

1120274
2eje



**UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTONOMA DE MEXICO**

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

Hospital General Dr. Fernando Quiroz Gutiérrez

ISSITE



**MIDAZOLAM EN PROCEDIMIENTOS
ENDOSCOPICOS**

**TESIS DE POSTGRADO
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
MEDICO ANESTESIOLOGO
P R E S E N T A
DR. MARTINIANO JORGE ROSAS GARCIA**

Asesor de Tesis: **DRA. MARIA EUGENIA RIVERO ALVAREZ**
DRA. GUADALUPE ELENA TOLEDO MACIAS



TESIS CON FALLA DE ORIGEN **TESIS CON**
MEXICO, D. F.

1991-1994



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

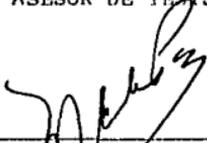
DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

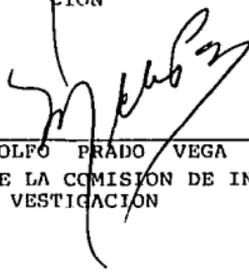
Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

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.


DRA. GPE. ELENA TOLEDO MACIAS
JEFE DEL SERVICIO DE ANESTESIOLOGIA
ASESOR DE TESIS


DRA. MA. EUGENIA RIVERO ALVAREZ
ASESOR DE TESIS


DRA. MA. EUGENIA ESPINOZA PEREZ
JEFE DE ENSEÑANZA E INVESTIGACION


DR. RODOLFO PRADO VEGA
COORD. DE LA COMISION DE INVESTIGACION

I. S. S. T. E.
SUBDIRECCION GENERAL MEDICA
H.G. DR. FERNANDO QUIROZ GTZ.

NOV. 3 1993

COORD. DE ENSEÑANZA E
INVESTIGACION

SER REALMENTE HOMBRES

Ser hombre, no es ser varón, simple individuo del sexo masculino.

Ser hombre, es hacer las cosas, no buscar razones para justificar que no se pueden hacer

Ser hombre, es levantarse cada vez que se cae o se fracasa, en vez de explicar por que se fracasó.

Ser hombre, es ser digno, consciente de sus actos y responsable.

Ser hombre, es trazarse un plan y seguirlo, pese a todas - circunstancias exteriores.

Ser hombre, es saber lo que se tiene que hacer y hacerlo; saber lo que se tiene que decir y decirlo

Ser hombre, es levantar los ojos de la tierra, elevar el espíritu y sonar con algo grande.

Ser hombre, es ser persona, es decir, alguien distinto a los demás.

Ser hombre, es ser creador de algo. Un hogar, un negocio-- un puesto, un sistema de vida.

Ser hombre, es entender el trabajo no como necesidad, sino como privilegio.

Ser hombre, es ser honesto: sentir vergüenza de burlarse de una mujer de abusar del débil, de mentir al ingenuo.

Ser hombre, es saber decir: me equivoque, y proponer no repetir el mismo error dos veces.

Ser hombre, es comprender la necesidad de adoptar una disciplina basada en principios sanos, y sujetarse por su propia y deliberada voluntad a esos principios.

Ser hombre, es comprender que la vida no es algo que se -- nos da ya hecho, sino que es la oportunidad para hacer algo bien hecho.

Hombres de esta talla y de esta alcurnia los necesita el mundo, los reclama México y los exige Dios.

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

- A MIS PADRES Felipe + y Ma.de Jesus
A él por su recuerdo y a ella por
su ayuda desinteresada.
- A JUANITA: Esposa y compañera por su comprensi
sión en los momentos difíciles.
- A CINTIA; Por la espera de cariño
- A MI HERMANO EVODIO. A su memoria y sacrificio
- A MIS HERMANOS; Irene, Manuela, Imelda, Guadalupe y
Fernando, por su comprensión.
- A mis cuñados y sobrinos; Por su
apoyo.
- A MI SUEGRA ABIGAIL: Por su sencillas.
- A LOS MEDICOS ADSCRITOS DE ANESTESIOLOGIA POR SU CON
TRIBUCION A MI FORMACION.
- EN ESPECIAL;

DRA. GPE.ELENA TOLEDO MACIAS
DRA. MA.EUGENIA RIVERO ALVAREZ
DR. MANUEL LOBATO SANCHEZ
DR. FEDERICO ALVAREZ CASTELL
DR. MANUEL BUSTAMANTE LODOZA
DR. DAVID GONZALEZ BOBADILLA

A MIS COMPAÑEROS DE RESIDENCIA; EN ESPECIAL A CHAYITO,
LAURA, ANGELES, PEDRITO, Y JULIO. POR LOS MOMENTOS --
AGRADABLES QUE PASAMOS.

AL PERSONAL DE ENFERMERIA; COMPLEMENTO EN LA FORMACION
DE LOS RESIDENTES.

A CHAYITO CARRASCO; POR SU VALIOSA AYUDA Y AMISTAD.

Gracias señor por permitir escalar
un peldaño más en mi vida.
Gracias por la vida misma y los
bienes recibidos.

PADRE NUESTRO...que estas en el
cielo, santificado sea tu nombre
venga a nos tu reino, hagase tu
voluntad, aquí en la tierra como
en el cielo..Danos hoy nuestro
pan de cada día y perdona nues-
tras ofensas como tambien noso-
tros perdonamos a los que nos -
ofenden, no nos dejes caer en -
tentación y libranos del mal.



I N D I C E

INTRODUCCION	1
MARCO TEORICO	3
ASPECTOS GENERALES.....	3
TECNICAS ANESTESICAS	
EN EL PACIENTE AMBULATORIO....	5
ANTECEDENTES HISTORICOS DE	
LA ENDOSCOPIA	9
GENERALIDADES DE BENZODIA-	
ZEPINAS	13
MIDAZOLAM	18
FARMACOCINETICA.....	19
METABOLISMO	20
ELIMINACION.....	20
FARMACODINAMIA.....	20
INTERACCIONES FARMACOLO-	
LOGICAS	24
CONTRAINDICACIONES.....	25
PRECAUCIONES.....	26
ATROPINA.....	27
PLANTEAMIENTO DE PROBLEMA.....	29
MATERIAL Y METODOS.....	31
RESULTADOS	39
ANALISIS	46
CONCLUSIONES.....	49
BIBLIOGRAFIA.....	50

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

En 1919 Ralph Waters describió lo que llamó "Clínica Anestésica Ambulatoria" y predijo que era una empresa con futuro muy radiante. A 75 años de distancia nos damos cuenta que lo expresado por Waters sigue vigente debido al incremento espectacular en la demanda de la llamada "Cirugía - Ambulatoria, Cirugía menor, Cirugía de corta estancia, Cirugía en el paciente ambulatorio, etc..

En la actualidad con el advenimiento de una mejor organización del sistema hospitalario, se empiezan a asignar espacios físicos para la realización de este tipo de cirugía - la cual tiene la ventaja de la no Hospitalización del paciente por períodos mayores de 24 hrs. según estadísticas-americanas entre un 20 a 40% de la cirugía se podría realizar en forma ambulatoria.

Varios son los factores que favorecen la cirugía ambulatoria en relación a la cirugía convencional, tanto de medio privado como en el Institucional.

Estas ventajas se pueden enlistar en múltiples formas, algunas de las cuales incluyen el aspecto psicológico componente importante para el paciente, sobre todo en el pediátrico porque permite un período de separación de sus padres relativamente corto, en el paciente adulto el procedimiento se considera más fácil, rápido y sin complicaciones.

Las grandes ventajas mencionadas por los seguidores de este tipo de cirugía son entre otras; los costos día-cama -- son menores, entre 40 y un 80% comparados con el paciente encamado por tiempos prolongados. La integración del pa--

ciente a sus labores cotidianas es más rápida o incluso inmediata en algún tipo de procedimiento, reducción del costo por atención quirúrgica en los pacientes, aumenta la disposición del número de camas hospital y evita los inconvenientes que implica la hospitalización del paciente entre los que se mencionan menor riesgo de infecciones intrahospitalarias.

Sin embargo para la realización de la cirugía de corta estancia es necesario contar con personal de diferentes especialidades y criterios para un mejor manejo del paciente. El anestesiólogo forma parte del equipo de cirugía ambulatoria para proporcionar al paciente los medios adecuados para que su procedimiento sea de características lo menos traumática posible, esto en base al mejor conocimiento de fármacos y mayor disponibilidad de los mismos.

En este caso el uso de una Benzodiazepina de corta acción y eliminación como lo es el MIDAZOLAM, nos permite proporcionar al paciente que es sometido a procedimiento ENDOSCOPICO un estado adecuado de Sedación, Ansiólisis y Amnesia, que en ocasiones el rechazo del procedimiento anestésico impedía una adecuada realización de la Endoscopia, debido a que cualquier procedimiento que implique invasión al paciente, se acompaña de temor a lo desconocido, al dolor, a las complicaciones etc..

El presente estudio tiene como finalidad el evaluar el uso del MIDAZOLAM en el paciente al que se realizará Endoscopia en base a sus características como son rápido inicio de acción, mayor potencia, rápida eliminación y recuperación del paciente y sin metabolitos activos.

M A R C O T E O R I C O

ASPECTOS GENERALES:

Anestesia y Cirugía del paciente Ambulatorio:

La mayoría de los procedimientos de cirugía ambulatoria se acompañan del uso de fármacos anestésicos, por lo tanto el Anestesiólogo es el encargado de administrarlos.

El objetivo, como siempre del anesthesiólogo es obtener información sobre el estado físico y valoración del riesgo quirúrgico del paciente, para proteger y prevenir al paciente y a sus órganos vitales de complicaciones. La monitorización del paciente consiste en vigilar el funcionamiento del Sistema Nervioso Central, el sistema cardiovascular, el sistema nervioso periférico y el aparato respiratorio. En el sistema cardiopulmonar se pueden detectar las sobredosis de medicamentos anestésicos o cualquier droga que se administra durante el transanestésico.

El sistema nervioso central puede monitorizarse a través de mediciones de temperatura corporal con termómetros clínicos, orales, esofágicos, axilares, rectales o sobre la membrana timpánica; es decir, puede ser desde los más simples hasta los más sofisticados.

El estudio de los reflejos (pupilares, corneales, conjuntivamente, faríngeos y osteotendinosos) son indicadores del estado anestésico, en relación a la superficialidad o profundidad del mismo.

En el caso de relajación muscular, el sistema nervioso periférico se puede monitorizar con el uso de neuroestimula-

dores periféricos y/o con datos clínicos en el paciente.

El sistema cardiovascular se monitoriza con estetoscopios precordiales, esofágicos con la toma de pulsos periféricos E.C.G. cardioscópico, medición de TA, con esfigmomanómetro o con aparatos, debiendo considerar que los métodos invasivos se valorarán dado la condición de paciente ambulatorio.

La observación de la circulación periférica, midiendo el tiempo de retorno venoso, lo que nos dará idea del estado-circulatorio y del grado de oxigenación, este último parámetro se puede monitorizar con un oxímetro de pulso y/o el uso de Capnógrafos.

El aparato respiratorio se monitoriza con la inspección,-- palpación y auscultación de ambos hemitorax, los volúmenes corrientes y minuto, distendibilidad, los flujos respiratorios y frecuencia respiratoria.

Las mediciones de la FiO_2 con oxímetros, cuando el paciente es sometido a anestesia general con intubación orotra--queal en circuitos anestésicos.

Las determinaciones de pH y gases en sangre arterial prácticamente no entran dentro de la monitorización del paciente ambulatorio.

TECNICAS ANESTESICAS EN EL PACIENTE AMBULATORIO

Es indudable que las técnicas anestésicas que se utilizan en el paciente ambulatorio son variables, dependiendo del estado físico, requisito es que el paciente este valorado con A.S.A. (American Society of Anesthesiologists)- I ó II y algunos casos III con estado de salud estable controlado en caso de enfermedades crónico-degenerativas. Por lo que el paciente ambulatorio es considerado en buen estado general de salud. Otro parámetro a considerar es la edad es decir anestesia en el paciente pediátrico y geriátrico. Pero en general los cuidados anestésicos en las distintas áreas de la cirugía ambulatoria son semejantes.

Antes de iniciar la aplicación de cualquier procedimiento anestésico es importante contar con Laringoscopio, sondas orotraqueales, venoclisis permeables, anestésicos-- fármacos para reanimación cardiopulmonar, un aparato de -- anestesia o una fuente de oxígeno, Ambu o sistema Bain.

Al paciente ambulatorio se le comentará la posibilidad de la intubación y los cuidados que debe tener en su domicilio posterior a esta, en los pacientes pediátricos se pedirá a los padres la observación de datos de obstrucción - respiratoria o de la vía aérea.

Los procedimientos anestésicos aplicables al paciente ambulatorio son variados y dependerán de la zona anatómica u órgano a intervenir, se mencionarán en forma somera cada una de ellas, sin hacer énfasis en algunas de ellas a excepción de la que involucra el fármaco, motivo de este estudio.

ANESTESIA LOCAL.

Las técnicas de infiltración local de anestésicos son muy utilizadas en el caso de lesiones localizadas en zonas pequeñas, y/o alejadas de órganos importantes como ojos, sobre todo las de tipo dermatológico, toma de biopsias, suturas de heridas, etc.. Su uso estará limitado en el paciente pediátrico o geriátrico, que no cooperan y solo aumentarían el riesgo.

ANESTESIA LOCO-REGIONAL.

Son quizá las técnicas de mayor utilidad en la cirugía ambulatoria, dadas sus características y recuperación rápida de sus efectos útiles en caso de cirugía Ginecológica, Urológica, General, Ortopedia, Clínica del dolor etc.. Incluyen Bloqueo Peridural, Subaracnoideo, de plexo braquial, Celiaco, Cervical, intercostal, de ganglio simpático, bloqueo de raíces gruesas periféricas es decir troncales.

ANESTESIA GENERAL INHALATORIA.

Esta técnica de anestesia se puede efectuar con mascarilla o intubación orotraqueal, con el uso de fármacos de eliminación rápida, tanto intravenosos con inhalatorios, considerando la zona a operar y la edad del paciente.

ANESTESIA GENERAL ENDOVENOSA

Técnica anestésica que está teniendo auge últimamente debido a la aparición en el arsenal anestésico de fármacos con características más favorables para su uso en el paciente tanto ambulatorio como en el de cirugía convencional o mayor.

ANESTESIA GENERAL BALANCEADA

Son técnicas que combinan fármacos y/o agentes inhalatorios, con características diferentes, con el fin de disminuir los requerimientos de drogas, Utilizados por diferentes vías de administración como la IV, Regional, loco-regional, Inhalatoria, etc.

También es útil en cirugía ambulatoria ya que al disminuir los requerimientos de anestésicos la recuperación es rápida (5)

ANESTESIA REGIONAL ENDOVENOSA.

Es una técnica limitada a cirugía de las 4 extremidades, y su uso es muy restringido, debido a otra técnica mejores y con menor riesgo.

SEDACION POR VIA INTRAVENOSA.

El uso de fármacos anestésicos por vía endovenosa se justifica por sus características las cuales incluyen: como complemento de la técnica anestésica local, regional y loco-regional; Requerimientos menores en dosis; como medicación preanestésica, mantenimiento de la anestesia, sedación a dosis bajas en procedimientos de corta duración como las Endoscopias. (6,41,36,24,25,27).

Se hace hincapié en que la anestesia para las operaciones de cirugía ambulatoria en el paciente externo no deben tratarse a la ligera, ya que, de hacerlo así, se pueden tener

complicaciones e incluso muertes en el quirófano.

Debido a que la mayoría de los pacientes ambulatorios tratados por problemas quirúrgicos menores, están saludables, los accidentes anestésico-quirúrgicos en ellos son lamentables y comprometedores desde el punto de vista legal, por lo que la legislación debe modificarse a este respecto.

Se ha dicho que la cirugía menor puede volverse perfecta si se adoptan los cuidados anestésicos y las precauciones que se tienen en los procedimientos mayores, recordando que en la práctica "PUEDE HABER CIRUGIA MENOR, PERO NO HAY ANESTESIA MENOR".

ANTECEDENTES HISTORICOS DE LA ENDOSCOPIA

La palabra endoscopia se deriva del griego, palabra - compuesta por el prefijo "ENDO" dentro de y el verbo SKOPEIN ver u observar. El resultado es un término apropiado para el procedimiento.

PRINCIPIOS DE LA ENDOSCOPIA GASTROINTESTINAL.

El concepto original de un tubo para semejante uso en las cavidades ocultas del cuerpo humano vivo es entendible, pero las dificultades técnicas que enfrentaron los primeros investigadores es difícil de comprender debido a los - medios modernos. El primer inconveniente para ellos fué - la materia para diseñar el equipo. El segundo fué la necesidad de materiales apropiados con el cual construir los - endoscopios.

Al principio los materiales y las máquinas para construir de alta tensión y consistencia el equipo, eran relativamente toscos.

El caucho fué reconocido y proporcionó en poco tiempo las características de elasticidad y fuerza en base a su - proceso de vulcanización a partir de su descubrimiento en 1839.

El plástico como nosotros lo conocemos era ignorado ó desconocido por ellos, así como la falta de un sistema de iluminación. un poco antes de la invención de la lámpara incandescente, el único origen convencional de la luz artificial fue a partir de una lámpara de combustión de gas o -- aceite y un alambre de platino que reflejaba la luz. Así-

fueron los primeros orígenes humildes de la endoscopia gastrointestinal.

El primer registro de invento Endoscópico fué de Phillip - Borrini de Mainz y Frankfurt quién en 1806 inventó un tubo de estaño o lata, iluminado por una vela de cera, armado-- con un espejo. El comprobó su invento en un compañero, in vadiendo su tracto urinario, y en el oído de éste.

En la Facultad de Medicina de Viena su invento fué -- desechado por la irrisoria idea de tener "Una linterna má-gica en el cuerpo humano".

PRIMEROS EXPERIMENTOS EN GASTROSCOPIA.

Adolfo Kussmaul un médico alemán que vivió de 1822 a- 1902 es quizá la mejor remembranza para él, por su descrip- ción de la "necesidad de aire" y de los síntomas de la aci- dosis diabética, se le dá a él , el crédito de emplear y - poner de moda la primera gastroscopia en 1868. El instrumen- to de Kussmul fué un tubo de metal rígido, recto, dentro - del mismo tenía un obturador flexible. La fuente de luz -- fué una lámpara de Desmoreaux, que quemaba una mezcla de - alcohol y aguarráz, la luz se conentraba y reflejaba en -- una lente.

Johann von Mikulicz-Radecki (1850-1905), en 1881 des- cribió un tubo de 65 cm. de longitud y 14 mm de diámetro, el cual tenía un pequeño ángulo en la cuarta parte distal- del mismo, empleaba un sistema de insuflación de aire.

En 1911 F.C. Henrick en Cleveland propuso gastroscopia in traoperatorias, insertando un cistoscopio modificado a tra- ves de una gastrostomía.

Entre los primeros conocedores de gastroscopia perioral en los E.U.A. son Chevalier Jackson de Filadelfia y -- Janeway y Green de Nueva York.

El notable poder de los Rayos X fué descubierto por -- Wilheim Roentgen en 1895. La conjunción de los siglos 19 y 20, dentro de los acontecimientos más notables en endoscopia los Médicos Alemanes son los más reconocidos.

Es así como se tienen los orígenes de la práctica endoscópica en el mundo.

La utilidad de los procedimientos endoscópicos es múltiple y se pueden resumir en: Diagnósticos y Terapéuticos. El avance en el perfeccionamiento del equipo y auxiliares endoscópicos permite en la actualidad un mejor medio de -- trabajo y menor molestia al paciente.

Los procedimientos abarcan diversos métodos y vías de observación entre los que podemos mencionar: Peritoneoscopia, Broncoscopia, Cistoscopia, Colangiografía transendoscopia, Colonoscopia, etc., las cuales pueden ser diagnósticas y terapéuticas.

Sin embargo la práctica del estudio ENDOSCOPICO implica invasión física al paciente, lo que desencadena o refleja angustia, dolor, molestia y en algunos casos volverse -- una experiencia traumática, por lo que el uso de elementos necesarios para eliminar, disminuir y facilitar el estudio endoscópico se hace indispensable.

Los elementos necesarios consisten entre otros en fármacos, generalmente de uso anestésico los cuales pueden --

ser Locales, Inhalatorios, Endovenosos, por infiltración y en Spry. La realización del estudio endoscópico suele ser desagradable emocionalmente para los paciente, por -- ello se utilizan fármacos endovenosos para dar una SEDA__ CION en base que proporcione ANSIOLISIS, AMNESIA, SEDACION sin provocar gran detrimento en la capacidad de coopera-- ción del paciente. El MIDAZOLAM reúne las caracteriztiz-- ticas básicas mencionadas anteriormente, por lo que el pre-- sente estudio tiene como objetivo principal valorar las - dosis adecuadas en el paciente, el grado de sedación y -- amnesia, recuperación y grado de cooperación del paciente sometido a estudio endoscópico.

Diversos estudios apoyan la utilidad del MIDAZOLAM - en endoscopia, Al-khudairi y colaboradores compararon en- 2 estudios con 100 pacientes cada uno, el efecto del MIDA ZOLAM por vía intravenosa a dosis de 70 y 100 mc. por Kg. de peso, obteniendo resultados que indican buena sedación, amnesia y cooperación del paciente, sin tener cambios im-- portantes en las constantes vitales.

El midazolam ha sido utilizado como premedicación an-- tes de la anestesia, tanto por su absorción más regular - que el resto de las Benzodiazepinas, como por su gran po-- tencia amnesica. En este sentido merece especial atención ls gran variedad de vías de administración y usos de Mida zolam. Tambien ha sido utilizado como inductor anestési-- co o cadyuvante de un opiáceo en la anestesia total intra--

venosa (ATIV), siendo considerado como un fármaco seguro-- desde el punto de vista hemodinámico. Merece atención es-- pecial la utilización del Midazolam en las técnicas de a-- nestesia locoregionales, así como su uso en perfusión con--

tinua para intubación orotraqueal, control de dolor en el paciente crítico, etc..

No cabe duda que la probabilidad de emplear diferentes fármacos, con similares propiedades pero adaptados a cada-paciente, aumentan las posibilidades de su empleo en distintas situaciones fisiopatológicas o Clinicoterapéuticas.

GENERALIDADES DE BENZODIAZEPINAS

Las Benzodiazepinas (BZD) constituyen un numeroso grupo de fármacos derivados del mismo núcleo, en cual y tras una serie de cambios en los distintos radicales, dan lugar a la aparición de los diferentes productos. (42,9,10)

Todos los efectos observados derivan de su acción a nivel de un receptor específico situado en el sistema nervioso central y las BZD están dotadas de propiedades que a todas le son comunes como Anticonvulsivantes, Sedantes, Hipnóticas, Ansiolíticas y tienen cierta capacidad para -- producir relajación muscular, diferenciándose en sus propiedades farmacocinéticas, lo cual precisamente dá lugar a su utilización en diversas situaciones clínicas.

Las BZD también denominados tranquilizantes menores son -- fármacos que empezaron a ser utilizados en anestesia a partir de la década de los 60s a 70s, aunque desde 1957 Leo H Stenbach, en sus investigaciones reconocio al Clorodiazepóxido.

Las BZD revisten un interés especial desde el punto de vista anestésico, sin embargo de la enorme cantidad de productos derivados benzodiazepínicos, solo algunos tienen uti

lidad en la práctica de los que podemos mencionar: Diacepam que es considerado el prototipo y modelo a partir del cual se han modificado y corregido otros productos: Flunitrazepam y el Midazolam.

Las BZD comparten entre sí algunas características como son;

Un sistema de anillos.

La posición 1 y 4 de los 2 nitrógenos

Grupo fenil en posición 5.

Grupo cloro, bromo o nitroso en posición 7 de características electronegativas.

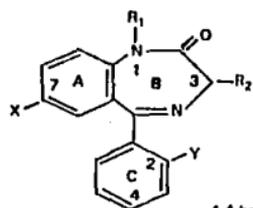
Química de las BZD. Las BZD derivan de una estructura común denominada 5 fenil 1-3- dihidro-2H-1-4-benzodiazepin-2-onas. Entre las BZD con interés en anestesiología podemos diferenciar 3 clases" 1,4, benzodiazepinas o BZD clásicas, oxazino y oxazolobenzodiazepinas y finalmente las triazol e imidazol-benzodiazepinas.

Las 1,4, benzodiazepinas también conocidas como clásicas - (A), fusionado con otro diazepínico (B), con un radical fénil (C) en posición (5). Su absorción por vía oral es buena, lenta e irregular por vía intramuscular, se unen a pro-

teínas plasmáticas entre un 70 y 98%. Las BZD más representativas de este grupo son el Diacepam y el Flunitrazepam. Fig. 1 (9)

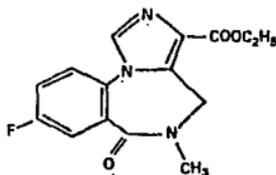
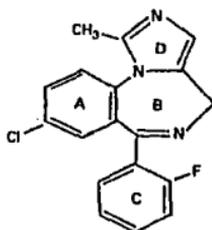
Oxazino y oxazolo-benzodiazepinas, se obtuvieron mediante la fusión de un ciclo suplementario en posición 4,5, del anillo diazepínico de las BDZ clásicas.

Triazol e imidazol-benzodiazepinas. Tienen diferencias -- importantes con respecto a las BZD clásicas. La presencia de un heterociclo suplementario (D) en posición 1,2, del -



	X	Y	R ₁	R ₂
a) Diazepam	Cl	H	CH ₃	H
b) Flunitrazepam	NO ₂	F	CH ₃	H
c) Nitrazepam	NO ₂	H	H	H
d) Clonazepam	NO ₂	Cl	H	H

1,4 benzodiazepinas (clásicas)



Midazolam
(agonista)

(in. Idazolbenzodiazepinas)

Flumazenil
(antagonista)

(fig. 1)

anillo diazepínico, los confiere las características que - diferencia de las BZD clásicas: elevada afinidad a receptores centrales, rápida metabolización y corta vida media.-- Midazolam y Triazolam son las representativas del subgrupo. Fig. 1 (9)

MECANISMO DE ACCION DE LAS BZD.

Después de un poco más de 15 años de investigación sobre el papel del GABA en el mecanismo de acción de las BZD, el conocimiento acerca de los eventos moleculares subyacentes a los efectos terapéuticos de las BZD es tal que actualmente es el mejor conocido de todos los medicamentos psicotrópicos, creando así una base racional para el mejoramiento de sus perfiles terapéuticos (9,42)

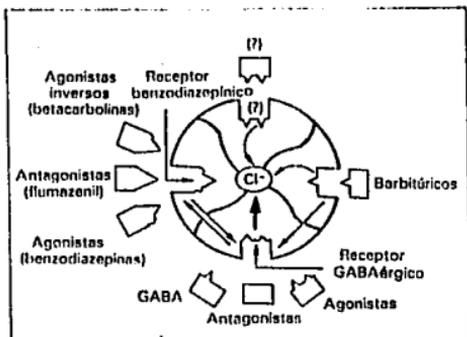
Numerosos trabajos experimentales apoyan la teoría de que las BZD potencian las acciones del neurotransmisor inhibidor GABA en diversas localizaciones del SNC, incluidos - las neuronas de la corteza cerebral, la sustancia negra, el hipocampo, el cerebelo y la médula espinal. En 1977 se descubrieron receptores específicos para la BZD en el SNC de la rata utilizando diazepam tritiado. Posteriormente se describieron en el hombre, observándose que su distribución era similar a la descrita en ratas. Los receptores benzodiazepínicos centrales se localizaron principalmente en el cortex cerebral y cerebelosa, sistema límbico y lámina de la médula. Anteriormente investigaciones recientes permitieron encontrar también receptores periféricos para las - BZD (no neuronales) en casi todos los órganos y tejidos -- (hígado, bazo, riñon, corazón, etc..) (9)(35)

Los receptores benzodiazepínicos centrales y el sistema GABAérgico están estrechamente relacionados: un R-GABA, -

un receptor benzodiazepínico y uno o varios canales para el cloro forman el llamado complejo supramolecular GABA --érgico. El GABA refuerza la afinidad de las BZD por sus receptores. A su vez las BZD, actuando pre y postsinápticamente prolongan y refuerzan la acción del GABA al disminuir su recaptación del espacio sináptico. Fig. 2.(9,42,

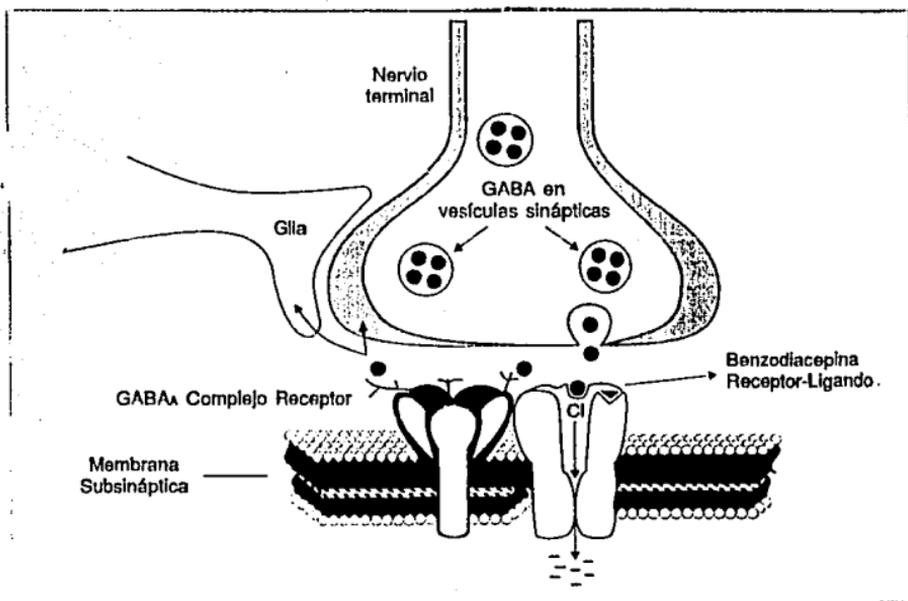
A diferencia de los receptores benzodiazepínicos centrales, los periféricos no están ligados a estructuras nerviosas, no se asocian a R-GABA ni a canales para el cloro y el GABA no modifica su afinidad por las BZD. El papel que desempeñan estos receptores periféricos es desconocido. Algunas BZD son específicas para los receptores periféricos (Ro --5-4864), otras como el Clonazepam y Flumazenil a los centrales, y solo el Flunitrazepam y Diazepam se unen a ambos.

El ácido gamma-aminobutírico (gaba), presente en numerosas terminales sinápticas del SNC, es un neurotransmisor fundamental en el mecanismo de acción de las BZD. Ejerce su efecto inhibitor uniéndose a receptores específicos (R-GABA), presentes en la membrana neuronal. Dichos receptores se encuentran asociados a canales iónicos para el cloro, también llamados ionóforo. La unión del GABA a sus receptores aumenta los períodos de apertura de los ionóforos permitiendo una mayor entrada a cloro al interior neuronal. El consecuente incremento de la electronegatividad intraneuronal, eleva el umbral de excitabilidad, dificultando la despolarización de la neurona GABA érgica. Se postula una estructura tetramérica, integrada por 4 proteínas (2 alfa y 2 beta), que conformarían los receptores centrales para las bzd y los R-GABA, respectivamente aunque no se descarta una pentamérica. Fig. 3 (9,42)



Modelo hipotético del complejo supramoleculor GABAérgico

(fig. 2).



(fig. 3)

Farmacocinética de las Benzodiazepinas.

El inicio de acción de las BZD depende de su velocidad de absorción y difusión al SNC, por su alta lipofilia las BZD, difunden rápidamente al SNC de tal modo que inyectadas por vía intravenosa sus efectos sedante se manifiestan en 1-2 minutos.; administradas por vía oral existen diferencias importantes entre si, pues las formas ionizadas como el Oxacepam, se absorben peor que las no ionizadas como el Diacepam, Midazolam, Triazolam. La administración por vía intramuscular estuvo condicionada, hasta la aparición del Midazolam, por su baja e impredecible absorción, así como por la mala tolerancia local de las BZD clásicas. (9)

Biotransformación.

Las BZD se eliminan del organismo, inactivadas, después de sufrir diferentes pasos metabólicos. La biotransformación de la molécula original con frecuencia dá lugar a -- otra farmacológicamente activa, que incluso puede tener -- mayor potencia y vida media más larga. Los mecanismos de biotransformación de las BZD, se pueden resumir en 2 procesos oxidativos, Hidroxilación y N-desalquilación y la -- glucoronconjugación. Los metabolitos obtenidos de la -- oxidación continúan siendo farmacológicamente activos hasta ser glucoronconjugados, tras lo cual se eliminan inactivados por la orina. (9)

M I D A Z O L A M

El principio activo MIDAZOLAM, pertenece al grupo de las Imidazobenzodiazepinas, fué sintetizada en 1975 por - Wasler.

CARACTERIZTICAS FISICAS Y QUIMICAS .(9,10,43)

La fórmula desarrollada del Midazolam es: 8-cloro-6-(2-- fluorofenil)-1 metil-4H-imidazo(1.5-a)(1.4)benzodiazepina.

Fig.4

Su fórmula condensada: C28 H13 ClFN3.

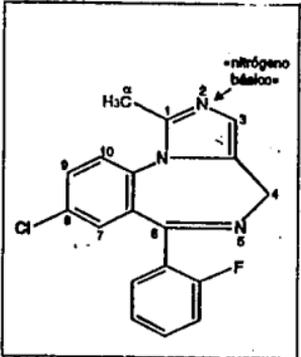
Peso molecular: 325.77

pKa: 6.0

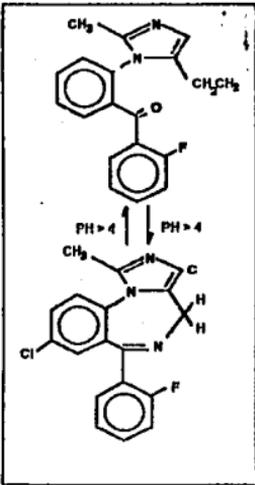
El Midazolam es la última BZD introducida en el mercado y presenta unas propiedades químicas y farmacocinéticas que la diferencian de las otras BZD. Tiene la capacidad de modificar su estructura según el pH y a menos de 4 es hidrosoluble, mientras que con un pH fisiológico se convierte en altamente liposoluble, lo que produce por -- ejemplo, que tras su administración intramuscular presenta una absorción más uniforme y menos errática que el Dia cepam y por otro lado no produce secuelas venosas a diferencia de Diacepam. (29)

Las observaciones anteriormente expuestas pueden explicar por que el Midazolam comienza sus efectos antes y tambien cesan más rápidamente que los del Diacepam, en especial tras su administración intravenosa.

MIDAZOLAM



QUIMICA



FARMACOCINETICA

Si comparamos la farmacocinética de varias BZD se observará que el Midazolam y Triazolam poseen una vida media de eliminación mucho menor que las demás, siendo su liposolubilidad y volumen de distribución similares. En el aclaramiento plasmático, Midazolam y Triazolam duplican al Flunitrazepam y cuadruplican al Oxazepam' 15 a 20 veces superior al Diacepam. En la tasa de extracción hepática, el Midazolam duplica al Flunitrazepam, siendo enormemente mayor que la del resto de las BZD. En general la fracción plasmática libre de las BZD es pequeña, pues van unidas en su mayor parte a las proteínas plasmáticas, principalmente a la albúmina. En el caso del Midazolam la fracción libre es menor que la tasa de extracción plasmática del fármaco. (9,43,33,39)

Las BZD pueden ser clasificadas, según su tasa de eliminación como de efecto largo, medio o corto.

Se consideran BZD de larga vida media n-desmentil-Diacepam, Diacepam-Clonazepam clordiazepóxido, Flunitrazepam y Nitrazepam, acción intermedia Lorazepam, Oxacepam, Temazepam, Bromazepam, Alprazolam y Loprazolam y finalmente sólo Midazolam y Triazolam poseen una vida media corta. (9).

El Midazolam tiene un volumen de distribución (V_d 1/kg) de 1.1 a 1.7, vida media de distribución ($t_{1/2}$ alfa (h)) de 0.4 a 0.8, vida media de distribución beta ($t_{1/2}$ beta (h)) de 1.7 a 2.4, aclaramiento plasmático (Clp ml/kg/min) de 6.4 a 11.1, Extracción hepática (%) 40 a 45, Unión a proteínas plasmáticas (%) 96, Biodisponibilidad (%); Intra muscular 82 a 90, Intravenosa mayor a 90, Oral 50. (9,10)

METABOLISMO.

El Midazolam se metaboliza en el hígado por acción -- del sistema microsomal, hidroxilación y formación subsiguiente de glucorónidos. (9,43).

De la oxidación del Midazolam se obtienen alfa-hidroxi-Midazolam que es el principal metabolito, el 4-hidroxi-Midazolam y el alfa-4 hidroxi-Midazolam aunque los 3 son farmacológicamente activos, su efecto es débil, pues poseen una vida media breve (inferior a una hora) y mucho menor potencia que el Midazolam (alrededor de 10%)

ELIMINACION°

Midazolam se elimina por metabolización, siendo el metabolito alfa-hidroxi-midazolam, el cual es excretado rápidamente por vía renal, conjugado con el ácido glucorónico el cual aparece en la orina 28 hrs. después de su administración en forma de glucorónidos.

FARMACODINAMIA

SISTEMA NERVIOSO CENTRAL°

Se han intentado explicar los efectos de las BZD en general sobre el SNC mediante diversas teorías.

La ansiólisis estaría mediada por los receptores cerebelosos para las BZD o por receptores hipotalámicos para la glicina. La unión de una BZD a un receptor para la glicina potenciaría la acción inhibitoria sobre las neuronas -- próximas.

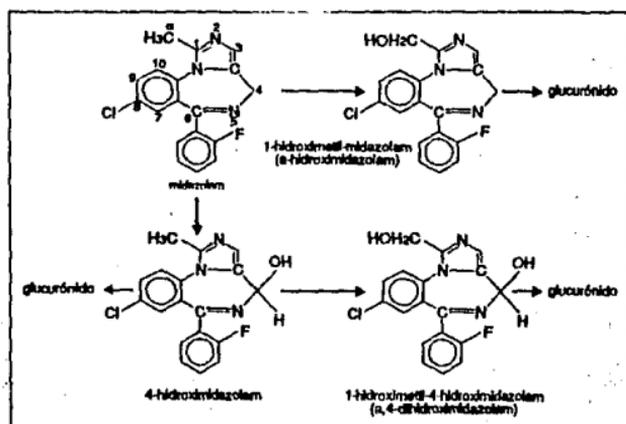


Figura 4. El midazolam y sus metabolitos.

Los efectos sedante, anticonvulsivante y la amnesia - anterógrada podrían estar mediados por la interacción entre los receptores del GABA y de las BZD, presentes en la corteza cerebral y el sistema límbico. El efecto relajante muscular podría estar mediado por los receptores benzodiazepínicos medulares o por la interacción de las BZD con los receptores de la glicina (9)

Se ha observado en base a estudios clínicos en humanos, -- que con menos de 2.5 mg. de Midazolam por vía I.V. no se dan efectos farmacológicos en el SNC; que 10 mg. siempre inducen al sueño con pérdida del reflejo palpebral y producen amnesia. Este efecto se ha observado que dura poco. (43)

En otros estudios se ha determinado mediante electroencefalogramas (EEG) y pruebas psicométricas, utilizando dosis de 0.15 mg de Midazolam y se ha determinado que la profundidad del sueño registrado en el EEG corresponde a un patrón --- hipnótico adecuado para la inducción de la anestesia. La latencia media entre la inyección de la anestesia. La latencia media entre la inyección I.V. y la aparición de las primeras alternaciones EEG era alrededor de 50 segundos, - y el tiempo entre la administración y estado de sueño quirúrgico oscila en 3 minutos. (37)

En el caso de pruebas psicomotoras se obtuvo que 130 minutos después de la inyección I.V. la capacidad de atención - estaba aún alterada en forma leve. A los 240 min. los valores eran iguales a los normales iniciales (15,32).

El EEG revela que la profundidad del sueño depende de la - dosis administrada, a dosis de 150 mcgs por Kg. de peso se

obtiene amnesia de 40 min. en promedio. (30).

Se ha obtenido que a nivel cerebral se altera el metabolismo y el flujo sanguíneo cerebral (FSC). Una dosis de 150 mcg/Kg de peso de Midazolam disminuye el FSC un 30 a -35% y protege al SNC de la hipoxia, aunque en menor grado que el Tiopental.

No evita el aumento en la presión intracraneana por efecto de medicamentos (Ketamina) o por maniobras como la Intubación orotraqueal o laringoscopia.

SISTEMA RESPIRATORIO

La depresión respiratoria ocasionada por la administración de las BZD se considera como moderada. Sin embargo es to depende de la vía de administración, sobre todo o principalmente con la IV la dosis administrada, velocidad de administración y edad y condiciones del paciente.

Se han realizado estudios y se ha obtenido que por vía IV todas las BZD pueden ocasionar apnea y su frecuencia y duración es dosis dependiente.

En el caso del Midazolam la apnea es de mayor duración con dosis superiores a 0.15 mg/kg de peso inyectada en menos de 60 segundos.

Los efectos respiratorios de 0.15 mg/kg de Dlacepam, -0.1 mg/kg de Flunitrazepam o 0.1 mg/kg de midazolam son --similares, es decir disminución de Volumen minuto en un 20 a 30% (10,21)

La depresión respiratoria tiene efectos muy marcados-

en las cifras de PaO₂, PaCO₂ y FeCO₂. La hipoventilación alveolar y el aumento de la ventilación del espacio muerto fisiológico producen un incremento de la PaCO₂ en 0.1 mg/kg. de Diacepam o 0.15 mg/kg de Midazolam aumentan la FeCO₂ en 3 a 6 mg/kg. Las cifras de PaCO₂ se mantienen elevadas hasta pasados 45 a 90 minutos de la administración. Durante los primeros 5 minutos también disminuye la PO₂ recuperándose hasta después de 30 a 60 minutos. Cuando las dosis administradas son bajas no se altera el equilibrio ácido-base el pH parece normal compensado por las reservas también del organismo (31,17,26)

Las BZD disminuyen la respuesta ventilatoria al CO₂, aún condosis no muy altas (10-20 mg de Diacepam 10 a 15 mg de Midazolam) se observa una disminución de la sensibilidad del centro respiratorio al CO₂ hasta en un 30 o 40%. Por lo tanto la administración IV de las BZD debe ser cuidadosa. La administración conjunta de fármacos depresores del SNC (opiáceos, Neurolépticos, etc.) pueden potencializar el efecto, por lo que se recomienda ajustar dosis.

SISTEMA CARDIOVASCULAR.

La inyección IV de las BZD ocasiona descenso del 5 - a 25% en la presión arterial sistémica. Esta hipotensión esta dada por:

- A) disminución de las resistencias vasculares sistémicas (RVS);
- B) disminución del gasto cardíaco (GC) y
- C) por disminución de la precarga por efecto vasodilatador directo y por disminución del tono adrenérgico (9,10,43)

Mientras que el Diacepam y Flunitrazepam afectan en mayor medida a las RVS (vasodilatación por efecto vasomotor-directo y por disminución del tono adrenérgico), Midazolam deprime en mayor medida el GC y tiene menor efecto sobre las RVS. Aunque en diferente grado las 3 disminuyen el GC y el consumo de oxígeno sin afectar a la diferencia arteriovenosa de oxígeno; En todos los casos la disminución del GC se acompaña de un descenso en el consumo de oxígeno por el miocardio. (21)

Si se comparan 3 BZD utilizadas en anestesiología: Diacepam Flunitrazepam y Midazolam en pacientes con enfermedad isquémica coronaria, el balance parece favorecer al Midazolam por su menor efecto vasodilatador directo no afectaría a la autorregulación de el flujo sanguíneo coronario, que se adaptaría a la disminución del consumo de oxígeno. (8)

Diacepam, Flunitrazepam y Midazolam son fármacos seguros para ser utilizados en la inducción anestésica de pacientes de riesgo, se consideran dosis equipotentes 0.2 a 0.3 mg/kg de diacepam, 0.02 a 0.03 mg/kg. de Flunitrazepam y - 0.2 a 0.3 mg/kg de Midazolam.

Los efectos del Midazolam en otros aparatos y sistemas no es de importancia, inclusive se describe que su uso en cirugía de oftalmología es buena, en sedación de pacientes odontológicos, etc.. (4, 20, 40)

INTERACCIONES FARMACOLOGICAS.

Por sus características Farmacocinéticas el Midazolam al igual que otros fármacos de uso en anestesiología, interacciona con algunos medicamentos de uso cotidiano.

Los inhibidores enzimáticos como la Cimetidina, Disulfiram, anticonceptivos, alcohol pueden reducir la actividad del citocromo P-450, por lo que prolongan el efecto y se potencializa, aumentando el riesgo de depresión respiratoria. (38)

Se recomienda precaución en el uso concomitante en pacientes con tratamiento con Eritromicina, dado que se ha reportado inconciencia en este tipo de pacientes, ocasionado por la alteración en la misma ruta de metabolismo del midazolam y Eritromicina. (18,19)

Se ha descrito que el Diclofenac reduce la dosis sedante e Hipnótica del Midazolam, esto probablemente a un mecanismo de competición en la fijación a proteínas plasmáticas, lo que resulta en un mayor número de Midazolam libre. (7). Lo mismo sucede con los Fármacos con alta unión a proteínas, la fracción libre de Midazolam aumenta.

Se observa también que los Halogenados tienden a reducir su Concentración Alveolar Mínima (MAC).

También potencializa el efecto farmacológico de los depresores del SNC como Neurolépticos, Antidepresivos, etc..

CONTRAINDICACIONES.

Su uso se contraindica en caso de Hipersensibilidad reconocida al Midazolam o a BZD, así mismo en caso de Glaucoma y Miastenia Gravis.

PRECAUCIONES.

La Insuficiencia renal puede influir en la Farmacocinética del Midazolam, se ha determinado que puede modificar la unión a proteínas y en algunos sujetos se ha llegado a encontrar fracción libre de Midazolam mayor que en sujetos sanos.

Los pacientes con insuficiencia renal son más sensibles al efecto farmacológico del Midazolam, sus efectos se presentan antes y con menores dosis, así como prolongación del efecto, por lo que se deben ajustar dosis.

En el paciente Obeso hay una mayor distribución del Midazolam al tejido celular subcutáneo, lo que condiciona la tendencia a la acumulación del fármaco en estos pacientes.

La enfermedad hepática altera el metabolismo de varios fármacos entre ellos el Midazolam, se ha demostrado que el paciente con daño hepático crónico o agudo el aclaramiento disminuye y se prolonga la vida media de eliminación. Por lo tanto, es necesario valorar adecuadamente las dosis iniciales y subsecuentes.

Aún en pacientes jóvenes las características farmacocinéticas pueden variar, se menciona que esta variación puede localizarse en el Citocromo P-450.

Se ha observado que el Midazolam tiene modificaciones en el aclaramiento plasmático, el cual es mayor en el sujeto en decúbito supino que en posición erecta, esto probablemente debido a mayor flujo sanguíneo hepático en posición supina. (14)

En algunos sujetos sanos se ha estudiado el metabolismo del Midazolam y se ha encontrado que en un 68 de sujetos la vida media fué de 8 a 10 hrs. Después de la administración de una dosis única de Midazolam, se encontraron niveles bajos del fármaco al cabo de 8 hrs. cuando en circunstancias normales en este tiempo el fármaco debería estar completamente eliminado.

Los Doctores Matson y Thurlow reportaron que la disminución en las cifras tensionales puede causar secuelas neurológicas, sin embargo se comenta que esto puede estar condicionado por alteración previa en el paciente, sobre todo alteraciones de tipo Esclerótico. (11,13,44).

Otras consideraciones que se han realizado con respecto al Midazolam fue el hecho de que puede ocasionar un Síndrome de Ansiedad y agitación, así como reacciones paradojicas como la Hostilidad y Alucinaciones (12,22,28).

Se han descrito también problemas de Broncoconstricción y Angioedema consecutivo a la administración de Midazolam por vía I.V. durante una Gastroscopía. (23)

En pacientes con enfermedades crónicas degenerativas, el uso de la vía I.M. puede ocasionar problemas de depresión cardiorespiratoria y muerte, debido a su alta disponibilidad por esta vía. (34).

A T R O P I N A

Con la finalidad de inhibir secreciones y reducir la actividad vagal, continúan siendo utilizados los bloqueadores muscarínicos, representados por los derivados de la belladona.

Los derivados de la belladona son representados por la Atropina y la Escopolamina, alcaloides naturales existentes en las plantas de la familia de las Solanáceas. Las propiedades farmacológicas de esta droga se ejercen principalmente sobre el sistema cardiovascular (SCV), las glándulas de secreción externa, la musculatura lisa y el sistema nervioso central (SNC).

En relación al SNV el efecto más importante es la taquicardia, la cual no es dependiente de la vía de administración. Presentación de arritmias en sujetos jóvenes en el 20%.

Sobre las glándulas de secreción externa, inhiben su función, la dosis de 0.5 a 0.6 mg, reducen la secreción --salival en un 40%.

Los derivados de la belladona reducen el tono de la musculatura lisa gastrointestinal, así mismo reduce el tono de la musculatura esfinteriana y del cardias esofágico. Relaja el tono de la musculatura lisa bronquial y bronquioalveolar.

Las dosis de la atropina son variables, pero en general se acepta que es de 10 a 20 mcg por kg. de peso

En el presente estudio se administró el Midazolam acompañado de Atropina, en una dosis única de 0.5 mg, dosis estándar en todos los pacientes

PROBLEMA, HIPOTESIS, OBJETIVO Y JUSTIFICACION

La exploración endoscópica es una situación desagradable para el paciente, por lo que es necesario proporcionar un adecuado estado de sedación ansiolisis y amnesia durante el procedimiento, esto sin deprimir la capacidad de cooperación del paciente. Una forma adecuada de solucionar -- este problema es mediante la utilización de fármacos como las Benzodiazepinas (BZD).

Considerando la Hipótesis de que las BZD proporcionan sedación, ansiolisis, amnesia, relajación muscular y capacidad anticonvulsivas, su uso en procedimientos endoscópicos es -- adecuado.

El Midazolam es una BZD por lo tanto nos proporcionará las condiciones adecuadas para realizar estudios endoscópicos.

Los antecedentes del uso de las BZD, y en especial -- del Midazolam, están bien documentados en la literatura -- mundial, en diferentes lenguas, y desde varios puntos de -- vista.

Los objetivos principales del uso de Midazolam en este estudio son: Proporcionar al paciente sometido a procedimiento endoscópico un estado de sedación favorable mediante el uso de Midazolam. Disminuir al mínimo los efectos -- colaterales de fármacos que ofrecen sedación, pero con prolongación mayor del efecto, eliminación lenta y mayor número de metabolitos circulantes. Y por último evaluar el uso de Midazolam en el paciente considerado como ambulatorio o de cirugía de corta estancia.

La justificación del presente estudio se basa en que al utilizar fármacos como el Midazolam, que proporciona -- un rápido efecto farmacológico, sedación adecuada, rápida recuperación y sin metabolitos activos, durante el procedimiento endoscópico, permitirá al paciente una rápida integración a sus actividades cotidianas, lo que repercute - en sus condiciones psíquicas y más aún en su medio familiar de manera más sana, evitando también los costos que significan la hospitalización del paciente como son, estancia - día-cama , material, equipo, personal, alimentación etc. - trayendo con esto un beneficio económico a las Instituciones. (36,24,25,27,)

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

El presente estudio se llevó a cabo en el Hospital General Dr. Fernando Quiróz Gutiérrez del ISSSTE, en un período comprendido de marzo de 1992 a septiembre de 1993, contando con el apoyo del Servicio de Endoscopia del Hospital.

La población en la que se llevó a cabo el estudio fueron pacientes sometidos a estudio Endoscópico, a los cuales se les valoró con riesgo quirúrgico anestésico A S A I y II, el total de pacientes fue de 50, en un solo grupo.

De los 50 pacientes estudiados, 32 correspondían al sexo femenino, es decir el 64%, 18 correspondían al sexo masculino es decir 36%. gráfica 1, tabla 1

Las edades comprendieron de 20 a 68 años, con promedio de 34, peso de 50 a 90 kg. con un promedio de 65-68 kg. Tabla 2,3 y 4 Gráfica 2,3,

La dosis establecida fue de 50 mcg/kg. de peso, y en caso de dosis adicionales, correspondería la mitad de la inicial.

A los 50 pacientes se les explicó el procedimiento, dando su autorización en forma verbal. Se les explicó también que el complemento del estudio consiste en la aplicación de Lidocaína en Spray directo en la cavidad oral, y finalmente la realización y recomendaciones de los Endoscopistas.

Se excluyeron del estudio a las personas que tenían el antecedente de ingesta de BZD crónica o medicamentos --

depresores del SNC, así como tratamiento menor a una semana con BZD, Antecedente de alergia o hipersensibilidad al Midazolam, Insuficiencia renal crónica, o Hepatopatía severa, Embarazo, Miastenia Gravis, o problema de Glaucoma.

El desarrollo del estudio se llevó a cabo de la siguiente manera: A la llegada del paciente a la sala de Endoscopia se le pedían sus datos generales de identificación, Nombre-Sexo, Edad, No. de expediente y peso. Todos los datos se anotaron en la hoja correspondiente, así como el resto de resultados del estudio.

Se le interrogó en forma general, los antecedentes de Alergias, transfusiones, enfermedades crónico-degenerativas, eventos anestésicos previos y complicaciones, ingesta de medicamentos, etc.. toma de signos vitales basales; tensión arterial (TA), frecuencia cardíaca (FC) y Frecuencia respiratoria (FR).

En mesa quirúrgica se colocó al paciente en decúbito dorsal, y se procedió a la administración del Midazolam en una vena del antebrazo o mano derecha, o en su defecto en la mano izquierda, la dosis administrada se calculó de acuerdo a peso y antecedentes del paciente. Se tomó hora de administración de dosis e inicio de efectos farmacológicos, se ordena al paciente colocarse en decúbito lateral izquierdo, el médico endoscopista procede a aplicar Lidocaina Spray en orofaringe.

Se toman signos vitales cada 5 minutos a partir de la basal, se avisa al endoscopista el inicio de la endoscopia, se valora en conjunto el dolor al paso del medicamento, somnolencia y sedación, así como el grado de colaboración y ejecución de órdenes del paciente, también la facilidad-

o dificultad para el paso del Endoscopio.

Al final del estudio se valoró al paciente acerca de sus condiciones, para determinar su alta o no a su domicilio.

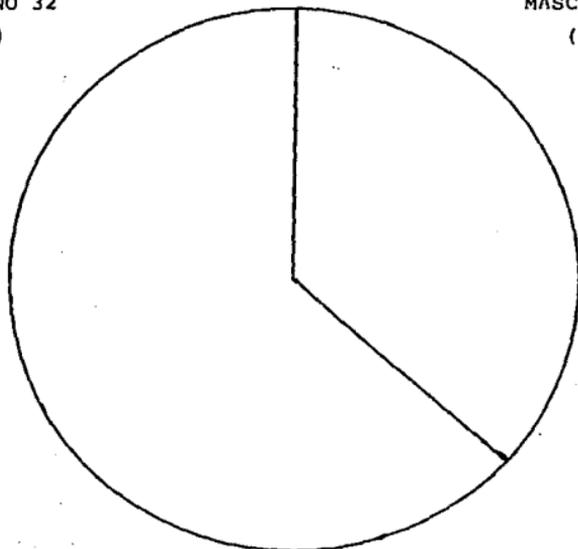
El interrogatorio nos permitió valorar la amnesia del paciente en base a los recuerdos previos y durante el estudio asignando 2 parámetros SI ó NO se toman signos vitales finales y se termina el estudio.

MIDAZOLAM EN PROCEDIMIENTOS ENDOSCOPICOS
DISTRIBUCION POR SEXO

GRAFICA 1

FEMENINO 32
(648)

MASCULINO 18
(368)

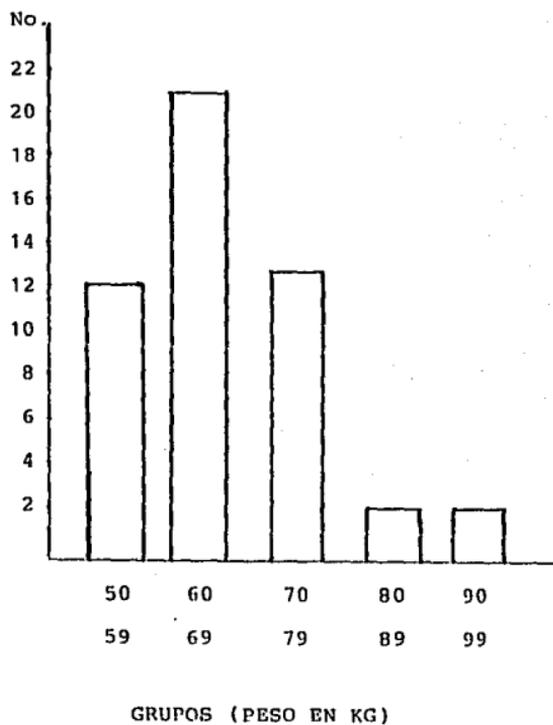


Fuente: Hoja de recolección de datos.

MIDAZOLAM EN PROCEDIMIENTOS ENDOSCOPICOS

PACIENTES DE ACUERDO A GRUPO DE PESO

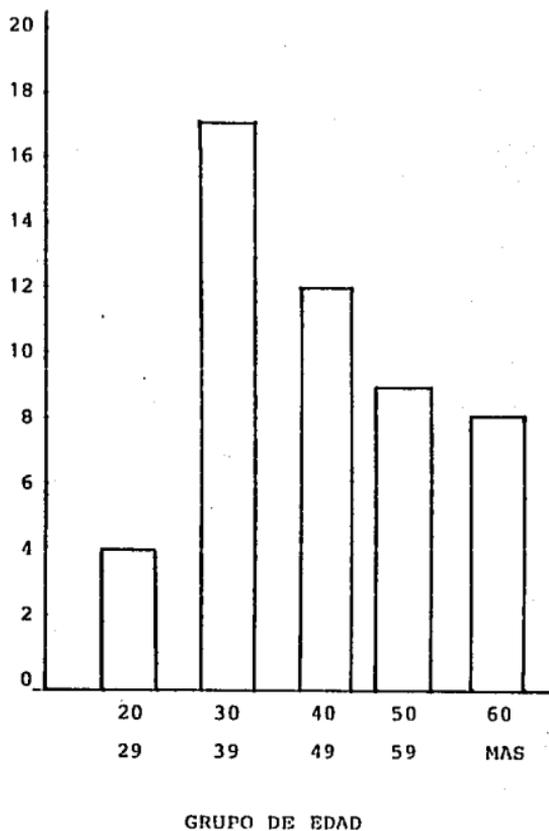
GRAFICA No. 3



MIDAZOLAM EN PROCEDIMIENTOS ENDOSCOPICOS

PACIENTES DE ACUERDO A GRUPOS DE EDAD

GRAFICA 2



MIDAZOLAM EN PROCEDIMIENTOS ENDOSCOPICOS

TABLA 1

PORCENTAJE DE ACUERDO A SEXO		
SEXO	NUMERO	PORCENTAJE %
FEMENINO	32	64
MASCULINO	18	36
TOTAL:	50	100
FUENTE; Hoja de recolección de datos		

MIDAZOLAM EN PROCEDIMIENTOS ENDOSCOPICOS

TABLA 2

DISTRIBUCION POR GRUPO DE EDAD		
GRUPO	NUMERO	%
20-24	3	6
25-29	1	2
30-34	6	12
35-39	11	22
40-44	7	14
45-49	5	10
50-54	6	12
55-59	3	6
60 ó más	8	16
TOTAL;	50	100 %

MIDAZOLAM EN PROCEDIMIENTOS ENDOSCOPICOS

TABLA 3

EFECTOS FARMACOLOGICOS MIDAZOLAM I.V.	
RANGO DE EDAD Y PROMEDIO	
LIMITE	RANGO
MAYOR	68 ANOS
MENOR	20 ANOS
PROMEDIO	44.3 ANOS

Fuente; Hoja de recolección de datos

TABLA 4

EFECTOS FARMACOLOGICOS MIDAZOLAM I.V.	
RANGOS DE PESO Y PROMEDIO	
LIMITE	RANGO
MAYOR	90 KG.
MENOR	50 KG
PROMEDIO	65.5 KG.

Fuente; Hoja de recolección de datos.

R E S U L T A D O S

En nuestra población estudiada se obtuvieron resultados satisfactorios en términos generales.

INICIO DE EFECTOS FARMACOLOGICOS:

Se obtuvo que el inicio correspondió a un rango de 45 a 180 segundos para un promedio de 91.9 segundos. Tabla (5) Dolor a la Administración. En este aspecto fué concluyente que el dolor es un factor poco importante en el caso del - Midazolam, así como lo refiere la bibliografía al respecto Se obtuvo un número de 4 pacientes que refirieron dolor, - aunque no fue clara la manifestación del mismo; y 46 pa--- cientes no refirieron dolor, correspondiendo a un 8 y 92% respectivamente. Tabla (6)

Vértigo:

12 pacientes manifestaron vértigo o mareo posterior o durante la administración de Midazolam (24%) y 38 pacien-- tes no manifestaron molestia alguna (76%). Tabla (7)

Somnolencia.

La mayoría de los pacientes presentaron este dato, so lo 2 no la presentaron correspondiendo a un 4% el 96% de - pacientes presentaron somnolencia o sea 46. Tabla (8).

Sedación;

Se presentó el caso de 2 pacientes (4%) que no pre-- sentaron datos de sedación, lo que representa un bajo por-- centaje, 96% o sea 48 pacientes manifestaron datos de seda

ción es decir somnolencia, desorientación, indiferencia al medio, diferentes grados de respuesta al medio. Tabla (9)

Grado de cooperación;

Este dato se obtuvo de acuerdo a la observación del - adecuado paso del endoscopio, la dificultad se designo como la NO cooperación y la facilidad como SI cooperación. 5 pacientes no cooperaron (10%) y 45 pacientes (90%) si cooperaron. Tabla (10).

Duración del estudio.

Este es un parámetro que se determinó en base a la -- hora de administración (inicio) y el final en el momento - en que el endoscopista extraía el endoscopio. Se obtuvo un rango de 10 a 45 minutos, con un promedio de 19.9 min. Tabla (11)

Amnesia:

El grado de amnesia es un parámetro relativo en este tipo de pacientes dado que son ambulatorios y algunos son de única vez, por lo que si el paciente refería recuerdos molestos durante el estudio o si resultó menos molesto que en anteriores se consideró como dato de Amnesia. Se tomó como NO cuando el paciente refería el estudio con incomodidades. Cabe agregar que en algunos pacientes hubo amnesia-completa, y en algunos otros era incompleta. 9 pacientes - (18%) no presentaron amnesia y 41 si presentaron amnesia-- (82%). Lo que corresponde a datos documentados en la bibliografía correspondiente. Tabla (12).

Recuperación;

Los resultados obtenidos se determinaron en base a las características observadas en el paciente; respuesta a órdenes verbales, coordinación de movimientos, Articulación de palabras, respuestas coherentes o no, características de la marcha, orientación, etc..lo que también sirvió de parámetro para otros resultados obtenidos en este estudio.

La recuperación fue mala en 3 pacientes (6%) y buena en 47 de ellos (94%) Tabla 13

Otro dato interesante es que solo se administró una dosis-subsecuente a un paciente (2%), correspondiendo un 99% de dosis únicas (49 pacientes) Tabla 14

Las dosis administradas tuvieron un rango de 2 a 4.5 mg. lo que corresponde a una dosis promedio de 63.84 mcg/kg y a un promedio de 3.1 mg. Tabla (15)

MIDAZOLAM EN PROCEDIMIENTOS ENDOSCOPICOS

TABLA 5

EFECTOS FARMACOLOGICOS MIDAZOLAM I.V.	
INICIO DE ACCION	
LIMITE	RANGO
MAYOR	180 segundos
MENOR	45 segundos
PROMEDIO:	91.9 segundos

Fuente;Hoja de recoleccion de datos.

TABLA 6

EFECTOS FARMACOLOGICOS MIDAZOLAM I.V.		
DOLOR	NUMERO	%
SI	4	8
NO	46	92
TOTAL	50	100

Fuente;Hoja de recolección de datos.

MIDAZOLAM EN PROCEDIMIENTOS ENDOSCOPICOS

TABLA 7

EFECTOS FARMACOLOGICOS MIDAZOLAM I.V.		
VERTIGO	NUMERO	%
SI	12	24
NO	38	76
TOTAL;	50	100

Fuente;Hoja de recolección de datos

TABLA 8

EFECTOS FARMACOLOGICOS MIDAZOLAM I.V.		
SOMNOLENCIA	NUMERO	%
SI	48	96
NO	2	4
TOTAL;	50	100

TABLA 9

EFECTOS FARMACOLOGICOS MIDAZOLAM I.V.		
SEDACION	NUMERO	%
SI	48	96
NO	2	4
TOTAL:	50	100

Fuente;Hoja de recolección de datos.

MIDAZOLAM EN PROCEDIMIENTOS ENDOSCOPICOS

TABLA 10

EFECTOS FARMACOLOGICOS MIDAZOLAM I.V.		
COOPERACION	NUMERO	%
SI	45	90
NO	5	10
TOTAL:	50	100

Fuente; Hoja de recolección de datos.

TABLA 11

EFECTOS FARMACOLOGICOS MIDAZOLAM I.V.	
DURACION EN EL ESTUDIO ENDOSCOPICO	
LIMITE	RANGO
MAYOR	45 minutos
MENOR	10 minutos
PROMEDIO	19.9 minutos

Fuente; Hoja de recolección de datos

TABLA 12

EFECTOS FARMACOLOGICOS MIDAZOLAM I.V.		
AMNESIA	NUMERO	%
SI	41	82
NO	9	18
TOTAL;	50	100

Fuente; Hoja de recolección de datos

MIDAZOLAM EN PROCEDIMIENTOS ENDOSCOPICOS

TABLA 13

EFECTOS FARMACOLOGICOS MIDAZOLAM I.V.		
RECUPERACION	NUMERO	%
BUENA	47	94
MALA	3	6
TOTAL;	50	100

Fuente; Hoja de recolección de datos

TABLA 14

EFECTOS FARMACOLOGICOS MIDAZOLAM I.V.		
DOSIS SUBSECUENTES	NUMERO	%
SI	1	2
NO	49	98
TOTAL	50	100

Fuente; Hoja de recolección de datos

TABLA 15

EFECTOS FARMACOLOGICOS MIDAZOLAM I.V.	
DOSIS DE MIDAZOLAM	
LIMITE	RANGO
MAYOR	4.5 miligramos
MENOR	2 miligramos
PROMEDIO	3.1 miligramos
PROMEDIO	63.84 Mcgrs/kg.

Fuente; Hoja de recolección de datos

ANALISIS Y CONCLUSIONES

La utilidad del Midazolam en los pacientes sometidos a procedimientos endoscópicos es de mucha utilidad, considerando este tipo de estudio suele ser desagradable y --- traumático en algunos casos. En el presente estudio se demuestra que el Midazolam es una BZD que proporciona un amplio rango de protección hacia el paciente y que debe ser incluido en el arsenal disponible para la realización de procedimientos endoscópicos.

Dado que la vía IV es la que nos permite la mayor y mejor utilidad del Midazolam, es la que se prefiere en este tipo de procedimientos, aunque cabe mencionar que la vía IM al cabo de 10 minutos hay absorción importante del medicamento y a los 20 minutos las 3 cuartas partes del Midazolam se han absorbido, y las concentraciones plasmáticas máximas se han alcanzado alrededor de los 20 min, según reportes de estudios farmacocinéticos.

Sin embargo las características del Midazolam nos -- permiten su uso por otras vías, igualmente de efectivas -- como son la sublingual y la intranasal con resultados al tamente satisfactorios sobre todo en niños.

En el presente estudio se observó que el inicio de los efectos farmacológicos del Midazolam correspondía a un promedio de 91.9 segundos, parámetro aceptable con la literatura correspondiente que indica un inicio de 2 min. en promedio, esto nos permite liberar al paciente de la ansiedad propia del estudio proyectado.

Comparado con el dolor causado por el Diacepam, el-

Midazolam no lo presenta como tal, la mayoría de los pacientes que refirieron este dato, lo manifestaron como ligera molestia, considerando que el Midazolam administrado por vía IV no provoca alteraciones en el endotelio vascular.

Los datos del vértigo y somnolencia valorados en el estudio pueden considerarse como relativos, dado que los pacientes referían vértigo cuando permanecían con los ojos abiertos y que al cerrarlos desaparecía dicha molestia,-- en el caso de la somnolencia indica un parámetro de sedación e inicio de efectos del Midazolam.

El parámetro de importancia en este estudio, es decir la sedación establece que el Midazolam en un alto porcentaje de pacientes ofrece un adecuado estado sedativo, suficiente para la realización de la endoscopia, correspondiente a datos farmacodinámicos reportados en la literatura.-- De la mano a este parámetro cabe mencionar que el estado de sedación correspondió a un adecuado paso del endoscopio hacia el esófago, momento importante que en los pacientes provoca reflejo nauseoso y cambios hemodinámicos, es decir el paciente coopera con el endoscopista.

Según datos comunicados por los Médicos del Servicio de Endoscopia, la duración de los procedimientos oscila en los 20 minutos, lo cual queda comprobado en el estudio, donde el promedio de duración fué de 19.9 minutos.

Los reportes clínicos y de literatura referentes a la amnesia en el paciente con el uso del Midazolam, refiere de un 64 a 74% amnesia en pacientes utilizando dosis de 70 mcg/kg y 90% utilizando 100 mcg/kg de Midazolam respectivamente.

En este estudio la amnesia se presentó en un 82%, con dosis promedio de 63.84 mcg/kg es decir cercana tanto en dosis como en porcentaje reportados.

Las características en la duración del estudio, permiten la utilización de dosis únicas en el paciente, lo que permite una mejor recuperación del paciente, la cual en nuestro estudio en el 94% de los pacientes la recuperación fue buena y solo uno de ellos requirió dosis adicionales.

Otros parámetros valorados en el paciente y que tienen mucha importancia son los signos vitales (SV)

Las modificaciones en los SV pueden relacionarse en el caso de la taquicardia al uso de la Atropina, la cual como sabemos tienen este efecto a nivel cardíaco, el grado de sedación también permite la reducción en las cifras de TA, es decir la tranquilidad del paciente, así como las alteraciones que puede ocasionar el Midazolam a nivel de resistencias vasculares sistémicas. Las variaciones en cuanto a la respiración suelen observarse por los efectos del Midazolam a nivel respiratorio y el aumento en la frecuencia respiratoria puede deberse a la presencia del endoscopio y en la modificación de las alteraciones fisiológicas causadas por la presencia del mismo endoscopio en orofaringe, es decir modifica el paso de aire, la indicación del endoscopista es -- "no trague saliva y respire por la boca"

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

1. La administración IV de Midazolam en el paciente sometido a endoscopia proporciona adecuado estado de sedación.
2. La dosis de 50 mcg/kg de Midazolam en el paciente promedio mexicano es suficiente para la realización de -- procedimientos cortos como la endoscopia.
3. El grado de cooperación del paciente sedado con Midazolam es bueno para la realización de endoscopias.
4. La amnesia obtenida en los paciente es adecuada y buena.
5. No hubo casos de Depresión ni respiratoria en el estudio
6. La administración de Midazolam por vía IV produce menor número de casos de irritación o dolor.
7. A dosis bajas la recuperación del paciente es Buena y se autoriza su alta a su domicilio.
8. El inicio de acción del Midazolam es rápido.
9. Dosis únicas son adecuadas para procedimientos menores a 30 minutos.
10. Los cambios hemodinámicos son de poca importancia con el uso de Midazolam a dosis bajas.

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

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

1. Miller R.D. ANESTESIA. Ediciones Doyma; Barcelona España, 1988 Vol. II pag.753-758, Vol. III pag.1755-1778.
2. Aldrete , J.A.Texto de Anestesiología Teórico-Práctica Ed. Salvat, México D.F. 1991.Vol. II Pag.1203-1218.
3. Goodman y Gilman. Las bases farmacológicas de la terapéutica. Ed.Panamericana. 8a. Ed.México.D.F. pag.346; 356.
4. Muñoz-Cuevas y cols.Medicación preanestésica en cirugía oftalmológica. Uso de Clonidina y Midazolam. Revista Mexicana de Anestesiología. 1992; 15 (3); 131-134
5. P de Santos y cols. Comparación de la Premedicación con Midazolam por vía Intramuscular o Intranasal en niños. Revista Española de Anestesiología y Reanimación. 1991; 38 (1): 12-15.
6. Castillo J. y cols. Dosis hipnótica de Midazolam administrado en perfusión continua. Análisis de los factores predictivos. Revista Española de Anestesiología y Reanimación. 1991; 38 (1); 8-11.
7. Carrero, E. y cols. El Diclofenac reduce las dosis sedante o Hipnótica de Midazolam (Carta)Revista Española de Anestesiología y Reanimación. 1991; 38 (2): 127.
8. López Soriano F. y cols. Respuesta cardiovascular a la intubación orotraqueal utilizando Midazolam o Etomidato en la inducción anestésica. Revista Española de Anestesiología y Reanimación. 1991; 38 (3): 170-172
9. García Pedrajas F. y P. Monedero. Las Benzodiazepinas en Anestesiología. Mecanismo de acción y Farmacología (I). Revista Española de Anestesiología y Reanimación 1992. 39 (1);52-58.
10. García Pedrajas F. y P. Monedero. Las Benzodiazepinas en Anestesiología. Aplicaciones clínicas (II). Revista Española de Anestesiología. 1992. 39 (2); 126-131
11. Ortiz J.C. y cols.Depresión Neurológica Profunda y Prolongada tras perfusión intravenosa de Midazolam. Revista Española de Anestesiología y Reanimación. 1992; 39 (5); 324. (Carta).

12. Martínez-Tellería A. y cols. Reacción Paradógica al - Midazolam tras su uso como Sedante en anestesia regional. Revista Española de Anestesiología y Reanimación. 1992; 39 (6); 379-380.
13. Navas E. y cols. Estudio de las repercusiones Electroencefalográficas de dosis subhipnóticas de Midazolam en pacientes sanos y con patología cerebral. Revista Española de Anestesiología y Reanimación. 1993; 40 -- (2); 81-85
14. Tamayo E. y cols. Evaluación Cardiorespiratoria del - Midazolam y Tiopental durante su empleo en la aortografía translumbar y en pacientes en decúbito prono y ASA IV. Revista Española de Anestesiología y Reanimación. 1993; 40. (3); 119-124.
15. Galletly D. y cols. Comparison of the recovery characteristics of Diazepam and Midazolam. Br. J. Anaesth. 1988; 60:520-4
16. Dahan A. and Ward D.S. Effect of i.v. Midazolam on the Ventilatory response to sustained Hypoxia in man. Br. J. Anaesth 1991; 66: 454-457.
17. Hiller A. y cols. Unconsciousness associated with Midazolam and Erythromycin. Br. J. Anaesth. 1990; 65:-- 826-828
18. Wood M. Midazolam and Erythromycin. Br. J. Anaesth. letter. 1991; 67 (1): 131.
19. Parbrook G.D. y cols Comparison of i.v. Sedation With Midazolam and Inhalation sedation with Isoflurante in Dental out patients.Br. Anaesth. 1989; 63: 81-86.
20. Murray A.W. y cols.Examination of cardiorespiratory -- changes during upper gastrointestinal endoscopy. Anaesthesia 1991; 46: 181-184.
21. Mets B. y cols. Midazolam-induced benzodiazepine --- withdrawal Syndrome. Anaesthesia. 1991; 46: 28-29.
22. YakelD.L. y cols. Midazolam-induced angioedema and -- broncho-constriction. Critical Care Medicine 1992;20 (2):307-308
23. Sanders L.D. y cols. Comparison of Diazepam with Midazolam as i.v. sedation for outpatient gastroscopy Br. J. Anaesth 1989; 63: 726-731.

24. Patterson K.W. y cols. Propofol sedation for outpatient upper Gastrointestinal Endoscopy: Comparison with Midazolam. Br. J. Anaesth. 1991; 67: 108-111.
25. Trouillet J.L. y cols. Fiberoptic Bronchoscopy in Ventilated Patients. Evaluation of Cardiopulmonary Risk - under Midazolam Sedation. CHEST: 97 (4): 927-933 1990
26. Brouillet D.E. y cols. Midazolam versus Diazepam for-Combined Esophogastroduodenoscopy and Colonoscopy. -- Disgetive Diseases and Scienses. 1989; 34 (8): 1265-1271.
27. Burnakis T.G. and Berman D.E. Hostility and Kallucinations as a Consequence of Midazolam Aministration. DICP The Annals of Pharmacotherapy. 1989; 23:671-72
28. Wong L. Midazolam Routes of Administation. DICP.The - Annals of Pharmacotherapy. 1991; 25: 476-77
29. Mc. Kay A.C. y cols. Effect of Flumazenil on Midazolam-Induced Amnesia. Br. J. Anaesth. 1990;65:190-196
30. Christian M. y cols. Slow Injection DoesNot Prevent - Midazolam-Induced Ventilatory Depression.Anesth Analg 1992;74:260-4
31. Nuotto E.J. y cols. Sedation and Recovery of Psychomotor Function After Intravenous Administration of Various Doses of Midazolam and Diazepam.Anesth Analg. 1992;74: 265-71.
32. Jones R.D. y cols. Pharmacokinetics of Flumazenil and Midazolam.Br. J.Anaesth. 1993; 70: 286-292
33. Taylor J.W. and Simon K.B. Possible Intramuscular Midazolam associated Cardiorespiratoy Arrest and Death. DICP, The Annals of Pharmacotherapy. 1990'24:695-697.
34. Goodchild C.S. GABA Receptors and Benzodiazepines. Br. J. Anaesth. 1993' 71: 127-133.
35. Andrews P.J. y cols. Flumazenil in the outpatient. A study following Midazolam as sedation for upper gastrointestinal endoscopy. Anaesthesia. 1990; 45: 445-458

36. Vaselis R.A y cols. The EEG as a Monitor of Midazolam Amnesia: Changes in Power and Topography as a Function of Amnesic State. *Anesthesiology*. 1991; 74: 866-874.
37. Shafer A. y cols. Outpatient Premedication: Use of Midazolam and Opioid Analgesics. *Anesthesiology*. 1989; 71- 495-501.
38. Vasundhara T. y cols Pharmacokinetic and pharmacodynamic study of Midazolam in children during esophagogastroduodenoscopy. *The Journal of Pediatrics*. 1991;119 (3): 467-471.
39. Monk T.G. y cols. Comparison of Alfentanil and Ketamine Infusions in Combination with Midazolam for Outpatient Lithotripsy. *Anesthesiology*. 1991;74: 1023-1028
40. Short T.G. y cols. Pharmacokinetic model-controlled infusion of Midazolam. *Anaesthesia*. 1993;48: 187-191
41. Receptores Benzodiazepínicos: Nuevos conceptos. Monografía Laboratorios ROCHE Mexico. Pag. 1-16
42. Midazolam (Dormicum). Monografía. Laboratorios ROCHE, México, pag. 1-23.
43. Birch B. and Cols. Midazolam. Hypotensión and Neuroleptic sequelae. *Anaesthesia* 1989;44(3): 259 Letter.
44. Sivack. *Endoscopia Gastroenterológica*. Pag 1-18.1990
45. Carranza R.R. *Vademecum Academico de Medicamentos*. Vol.1 U.N.A.M Pag. 70-73. 1984