

11202



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO ¹⁹ _{2ej}

Facultad de Medicina
División de Estudios de Posgrado

The American British Cowdray Hospital
Departamento de Anestesiología

Disminución de las dosis de tiopental y midazolam, combinados en la inducción anestésica de pacientes para cirugía de corta estancia

TESIS DE POSTGRADO
Que para obtener la Especialidad en ANESTESIOLOGIA, presenta
DRA. MA. TERESA ESQUINCA CRUZ



Asesor de Tesis: Dr. Pastor Luna Ortiz
Titular del Curso

México, D. F.

1992

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 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.

I N D I C E

1.0	Introducción	
1.1	Planteamiento del Problema	1
2.0	Marco teórico General	
2.1	Uso combinado de fármacos	5
2.2	Farmacología del Tiopental	10
2.3	Farmacología del Midazolam.....	15
3.0	Justificación.....	22
4.0	Hipótesis	24
5.0	Objetivos.....	25
6.0	Material y Método... ..	27
7.0	Resultados.....	30
8.0	Discusión....	33
9.0	Conclusiones.....	43
10.0	Recomendaciones.....	44
11.0	Gráficas	45
12.0	Bibliografía.....	59

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

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El plan Anestésico indicado en pacientes de edad adulta y geriátricos , quienes cursan , en grado variable , con disminución de la reserva orgánica general y padecen potencialmente de enfermedad arterial coronaria , hipertensión arterial -- diabetes ¹, Insuficiencia cardiaca , arritmias o enfermedad pulmonar² , debe preservar la estabilidad cardiovascular , metabólica y neuroendócrina , al mismo -- tiempo, proporcionar anestesia suficiente , de rápida recuperación , que les permita ser egresados del hospital en pocas horas , para reducir el comportamiento de angustia y confusión que presentan al separarse de su familia , al ámbito desconocido y hostil del perioperatorio. ¹

Se evalúa también la gama de complicaciones , que aumentan la morbilidad , en relación al número de días de hospitalización ².

Por todos éstos motivos ha tomado auge la cirugía de corta estancia o en el paciente ambulatorio , siempre que se cumplan determinados requisitos , con respecto a -- la duración de la cirugía , debe ser menor a 1 h , pérdida sanguínea mínima, estabilidad postoperatoria y que el dolor pueda ser controlado con medicación -- oral en casa .¹

Este tipo de cirugía ha reducido el estrés del paciente , quién , sabe , que - será dado de alta en pocas horas a la tranquilidad de su hogar ; disminuye la morbilidad y los costos hospitalarios.^{1,2}

Cuando se complica el transoperatorio o postoperatorio inmediato , el paciente debe ser ingresado al hospital hasta corregir su estado y ser dado de alta - cuando se encuentre estable.¹

Uno de los factores que pueden prolongar la estancia del paciente de cirugía - ambulatoria , es el inherente a la recuperación anestésica , en ésta intervie - nen diversos factores , algunos son propios del paciente añoso , que ocasionan una duración mayor de la anestesia ².

Por otra parte , el uso de agentes inductores buenos de corta duración , muy - útiles en cirugía de corta estancia , se ven limitados en el caso de los pa - cientes añosos , por que producen una acción depresora cardiovascular conside - rable en éstos cardíopatas potenciales. ²

Los inductores que ofrecen estabilidad cardiovascular , tienen una vida media - larga ³.

La búsqueda del anestésico ideal , ha sido una de las metas de la anestesiología moderna , con tal objeto se analizan las propiedades farmacológicas de cada -- producto conocido y en fase de experimentación buscando de ellos , alta solubilidad acuosa , estabilidad en soluciones y ante la luz , mínima absorción por el cristal , nula irritación y dolor a la inyección , producción de sueño en un tiempo brazo cerebro corto , metabolismo rápido con productos inactivos , mínimos cambios hemodinámicos , efecto analgésico y compatibilidad con otros fármacos. Sin que produzca , aumento del tono muscular o mioclonías , efectos sobre la ventilación , interacción con relajantes musculares , alteraciones endócrinas , -- reacción alérgica , náusea , vómito o hepatotoxicidad .⁴

Cada uno de los fármacos hasta hoy conocidos cumple , en número variable , algunos de los requisitos del anestésico ideal , y queda a criterio del anestesiólogo el uso racional de cada droga , tomando en cuenta el estado físico del paciente , tipo de cirugía los efectos directos y colaterales de las mismas.^{1,2}

En ciertas ocasiones es válido aprovechar algunos mecanismos de interacción farmacológica entre dos o más drogas para aumentar la eficacia o atenuar efectos indeseables ,³ y obtener mayor cobertura de los objetivos básicos de la anestesia general , Amnesia , Analgesia , Relajación muscular y Protección ---

Neurovegetativa. 2

USO COMBINADO DE FARMACOS EN ANESTESIA.

Como se ha descrito previamente, es válido el uso combinado de dos o más fármacos, aprovechando ciertos procesos de interacción farmacológica, como el modelo de agonistas y antagonistas de los receptores para las drogas. ³

En publicaciones recientes, se han realizado estudios en animales y humanos evaluando la interacción anestésica entre benzodiazepinas y barbitúricos¹⁵, resultando un efecto mayor a la suma de los dos agentes lo que ha sido denominado efecto sinérgico o supraaditivo^{16,17,18,19}.

Los barbitúricos son agentes anestésicos con una acción hipnótica, sedante, anticonvulsivante y comparte éstos efectos clínicos con las benzodiazepinas¹⁹, y éstas a su vez con las funciones del GABA, neurotransmisor inhibitorio, depresor neurológico, importante en la inducción anestésica²⁰.

Varios autores han reportado que el sinergismo entre benzodiazepinas y barbitúricos es bidireccional^{15,16,17,18,19,20,21,22}. A través de un efecto alostérico, que involucra el sitio de unión de las tres moléculas, Benzodiazepinas, Barbitúricos y GABA¹⁹.

Debe recordarse que las membranas neuronales cumplen con la teoría del mosaico fluido, formada por los fosfolípidos, dispuestos en doble capa e interrumpi-

dos por moléculas globulares , glucoproteínas o lipoproteínas , el extremo --- de ellas se encuentra usualmente en contacto con la fase acuosa , gracias a un control termodinámico , la otra porción está embebida dentro de los fosfolípidos , éstas proteínas tienen gran afinidad por iones específicos que pueden transportar a través de la membrana , se les llama ionóforos y pueden estar involucrados en mecanismos alostéricos .²²

El alosterismo se refiere a la existencia , en las proteínas que actúan como receptores en la membrana , de dos o más sitios diferentes desde el punto de vista estereoespecífico , en donde uno de estos es el centro activo donde -- el receptor es atacado para dar origen a la reacción y por lo tanto es en -- donde reside el efecto funcional de la proteína , y , el otro sitio llamado "Sitio Alostérico " puede acomodarse de manera complementaria pero reversible -- alguna otra molécula denominada " Efector Alostérico " de tal forma que al efectuarse ésta unión , se produce una alteración discreta en la estructura -- de la proteína receptora llamada " Transición Alostérica " que modifica su -- actividad biológica , por que altera a distancia las propiedades del sitio -- activo. ^{23,24,25.}

En nuestro caso en particular el fenómeno se refiere a sitios alostéricos para dos efectores alostéricos diferentes , a saber , las benzodiazepinas y los barbitúricos , produciendo una transición alostérica con la subsecuente modificación de la actividad del GABA , directamente sobre la apertura ó cierre del ionóforo al Cl , de la siguiente forma ; Cuando el GABA se une a su receptor específico el ionóforo se abre y se equilibra la concentración del cloro causando despolarización o hiperpolarización de la membrana de acuerdo con el contenido del Cl extracelular asumiendo la importancia de otros iones en éste evento.²²

Algunos autores describen el efecto alostérico de las benzodiazepinas sobre el ionóforo como un aumento en la frecuencia de apertura de éste canal ²⁶ , y el efecto de los barbitúricos como un aumento en el tiempo de duración de la apertura del mismo , estudiados por separado^{2,14}.

Todo lo anterior explica los efectos obtenidos al combinar benzodiazepinas con barbitúricos . Se han publicado trabajos serios en donde se trata de demostrar el sinergismo , entre dos fármacos , principalmente benzodiazepinas y barbitúricos ^{15,16,19,27} , otros entre tiopental y propofol ²⁸ Katamina y midazolam ²⁹ y midazolam con fentanyl ³⁰.

La mayoría de éstos estudios evalúan el sinergismo entre midazolam como benzodiazepina combinado con tiopental como barbitúrico 15,16,17,18,19.

Se utiliza una técnica común en las publicaciones revisadas , para evaluar el tipo de interacción de estos fármacos , el uso de isólobos graficados en diagramas ó isobologramas en donde los ejes X y Y representan la potencia de la droga expresada por la ED50 de cada uno , si al graficarse hay desviación hacia la izquierda se asume un efecto sinérgico , de otra manera:

$$\frac{da}{Da} + \frac{db}{Db} = 1$$

En donde Da y Db son los valores de la ED 50 de cada agente y da y db son las dosis de a y b cuando se combinan , si el resultado de ésta expresión es menor de 1 la interacción es sinérgica^{31,32}.

El grupo de Kissin se ha dedicado más a la evaluación clínica en humanos , del uso combinado de midazolam y Tiopental , de acuerdo con las publicaciones conocidas , demuestran sinergismo o interacción supraaditiva , y una reducción significativa entre la administración de la dosis simple y su combinación , hasta de tres cuartas partes al combinarse .15,16.

Los resultados de Tverskoy¹⁸ en 1988 fueron similares reportando una disminución de las dosis combinadas con una relación 2.0 .

Tverskoy en 1987 realiza un estudio en pacientes, femeninos utilizando el método de isobologramas , de donde obtiene la ED 50 para el TPS en $2.9 \text{ mg} \cdot \text{Kg}^{-1}$ y la ED 50 para el midazolam en $0.190 \text{ mg} \cdot \text{Kg}^{-1}$, demuestra sinergismo al combinar una cuarta parte de cada uno de ellos ; $.07 \text{ mg} \cdot \text{Kg}^{-1}$ de TPS combinado con $0.050 \text{ mg} \cdot \text{Kg}^{-1}$ de Midazolam (MDZ).

FARMACOLOGIA DEL TIOPENTAL SODICO

El tiopental sódico , es usado ampliamente , en procedimientos quirúrgicos -- cortos gracias a sus características farmacológicas ¹³.

Los barbitúricos se forman al combinarse la urea con el ácido malónico , convirtiéndose en malonil urea o ácido barbitúrico .³

La estructura química de los barbitúricos les confiere diferentes características , como el tiempo de acción , cualidades hipnóticas , sedantes o anestésicas .²

El tiopental sódico (TPS) es un tiobarbitúrico , cuyo átomo de O₂ en el C 2 - del anillo , se sustituye por un azufre , esta molécula es altamente lipofílica con un pKa de 7.6 , la fracción no ionizada es de 20 % a un pH de 7.4 .

Es un polvo amarillo fácilmente soluble en agua, una solución al 2.5 % es alcalina con un pH mayor a 10 que puede causar necrosis si se extravasa.

Su tiempo de circulación brazo cerebro es corto de aproximadamente 10 a 20-- seg. , está en función del flujo sanguíneo cerebral , la duración de su -- acción es corta debida a una redistribución más lenta hacia los tejidos menos irrigados .²

Posee un metabolismo hepático lento através de la oxidación para formar ácido

carboxílico del tiopental y en menor grado hidroxitiopental, que no tiene actividad farmacológica significativa. El TPS se puede metabolizar también a pentobarbital por la desulfuración y puede alcanzar concentraciones sanguíneas significativas después de dosis elevadas de tiopental.³ Su excreción es urinaria en 1 % sin transformación.

Se une a la albúmina en un 72 a 89 % y sólo una pequeña porción de TPS libre no ionizado atraviesa las membranas. En los pacientes con alteraciones renales o hepáticas, disminuye la unión a las proteínas con aumento de la porción no ionizada libre y mayores efectos sobre el S.N.C. y sistema cardiovascular.² La farmacocinética del TPS se expresa en un modelo multicompartmental, con etapas de distribución y redistribución histórica, después de ser inyectado intravenoso (i.v.), penetra al compartimiento central, el cerebro y otros órganos muy irrigados, en pocos minutos se equilibran las concentraciones del TPS, entre el compartimiento central y otros tejidos menos irrigados como el músculo, ésta fase coincide con la recuperación de la conciencia, la tercera fase de redistribución se debe al equilibrio entre los tejidos medianamente irrigados y los escasamente irrigados como la grasa.³ Durante la hipovolemia disminuye el flujo hacia los tejidos para mantener

la perfusión cerebral, cardíaca y renal , el TPS alcanza una concentración mayor en el cerebro y corazón provocando intensa depresión respiratoria y cardiovascular ¹⁴ .

El aclaramiento corporal total es de 5 a 10 hrs debido exclusivamente al metabolismo hepático que oscila en 1.6 a 4.3 ml.Kg.min con una extracción hepática de 2.1 a 2.2 ml.Kg.min y puede estar influido por un cambio en la fijación a proteínas plasmáticas y por actividad enzimática .³

El volumen de distribución de TPS en estado de equilibrio es de 1.4 a 3.2 L.Kg⁻¹ volumen relativamente grande , que junto con el reducido aclaramiento hepático explica el porqué se puede alargar la vida media de un fármaco de acción corta , como sucede con la prolongación del efecto anestésico en los ancianos. ²

Su mecanismo de acción y el sitio del mismo , no es único , depende de su estereoquímica y los lugares blanco para los barbitúricos , que se localizan en las sinapsis de tractos específicos del S.N.C. y producen dos tipos de efectos facilitación y potenciación de la acción de los neurotransmisores inhibidores y bloqueo de las acciones sinápticas de los neurotransmisores excitatorios . ³

Aumentan la duración de la inhibición postsináptica en neuronas del bulbo olfatorio que bloquean los estímulos sensoriales al cerebro. Prolongan los potenciales postsinápticos inhibidores del hipocampo, probablemente por la facilitación de la acción despolarizante del neurotransmisor inhibidor GABA. Por otra parte aumentan la conductancia iónica de la membrana en reposo de ciertas neuronas corticales intensificando su potencial inhibitorio. En la médula espinal aumentan la hiperpolarización inducida por GABA a través de la prolongación del tiempo de apertura de los canales de Cl.³

En estudios electrofisiológicos de cultivos celulares, nerviosos, de mamífero se sugiere que los barbitúricos disminuyen la frecuencia de apertura de los canales del cloro pero prolongan significativamente la duración de ésta.² Dentro de los efectos cardiovasculares del TPS están, la depresión directa de la función miocárdica dependiendo de la dosis, pero aumenta el flujo coronario, la frecuencia cardíaca y el consumo de O₂ miocárdico, manifestado por la disminución de la TA, el volumen sistólico y el gasto cardíaco. Conway, MB. y Ellis describen estas variaciones del 10 al 25 al 25% con 3 a 5 mg .Kg¹ y del 50% a dosis mayores hasta de 9 mgKg⁻¹. Se relaciona también con la velocidad de inyección, de 50 mg.min no hay cambios en la TA, se observa un

cambio en las resistencias periféricas por que disminuye el retorno venoso -
por acción central y sobre el músculo liso vascular.

Sobre el sistema respiratorio , las dosis anestésicas producen dos o tres --
respiraciones profundas seguidas de apnea, la respuesta a la estimulación del
CO₂ se altera en forma pronunciada dependiente de la dosis . Puede haber una
respuesta broncoconstrictora no bien estudiada , pero puede relacionarse con -
la manipulación de las vías aéreas a niveles superficiales de anestesia con TPS
produciéndose laringoespasmos o broncoespasmos. ²

La dosis anestésica única de TPS de 3 a 5 mg Kg⁻¹ , no produce alteraciones -
significativas de la función hepática , los efectos renales se relacionan con
la depresión cardiovascular y disminución de la perfusión renal.³

El TPS a dosis anestésicas produce miosis, fijación central del globo ocular y -
pérdida del reflejo palpebral .²

Sobre el S.N.C. produce un descenso de la presión intracraneana y desciende -
el consumo de oxígeno por disminución de la tasa metabólica cerebral.³

FARMACOLOGIA DEL MIDAZOLAM

El midazolam es una benzodiazepina utilizada para la inducción de la anestesia general, combinada con fentanyl y vecuronio en cirugía ocular del paciente anciano.⁵

Apartir del clorodiazepóxido descubierto en 1957 por Stenbach y Randall , se han hecho variaciones químicas , de donde se obtuvieron toda una gama de benzodiazepinas con su máximo exponente el diazepam .³

En 1976 Freyer y Walser añadieron un grupo imidazol en la posición 1,2 del anillo 1,4 benzodiazepínico obteniendo el 8 cloro 6 (2 fluorofenil, 1 metil, 4 ,4 imidazol(1,5,6)(1,4) benzodiazepina) o midazolam .⁴

El anillo imidazol , hace diferente a las demás benzodiazepinas clásicas de las de la nueva generación , Midazolam , Triazolam , Estazolam .⁴

El midazolam tiene peso molecular de 362 dal. su anillo imidazol , le otorga tres características importantes que son : Alcalinidad , hidrosolubilidad y vida media corta , su pKa es de 6.15 que permite la formación de sales para su uso parenteral, al llevarse a un pH ácido de 3.5 con apertura de su anillo imidazol en forma reversible , en la posición 4,5 , pero al aumentar el pH

dentro del organismo el anillo se cierra convirtiéndose en lipofílico lo que permite su penetración fácil y rápida al Sistema Nervioso Central (S.N.C.) - convirtiéndola en la más liposoluble de las benzodiazepinas.⁴

Su farmacodinamia es común a su grupo , tiene propiedades ansiolíticas, sedantes , anticonvulsivantes , hipnóticas , cierta relajación muscular y amnésico - anterógrado pero es de 1 a 1 y media veces más potente que el diazepam.³

El mecanismo de acción sugerido en numerosos trabajos , implica la potenciación de la acción del neurotransmisor inhibitor GABA que aumenta la conductancia del ion Cl a nivel postsináptico , originando una hiperpolarización de la membrana , con aumento en la frecuencia de apertura del canal , produciendo una acción inhibitoria de la transmisión en el S.N.C. , existe todavía controversia en cuanto a la interferencia de las benzodiazepinas con la síntesis-liberación, recaptura y degradación del GABA (ácido gamma amino butírico).^{4,6}

La potenciación se describe como una interacción de las benzodiazepinas con - los receptores diazepínicos descubiertos en 1977 , que se encuentran en mayor densidad en la corteza cerebral , hipotálamo, cerebelo, cerebro medio , hipocampo cuerpo estriado , médula oblongada y médula espinal en orden decreciente.³

Los receptores benzodiazepínicos se localizan próximos al receptor del GABA - y a los sitios de unión de los barbitúricos. , La unión de las benzodiazepinas con sus receptores es reversible , el midazolam tiene mayor afinidad por éstos dos veces más que el diazepam.⁶

Su efecto ansiolítico es por una potenciación de la glicina que es también un neurotransmisor inhibitorio .⁶ EL efecto anticonvulsivante involucra la acción del GABA en los circuitos motores del cerebro ; La relajación muscular está - mediada por los receptores de glicina en la médula espinal , pero ésta no influye en las dosis de relajantes musculares requeridas; Su efecto amnésico anterógrado es dosis dependiente mayor que el diazepam , su mecanismo de acción no es bien conocido.^{4,6}

Su absorción es rápida por vía oral , alcanza una concentración plasmática en 30 min a 1 h ^{6,4} ; 40 a 50% en forma no metabolizada debido a su primer paso - por el hígado. Por vía Intramuscular(I.M.) muestra buena absorción en 80 a - 100 % en comparación errática de otras benzodiazepinas .³ Después de su administración endovenosa, por su alta lipofilidad , tiene un patrón de distribución corto , a los 15 min. descienden los niveles iniciales a un 10-20 % y al 5% en 2 h. ³

Desaparece del plasma en dos fases , la inicial rápida es debida a su distribución antes mencionada , y la segunda lenta por biotransformación con duración de 1.5 a 2.5 horas .

Se une a las proteínas plasmáticas , sobretodo a la albúmina, quedando la fracción libre y activa en un 3.5 a 6 % , también se une en pequeña proporción a los eritrocitos. Atraviesa las barreras hematoencefálica y placentaria fácilmente ³.

El volumen de distribución aumenta en el embarazo , la edad avanzada , posición sedente , la obesidad y la insuficiencia renal ⁶.

Su biotransformación involucra la hidroxilación por mecanismos oxidativos microsomiales , originándose tres derivados hidroxilados : 1 hidroximidazolam , es el más importante , 4 hidroximidazolam y el 1,4 hidroximidazolam , que se conjugan con ácido glucurónico y se eliminan por la orina , el 1 hidroximidazolam tiene vida media de 1 h 10 que descarta efecto sedativo residual ^{3,4}.

En los ancianos y pacientes con estado físico deteriorado , que tiene disminución del flujo hepático , reduce su metabolismo, alargando la vida media de eliminación ⁴.

Sus metabolitos se excretan por orina conjugados con el ácido glucurónico 90% sin metabolizar 1 % y de 2 a 10 % en heces durante 5 días.

Los efectos cardiovasculares a dosis de $0.15 \text{ mg} \cdot \text{Kg}^{-1}$ son , la reducción de la presión sistólica en un 5% y de la diastólica 10% aumentado la frecuencia cardiaca en 18% ⁷.

El índice cardiaco y las presiones de llenado derecha e izquierda se mantienen después de la administración del midazolam , pero las resistencias vasculares sistémicas disminuyen de 15 a 33 % ⁸.

Se ha observado que pacientes con presión pulmonar en cuña mayor de 18 mmHg y con un índice cardiaco menor a 2 , durante la inducción con midazolam 0.2 mg Kg se reduce la Presión pulmonar en cuña y el índice cardiaco próximos a lo normal ⁸.

Cuando se administra midazolam a pacientes ASA III y IV la TAM del 6 a 16 % similares los cardiopatas ⁷.

La farmacología del midazolam incluye una acción directa y otra indirecta sobre el sistema cardiovascular , la reducción de las resistencias vasculares , venodilatación y cambio transitorio del flujo portal se combinan para disminuir la precarga con disminución de la contractilidad miocárdica por acción

directa sobre la función de $\dot{V}T$ Max. 6 .

Al disminuir la TA probablemente se activen los baroreceptores y simultáneamente aumente la frecuencia cardiaca y la contractilidad con una movilización de grandes volúmenes sanguíneos procedentes del lecho esplácnico. Se ha observado preservación del sistema simpático, demostrado por la liberación de catecolaminas endógenas, que se manifiestan por la respuesta hemodinámica global, después de la inducción, y que consiste en disminución de la TA seguido de un significativo aumento de la F.C. y TA después de la intubación. 4,6,

Por lo tanto se necesita la combinación del midazolam con analgésicos potentes u otros anestésicos para atenuar la respuesta simpática posterior a la intubación orotraqueal 4,5,6,10,

El midazolam reduce de acuerdo con la dosis la tasa metabólica de oxígeno -- así como el flujo sanguíneo cerebral, correlacionados por la actividad E.E.G. Después de 19 min de la administración de éste, todos los pacientes presentan estado de conciencia y orientación tiempo lugar aceptables. 9,11

Sobre el sistema respiratorio una dosis de 0.15 mg Kg en ancianos produce una depresión respiratoria, reduce la respuesta a la estimulación de CO₂ y reduce la presión de oclusión de la vía aérea, alarga el tiempo de restitución

a los parámetros normales del paciente con enfermedad pulmonar obstructiva crónica , (EPOC), originándose apnea relacionada con la dosis y velocidad de infusión ¹².

Disminuye la presión intraocular por relajación directa de los músculos intraoculares y su acción sobre la presión arterial ⁵.

Las dosis anestésicas del midazolam , se encuentran aún controvertidas , a una variación individual , observándose fallas en la inducción e impresiones clínicas muy variadas , debidas la mayoría de las veces a insuficiente dosificación ⁶.

Se han realizado diversos estudios para obtener las dosis adecuadas de midazolam, utilizando el análisis de Probit , de donde se concluyó que la ED 50 (Dosis intravenosa mínima para inmovilizar al 50% de una población de pacientes después de un estímulo doloroso) es de 0.130 mgKg^{-1} , la ED 75 es de 0.160 mg Kg^{-1} , la ED 95 es 0.200 mg.Kg^{-1} y la ED 99 es 0.230 mgKg^{-1} ; aún así queda la impresión de que existe gran variabilidad en la respuesta a la droga. ⁶

JUSTIFICACION.

Dentro de la práctica anestesiológica en un hospital general de tercer nivel -- como el hospital ABC , un número considerable corresponde a cirugía de pacientes adultos y geriátricos , que cursan por lo general con una o más enfermedades sistémicas ², que origina un aumento de variables , que el anestesiólogo tiene obligación de preve r desde el preoperatorio , monitorizar durante el - transoperatorio y corregir rápidamente antes que se produzcan secuelas irreversibles que aumenten la morbilidad en el postoperatorio inmediato o tardío .³³

La cirugía ambulatoria está indicada actualmente en un gran número de procedimientos quirúrgicos , en que se requiere la administración de una anestesia de rápida recuperación y por supuesto segura , para estos pacientes con un estado físico la mayoría de las veces comprometido ^{1,2,33}.

Es común el uso de agentes inductores como el Tiopental Sódico y el Midazolam por su vida media corta , esencial en éste tipo de cirugía , pero distan de ser un anestésico ideal por sus efectos colaterales , cardiovasculares que son adversos para éstos pacientes.¹

Una nueva luz en la práctica anestesiológica establecida , pudiera ser el uso

de la Coinducción Anestésica para disminuir la dosis ¹⁸ y los efectos colaterales de las drogas inductoras. ³³.

H I P O T E S I S

Es posible la reducción de los requerimientos aislados de midazolam y Tiopental sódico , al administrarlos combinados en la inducción de la Anestesia General en pacientes A.S.A I a IV para cirugía ambulatoria Oftalmológica.

Se pueden disminuir los efectos hemodinámicos indeseables del tiopental Sódico y del Midazolam al administrarse combinados en la inducción Anestésica e intubación endotraqueal de pacientes A.S.A I a IV para cirugía ambulatoria oftálmica .

O B J E T I V O S

1.0. Disminuir las dosis de inducción del Tiopental sódico y del Midazolam al combinarlos en la inducción anestésica.

1.1 Obtener la dosis media de Tiopental Sódico en una muestra de pacientes de inducción A.

1.2 Obtener la dosis media de Midazolam utilizada en una muestra de pacientes de inducción A.

1.3 Administrar dosis menores de Tiopental y Midazolam combinados en la inducción A.

1.4 Comparar la dosis de Tiopental y Midazolam administrada sola con la dosis combinada.

2.0. Reducir cambios hemodinámicos con la combinación del Tiopental Sódico con el Midazolam en la inducción anestésica.

2.1 Cuantificar el cambio en la TAM en una muestra de pacientes inducidos con Tiopental.

2.2 Cuantificar el cambio de la TAM en una muestra de pacientes inducidos con Midazolam.

2.3 Cuantificar el cambio de la TAM en una muestra de pacientes inducidos con Tiopental Sódico y Midazolam .

2.4 Comparar los cambios en la TAM en las tres formas de inducción.

M A T E R I A L Y M E T O D O

Se estudiaron los pacientes que ingresaron en la unidad de cirugía ambulatoria de enero de 1989 a Octubre de 1991, programados para cirugía oftálmica de extracción de catarata extracapsular con colocación de lente intraocular , de los dos sexos mayores de 40 años , estado físico ASA I a IV , estables , asintomáticos con estudios de laboratorio normales y de gabinete convencionales.

Se excluyeron aquellos que referían alergia a las drogas planeadas y se eliminaron los que necesitaron cambio del plan quirúrgico o anestésico transoperatorio .

Se trata de un estudio experimental ,transversal ,prospectivo, descriptivo.

Todos los pacientes fueron recibidos en la Unidad de cirugía ambulatoria , se tomó historia clínica y anestésica , signos vitales y peso .No se administró ninguna medicación previa. se transportaron a sala de operaciones , en donde se separaron de su familia , se les recibió en sala de preanestesia en donde se les canalizó vena periférica con Jelco #18 y solución Hartmann , se condujeron al quirófano monitorizando su EKG continuo con cardioscopio Physiocontrol , TA Doppler Dinmap 1846 y oxímetro de pulso .

máquina de Anestesia Omheda , tubos endotraqueales Portex o Sheridan en números variables .

El estudio fué dividido en tres etapas , en la primera se utilizó únicamente Tiopental como inductor , a los primeros treinta pacientes ingresados , en la segunda únicamente midazolam para los siguientes treinta y en la última etapa se administró la combinación de los dos fármacos en los últimos treinta. Para los pacientes inducidos con tiopental . después de tomar los parámetros basales . el primer anestesiólogo administra una dosis de fentanyl previa a la inducción , 5 minutos después la dosis establecida de Tiopental hasta la pérdida del reflejo palpebral y la incapacidad para contestar órdenes verbales se coloca la cánula orofaríngea y se inicia su ventilación con mascarilla y presión positiva ligera , se administra inmediatamente la dosis planeada de vecuronio , se toman nuevos parámetros hemodinámicos , tres min. después se le intuba la tráquea suavemente , se checa simetría ventilatoria y se mantiene la anestesia con O2 al 100 % y dosis variables de isofluorano y vecuronio.

Para los pacientes que fueron inducidos con midazolam , se siguen los mismos pasos cambiando sólo el fármaco y la dosis .

Los pacientes inducidos con la combinación Tiopental y Midazolam , se administra primero el fentanyl , posteriormente la dosis de midazolam , esperando 1 min

y luego la dosis de tiopental hasta la pérdida del reflejo palpebral ,después

la dosis de relajante muscular el resto de pasos son iguales.

Al finalizar la cirugía se revierten efectos residuales de relajación muscular de ser necesario,se aspira y extuba, pasa a recuperación con puntas nasales y monitorización de la TA , cuando recupera su estado de alerta y se encuentra estable es dado de alta a la unidad de cirugía ambulatoria para ser -egresado a su casa 1 hora después.

R E S U L T A D O S

Se estudiaron 79 pacientes 38 femeninos 41 masculinos con una edad promedio - de 67 ± 11 años y un peso de 70.20 ± 14.36 Kg programados para extracción de catarata extracapsular y colocación de lente intracocular (E.C.E.C.L.I.O) en sala - de operaciones del hospital American British Cowdray en programa de corta estancia .

Se formaron tres grupos al Azar de acuerdo con los fármacos empleados en la inducción de la anestesia general , correspondiendo el grupo I al uso de Tiopental Sódico (TPS) , el grupo 2 al midazolam (MDZ) y el grupo 3 a la combinación de Midazolam y Tiopental (MDZ Y TPS), de 19 , 30 y 30 pacientes respectivamente , se clasificaron de acuerdo a su estado físico , utilizando la clasificación de la American Society of Anesthesiologists (A.S.A) en cuatro subgrupos - de 20 , 33, 18 y 8 pacientes con A.S.A I a IV respectivamente.

En la Clasificación ASA I se utilizó TPS a una dosis media de 4.86 ± 0.53 mg.Kg⁻¹ midazolam a una dosis media de 0.17 ± 0.019 mg.Kg⁻¹ y al combinarse el TPS + MDZ en el grupo 3 , se utilizó 1.66 ± 0.39 mg.Kg⁻¹ de TPS + 0.130 ± 0.055 mg.Kg⁻¹ de MDZ con una reducción de la dosis del TPS de 65.85 % y de 23.54 % de MDZ.

En la clasificación ASA II , la dosis media de TPS fué de $4.72 \pm 0.56 \text{ mg} \cdot \text{Kg}^{-1}$ - de MDZ fué de $0.22 \pm 0.03 \text{ mg} \cdot \text{Kg}^{-1}$ y al administrarse combinados la dosis de TPS fué de $1.83 \pm 0.51 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ y para el MDZ la dosis fué de $0.120 \pm 0.036 \text{ mg} \cdot \text{Kg}^{-1}$ con una reducción de 61.23 % para el TPS y de 45.46 % para MDZ.

Los pacientes clasificados en ASA III , requirieron una dosis media de TPS de $5.53 \pm 1.18 \text{ mg} \cdot \text{Kg}^{-1}$ y de midazolam de $0.22 \pm 0.02 \text{ mg} \cdot \text{Kg}^{-1}$, al combinarse se utilizó $1.99 \pm 0.70 \text{ mg} \cdot \text{Kg}$ de TPS y de $0.16 \pm 0.039 \text{ mg} \cdot \text{Kg}$ de MDZ con reducción de 64.02 % para el TPS y de 27.28 % para el MDZ.

Los pacientes clasificados en ASA IV tuvieron una dosis media de TPS de 2.5 $\text{mg} \cdot \text{Kg}$ y de $0.21 \pm 0.018 \text{ mg} \cdot \text{Kg}$ de midazolam , al combinarse se administró , $1.9 \pm 0.36 \text{ mg} \cdot \text{Kg}$ de TPS y $0.16 \pm 0.016 \text{ mg} \cdot \text{Kg}$ de MDZ , con reducción de 21.6% para el TPS y de 23.8 % para MDZ.

Respecto a los cambios hemodinámicos observados en cada grupo , los pacientes manejados con Tiopental ASA I tuvieron una disminución de la TAM de 8.17 % , los ASA II 3.6 % ASA III 16.67 % y los ASA IV 10.36 %.

Los pacientes inducidos con midazolam tuvieron una disminución de la TAM

de 11.23 % ASA I , ASA II de 5.4 % ASA III de 1.72 % y ASA IV 11.36% .

Los pacientes que fueron manejados con la combinación de TPS y MDZ , el descenso de la TA en ASA I de 7.22 % ASA II 4.54 % ASA III 12.09% y ASA IV 29.6 %.

Los cambios hemodinámicos observados inmediatamente después de la intubación tomando como referencia la TA m postinducción fueron , para los pacientes manejados con TPS ASA I el aumento de la TAM fué de 3.15% ASA II 5 % , ASA III 20 % y ASA IV 18.3 %.

Los pacientes manejados con Midazolam tuvieron un aumento de la TA m ASA I de 12.2 % , ASA II 10.4 % , ASA III de 14.2 % y ASA IV de 18.5 % .

En los pacientes manejados con la combinación Tiopental y Midazolam tuvieron un aumento de la TA m para ASA I 2.4 % , ASA II 5 % ASA III 9.8 % y ASA IV 15.8 %.

Los cambios en la frecuencia cardiaca fueron leves durante la inducción con los 2 fármacos. en el grupo del TPS 1.91 % , en el de MDZ de 2.4 % y en el de MDZ + TPS 2.8 % . Posterior a la intubación la FC aumentó en todos los pacientes para el grupo de Tiopental 3.05 % para el Midazolam 12.5 % y para el grupo de MDZ + TPS un 3.6 %.

D I S C U S I O N

La utilización clínica de la interacción entre el Tiopental y el Midazolam, ha sido estudiado por un número limitado de investigadores 15,16,17,18 Kissin 15 experimentando en ratas, con objeto de graduar la dosis de cada uno de los fármacos y dilucidar el tipo de interacción en que participan encontró que la combinación de una cuarta parte de de la ED50 de cada uno, es suficiente para que desaparezca el reflejo ortostático en ratas, como signo de la acción hipnótica del anestésico 16,17,19, y se atribuye a mecanismos alostéricos que involucran al receptor del GABA como un complejo oligomérico asociado al canal del Cl, receptor benzodiacepínico, receptor barbitúrico y sitio de unión de la picrotoxina, que modulan el ionóforo del Cl, modificando su frecuencia y duración de apertura, causada por la modulación a distancia de los dos inductores administrados, lo que resulta en una apertura del canal al Cl más frecuente y de mayor duración con la consiguiente hiperpolarización de la Membrana, disminución de la conducción en el SNC. y por lo tanto inducción anestésica.

Tverskoy 18 publica un estudio de coinducción anestésica en pacientes femeninos de 21 a 51 años con estado físico ASA I y II. Vinik realizó un estudio se-

mejante con 50 pacientes ASA I y II sin especificación de sexos y edades. 17

En el presente estudio se utilizaron los principios teóricos de la coinducción anestésica con Midazolam y Tiopental en una población de 79 pacientes de los dos sexos con edades de 42 a 89 años y estado físico ASA I a IV, que lo convierte en el primer estudio conocido en humanos, con una aplicación clínica amplia, que involucra la variabilidad entre los dos sexos², las edades de los pacientes y una gama de situaciones clínicas, que justifican su clasificación en el estado físico de la A.S.A. aplicable a todos los pacientes.

Se capturó al Azar en éste estudio 25.3% de pacientes ASA I, sanos, 41.7 % ASA II con el antecedente patológico más frecuente de hipertensión arterial-sistémica, diabetes Mellitus y obesidad. 22.78 % ASA III, pacientes diabéticos de larga evolución no controlados, hiperuricémicos asociados a Hipertensión arterial y antecedente de infarto miocárdico antiguo. 10 % en ASA IV, fueron pacientes con ángor inestable, aneurisma aórtico abdominal pequeño, riñón intratorácico asociado a HFA, revascularización coronaria de más de 10 años, fibrilación auricular asociada con enfermedad cerebro vascular, extrasístoles ventriculares refractarias a tratamiento médico y enfisema pulmonar.

Al analizar el tipo de cirugía realizado en el estudio de Tversky , encontramos un procedimiento ginecológico menor sin indicar el tiempo quirúrgico empleado ¹⁸. En éste estudio todos los pacientes fueron sometidos a E.C.E.C. L.I.O. , el mismo equipo quirúrgico en todos los casos con tiempo promedio de 1 h. de duración , situaciones que requieren, primero , el mantenimiento de la oxigenación y ventilación durante éste lapso , segundo relajación ocular e inmovilización corporal absoluta , tal , que permita mayor facilidad de abordaje al cirujano y evite accidentes intraoculares por aumento abrupto de la tensión en el globo ocular ²⁸. La solución que dimos a éstas demandas fué la administración de Anestesia General con el uso de relajantes neuromusculares no despolarizantes , como vecuronio a 0.08 mg Kg^{-1} . que relaja los músculos intra y extraoculares disminuyendo la presión ocular³ y facilitando la intubación endotraqueal con lo que se mantiene adecuada oxigenación , ventilación y mantenimiento de la anestesia.³³

En los estudios revisados no se menciona el tiempo de duración del estado de inconciencia que proporciona la coinducción con TPS y MDZ ^{15,16,17,18,19 27} Tversky ¹⁸ reporta el uso de una dosis de anestésico I.V. para obtener una adecuada profundidad antes de la cirugía , no menciona el fármaco y la do

sis . Un aspecto de la coinducción anestésica con TPS Y MDZ controvertido -- hasta el momento , es el ajuste de las dosis ,se reporta la utilización de -- una cuarta parte de la ED 50 2.9 del TPS aplicando solo 0.7 mg Kg y desvía la ED 50 del MDZ de 0.19 a solo 0.05 mg Kg aunque esta diferencia no resulta estadísticamente significativa .¹⁸

Stella reporta una ED50 para el TPS de 2.2 mg Kg en pacientes no medicados ²⁶ Reves en 1981 ⁶ expresa precisamente la controversia para la dosis media -- efectiva del midazolam , citando a Fragen que indica por estudios no publica dos una dosis de inducción de $0.150 \text{ mg } \cdot \text{Kg}^{-1}$ a $0.177 \text{ mg } \cdot \text{Kg}^{-1}$; en su estudio utiliza .200 y menciona a Dundee quién describe una variación individual en respuesta al midazolam que es la causa de la falla clínica observada en -- la inducción por inadecuada dosificación .

En este estudio se reporta la utilización de dosis inductoras de Tiopental y midazolam altas cuando se utilizan por separado, y no coincide con las dosis reportadas como inductoras en todos los estudios publicados , ellos utilizan para la inducción la ED50 de cada uno de ellos , nosotros utiliza-- mos dosis alrededor de la ED 90 o ED 99 para cada uno , de tal manera que al combinarlos se muestra una disminución de la dosis que apenas llega ---

alrededor de la ED 50 marca que intentan disminuir todavía más.

Sin embargo se debe tomar en cuenta que la ED 50 descrita por Prys y Roberts² como la dosis de un fármaco intravenoso que evita que el 50 % de los pacientes de una población se mueva en respuesta a la incisión quirúrgica; Deja al margen la protección neurovegetativa para bloquear la respuesta adrenérgica al estímulo nociceptivo, lo que correspondería, para los anestésicos inhalatorios al MAC BAR descrito por Roizen³⁴ en 1981 como la concentración alveolar mínima necesaria para bloquear la respuesta adrenérgica en el 50% de pacientes sometidos a la incisión quirúrgica y al MAC E.I. como la concentración alveolar mínima para inhibir el movimiento o la tos en el 50 % de pacientes de una población, durante la intubación orotraqueal.³⁴

Es evidente que en todos los artículos revisados, utilizan la ED50 de cada inductor evaluando solamente la pérdida del estado de conciencia, a través de la ausencia del reflejo palpebral, limitándose exclusivamente a éste punto, sin tomar en cuenta el grado de protección neurovegetativa, que le ofrecen al paciente, que por el tipo de cirugía y sus reportes publicados, debe tratarse de cirugía breve que no haya requerido intubación endotraqueal, que diera lugar a la estimulación simpática de la magnitud que implica este

estímulo , Por lo anterior pensamos que las dosis inductoras empleadas como ED 50 poseén sólo cierto grado de bloqueo simpático , disminuyéndose éste todavía más al reducir la dosis en la coinducción a menos de la ED 10 para el TPS y del rededor de la ED 10 para el MDZ . Desafortunadamente no encontramos publicaciones de referencia , en donde se evalúe el grado de protección neurovegetativa proporcionado por la coinducción y nos queda la idea , que el paciente solamente está inconciente , con pobre protección neurovegetativa.^{2,33,34.}

En observaciones nuestras no publicadas , obtuvimos una serie de efectos producidos por un estado de anestesia insuficiente , obtenido con las dosis recomendadas para la coinducción , manifestadas por rechazo de la cánula orofaríngea , laringoespasma por reactividad de la vía aérea , hipo durante la ventilación con mascarilla , lagrimeo y sudoración , estas observaciones coinciden con las descritas clásicamente por el uso de dosis bajas de anestésicos.

Por lo anteriormente explicado , se prefirió experimentar la reducción de las dosis de cada fármaco , tomando como base aproximada la ED 90 que se utilizó para la inducción e intubación de los pacientes en los grupos control de Tiopental y Midazolam administrados individualmente.

La mayoría de los agentes andovenosos empleados para la inducción anestésica -
inhiben en grado variable al sistema nervioso simpático.²

Los pacientes pueden tener factores que aumenten el volumen de distribución del
fármaco como es el caso de los ancianos , el sexo femenino , la posición ortos-
tática , la obesidad y la insuficiencia renal , el embarazo y la hipovolemia.³

La hipotensión sistémica causada durante la inducción , es el resultado de la com-
binación de las características químicas del fármaco empleado, la dosis , el -
tiempo de administración y el estado fisiológico del paciente que condicionan el -
grado de depresión cardiovascular que presentan.¹

Por otra parte el aumento de los niveles de catecolaminas circulantes, adrenalina -
y noradrenalina , originan un aumento de la presión arterial, asociado al aumento
de las resistencias vasculares sistémicas y pulmonares y un aumento de la fre --
cuencia cardíaca , en pacientes inadecuadamente anestesiados.¹⁵

Los resultados obtenidos de la clasificación de la ASA para los pacientes de nues-
población muestra 35 % de pacientes hipertensos , cifra que coincide con las es-
tadísticas mundiales de 20 % en países desarrollados. ³⁶

El otro antecedente patológico presente en un 25 % fue la Diabetes Mellitus , Esta-
fanous reporta que el 40 a 80 % de los diabéticos son hipertensos y que la in--
sidencia de enfermedad cardíaca hipertensiva es mayor en ellos .³⁶

En este estudio se encontró un 15 % de pacientes con las dos entidades clínicas, 5 % con otro antecedente cardiovascular y 3 % con enfermedad arterial coronaria, ésta se relaciona con cambios ateroscleróticos de la circulación coronaria y sistémica.³⁶

Las fluctuaciones de la presión arterial durante la anestesia, son mucho menores en pacientes sanos, que en hipertensos por su labilidad cardiovascular debida al daño de los órganos blanco corazón y vasos periféricos.³⁵

La hipertensión arterial de larga evolución puede causar hipertrofia ventricular izquierda y desequilibrio entre la oferta y demanda de oxígeno debida al aumento del trabajo miocárdico.³⁵

La presión arterial media juega un rol esencial en la conservación de la autorregulación no sólo cardíaca, sino cerebral y renal, los cambios bruscos de ésta pueden originar la pérdida de la autorregulación llevando al órgano a un estado de hipoperfusión que origina un desequilibrio entre la oferta y demanda de oxígeno.³⁵

La inducción anestésica y la intubación orotraqueal son momentos críticos en los pacientes hipertensos que son más vulnerables a la respuesta simpática o depresión cardiovascular.³⁶

Es todavía mayor el riesgo de éstos cambios hemodinámicos en pacientes hipertensos con insuficiencia arterial coronaria o cerebrovascular, ya que al asociarse a ta-

taquicardia e hipertensión aumenta el consumo de oxígeno miocárdico predisponiéndolo a isquemia miocárdica , y si disminuye la presión arterial media en éstos que tienen vasos potencialmente ocluidos , se disminuye el aporte de oxígeno miocárdico predisponiéndolo también a isquemia miocárdica. 35,36.

Los cambios tensionales observados en éste estudio , pueden estar ocasionados por múltiples variables farmacológicas y del paciente. Al Tiopental sódico lo describen como depresor miocárdico dosis dependiente, que actúa directamente sobre la contractilidad miocárdica , origina una disminución del gasto cardiaco y de la presión arterial con un aumento compensatorio de la frecuencia cardiaca , de las resistencias vasculares sistémicas y aumento del 50% en el consumo de oxígeno ³⁶

Al midazolam se le adjudica la disminución de las resistencias vasculares periféricas , venodilatación , depresor de la contractilidad miocárdica con una disminución de la presión arterial media del 6 al 16 % en pacientes ASA III , IV y cardiopatas , y una hipertensión y taquicardia de rebote después de la intubación debida al parcial bloqueo simpático , incluso recomiendan el uso de otro anestésico u opiáceo para bloquear completamente ésta respuesta. 2,3.

En términos generales los resultados obtenidos muestran una depresión cardiovascular de grado variable con base en la disminución de la TAM siendo similares para los grupos manejados con tiopental y midazolam individualmente administrados y mayor para la combinación de los dos inductores , sin embargo el grado de bloqueo --

simpático obtenido con esta combinación , se muestra de mejor calidad , en base a la mínima hipertensión de rebote y aumento de la frecuencia cardíaca después de la intubación orotraqueal .

La meta del plan anestésico en pacientes con alteraciones cardiovasculares no es -- llevarlos a las cifras tensionales normales , sino minimizar éstos cambios en la medida que mantengan la autorregulación cardíaca , cerebral y renal que ellos manejan.

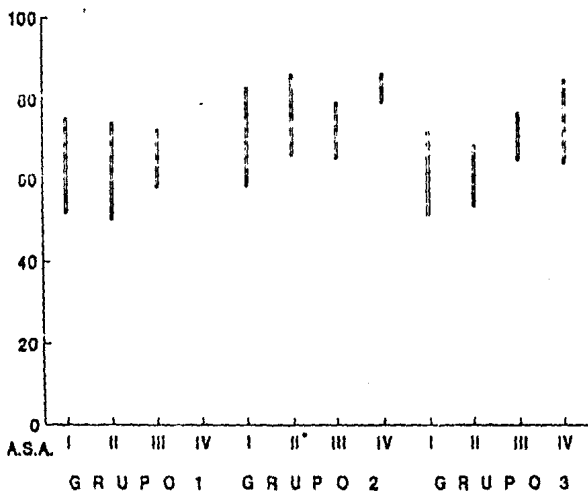
C O N C L U S I O N E S

- 1.- Se observó una reducción en las dosis requeridas de Tiopental y midazolam al administrarlas combinadas, en comparación con las dosis aisladas de cada anestésico ,utilizadas para la inducción anestésica e intubación orotraqueal de pacientes con similar estado físico.
- 2.-La reducción de las dosis de Tiopental y Midazolam al administrar las combinadas , descendió de los límites utilizados comunmente , que fluctúan al rededor de la ED90 para cada uno hasta límites de la ED 50 aproximadamente.
- 3.- Las dosis combinadas de Tiopental y Midazolam en la inducción anestésica , muestran mejor grado de bloqueo simpático que -- las dosis aisladas de cada uno evaluadas por la respuesta hemodinámica después de la intubación.

R E C O M E N D A C I O N E S

Pensamos que aún es necesario hacer ajustes en las dosis de coinducción para lograr un punto en que se obtenga mejor protección simpática y menor depresión -- cardiovascular; el presente estudio justifica la planeación de estudios subsecuentes , incluso , con la implementación de técnicas farmacológicas de cuantificación de los niveles sanguíneos de cada una de las drogas y de sustratos endógenos que indiquen el grado de respuesta simpática al estrés de la intubación orotraqueal y quirúrgico.

EDAD DE LA POBLACION

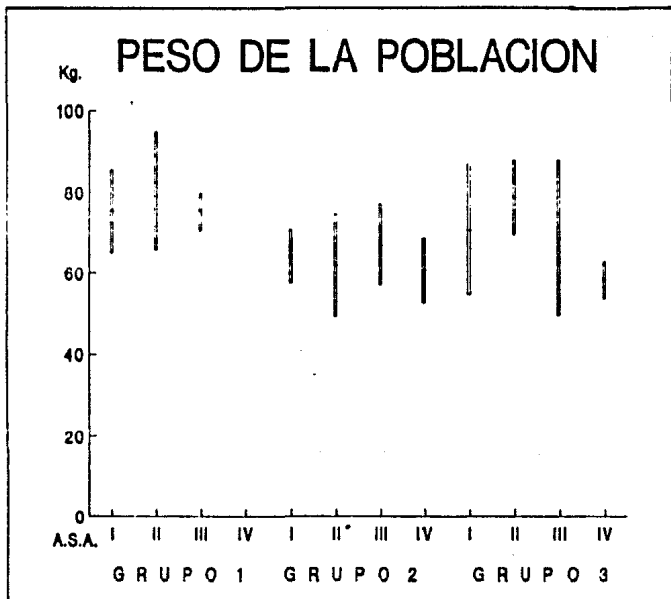


GRAFICA QUE MUESTRA LA EDAD DE LA POBLACION DIVIDIDA EN GRUPOS , POR ADMINIS-
TRACION DE FARMACO Y ESTADO FISICO SEGUN LA A.S.A.

GRUPO I TPS

GRUPO II MDZ

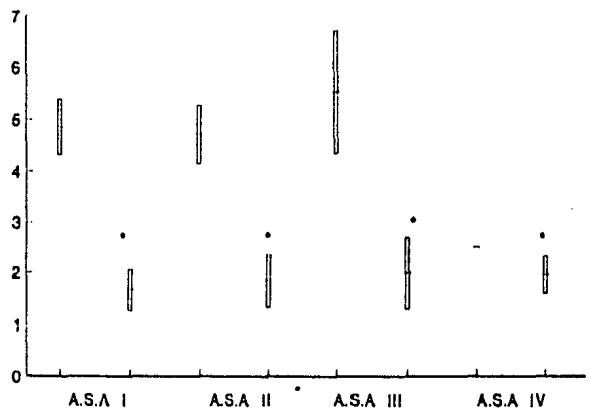
GRUPO III TPS + MDZ



GRAFICA QUE MUESTRA EL PESO DE LA POBLACION POR GRUPO DE ACUERDO AL FARMACO EMPLEADO Y EL ESTADO FISICO DE LA A.S.A.

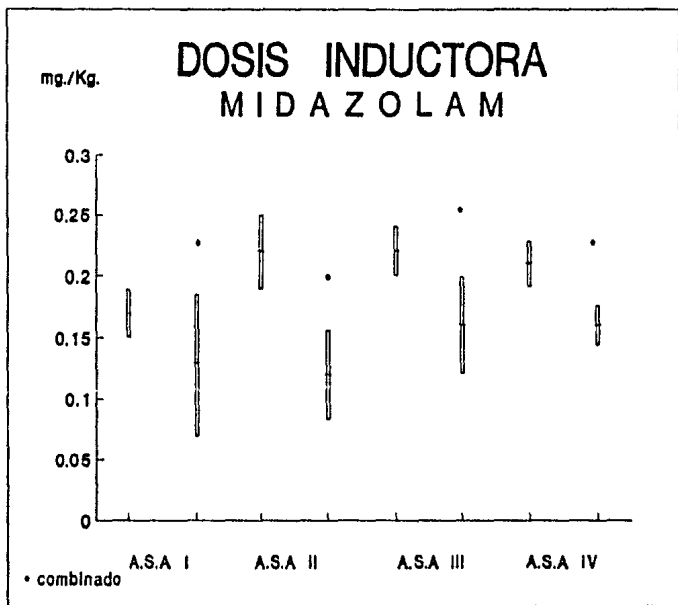
DOSIS INDUCTORA TIOPENTAL

mg./Kg.



• combinado

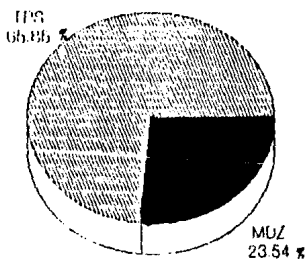
GRAFICA QUE MUESTRA LA DOSIS EMPLEADA PARA LA INDUCCION CON TIOPENTAL SOLO Y COMBINADO CON MIDAZOLAM* EN ESTADOS FISICOS DE LA A.S.A.



GRAFICA QUE MUESTRA LA DOSIS EMPLEADA PARA LA INDUCCION DE LA ANESTESIA CON MIDAZOLAM SOLO Y COMBINADO • POR ESTADO FISICO DE LA A.S.A.

GRUPO # 3

A. S. A. I

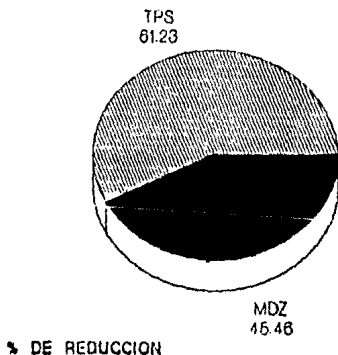


% DE REDUCCION

GRAFICA QUE MUESTRA EL PORCENTAJE DE REDUCCION DE LAS DOSIS COMBINADAS DE MIDAZOALM Y TIOPENTAL CON RESPECTO A LOS GRUPOS CONTROLES I Y II EN PACIENTES A.S.A I.

GRUPO # 3

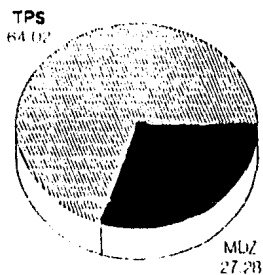
A. S. A. II



GRAFICA QUE MUESTRA EL PORCENTAJE DE REDUCCION DE LAS DOSIS COMBINADAS DE MI-
DAZOLAM Y TIOPENTAL CON RESPECTO A LOS GRUPOS CONTROLES I Y II EN PACIENTES
A.S.A. II.

GRUPO # 3

A. S. A. III

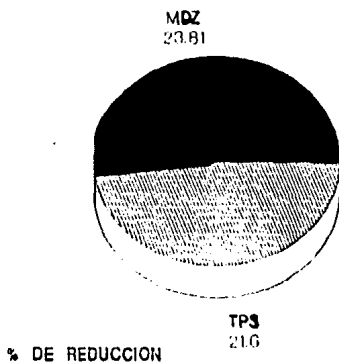


% DE REDUCCION

GRAFICA QUE MUESTRA EL PORCENTAJE DE REDUCCION DE LAS DOSIS COMBINADAS DE MIDAZOLAM Y TIOPENTAL CON RESPECTO A LOS GRUPOS CONTROLES I Y II EN PACIENTES A.S.A III.

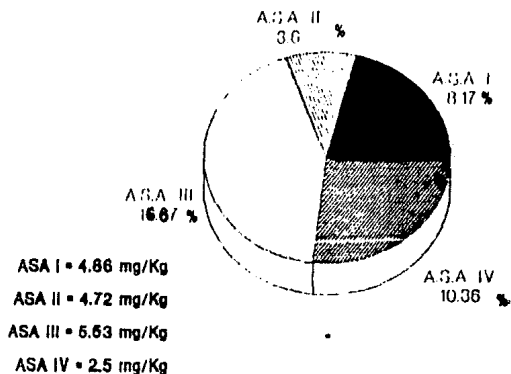
GRUPO # 3

A. S. A. IV



GRAFICA QUE MUESTRA EL PORCENTAJE DE REDUCCION DE LAS DOSIS COMBINADAS DE MIDAZOLAM Y TIOPENTAL CON RESPECTO A LOS GRUPOS CONTROLES I Y II EN PACIENTES A.S.A IV

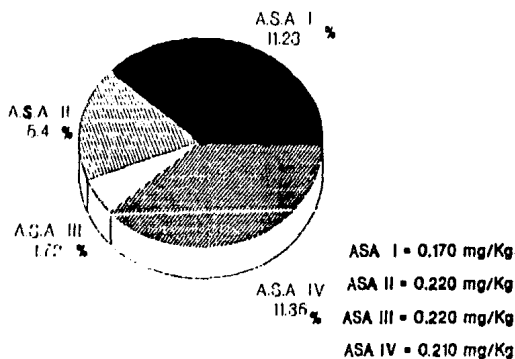
CAMBIOS DE LA T.A.m TIOPENTAL



GRAFICA QUE MUESTRA LA DISMINUCION DE LA TAm CON EL USO DE TIOPENTAL EN LOS ESTADOS FISICOS A.S.A. Y DE ACUERDO A LAS DOSIS ADMINISTRADAS.

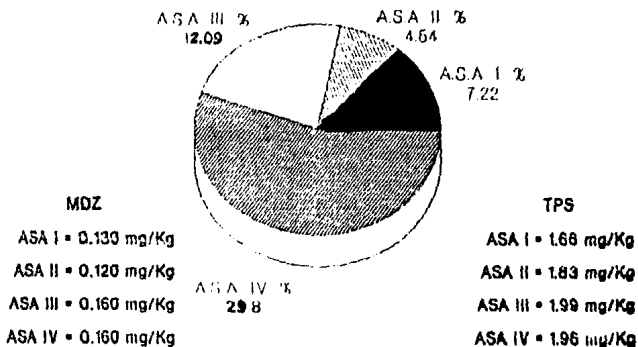
ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

CAMBIOS DE LA T.A.m MIDAZOLAM



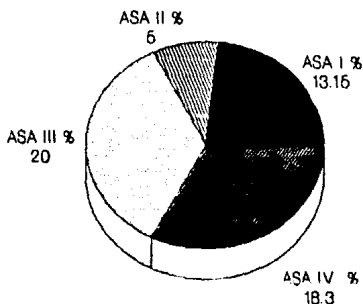
GRAFICA QUE MUESTRA LA DISMINUCION DE LA TAm CON EL USO DE MIDAZOLAM EN LOS ESTADOS FISICOS DE LA A.S.A. Y DE ACUERDO A LAS DOSIS ADMINISTRADAS.

CAMBIOS DE LA T.A.m MIDAZOLAM/TIOPENTAL



GRAFICA QUE MUESTRA LA DISMINUCION DE LA Tam CON EL USO COMBINADO DE MIDAZOLAM Y TIOPENTAL EN LOS ESTADOS FISICOS DE LA A.S.A. Y DE ACUERDO A LAS DOSIS ADMINISTRADAS.

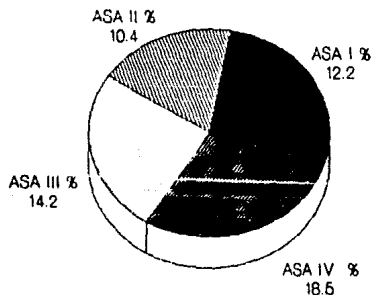
CAMBIOS EN LA TAM TIOPENTAL



POST-INTUBACION

GRAFICA QUE MUESTRA EL PORCENTAJE DE AUMENTO DE LA TAM POSTERIOR A LA INTUBACION TOMANDO COMO REFERENCIA LA TAM DESPUES DE LA INDUCCION.

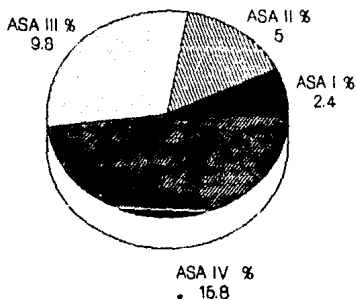
CAMBIOS EN LA TAM MIDAZOLAM



POST-INTUBACION

GRAFICA QUE MUESTRA EL PORCENTAJE DE AUMENTO DE LA TAM POSTERIOR A LA INTUBACION TOMANDO COMO REFERENCIA LA TAM DESPUES DE LA INDUCCION.

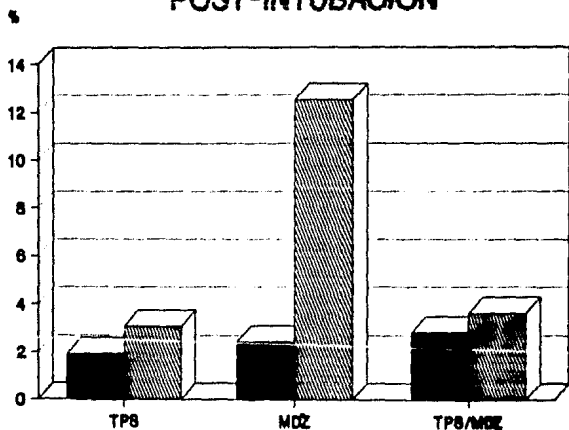
CAMBIOS EN LA TAm TIOPENTAL / MIDAZOLAM



POST-INTUBACION

GRAFICA QUE MUESTRA EL PORCENTAJE DE AUMENTO DE LA TAm POSTERIOR A LA INTUBACION TOMANDO COMO REFERENCIA LA TAm DESPUES DE LA INDUCCION.

CAMBIOS EN LA F. C. POST-INTUBACION



POST-INDUCCION / INTUBACION

GRAFICA QUE MUESTRA LOS CAMBIOS EN LA FRECUENCIA CARDIACA
DESPUES DE LA INTUBACION .

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

- 1.- Felts J. Anesthesia and the Geriatric Patient. Clinics in Anaesthesiology vol. 4 oct 1986.
- 2.- Miller R.D. Anesthesia. Doyma Barcelona 1988.
- 3.- Goodman A. Goodman L. , Gilman A; las bases farmacológicas de la terapéutica. Panamericana Buenos Aires 1989.
- 4.- Tamayo E., Muñoz R.: Midazolam aspectos farmacológicos y clínicos. Rev.- Esp. Anestesiol. Reanim 1990; 37:81-94.
- 5.- Gorbeaux D. and Sardnal F. : Midazolam and Flumazenil in ophthalmology. Acta Anaesthesiol Scand 1990; 34, Supl 2: 35-38.
- 6.- Reves J., Kissin I., Smith L.: The effective Dose of Midazolam. Anesthesiology. 1981; 55:82-83.
- 7.- Foster A. Gordaz J: IV Midazolam as an induction agent for Anaesthesia; A study in volunteers Br J. Anaesthe 52; 907-911, 1980.
- 8.- Samuelson P, Reves J. Hemodynamic responses to Anesthetics induction with midazolam or Diazepam. Anesth Analg 60:802-809 1980.
- 9.- Stoelting R Use of midazolam for induction of anesthesia Today's therapeutics trends 7 (3):1-8 , 1989.
- 10.- Ben Shlomo I., ABD-EL-Khalim J., Ezry J., Zohar S. and Tverskoy: Midazolam acts synergistically with fentanyl for induction of anaesthesia. British Journal of Anaesthesia 1990; 64:45-47.
- 11.- Katz R.: Clinical Experience with midazolam as an induction Agent for -- General Anesthesia. Today's Therapeutic Trends 1989 ; 7(1) : 1-9.
- 12.- Gamble J. , Kawar P., Dundee J. Moore J. and Briggs L.: Evaluation of midazolam as an intravenous induction agent. Anaesthesia, 1981; 36:868-873
- 13.- Saubermann A., Gallagher M., Hedley J.: Uptake , Distribution and Anesthetic effect of Pentobarbital -2-14 C after Intravenous Injection into - Mice. Anesthesiology 1974 ; 40; 1: 41-51.
- 14.- Saubermann A. : Regional and cellular pentobarbital localization in the - Brain. Molecular Mechanisms of Anesthesia. Progress in Anesthesiology - vol 1 Raven Press New York 1975.
- 15.- Kissin I., Mason J., Bradley E: pentobarbital and Thiopental Anesthetic - Interactions with Midazolam. Anesthesiology 1987; 67:26 -31 .
- 16.- Kissin I., Brown P., Bradley E ; Is benzodiazepine - barbiturate anesthetic synergism one - sided? A study in rats. Anesthe Analg 1990 ; 70; 51- s 450.

- 17.- Vinik H. Bradley E., Kissin I . : Midazolam for coinduction of Thiopental anesthesia in patients *Anesthesiology* 1990; 73: 34 A; A 1215.
- 18.- Tverskoy M., Fleishman G: Midazolam- Thiopental Anesthetic Interaction in patients . *Anesthe Analg* 1988;67:342-5.
- 19.- Skolnick P, Moncada V. Pentobarbital : Dual Actions to increase Brain benzodiazepine receptor affinity . *Science* 1981 ; 211,27: 1448-1450.
- 20.- Cheng S. :Metabolic compartmentation of the GABA system Relationship of GABA Metabolism to Anesthesia. Mc Millan London 1973.
- 21.- Mc Kay A.C.: Synergism Among I.V. Anaesthetics. *British Journal of -- Anaesthesia* 1991; 67.1:1-3.
- 22.-- Costa E. Laboratory of Preclinical Pharmacology National Institute.St Elizabeths Hospita: Washington D.C. 20032.
- 23.- Laguna J. Bioquímica , La Prensa Médica Mexicana México 1967.
- 24.- March J. Advanced Organic chemistry: Reactions ,Mechanisms and Structure. 1968 Mc Graw-Hill U.S.A.
- 25.- Gould E.Mechanisms and Structure in Organic Chemistry. 1959 Holt,Rinehart and Winston New York.
- 26.- Reves J. Fragen R. Vinik R. Greenblannt J.Midazolam: Pharmacology and uses .*Anesthesiology*.1985;62;310-324.
- 27.- Gamble R. Evaluation of midazolam as an intravenous induction agent. *Anesthesia* 1981 Vol 25 ; 868-873.
- 28.- Naguib M.and Sarf-Kouzel A:Thiopentone-Propofol hypnotic synergism in patients.*British Journal of Anaesthesia*. 1991;67:4-6.
- 29.- White P. comparative evaluation of intraveous agets for rapid sequence induction - thiopental,ketaming & midazolam *Anesthesiology* 1982,57,279.
- 30.- Shlomo B. Midazolam acts synerstically with fentanyl of anaesthesia *British J of Anaesth* 1990 ;64;45-47.
- 31.- Loewe S.:Isobols of dose-effect relations in the combination of nke--thamide and phenobarbital. *Journal of pharmacology and experimental - therapeutics* 1955;115:6-15.
- 32.- Steffens J. Midazolam in Anesthesiology International Simposium Darmstadt ROCHE.
- 33.- Barash P.Cullen B., Stoelting R.:Clinical Anesthesia 1989 Lippincot Co. Phi.
- 34.- Roizen M.Horrigan R.Anethetic Doses Blocking adrenergic and cardiovascular rponses to incision *MAC BAR.Anesthesiology* 54;390-398 1981.

35.- Luna P. Anestesia en Cardiologia Interamericana 1989 Mexico.

36.- Estafanous .F. Perioperative Hypertension Anesthesia for noncardiac surgery in patients with heart Disease.

FE DE ERRATAS.

Pág.	En donde dice	Debe decir
19	cardiovascuales	cardiovasculares
28	sugunda	segunda
29	estdo	estado
34	clasificaión	clasificación
34	aórtco	aórtico
35	etudio	estudio
38	coiducción	coinducción
38	coiciden	coinciden
39	nues	nuestra
39	coicida	coincide