

11224
15
24

SUBDIRECCION GENERAL MEDICA
HOSPITAL REGIONAL "1o DE OCTUBRE"

I. S. S. S. T. E.

" SEDACION EN U.C.I: MIDAZOLAM EN INFUSION"

TRABAJO DE INVESTIGACION

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE

ESPECIALISTA EN MEDICINA CRITICA

P R E S E N T A

DR. AGUTIN MENDEZ DE LEDN .

FALLA DE ORIGEN



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

SUMMARY:

We studied quality sedation effect of the midazolam, compared with flunitrazepam in twenty critically ill patient's admitted in the I.C.U.

The patient's was randomized distributed in two group.

Group A wich recived midazolam bolus 300 mcg/kg/dosis with man tenames 60 mcg/kg/hrs, and group B or control, wich recived - flunitrazepam bolus 1-2 mg every 1-4hrs I.V. or endovenous infu sión 15 mcg/kg/hrs, both was observed over 24hrs period and adi tionally four hours of recuperation.

Oberserved best sedation effect in the midazolam group. However there was not significative difference control group. The recu peration period was faster in the midazolam group.

Both show decrease lighth arterial tension without hemodinamica lly significative effect.

We concluded the midazolam is an agent safety with satisfactory sedation effect for ill critically patients admitted in I.C.U., compared with flunitrazepam.

Se estudiaron 20 pacientes criticamente enfermos, para evaluar la calidad de sedación proporcionada por midazolam, asignándoles en forma aleatoria a dos grupos, uno al que se le adminis tró midazolam (bolo de 300 mg/kg/de peso y dosis de manteni miento de 60 mcgs/kg/hora), y otro al que se le administró flu nitrazepam (bolos de 1-2mgs cada 1-4 horas o infusión de 15mcgs/ kg hora previo bolo de 60 mcgs/kg). Se eligió al flunitrazepam como grupo control por ser el agente sedante más utilizado en nuestra unidad. El periodo de estudio fue de 24 horas y durante 4 horas posteriores se observó su recuperación. Se le propor cionó analgesia con meperidina o nalbufina según requerimientos. Se observó un nivel de sedación más estable en el grupo de mida zolam, aunque sin diferencia significativa, pero si hubo mejor calidad de sedación con el midazolam entre la segunda y la doceava horas del periodo de estudio.

La recuperación del estado de sedación fue significativamente más rápida en el grupo de midazolam. Hubo ligera caída de la

presión arterial con ambos medicamentos, sin diferencia estadísticamente significativa, pero se encontró más variabilidad en el grupo del flunitrazepam. El midazolam es un agente de sedación satisfactorio para pacientes críticos en las unidades de cuidados intensivos. y favorablemente comparado con el flunitrazepam.

INTRODUCCION:

La mayoría de los pacientes que ingresan a una unidad de cuidados intensivos (UCI) requieren sedación y/o analgesia en algún momento de su estancia, ya que son sometidos a estímulos desagradables continuos, tales como dolor después de cirugía o trauma, presencia de tubo traqueal, sondas y catéteres, ventilación mecánica, el medio ambiente hostil, agresivo, así como ansiedad de sentir la gravedad de su enfermedad. Además son sometidos a estímulos igualmente desagradables, aunque intermitentes, como aspiración traqueal, lavado bronquial, toma de muestras sanguíneas para laboratorio, fisioterapia y otros procedimientos de enfermería como toma frecuente de signos vitales, cambio de ropa de cama y del paciente.

Al proporcionarles sedación y analgesia adecuadas a estos pacientes, se contribuye a un mejor manejo médico integral, ya que se reduce al estrés, se facilita el tratamiento y se evita, al menos en parte, una complicación común en la UCI como es el sangrado de tubo digestivo por úlceras de estrés.

Se han utilizado gran cantidad de fármacos para proporcionar sedación a pacientes en UCI's, entre los que podemos mencionar a barbitúricos (1), agentes anestésicos endovenosos (etomidato, althesin, propofol) (2, 3, 4, 5, 6, 7, 8), anestésicos inhalados y volátiles (óxido nitroso, halotano, enflurano, isoflurano) (9, 10), opioides (11,12,13,14,15,16,17) y benzodiazepinas (18), entre otros. Todos ellos tienen desventajas y efectos colaterales, en mayor o en menor grado, cuando se utilizan continuamente en pacientes críticamente enfermos, incluyendo flebitis, reacciones alérgicas, cardiovascular y respiratoria, inhibición de la esteroidogénesis y retraso en el despertar después de administración prolongada.

Actualmente las benzodiazepinas son los agentes sedantes más comúnmente utilizados en las UCI's (19). Estas no se han utilizado en forma extensiva por infusión intravenosa continua, a --

causa del efecto prolongado que ocasionan y, en algunos casos, de sus metabolitos farmacológicamente activos.

El midazolam es una benzodiazepina hidrosoluble con rápido inicio de acción y corta duración (20); tiene una vida media de eliminación corta, gran volumen de distribución y alto aclaramiento plasmático (21); su vida metabólica mayor es hidroxilación y conjugación posterior con ácido glucorónico, para después ser eliminado en la orina. El 1-hidroximetabolito del midazolam es farmacológicamente activo, pero tiene una vida media de eliminación aún más corta que el midazolam mismo (22).

El objetivo del presente estudio fue evaluar la calidad de sedación obtenida con midazolam en infusión, el retraso en el despertar al final de la misma, así como la frecuencia de presentación de algunos de sus efectos colaterales. Se eligió al flunitrazepam para integrar el grupo control porque es el agente sedante más frecuentemente utilizado en nuestra unidad.

MATERIAL Y METODOS:

Se estudiaron 20 pacientes admitidos a la UCI del Hospital Regional "10 DE OCTUBRE" del I. S. S. S. T.E., quienes requirieron ventilación mecánica. Se asignaron en forma aleatoria a dos grupos, grupo 1, que se sometió a sedación con midazolam, y -- grupo 2 que se sometió a sedación con flunitrazepam. El midazolam se administró en infusión intravenosa continua a dosis de 60 mcgs/kg/hora (diluido en 250 cc de SG5%), con bolo inicial de 300 mcgs/kg (diluidos en 50cc de SG5% y administrado en 30 minutos). El flunitrazepam se administró en la mayoría de los pacientes en forma de bolos repetidos de 1-2 mgs, según requerimientos de cada paciente, cada 1-4 horas, y sólo en dos pacientes se utilizó en forma de infusión intravenosa continua a dosis de 15 mcgs/kg/hora, previo bolo de 60 mcgs/kg. Antes de iniciar el periodo de estudio, a los 30 minutos, y después en forma horaria, se registraron los siguientes parámetros en todos los pacientes, nivel de sedación, presión arterial sistólica, diastólica y media (por método indirecto). FC, FR, PVC, tempera

**ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA**

tura y gasto urinario. El periodo de estudio fue de 24 horas, posterior a los cuales se registraron los mismos parámetros en los siguientes tiempos: 30, 60, 120, 180 y 240 minutos. Previo al estudio se les realizaron exámenes de laboratorio que incluían pruebas de función hepática, renal y hematológicas, que también se determinaron después de concluido el estudio. La severidad de la enfermedad de cada paciente se evaluó utilizando la clasificación de APACHE II (23). El nivel de sedación se valoró de acuerdo a la escala de Ramsay (6) modificada por Kong y colaboradores (24), en la cual el nivel 1 representa al paciente ansioso, agitado o inquieto; en el nivel 2 el paciente está -- cooperador, orientado, tranquilo y aceptando la ventilación; en el nivel 3, está dormido, pero con respuesta activa y rápida a estímulo auditivo intenso o ligero golpeteo sobre la frente; en el nivel 4, está dormido y tiene respuesta lenta al estímulo -- auditivo intenso o ligero golpeteo en la frente; en el nivel 5 no hay respuesta a estímulo auditivo intenso o ligero golpeteo en la frente, pero responde a estímulos dolorosos, y en el nivel 6 no hay respuesta a estímulos dolorosos. Se consideró como sedación inadecuada al nivel 1; a los niveles 2,3, y 4 se les consideró sedación aceptable, y a los niveles 5 y 6 como sedación excesiva o profunda.

Se excluyeron pacientes con datos clínicos o de laboratorio que evidenciaran disfunción hepática o renal, insuficiencia cardíaca o déficit neurológico; también fueron excluidos los pacientes que fueron sometidos a anestesia general o se les administraron otras benzodiazepinas en un lapso de 24 horas previo al estudio.

Los requerimientos de analgesia se valoraron individualmente en cada paciente, de acuerdo a comunicación directa con él o por observación de signos autonómicos. La analgesia se proporcionó de la siguiente manera: a unos pacientes con meperidina a dosis de 100 mcgs/kg/hora, a otros con nalbufina a dosis de 5-10 mgs cada 4-6 horas, y en los menos que no requirieron analgésicos, indicando uno u otro esquema en forma indistinta, según la consideración del médico tratante.

La respuesta después de la sedación se determinó con el despertar del paciente y obedecer órdenes sencillas, registrando el tiempo en que ésto ocurrió. En los pacientes en quienes se administró flunitrazepam en forma de bolos, se tuvo cuidado de no indicar el medicamento a partir de dos horas antes de finalizar el estudio,

El análisis estadístico se realizó utilizando la prueba t de Student para comparar variables intra e intergrupales. Se consideró el valor de p de 0.05 ó menor como significativo.

RESULTADOS:

Se incluyeron 10 pacientes en cada grupo. No hubo diferencias significativa entre los dos grupos con respecto a sexo, edad, peso y calificación de APACHE II. La mayoría de los pacientes tenían el diagnóstico de Infección Severa de Vías Respiratorias Bajas, con insuficiencia respiratoria aguda secundaria (45%). Un paciente del grupo de control fue eliminado por fallecer en la hora 15 del estudio, debido a choque séptico. Un paciente del grupo de midazolam fue eliminado del estudio por ser sometido a laparotomía exploradora urgente después de 14 horas de infusión.

En los requerimientos de analgesia no hubo diferencia significativa entre los dos grupos, siendo el esquema más utilizado el de la Nalbufina (65%), y en 3 pacientes no se utilizaron analgésicos durante el periodo de estudio (1 del grupo control y 2 del grupo de midazolam).

Con respecto al nivel de sedación, se observó que sólo entre la segunda y la doceava horas del periodo de administración de los agentes sedantes hubo diferencia significativa ($p < 0.05$), en cuanto a la calidad de sedación, a favor del midazolam. Aunque clínicamente se apreció mayor variabilidad en el nivel de sedación con el esquema de flunitrazepam, ésto no fue estadísticamente significativo.

En el periodo de recuperación de la sedación hubo diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos, encontrando el valor de p de 0.006 hasta 0.0001, ya que a los 120 minutos la mayoría de los pacientes del grupo del midazolam se encontraban totalmente despiertos (excepto 2 que despertaron al minuto

180); en cambio, los del grupo del flunitrazepam tenían un nivel de sedación promedio de 3.2 al minuto 180 y de 2.7 al minuto 240, habiendo despertado sólo 3 pacientes en este último. La presión arterial tanto sistólica, diastólica como media, sólo tuvo una variación significativa en el grupo del midazolam, siendo ésta un decremento del 10% en la primera hora de la infusión ($p=0.002$); en cambio, con flunitrazepam la respuesta fue más variable, encontrándose disminución del 15% a los 30 minutos ($p=0.005$), 20% a la hora ($p=0.002$) y 12% a las 16 horas ($p=0.01$). Entre ambos grupos la diferencia no fue estadísticamente significativa, pero clínicamente sí fue importante en dos pacientes del grupo del flunitrazepam, en los cuales la PAM alcanzó niveles más bajos que los de perfusión tisular.

Con respecto a la frecuencia cardiaca, hubo disminución del 11 y 12% en la primera hora del estudio en ambos grupos, sin diferencia significativa. En la hora 12, la disminución de la FC fue de 24% en el grupo del midazolam, contra 11% en el grupo control ($p=0.03$).

El resto de los parámetros evaluados no tuvo diferencia clínica ni estadística dentro de cada grupo, ni intergrupos.

Al finalizar el estudio, no hubo alteración de las pruebas hematológicas, hepáticas ni renales en ninguno de los pacientes.

DISCUSION:

La sedación forma parte importante dentro del tratamiento integral de los pacientes en la UCI. Es deseable que el agente sedante tenga una respuesta predecible, inicio rápido de acción, mínimos efectos colaterales, que no acumule y no ocasione sedación prolongada al término de su administración. Siendo éstas sólo algunas de las características del agente de sedación -- ideal (25), ninguno de los agentes actualmente disponibles en nuestro país las reúnen. Se ha referido al anestésico volátil isoflurano como el más cercano a lo ideal, en base a estudios clínicos bien protocolizados (10, 24); sin embargo, en nuestro medio es difícil contar con las condiciones requeridas para su administración en las UCI's, además de su alto costo. Otro -- agente al cual se aducen buenos resultados como sedante en pacientes críticos, es el anestésico intravenoso propofol (7,8,26

27), cuyo inconveniente para nosotros es también de tipo económico.

Otros medicamentos como el etomidato y el anthesin tienen efectos indeseables como inhibición de la esteroidogénesis y reacciones alérgicas severas, respectivamente (3,4,5,6). Los barbitúricos de acción corta (1), causan efectos cardiovasculares deletéreos en enfermos críticos, además de que tienen efecto acumulativo cuando se indican en forma continua y prolongada. Para alcanzar niveles adecuados de sedación con agentes narcóticos, se necesita dosis elevadas que llevan a depresión respiratoria y efecto prolongado al término de su administración, aunque esto se puede salvar administrando el antagonista específico; sin embargo, se ha mencionado otro efecto indeseable de consideración, como es la mayor incidencia de infecciones con su uso prolongado (11,12,13). Las benzodiazepinas son el grupo genérico más comúnmente utilizado para sedación en las UCI's, (19) y, de ellas, el diazepam, aunque cabe aclarar que en nuestra unidad se utiliza más frecuentemente el flunitrazepam. Los efectos indeseables de este grupo de medicamentos, son la acumulación y producción de metabolitos farmacológicamente activos que condicionan sedación prolongada y retraso en el retiro de la ventilación mecánica, así como depresión respiratoria cuando se utilizan en combinación con opioides.

El midazolam es un derivado imidazobenzodiazepínico que fue sintetizado en 1976 por Fryer y Walser (28) y se empezó a utilizar clínicamente en 1978 como agente inductor anestésico, sedante y en premedicación (29). Su peso molecular es de 362 tiene un anillo imidazol fusionado que es diferente de las benzodiazepinas clásicas y que las confiere características farmacológicas y farmacocinéticas únicas, como son basicidad, estabilidad en solución acuosa y rápido metabolismo, con vida media de eliminación de 1 a 3 horas (30). Esta benzodiazepina causa mínima o nula irritación local después de inyección IV o IM.

El midazolam conserva los demás efectos característicos de las benzodiazepinas; ansiolisis, hipnosis, amnesia anterógrada, relajación muscular y acción anticonvulsivante. Su sitio específico

de acción al igual que sus congéneres, es ocupando los receptores benzodiazepínicos a nivel del SNC, lo cual facilita las acciones inhibitorias de GABA o semeja las acciones inhibitorias de Glicina (31). Su vía metabólica principal es la hidroxilación y posterior glucoronidación en el sistema microsomal oxidativo de los hepatocitos, formando los metabolitos 1-hidroximidazolam, 4-hidroximidazolam y 1,4 dihidroximidazolam, lo cuales tienen actividad farmacológica mínima que no se traduce clínicamente y se excretan en la orina; el principal metabolito es el primero de ellos.

Aunque los reportes son contraversiales (24,27,32,33,34,35,36), basándose en el esquema propuesto por Michalk y colaboradores (36), nosotros no encontramos evidencia clínica de acumulación después de sedación prolongada con midazolam en infusión, en pacientes críticamente enfermos pero sin difusión hepática, renal o cardiaca, caso contrario de lo que ocurrió con la administración de flunitrazepam.

Por lo anterior podemos considerar y recomendar al midazolam como una de las drogas de primera elección para sedación en nuestro medio, complementando con un analgésico narcótico para el completo estado de tranquilización de los pacientes en las UCI's. Un nivel óptimo de sedación es rápidamente alcanzado y fácilmente mantenido por el tiempo que sea necesario, sin efectos colaterales clínicamente aparentes y sin acumulación de midazolam después de su administración prolongada.

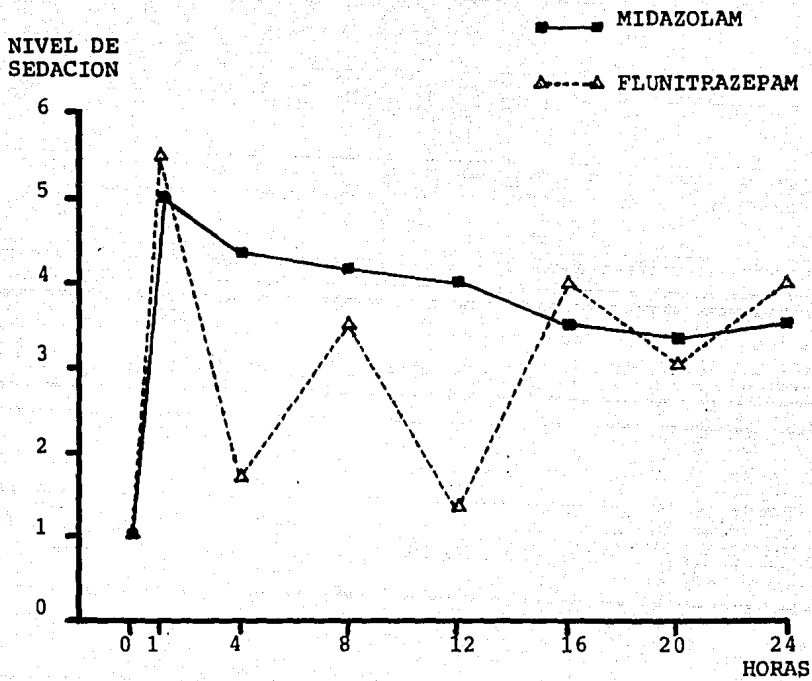


Fig. 1.- Nivel de sedación obtenido con midazolam y flunitrazepam durante el periodo de estudio.

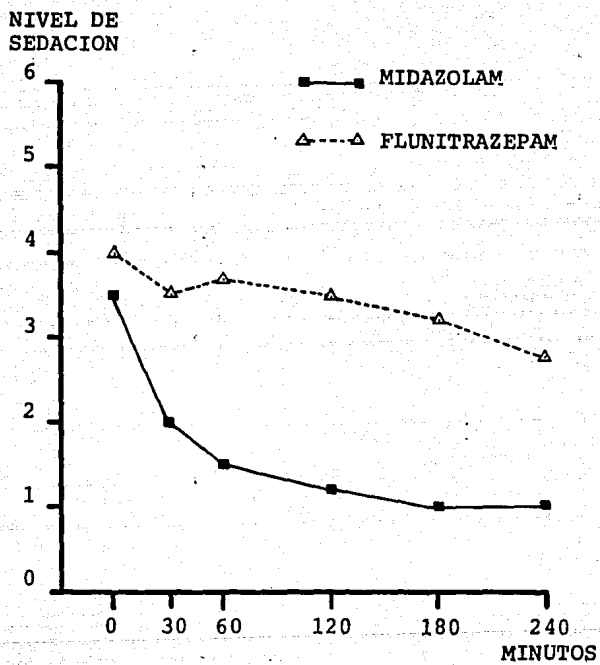


Fig. 2.- Nivel de sedación en el periodo de recuperación.

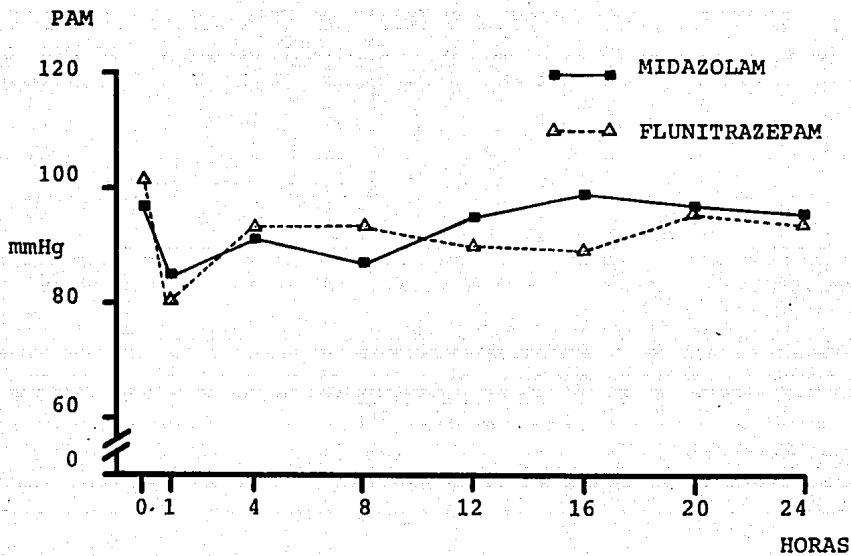


Fig. 3.- Valores promedio de la presión arterial media durante la sedación con midazolam y flunitrazepam.

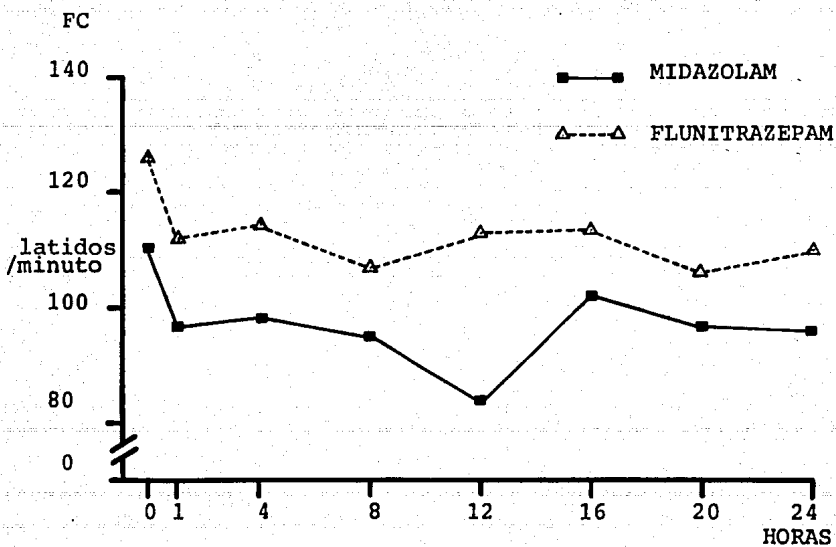


Fig. 4.- Valores de la frecuencia cardiaca durante el periodo de estudio.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS:

- 1.- Carlon GC, Kahn RC, Goldiner PL, Howland W, Turnbull A. Long-term infusion of sodium thiopental: hemodynamic and respiratory effects. Crit Care Med 1978;6:311.
- 2.- Watt I, Ledingham IM. Mortality amongst multiple trauma patients admitted to an intensive therapy unit. Anaesthesia 1984; 39:973-81.
- 3.- Moore RA, Allen MC, Wood PJ, Rees LH, Sear JW. Perioperative endocrine effects of etomidate. Anaesthesia 1985;40:124-30.
- 4.- Wagner RL, White PF. Etomidate inhibits adrenocortical function in surgical patients. Anesthesiology 1984;61:647-51.
- 5.- Edbrooke DL, Newby DM, Mather SJ, Dixon AM, Hebron BS. Safer sedation for ventilated patients-A new application for etomidate. Anaesthesia 1982;37:765-71.
- 6.- Ramsay MAE, Savege TM, Simpson BRJ, Goodwin R. Controlled sedation with alphaxalone-alphadolone. Br Med J 1974;ii:656-9.
- 7.- Newman LH, McDonald JC, Wallace PGM, Ledingham IM. Propofol infusion for sedation in intensive care. Anaesthesia 1987;42: 929-37.
- 8.- Grounds RM, Lalor JM, Lumley J, Royston D, Morgan M. Propofol infusion for sedation in the intensive care unit: preliminary report. Br Med J 1987;294:397-400.
- 9.- Amos RJ, Amess JAL, Hinds CJ, Mollin DL. Incidence and pathogenesis of acute megaloblastic bone-marrow changes in patients receiving intensive care. Lancet 1982;ii:835-9.
- 10.- Kong KL, Willatts SM. Isoflurane for sedation of ventilated patients in intensive care. Clin Pharmacol Ther 1988;43:142.
- 11.- Rouby JJ, Eurin B, Glaser P, Guilloson JJ, Nafziger J, Guesde R, Viars P. Hemodynamic and metabolic effects of morphine in critically ill. Circulation 1981;64:53.
- 12.- Tubaro E, Borelli G, Croce C, Cavallo G, Santiangeli C. Effect of morphine on resistance to infection. J Infect Dis 1983; 148:656-66.
- 13.- Macnab MSP, Macrae DJ, Guy E, Grant IS, Feely J. Profound reduction in morphine clearance and liver blood flow in shock. Intensive Care Med 1986;12:366-9.
- 14.- Grummit RM, Goat VA. Intracranial pressure after phenopiridine. Anaesthesia 1984;39:565-7.
- 15.- Cohen AT, Kelly DR. Assessment of alfentanil by intravenous infusion as long-term sedation in intensive care. Anaesthesia 1987;42:545-8.
- 16.- Yate FM, Thomas D, Short SM, Sebel PS, Morton J. Comparison of infusions of alfentanil or pethidine for sedation of ventilated patients on the ITU. Br J Anaesth 1986;58:1091-9.

17.- Shafer A, White PF, Schüttler J, Rosenthal NH. Use of a fentanyl infusion in the intensive care unit: Tolerance to its anesthetic effects? *Anesthesiology* 1983;59:245-8.

18.- Bion JF. Sedation and analgesia in the intensive care unit. *Hosp Update* 1988;14:1272-86.

19.- Bion JF, Ledingham IM. Sedation in intensive care: a postal survey. *Intensive Care Med* 1987;13:215-6.

20.- Dundee JW, Samuel IO, Toner W, Howard PJ. Midazolam: a water soluble benzodiazepine. Studies in volunteers. *Anaesthesia* 1980;35:454-8.

21.- Allonen H, Ziegler G, Klotz U. Midazolam kinetics. *Clin Pharmacol Ther* 1981;30:653-61.

22.- Crevoisier C, Ziegler WH, Eckert M, Heizmann P. Relationship between plasma concentration and effect of midazolam after oral and intravenous administration. *Br J Clin Pharmacol* 1983;16:51S-61S.

23.- Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med* 1985;13:818-29.

24.- Kong KL, Willatts SM, Prys-Roberts C. Isoflurane compared with midazolam for sedation in the intensive care unit. *Br Med J* 1989;298:1277-80.

25.- Dobb GJ, Murphy DF. Sedation and analgesia during intensive care. *Clin Anaesth* 1985;3:1055-85.

26.- Beller JP, Pottecher T, Lugnier A, Mangin P, Otteni JC. Prolonged sedation with propofol in ICU patients: recovery and blood concentration changes during periodic interruptions in infusion. *Br J Anaesth* 1988;61:583-8.

27.- Aitkenhead AR, Pepperman ML, Willatts SM, Coates ED, Park GR, Bodenham AR, Collins CH, Smith MB, Ledingham IM, Wallace FGM. Comparison of propofol and midazolam for sedation in critically ill patients. *Lancet* 1989;iii:704-8.

28.- Walser A, Benjamin LE Sr, Flynn T, Mason C, Schwarz R, Fryer RI. Quinazolines and 1,4-benzodiazepines, 84, synthesis and reactions of imidazo (1,5-a)(1,4)-benzodiazepines. *J Org Chem* 1978;43:936-44.

29.- Connor JT, Katz RL, Pagano RR, Graham CW. RO 21-3981 for intravenous surgical premedication and induction of anesthesia. *Anesth Analg* 1978;57:1-5.

30.- Reves JG, Fragen RJ, Vinik R, Greenblatt DJ. Midazolam: Pharmacology and uses. *Anesthesiology* 1985;62:310-24.

31.- Richter JJ. Current theories about the mechanisms of benzodiazepines and neuroleptic drugs. *Anesthesiology* 1980;54:66-72.

32.- Byatt CM, Lewis LD, Dawling S, Cochrane GM. Accumulation of midazolam after repeated dosage in patients receiving mechanical ventilation in an intensive care unit. *Br Med J* 1984;289:799-800.

33.- Byrne AJ, Yeoman PW, Mace P. Accumulation of midazolam in patients receiving mechanical ventilation. Br Med J 1984;289:1309.

34.- Dundee JW, Halliday NJ, Fee JPH. Midazolam in intensive care. Br Med J 1984;289:1540.

35.- Shelly MP, Mendel L, Park GR. Failure of critically ill patients to metabolise midazolam. Anaesthesia 1987;42:619-26.

36.- Michalk S, Moncage C, Fichelle A, Hout O, Servin F, Farinotti R, Desmonts JM. Midazolam infusion for basal sedation in intensive care: absence of accumulation. Intensive Care Med 1988; 15:37-41.