.

Con respecto a la influencia de los fármacos ya mencionados sobre las fasciculaciones posteriores a la administración de succinil-colina podemos ver que no demostraron diferencias significativas, lo mismo podemos decir de las alteraciones sobre la estabilidad cardiovascular, las cuales fueron similares en los cuatro grupos.

Para nuestra sorpresa, el tiempo de recuperación de la conciencia no presentó diferencias estadísticamente significativas para alguno de los grupos, pues esperábamos un tiempo -- prolongado en recuperación para el grupo lorazepam por sus características farmacológicas (vida media 10-24 Hrs.). Greenbault y Cols reportan una vida media de 16 Hrs., pero en el estudio de Bradshaw en 1981⁹, obtuvo un rango de 9.3 a 32 Hrs. con una media de 20 Hrs.

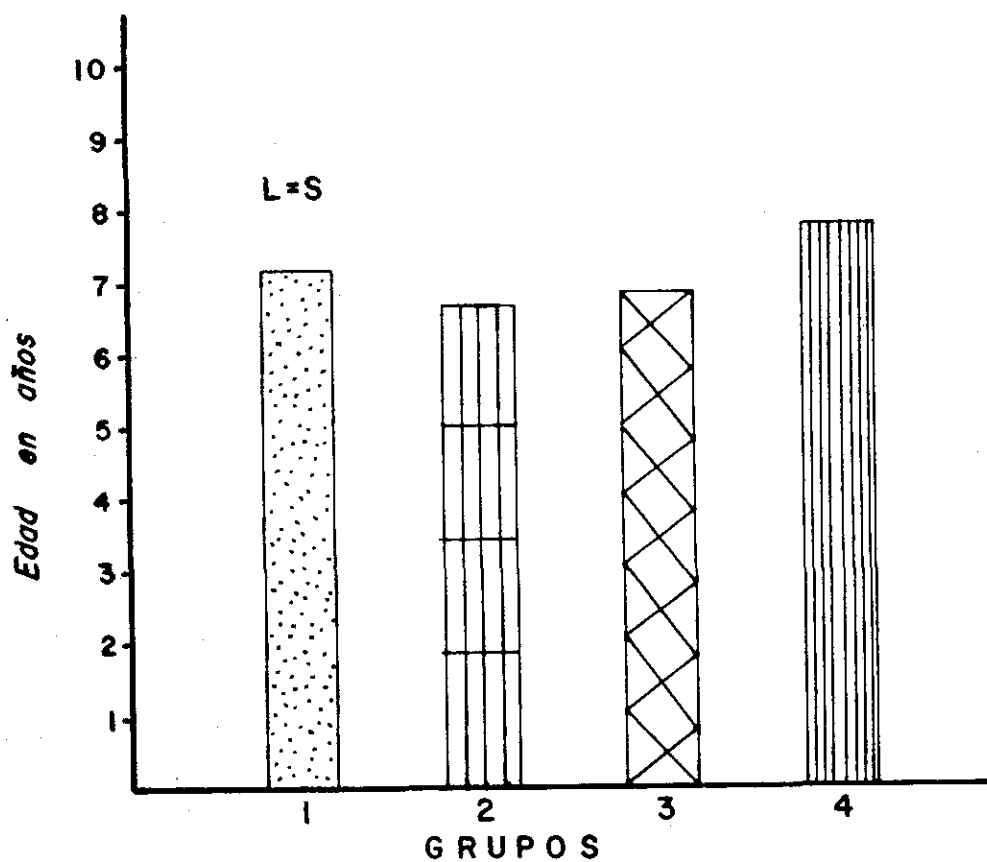
De lo anterior se desprende que tanto diazepam como el flunitrazepam presentan mayores ventajas, especialmente desde el punto de vista sedativo, ya que en los otros aspectos en que fueron comparados no hubo ninguna diferencia medicamente significativa.

Otro de los renglones a comparar fue la amnesia cuyos resultados comparados con diferentes autores como el caso de -- Bradshaw que encontró un impresionante efecto amnésico a 5 Hrs.- con lorazepam después de su administración⁹.

No tuvieron diferencias estadísticamente significativas debido probablemente a que a nuestros pacientes no se les -- dió un óptimo tiempo de latencia entre la medicación y el inicio del procedimiento anestésico-quirúrgico.

Fig. 1

GRAFICA DE EDADES



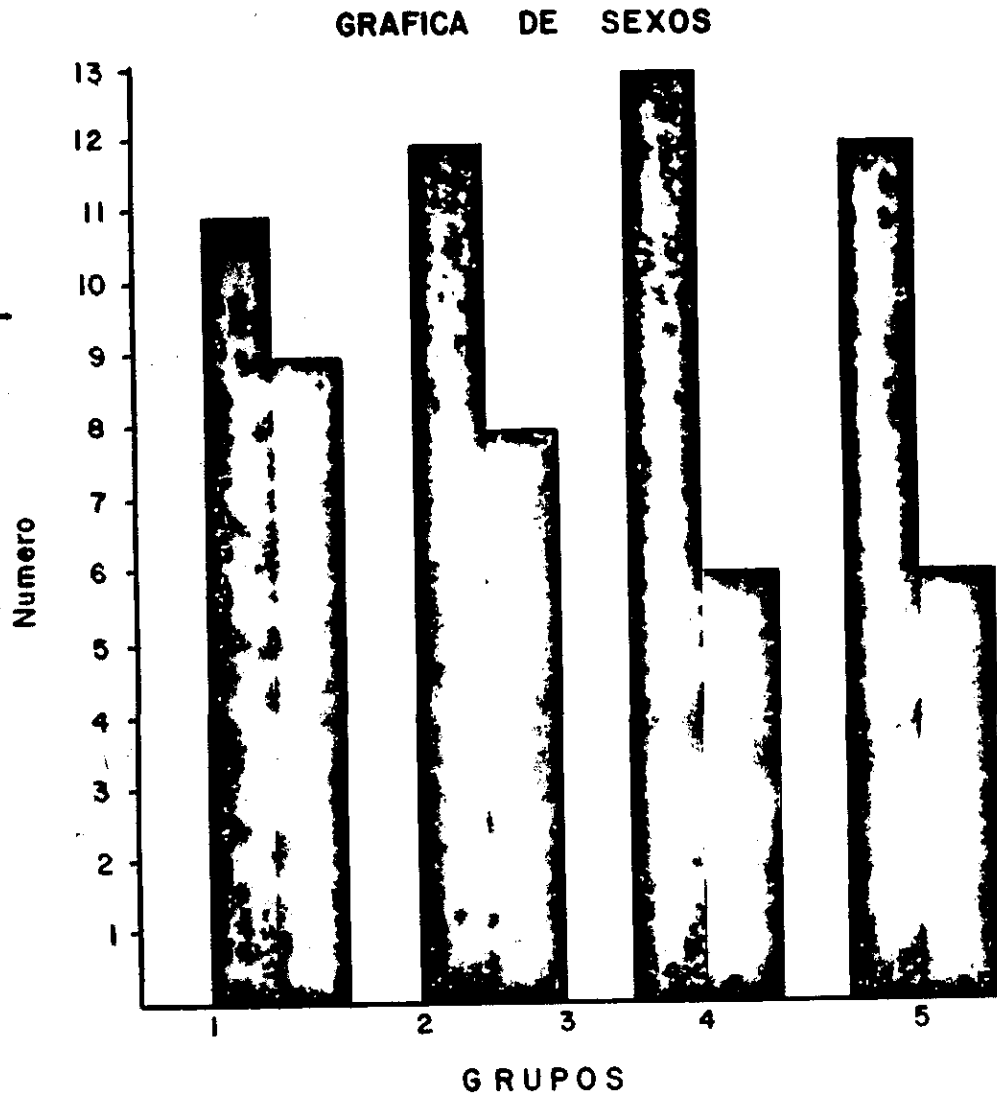
1 Flunitrazepan

3 Diazepan

2 Placebo

4 Lorozepan

Fig. II



 Masculino

 Femenino

1 Flunitrazepan

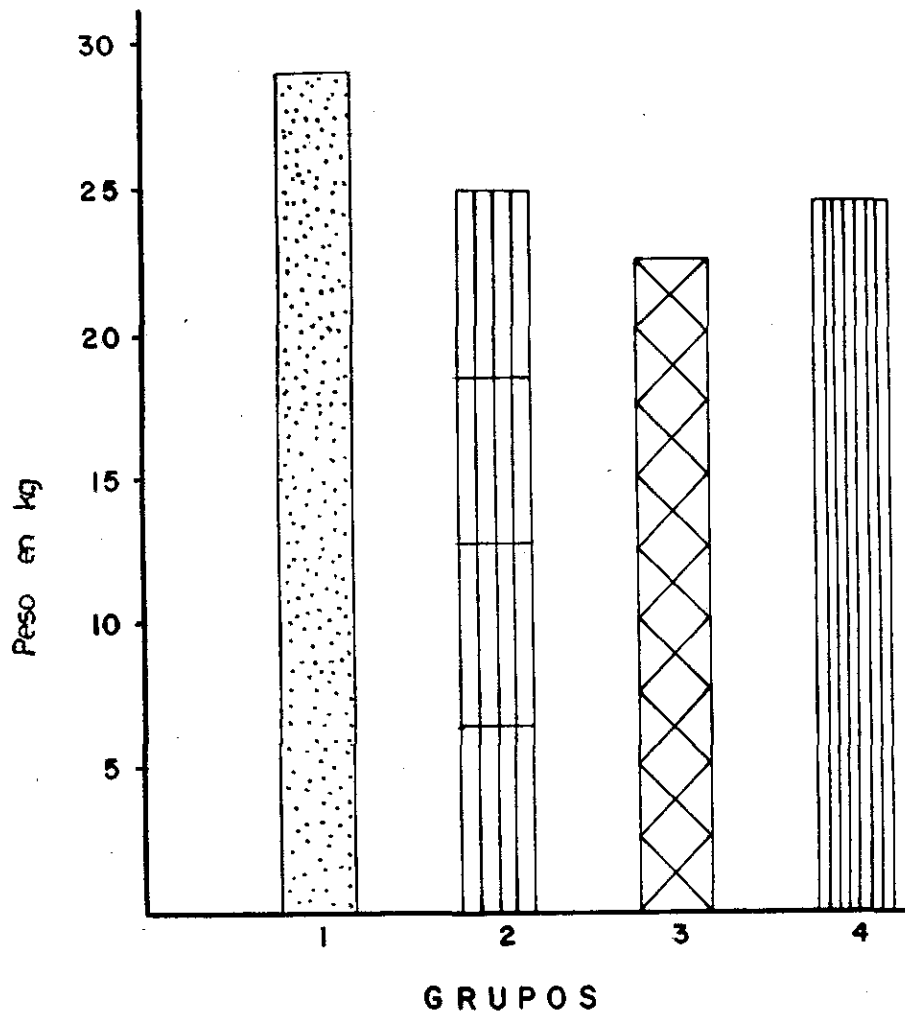
3 Diazepan

2 Placebo

4 Lorozepan

Fig. III

GRAFICA DE PESO



1 Flunitrazepan

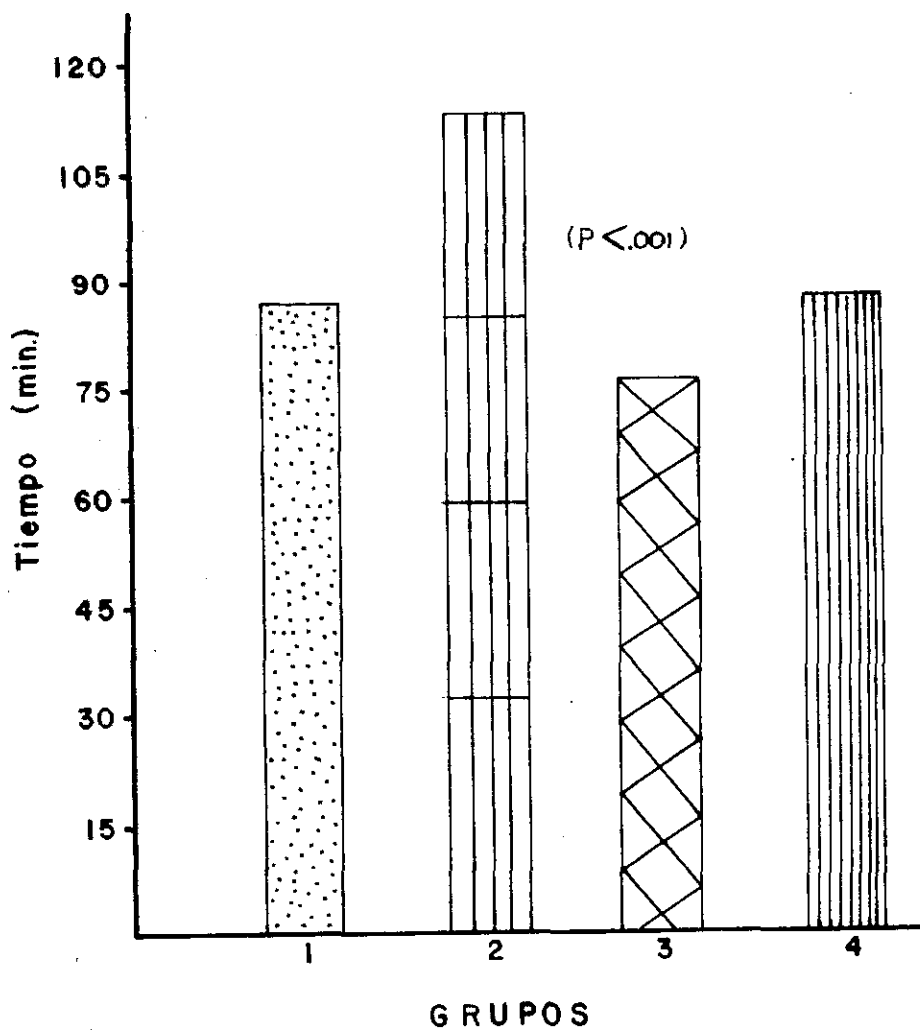
3 Diazepan

2 Placebo

4 Lorozepon

Fig. IV

**GRAFICA TIEMPO DE MEDICACION
PREENESTESICA**



1 Flunitrazepan

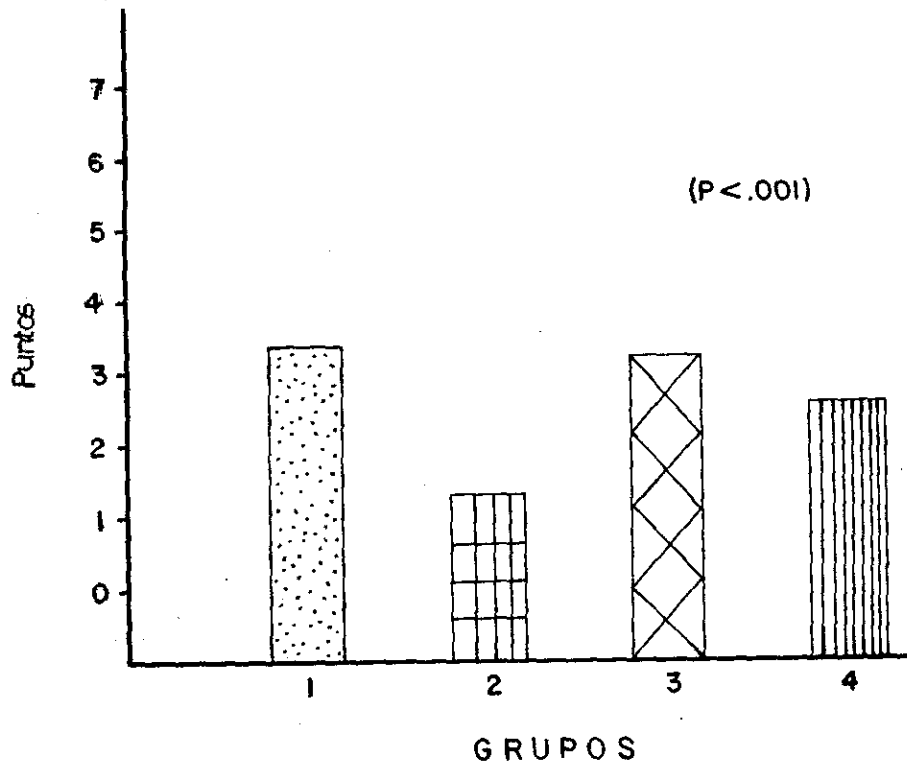
3 Diazepan

2 Placebo

4 Lorozepon

Fig. V

GRAFICA DE EVALUACION
METODO DE B/N.



1 Flunitrazepan

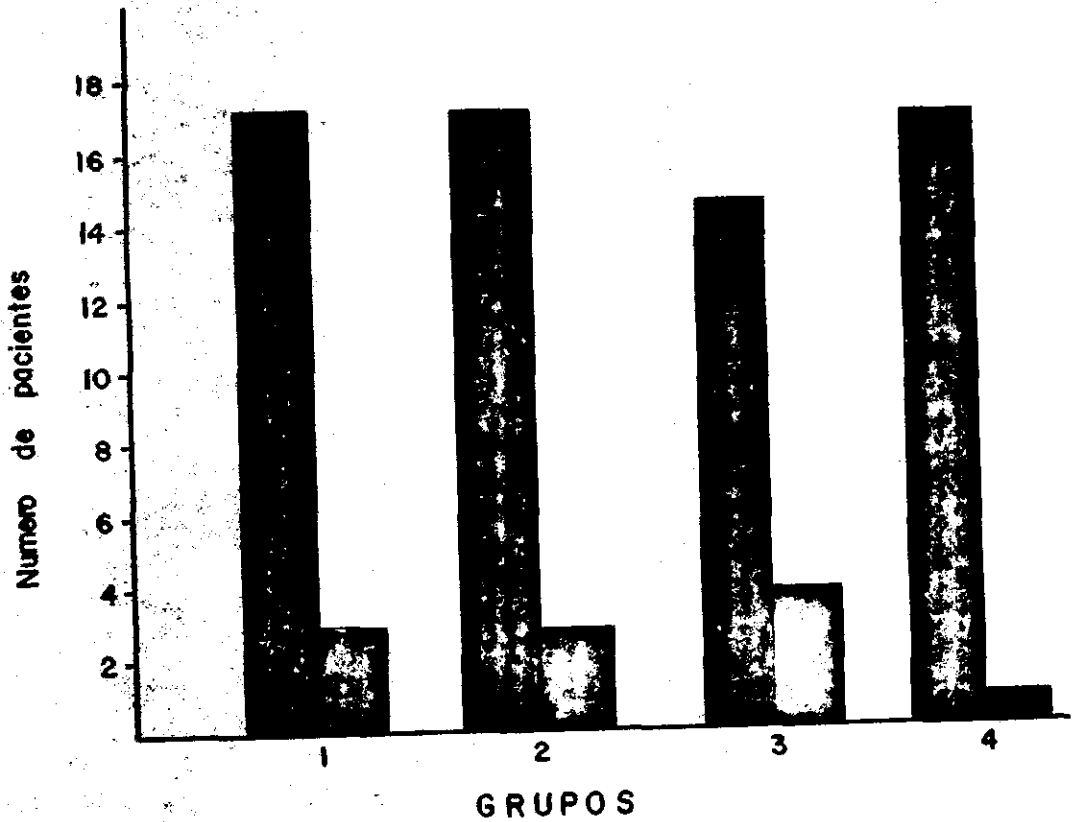
3 Diazepan

2 Placebo

4 Lorozepan

Fig. VI

INDUCCION



■ Satisfactoria

■ No satisfactoria

1 Flunifrazepan

3 Diazepan

2 Placebo

4 Lorozepon

TABLA I

EVALUACION INMEDIATAMENTE ANTES DE
INICIAR LA ANESTESIA

LORANDO O FORCEJEANDO	0
CALMADO	1
SEDADO	2
SOMNOLIENTO	3
DORMIDO PERO DESPERTABLE	4

REACCION A LA VENOPUNTURA

LORANDO O FORCEJEANDO	0
QUEJUMBROSO	1
MOVIENDO LA MANO	2
NINGUNA REACCION	3

SCORE TOTAL

- 0-1 = POBRE
 - 2-3 = REGULAR
 - 4-5 = BUENO
 - 6-7 = EXELENTE
-
-

TABLA II

PROCEDIMIENTOS QUIRURGICOS

ADENOAMIGDALECTOMIAS _ _ _ _ _	36
HERNIOPLASTIAS _ _ _ _ _	15
ORQUIDOPEXIAS _ _ _ _ _	9
CIRCUNSION _ _ _ _ _	4
OTRAS _ _ _ _ _	13

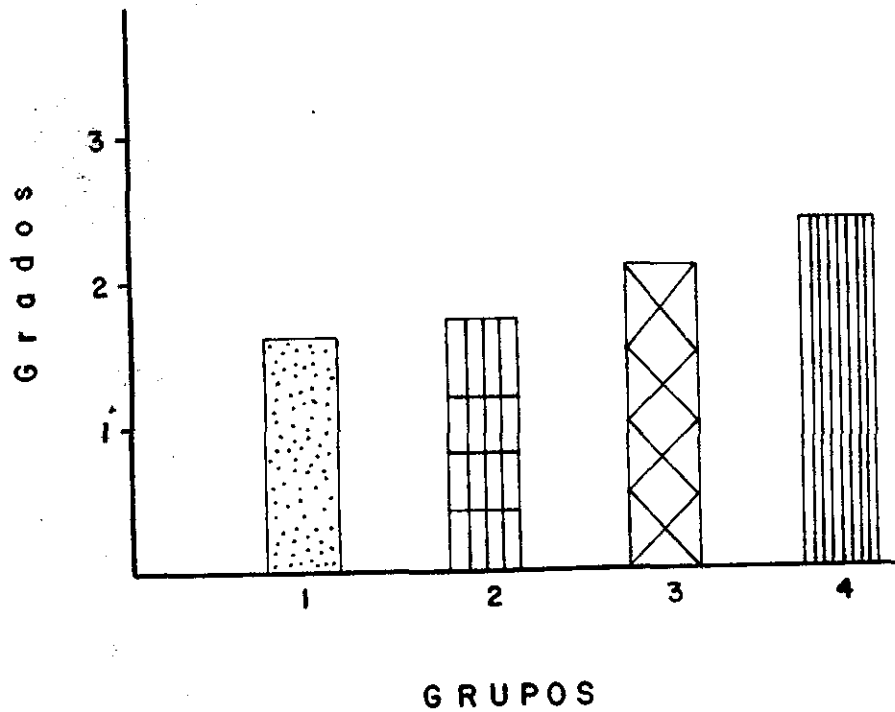
TABLA III

CLASIFICACION DE FASCICULACIONES
(SEGUN CULLEN 1971)

- 0 FASCICULACIONES NO VISIBLES
 - 1 FASCICULACION MINIMA, MOVS DE LA BOCA O
DIGITOS EN FORMA INDIVIDUAL.
 - 2 CONTRACCIONES MINIMAS DE TRONCO Y
EXTREMIDADES.
 - 3 CONTRACCIONES VIGOROSAS DEL TRONCO Y
EXTREMIDADES.
-
-

Fig. VIII

**GRAFICA DE INTENSIDAD
DE LAS FASCICULACIONES**



1 Flunitrazepam

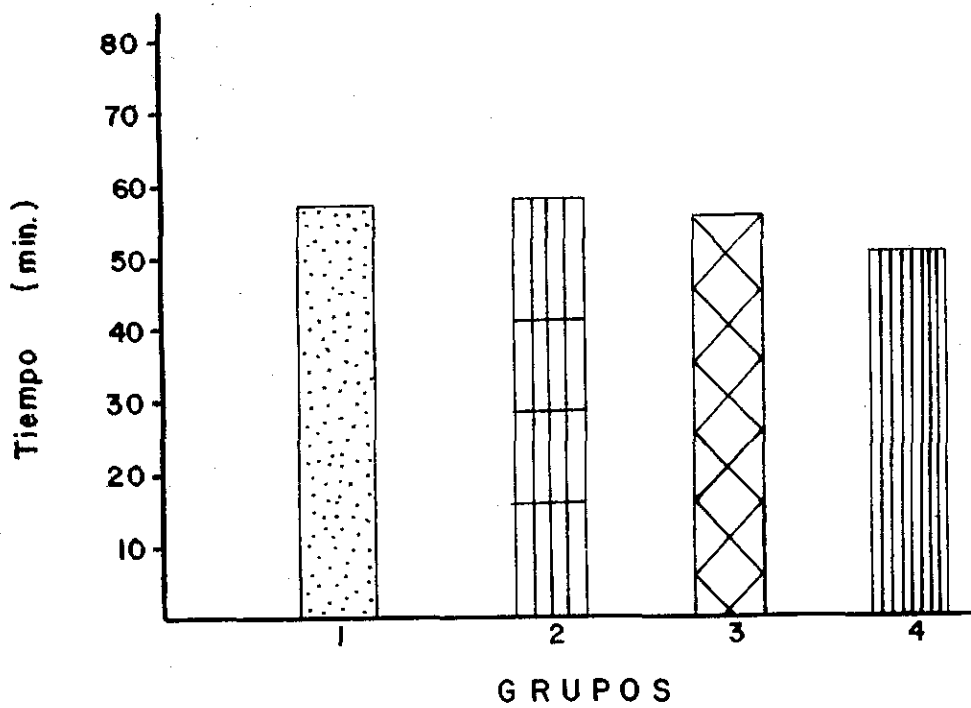
3 Diazepam

2 Placebo

4 Lorazepam

Fig. IX

GRAFICA DE TIEMPO ANESTESICO



1 Flunitrazepan

3 Diazepan

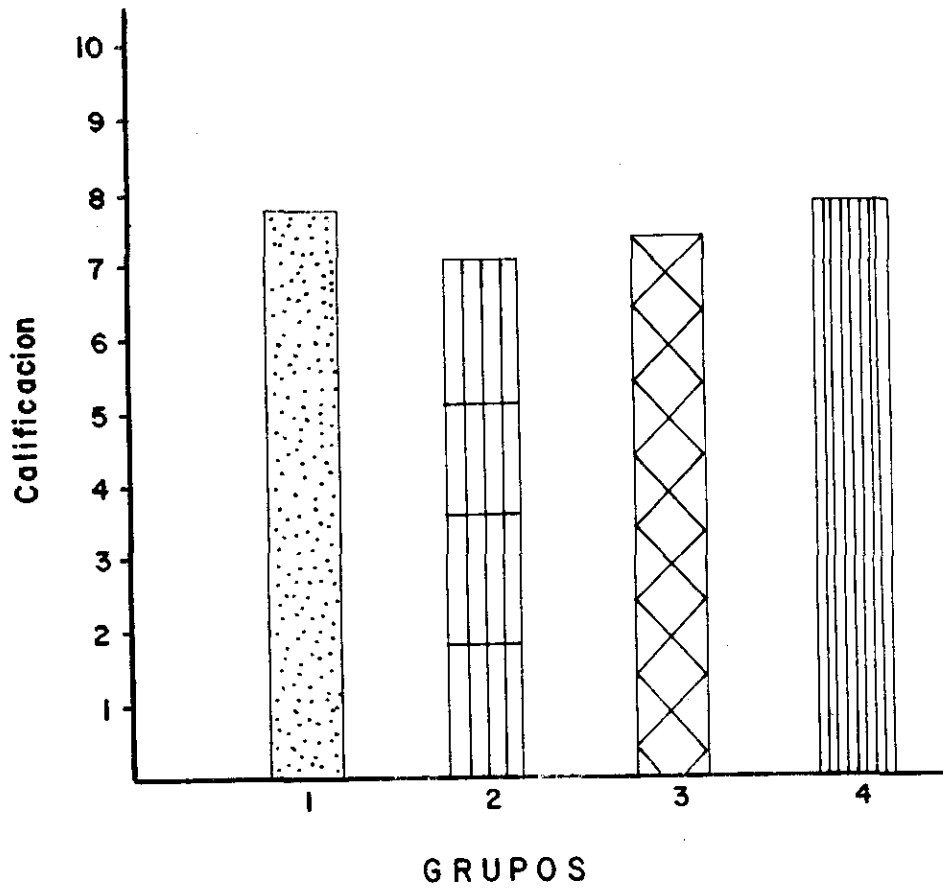
2 Placebo

4 Lorozepon

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

Fig. X

EVALUACION DE ALDRETE AL
SALIR DEL QUIROFANO



1 Flunitrazepan

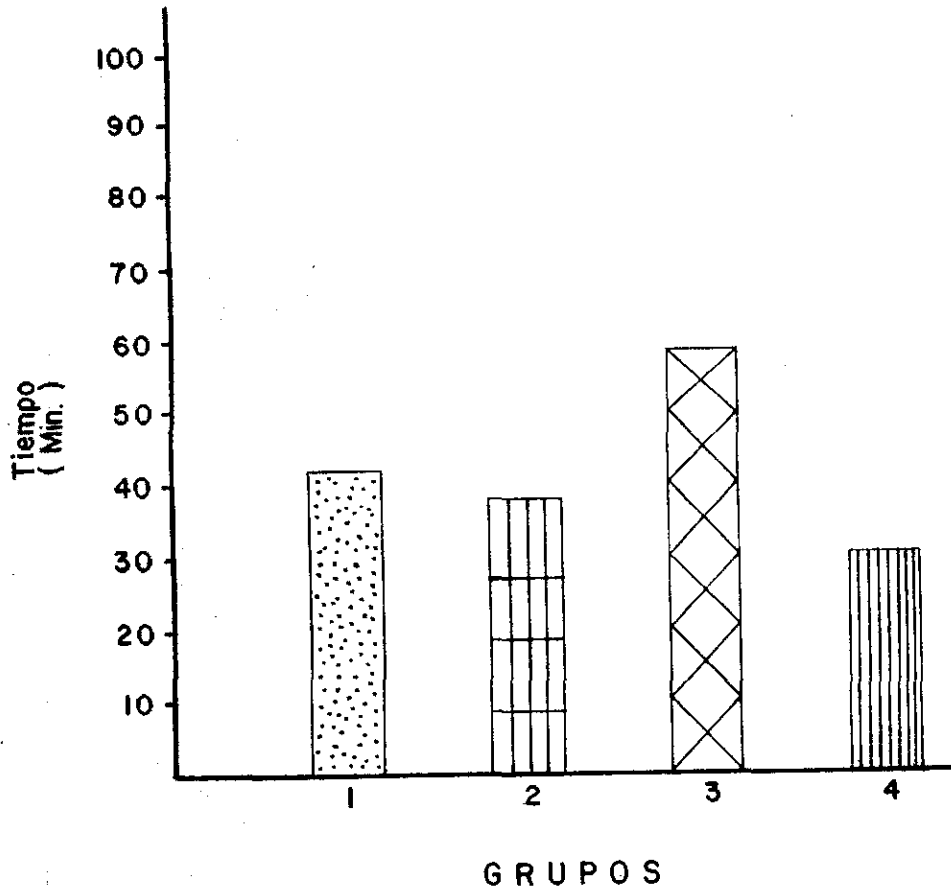
2 Placebo

3 Diazepan

4 Lorozepan

Fig. XI

TIEMPO DE RECUPERACION



1 Flunitrazepan

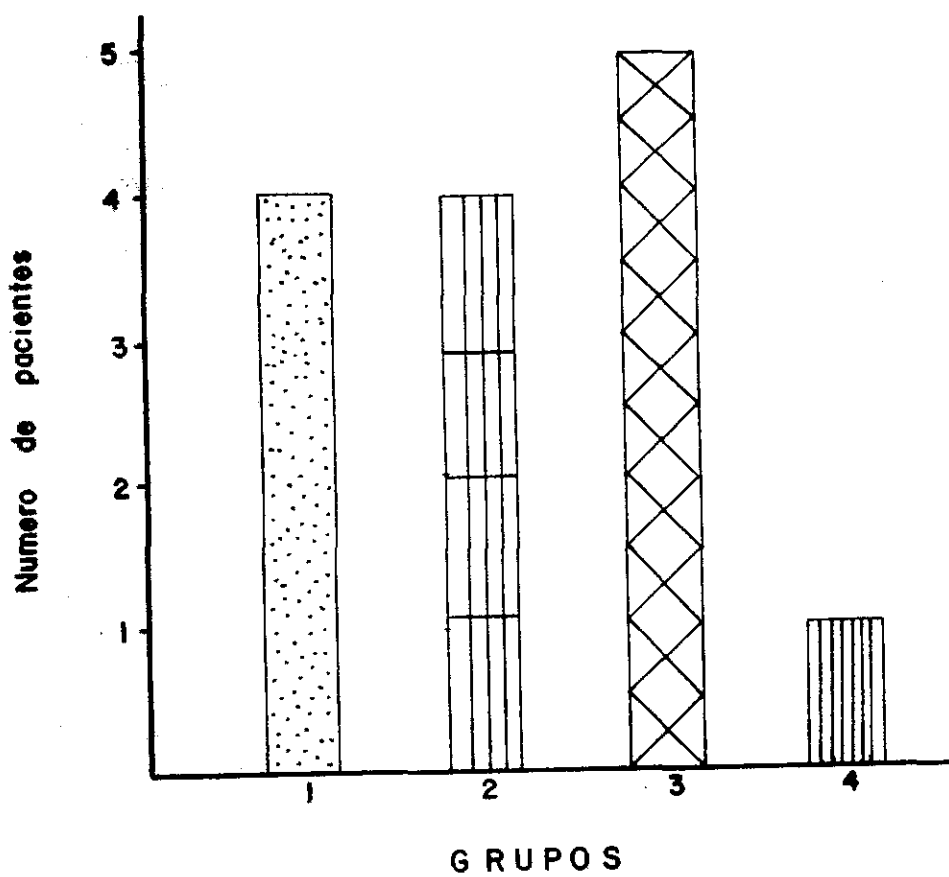
3 Diazepan

2 Placebo

4 Lorozepan

Fig. XII

AMNESIA



1 Flunitrazepan

3 Diazepan

2 Placebo

4 Lorozepan

Fig. XIII

EVALUACION ESTABILIDAD CARDIOVASCULAR

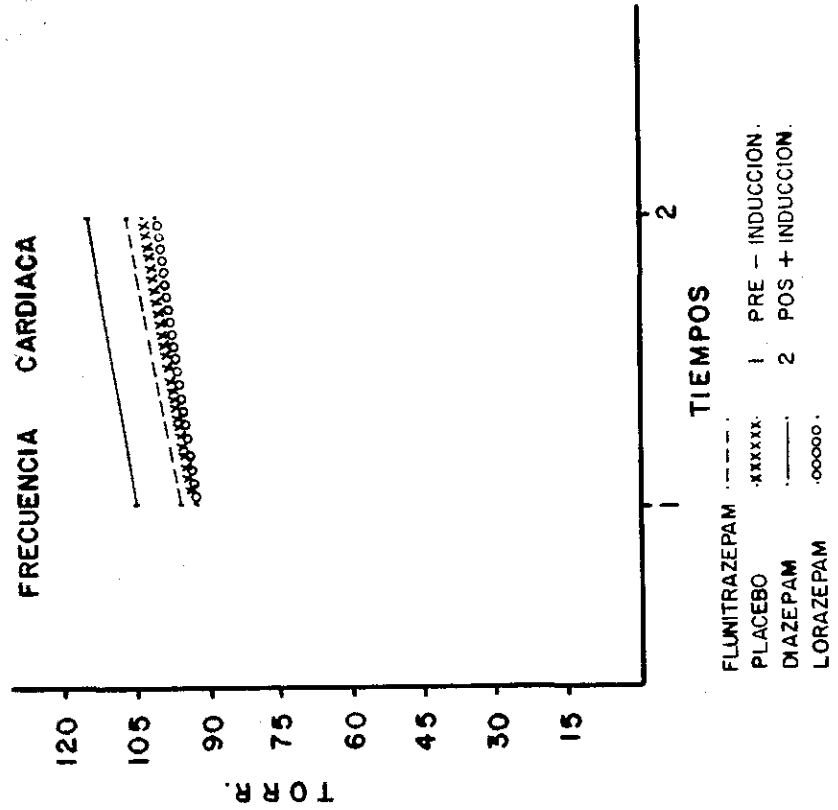
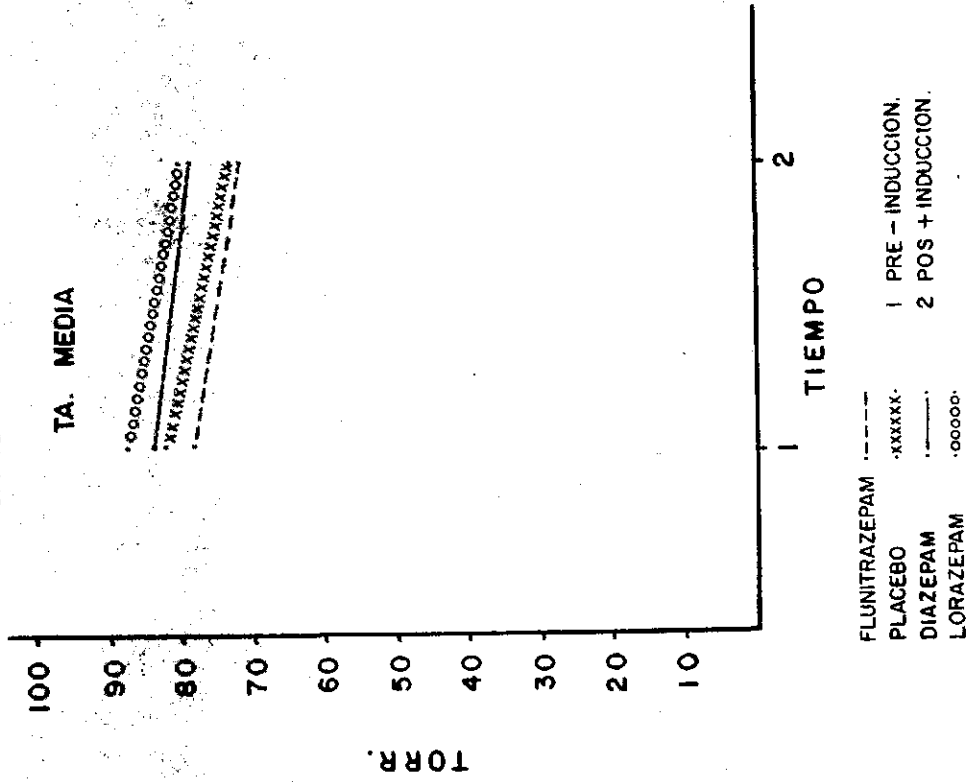


Fig. XIII

EVALUACION ESTABILIDAD CARDIOVASCULAR



RESUMEN.

Se estudiaron 77 pacientes pediátricos para evaluar - los efectos de tres benzodiazepinas, (Diazepam, Flunitrazepam y Lorazepam).

Se ideó un método "doble ciego" y una enfermera administró los medicamentos por vía oral de acuerdo a las siguientes concentraciones:

Flunitrazepam (20 mcgs/kg = 0.5 ml/kg)
Diazepam, (200 mcgs/kg = 0.5 ml/kg) y
Lorazepam, (5 mcgs/kg = 0.5 ml/kg).

Se incluyó un grupo control (placebo) en el estudio.

Se observó que el Flunitrazepam y el Lorazepam produjeron los mejores efectos sedantes y no se observaron diferencias estadísticamente significativas en el tiempo de recuperación entre los dos agentes.

SUMMARY.

A group of seventy seven pediatric patients were ---- studied in order to evaluate the effect of diazepam, flunitrazepam and lorazepam.

A "double blind" method was designed and a nurse --- gave the oral dose of the pre-anesthetic agents, according to - the following doses:

Flunitrazepam (20 mcg/kg = 0.5 ml/kg)

Diazepam (200 mcgs/kg = 0.5 ml/kg), and

Lorazepam (5 mcg/kg = 0.5 ml/kg)

A control placebo group was included in the study.

It was observed that Flunitrazepam and Lorazepam ---- produced the best sedati-e effect and there were not stadistical differences in the recovery time between the two agents.

BIBLIOGRAFIA.

- 1.- Wood and Wood, Drugs and anesthesia. Williams and Wilkins -
1982. 272-30.
- 2.- Kanto J., Benzodiazepines as Oral Premedicants, Br.J. ---
Anesth, 1981 53: 1179.
- 3.- Hay, and Dundee. Studies of Drugs given before anesthesia -
Oral diazepam and Trimeprazina for Adenotonsillectomy. Br.J.
Anaesth 1968, 40:1972.
- 4.- Assaf, R.A.F., Dundee, J.W. The influence of the route of -
administration on the clinical action of diazepam. -
Anesthesia, 30, 1975, 30:152.
- 5.- Dundee, J.W. The amnesic action of diazepam, flunitrazepam-
and lorazepam in man. Acta Anaesthesiol Bel. 27 (supp)3.
- 6.- Barker, R.A. F. and Nisbet, H.I.A. The objective Measurement
of sedation in children a modified scoring system. Can -
Anesth Soc. J. 1973,5:599.
- 7.- Sánchez M. R., Pérez Tamayo L. Efecto de la lidocaina sobre
las fasciculaciones producidas por la aplicación de succinil
colina. Trabajos de Invest. AMRPG Vol. 1:210 1983.
- 8.- Lindgren, L. Saarnivaara L., and Himberg. Comparison of IM
Pethidine, diazepam and flunitrazepam as premedicants in --
Children undergoing Otolaryngological Surgery. Br. J. --
Anaesth 1979, 51: 321-27.
- 9.- Bradshaw E. G., Ali, B.A. and Mulley. Plasma concentrations

and clinical effects of lorazepam after oral administration.
Br. J. Anaesth 1981, 53: 517-21.

- 10.- Pizarro S.H., Salinas A. and Christ, M. Aplicación clínica -
del flunitrazepam (Ro 5-4200) en anestesiología. Invest. --
Med. Inter. Vol. 3 # 3, 1976, pp 139-142.
- 11.- Male, G. C., Lim. T., and Stewart. Comparison of three --
Benzodiazepines for oral pre-medication in minor gynecolo---
gical surgery. Br. J. Anaesth. 1980, 52: 429-35.
- 12.- Goodman and Gilman. Bases farmacológicas de la Terapéutica.
6a. edición pp 106-108. Edit. Interamericana.