

11202



**UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTONOMA DE MEXICO**

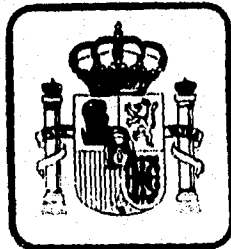
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
E INVESTIGACION
HOSPITAL ESPAÑOL DE MEXICO

129
203

SEDACION TRANSOPERATORIA
EN ANESTESIA REGIONAL
CON MIDAZOLAM

TESIS DE POSGRADO
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
MEDICO ESPECIALISTA EN
ANESTESIOLOGIA
P R E S E N T A

DRA. MARIA PAZ BALBINA SUAREZ MUÑIZ



HOSPITAL ESPAÑOL

MEXICO, D. F.

1996

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central




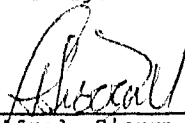
UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

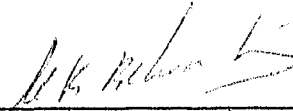
DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

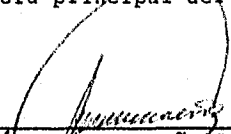
Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

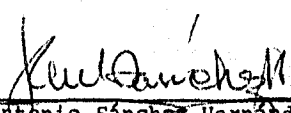
El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición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

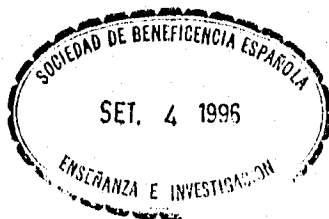

Dr. Alberto Odor Guerini.
Jefe del Curso de Especialización
en Anestesiología, U.N.A.M. --
Hospital Español, México, D.F.
Tutor del Trabajo de Investigación.


Dr. Alfredo Sierra Unzueta.
Jefe de Enseñanza e Investigación,
Hospital Español de México, D.F.


Dra. María Paz B. Suárez Muñiz.
Alumna egresada del Curso de Especia--
lización en Anestesiología, U.N.A.M. -
Hospital Español de México, D.F.
Investigadora principal del Trabajo.


Dr. Fidel Víctor Mascareño Gutiérrez.
Médico Anestesiólogo Asociado del
Hospital Español de México, D.F.
Co-tutor del Trabajo de Investigación.


Dr. José Antonio Sánchez Hernández.
Profesor del Curso de Especialización
en Anestesiología, U.N.A.M. -- Hospi--
tal Español de México, D.F.



DEDICATORIA

A mis padres,
Jesús Suárez Fernández y
Ma. Teresa Muñiz García,
que se esforzaron para
darme todo su apoyo en
mi formación profesional y
brindarme su ejemplo
a pesar de estar muy lejos.

A mis hermanos,
María Teresa y Jesús Francisco.

A mi esposo y mis hijos,
Dr. Fidel Víctor Mascareño Gutiérrez
y Diego, Ariadna y Francisco,
que con su amor y estímulo
hicieron posible la culminación
de esta tesis de especialidad.

Finalmente, a todos mis maestros,
por la enseñanza, atención y cariño recibidos.

SEDACION TRANSOPERATORIA

EN ANESTESIA REGIONAL

CON MIDAZOLAM.

I N D I C E .

Introducción.....	1
Farmacología del midazolam.....	4
Propiedades químicas del midazolam....	6
Estructura.....	6
Farmacodinamia del midazolam.....	8
Efectos del midazolam a nivel del Sistema Nervioso Central.....	12
Efectos del midazolam sobre la respiración.....	13
Efectos del midazolam sobre el Aparato Cardiovascular.....	15
Farmacocinética y metabolismo del midazolam.....	18
El midazolam en anestesia.....	23
Justificación del trabajo y planteamiento de la hipótesis.....	27
Material y método.....	29
Resultados.....	33
Discusión.....	46
Conclusiones.....	49
Bibliografía.....	50

INTRODUCCION

En todas las sociedades y culturas del mundo se ha visto que la exposición a diversas situaciones de estrés o de preocupación pueden llegar a alterar o modificar el bienestar psicológico y social del ser humano, causando un cuadro patológico denominado "síndrome de ansiedad".

Es bien conocido por todos que los pacientes que ingresan a un hospital por motivos de enfermedad, sobre todo por causas de índole quirúrgica, desarrollan progresivamente un estado creciente de "ansiedad".

El problema de la ansiedad conlleva cambios biológicos que pueden ser comprobados mediante la determinación serológica de las hormonas que se elevan por dichos cambios y que actualmente se reconocen como las "hormonas mediadoras del estrés". Uno de estos mediadores es precisamente el cortisol plasmático, hormona proveniente de las glándulas suprarrenales que es capaz de producir trastornos fisiológicos y bioquímicos en el cuerpo humano, y que puede llegar a desestabilizar y descontrolar al enfermo cuando existe de antemano alguna otra patología orgánica, sistémica o con repercusión neuroendócrina, como lo puede ser una crisis hipertensiva, un infarto agudo de miocardio o un coma cetoacidótico en un enfermo con diabetes mellitus.

Las enfermedades predominan y se vuelven más frecuentes conforme aumenta la edad, y muchas de ellas terminan resolviéndose mediante intervenciones quirúrgicas que ameritan internamientos hospitalarios, situación que pre-dispone a la aparición de inquietud y ansiedad, la cual debe de evitarse mediante el empleo de medicamentos ansiolíticos.

ticos y de explicaciones sencillas para lograr tranquilizar al enfermo.

En la actualidad existen una gran diversidad de medicamentos ansiolíticos. El ansiolítico "ideal" debe ser capaz de producir sedación a dosis bajas, y a dosis superiores causar hipnosis, pero además debe de poseer las siguientes propiedades:

- a) Tener un perfil farmacocinético muy específico.
- b) Poseer una potencia controlable, con una duración de acción bien determinada y un amplio margen de seguridad.
- c) Predecir con toda seguridad su comportamiento farmacológico.
- d) Que se pueda administrar por cualquier vía de absorción.
- e) Los metabolitos secundarios carecer de actividad farmacológica y conocer completamente su comportamiento.
- f) Carecer de interacción con otras drogas.
- g) El fármaco debe ser hidrosoluble y no causar dolor ni daño al administrarse por vía parenteral.
- h) Carecer de efectos secundarios.
- i) Así mismo, el ansiolítico debe brindar gran estabilidad cardiovascular, no causar depresión respiratoria y no empeorar estados psicológicos preexistentes. Tampoco debe causar daño hepático ni renal.

Aunque todavía no se ha encontrado el ansiolítico ideal, sí puede afirmarse que las benzodiazepinas son las drogas tranquilizantes más usadas para lograr su propósito. También son las que más se acercan al "ansiolítico ideal".

Desde hace aproximadamente 30 años comenzaron a utilizarse las benzodiazepinas como sedantes para inducir la anestesia. siendo el diazepam el primer fármaco ansiolítico que se administró por vía intravenosa como agente inductor (1). Sin embargo, ya había sido utilizado anteriormente el clordiazepóxido para tranquilizar a enfermos que iban a ser sometidos a una intervención traumatológica u ortopédica (2).

Durante tres décadas (de 1966 a 1986), el uso y descubrimiento de muchas benzodiazepinas permitió apoyar el empleo de ansiolíticos tanto por vía oral como por vía parenteral, pero no fue sino hasta 1976, cuando Walsler, Fryer y cols. lograron la síntesis de la primer benzodiazepina hidrosoluble (3).

Basándose en el concepto del ansiolítico "ideal", se decidió hacer un estudio sobre la primer benzodiazepina hidrosoluble, conocida como "midazolam", con el propósito de buscar un agente ansiolítico capaz de lograr un estado satisfactorio en los enfermos que están conscientes durante el acto quirúrgico a través de una técnica anestésica de tipo regional.

Para la transcripción de este estudio, se ha dividido el trabajo en dos secciones:

a) En la primer parte se exponen las bases farmacocinéticas y farmacodinámicas del midazolam.

b) En la segunda parte. se ha elaborado un protocolo de investigación para determinar los resultados obtenidos después de haber usado el midazolam como sedante endovenoso durante procedimientos quirúrgicos bajo anestesia regional (bloqueo subaracnoideo).

FARMACOLOGIA DEL MIDAZOLAM.

El midazolam es una imidazobenzodiazepina que fue sintetizada en 1976 por Fryer y Walser (3). Esta droga puede ser usada como ansiolítico para la medicación preanestésica, así también como agente anestésico para producir períodos de sedación cortos, intermedios o prolongados y también puede utilizarse como inductor en la anestesia general.

La estructura química que posee el midazolam le confiere ciertas características físicoquímicas que le hacen recordar al ansiolítico ideal. Las características más relevantes del midazolam, que lo distinguen y diferencian de las demás benzodiazepinas son:

- a) El midazolam es una benzodiazepina hidrosoluble.
- b) Su efecto ansiolítico, anticonvulsivante, amnésico y sedante puede ser fácilmente correlacionado con la concentración sérica.
- c) A pH fisiológico tiene una rápida penetración en los receptores benzodiazepínicos a nivel cerebral.
- d) Es cinco veces más potente que el diazepam (4).
- e) Su gran poder amnésico le brinda al paciente amnesia anterógrada, de tal forma que el enfermo olvida todo lo sucedido durante el acto quirúrgico (5).

A pesar de que el midazolam presenta magníficas cualidades, es un medicamento potente que puede llegar a producir algunos efectos adversos indeseables, como por ejemplo depresión respiratoria notable la cual puede hacerse más evidente cuando un paciente ha recibido previa o concomitantemente agentes narcóticos, o bien, si el enfermo padece o cursa con alguna enfermedad respiratoria o alteración cardiorrespiratoria de consecuencias fisiopatológicas en la función ventilatoria, y también debe considerarse que el midazolam puede ocasionar en pacientes hipovolémicos o con bloqueo simpático o insuficiencia cardíaca o arterial una disminución importante de la presión arterial o de la presión de perfusión en territorios críticos como el corazón, el cerebro y la circulación esplácnica por caída indirecta de las resistencias vasculares periféricas. Contradictoriamente, no ocasiona cambios hemodinámicos en la circulación menor ni modifica las resistencias cardiopulmonares (6,7,8,9,10 y 11).

Por lo mencionado en el párrafo anterior, se ha sugerido que todo paciente que vaya a recibir midazolam por vía endovenosa o a todo paciente que se administre dosis altas del mismo, debe de ser vigilado o monitorizado tanto hemodinámicamente como desde el punto de vista ventilatorio, y esto exige que de preferencia debe de ser el anestesiólogo o algún especialista el indicado para cuidar a esos pacientes.

PROPIEDADES QUIMICAS DEL MIDAZOLAM.

ESTRUCTURA.

El midazolam tiene la siguiente fórmula estructural: 8 cloro 6-(2 fluorofenil) -1- metil 1-4M-imidazo (1,5-a) (1,4) benzodiazepina. Es una imidazobenzodiazepina con peso molecular de 362 Daltons. El midazolam tiene el anillo imidazólico fusionado o cerrado, siendo esta característica dentro de su estructura lo que le diferencia de las demás benzodiazepinas clásicas (Fig. 1).

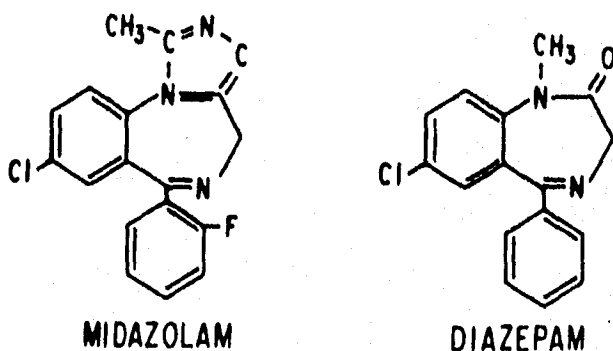


Fig. 1: Estructura química del midazolam y diazepam.

Al analizar la estructura química del midazolam, puede observarse que el anillo imidazólico le confiere estabilidad en soluciones acuosas y un metabolismo rápido. El pKa del midazolam es de 6.15, esto le permite tener una presentación en forma de sal soluble en agua (13). La preparación parenteral que se ha dispuesto para su uso en clínicas tiene un pH de 3.5 (14), además no contiene propilenglicol en su fórmula por lo que no suele causar irritación de los tejidos después de su aplicación endovenosa. El midazolam es una de las benzodiazepinas más liposolubles (15). Su alta liposolubilidad a pH fisiológico le confiere ciertas propiedades clínicas como su rápida absorción a nivel del tracto gastrointestinal y su paso al cerebro después de su administración endovenosa (13).

Como la mayoría de las benzodiazepinas el midazolam se une en un 97% a las proteínas plasmáticas (16). Esta unión es independiente de la concentración del fármaco a nivel plasmático (16).

FARMACODINAMIA DEL MIDAZOLAM

El midazolam, por ser una benzodiacepina, produce sedación, hipnosis y ejerce un efecto anticonvulsivante, pero además confiere amnesia anterógrada y relajación muscular de origen centromedular espinal. Aunque ya se conocen los sitios de acción de las benzodiacepinas, aún permanecen en estudio los mecanismos moleculares por los que se llevan a cabo algunos efectos y los modos de acción del midazolam (17,18).

El midazolam tiene un efecto ansiolítico más potente que el diazepam así como un efecto hipnótico mayor (19). Se sabe que los cuerpos mamilares pudieran ser uno de los sitios de acción del midazolam, ya que la inyección sobre los mismos del fármaco disminuye el grado de respuesta ante un castigo (20). Dicho efecto puede estar condicionado a un aumento de Glicina, un neurotransmisor con acción inhibitoria. Se ha visto que cuanto mayor afinidad tiene la benzodiacepina por el receptor de Glicina a nivel cerebral, mayor es la potencia ansiolítica (21).

El efecto hipnótico del midazolam a través de la ocupación de los receptores benzodiacepínicos está condicionado con la acumulación de Acido Gama-amino-butírico, otro neurotransmisor de tipo inhibitorio. Esos receptores fueron descubiertos en 1977 (22) y se encuentran principalmente en la corteza cerebral, hipotálamo, cerebelo, cuerpos mamilares, médula oblongada y médula espinal (23) (Fig. 2).

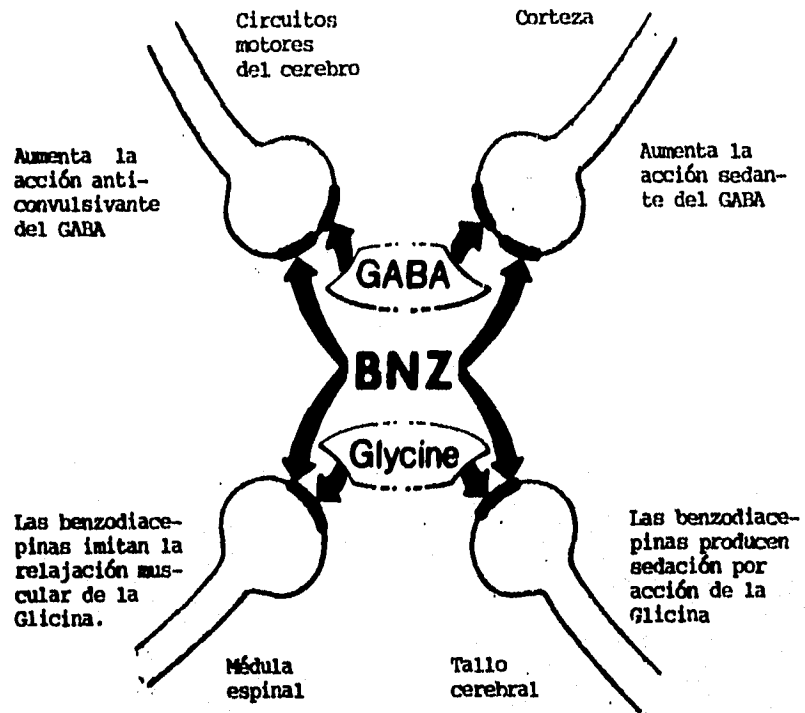


Fig. 2: Mecanismo y sitio de acción de las benzodiazepinas.
(El midazolam imita la acción inhibitoria de Glicina)

El midazolam muestra una alta afinidad por el receptor y una unión a él dos veces mayor que el diazepam (23). La hipótesis más aceptada sobre el mecanismo de acción a nivel del receptor es la que afirma que al ocupar el midazolam al receptor va a producir hiperpolarización de la membrana y por consecuencia producirá una inhibición neuronal; además, esta benzodiazepina interviene en la recaptación del GABA. El Acido Gama-Amino-Butírico (GABA) es un neurotransmisor que se acumula en el cerebro, y funciona como el principal mediador de tipo inhibitorio (Fig. 2) (24).

El incremento del GABA a nivel de las vías motoras cerebrales da como resultado que se reduzcan las descargas convulsivas luego de tratamientos electroconvulsivos aplicado a ratones (25), y también se ha observado que en humanos se reducen importantemente las convulsiones producidas por sobredosis de anestésicos locales. El midazolam ha llegado a evitar las convulsiones con mucho mejor efecto que el diazepam y que el lorazepam (25).

También se ha visto que el midazolam produce relajación de origen central, siendo este efecto mediado por los receptores de glicina que se encuentran en las neuronas de la médula espinal (23). Este fenómeno no contribuye a la acción de los relajantes musculares usados durante la anestesia ya

que se ha visto que no se modifica la dosis necesaria de dichos agentes para provocar parálisis muscular (26).

Otro efecto que produce el midazolam es la amnesia anterógrada. Esto puede ser debido a que las benzodiazepinas debilitan la capacidad de adquirir nueva información, pero también puede deberse a que disminuye el fenómeno de almacenamiento en el proceso de la memoria reciente, o inclusive por una interferencia aumentada en el mecanismo de adquisición de información (27). La amnesia se relaciona con cambios en el electroencefalograma, observando que se incrementan los potenciales Beta y disminuyen los Alfa. Esta variación se observa más en la posición F2 y C2 para los Beta y en la posición O2 para los Alfa. Veselis y Cols. concluyen que el cociente entre potenciales Beta y Alfa puede identificar períodos amnésicos después de la administración del midazolam (28).

Además de los cambios electroencefalográficos, se han visto también cambios en los potenciales evocados auditivos, detectando una disminución de la amplitud a nivel de P3W3 (parietal y frontal) (29).

La amnesia que produce el midazolam está relacionada con la dosis aplicada (30, 31). Una dosis de 5 mg I.V. de midazolam producirá un efecto amnésico de 20 minutos hasta

32 minutos (32,33). Este efecto es más potente que el que produce el diazepam, pero de menor duración que el observado con el lorazepam (34). El efecto amnésico, que bien puede considerarse como beneficioso, en otras ocasiones puede interferir en la habilidad de los pacientes para realizar órdenes verbales.

Otro efecto del midazolam que no está presente en otras benzodiacepinas es el de desarrollar cierta propiedad antinociceptiva. Esto se ha visto con la inyección epidural o intratecal del midazolam (35). Se cree que este efecto es mediado por el GABA, pues ese neurotransmisor es además analgésico. Sin embargo, el midazolam vendría a ser un analgésico débil en comparación con los narcóticos.

EFFECTOS DEL MIDAZOLAM A NIVEL DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL.

Posiblemente los efectos que produce el midazolam a nivel del sistema nervioso central sean de los más interesantes e importantes. El midazolam disminuye el consumo metabólico cerebral de oxígeno ($CMRO_2$) así como el flujo sanguíneo cerebral (FSC). Sin embargo, el resultado del cociente $FSC/CMRO_2$ prácticamente no cambia (36). Al administrar este fármaco en humanos a dosis de 0.150 mg/kg se va a provocar sueño y se va a reducir el flujo sanguíneo cerebral en un 34%, aunque también se va a producir por otro lado un incremento de

la PaCO_2 desde una cifra de 34 mmHg hasta 39 mmHg (37). La reducción del consumo metabólico cerebral de oxígeno y del flujo cerebral le confiere al midazolam la característica de proteger al cerebro cuando se le somete a un evento de hipoxia; esto fue demostrado por Nugent y cols. en 1982 al observar en ratones que al ser sometidos a atmósferas muy bajas en oxígeno (5% FiO_2) y administrándoles midazolam, la sobrevivencia se prolongaba (36). Similares resultados se han observado en humanos pues a pacientes con presión intracraneal elevada, como cuando existe hidrocefalia, el uso de midazolam produce un cambio en la misma; a pesar de esto, la presión de perfusión cerebral (PPC) disminuye y esto es debido a que el midazolam produce un descenso importante de la presión arterial cerebral media y de la presión de perfusión cerebral final ($\text{PPC} = \text{MAP} - \text{PIC}$) (38). Por este hallazgo, puede asegurarse que el midazolam sería una alternativa en la inducción anestésica de pacientes con patología intracraneana.

EFFECTOS DEL MIDAZOLAM SOBRE LA RESPIRACION.

El midazolam sí produce depresión respiratoria (39). A dosis de 0.150 mg/kg en humanos disminuye significativamente la respuesta ventilatoria al aumento progresivo de la presión parcial de dióxido de carbono (PaCO_2). Esto está relacionado probablemente por un efecto directo sobre el centro respirato--

rio (40). Con respecto a esto último, puede afirmarse que este fármaco disminuye la respuesta ventilatoria a la hipoxia, observando una disminución de la hiperpnea y de la taquicardia que se produce en situaciones de hipoxia (41). Sin embargo, otros autores han encontrado un aumento en la frecuencia respiratoria para tratar de compensar la disminución del volumen tidal y del descenso de la saturación de oxígeno (42).

También se ha observado un aumento en la resistencia de la vía aérea que se acompaña de una elevación importante en el trabajo respiratorio, el cual puede ser deletéreo sobre todo en pacientes con enfermedad pulmonar (43).

Molliex y cols. estudiaron el efecto del midazolam sobre los músculos y la frecuencia respiratoria en humanos, reportando que cuando se usa este fármaco como sedante a dosis de 0.1 mg/kg, se produce un aumento de las resistencias pulmonares totales asociado a un incremento en la actividad electromiográfica de los músculos intercostales, aunque el cociente entre la presión gástrica y la presión esofágica disminuye indicando una reducción de la actividad diafragmática. Se concluye que el aumento de las resistencias pulmonares totales es debido a un aumento de la actividad en los músculos inspiratorios intercostales y a los espiratorios abdominales mas que a un efecto diafragmático (44).

Existen otros autores que no han encontrado depresión respiratoria empleando dosis bajas de midazolam (0.075 mg/kg) (45). Forster y cols. observaron que aún a bajas dosis el midazolam sí puede causar depresión respiratoria, la cual puede aparecer aún pasando lentamente la dosis (45). El efecto depresor causado por el midazolam no se revierte con naloxona ni con fisostigmina (41, 42), pero sí con el flumazenil (44).

El midazolam puede producir apnea hasta en un 78% de los pacientes (42). La apnea es más factible que ocurra cuando se administran dosis superiores a 0.075 mg/kg (13, 42). En los ancianos puede presentarse apnea sin importar la dosis utilizada (47). Claro está que si los pacientes reciben concomitantemente opioides, la incidencia de apnea será mayor (13).

EFFECTOS DEL MIDAZOLAM SOBRE EL APARATO CARDIOVASCULAR.

Las alteraciones cardiovasculares que pueden ocurrir con el midazolam son una disminución leve de la presión sistólica y un poco menos de la presión diastólica, y por consiguiente un aumento de la frecuencia cardíaca (48,49). También puede provocar vasodilatación debido a la disminución de las resistencias periféricas por una caída del tono simpático. Estos efectos pueden ser más notorios en los pacientes hipovolémicos en quienes puede caer la presión en forma importante sin capacidad para recuperar el imbalance (48).

Comparando el efecto del diazepam con el midazolam y su repercusión sobre el funcionamiento miocárdico, se ha observado que el midazolam tiene una influencia inotrópica negativa 1.5 veces más potente que el diazepam, lo cual le obliga a ser utilizado con mayor precaución en pacientes con disfunción ventricular izquierda, además de producir vasodilatación (50). Por otro lado, se ha visto que en personas con presión pulmonar en cuña (PPC) mayor de 18 mmHg y un Índice cardiaco menor de 2 l/min inducidos con midazolam, disminuye significativamente la PPC y mejora el Índice cardiaco (51). Estos cambios son similares a los encontrados en pacientes que reciben flunitrazepam para la inducción anestésica (52).

En resumen, podríamos decir que el midazolam, a dosis de 0.150 mg/kg o más, administrado en un tiempo de 15 segundos, es capaz de producir una reducción de la presión sistólica en un 5% y de la presión diastólica en un 10%, así como una elevación de la frecuencia cardiaca de un 18% (46). Las resistencias vasculares sistémicas descienden entre un 15% y un 35% (53). Ante esta serie de cambios, el retorno venoso y el gasto cardiaco van a disminuir, dando como consecuencia una movilización de sangre del lecho esplácnico hacia el territorio portal, y por un mecanismo barorreceptor reflejo, una respuesta compensatoria taquicardizante y un incremento de la fuerza de contracción miocárdica, que tienen como objetivo compensar el deterioro e imbalance cardiovascular primario subsecuente a la acción del midazolam (Fig. 3).

MIDAZOLAM

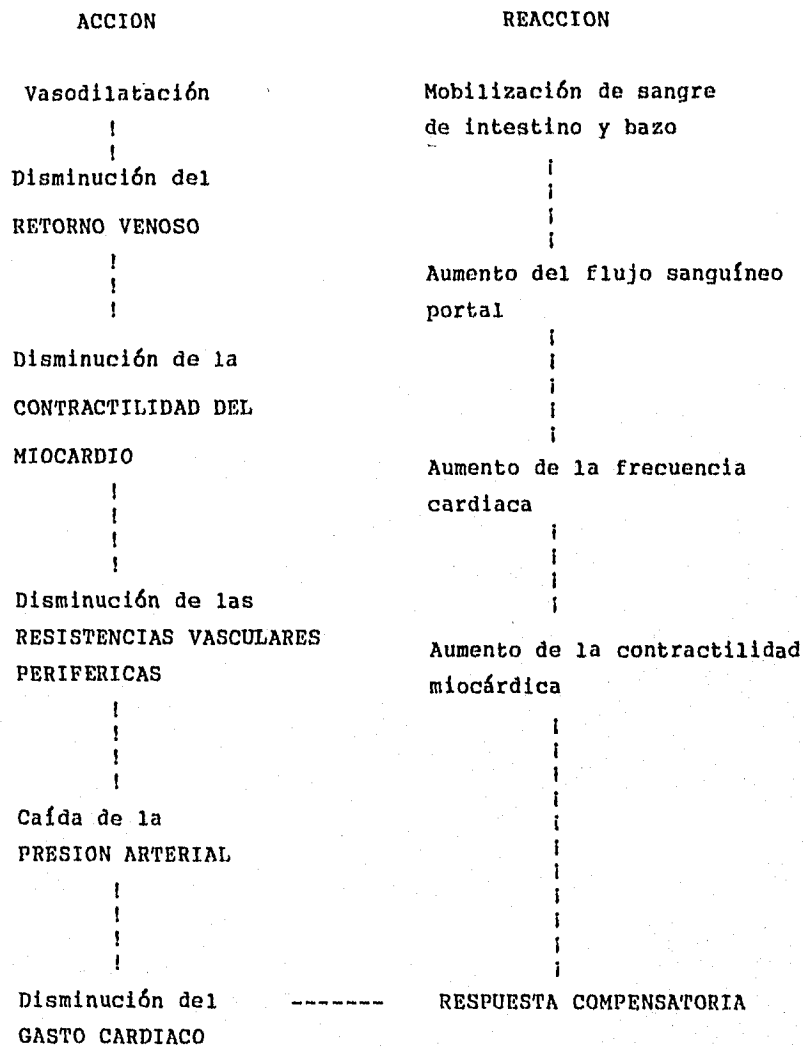


Fig. 3: Representación esquemática de los efectos hemodinámicos del midazolam, y de la respuesta refleja a esos cambios.

FARMACOCINETICA Y METABOLISMO DEL MIDAZOLAM.

La alta liposolubilidad del midazolam a pH fisiológico le confiere tener un inicio de acción muy rápido después de administrarlo por vía parenteral. Después de su aplicación por vía endovenosa, puede ser detectado el paso del midazolam al líquido cerebroespinal en pocos minutos, alcanzando un completo estado de equilibrio entre el espacio cerebroespinal y el plasma sanguíneo (54).

Dado que el midazolam posee una gran liposolubilidad así como un alto grado de depuración metabólica y rapidez en su eliminación, la duración de su acción es corta. La terminación de su actividad farmacológica después de pasar una sola dosis en bolo por vía intravenosa se debe tanto a la distribución en los tejidos periféricos así como a su biotransformación metabólica.

El midazolam es degradado por vía hepática a través de la hidroxilación por enzimas microsomales hepáticas. El principal metabolito resultante es el 1-hidroximetilmidazolam y enseguida el 4-hidroximidazolam así como el 1,4-dihidroximidazolam siendo los dos primeros los que aún tienen efecto farmacológico débil. Todos ellos son excretados en la orina conjugados con glucuroónido, y sólo una mínima cantidad se excreta en forma inalterada (55,56) (Fig. 4).

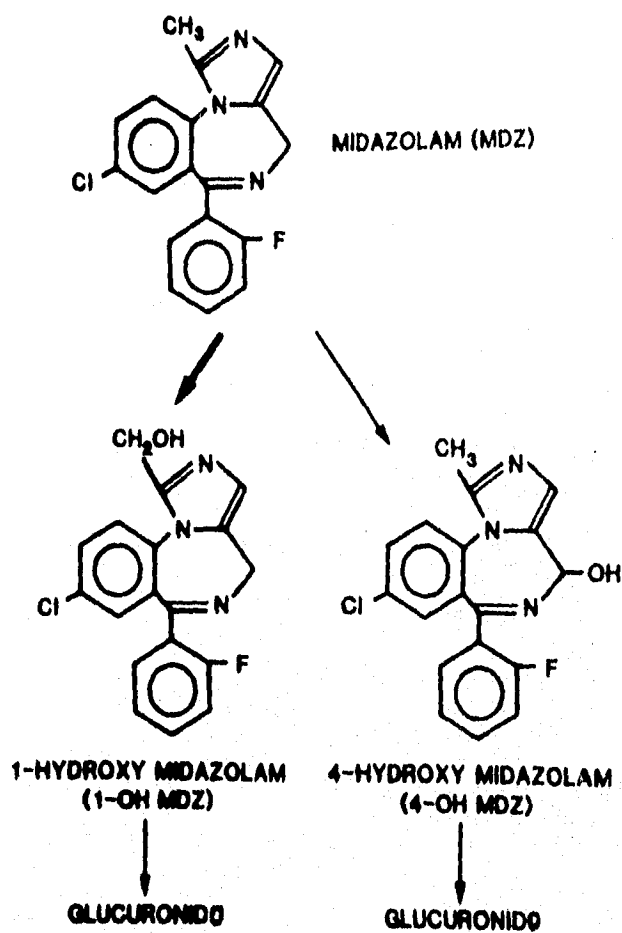


Fig. 4: Vía metabólica de biotransformación del midazolam en humanos.

Luego de que el midazolam pasa al torrente sanguíneo se degrada por vía plasmática en dos fases distintas: la primera fase de eliminación se debe a que la droga se distribuye rápidamente en los tejidos, mientras que la fase final obedece a la biotransformación del fármaco, siendo por esto un poco más lenta.

En personas sanas el volumen de distribución del midazolam es de 1 a 2.5 l/kg y su porcentaje de unión a las proteínas es muy alta, casi del 97% (57). La vida media de eliminación es de aproximadamente 1 a 4 hrs, con una depuración total hasta de un 50% del flujo sanguíneo hepático. En síntesis, el midazolam se distribuye ampliamente y se elimina rápidamente del organismo, y sus variables farmacocinéticas quedan de la siguiente manera:

Vida media alfa ($t_{1/2\alpha}$).....	6-15 min
Vida media beta ($t_{1/2\beta}$)	1.7-4 hr
Vol. distribución (Vd)	1.1-1.7 l/kg
Depuración (Cl)	6.4-11.1 ml/min/kg

El midazolam puede ser administrado mediante infusión continua y logra atravesar la placenta hacia la circulación fetal, pudiendo salir el recién nacido afectado. El perfil farmacocinético del midazolam puede afectarse por las diferencias de edad, sexo y por la obesidad, así como por enfermedades del hí-

gado. La vida media del midazolam puede prolongarse casi el doble en los ancianos (2.1 hrs en jóvenes contra 5.6 en ancianos) y la depuración también disminuye en la gente mayor (7.8 ml/min/kg a 4.4 ml/min/kg) (57). Se ha visto que en el grupo femenino existe un alargamiento de la vida media y una disminución de la depuración total del medicamento, independientemente de la edad (57). Definitivamente es mucho más importante el volumen de distribución del fármaco para predecir la intensidad y la duración del efecto luego de administrar en bolo una primer dosis, la cual no suele requerir de una reducción o ajuste de la misma, pero si en cambio las dosis de mantenimiento deben disminuirse hasta en un 50% puesto que en los ancianos es mucho menor la función de depuración.

El perfil farmacocinético del midazolam se afecta cuando se administra a individuos con obesidad mórbida. El volumen de distribución aumenta considerablemente en los obesos ya que los medicamentos más liposolubles se distribuyen ampliamente en los tejidos grasos de la periferia. Esto condiciona que la vida media de eliminación se prolongue mientras que en la biotransformación no ocurre cambio alguno. Por lo tanto, al utilizar el midazolam en obesos, la dosis inicial debe calcularse en base a su peso real (actual), pero en cambio la dosis de mantenimiento o de infusión deberá modificarse de acuerdo a su peso ideal.

En cuanto al comportamiento farmacocinético del midazolam en enfermos con insuficiencia renal, no deberá esperarse un gran cambio en la depuración plasmática del mismo, ya que el midazolam puro no sufre una gran biotransformación ni excreción por vía renal. Lo que sí debe de tomarse en consideración en ese grupo de pacientes, es que existe una mayor fracción de droga libre en plasma, puesto que, como es ya sabido, existe una menor fracción de fármaco unida a las proteínas plasmáticas, porque éstas últimas suelen estar disminuidas.

En pacientes con insuficiencia renal, así como en los desnutridos, la dosis de midazolam se calculará en base al porcentaje de droga potencialmente no unida a las proteínas plasmáticas, puesto que los demás factores, como son el volumen de distribución, la biotransformación, la depuración y la eliminación no se encuentran alteradas, como cabría suponerse (58).

EL MIDAZOLAM EN ANESTESIA.

El midazolam se ha utilizado para diferentes situaciones quirúrgicas y varios propósitos anestésicos, ya sea como inductor intravenoso a dosis de 0.150 mg/kg hasta 0.400 mg/kg por vía intravenosa, o bien como anestésico hipnótico y amnésico durante el mantenimiento de la anestesia general y regional, a dosis respuesta según el efecto deseado, primordialmente para procurar sedación transoperatoria durante la anestesia local y regional, sobre todo en procedimientos de índole diagnóstica y terapéutica. También está ampliamente difundido su empleo en la medicación preanestésica preoperatoria inclusive en la anestesia para cirugía ambulatoria, puesto que su efecto sólo perdura unas cuantas horas y existe la posibilidad de revertirlo.

La dosis que se acostumbra utilizar con fines de sedación preanestésica varía entre 0.07 hasta 0.150 mg/kg, tanto por vía oral como por vía intravenosa. Por ésta última vía de administración, se logra inducir sueño rápidamente, cursando por un período de sedación leve, con dificultad para pronunciar las palabras y con amnesia anterógrada transitoria. Generalmente se emplea una dosis promedio de 0.100 mg/kg I.V. . Ha desplazado al diazepam durante la sedación en técnicas anestésicas como el bloqueo epidural y el bloqueo subaracnoideo, por permitir

un mejor plano de sedación anestésica transoperatoria, más regulable y una duración más corta, por lo que el período de recuperación es de duración menor (59). Sin embargo, en trabajos recientes se comprobó que algunos pacientes que recibieron anestesia espinal y que habían sido sedados con midazolam por vía intravenosa a razón de 0.05 a 0.075 mg/kg, sufrieron una disminución significativa de la ventilación minuto (19%), del volumen tidal (28%) y del cociente respiratorio (27%) (60). Por lo anterior, es recomendable vigilar a los pacientes que reciben midazolam por vía endovenosa durante la anestesia regional. Caplan y cols. reportaron 14 paros cardiorespiratorios en sujetos que habían sido tratados con anestesia espinal y que se habían sedado con midazolam durante el transoperatorio (61).

El midazolam también se ha empleado para producir sedación intravenosa durante procedimientos endoscópicos tales como gastroscopías, esófagoscopías y cistoscopías (62,63,64,65 y 66). Comparado con el diazepam, el midazolam produce menos confusión postoperatoria y mayor amnesia (59). Los ancianos responden mejor a una dosis específica (67) y experimentan un efecto amnésico más marcado que con el diazepam (66).

En muchos procedimientos se combina el midazolam con algún narcótico. Bailey y cols. han reportado una alta incidencia de hipoxemia y apnea con la combinación de fentanil y midazolam (68).

Es interesante mencionar que gran parte de los pacientes que han recibido tanto diazepam como midazolam, prefieren el midazolam ya que éste otorga mayor tranquilidad y comodidad durante el período de sedación, hecho que puede deberse a que el midazolam da mayor efecto amnésico y por lo tanto no permite que el enfermo recuerde situaciones o eventos desagradables ó incómodos, así como por la ausencia de dolor en la vena durante su administración, mientras que con el diazepam sí se presenta dolor y ardor secundario a irritación del endotelio venoso por donde se aplica.

El dolor, ardor, tromboflebitis y probable trombosis que puede ocurrir con la aplicación endovenosa de las benzodiazepinas pudiera deberse al tipo de solvente o vehículo en que está preparado el fármaco, así como al tipo y al grosor de la vena por donde se administra el sedante, a la velocidad de la inyección y a la solubilidad y pH del medicamento. Ya que el midazolam es altamente hidrosoluble, las complicaciones venosas locales reportadas en la literatura mundial varían desde un 0% (69) hasta un 8-10% que han detectado tromboflebitis (70), incidencia similar a la que se reporta con el tiopental, pero mucho menos frecuente que la observada con diazepam.

Otros efectos secundarios indeseables con el uso del midazolam son hipo (5.6%), tos (1.5%) y náusea o vómito (3%)(71).

Puesto que el midazolam se perfila como un sedante e hipnótico de tipo benzodiazepínico con grandes ventajas y múltiples indicaciones, tanto diagnósticas, quirúrgicas como terapéuticas, así como pocas limitaciones o contraindicaciones, se le ha seleccionado para ser utilizado en el siguiente protocolo de investigación en el área anestésico-quirúrgica.

El objetivo principal es demostrar las ventajas y/o desventajas de administrar el midazolam por vía intravenosa durante diversas intervenciones quirúrgicas que sean realizadas bajo una técnica anestésica de tipo regional, preferentemente el bloqueo subaracnoideo, para llegar a emitir y discutir conclusiones en favor o en contra de su utilización, los probables hallazgos indeseables y los cuidados que pudieran sugerirse para un correcto empleo dentro del ámbito anestésico. La siguiente sección está por tanto enfocada a la realización del trabajo de investigación.

JUSTIFICACION DEL TRABAJO Y
PLANTEAMIENTO DE LA HIPOTESIS.

Los procedimientos diagnósticos y quirúrgicos originan en los pacientes estados de ansiedad caracterizados por elevaciones de hormonas como el cortisol y las catecolaminas y probablemente de otros mediadores químicos como sustancias opioides endógenos, que van a producir una mayor irritabilidad del tejido nervioso y del miocardio, favoreciendo la aparición de trastornos nerviosos, arritmias cardiacas y desviaciones hormonales (72). Para ello, es conveniente la utilización de medicamentos que prevengan o eviten la aparición de los trastornos mencionados.

Existen diferentes drogas capaces de disminuir los estados de ansiedad aunque con el descubrimiento de los receptores específicos de las benzodiazepinas (3, 20), puede actualmente contarse con una benzodiazepina más específica y adecuada para tratar la ansiedad preoperatoria y disminuir el estrés quirúrgico, como lo es el midazolam, sintetizado en 1976 por Fryer y Walser (5), el cual está indicado no nada mas como agente ansiolítico, sino que también puede ser usado como inductor intravenoso a dosis altas (10,64) y como fármaco ideal para la sedación transoperatoria durante procedimientos de tipo quirúrgico o diagnóstico bajo anestesia regional o local y para los pacientes que se en-

cuentran internados en unidades de terapia intensiva (60).

En el presente estudio se ha escogido al midazolam, como el medicamento ansiolítico ideal para mantener la sedación durante el período transoperatorio en pacientes que han sido operados bajo anestesia regional (bloqueo peridural o bloqueo subaracnoideo), tomando en cuenta la farmacocinética de la benzodiazepina que ya ha sido detallada durante la introducción de este trabajo, y que parece poseer pocos o nulos efectos adversos desde el punto de vista farmacológico y clínico.

De acuerdo a la justificación anterior, se ha planteado la siguiente hipótesis para llevar a cabo la demostración del presente estudio de investigación con el midazolam como agente ansiolítico aplicado durante el transoperatorio en anestesia regional:

" LOS PACIENTES QUE RECIBEN UNA TECNICA ANESTESICA REGIONAL PARA LA REALIZACION DE UNA INTERVENCION QUIRURGICA, PUEDEN MANTENERSE TRANQUILOS MEDIANTE LA ADMINISTRACION INTRAVENOSA DE UN SEDANTE DEL TIPO DEL MIDAZOLAM A DOSIS BAJAS, SIN ALTERAR LA ESTABILIDAD HEMODINAMICA, CARDIACA Y RESPIRATORIA DEL ORGANISMO Y PERMITIENDO QUE EL ENFERMO ESTE CONCIENTE DURANTE TODO EL PERIODO TRANSOPERATORIO " .

MATERIAL Y METODO.

Para realizar este estudio se hizo la solicitud y autorización previa del servicio de anestesia del Hospital Español de México. Participaron 30 pacientes para llevarse a cabo este trabajo, todos los cuales fueron informados del proyecto e incluidos dentro del protocolo bajo su total consentimiento. Durante el desarrollo del trabajo, comprobación de la hipótesis y obtención de resultados no se registraron incidentes ni accidentes. Tampoco hubo causas o razones que justificaran la exclusión de algún sujeto del protocolo de investigación.

Todos los pacientes que participaron fueron intervenidos quirúrgicamente por patología o problemas ortopédicos en el Hospital Español de México y en Instituto Nacional de Ortopedia de la Secretaría de Salud, México D.F. .

La distribución de los pacientes de acuerdo a sexo y edad fue de 19 varones (63.33%) y 11 mujeres (36.66%), con edades comprendidas entre los 18 y los 44 años de edad y media de 28 años. Todos ellos gozaban de buena condición física, que de acuerdo a la clasificación de la Sociedad Americana de Anestesiólogos (ASA), su condición física estaba en el Grado I y II, o sea, pacientes sanos (ASA I) y pacientes con alguna enfermedad sistémica leve o controlada (ASA II), sin limitación funcional.

También fueron incluidos en el estudio a los pacientes fumadores dentro de la clasificación de la condición física ASA II.

Todos los sujetos fueron operados utilizando la técnica anestésica regional del tipo del bloqueo subaracnoideo y como agente anestésico local a la bupivacaína al 0.5% sin epinefrina. A ningún paciente se le administró otra benzodiazepina que no fuera el midazolam ni tampoco narcóticos que a veces se suelen utilizar para complementar la analgesia.

Todos los pacientes recibieron el midazolam por vía intravenosa como única droga con efecto ansiolítico después de 15 minutos de haberse establecido el bloqueo espinal y luego de que se normalizaron ó estabilizaron los signos vitales para no interferir con la obtención de los resultados de las variables analizadas.

Las variables que se estudiaron fueron cinco:

- a) Presión Arterial Sistólica (PAS).
- b) Presión Arterial Diastólica (PAD).
- c) Presión Arterial Media (PAM).
- d) Frecuencia Cardiaca (FC).
- e) Frecuencia Respiratoria (FR).

El nivel de sedación se calificó numéricamente de la siguiente manera:

- 0 = alterado o nervioso.
- 1 = despierto, tranquilo
- 2 = somnoliento
- 3 = dormido, despierta al estímulo verbal.
- 4 = dormido, sin respuesta al estímulo verbal.

También se determinó la aparición de amnesia anterógrada y retrógrada.

Se evaluó la orientación en espacio y tiempo mediante las siguientes dos preguntas: ¿ en qué lugar se encuentra ? y, ¿ qué día es ó la fecha en ese momento ? calificándolo mediante las tres cifras numéricas siguientes:

- 0 = totalmente desorientado.
- 1 = parcialmente orientado.
- 2 = totalmente orientado.

Finalmente se determinó la comprensión psicomotriz y la ejecución de órdenes verbales de acuerdo a la siguiente escala:

- 1 = el sujeto no comprende ni ejecuta órdenes.
- 0 = el sujeto realiza órdenes dándole el ejemplo.
- +1 = el sujeto ejecuta las órdenes por sí sólo.

Las variables evaluadas fueron analizadas en siete diferentes momentos, siendo el primer momento el considerado como basal el que se determinó antes de la administración del midazolam, el segundo momento el medido a los 2 minutos después de la aplicación del sedante, el tercero a los 5 minutos, el cuarto a los 15 minutos, el quinto a los 30 minutos, el sexto a los 60 minutos y el séptimo ó último a los 90 minutos luego de haber aplicado el midazolam. Todos los datos se reportaron por escrito en una cédula, anotando al mismo tiempo los efectos, reacciones o anomalías encontrados.

Los resultados se analizaron mediante el método estadístico obteniendo los valores promedio de cada variable y su desviación típica (σ_{n-1}) durante cada uno de los momentos en que se estudiaron las variables.

Teniendo en cuenta que el número de valores ($n-2$) para cada variable sometida a estudio era menor de 60, se aplicó la distribución t de Gosset (Student) para establecer el grado de significación de las variaciones encontradas. Se consideró $p < 0.05$ como significativa, siendo el grado de significancia mayor a medida que el valor de p disminuía. Cuando las diferencias entre los valores estudiados sobrepasó la $p < 0.05$ se atribuyó el resultado como producto del azar.

RESULTADOS.

El primer resultado al realizar el presente trabajo fue haber encontrado una dosis suficiente y adecuada a los objetivos del midazolam como fármaco sedante que corresponde a $0.085 \text{ mg/kg} \pm 0.012 \text{ mg/kg}$.

El nivel de sedación que presentaron los pacientes después de la administración del midazolam fue el siguiente:

a) A los 5 minutos de haber administrado el midazolam el 86.6% de los pacientes se había dormido, pero lograban despertar al estimularles con una orden verbal; un 10% estaba dormido sin respuesta al estímulo verbal, y un 3.33% estaba somnoliento.

b) A los 15 minutos de la aplicación del sedante, el 93.33% de los pacientes estaban dormidos y tranquilos, un 3.33% no despertaba y el 3.33% restante permanecía somnoliento.

c) A los 30 minutos de la administración del midazolam un 80% permanecía aún dormido sin despertar, un 13.33% estaba somnoliento y un 6.66% se encontraba despierto pero tranquilo.

d) Luego de una hora de la aplicación del midazolam, un 70% estaba somnoliento, un 10% estaban dormidos pero despertaban con el estímulo verbal y un 20% ya estaba despierto.

e) Después de 1.5 hrs (90 min.) del inicio de la sedación, el 86.66% de los pacientes se encontraban despiertos y tranquilos y solo el 13.33% permanecía aún somnoliento (Tabla 1).

Tiempo: 2 min. 5 min. 15 min. 30 min. 60 min. 90 min.

0						
1	1=3.33%			2=6.66%	6=6.66%	26=86.66%
2	2=6.66%	1=3.33%	1=3.33%	4=13.33%	21=70%	4=13.33%
3	23=76.66%	26=86.66%	28=93.33%	24=80%	3=10%	
4	4=13.33%	3=10%	1=3.33%			

TABLA 1: Resultados hallados en el nivel de sedación luego de aplicar midazolam intravenoso (No. de pacientes estudiados: 30).

Nivel de: 0=nervioso; 1=despierto; 2= somnoliento; 3= dormido, despierta al sedación: estímulo verbal; 4= dormido sin respuesta al estímulo verbal.

En cuanto a amnesia se refiere, se detectó amnesia anterógrada en 26 pacientes (86.66%) y solo 1 (3.34%) mostró amnesia retrógrada; 3 pacientes (10%) no presentaron signos de amnesia (Tabla 2).

Amnesia anterógrada	26 pacientes (86.66%)
Amnesia retrógrada	1 paciente (3.34%)
Sin mostrar amnesia	3 pacientes (10%)

TABLA 2: Porcentaje de amnesia encontrado luego de aplicar midazolam I.V.

Al valorar el estado de orientación en las esferas del tiempo y del espacio a los sujetos que formaron parte del estudio, se encontraron a los 2 minutos 4 pacientes (13.33%) totalmente desorientados, otros 4 estuvieron parcialmente desorientados (13.33%) ya que solo sabían el sitio donde se encontraban y el resto de los 22 pacientes (73.33%) permanecían totalmente orientados.

A los 5 minutos, que fue el segundo momento valorado en cuanto a tiempo y espacio se refiere, aún continuaban en iguales circunstancias, siendo iguales los porcentajes encontrados.

A los 15 minutos, 25 pacientes (83.34%) se detectaron totalmente orientados y los 5 sujetos restantes (16.66%) se hallaron completamente desorientados. El comportamiento fue igual a los 30 minutos y a los 60 minutos que a los 15 minutos.

A los 60 minutos, 2 pacientes (6.66%) permanecieron desorientados, mientras que los 28 restantes (93.34%) ya se encontraban orientados.

A los 90 minutos de haber administrado la dosis del midazolam, los 30 pacientes (100%) recobraron la orientación (Tabla 3).

Tiempo	2 min	5 min	15 min	30 min	60 min	90 min
0	4=13.33%	4=13.33%	5=16.66%	5=16.66%	2=6.66%	
1	4=13.33%	4=13.33%				
2	22=73.34%	22=73.34%	25=83.34%	25=83.34%	28=93.34%	30=100%

TABLA 3: Resultados obtenidos en el estudio respecto al grado de orientación en tiempo y espacio después de administrar el midazolam intravenoso.

Grado de orientación: 0 = totalmente desorientado.
1 = parcialmente orientado.
2 = totalmente orientado.

Los resultados obtenidos al valorar la comprensión y cooperación para ejecutar órdenes verbales fue el siguiente:

a) A los 2 minutos de la administración del midazolam solo 1 paciente (3.33%) no logró ejecutar las órdenes a pesar de habersele puesto el ejemplo. 6 pacientes (20%), obedecieron las órdenes mediante un ejemplo y 23 pacientes (76.66%) lograron realizar las órdenes indicadas por sí solos. Estos mismos resultados se encontraron a los 5 minutos de haberse aplicado el midazolam, que corresponde al segundo tiempo de evaluación.

b) A los 15 minutos cinco pacientes (16.66%) obedecían las órdenes dándoles el ejemplo previamente. 25 pacientes (86.33%) ejecutaban órdenes por sí solos. Al llegar a los 30 minutos, solo 1 paciente (3.33%) necesitaba indicaciones para realizar alguna función y los restantes 29 pacientes, o sea el 96.66%, realizaban cualquier orden sin necesidad de darles el ejemplo (Tabla 4).

Tiempo	2 min	5 min	15 min	30 min	60 min	90 min
-1	1=3.33%	1=3.33%	-	-	-	-
0	6=20%	7=23.33%	5=16.66%	1=3.33%		
+1	23=76.6%	22=73.3%	25=83.3%	29=96.6%	30=100%	30=100%

Tabla 4: Porcentaje de pacientes que lograban ejecutar órdenes según el momento estudiado después de haber recibido midazolam.

Grado de capacidad para ejecutar órdenes:

- 1= no comprende ni ejecuta órdenes
- 0= ejecuta órdenes si se le da el ejemplo
- + 1= logra ejecutar órdenes por sí solo, sin ejemplo.

La frecuencia respiratoria (FR) presentó un descenso significativo a los 2 minutos de ser administrado el midazolam, disminuyendo de 18 respiraciones por minuto a 16 respiraciones por minuto ($p < 0.05$); posteriormente se mantuvo sin cambios importantes para luego sufrir un ascenso significativo a los 60 minutos, recuperando los valores previos a la aplicación del fármaco, con una $p < 0.01$ (Tabla 5, Gráfica I).

Por otro lado, la frecuencia cardíaca (FC) no sufrió variaciones significativas en ningún momento del estudio, encontrando resultados casi similares, oscilando entre 76 y 82 latidos por minuto (Tabla 5, Gráfica II).

TIEMPO	BASAL	2 min	5 min	15 min	30 min	60 min	90 min
$\frac{FR}{\text{min}}$	18 ^{±3}	16 ^{±3}	17 ^{±2}	17 ^{±2}	17 ^{±3}	18 ^{±2}	18 ^{±2}
$\frac{FC}{\text{min}}$	82 ^{±12}	81 ^{±12}	80 ^{±12}	80 ^{±11}	76 ^{±11}	77 ^{±10}	77 ^{±9}

TABLA 5: Valores promedio y desviación estándar de la Frecuencia Cardíaca (FR) y la Frecuencia Respiratoria (FR) antes y después de la administración de Midazolam.

La presión arterial sistólica sufrió un descenso, que se volvió significativo ($p < 0.001$) a los 15 minutos de ser administrado el midazolam, manteniéndose esta hipotensión hasta los 90 minutos después de haber dado la droga anestésica (tabla 6, Gráfica III).

El mismo cambio ocurrió con la presión arterial diastólica, mostrando un descenso significativo a los 2 minutos, con una $p < 0.05$ y posteriormente otro descenso significativo a los 30, 60 y 90 minutos después de haber pasado el midazolam, con una $p < 0.01$, $p < 0.01$ y $p < 0.05$, respectivamente (Tabla 6, Gráfica IV).

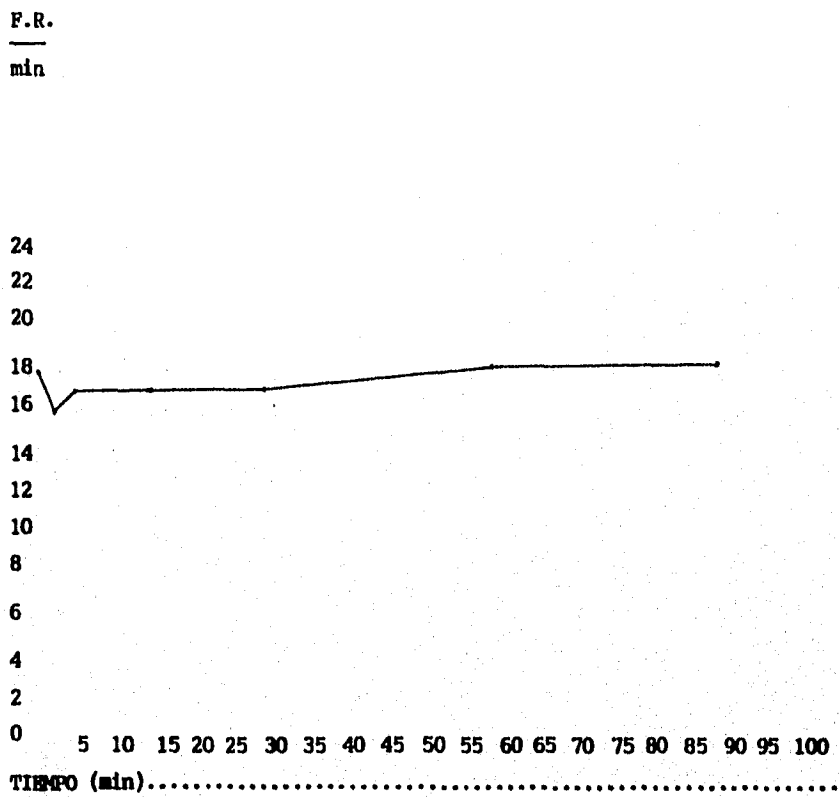
Así mismo, hubo variaciones de la presión arterial media, observando disminuciones significativas e inclusive muy significativas a los 5 minutos después de aplicar el midazolam, con una $p < 0.05$; a los 15 minutos, con una $p < 0.001$; a los 30 minutos con una $p < 0.01$; a los 60 minutos, con una $p < 0.001$ y a los 90 minutos con una $p < 0.05$ (Tabla 6, Gráfica V).

RESULTADOS (continúa).

TIEMPO	BASAL	2 min	5 min	15 min	30 min	60 min	90 min
T.A.S.	125 ± 15	117 ± 15	119 ± 14	110 ± 13	107 ± 16	116 ± 11	110 ± 14
T.A.D.	80 ± 8.9	75 ± 8.9	76 ± 8.3	76 ± 7.1	74 ± 6.2	74 ± 6.1	75 ± 7.1
T.A.M.	95 ± 9.2	91 ± 9.8	90 ± 8.7	87 ± 7.1	88 ± 7.1	87 ± 6.6	89 ± 6.7

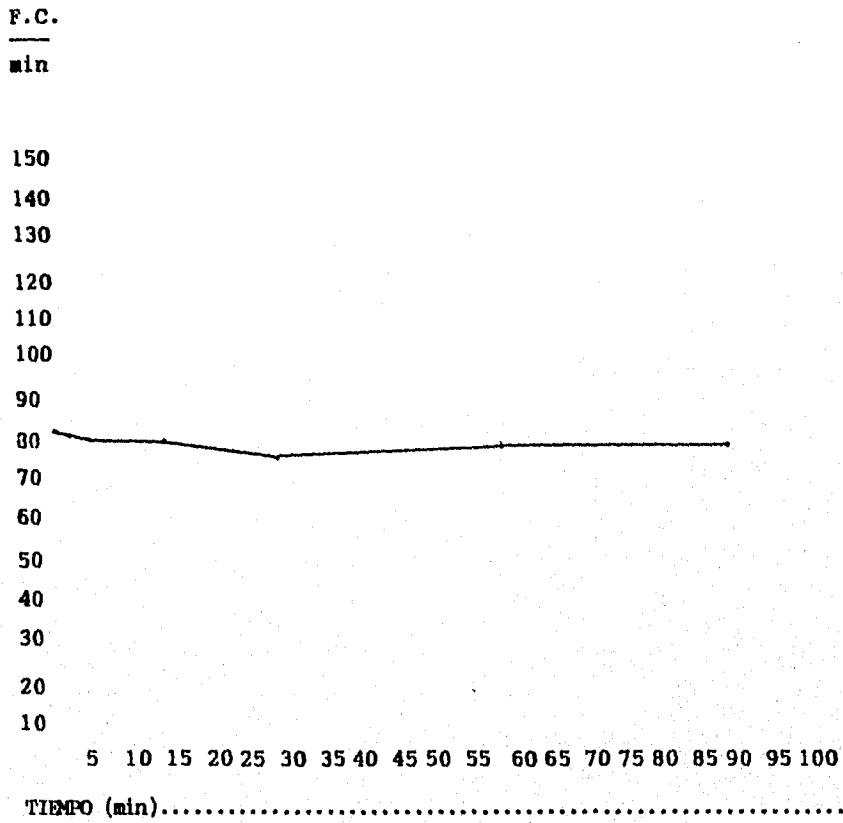
TABLA 6: Resultados de los valores obtenidos en la Presión Arterial Sistólica (T.A.S.), Diastólica (T.A.D.) y Presión Arterial Media (T.A.M.) en mmHg luego de la administración de midazolam para sedación transoperatoria en anestesia regional.

RESULTADOS.



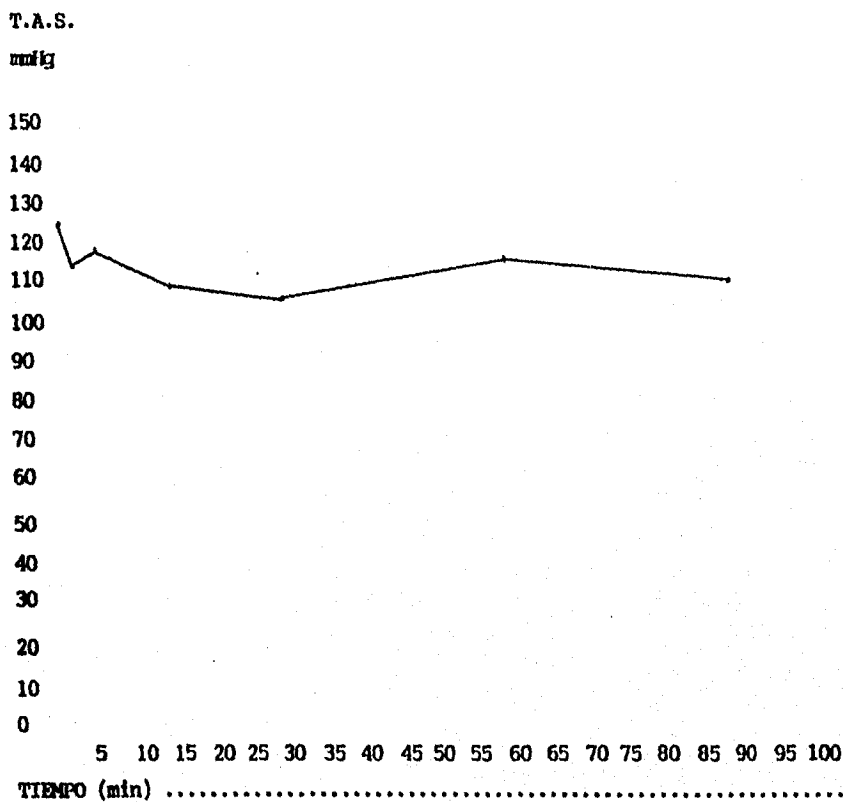
GRAFICA I: Variaciones en la frecuencia respiratoria (F.R./min) después de administrar midazolam I.V. durante la anestesia regional; $p < 0.05$ (2' - 5'); $p < 0.01$ (2' - 60') .

RESULTADOS.



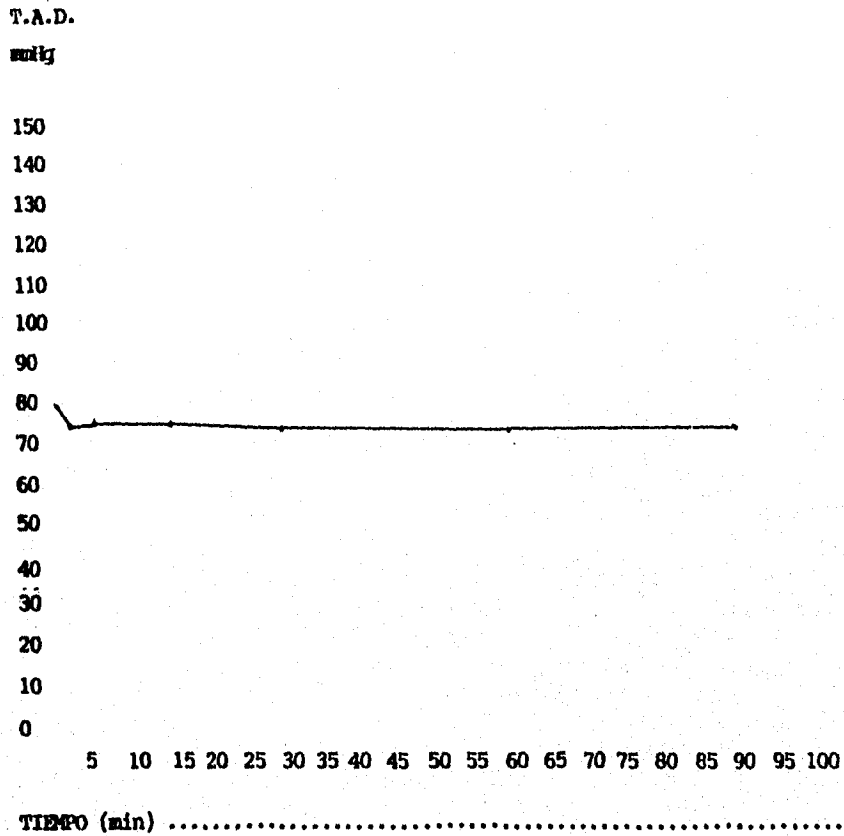
GRAFICA II: Variaciones en la frecuencia cardiaca (F.C./min) después de administrar midazolam I.V. durante la anestesia regional.

RESULTADOS.



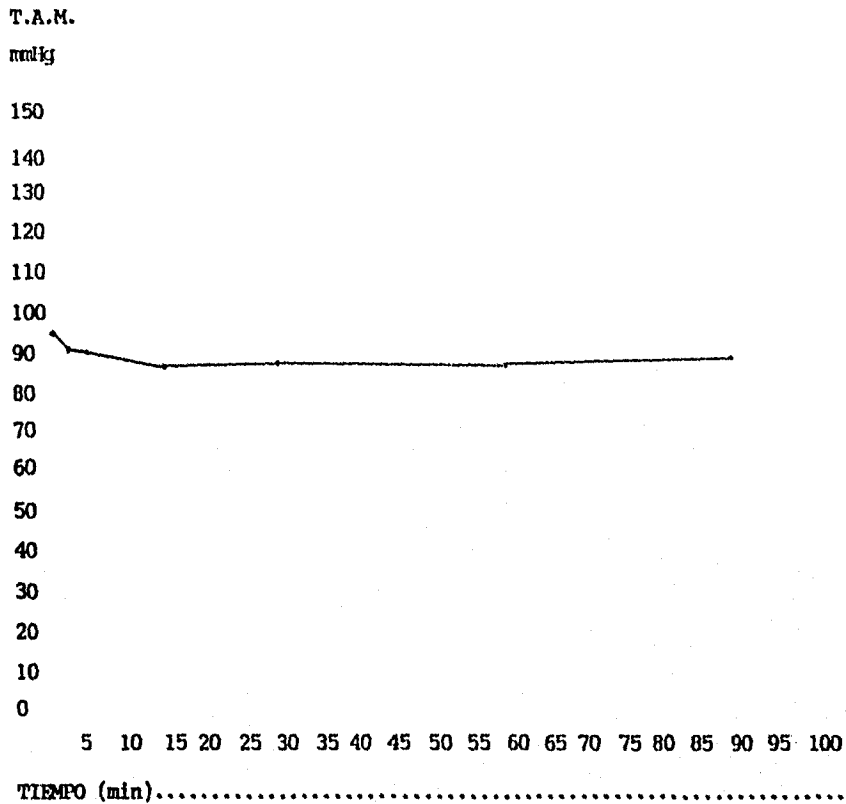
GRAFICA III: Variaciones en la presión arterial sistólica (T.A.S.mmHg) luego de administrar midazolam I.V. durante la anestesia regional; $p < 0.001$ (antes 15'); $p < 0.001$ (antes 30'); $p < 0.05$ (antes 60'); $p < 0.001$ (antes 90'); $p < 0.05$ (2' - 30'); $p < 0.05$ (30' - 60') .

RESULTADOS.



GRAFICA IV: Variaciones en la presión arterial diastólica (T.A.D. mmHg) luego de administrar midazolam I.V. durante la anestesia regional; $p < 0.05$ (antes 2'); $p < 0.01$ (antes 30'); $p < 0.01$ (antes 60'); $p < 0.05$ (antes 90') .

RESULTADOS.



GRAFICA V: Variaciones en la presión arterial media (P.A.M. mmHg) luego de administrar midazolam I.V. durante la anestesia regional;
 $p < 0.05$ (antes 5'); $p < 0.001$ (antes 15'); $p < 0.01$ (antes 30');
 $p < 0.01$ (antes 60'); $p < 0.05$ (antes 90') .

DISCUSION.

Desde que el midazolam comenzó a utilizarse en la práctica anestésica, es cada vez menor el número de anestesiólogos que usan el diazepam, el flunitrazepam y el lorazepam como agentes para producir sedación y relajación transoperatoria.

El perfil ideal de cualquier medicamento anestésico procura poseer las siguientes características: facilidad de administración por cualquier vía, a dosis bajas, con mínimas molestias para el paciente; inicio pronto de acción, efecto potente pero controlable; gran margen de seguridad; reversibilidad de su efecto y anulación total de su actividad en un periodo de tiempo muy corto. Todas estas ventajas son indispensables para la selección y utilización de agentes anestésicos en las intervenciones quirúrgicas de corta duración así como para los pacientes que pasan por cirugía de corta estancia. El midazolam es precisamente el sedante en el campo de la anestesiología que cumple con todos los requisitos mencionados.

Actualmente el midazolam es bien acogido tanto por los pacientes como por sus anestesiólogos y por otros especialistas que saben y reconocen el valor y las ventajas que representa el utilizar ese fármaco tan joven dentro del campo anestesiológico.

Sin embargo, el midazolam, como todo agente anestésico, es particularmente tan potente que debe de tenerse experiencia en su modo de empleo, sobre todo en ancianos o en pacientes con inestabilidad cardiovascular o insuficiencia respiratoria. Otro factor adverso que debe de recordarse es la idiosincrasia o la reacción inesperada que puede mostrar cada paciente frente a cualquier droga. Con el midazolam no es la excepción, y fue por esto que en el presente trabajo de investigación se propuso encontrar la dosis mínima necesaria que pudiera mantener a los enfermos en un estado consciente pero con gran tranquilidad (0.085 mg/kg I.V.) mediante una sola dosis inicial. Dicha dosis es muy similar a la reportada en otros lugares a nivel internacional para producir sedación transoperatoria durante anestesia regional (66).

La dosis anterior es bastante específica y puede ser considerada como la "ideal" para lograr sedación transoperatoria sin aparición de efectos secundarios indeseables ni depresión respiratoria ni cardiovascular. Por otro lado, resultó ser también la dosis suficiente para producir amnesia transoperatoria y lograr retornar a un estado de completa orientación con capacidad para realizar cualquier actividad intelectual y psicomotriz después de 90 minutos de haber administrado el midazolam. Como se comprenderá, esto significa una gran ventaja para las

salas de recuperación y los hospitales ya que permite hacer un ahorro en lo que se refiere a costos-tiempo-personal calificado ocupado.

Finalmente, es prioritario advertir que todo paciente al que se administra midazolam por vía intravenosa debe ser monitorizado y vigilado mientras dura su efecto, sobre todo durante los primeros 60 minutos después de su aplicación, atendiendo más a la función ventilatoria y a las presiones arteriales sistólica y diastólica, con el propósito de evitar complicaciones serias o accidentes anestésicos evitables.

CONCLUSIONES.

1.- El midazolam demostró ser un agente ansiolítico potente.

2.- El midazolam presentó un efecto amnésico muy marcado, sobre todo durante los primeros veinte minutos después de su administración.

3.- La desorientación que causó el midazolam duró 1.5 horas posterior a su aplicación.

4.- La dosis efectiva para obtener un nivel óptimo de sedación, sin depresión cardiovascular ni respiratoria fue de 0.085 mg/kg por vía intravenosa (dosis única).

5.- Aunque no hubo depresión respiratoria tras la administración del midazolam, sí se encontró una disminución significativa de la frecuencia respiratoria.

6.- No hubo cambios significativos de la frecuencia cardiaca con las dosis aplicadas de midazolam a los pacientes a quienes se les administró el sedante.

7.- El midazolam, aún a dosis bajas (0.085 mg/kg I.V.) produce descensos significativos de la presión arterial sistólica, diastólica y media.

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

BIBLIOGRAFIA.

- 1.- McClish A: Diazepam as an intravenous induction agent for general anaesthesia. *Can Anaesth Soc J* 13:562, 1966.
- 2.- Lemere F: Toxic reactions to chlodiazepoxide. *AJAM* 174: 893, 1960.
- 3.- Walser A, Benjamin LE, Sr, Flynn et al: Quinazolines and 1,4 - benzodiazepines. 84, Synthesis and reactions of 1--midazo (1,5-a) (1,4) - benzodiazepines. *J Org Chem* 43:936, 1978.
- 4.- Bühner M, Maitre PC, Gevoisier C, Hung O, Stanski DR: Comparative pharmacodynamics of midazolam and diazepam. *Anesthesiology* 69:A642, 1988.
- 5.- Thomson D, Geller E, Lauren P and Whitman J: Midazolam and flumazenil: the agonist - antagonist concept for sedation and anaesthesia. *Acta Anaesthesiol Scand* 34 (Supplementum 92): 108-109, 1990.
- 6.- Foster A, Morel D, Bachmann M and Genparte M: Ventilatory effects of various doses of IV midazolam assessed by a non invasive method in healthy volunteers. *Anesthesiology* 57 (Abs):A480, 1982.
- 7.- Samuelson PN, Reves JG, Kouchoukos NT, et al: Hemodynamic responses to anesthetic induction with midazolam or diazepam in patients with ischemic heart disease. *Anaesth Analg*: 60:802, 1981.

- 8.- Sunzel M, Paalzow L, Berggren L, Eriksson I: Respiratory and cardiovascular effects in relation to plasma levels of midazolam and diazepam. *Br J Clin Pharmacol* 25:561, 1988.
- 9.- Gross JB, Zebrowski ME, Carel ND, et al: Time course of ventilatory depression after thiopental and midazolam in normal subjects and in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Anesthesiology* 58:540, 1983.
- 10.- Lebowitz PW, Cote ME, Daniels AL, et al: Cardiovascular effects of midazolam and thiopentone for induction of anesthesia in ill surgical patients. *Can Anaesth Soc J* 30:19, 1983.
- 11.- Marty J, Niterberg A, Blancet F, et al: Effects of midazolam on the coronary circulation in patients with coronary artery disease. *Anesthesiology* 64:206, 1986.
- 12.- Gerecke M: Chemical structure and properties of midazolam compared with other benzodiazepines. *Br J Clin Pharmacol* 16:11s-16s, 1983.
- 13.- Reves JG, Fragen RJ, Vinik R, Greenblatt DJ: Midazolam: pharmacology and uses. *Anesthesiology* 62:310-324, 1985.
- 14.- Pieri L: Preclinical pharmacology of midazolam. *Br J Clin Pharmacol* 16:175-275, 1983.
- 15.- Greenblatt DJ, Arendt RM, Abernethy DR, Ortes NG, Sellers EM, Shader RI: In vitro quantitation of benzodiazepines lipophilicity: Relation to in vivo distribution. *Br J Anaesth* 55:985-989, 1985.

- 16.- Moschitto LJ, Greenblatt DJ: Concentration independent plasma protein binding of benzodiazepines. J Pharmacy Pharmacol 35:179-180, 1983.
- 17.- Study RE, Barker JL: Cellular mechanisms of benzodiazepines action. JAMA 247:2147-2151, 1982.
- 18.- Gallager DW: Benzodiazepines and gamma-aminobutyric acid. Sleep 5:S3-S11, 1982.
- 19.- Pieri L, Scharfforfer R, Scherschlicht R, Pole P, y cols: Pharmacology of midazolam. Arzneim Forsch Drug Res 31: 2180-2201, 1981.
- 20.- Kalaoka Y, Shibata K, Gomita Y, Ueki S: The mamillary body is a potential site of antianxiety action of benzodiazepines. Brain Res 241:374 - 337, 1982.
- 21.- Richter JJ: Current theories about the mechanism of benzodiazepines and neuroleptic drugs. Anesthesiology 54:66-72, 1981.
- 22.- Squires RF, Brastnup C: Benzodiazepines receptors in rat brain. Nature 266:732-734, 1977.
- 23.- Mohler K, Okada T: Benzodiazepine receptors: demonstration in the central nervous system. Science 198:849-851, 1977.
- 24.- Cheng SC, Brunner EA: Inhibition of GABA, metabolism in rat brain synaptosomes by midazolam (RO-21-3981). Anesthesiology 55:41-45, 1981.
- 25.- de Jongh RH, Bonin JD: Benzodiazepines protect mice from local anesthetic convulsions and deaths. Anesth Analg 60: 385-389, 1981.

- 26.- Cronelli R, Morris RB, Miller RD: Comparison of thiopental and midazolam on the neuromuscular responses to succinyl-choline or pancuronium in humans. *Anesth Analg* 62: 75-77, 1983.
- 27.- Veselis MD, Reinsel RA PhD, Alagesan R MD, Heing R MD, Bedford RF MD: Cognitive mechanisms of amnesia produced by midazolam. *Anesthesiology* 73: A789, 1990.
- 28.- Veselis RA, Reinsel R, Alagesan R, Heino R, Bedford R: The EEG as a monitor of midazolam amnesia: changes in power and topography as a function of amnesic state. *Anesthesiology* 74:866-874, 1991.
- 29.- Reinsel R, Veselis RA, Heino R, Miodownik S, Alagesan R, Bedford R: Effect of midazolam on the auditory event-related potential: Measures of selective attention. *Anesth Analg* 73:612-618, 1991.
- 30.- Ruiz K, Asbury AJ, Thurnton JA: Form midazolam does it cause re-sedation ? *Anaesthesia* 38:898-902, 1983.
- 31.- Ohuneim MM, Mewaldt SP: Benzodiazepines and human memory: a review. *Anesthesiology* 72:926-938, 1990.
- 32.- Dundee JW, Wilson DB: Amnesic action of midazolam. *Anaesthesia* 35:459-461, 1980.
- 33.- Connor JT, Ratz RL, Pagano RR, Graham CW: RO 21-3981 for intravenous surgical premedication and induction of anesthesia. *Anesth Analg* 57:1-5, 1978.

- 34.- Rothary SP, Brown ACD, Pandit VA, Samura SK, Pardel SK: Time course of autorecall effect of diazepam and lorazepam following oral administration. *Anesthesiology* 55: 641-644, 1981.
- 35.- Niv D, Whitman JG, Loh L: Depression of nociceptive sympathetic reflexes by the intrathecal administration of midazolam. *Br J Anaesth* 55:541-547, 1983.
- 36.- Nugert M, Artri A, Michenfelder JD: Cerebral metabolic vascular and protective effect of midazolam maleate. Comparison to diazepam. *Anesthesiology* 56:172-176, 1982.
- 37.- Forster A, Juge O, Marel O: Effect of midazolam on cerebral blood flow in human volunteers. *Anesthesiology* 56: 453-455, 1982.
- 38.- Cottrell JE, Griffin JP, Lim K, Milbora T, Stein S, Shw-wiry B: Intracranial pressure, mean arterial pressure and heart rate following midazolam or thiopental induction in humans with intracranial tumors. *Anesthesiology* 17:A323, 1982.
- 39.- Foster A, Morel D, Bachmann M, Gemperle M: Ventilatory effects of various doses of IV midazolam assessed by a non invasive method in healthy volunteers. *Anesthesiology* Abs 57:A480, 1982.
- 40.- Foster A, Gordaz JP, Suter PM, Gemperle M: Respiratory depression by midazolam and diazepam. *Anesthesiology* 53: 494-497, 1980.
- 41.- Alexander CM, Gross JB: Sedative doses of midazolam depress hypoxic ventilatory responses in humans. *Anesth Analg* 67:377-382, 1988.

- 42.- Forster A, Morel D, Beechmann M y Gemperle M: Respiratory depressant effects of different doses of midazolam and lack of reversal with naloxone. A double blind randomized study. *Anesth Analg* 62:920-924, 1983.
- 43.- Montravers P, Duremil BA, Desmonts JM: Work of breathing following midazolam injection. *Anesthesiology* 71:A1100, 1989.
- 44.- Mollieux S, Duremil B, Montravers P and Desmonts JM: Effects of midazolam on respiratory muscles in humans. *Anesth--Analg* 77:592-597, 1992.
- 45.- Alexander ChM, Teller LE, Gross JR: Slow injection does not prevent midazolam induced ventilatory depression. *A---nsth Analg* 74:260-264, 1992.
- 46.- Pond WW, Hartman M: Ventilatory depression and midazolam. *Anesth Analg* 75:812, 1992.
- 47.- Greenblatt DJ, Abernethy DR, Lozniskar A, Karmatz JJ, Limjuco RA, Shader RI: Effect of age and obesity on midazolam kinetics. *Anesthesiology* 61:27-35, 1984.
- 48.- Marty J, Gauzit R, Lefevre P, Coudere E, Farinotti R, Henzel C. and Desmonts JM: Effects of diazepam and midazolam on baroreflex control of heart rate and on sympathetic activity in humans. *Anesth Analg* 65:113-119, 1986.
- 49.- Forster A, Gordaz JP, Suter PM, Gemperle M: IV midazolam as an induction agent for anesthesia: a study in volunteers. *Br J Anaesth* 54:507-511, 1982.
- 50.- Melnick BM: Negative inotropic effects of midazolam. *Anesth--hesiology* 60:517, 1984.

- 51.- Reves JG, Samuelson PN, Linnon M: Effects of midazolam maleate in patients with elevated pulmonary artery occluded pressure. Trends in intravenous Anesthesia. Year Book Medical Publishers (Chicago): 257-263, 1980.
- 52.- Morel D, Forster A, Gardaz JP, Suter PM, Gemperle M: Comparative hemodynamic and respiratory effects of midazolam and flunitrazepam as induction agents in cardiac surgery. *Arzneim Forsch Drug Res* 31:2264-2267, 1981.
- 53.- Schudle SV, Hess W, Tarnow J: Hemodynamic responses to induction of anaesthesia using midazolam in cardiac surgical patients. *Br J Anaesth* 54:1053-1058, 1982.
- 54.- Gerecke M: Chemical structure and properties of midazolam compared with other benzodiazepines. *Br J Pharmacol* 16:115-16S, 1983.
- 55.- Pieri L, Schaffner R, Scherschlt R, Pöll P, Sepinwall J: Pharmacology of midazolam. *Arzneim Forsch Drug Res* 241: 374-377, 1981.
- 56.- Ziegler WH, Schalch E, Leishman B, Eckert M: Comparison of the effects of intravenously administered midazolam, triazolam and their hydroxy metabolites. *Br J Clin Pharmacol* 16:63S-69S, 1983.
- 57.- Greenblatt DJ, Abernethy DR, Locniskar A, Harmatz JS, Limjuco RA, Shader RI: Effect of age gender and obesity on midazolam kinetics. *Anesthesiology* 61:27-35, 1984.
- 58.- Ochs HR, Greenblatt D, Kaschell HJ, Klehr U, Divoll M, Abernethy DR: Diazepam kinetics in patients with renal insufficiency or hyperthyroidism. *Br J Clin Pharmacol* 12: 829-832, 1981.

- 59.- Mc Clure JH, Brown DT, Wildsmith JAW: Comparison of the I. V. administration of midazolam and diazepam as sedation in spinal anaesthesia. *Br J Anaesth* 55:1089-1093, 1983.
- 60.- Gauthier RA, Dyck B, Chung MD, Romanelli J, Chapman KR: Respiratory interaction after spinal anaesthesia and sedation with midazolam. *Anesthesiology* 68:5-11, 1992.
- 61.- Caplan RA, Ward JR, Posner K, Cheney FW: Unexpected cardiac arrest during spinal anesthesia: A closed claims analysis of predisposing factors. *Anesthesiology* 68:5-11, 1988.
- 62.- Magni VC, Frost RA, Leung JWC, Cotton PB: A randomized comparison of midazolam and diazepam for sedation in upper gastrointestinal endoscopy. *Br J Anaesth* 55:1095-1101, 1983.
- 63.- Brophy T, Dundee JW, Heazelwood V, Kwar P, Varghese A, Ward M: Midazolam, a water soluble benzodiazepine for gastroscopy. *Anaesth Intensive Care* 10:344-347, 1982.
- 64.- Berggren L, Ericsson I, Mollenholt P, Wichbom G: Sedation for fiberoptic gastroscopy: A comparative study of midazolam and diazepam. *Br J Anaesth* 55:289-296, 1983.
- 65.- Hanno PM, Wein AJ: Anaesthetic techniques for cystoscopy in men. *J Urol* 130:1070-1072, 1983.
- 66.- Driessen JJ, Booij LH, Vree TB, Crul JF: Midazolam as a sedative on regional anesthesia. *Arzneim Forsch Drug Res* 31: 2245-2247, 1981.
- 67.- Jacobs JR, Reves JF, Marty J, White WD, Bai SA, Smith LR: Aging increases pharmacodynamic sensitivity to the hypnotic effects of midazolam. *Anesth Analg* 80:143-148, 1995.

- 68.- Bailey PL, Paci NL, Ashburn MA y cols: Frequent hypoxemia and apnea after sedation with midazolam and fentanyl. *Anesthesiology* 73:826-830, 1990.
- 69.- Pagano RR, Graham CN, Galligan M, Conner JT, Katz RL: Histopathology of veins after intravenous lorazepam and RO-21 3981. *Can Anaesth Soc J* 25:50-52, 1978.
- 70.- Pakkanen A, Kanto J: Midazolam compared with thiopentone as an induction agent. *Acta Anaesth Scand* 26:143-146, 1982.
- 71.- Dundee JW, Samuel IO, Toner W, Howard PJ: Midazolam water soluble benzodiazepine. Studies in volunteers. *Anaesthesia* 35:454-458, 1980.
- 72.- Lindahl SGE: The use of midazolam in premedication. *Acta Anaesth Scand* 34 Supp 92:79-83, 1990.