

11202  
29/21



# UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

---

FACULTAD DE MEDICINA  
División de Estudios de Postgrado  
Hospital General "Dr. Manuel Gea González"

"MIDAZOLAM EN INFUSION CONTINUA. UNA TECNICA  
ANESTESICA INTRAVENOSA TOTAL"

## TESIS DE POSTGRADO

Para obtener el Título de:  
MEDICO ANESTESIOLOGO  
p r e s e n t a

DR. CARLOS MARTIN GUERRERO PATIÑO



Asesor de la tesis. Dr. Marco Antonio Arellano Ortiz

México, D. F.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

1987 - 1989



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 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.

## I N D I C E

I.	INTRODUCCION	1
II.	MECANISMO DE ACCION DE LAS BENZODIACEPINAS	2
III.	MIDAZOLAM. REVISION DE SUS PROPIEDADES FARMACOLOGICAS Y USOS TERAPEUTICOS.	19
IV.	OBJETIVOS	32
V.	MATERIAL Y METODO	32
VI.	RESULTADOS	35
VII.	DISCUSION	38
VIII.	CONCLUSIONES	40
IX.	BIBLIOGRAFIA	49

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

Las benzodiazepinas son medicamentos comunmente usados en la práctica anestésica diaria principalmente como medicación preanestésica, sedación y como hipnóticos de base en técnicas intravenosas, acompañadas de un narcótico para producir anestesia para procedimientos quirúrgicos mayores habiendo demostrado que brindan una adecuada profundidad anestésica y estabilidad cardiovascular.

Es importante el avance que se ha logrado en los últimos años acerca de la identificación de los mecanismos y sitios de acción por medio de receptores específicos de la mayoría de las drogas de uso diario en la práctica anestésica como los barbitúricos, relajantes musculares, narcóticos, hipnóticos y más recientemente la identificación de los sitios de acción, receptores específicos y mecanismos que modulan la acción de las benzodiazepinas así como su interrelación farmacológica con otros medicamentos.

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

La búsqueda de técnicas anestésicas que produzcan un mínimo de contaminación del ambiente del quirófano ha hecho que se ponga un especial interés en la anestesia intravenosa lo cual me motivó para realizar este trabajo de investigación del Midazolam en Infusión Continua para cirugía de corta y larga duración.

## EL MECANISMO DE ACCION DE LAS BENZODIACEPINAS

### FUNCIONES BASICAS DE LAS NEURONAS.

Los aproximadamente 50 mil millones de neuronas en el SNC humano difieren bastante entre sí por su forma y tamaño. Todas constan de cuerpo celular (soma), prolongaciones sumamente arborizadas (dendritas) y un axón de longitud variable. (Figura 1). El axón se divide en finas ramificaciones llamadas terminaciones axonales que terminan en pequeños bulbos, los botones terminales.

La neurona tiene cuatro principales funciones: captación de señales, generación de respuesta, conducción del potencial de acción y secreción de neurotransmisores.

El soma y las dendritas tienen función de receptor, transductor, procesador y generador. La membrana del soma y las dendritas está cubierta de miles de sinapsis que son minúsculas zonas de contacto con las terminaciones axonales de otras neuronas aferentes. Estas sinapsis constan de la membrana presináptica del botón terminal, el punto de contacto postsináptico de la membrana dendrítica o somática de la neurona contigua y el espacio sináptico, de unos 20 nm, que separa las membranas de las dos neuronas. La membrana postsináptica recibe las señales de las neuronas aferentes por mediación de transmisores químicos. Estos neurotransmisores interactúan con moléculas específicas que son los receptores en la membrana postsináptica, y ante esta combinación de transmisor y receptor la membrana reacciona cambiando sus propiedades electroquímicas, los potenciales sinápticos. Estos cambios, parcialmente en dirección opuesta e inducidos por los diferentes neurotransmisores, son continuamente integrados o procesados hasta que el soma, alcanzando el valor liminal de excitación, genera la respuesta eléctrica característica de la neurona, que es el potencial de acción.

El axón es la parte conductora de la neurona, transmite activamente el potencial de acción generado en el soma hacia las terminaciones axonales, a una velocidad característica de cada tipo de neurona.

(3)



Figura 1. Esquema de algunas uniones sinápticas típicas entre neuronas (excitatorias, e inhibitorias). 1: neurona eferente principal - con soma, dendritas y axón (con colateral recurrente, (4); 2: terminación nerviosa eferente, que forma con la neurona principal una sinapsis axodendrítica excitatoria; 3: Interneurona inhibitoria, que constituye con una terminación excitatoria una sinapsis axoaxonal inhibitoria (inhibición presináptica); 5: Interneurona inhibitoria que, al ser activada por una colateral axonal recurrente (4) de la neurona principal, forma con ésta una sinapsis exodendrítica inhibitoria - (inhibición postsináptica).

La función secretora de la neurona tiene principalmente lugar en las terminaciones axonales y sus botones sinápticos. Estos contienen vesículas móviles en su citoplasma, que almacenan el neurotransmisor sintetizado en las terminaciones a partir de los precursores con ayuda de enzimas específicas. Cuando el potencial de acción invade las terminaciones, se acrecienta el aflujo de calcio en los botones sinápticos. El incremento del calcio citoplasmático es la señal para que las vesículas se unan a la membrana postsináptica y expulsen su contenido en la hendidura sináptica en un proceso llamado de exocitosis; los iones calcio desempeñan un papel capital en la excitación de la membrana y la liberación de neurotransmisores (acoplamiento electrosecretorio o de excitación-secreción) (1).

#### LA MEMBRANA EXCITABLE DE LAS NEURONAS.

La membrana de las neuronas, igual que la de otras células, está constituida de una doble capa de lípidos, virtualmente impermeable a las moléculas hidrófilas y los iones. Dentro de esta capa lipídica se encuentran, sin embargo, cantidades variables de distintos tipos de proteínas y glucoproteínas, que actúan a modo de elementos estructurales, enzimas, receptores y elementos de transporte (bombas, vehículos y canales) (Figura 2).

La excitabilidad de la membrana neuronal, es decir, su aptitud para generar potenciales de acción, estriba en la presencia y función de bombas para iones (que mueven los iones contra el gradiente electroquímico o "cuesta arriba", - así como de canales para iones regulables (poros, ionóforos), a través de los cuales los iones se desplazan pasivamente ("cuesta abajo") desde las regiones de concentración alta a las de concentración baja.

Una bomba de sodio-potasio, continuamente activa, expelle el sodio de la célula, concentrando a cambio potasio en el citoplasma mediante un mecanismo consumidor de energía (impulsado por ATP), lo que da lugar a través de la membrana a un marcado gradiente de concentración para los dos cationes.

La bomba de sodio-potasio puede generar un gradiente eléctrico (diferencia de potencial transmembranal) directamente, si transporta cantidades desiguales de los dos cationes; más incluso si no opera de manera tan inmediatamente electrogénica (bomba de potencial), sino tan sólo intercambio cantidades iguales de sodio y potasio (bombeo electroneutro, "bomba de concentración") concentrando el potasio dentro y el sodio fuera de la célula, podrá, a pesar de todo, formarse una diferencia de potencial eléctrico transmembranal, a condición de que la conductancia (permeabilidad) de la membrana sea diferente para los dos cationes (1).

(5)

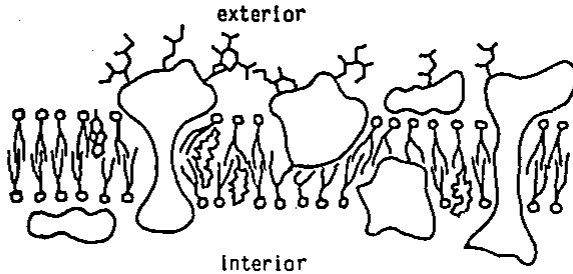


Figura 2. Diagrama de una membrana neuronal. La matriz es una doble capa lipídica compuesta de fosfolípidos (grupo de cabezas polares afuera, región apolar de hidrocarburos de colas de ácidos grasos - adentro) y colesterol. Fijadas a la superficie o incorporadas a la capa doble se hallan moléculas proteínicas extrínsecas e intrínsecas (glucoproteínas o lipoproteínas). De las glucoproteínas y lípidos sales cadenas laterales de heterosacáridos.



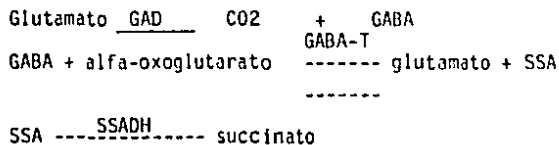
Esto es precisamente lo que ocurre en las neuronas, cuya membrana en reposo es muy poco permeable al sodio, siéndolo unas diez veces más para el potasio. El gradiente de concentración del potasio, mantenido por la bomba activa, genera, en combinación con la permeabilidad virtualmente selectiva de la membrana con respecto a este catión, un potencial de difusión transmembranal de 70 a 90 mV, negativa en el interior, que se llama potencial de membrana en reposo. Con otras palabras, la neurona en reposo tiene por dentro un exceso de iones con carga negativa, por que el gradiente de concentración obliga a los iones potasio a fluir fuera de la neurona, dejando atrás, en la superficie interna, aniones a los cuales la membrana es impermeable. La neurona se comporta entonces como un electrodo o una pila de potasio. Esta polarización eléctrica de la neurona es una energía inmediatamente disponible, que confiere a la célula la posibilidad de reaccionar rapidísimamente ante diversos estímulos con una breve señal eléctrica eferente. Otra de las propiedades fundamentales radica en la presencia en la membrana de canales iónicos específicos que se abren o cierran por obra de señales químicas (mensajeros) o cambios de potencial transmembranal, a diferencia de los canales más bien estáticos para el potasio, que dejan escapar constantemente este ión fuera de la célula y que, por consiguiente, determinan el potencial de la membrana en reposo. Estos canales o poros para iones regulables (o ionóforos) están constituidos por una glucoproteína que abarca la membrana desde la superficie extracelular hasta la intracelular (Figura 3). Se supone que tienen un poro central hidrófilo, cuyas paredes constan de varios grupos de cadenas hidrófilas de aminoácidos con carga negativa. En alguna parte, entre las bocas externa e interna del poro se encuentra el filtro selector, conformación espacial particular de grupos funcionales, por la que solo pueden pasar iones con carga tanto positiva, como negativa, y sólo de un determinado volumen máximo. Los canales están, además, provistos de un mecanismo de puertas que se abren y se cierran. La "puerta de activación" la constituye un grupo peptídico con carga eléctrica, moderadamente móvil que al cerrarse se proyecta dentro del poro, pero que puede desplazarse dentro de la macromolécula, si cambia el potencial de membrana y, por ende, el fuerte campo eléctrico a través de la proteína de la membrana o si un mensajero químico altera la conformación de la proteína del canal. En el primer caso, se dice que el canal es sensible a la tensión o dependiente de ella, en el segundo, se considera que está regulado químicamente o por un receptor. Algunos canales para iones tienen, además de la puerta de activación (que es la que abre el canal), una puerta de inactivación. Esta puede estar conectada con la de activación de manera que al abrirse ésta, la de inactivación se mueva, con cierta dilación (protrusión

en el poro); cabe también que las dos sean independientes una de otra y que la de inactivación sea movida por el proceso que induce la apertura de la - puerta de activación. Esta complicada estructura y función de los ionóforos regulables es necesaria para que los canales puedan pasar rápidamente por - tres estados: a) cerrado, pero susceptible de ser activado (activable); b) - abierto y c) cerrado y no activable (inactivado). Para que de este último - estado se pase otra vez al primero por isomerización tiene que agotarse el estímulo activador (cambio de voltaje u ocupación del receptor ). La transición obligada del estado abierto activado, al cerrado inactivado, tiene - por objeto reducir la duración de la apertura del canal aunque el estímulo perdure.

El trabajo de un determinado canal iónico de la membrana se puede estudiar por la técnica de clamping de voltajes (2).

#### NEUROTRANSMISION GABAERGICA.

El ácido gamaaminobutírico (GABA) es el más conocido aminoácido neurotransmisor con actividad inhibitoria en el SNC. Mientras que su presencia en el cerebro fué descubierta alrededor de 1950, su función como un factor inhibidor fué identificada pocos años después. El GABA es producido en su mayoría a partir de glucosa, aunque el piruvato y otros aminoácidos pueden servir - también como precursores; además su metabolismo está íntimamente relacionado a los ciclos del glutamato u glutamina. El GABA se origina en el llamado shunt GABA tricarboxílico en que un intermediario del ciclo de Krebs, alfa-oxoglutarato, es transaminado a glutamato y éste es descarboxilado por la - enzima decarboxilasa del ácido glutámico (GAD) para producir GABA. Este a su vez es transaminado por la aminotransferasa del GABA (GABA-T) a semialdehído succínico, que es rápidamente oxidado a ácido succínico por la SSA deshidrogenasa (SSADH) y reentra al ciclo de Krebs. En la transaminación del GABA a SAAD, el alfa-oxóglutarato se vuelve el aceptor del grupo amino produciendo glutamato, cerrando así el shunt del GABA y manteniendo el aporte de este precursor del GABA (3). Esta vía puede ser simplificada como sigue:



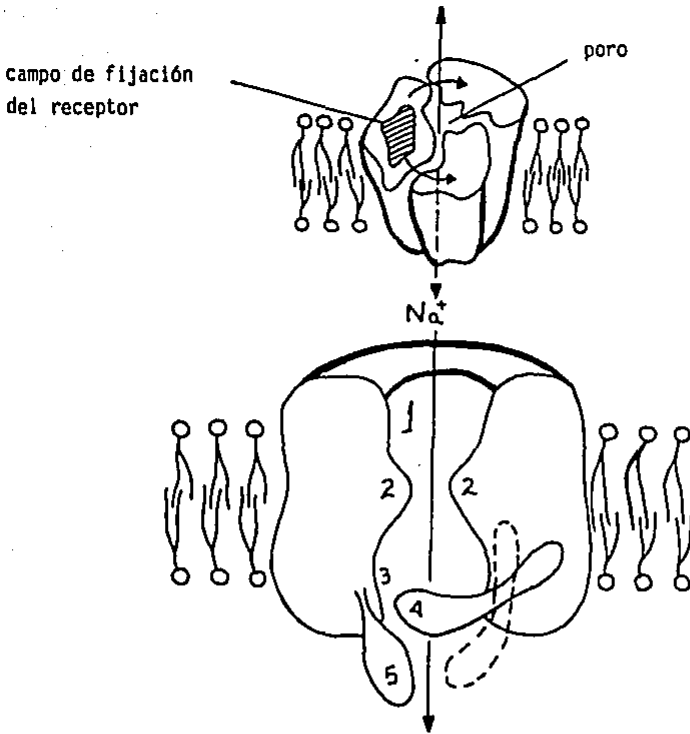


Figura 3. Modelos de los ionóforos: Uno regulado por un receptor (arriba) y otro dependiente de la tensión? (abajo). El primero se representa como un trímero; uno de los monómeros es el receptor de la señal química (la zona sombreada con líneas indica el campo fijador). La activación del receptor por un ligando apropiado modifica la estructura cuaternaria del trímero y abre el poro central o canal. El canal dependiente de la tensión (v.g.: canal rápido para sodio) aparece en sección longitudinal. La puerta de activación (4) en estado de reposo cierra el canal; contiene un grupo cargado, sensible a la tensión. El cambio apropiado en el campo eléctrico de la membrana provoca el desplazamiento de la puerta y la apertura del poro. La puerta de inactivación (5), grupo móvil, puede tapar la boca interior (3) del canal estando abierta la puerta de activación. El filtro selector (2) determina cuales son los iones que pueden pasar de la boca exterior (1) a la interior (3) del poro.

## ORGANIZACION ESTRUCTURAL DE LA SINAPSIS GABAERGICA.

Entre 1962 y 1965 se estableció la localización de todas las enzimas clave de los ciclos del glutamato, glutamina y GABA. En relación al shunt del GABA se demostró que el GAD es una enzima soluble concentrada en una fracción especial de los sinaptosomas; por el otro lado, el GABA-T y SSADH son estrictamente mitocondriales, estando localizadas en la matriz de esos organelos (3).

El GAD y probablemente el GABA están concentrados en una fracción no aminérgica del sinaptosoma. La relación del GAD con la estructura del sinaptosoma, y particularmente con las vesículas sinápticas, fué dependiente de la presencia del calcio en el medio. La fracción de la vesícula sináptica es más activa que las membranas en unir las enzimas en presencia de iones calcio. El GAD está localizado dentro del axoplasma del sinaptosoma y está parcialmente unida a las membranas, particularmente a las vesículas sinápticas. En condiciones en vivo el GAD estuvo fijado a la superficie externa de las vesículas sinápticas por uniones del calcio, facilitando así la colección de GABA dentro de esos organelos. El GABA-T y SSADH, aunque están estrictamente localizados en la mitocondria mostraron un cierto grado de heterogeneidad en su distribución. La heterogeneidad mitocondrial de esas enzimas favorece el metabolismo transneuronal del GABA en la neurona postsináptica.

La enzima glutaminasintetasa, que transamina el glutamato a glutamina es estrictamente mitocondrial con una distribución idéntica a la del SADH.

El GAD se encuentra ampliamente distribuido en el cerebro. Su localización en muchos sistemas interneuronales del cordón espinal, bulbo olfatorio, retina, células de Purkinje, de Golgi, células estrelladas y en canasta del cerebelo, esta bien demostrada (4).

## NEUROTRASMISION GABAERGICA Y EL COMPLEJO BENZODIACEPINA-RECEPTOR GABA-IONOFORO.

La estimulación de una fibra nerviosa inhibitoria simple resulta en un incremento en la liberación de GABA y en una hiperpolarización sináptica. Este incremento en el potencial de membrana se debe a un rápido aumento en la conductancia a los iones cloro, como consecuencia de la interacción del neurotransmisor con el receptor. Hay un acoplamiento entre el receptor GABA y el ionóforo. La acción fisiológica del GABA está mediada por una rápida y reversible interacción con el sitio de reconocimiento específico o receptor presente en la membrana postsináptica y esta interacción regula la apertura y cerrado de los canales de cloro en la membrana. Dado que el potencial de Nernst del cloro está a nivel del de la membrana celular, o ligeramente mayor, el GABA tiende a estabilizar o hiperpolarizar el potencial de membrana, previniendo así la despolarización por un estímulo.

mulo excitatorio y causando inhibición (5).

En membranas frescas, la unión del 3H-GABA demostró la presencia de dos poblaciones kinéticamente distintas de sitios de unión, uno de alta afinidad con un Kd de 30 nM y otro de baja afinidad con un Kd de alrededor de 800 nM.

Aunque no todos los sitios GABA están unidos al receptor benzodiazepínico (BZD), en la mayoría de los casos hay una estrecha asociación entre ellos. Ahora se sabe que la modulación del complejo receptor GABA - ionóforo del cloro puede mediar las acciones sedantes, ansiolíticas, anti convulsivantes y relajantes musculares de las benzodiazepinas como - también las acciones hipnóticas sedantes y anticonvulsivantes de los - barbitúricos y la acción convulsivante de la picrotoxina y sustancias relacionadas.

Este complejo de receptor proteínico, con un peso molecular total de - 215.000, incluye tanto al receptor GABA y BDZ como al canal de ión - cloro. Este complejo está compuesto de dos subunidades alfa de 53 Kd y dos subunidades beta de 58 Kd. Las subunidades alfa contienen los si - tios de unión de las benzodiazepinas (6).

LAS BENZODIAZEPINAS AUMENTAN LA TRANSMISION GABAERGICA EN EL SNC.

El GABA (ácido gamaaminobutírico) es un neurotransmisor inhibitorio en el SNC, que actúa sobre los receptores GABAa, acoplados a un complejo - cloro - ionóforo que es un canal de cloro (los otros tipos de recepto - res GABA, los GABA<sub>b</sub> no están envueltos en la interacción con las benzo - diazepinas). La mayoría de las neuronas GABA ergicas son neuronas de sa - lida, proyectando de una estructura a otra (ej. células cerebrales de - Purkinje). La inhibición ejercida por el GABA puede ser presináptica y postsináptica.

En 1967 Schmidt observó que el diazepam incrementa la amplitud del poten - cial del asta dorsal (DRP) y aumenta la inhibición presináptica de las - respuestas monosinápticas del asta ventral.

En 1974 Polc confirmó y amplió con diferentes manipulaciones farmacológi - cas la interacción del diazepam y el GABA. En los siguientes años un gran número de investigadores han presentado gran cantidad de evidencia del - aumento por las benzodiazepinas, que per sé pierde algún efecto GABA mi - mético directo, de la transmisión GABA ergica en casi todas las áreas - cerebrales, ej. cordón espinal, cerebelo, núcleo cuneato, corteza cere - bral, hipocampo, núcleo rafé del cerebro medio, etc., (Haefely y Poloc - 1983).

Parece ser que las benzodiazepinas no tienen una localización de acción preferencial sobre estructuras cerebrales en particular, actuando en todas las regiones del SNC donde las neuronas GABAérgicas ejercen sus mecanismos fisiológicos regulatorios, modulando esos mecanismos (aumentando como en el caso de las benzodiazepinas y receptores benzodiazepínicos los ligandos que tienen como agonistas).

El hecho de que las neuronas GABAérgicas actúen sobre otras terminaciones neuronales con diferentes neurotransmisores (ej. noradrenalina, dopamina, serotonina, acetilcolina y otros desconocidos), explicaría los efectos bioquímicos y neurofarmacológicos de las benzodiazepinas supuestamente mediados por esos neurotransmisores (7).

POSIBLE PAPEL DE OTROS MECANISMOS (ej. PURINÉRGICOS) EN LA ACCIÓN DE LAS BENZODIAZEPINAS SOBRE EL SNC.

La adenosina aplicada iontoforéticamente deprime marcadamente la descarga espontánea de neuronas en varias regiones del cerebro de rata (Phillis and Wu, 1981). Se ha sugerido que las benzodiazepinas, pero también las fenotiazinas, antidepresivos tricíclicos y difenilhidantoina pueden ejercer algunas de sus acciones centrales por inhibición de la captación de adenosina, aumentando así los niveles extracelulares y así mismo aumentando el efecto depresor neuronal de éste nucleósido (Phillis, 1984). Las metilxantinas, como la cafeína, bloquean los receptores purinérgicos y antagonizan en forma extensa y variable la acción del diazepam (en mayor proporción los efectos sedante y relajante muscular, y menos el efecto anticonvulsivante) (8).

La cafeína inhibe la unión 3H-diazepam "in vitro" pero no "in vivo", descartando una interacción funcional y bioquímica con el receptor benzodiazepínico (Poloc, 1981). Así mismo, la modulación de los mecanismos purinérgicos por las benzodiazepinas "clásicas" parece ser más inespecífica y representa probablemente sólo una interacción farmacológica (9).

Sin embargo, muchos compuestos con una estructura benzodiazepínica y otros sin esta estructura está bien identificado que interactúan con los receptores benzodiazepínicos. Algunos de esos nuevos compuestos muestran un perfil de actividad diferente del perfil "clásico" de las benzodiazepinas. Es así mismo concebible que en este nuevo campo se pueda descubrir una combinación de activación del receptor benzodiazepínico con otros mecanismos insospechados.

## LAS BENZODIACEPINAS ACTUAN SOBRE RECEPTORES BENZODIACEPINICOS ESPECIFICOS EN EL SNC.

La identificación de sitios de unión específicos de alta afinidad para las benzodiazepinas en el SNC (Braestrup and Squires, 1977; Möhler y Okada, 1977) hace posible estudiar en detalle la función de unión de los algun tiempo hi potetizados receptores benzodiazepínicos. Por medio de técnicas autorradio-gráficas in vitro, se ha encontrado (Richards and Möhler, 1984) que las carac terísticas de unión de las benzodiazepinas ( qué es saturable, y con unión de alta afinidad) en secciones de cerebro de rata son similares a aquellas determinadas en membranas sinápticas. Además de los sitios de acción en el SNC, se ha mostrado que los sitios de unión de alta afinidad para el 3H-dia cepam también existen en órganos periféricos; el papel fisiológico, si exis te alguno, de esos sitios de acción benzodiazepínicos periféricos, son des- conocidos ( Del Zompo, 1983).

Las ligandinas del receptor benzodiazepínico incluyen no sólo compuestos - con la estructura benzodiazepínica sino también una variedad de compuestos de otras clases como las ciclopirononas, triazolopiridacinas, imidazopiridí nas, fenilquinolinas, betacarbolinas y péptidos (Haefely, 1985). Así, el tér mino receptor benzodiazepínico es usado para todas las diferentes clases - químicas que interactúan con él (10).

## EL RECEPTOR GABA / RECEPTOR BENZODIACEPINICO / CANAL DE CLORO COMO UN COM - PLEJO SUPRAMOLECULAR FUNCIONALMENTE DE UNION.

Todos los tipos centrales de receptores benzodiazepínicos parecen estar aco piados física y funcionalmente, a receptores GABA y canales de cloro, para formar un complejo supramolecular; lo contrario parece no ser verdadero, - que todos los receptores GABA centrales están acoplados al receptor benzodia cepínico (Haefely, 1984).

Los datos experimentales obtenidos por Haefely en 1985 sugieren, como una - hipótesis de trabajo, un modelo de este complejo, que lleve a unificar una vista de la interacción de varias ligandinas al receptor benzodiazepínico - (Figura 4). De hecho, se ha encontrado que el receptor benzodiazepínico pue de mediar efectos farmacológicos opuestos, que pueden ser bloqueados por un antagonista benzodiazepínico. Sobre esta base, la siguiente clasificación - de las ligandinas del receptor benzodiazepínico ha sido propuesta por Poloc en 1982 (11). (Fig. 5 y 6 )

- 1.- Agonistas (ej. los clásicos tranquilizantes benzodiazepínicos).
- 2.- Antagonistas. como el anexate.
- 3.- Agonistas inversos ( que no sólo bloquean los efectos de los compuestos, como los de las benzodiazepinas clásicas. pero que al mismo tiempo ejercen - efectos diametralmente opuestos a los agonistas. ej. efectos ansiogénicos, - convulsivantes y de alerta).

El modelo (Figura 4) comprende una glicoproteína tetramérica formada por - cuatro protómeros muy similares o subunidades delimitando en el centro del - complejo un canal aniónico: cada subunidad tiene tres partes con funciones diferentes: el cloro ionóforo con función transductor/efector; la parte GABA, con función neurotransmisora reconocida. induciendo cambios conformacionales del canal de cloro; la parte del receptor benzodiazepínico que modula las - funciones del complejo receptor GABA-canal ionóforo. Sobre la base de este - modelo hipotético. las consecuencias de la modulación alostérica de los re - ceptores GABA por diferentes tipos de ligandinas puede ser sumariado como - sigue:

AGONISTAS: Aumentan la función del complejo (eficacia positiva o actividad - intrínseca). La primera evidencia sobre el acoplamiento alostérico de los re - ceptores benzodiazepínicos y los receptoras GABA ha sido obtenido con los - tranquilizantes benzodiazepínicos clásicos (prototipos de agonistas benzodiazepínicos): el Gaba aumenta la afinidad del receptor benzodiazepínico para los agonistas llamado acercamiento GABA. y los agonistas aumentan la afini - dad de los receptores GABA para el GABA (Haefely, 1985).

Estudios electrofisiológicos en grupos de neuronas. neuronas aisladas y cana - les de cloro han mostrado que los agonistas benzodiazepínicos aumentan la posibilidad de abrir los canales de cloro unidos a GABA en respuesta al GABA y asimismo. producen una desviación a la izquierda de la curva dosis-respuesta del GABA para la inducción de una conductancia de cloro (Haefely and Poloc. - 1986).

ANTAGONISTAS: ausencia virtual de efectos sobre los receptores GABA normales y la función de los canales de cloro concomitante con un bloqueo selectivo - de los efectos de los agonistas y agonistas inversos.

AGONISTAS INVERSOS: reducción de los efectos del GABA (eficacia negativa o - actividad intrínseca) . (9).



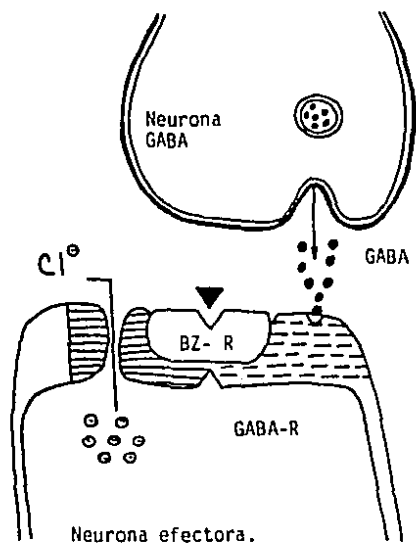


Figura 4a. Representación esquemática de los efectos del GABA y los agonistas benzodiazepínicos sobre una de las 4 partes del complejo tetramérico. Cada una de las esas 4 partes contiene el receptor GABA, el receptor benzodiazepínico y el canal de cloro formando un conjunto. En este ejemplo de conexión postsináptica, cuando el GABA actúa sobre el receptor, el canal de cloro se abre y hay un influjo de iones de cloro cargados negativamente, con la consiguiente hiperpolarización de la neurona efectora postsináptica. En el caso de sináptis axoaxónicas GABAérgicas (conexión preterminal), el potencial de equilibrio del cloro en esa membrana particular es como la ocupación del GABA de su receptor y eflujo de iones de cloro; la consiguiente despolarización gradual y limitada traduce la llamada inhibición presináptica. Con respecto al cambio de potencial, el GABA produce un incremento de la conductancia de la membrana. Los agonistas benzodiazepínicos actúan sobre sus receptores y de esta forma alostéricamente modulan a los receptores GABA; así la conductancia aumentada de la membrana inducida por el GABA es gradualmente incrementada (Actividad intrínseca positiva), por un aumento a través de su modulación alostérica de la probabilidad de apertura de los canales de cloro.

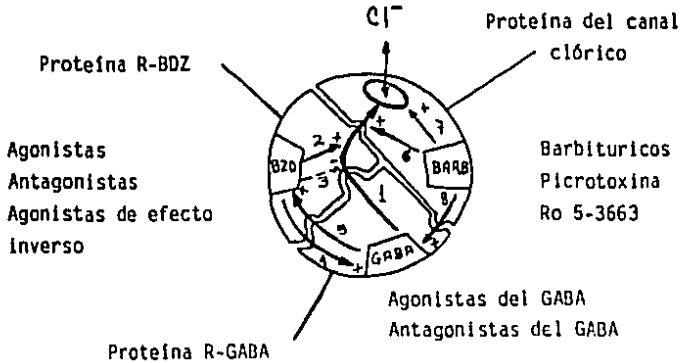


Figura 4b. Modelo hipotético de un complejo supramolecular putativo - de un receptor GABAérgico (R-GABA), un receptor benzodiazepínico - (R-BDZ) y una proteína del canal clórico. Estas tres proteínas contie - nen ámbitos fijadores para agonistas y antagonistas del(GABA), para - agonistas, antagonistas y agonistas de efecto inverso de los recepto - res benzodiazepínicos (BDZ) y para barbitúricos, la picrotoxina y la benzodiazepina convulsivante Ro 5-3663 (BARB), respectivamente. La - flecha gruesa indica que la activación del receptor GABAérgico deter - mina la apertura del canal clórico a través de la proteína acopladora hipotética, el receptor benzodiazepínico. La activación de éste por - los agonistas incrementa su función acopladora, mientras que la activa - ción por los agonistas de efecto inverso la aminora; los antagonistas com - petitivos puros no afectan a la función acopladora pero bloquean los efectos tanto de los agonistas como de los antagonistas. Las flechas 4 y 5 indican que los agonistas de los receptores benzodiazepínicos - refuerzan la fijación del GABA y los agonistas del GABA refuerzan la fijación de los agonistas benzodiazepínicos (1).

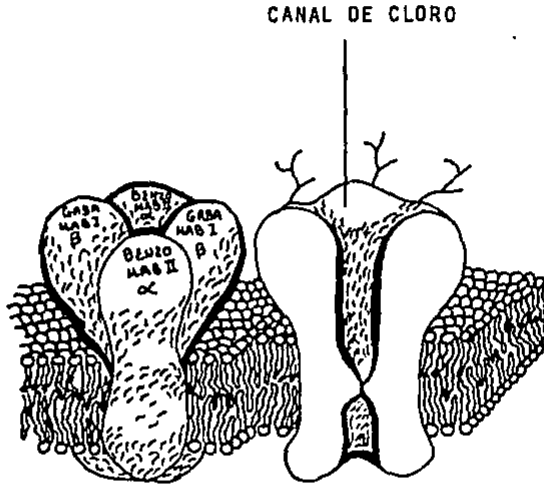
COMPLEJO RECEPTOR GABA<sub>A</sub>

Figura 5. Hipótesis de trabajo para un modelo del complejo receptor GABA<sub>A</sub>.

Alfa y beta indican las subunidades de 53 Kd y 58 Kd respectivamente. BENZO indica sitios de unión benzodiazepínicos identificados por fotolabilidad. GABA indica sitios de unión gaba identificados por el mismo procedimiento. MAB I, II indican el reconocimiento de las subunidades por diferentes anticuerpos monoclonales. Las líneas con brazos representan residuos de carbohidratos (4).

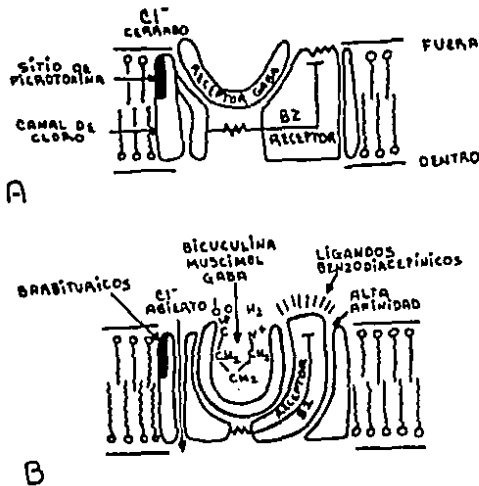


Figura 6. Representación diagramática del complejo GABA/receptor benzodiazepínico/ionóforo de cloro en la superficie de la membrana de una neurona postsináptica.

Los receptores están representados por: a) GABA, agonista del receptor - GABA (ej. muscimol), y antagonistas del receptor GABA (ej. bicuculina); b) picrotoxina (el sitio de unión del barbitúrico); y c) agonista del receptor benzodiazepínico (ej. diazepam), antagonista del receptor benzodiazepínico - (ej. CGS 8216, Ro 15-1788), y agonistas inversos del receptor benzodiazepínico (ej. beta-carbolinas).

A, muestra el complejo receptor en el estado inactivado con el canal de cloro cerrado.

B, muestra el complejo receptor en el estado activado con el canal de cloro - abierto. La activación es inducida por el GABA o por agonistas del GABA unidos a los receptores GABA, o por barbitúricos o agonistas benzodiazepínicos interactuando con sus receptores específicos, en presencia de GABA. La activación del complejo receptor se asocia con cambios conformacionales y apertura del canal de cloro. Ese fenómeno promueve la conductancia del cloro a través de la membrana celular desde la hendidura sináptica hasta el citoplasma, y transforma el potencial de membrana de la célula en reposo a un nivel hiperpolarizado. Este mecanismo media la neurotransmisión GABAérgica inhibitoria (12).

**MODULACION DEL COMPLEJO RECEPTOR BDZ-GABA POR LA TAURINA.**

La taurina es un aminoácido libre que se encuentra en altas - concentraciones en el cerebro. Aplicada a las neuronas, la - taurina tiene un marcado efecto inhibitorio, produciendo hiperpolarización por un aumento de la permeabilidad al cloro. Este efecto es - bloqueado por la bicuculina y estricina, implicando que puede actuar a tra - ves de receptores GABA y glicina. Algunos hallazgos recientes apuntan ha - cia una posible relación entre la taurina y el GABA. La taurina inhibe la liberación del calcio dependiente del GABA.

La taurina tiene una acción neuromoduladora presináptica sobre diferentes neurotransmisores. También se conoce que la taurina tiene una acción inhi - bitoria definida sobre los sitios receptores de baja afinidad GABA<sub>B</sub>. La - taurina, aunque probablemente no actúa sobre receptores específicos en las membranas cerebrales, puede interactuar con los sitios de unión del GABA<sub>B</sub> y benzodiazepínicos, produciendo efectos moduladores sobre receptores. - Por la alta concentración de este aminoácido sulfurado en el cerebro, su - efecto inhibitorio sobre el receptor GABA y sobre la unión de los agonistas benzodiazepínicos, la taurina puede jugar un importante papel en la modula - ción del complejo GABA- receptor BDZ - cloro ionóforo (4).

**RECEPTORES BENZODIAZEPINOS Y PERFIL DE ACTIVIDAD DE LOS LIGANDOS.**

Las benzodiazepinas clásicas que se usan hoy en clínica parecen ser ago - nistas plenos en el sentido del modelo propuesto para explicar los recep - tores benzodiazepínicos, aunque todavía no exista un medio simple para - determinar la actividad intrínseca de esas sustancias, o sea su aptitud - para inducir la conformación activa de los receptores en cuestión. Ahora bien todas esas benzodiazepinas tienen un perfil de actividad similar, - aún cuando con un predominio distinto de los efectos individuales. Aparte posibles divergencias en cuanto a su distribución en el SNC, su farmacoci - netica y metabolismo, es probable que exista sutiles diferencias en lo to - cante a sus respectivos lugares de fijación. Los antagonistas selectiva - mente competidores o los bloqueadores de los receptores benzodiazepínicos tienen aplicaciones terapéuticas útiles y constituyen, junto con los ago - nistas de efecto inverso, instrumentos valiosísimos para el estudio ulter - rior de las funciones de los receptores benzodiazepínicos. Son, asimismo, un paso lógico hacia el desarrollo de agonistas parciales, que acaso reve - len un día diferencias aún más pronunciadas en los perfiles de actividad.

por dos razones: Primero: Su actividad intrínseca tendría que ser inferiores a la de los agonistas plenos y es posible que se dé un fenómeno de tope que por tanto, limitaría el peligro de sobredosificación; Segundo: Puede que estos agonistas parciales discernan mejor las pequeñas diferencias en los receptores benzodiazepínicos, actuando como agonistas en algunos receptores y como antagonistas (agentes inertes ) en otros (13).

#### MIDAZOLAM REVISION DE SUS PROPIEDADES FARMACOLOGICAS Y USOS TERAPEUTICOS.

Dentro del grupo de las benzodiazepinas existen múltiples drogas que - poseen acciones semejantes, diferenciándose unas de otras por su farmacocinética y farmacodinamia. El diazepam y el flunitrazepam son las benzodiazepinas más utilizadas en nuestra práctica diaria, principalmente por vía parenteral como medicación preanestésica e inducción de la anestesia.

Sin embargo, las propiedades farmacocinéticas de ambos productos no son las más convenientes para el manejo transanestésico de pacientes con alteraciones cardiovasculares, renales o hepáticas. (1).

El midazolam una nueva benzodiazepina, fué sintetizada por Fryer y - Welser en 1976 y las primeras experiencias clínicas en humanos fueron - realizadas por Frager y Gahl en 1977 (1).

El Midazolam es una benzodiazepina de corta duración soluble en agua (a pH menor de 4). un miembro de una nueva clase de derivados imidazobenzodiazepínicos A pH fisiológico la droga se vuelve mucho más soluble en lípidos. Su solubilidad en agua minimiza el dolor en el sitio de inyección y la trombo - sis venosa comparado con el diacepam que se administra en solventes orgánicos.

El midazolam es una droga hipnótica-sedante con propiedades ansiolíticas y - amnésicas marcadas. Ha provado por ser menos efectivo que el tiopental, pero preferible al diacepam, como un agente de inducción intravenoso. Sin embargo, debido a la estabilidad cardiorrespiratoria que sigue a su administración, - el midazolam es útil para la inducción de la anestesia en pacientes de pobre riesgo, ancianos y en cardiopatas. Su corta vida media de eliminación (1.5 - 3.5 hrs). y la ausencia de metabolitos con acción clínicamente importante - hace al midazolam adecuado para infusión a largo plazo como sedante y amnésico para terapia intensiva (14).

ESTUDIOS FARMACODINAMICOS: El midazolam, en común con otras benzodiazepinas, es un ansiolítico y sedante con alrededor de dos veces la potencia sedante - del diacepam. También tiene propiedades anticonvulsivantes, inductoras del - sueño y relajantes musculares y poderosa acción amnésica anterógrada similares a las del diacepam. 7 - 9 hrs. después del midazolam, los pacientes se - sienten más despiertos y con mejor respuesta psicomotora que después de una dosis equivalente de diacepam. Cuando se usa en grandes dosis para inducción de la anestesia, hay una variación interindividual considerable en la anestesia, hay una variación interindividual considerable en la respuesta, espe - cialmente en el joven. Variaciones en su unión a proteínas y a los sitios re - ceptores benzodiazepínicos pueden ser parcialmente responsables de esto.

El midazolam causa cambios mínimos en la función cardiorrespiratoria. Un pequeño incremento en la FC y un descenso en la resistencia vascular sistémica se observa en personas con un alto tono vascular (hipertensión, hipovolemia y estrés emocional). La reducción en la pre y postcarga puede mejorar la si - tuación en la insuficiencia cardíaca. En dosis terapéuticas, ocurre un cam - bio en el patrón respiratorio, con un descenso en el volumen corriente y un aumento en la frecuencia. El midazolam reduce la respuesta adrenérgica pero no la del cortisol o de la renina al estrés quirúrgico. El flujo sanguíneo - hacia el hígado y riñones disminuye pero el flujo hacia el cerebro y miocar - dio es preservado sin cambios en el consumo miocárdico y cerebral de oxígeno (15).

**ESTUDIOS FARMACOCINETICOS:** Después de la administración intravenosa de midazolam la droga es rápidamente distribuida ( $t_{1/2} = 15$  min). Después de una dosis oral única de midazolam 10 a 40 mg. el pico de concentración plasmática es usualmente alcanzado a los 30 min. La disponibilidad sistémica promedia 44 después de una dosis de 15 mg. siendo explicado este bajo valor por su extracción en su primer paso por el hígado. El midazolam es absorbido 80 a 100% después de inyección intramuscular. Se une extensamente a proteínas plasmáticas (alrededor de 96%). El midazolam es una droga con un alto aclaramiento cuya eliminación es parcialmente dependiente de la perfusión hepática, siendo eliminado casi exclusivamente por biotransformación, y su principal metabolito (alfa-hidroimidazolam) es rápidamente conjugado a glucoronido.

El inicio del efecto del midazolam en pacientes no premedicados varía entre individuos. El tiempo de inducción ha sido invariablemente mayor con midazolam que con tiopental, y la variación interindividual, en la inducción también ha sido mayor con el midazolam, particularmente en pacientes no premedicados. Sin embargo, cuando se premedica con un narcótico, especialmente fentanyl, el midazolam se vuelve un agente de inducción más predecible. La apnea generalmente ocurre menos frecuentemente con midazolam que con tiopental. Los cambios cardiovasculares tienden a ser menores con el midazolam. Sin embargo, el tiempo de recuperación es usualmente mayor con el midazolam (15).

**EFFECTOS ADVERSOS:** Se han observado náuseas ocasionales y discretos cambios en la presión arterial sanguínea, FC y respiración. La administración intravenosa rápida de dosis usadas para la inducción de la anestesia generalmente producen apnea de corta duración en pocos pacientes. Los efectos locales sobre venas son infrecuentes aunque dolor en el sitio de inyección y tromboflebitis ocurren ocasionalmente (16).

#### ESTUDIOS FARMACODINAMICOS.

##### EFFECTOS SEDANTES E HIPNOTICOS.

5 a 10 mg. de midazolam IV en un período de 2 a 3 min. provocan una reducción gradual del nivel de conciencia que se acompaña por un período de amnesia anterógrada. Efectos similares ocurren cuando se usa para inducción de la anestesia a dosis de 200, 300 y 500 mcg/kg. El efecto hipnótico no es claramente dosis-dependiente.

El midazolam incrementa generalmente el tiempo de los movimientos rápidos



de los ojos (REM) del sueño, pero el sueño REM total no se altera en forma consistente. Insomnio y ansiedad de rebote ocurren frecuentemente después de discontinuar las benzodiazepinas que se eliminan rápidamente. (17).

#### EFFECTOS SOBRE LA FUNCION PSICOMOTORA.

Después de administración oral de midazolam 10 a 30 mg. aparece una considerable supresión psicomotora como se evidencia por cambios en el tiempo de reacción de elección, test de símbolos digitales y cuestionamientos subjetivos que fueron notados 1 hr después de la ingestión de midazolam sólo o combinado con alcohol, pero no hubo alteración psicomotora después de 7 a 9 hrs. de dosis de 30 mg.

Después de administración IV de midazolam 70 a 150 mcg/kg a sujetos sanos, los tiempos de reacción volvieron a los valores basales dentro de 3 hrs. después de la inyección (18).

#### SUPRESION DE LA RESPUESTA AL ESTRES.

El midazolam, al igual que otras benzodiazepinas, reduce la respuesta adrenérgica pero no la del cortisol o renina en respuesta al estrés quirúrgico.

La premedicación con midazolam disminuye las concentraciones plasmáticas de hormona antidiurética justo antes de la anestesia, un efecto que se considera como indicativo de reducción de la respuesta al estrés (19).

#### EFFECTOS SOBRE LA MEMORIA.

La acción amnésica anterógrada del midazolam IV es máxima 2 a 5 min. después de la inyección. Hay un tiempo similar entre el tiempo de amnesia del diazepam y midazolam, teniendo el último un efecto discretamente más corto. Ninguna de esas benzodiazepinas causa amnesia retrógrada. El midazolam tiene un mayor efecto sobre los recuerdos que el tiopental cuando son usados en la inducción de la anestesia. Aunque los tiempos de recuperación fueron similares, la amnesia fué más intensa y más prolongada en el periodo de recuperación en pacientes en quienes la anestesia fué inducida con el midazolam (20).

#### EFFECTOS CARDIOVASCULARES.

El midazolam causa una disminución en la resistencia vascular sistémica mayor que el aumento que sigue el tiopental en pacientes con enfermedad arterial coronaria. Los efectos de esta disminución son particularmente

evidentes cuando la resistencia vascular sistémica está aumentada, - como en los pacientes hipertensos y aquellos con estrés emocional - antes de la operación. El estancamiento venoso y caída de la resistencia vascular sistémica inducidos por el midazolam puedenposible - mente ser útiles para reducir la pre y postcarga, mejorando así la función del corazón que falla. Este efecto estará aumentado en pa - cientes hipovolémicos.

Cuando se usa para la inducción a un décimo o un veintavo de la dosis de tiopental, el midazolam tiende a producir menos cambios pro - nunciados en la FC y TA media que el tiopental en pacientes premedicados y menor la respuesta hemodinámica a la intubación traqueal del midazolam que con el tiopental.

En pacientes premedicados, la dosis anestésica de midazolam y etomidato producen mínimos efectos cardiovasculares en forma similar (21).

#### EFFECTOS SOBRE LA RESPIRACION.

En dosis terapéuticas, el midazolam IV (100 mcg/kg) causa un descenso en el volúmen corriente, que es compensado por un incremento en la frecuencia respiratoria, por lo que el volúmen minuto no cambia. El tiempo inspiratorio permanece constante: el cambio en la frecuencia se debe en mayor parte a un acortamiento de la espiración. El midazolam nunca reduce la capacidad funcional residual ni el volúmen pulmonar residual. A diferencia de los efectos de los anestésicos generales, la complianza estática está aumentada con poco efecto sobre la caja torácica y depresión de la contribución abdominal a la respiración. En pacientes con EPOC el efecto depresor respiratorio del midazolam puede ser mayor y más prolongado que en sujetos normales, y puede ser de mayor duración que después de tiopental, pero parece ser reversible con la administración de fisostigmina. Al contrario de los opioides, que desvían la curva de respuesta al bióxido de carbono a la derecha, el midazolam y el diazepam aplanan el asa indicando un efecto menos profundo dosis-respuesta. Esos hallazgos muestran que el midazolam causa una depresión central de la respiración, aunque no se puede excluir un efecto periférico. El midazolam no causa broncoconstricción en voluntarios sanos (22).

#### ALTERACIONES EN EL FLUJO SANGUINEO A ORGANOS ESPECIFICOS.

El midazolam causa cambios mínimos en los flujos sanguíneos coronario y cerebral y sobre el consumo de oxígeno tanto miocárdico como -

cerebral, La presión de perfusión cerebral está ligeramente disminuida debido a una pequeña caída en la presión aórtica media en pacientes anestesiados. La presión intracraneal no disminuye con el midazolam. El midazolam disminuye el flujo sanguíneo renal y la función renal. El midazolam reduce el flujo sanguíneo hepático en forma paralela con un pequeño descenso en el gasto cardíaco (23).

#### EFFECTOS LOCALES DEL MIDAZOLAM INTRAVENOSO.

Como se ha sabido, el solvente es grandemente responsable del daño intravascular asociado con la administración intravenosa de otras benzodiazepinas. La solubilidad en agua del midazolam en solución acuosa ácida media (pH 3.3) puede resultar en una disminución en la incidencia de tromboflebitis con esta droga. El midazolam intravenoso no causa daño intravascular aún a altas dosis (24).

#### ESTUDIOS FARMACOCINETICOS.

##### ABSORCION Y CONCENTRACIONES PLASMATICAS.

Después de dosis orales únicas de midazolam 10 a 40 mg. el pico de la concentración plasmática se ha reportado tan rápido como 20 min. y tan retrasada como 50 min. dependiendo de los intervalos de muestreo. El pico de la concentración plasmática estuvo entre 291 y 425 ng/ml después de 150 mcg/kg de midazolam dado en forma intravenosa.

La disponibilidad sistémica después de administración oral promedia 44% después de una dosis de 15 mg. La baja bioabilidad se explica aparentemente por su extracción en su primer paso por el hígado. La quinética del midazolam durante infusión continua es parecida con el perfil de una dosis simple. El midazolam se absorbe en un 80-100% después de inyección intramuscular. (24).

##### DISTRIBUCION.

El volumen de distribución fué de 0.8 a 1.5 L/kg y es mayor en mujeres que en hombres, en obesos que en los no obesos y en la posición supina que en sujetos deambulando.

El midazolam se une ampliamente a proteínas plasmáticas con sólo alrededor del 4% en forma libre. La fracción libre es mayor en sujetos con falla renal crónica. Bajas concentraciones de midazolam fueron detectables en el líquido cerebroespinal y la transferencia placentaria es menor que con diazepam (14).

**ELIMINACION.**

El midazolam es eliminado casi exclusivamente por procesos metabólicos. - Su principal metabolito es el alfa-hidroxiimidazolam el cual es rápidamente conjugado por el ácido glucorónico, teniendo una corta vida media de eliminación de 1 hr. y puede contribuir a la actividad farmacológica de la droga.

50 - 70% de una dosis de midazolam es eliminada en la orina como éste metabolito en las primeras 24 hrs. de su administración .Otros dos metabolitos, el 4-hidroxiimidazolam y alfa-4-hidroxiimidazolam, son excretados en pequeñas cantidades (3% y 1% respectivamente) en la orina. Muy pequeñas cantidades - son excretadas como droga intacta.

El aclaramiento plasmático se ha calculado en 5.8 a 9.0 ml/kg/min.

El aclaramiento plasmático está disminuido en pacientes ancianos.

El sujeto en posición supina, el aclaramiento plasmático es mayor que en - las personas mientras deambulan y es mayor en la noche que en la mañana - (15).

**VIDA MEDIA**

La vida media de eliminación del midazolam y sus metabolitos es usualmente alrededor de 1.5 a 3.5 hrs. en sujetos sanos, siendo mucho más corta que la de otras benzodiazepinas.

La vida media está prolongada en sujetos obesos, y en los ancianos. También es mayor cuando la droga es usada para la inducción en cirugía mayor (15).

**EFFECTO DE LA ENFERMEDAD SOBRE SU QUINECIA.**

En pacientes con falla renal crónica la fracción plasmática libre de la - droga es mayor (6.5%) que en sujetos sanos (3.9%) . La droga total (unida más libre) en cuanto a su comportamiento difiere entre los dos grupos, siendo mayores el volúmen de distribución y aclaramiento plasmático en los pacientes con falla renal.

Teóricamente, la función hepática alterada se puede esperar que tenga un - marcado efecto sobre el aclaramiento y vida media de eliminación del midazolam (25).

**CONCENTRACION DE LA DROGA Y EFECTOS CLINICOS.**

La sedación clínica es paralela a la concentración plasmática después de - administración oral e intravenosa. los efectos máximos ocurren 15 a 45 min. después de la administración del midazolam 150 mcg/kg IM y 10 a 40 mg VO.- El retorno a los valores basales de los test objetivos ocurrió 1.5 a 2 hrs.

después de la administración IV y ingestión oral de 10 mg, respectivamente. El sueño ocurre cuando las concentraciones plasmáticas exceden los 100 ng/ml. Los metabolitos pueden contribuir a los efectos farmacológicos del midazolam. Estos están presentes en altas concentraciones en las primeras 1.5 a 2 hrs. mayor después de administración oral que después de inyección IV. Con midazolam, como con diacepam y flunitracepam, existen variaciones interindividuales en el tiempo entre el inicio de la administración IV del midazolam 300 mcg/kg y pérdida de la conciencia. Los pacientes mayores de 50 años de edad generalmente pierden la conciencia más rápidamente que los pacientes jóvenes. La variación observada en el tiempo de inducción puede estar relacionada a la albúmina sérica: a mayor concentración de albúmina, mayor el tiempo de inducción (16).

#### ENSAYOS TERAPEUTICOS

##### USO COMO MEDICACION PREANESTESICA.

El midazolam es bien absorbido después de inyección intramuscular. A dosis de 70 a 80 mcg/kg generalmente produce gran sedación, mas amnesia, teniendo mayores efectos anti ansiedad y causando menos dolor en el sitio de inyección que 1.0 a 1.5 mg/kg de hidroxicina. Como el diacepam en emulsión en solventes orgánicos no es bien absorbido, el midazolam IM es más efectivo y predecible que el diacepam IM como medicación preanestésica.

El midazolam 15 mg oralmente administrado la noche anterior y en la mañana del día de la cirugía fué más efectivo que el placebo para reducir la aprehensión de los pacientes. Aunque la adición de atropina 10 mcg/kg al midazolam aumenta los efectos adversos subjetivos y causa taquicardia supraventricular, es deseable usar una droga anticolinérgica con el midazolam en niños.

Se ha observado baja incidencia de vómito en el postoperatorio con la combinación de midazolam-fentanyl que con la de tiopental-fentanyl (26).

##### USO COMO HIPNOTICO-SEDANTE PARA ANESTESIA LOCAL.

El midazolam tiene un efecto "calmante" y causa un breve período de amnesia anterógrada. Se notaron buenas condiciones quirúrgicas (falta de tos, ronquidos y laringoespasmó) para endoscopia después de la administración de midazolam 100 mcg/kg. Se encontró que el tiempo de recuperación fué similar con 70 mcg/kg de midazolam que con 150 mcg/kg de diacepam para sedar

ción. Esta misma dosis de midazolam también fué util para endoscopia en estudios con gran número de pacientes. El tiempo de recuperación después de 100 mcg/kg de midazolam es muy similar que después de diacepam 200 mcg/kg - (tiempo promedio de 66.5 y 63.2 min. respectivamente).

La estabilidad cardiovascular fué mantenida y no hubo evidencia clínica de depresión respiratoria en alguno de los pacientes. Todos los cuales permanecieron en contacto verbal. (27).

#### USO COMO UN AGENTE DE INDUCCION ANESTESICA.

La diferencia básica entre el tiopental y el midazolam para la inducción de la anestesia es que, en dosis adecuadas el tiopental invariablemente producirá sus efectos en un tiempo de circulación brazo cerebro, mientras que el midazolam toma un período mayor para actuar. La inducción de la anestesia con el midazolam es invariablemente más lenta que con el tiopental, siendo esto particularmente aparente en pacientes no premedicados. El tiempo de recuperación generalmente es mas lento con el midazolam que con el tiopental. La dosis efectiva del midazolam en adultos es un promedio de 150 a 500 mcg/kg y el tiempo hasta la pérdida del reflejo palpebral usualmente varia mas con el midazolam que con el tiopental. Sin embargo, la premedicación con opiáceos reduce las variaciones en la respuesta al midazolam, particularmente después de premedicación con fentanyl 1 a 2 mcg/kg.

En niños el inicio de acción es más rápido que en los adultos necesitándose mayor premedicación y dosis más altas de midazolam para la inducción de la anestesia, hasta 400 a 500 mcg/kg/ en los niños.

Así, el inicio de la inducción es más tardado y variable particularmente en pacientes jóvenes, y la recuperación objetiva es más lenta con el midazolam en comparación con el tiopental. Sin embargo, el midazolam causa menos de depresión cardiorrespiratoria, con amnesia más prolongada y algunos estudios han encontrado que es mejor agente para el mantenimiento de la anestesia - que el tiopental (28).

#### EFFECTOS ADVERSOS.

El midazolam es muy bien tolerado cuando se administra intravenosamente como un hipnótico-sedante o como agente de inducción, intramuscularmente como premedicación anestésica u oralmente como un hipnótico. Se ha reportado en alguna ocasión eritema y dolor en el sitio de inyección intramuscular. Una baja incidencia de flebitis, trombosis y tromboflebitis ha seguido después de inyección IV.

La apnea ocurrió con una frecuencia muy variable (10 a 77%) cuando el midazolam fué usado como inductor de la anestesia.

La depresión respiratoria es más marcada y prolongada en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica que en pacientes con función pulmonar normal. A dosis usadas para la inducción de la anestesia, el midazolam aumenta el PCO<sub>2</sub> y usualmente no cambia la PaO<sub>2</sub>. Los cambios en la TA, FC y FR son mínimos (14).

#### INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS.

La resistencia vascular sistémica está disminuida por el midazolam y existe alguna evidencia que puede ser potenciada por el efecto antihipertensivo de drogas bloqueadoras de los beta-adrenorreceptores. Las concentraciones plasmáticas de midazolam después de una dosis única de 15 mg en forma oral estuvieron consistentemente aumentadas después de 24 hrs. de pretratamiento con dosis estandar de ranitidina.

El midazolam, al igual que otras benzodiazepinas, atenúa el incremento en la FC y Ta inducido por dosis usuales de ketamina. También minimiza las secuelas psicóticas de la ketamina.

Existe un número de casos reportados que sugieren que la fisostigmina reverta los efectos hipnóticos del midazolam y del diazepam (14).

#### DOSIS Y ADMINISTRACION.

La dosis será adecuada de acuerdo a la respuesta del paciente, pero como una guía, el midazolam se utiliza a 70 a 100 mcg/kg en forma intravenosa para sedación y 150 a 300 mcg/kg para inducción de la anestesia. Las dosis recomendada para sedación preoperatoria IM son de 70 a 80 mcg/kg.

Aunque el midazolam tiene una vida media corta, influye la función psicomotora después de algunas horas de administración. Así, los pacientes no serán dados de alta después de 8 hrs. de haber recibido la droga.

#### LUGAR DEL MIDAZOLAM EN LA TERAPIA.

Al contrario del diazepam los metabolitos del midazolam son rápidamente conjugados y eliminados. Así, hay pocos o ningunos efectos psicomotores residuales 8 hrs. después de dosis orales usuales y 3 a 4 hrs. después de administración intravenosa cuando se usa como un hipnótico-sedante.

Como las concentraciones de midazolam en la circulación materno-fetal son bajas puede ser útil como premedicación en pacientes sometidas a operación

cesárea.

Su potencial como anticonvulsivante en el estado epiléptico y como infusión lenta para sedación en terapia intensiva está siendo ampliamente investigado y utilizado (14).

En el Departamento de Anestesiología del Hospital General " Dr. Manuel Gea González ", se tiene una amplia experiencia en el manejo de las benzodiazepinas (diazepam y flunitrazepam) como inductores de la anestesia pero debido a las características propias de cada una de estas drogas, su utilidad como drogas de mantenimiento en infusión continua no es la más conveniente para el paciente.

En otros Centros Hospitalarios, el midazolam, se ha utilizado con buenos resultados como anestésico en infusión continua. Así, el Dr. Persson en 1987 realizó un estudio de farmacocinética del midazolam en la anestesia IV total, usando un régimen de infusión de 680 mcg/kg/hr durante 15 minutos seguido de una tasa de mantenimiento de 125/mcg/kg/hr encontrando que la concentración inicial media de midazolam, 2 minutos después del bolo inicial de 300 mcg/kg fué de  $1254 \pm 620$  ng/ml y la concentración media al final de la infusión fué de  $317 \pm 74$  ng/ml, la concentración plasmática media del midazolam al tiempo de la extubación fué de  $166 \pm 38$  ng/ml. El encontró que una concentración plasmática de midazolam de alrededor de 300-400 ng/ml produjo anestesia satisfactoria durante cirugía mayor que cuando se uso en combinación con fentanyl.

Este autor encontro un tiempo medio de  $70 \pm 53$  min desde la extubación del paciente hasta que este fué capaz de dar su nombre y fecha de nacimiento y que la habilidad para resolver problemas sencillos se estableció a los  $89 \pm 63$  minutos de la extubación. (29)

En otro estudio, los Drs. Nilsson y Persson investigaron los niveles plasmáticos de midazolam en infusión continua en cirugías prolongadas utilizando fentanyl, estimando los niveles para hipnosis en 500 ng/ml. Estos autores utilizaron una tasa de infusión de 250 mcg/kg/hr después del bolo inicial de 300 mcg/kg. Observaron que la inducción de la anestesia se realizó en forma suave con mínimos cambios en las variables cardiovasculares durante la anestesia. Con este régimen de infusión, detectaron una concentración plasmática media de midazolam de 370-400 ng/ml (30).



Greenblatt, en 1981, estudió la concentración plasmática de midazolam después de un bolo IV por medio de cromatografía automática, encontrando que la vida media de distribución inicial fué de  $7.2 \pm 1.0$  minutos y que la vida media de eliminación fué de  $2.5 \pm 0.2$  hrs. La concentración plasmática de midazolam después del bolo IV a las 0 horas fué de 600 ng/ml; a los 30 minutos 150 ng/ml a la hora de 75 ng/ml y a las 2 horas de 55 ng/ml; encontrando que una concentración mayor de 50-75 ng/ml se relacionó con sedación postoperatoria (32).

En 1982, Mólmes utilizando una técnica intravenosa total con midazolam-fentanyl para procedimientos cortos, encontró que la inducción fué suave y sin problemas en todos los pacientes siendo ésta, lenta con un tiempo medio de 75 segundos no reportándose dolor en el sitio de la inyección, ni movimientos musculares o complicaciones respiratorias. El tiempo de despertar fué de 10 minutos y no se presentaron náusea o vómito en el postoperatorio.(31).

Westphal, en 1987, usando una infusión de midazolam para sedación después de cirugía cardíaca observó que la concentración media de ésta droga fué de  $40 \pm 6$  ng/ml usando una solución que contenía 1 mg/ml. Encontró que los niveles plasmáticos disminuyeron rápidamente después de discontinuar la infusión. Los niveles reportados para la producción de un efecto sedante están entre 30-90 ng/ml reportando que la infusión de midazolam disminuyó la dosis total de narcótico requerido para control del dolor (38)

En 1985, Shapiro estudió la función adrenal en pacientes críticamente enfermos en quienes se usó una infusión de midazolam para controlar la agitación. Encontrando que todos los pacientes demostraron una respuesta adrenal normal a la estimulación con ACTH y concluye que el midazolam en infusión no inhibe la esteroidogénesis adrenal. (34).

Fragen, en 1979, estudió los efectos hemodinámicos y sedantes del midazolam en 24 pacientes no premedicados sometidos a cateterización cardíaca por enfermedad coronaria arterial, concluyendo que el midazolam a 50 mcg/kg es un sedante seguro para usarse en pacientes con esta patología y puede ser usado como un sedante intravenoso durante la cateterización cardíaca, dado que no altera las mediciones hemodinámicas (35).

Foster, en 1986, comparó los efectos sobre el centro respiratorio del midazolam y del diazepam en 8 sujetos sanos demostrando que la administración

IV de 150 mcg/kg de midazolam o 300 mcg/kg de diazepam producen depresión respiratoria comparable y significativa (22).

Asimismo, realizó un estudio comparativo entre el midazolam y el tiopental en 100 pacientes sometidos a cirugía ambulatoria, viendo que el tiempo de inducción con midazolam es mayor que con el tiopental y la recuperación más lenta.

Este autor concluye que el midazolam es un agente adecuado para la inducción de la anestesia para cirugía ambulatoria, si transcurre un lapso de 4 hrs. antes de que el paciente sea dado de alta y, debido a la baja frecuencia de efectos adversos (náusea y vómito), el midazolam es superior al tiopental (28).

Vinik en 1983, estudió en 15 pacientes con Insuficiencia Renal Crónica (IRC) la farmacocinética del midazolam, ya que la enfermedad renal tiene importantes efectos sobre la distribución y aclaramiento de las drogas; sin embargo, la enfermedad renal no alteró marcadamente la farmacocinética de las benzodiazepinas. En este estudio se demostró que la IRC altera la unión a proteínas, estando disponible mayor cantidad de droga libre para ejercer sus efectos sobre el Sistema Nervioso Central, por lo que el tiempo de inducción es más rápido y mayor la duración del sueño. En estos pacientes los efectos depresores del midazolam son más marcados, requiriendo apoyo respiratorio. Los efectos cardiovasculares son mínimos. La dosis recomendada en estos pacientes es de 200 mcg/kg (36).

Las benzodiazepinas empleadas en nuestro medio tienen su aplicación principal como medicación preanestésica, inducción y mantenimiento de la misma. Sin embargo, las propiedades farmacocinéticas de estos medicamentos no son las más convenientes para el manejo de los pacientes que son

sometidos a cirugía.

Como ha sido demostrado en otros países el midazolam es una nueva benzodiazepina que comparada con el flunitrazepam y el diazepam presenta varias ventajas para el manejo anestésico de los pacientes; es soluble en agua lo que facilita y hace relativamente indolora su aplicación, sin dejar secuelas venosas, tiene una vida media biológica de 2.4 horas; no se degrada a metabolitos biológicamente activos; ocasiona depresión cardiovascular y hemodinámica mínima comparada con otros sedantes y no tiene propiedades acumulativas, lo que hace que pueda utilizar como agente endovenoso en infusión continua.

Dado el alto índice de cirugías que se realizan en el Hospital y dadas las características propias de nuestra población, tanto desde el punto de vista étnico (genético) como Socioculturales (nutrición).

Los objetivos del presente estudio son:

1. Determinar si el midazolam en infusión continua a las dosis establecidas, asociada a un narcótico (fentanyl) es una técnica anestésica aceptable, para producir hipnosis.
2. Determinar si a las dosis referidas provoca buena estabilidad cardiovascular y hemodinámica.
3. Determinar el tiempo de recuperación del paciente, posterior a la infusión de midazolam.

#### MATERIAL Y METODO.

##### 1. Diseño.

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

## 2. Hipótesis.

Si el midazolam tiene una vida media corta (2.4 hr) no es acumulable y no existen metabolitos activos circulantes, entonces podrá ser utilizado en infusión continua, como hipnótico de base, sin alterar las constantes cardiovasculares y sin prolongar el tiempo de recuperación anestésica.

### Universo de estudio.

Pacientes que serán sometidos a cirugía electiva no ambulatoria, en el Hospital General " Dr.Manuel Gea González ".

### Tamaño de la muestra.

30 paciente.

### Criterios de selección.

De inclusión: pacientes mayores de 18 años y menores de 60, con un riesgo-ASA I-II, sometidos a cualquier cirugía (abdominal, torácica, craneofacial, etc.,) con anestesia general.

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

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

### Variables.

Dependientes: dosis, tiempo de infusión.

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

1. Al llegar el paciente al quirófano se canalizó una vena con -  
solución glucosada al 5% de 500 ml.
2. Se premedicó 30 minutos antes de la cirugía con:  
meperidina 50 mg IM.  
atropina 10 mcg/kg IM.
3. Se tomaron signos vitales (FC,TA y FR) antes de la inducción  
de la anestesia.
4. Se monitorizó al paciente con el estetoscopio precordial y man-  
go inflable con estetoscopio en brazo.
5. Inducción:  
Fentanyl 7 mcg/kg en bolo IV  
Midazolam 300 mcg/kg en bolo IV  
Pancuronio 80 mcg/kg IV en bolo IV
6. Inmediatamente se inició la infusión de midazolam a una tasa -  
de impregnación de 500 mcg/kg/hr durante los primeros 15 min.
7. La intubación endotraqueal se llevó a cabo a los tres minutos  
de haber administrado la inducción, anotando la respuesta del  
paciente a la intubación; responde o no responde y los signos  
vitales en la hoja de recolección de datos.
8. Mantenimiento:  
Midazolam en infusión a una tasa de 100 mcg/kg/hr.  
Fentanyl a 5 mcg/kg la segunda dosis y a 3 mcg/kg las dosis -  
subsecuentes cada 15-20 minutos.
9. Los signos vitales se tomaron cada 10 minutos durante el trans-  
anestésico.
10. Durante toda la cirugía se valoraron:  
Signos vitales

cambios pupilares

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

movimiento del paciente

11. Se suspendió la infusión de midazolam 30 minutos antes del final de la cirugía.
12. En caso de ser necesario se revirtió narcótico y relajante muscular con naloxona y prostigmina respectivamente.
13. Antes de la extubación se valoró el estado de la conciencia del paciente:
  - responde a estímulos verbales (1)
  - responde a estímulos dolorosos (2)
  - no hay respuesta (3)

Todos los registros fueron anotados en hojas de recolección de datos diseñadas sólo para los investigadores. Se midieron de acuerdo a los valores estándares.

Se valoró, la hipnosis de acuerdo a la siguiente escala (ver hoja anexa). Se midió la estabilidad cardiovascular de acuerdo a los siguientes parámetros: Se consideró como alteración cardiovascular la disminución mayor de 20 mmHg en la tensión arterial sistólica y diastólica sobre los valores basales de cada paciente.

La frecuencia cardíaca se consideró con variaciones cuando las cifras basales presentaron un aumento o disminución  $\pm$  del 20%.

Se valoró la dilatación pupilar y los cambios de la piel que pudo presentar el paciente como respuesta a estímulos quirúrgicos.

Se midió el tiempo de recuperación según hoja anexa. La irritabilidad venosa se anotó en la hoja de datos.

#### RESULTADOS.

Se estudiaron 30 pacientes entre 18 y 54 años (cuadro 1) y ASA I -

11 de los cuales 17 fueron mujeres y 13 hombres ( cuadro 2 ) sometidos a diversos tipos de procedimientos quirúrgicos de ORL, cirugía de abdomen alto y bajo, cirugía ginecología y de ortopedia ( cuadro 3 ), 29 electivos y 1 urgencia.

Los SV promedio fueron TA 108/70.5 mmHg, FC 81x' y FR 14x' ( cuadro 4 ). El tiempo promedio total de cirugía fué de 94.3 minutos con una duración máxima de 195 minutos y mínima de 35 minutos.

El tiempo total de anestesia fué de 128.16 minutos en promedio con un tiempo máximo de 220 minutos y mínimo de 55 minutos.

El tiempo total de infusión del Midazolam fué de 89.8 minutos en promedio con una duración máxima de 185 minutos y mínima de 30 min.

La dosis total de Midazolam en infusión administrada osciló entre 8.4 y 32 mg. con una dosis media de 17.08 mg.

La dosis de Midazolam utilizada en promedio por hora de procedimiento anestésico fué de 8.59 mg.

La dosis total media de fentanyl administrado en bolos IV fué de 1001.6 mcg con un máximo de 1600 mcg y un mínimo de 500 mcg.

Después de la inducción de la anestesia con midazolam a 300 mcg/kg y relajación muscular con pancuronio se realizó la intubación endotraqueal-observándose que en el 36.6% de los pacientes se registró un aumento de la TA diastólica de 10 mmHg en promedio, en 16.6% la TA se mantuvo sin cambios y en el 46.6% hubo una disminución de 10 mmHg en promedio ( cuadro 5).

Durante la infusión del Midazolam acompañado de fentanyl en bolos IV para el mantenimiento de la anestesia se notó, en los pacientes sometidos a rinoseptumplastia, un aumento importante de la TA y FC llegando hasta 200/120 mmHg y 130 latidos por minuto, estando en todos los casos relacionado con la infiltración del campo operatorio con xilocaína más epinefrina, regresando los signos vitales a valores cercanos a

los basales en 10 a 20 minutos. En ningún caso se presentaron arritmias cardíacas.

Durante la infusión del Midazolam se encontró que el 100% del promedio de las presiones sistólicas de los 30 pacientes, a través del tiempo, se mantuvieron por debajo de los valores basales siendo la disminución máxima de un 12.28% (13 mmHg) a los 160 minutos de la infusión permaneciendo el 90% de las presiones con una disminución de entre 3 y 8% (4 a 10 mmHg) a través del tiempo (gráfica 1).

La presión diastólica promedio aumentó en el 77.7% de los registros obtenidos en un 4.5% ( 4 mmHg ) sobre la basal entre los 70 y 130 min. de la infusión y el 12.3% de las presiones diastólicas disminuyeron siendo la máxima disminución de un 7% (5 mmHg) a los 160 min. (gráfica 1). La FC promedio durante la infusión se comportó de la siguiente manera: en el 55.5% de los casos se registró un discreto aumento del 2% siendo la máxima elevación de un 10.3% ( 8 latidos por minuto ) sobre la basal - promedio a los 30 minutos. En el 44.5% de los casos la FC disminuyó un 7.7% (6 latidos por minuto ) siendo la mínima FC encontrada de 69 latidos por minuto a los 180 min. de la infusión (gráfica 2).

La emersión de la anestesia se consideró suave en el 100% de los pacientes siendo los signos vitales promedio de los 30 pacientes durante la extubación de 108/76 mmHg la TA, FC 80x' y FR 12x', no observándose cambios importantes con respecto a los signos vitales basales promedio (cuadro 7).

En la valoración del estado de conciencia en el postanestésico inmediato, 29 pacientes (96.6%) respondieron a estímulos y órdenes verbales sencillas y sólo un paciente (3.3%) respondió únicamente a estímulos dolorosos ( cuadro 6).



El 100% de los pacientes se revirtieron, en cuanto al efecto narcótico del fentanyl, con naloxona 29 pacientes (96.6%) y con nalbufina 1 paciente (3.3%) como medida de seguridad para su estancia en el área de recuperación, no presentándose ningún caso de remorfinización. En 12 pacientes (40%) se revirtió el relajante muscular con prostigmina, siendo el caso en los pacientes sometidos a procedimientos de corta duración o en los que se habían administrado dosis subsecuentes de relajantes musculares y previa valoración clínica.

En 5 pacientes (16.6%) se revirtió el efecto sedante del midazolam con aminofilina 2-3 mg/kg ya que después de haber revertido el narcótico clínicamente se comprobó que los pacientes permanecían con sedación de moderada a profunda y con ventilación superficial. Durante la realización del trabajo de investigación no se presentaron accidentes, ocurriendo como único incidente eritema en tórax y dificultad para ventilar en un paciente de 18 años, posterior a la administración de la primera dosis de fentanyl, el cual cedió rápidamente en forma espontánea.

#### DISCUSION

La anestesia intravenosa total, que se define como la anestesia que es alcanzada únicamente por la administración de drogas intravenosas, ha sido hasta la actualidad muy poco utilizada en nuestro medio en la práctica anestésica diaria, principalmente para cirugía mayor, en donde comúnmente se utilizan técnicas inhalatorias. Sin embargo, revisiones recientes acerca de la contaminación y la polución de los quirófanos por el óxido nitroso y los agentes inhalatorios y sus posibles efectos perjudiciales tanto para el anestesiólogo y como para el personal quirúrgico en general (Chanarín, 1980; Brodsky, 1983; Mazze, 1983 y Capuano, 1983) ha propi-

ciado que se tome un especial interés en éstas técnicas, especialmente en Europa.

Tanto como para la anestesia IV total como para las técnicas anestésicas - balanceadas se requiere una adecuada hipnosis, analgesia y oxigenación para el mantenimiento de la anestesia, así como un rápido retorno hacia la homeostasia fisiológica en el postoperatorio. Han sido usadas diversas drogas hipnóticas para el mantenimiento de la anestesia teniendo las benzodiazepinas clásicamente utilizadas, diazepam y flunitrazepam, como principal desventaja la larga duración de su efecto.

El Midazolam es una nueva benzodiazepina cuyas principales características son: su solubilidad y estabilidad en soluciones acuosas, rápido inicio de acción, vida media corta, ausencia de metabolitos clínicamente activos, adecuada estabilidad cardiovascular y mínima incidencia de dolor y flebitis en el sitio de inyección.

Las concentraciones plasmáticas del midazolam después de un bolo intravenoso y su correlación clínica han sido bien determinadas (24). Varios autores han utilizado el midazolam asociado a fentanyl como técnica intravenosa total tanto para cirugía mayor (29,30), como para procedimientos cortos (31), cada uno recomendando diferentes tasas y regímenes de infusión.

Tomando en cuenta las diferencias constitucionales y nutricionales del tipo de pacientes estudiados por nosotros y con el conocimiento de que el midazolam tiene gran afinidad por las proteínas plasmáticas, con el presente estudio se redujeron las dosis del régimen de infusión recomendado, para adaptarlo a nuestro medio, a 500 mcg/kg.hr durante los primeros 15 minutos, seguidos de 100 mcg/kg/hr para el mantenimiento de la anestesia.

Encontramos que hubo una disminución inicial de 10 mmHg en promedio en la presión arterial diastólica en un tercio de nuestros pacientes después de

la dosis inicial de inducción y un aumento de la frecuencia cardiaca de entre 10 y 20 latidos por minuto, ésto último probablemente a expensas de analgesia insuficiente para la intubación endotraqueal.

Al igual que los otros autores corroboramos una adecuada estabilidad cardiovascular durante la cirugía, encontrando mínimas variaciones tanto en la TA como en la FC. La calidad y profundidad de la anestesia también - fué catalogada como buena, valorada por la ausencia de respuestas autonómicas ante los estímulos quirúrgicos. Así, se demostró que el Midazolam puede ser utilizado en Infusión continua, como hipnótico de base que nos brinda múltiples beneficios y ventajas como inducción y emersión suaves, mantenimiento y profundidad anestésica adecuadas, con mínimos cambios en la función cardiovascular, que puede ser utilizada en procedimientos quirúrgicos de corta y larga duración, sin contaminación del ambiente del quirófano, en cualquier tipo de cirugía electiva en que se considere una técnica anestésica general y que es de bajo costo, comparada con otras técnicas anestésicas.

#### CONCLUSIONES.

- 1.- El Midazolam en Infusión Continua a dosis de 500 mcg/kg/hr durante los primeros 15 minutos, seguido de una dosis de 100 mcg/kg/hr para el mantenimiento de la anestesia, asociado a un narcótico como el Fentanyl, es una técnica anestésica aceptable para producir hipnosis y mantener la anestesia durante cirugía mayor.
- 2.- El Midazolam en Infusión Continua a las dosis anteriormente señaladas produce buena estabilidad cardiovascular y hemodinámica.
- 3.- El Midazolam en Infusión Continua puede ser utilizado en cualquier tipo de paciente programado para cirugía mayor o menor en donde se considera una técnica anestésica general.
- 4.- El tiempo medio de recuperación de la sedación postoperatorio con ésta técnica anestésica es en promedio de 2 a 2.5 hrs.

MATERIAL Y METODO

1. SIGNOS VITALES: TA.FC.FR.
2. PREMEDICACION: ATROPINA 10 mcg/kg IM  
MEPERIDINA 50 mg IM
3. TA.FC.FR.
4. INDUCCION: MIDAZOLAM 300 mcg/kg  
FENTANYL 5-7 mcg/kg  
PANCURONIO 80 mcg/kg
5. TA.FC.APNEA.PERDIDA DEL REFLEJO PALPEBRAL.
6. INFUSION: MIDAZOLAM 500 mcg/kg/hr.por 15 min.
7. INTUBACION: TA.FC. Y RESPUESTA.
8. MANTENIMIENTO: MIDAZOLAM 100 mcg/kg/hr.  
FENTANYL 3-5 mcg/kgs/15-20 min.
9. TA Y FC c/10 min. CAMBIOS PUPILARES Y MOVIMIENTOS.
10. SUSPENDER INFUSION 30 min.ANTES DEL FINAL DE LA Qx.

PARAMETROS DE MEDICION

- RESPUESTA A LA INTUBACION.
- ESTABILIDAD CARDIOVASCULAR  
\* TA Y FC: VARIACION DEL 20%  
SOBRE O POR DEBAJO DE LOS -  
VALORES BASALES.
- DILATACION PUPILAR Y CAMBIOS  
EN LA PIEL
- ESTADO DE CONCIENCIA EN EL -  
POSTANESTESICO INMEDIATO.
- TIPO DE EMERSION DE LA ANESTE  
SIA.

CUADRO 5

## VARIACIONES A LA INTUBACION

			— —	
T A	11	14	5	
	36.6%	46.6%	16.6%	
F C	21	3	6	
	70 %	10 %	20 %	

CUADRO 6

## RESPUESTA A LA INTUBACION

	No.Pc.	%
TOS	17	56.6
MOVIMIENTO		
Ms.S.S.	5	16.6
SIN CAMBIO	8	26.6

RESULTADOS

- I. TAS: 4-10 mmHg en el 90 %
- II. TAD: 4 mmHg en el 77.7 %  
5 mmHg en el 12.3 %
- III. FC: 8 Lat.x' en el 55.5%  
6 Lat.x' en el 44.5 %
- IV. EMERSION SUAVE EN EL 100 % SIN CAMBIOS  
IMPORTANTES SOBRE LOS SV BASALES.
- V. 96.6 % RESPUESTA ESTIMULOS VERBALES  
3.3 % RESPUESTA ESTIMULOS DOLOROSOS

(45)

EMERSION Y EXTUBACION

	MAXIMA	MINIMA	PROMEDIO
TA	130/100	90/60	108/76.1
FC	106	64	80.4
FR	16	10	12.13

EMERSION: Suave 100%

ESTADO DE CONCIENCIA:

- Responde a estímulos verbales- 29 (96.6%)
- Responde a estímulos dolorosos- 1 ( 3.3%)
- No responde a estímulos - 0 %

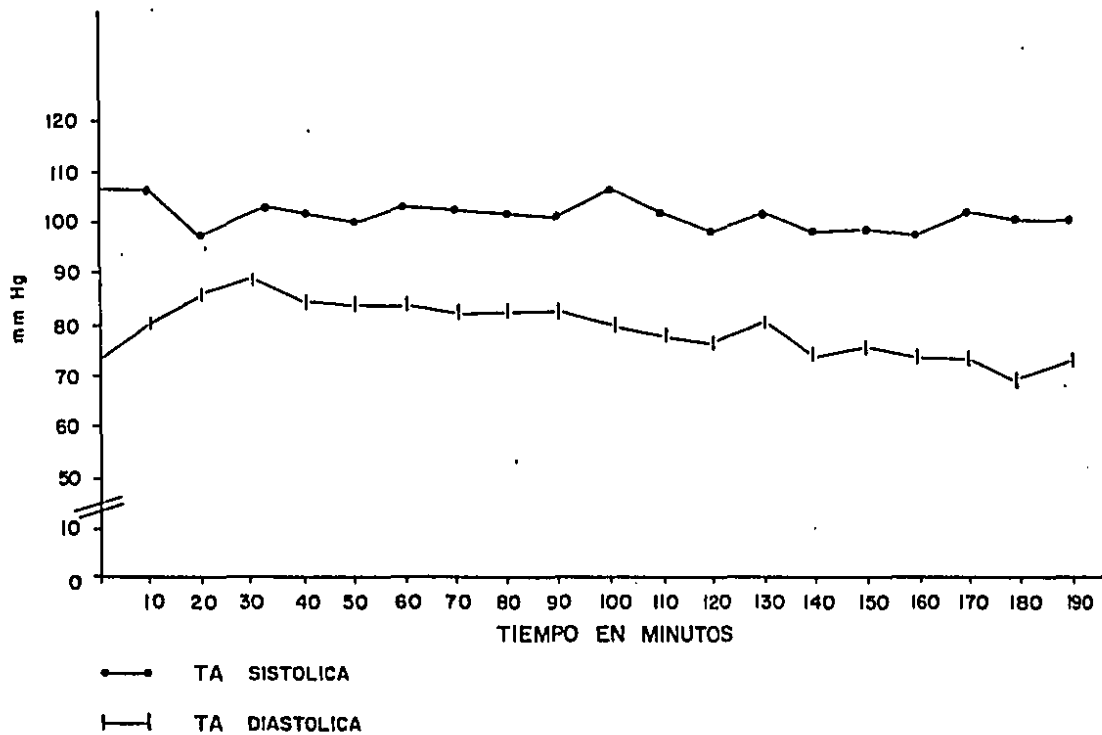


(46)

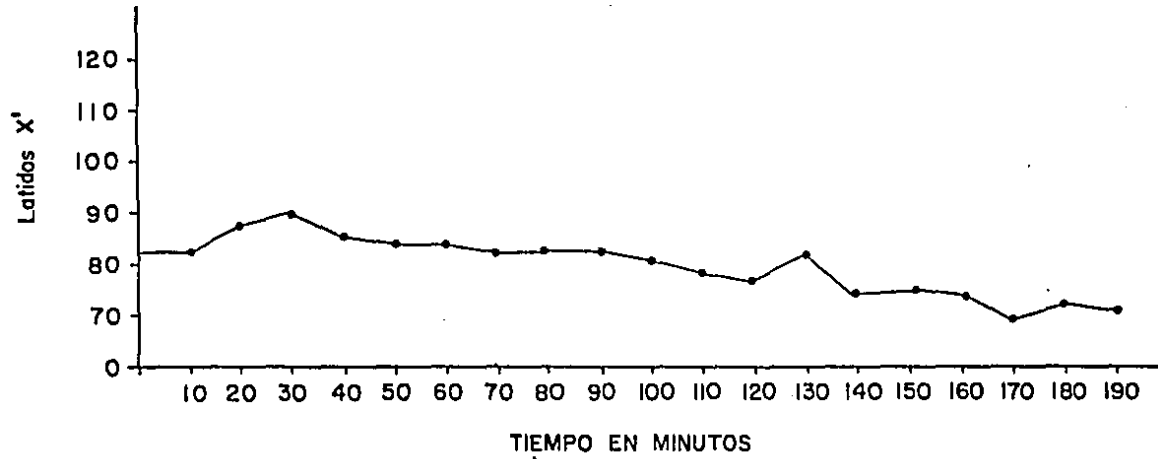
CUADRO 8

PARAMETRO	MAXIMO	MINIMO	PROMEDIO
TIEMPO TOTAL DE Qx	195'	35'	94.3'
TIEMPO TOTAL DE ANESTESIA	220'	55'	128.16'
TIEMPO TOTAL DE INFUSION	185'	30'	89.86'
DOSIS TOTAL DE MIDAZOLAM EN INFUSION.	32 Mg.	8.4 Mg.	17.08 Mg.
DOSIS PROMEDIO DE MIDAZOLAM P/Hr.			8.59 Mg.
DOSIS TOTAL DE FENTANYL	1600 Mcg.	500 Mcg.	1001.6 Mcg.

GRAFICA. I COMPORTAMIENTO DE LA TA DURANTE LA INFUSION



GRAFICA 2. COMPORTAMIENTO DE LA FC DURANTE LA INFUSION



B I B L I O G R A F I A

- 1.- Willy E. Haefely: El mecanismo de acción de las Benzodiazepinas. F. Hoffman Roche y Cia. 1987.
- 2.- Armstrong, C.M.: Sodium Channels and Gating Currents. *Physiol. Rev.* 61, 644-683 (1981)
- 3.- Prof. E. De Robertis: GABAergic Neurotransmission. An Overview Adv. in Biochem. Psychopharmacol. Vol 42 pp 1-12 (1986)
- 4.- H. Möhler, P. Schoch, J.G. Richards, H. Häring. Structure and location of a GABA<sub>A</sub> Receptor Complex in the Central Nervous System. *Journal of Receptor Research*, 7 (1-4), 617-628 (1987)
- 5.- Costa, E., Guidotti, A., Tofano, G.: Molecular Mechanisms Mediating the Action of Diazepam on GABA Receptors. *Br J. Psychiatry* 133, 239-248 (1978).
- 6.- A. Guidotti, G. Toffano, E. Costa.: An endogenous protein modulates the affinity of GABA and benzodiazepine receptors in rat Brain. *Nature* Vol 275 12 October 1978.
- 7.- J. Scheel-Krüger.: Dopamine-GABA Interaction: evidence that GABA transmits, modulates and mediates dopaminergic functions in the basal ganglia and the limbic system. *Acta Neurologica Scandinavica Suppl.* 107, 1-54 (1986).
- 8.- Richard J. Ross, M.D., L. Waszczak, E. Kyv Lee.: Effects of Benzodiazepines on single unit activity in the Substantia Nigra Pars Reticulate. *Life Sciences*, Vol. 31, pp. 1025-1035 (1982).
- 9.- Poloc, P., Laurent, J.P.; Haefely, W.: Electrophysiological Studies on the Specific Benzodiazepine Antagonist Ro 15-1788. *Naunyn - Schmiedberg's Arch Pharmacol* 316, 317-325 (1981).
- 10.- I.L. Martin.: The benzodiazepine receptor: Functional complexity. *Trends in pharmacological sciences* 5, No. 8, 343-47 (1984).
- 11.- Poloc, P., Bonetti, E.P. Haefely, W.: A three-state model of the benzodia

zepine Receptor Explains the Interactions Between the Benzodiazepine Antagonist Ro 15-1788, Benzodiazepine tranquilizers, B-Carbolines, and Phenobarbitone. *Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol* 321,260-264 (1982).

- 12.- D.Mullen, V. Martin, B. Mendelson.: Could an endogenous Benzodiazepine Ligand contribute to Hepatic Encephalopathy?  
*The Lancet*, February 27, 1988.
- 13.- G. Seduall, M.D; Lo Farde, M.D.: Imaging of Neurotransmitter Receptors in the Living Human Brain.  
*Archives of General Psychiatry* 43, No. 10, 995-1005, (1986).
- 14.- J.W. Dundee, N.J. Holliday, K.W. Harper and R.H. Brogden Midazolam. A review of its pharmacological properties and therapeutic use. *Drugs* 28: 519-543 (1984).
- 15.- Lauve, P.M.; Stockel, H.: Clinical Pharmacokinetics of Midazolam. Midazolam in Anesthesiology. International Symposium Darmstade, Oct. 28-29, 1983.
- 16.- Allonen, H.; Ziegeler, G.: Midazolam Kinetics. *Clinical Pharmacology and Therapeutics* 30: 653 (1981).
- 17.- Gamble, J.A.S., Dundee J.W.: Evaluation of Midazolam as an intravenous induction agent. *Anesthesia* 36:868 (1981).
- 18.- Gudeon, A.C. and Hindmarch, I.: Midazolam: Effects of psychomotor performance on a subjective aspect of sleep and sedation in normal volunteers. *Br J. of Clinical Pharmacology* 16: 1215 (1983).
- 19.- Kertesz A., Falkay G.: The effects of benzodiazepines as anesthetic inducing agents on plasma cortisol levels in elective hysterectomy. *Acta Med Hungarica* 1985 : 145-52.
- 20.- George, K. A. and Dundee, J.W.: Relative amnesic actions of diazepam, flunitrazepam and lorazepam in man.  
*Br J. of Clinical Pharmacology* 3: 357 (1976).
- 21.- Lebowitz, P.W; Ramsey F.M.: Comparative cardiovascular effects of midazolam and thiopental in healthy patients.  
*Anesthesia and Analgesia* 61: 771 (1982).

- 22.- Forster, A., Gardaz, J.P., Suter.P.M.: Comparative respiratory effects of midazolam and diazepam. *Anesthesiology* V51, No.3, 1979.
- 23.- Gelman, S., Reves, J.G. and Harris, D.: Circulatory responses to midazolam: anesthesia: emphasis on canine splanchnic circulation. *Anesthesia* 62:135 (1983).
- 24.- Crevoisier, Ch.; Heizmann, P.: Relationship between plasma and effects of midazolam after oral and intravenous administration. *Br. J. of Clinical Pharmacology* 16:51-61 (1983)
- 25.- H.Ronald Vinik, M.D.; J.G. Reves; D.J. Greenblatt: The pharmacokinetics of midazolam in chronic renal failure patients. *Anesthesiology*. Vol.59, 390-94 (1983).
- 26.- Fragen, R.J.; Costello, C.: Midazolam versus hydroxyzine as IM premedicant. *Canadian Anesthetists Society Journal* 30:136 (1983).
- 27.- Green, J.R.B.: Diazepam or Midazolam for endoscopy? *Br. Medical Journal* 288:1383 (1984)
- 28.- Crawford, M.E., Carl, P., Andersen, R.S.: Comparison between midazolam and thiopentane based balanced Anesthesia for day- case surgery. *Br. J. Anesthesiology* 1984, Vol.56 pp. 165-169
- 29.- P. Persson, A. Nilsson, P. Itartuig, and A. Tamsen.: pharmacokinetics of midazolam in IV. total anesthesia. *Br. J. Anesthesiology*, 1987, Vol. 59, 548-56.
- 30.- A. Nilsson, A. Tamsen, And P. Persson.: Anesthesia with midazolam-fentanyl for major surgery. Plasmatic levels of midazolam during prolonged intravenous total anesthesia. *Acta Anaesth. Scand.*, Vol. 30: pp. 66-69, 1986.
- 31.- C. Mc.Holmes.: Midazolam-Fentanyl a total intravenous tecnic for short procedures. *Anaesthesia*, Vol. 37, 761-765, 1982.
- 32.- David, J. Greenblatt, M.D. Ann Lochniskar, B.S.: Automatic Chromatography of gas for pharmacokinetics studies of midazolam. *Anesthesiology*, Vol. 55, pp. 176-79, 1981.

- 33.- Lynn M. Westphal, A. Eugene, y.Cheng, M.D.: Use of a midazolam infusion for sedation after cardiac surgery. *Anesthesiology*. Vol.65:3A,Sept.1985.
- 34.- J.M. Shapiro,M.D.,P.F. White, ph,D.,R.N. Sladen, M.B., L.M. Westphal, B.A Midazolam infusion in critical ill patients. Effects on adrenal function. *Anesthesiology*. Vol.65:3A, Sep.1985.
- 35.- Fragen, R.J.,M.D., Meyers, S.N., Battrdi,V.: Hemodynamic effects of midazolam in cardiac patients. *anesthesiology* V.51: 5-103,1979.
- 36.- H. Ronald Vinik, M.D., J.G.Reves, M.D., David J. Greenblatt, M.D.: The pharmacokinetics of midazolam in chronic renal failure patients. *Anesthesiology* Vol.59,pp.390-94,1983.