

11202
29/10



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

División de Estudios Superiores

Instituto Mexicano del Seguro Social

Hospital de Especialidades

Centro Médico "La Raza"

Departamento de Anestesiología

"INFLUENCIA DE LOS RITMOS CIRCADIANOS EN LAS DOSIS DE DIACEPAM EN PACIENTES OBSTÉTRICAS"

Voz
Jorge Alfredo Cardenas

TESIS DE POSTGRADO

QUE PARA OBTENER EL GRADO DE

ANESTESIOLOGO

PRESENTA EL C.

DR. JORGE ALFREDO CARDENAS



10/10
[Signature]
MATRÍCULA DE ENFERMERÍA
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
C. M. LA RAZA

México, D. F.

1988

TESIS CON FALLA DE ORIGEN



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis 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.

"INFLUENCIA DE LOS RITMOS CIRCADIANOS EN LAS DOSIS DE DIACEPAM EN PACIENTES OBSTETRICAS"

- * DR. JORGE ALFREDO CARDENAS
- ** DR. OSCAR AGUILERA MADRIGAL
- ** DRA. ESTHER SOLIS LUNA
- ** DR. FLAVIO SANCHEZ RODRIGUEZ
- *** DR. FRANCISCO BUTRON LOPEZ
- **** DR. RAUL CAMACHO CASTILLO

La existencia de ritmos con periodos diversos ha sido demostrada en todos los seres vivos, desde los unicelulares hasta el hombre. Una de las consecuencias de estas actividades rítmicas es la de que la susceptibilidad y la respuesta de los organismos a medicamentos, agentes químicos e incluso físicos también varían de una manera periódica y previsible en el intervalo de, por ejemplo, veinticuatro horas.

Por ello, una importante rama de la cronobiología la constituye la cronofarmacología actualmente en pleno desarrollo. Esta ciencia cuestiona ciertas hipótesis clásicas de la farmacología: así no es útil o incluso es perjudicial el administrar los medicamentos en dosis iguales y repetidas a lo largo de las 24 horas. La cronofarmacología nos propone nuevos esquemas para aumentar con ellos tanto la eficacia de los medicamentos como su tolerancia.

Un medicamento no tiene los mismos efectos sobre el organismo según el momento en que se administra. Un ejemplo es el diacepam el cual es una benzodiazepina, clasificada como un tranquilizante menor.⁴ El diacepam produce,

HOSPITAL DE GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA No. 3, CENTRO MEDICO "LA RAZA" IMSS
DEPARTAMENTO DE ANESTESIOLOGIA

- * MEDICO RESIDENTE DE 2o. AÑO DE ANESTESIOLOGIA
- ** MEDICOS DE BASE
- *** JEFE DEL DEPTO. DE ANESTESIOLOGIA HOSP. GRAL. DE ZONA "TRONCOSO"
- **** JEFE DEL DEPTO. DE ANESTESIOLOGIA H.G.O. 3

dependiendo de la dosis que se administre, tranquilidad, sedación, sueño e
5
inconciencia.

Existen amplios estudios que muestran que algunos factores, como la edad -
de los pacientes, las enfermedades hepáticas hacen que varíen las respues-
tas del medicamento.^{7,8}

Además de lo anterior, en la práctica diaria de la Anestesiología, se tie-
ne el conocimiento de que los efectos del diazepam sobre el S.N.C. también
se ven modificados de acuerdo a la hora en que se administre, por ejemplo,
en los pacientes obstétricas con edades similares y estados físicos I y II
y que son sometidas a cesáreas y salpingoclasia bajo anestesia regional; -
en ellas los efectos del diazepam varían si se administra durante el día -
o la noche.

MATERIAL Y METODOS.

Se estudiaron en el Hospital de Gineco-Obstetricia No. 3 del Centro Médico
"LA RAZA" 60 pacientes del sexo femenino, de edades comprendidas entre los
18 a los 38 años de edad, y que fueron programadas a operación cesárea y/o
salpingoclasia bilateral, con una clasificación de estado físico I o II, --
las cuales se manejaron con bloqueo peridural y que no requirieron otro ti
po de anestésico y únicamente ameritaron sedación, la cual se dió con dia-
zepam en forma intravenosa.

Se excluyeron del estudio todas las pacientes que por algún motivo requiriero
n otros medicamentos anestésicos, o que se les hubiese aplicado alguna me-
dicación previa al bloqueo peridural o tuvieran antecedentes de tomar medica-
mentos para dormir, o la aplicación de algún otro tipo de droga estimulante,

ya sea como medicación o por algún padecimiento concomitante, o sea usada como droga estimulante.

Se estudiaron las 60 pacientes mencionadas, las cuales se dividieron en tres grupos de 20 pacientes cada uno, las cuales se estudiaron de la siguiente forma: El grupo numero uno se estudió de las 7.00 a las 15.00 horas; el grupo dos de las 16.00 a las 23 horas; y el tres se estudió de las 24 a las 7 horas.

El método de estudio fue el siguiente:

Provia comprobación de la eficacia del BPD y teniendo la necesidad clínica de seducción se aplicaron dosis de 5 mgrs. de diacepam y se observó a la paciente durante 5 minutos; si la paciente se encontraba dormida, se procedía a llamarla por su nombre; si contestaba se aplicaba una nueva dosis de diacepam de 5 mgrs. la cual se repetía en caso necesario; cuando la paciente no respondía al ser llamada por su nombre se procedía a realizar un estímulo manual digital sobre el músculo trapecio, realizado con una presión ligera, observando la respuesta de movimiento. Cuando se alcanzó esta respuesta (no respondía al estímulo auditivo, pero si al estímulo nociceptivo) se registró la cantidad requerida del diacepam para obtener este resultado. Durante la noche se realizó el procedimiento, pero en esta ocasión las dosis de diacepam fueron de 2.5 mgrs. por cada dosis aplicada.

RESULTADOS

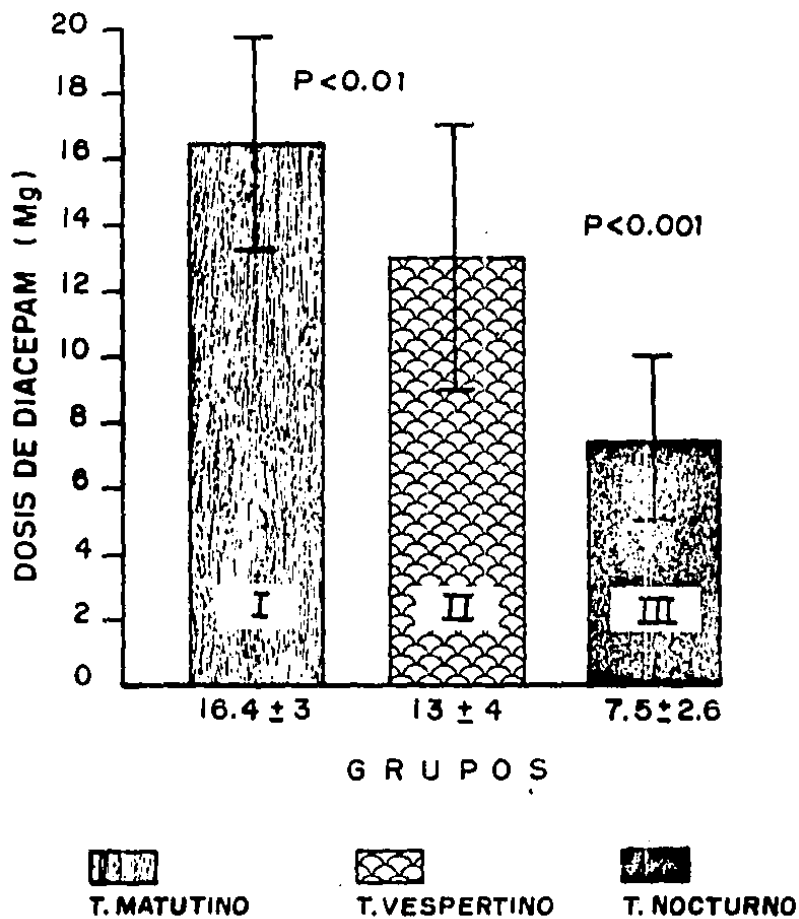
En el grupo No. 1 (turno matutino) que comprendió de las 8.00 a las 15.00 - horas se estudiaron 20 pacientes en los cuales, los requerimientos de diucepam variaron de 10 a 25 mgrs. con un promedio de 16.4 y una desviación estándar de 3.2 mgrs. por paciente.

En el grupo No. 2 (segundo turno) de las 16.00 a las 23.00 horas el rango - de la dosis requerida de diucepam fue de 5 a 20 mgrs. con un promedio de -- 13.07 y una desviación de 4.1 mgrs.

En el grupo No. 3 (tercer turno) que comprendió de las 24.00 a las 7.00 ho- ras el rango de la dosis varió, de 2.5 a 12.5 con un promedio de 7.5 y una desviación estándar de 2.6 mgrs.

Los resultados se compararon mediante una "T" de Student para muestras inde- pendientes, al comparar el grupo No. 2 con el No. 1 encontramos una diferen- cia estadísticamente significativa con una P 0.01, y al comparar el tercer turno (turno nocturno) con el vespertino y el matutino encontramos aún más diferencia significativa con una P de 0.001.

RITMOS CIRCADIANOS Y SEDACION



DISCUSION

Un medicamento no tiene los mismos efectos sobre el organismo según el momento en que se administra. La cronofarmacología comenzó a desarrollarse en los años 60s gracias entre otras, a los trabajos de F. Itzberg (Minneapolis) L. Shaving y J. Pauly (Little Rock) H von Mayersbach (Hannover) y el grupo de Rinberg (Paris)^{1,2,3}

Los conocimientos que actualmente se poseen sobre esta materia replantean el esquema farmacológico clásico, según el cual las respuestas del organismo son constantes en el tiempo. De ellos se deduce que deben revisarse las formas tradicionales de administración de los medicamentos.

En farmacología el concepto "homeostático" del organismo nos llevará a pensar que los efectos de un medicamento son constantes en función del tiempo.

Más concretamente, se postulaba que los efectos deseados y no de un agente farmacológico son idénticos cualquiera que sea el momento de su administración, la hora en la escala de 24 horas, el día en la escala mensual y el mes en la escala anual.

Actualmente se sabe que esta hipótesis no ha sido nunca confirmada en las numerosísimas experiencias a que ha sido sometida.²

En el campo de la Anestesiología uno de los medicamentos más ampliamente usados es el diazepam el cual es una benzodiazepina clasificada como un tranquilizante menor.⁴

El diacepam produce, dependiendo de la dosis que se administre, tranquilidad, sudación, sueño e inconciencia.⁵

Los efectos del diacepam anteriormente descritos, sabemos que no solamente dependen de la dosis administrada, sino que existen algunos factores que hacen que varíe la intensidad de sus acciones, como puede ser la edad de los pacientes,⁶ las enfermedades hepáticas^{7,8} con administraciones repetidas de diacepam sus metabolitos se acumulan en la grasa y pueden dar como resultado una somnolencia prolongada. Administrado por vía oral o parenteral se ha observado un segundo pico en las concentraciones plasmáticas del diacepam 6 a 8 horas después de la administración. Este retardo en la concentración de diacepam plasmático se debe a una recirculación entero-hepática de la droga.^{9,10} Existen muchas otras como son la administración concomitante de narcóticos, barbitúricos y agentes anestésicos inhalados que pueden potencializar el efecto del diacepam.

Además de lo anterior, en la práctica diaria de la anestesia, tenemos el conocimiento empírico de que los efectos del diacepam sobre el S.N.C. también se ven modificados dependiendo de la hora en que se administre, por ejemplo en las pacientes obstétricas con edades similares y estados físicos bajos y que son sometidas a cesárea o salpingoclasia bajo analgesia regional; en ellas los efectos del diacepam varían si se administra durante el día o la noche; en otras palabras durante el día es frecuente que los pacientes requieran de dosis de diacepam intravenoso de 15 a 20 mgrs. para que dejen de responder a estímulos auditivos y en cambio en las madrugadas muchas veces bastan dosis de 5 mgrs. y a veces menos para obtener el mismo efecto. Por lo anteriormente descrito encontramos que los ritmos circadianos tienen una influencia importante sobre las acciones farmacológicas del diacepam así como lo tienen para otras drogas empleadas en anestesia como son el halothano, barbitúricos y los anestésicos locales.²

CONCLUSIONES

- 1.- Los ritmos circadianos sí tienen importancia en las variaciones de las dosis de diazepam que se aplican en obstetricia.
- 2.- Es importante recordar que durante la noche se requieren de menores dosis de diazepam que las aplicadas durante el día.
- 3.- Recordar la influencia de los ritmos circadianos a momento de aplicar diazepam u otros medicamentos en los pacientes.

RESUMEN

Se estudió la influencia de los ritmos circadianos sobre los requerimientos de diazepam en pacientes del Hospital de Gineco-obstetricia No. 3 del Centro Médico "LA RAZA", I.M.S.S.

Se incluyeron 60 pacientes del sexo femenino, con estado físico 1 ó 2 de acuerdo a la clasificación de la A.S.A. divididos en tres grupos de acuerdo a la hora del día en que se realizó la administración de fármaco: mañana, tarde y noche.

Se encontró que los mayores requerimientos se presentan durante la mañana, con dosis menores requeridas para la tarde y mínimas para la noche. La diferencia fue significativa.

S U M M A R Y

The relationship between the circadian cycle and the "diazepam-sedative-dose" requirements was studied in a group of sixty female patients at the Obstetrics & Gynecology Hospital Number 3, "LA RAZA", Medical Center.

Patients ASA 1 or 2 were included in the study. The surgical procedures performed were elective cesarean sections and bilateral salpingectomies under regional anesthesia (Epidural block).

The groups of study were integrated according to the time Scheduled: Group 1 (morning group: 8 to 14. hrs.), Group,2 (afternoon group: 14.00 - 22.00 hrs.) and Group 3 (night group: 22.00 to 8.00 hrs.)

Diazepam was administered intravenously in "bolus", until sedation was --- accomplished: patient comfortable, quiet, "sleepy", without complaints and with no need for other drugs (sedatives or analgesics).

It was observed that patients of Group 1 (morning group) required larger doses of diazepam for sedation; those of Group 2 (afternoon group) required less and in Group 3 (night group) the doses of diazepam were the least.

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

- 1.- Reinberg, A.: Clinical Chronopharmacology, and experimental basic for chromotherapy. *Arzncim Forsh/Drug Research* 28:1981, 1978.
- 2.- Reinberg, A., F. Halberg (eds.) Chronopharmacology, Pergamon Press, 1979.
- 3.- Scheving, L.E.J. von Mayersbach, J.E. Pauly. An overview of chronopharmacology. *Eur. J. Toxicol.* 7:203, 1974.
- 4.- Greenblatt, B.J. Shader. RI Benzodiazepines *N. Engl J. Med.* 291:1011, 1239, 1974.
- 5.- Dundee J.W. Benzodiazepines in anesthesia Trends in intravenous anesthesia Edited. by Aldrete J.A. Stanley T.H. Chicago Year Book. Medical Publishers 1980. p.p. 219-234.
- 6.- Reinderberg M.A. Levy M. Warner. H. et al Relation ship between diazepam dose, plasma. Level, age, and entral nervous system depression -- *clin Pnarmacol Ther* 23:371, 1978.
- 7.- Andruasen P.R. Hendel J. Greisen G. et. al Pharmacokinetics of diazepam in disal dered liver function *Eur. J. Clin Pharmacol* 10:115, 1976.
- 8.- Klotz V. avant G.R. Hoyumpa A. et al the effects. of age and liver -- disease on the disposition and elimination of diazepam in adult. *Man J. clin Invest.* 55:347, 1975.
- 9.- Baird E.S. Hailog M.D. Plasma, levels of diazepam and its major metabolite following intramuscular administration *Br. J. Anaesth* 45:546, 1973.
- 10.- Van der Kelen E. Van Rasmus J. M. muskems E.T.J.M. et al Pharmacokinetics of diazepam in dogs, mice and humanos. *Acta Pharmacol Toxicol*, 29 -- (Suppl 3) 109, 1971.