

1/202
12

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

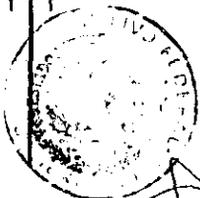
**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
HOSPITAL GENERAL DE MEXICO
SECTOR SALUD**



**EVALUACION CLINICA DEL DIAZEPAM/FENTANYL
VS. D.H.B.P. / FENTANYL EN ANESTESIA GENERAL
ENDOVENOSA A DOSIS FRACCIONADAS**

SECRETARIA DE SALUD
HOSPITAL GENERAL DE MEXICO
CENTRO DE ATENCION CENTRALIZADO

**TESIS PROFESIONAL
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE LA
ESPECIALIDAD DE :
ANESTESIOLOGO
PRESENTAN :
DR. JOSE CRUZ RAMIREZ HERNANDEZ
DRA. MARIA DE LOURDES PEREZ GARIBAY**



[Firma manuscrita]

DIVISION DE ATENCION



TESIS CON FALLA DE ORIGEN MEXICO, D. F.

270501



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

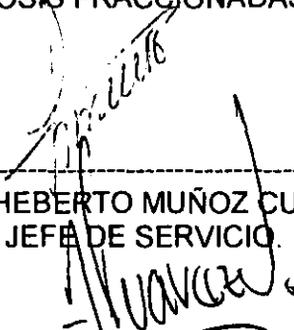
DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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.

HOSPITAL GENERAL DE MEXICO.

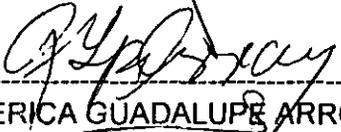
EVALUACION CLINICA DEL DIAZEPAM/FENTANYL
VS
DHBP/FENTANYL EN ANESTESIA GENERAL ENDOVENOSA A
DOSIS FRACCIONADAS.



DR. J. HEBERTO MUÑOZ CUEVAS
JEFE DE SERVICIO.



DR. JOSE C. ALVAREZ VEGA
JEFE CURSO UNIVERSITARIO.



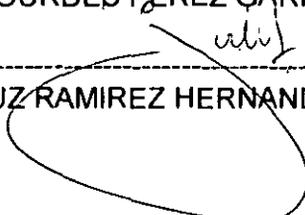
DRA. AMERICA GUADALUPE ARROYO VALERIO
MEDICO EN INFORMATICA MEDICA
UNIDAD DE PATOLOGIA.



DRA. HILDA JUAREZ ELIGIO
MEDICO DE BASE ANESTESIA.



DRA. MA. DE LOURDES PEREZ GARIBAY.



DR. JOSE CRUZ RAMIREZ HERNANDEZ.

Asesores:

Dra. América Guadalupe Arroyo Valerio

Dra. Hilda Juárez Eligió

**Esta tesis quedó registrada en el servicio de Investigación
Clínica Hospitalaria del Hospital General de México, S.S.A con
clave: Dic/90/FA/16/203/01/059**

AGRADECIMIENTOS

A la Dra. América G. Arroyo Valerio, quien sin su guía no hubiese sido posible la elaboración de ésta tesis, Médico en Informática Médica, Unidad de Patología Hospital General de México.

A la Dra. Hilda Juárez Eligió, por su guía y colaboración invaluable, Medico de base de Anestesia.

Al Dr. Luis Padierna Olivos por su importante colaboración para la realización de la misma; jefe de Inmunología de la Escuela Superior de Ciencias Médico Biológicas I.P.N.

Al Est. Mario F. Sánchez Ojeda por su gran ayuda sin la cual no hubiese sido posible realizarla. Jefe de Bioestadística y Archivos Clínicos. Hospital Infantil de México "Federico Gómez".

Srita. Mercedes del Castillo Negrete Díaz, agradecemos su colaboración y su apoyo para la elaboración de esta tesis.

Al Lic. En Historia Gerardo Paredes Orea, por su ayuda y colaboración.

A MIS PADRES

Por su amor, su comprensión y su ejemplo durante toda mi vida, los amo.

A mis tías:

Jovita, Adela y Leonor por su constante aliento y la confianza que depositaron en mi.

A mis hijos Alberto y Jorge Iván:

Por proporcionarme la mayor realización de mi vida.

A mi esposo Jorge:

Por su compañía y su amor incondicional.

A mis amigos y compañeros:

Por darme su amistad.

A los pacientes:

Gracias por haberme ayudado a realizar la especialidad.

LOURDES

A mi Padre José Cruz;

Que con su guía y el amor que me ha prodigado es un pilar muy importante en mi desarrollo como hombre y como profesionista, contando con su apoyo incondicional en la actualidad.

A mi Madre Guillermina:

Quién formó en mí con su amor y sus desvelos, el hábito de la lectura y la superación con tenacidad pues el árbol que está sujeto a una tormenta se dobla, pero no se quiebra, siendo ésta filosofía del espíritu de mi madre, siguiendo hasta la actualidad cada una de las cosas significativas que inculcó en mí.

"donde quiera que te encuentres, gracias por tu amor"

A mis Hermanos: Ma. Eugenia, Teresa, Rosalía, Alejandra y Adrián

Con los cuales siempre he contado con su apoyo en diferentes formas y ocasiones de mi vida para fomentar mi desarrollo como ser humano y profesional, además del amor y respeto que han prodigado.

A mis amigos:

Quienes me han orientado, criticado y apoyado en momentos difíciles y quienes han hecho más fácil mi convivencia con las personas y el medio ambiente que me rodea.

Siendo la naturaleza tan sabia para orientarnos en ésta vida y a Dios donde quiera que esté o quién sea.

Por último a la gente en común que con su cuerpo sabio lo pone en nuestras manos para prodigarle la mejor atención posible para nuestro desarrollo profesional.

Gracias a todo lo que rodea la posibilidad de existir en éste mundo gozando y disfrutando cada momento que se, nos otorga para vivir.

JOSE CRUZ.

TABLA DE CONTENIDO

1	INTRODUCCIÓN	
	A.- ANTECEDENTES	1
	B.- SITUACION ACTUAL	28
	C.- OBJETIVOS	29
	D.- HIPOTESIS	29
	E.- JUSTIFICACION	30
2	MATERIAL Y METODOS	31
3	RESULTADOS	32
4	DISCUSION	35
5	CONCLUSIONES	37
6	ANEXOS	
	ANEXO I CARTA DE CONSENTIMIENTO	
	ANEXO II HOJA DE RECOLECCION DE DATOS	
	ANEXO III TABLAS Y GRAFICAS	
7	BIBLIOGRAFIA	38

RESUMEN

El propósito de éste proyecto fué la evaluación clínica de dos agentes anestésicos, los cuales reunieron características adecuadas para el manejo trans-anestésico de las pacientes, con cambios mínimos en la homeostasis, además de haber presentado una recuperación postanestésica más satisfactoria, dichos anestésicos fueron: una benzodiazepina como el diazepam, un neuroléptico como el dehidrobenzoperidol, ayudados de un analgésico opioide como el fentanyl.

Se realizó un estudio clínico, prospectivo, comparativo, en el Hospital General de México, S. S en las unidades de Terapéutica quirúrgica, Ginecología y Oncología, con un universo de trabajo formado por 30 pacientes, los cuales se integraron en 2 grupos uno de 15 pacientes para el Diazepam, y otro de 15 pacientes para el grupo del Dehidrobenzoperidol, los cuales llenaron los siguientes criterios de inclusión: pacientes femeninas sanas o que presentaron alguna enfermedad que no comprometió su homeostasis, con edades entre 20 y 60 años de edad, con diagnóstico de Miomatosis uterina o neoplasia intracervical y programadas para Histerectomía abdominal o Panhisterectomía, bajo Anestesia General Endovenosa.

Se evaluaron las variables hemodinámicas de Tensión Arterial y Frecuencia Cardíaca, así como Amnesia, Inquietud, Angustia y Náusea y/o vómito. En los resultados se observa significancia estadística en las tensiones arteriales sistólicas para el grupo del DHBP a los 30, 45 y 60 min; en cuánto a las tensiones arteriales diástolicas se observo significancia estadística para el DHBP a los 15 y 60 minutos. Con respecto a la frecuencia cardiaca para el diazepam tuvo significancia a los 45 min, y para el DHBP se observo a los 60 min. Pero dichos cambios fueron mínimos, y no ameritaron ningún tipo de tratamiento farmacológico.

En relación a los trastornos se observo que con el grupo del diazepam hubo Amnesia, sin Inquietud, en cambio con las pacientes del grupo del DHBP todas se encontraron con Inquietud y sin Amnesia; la Angustia se observo en 3 de las

pacientes (20%) del grupo del diazepam, todas las del grupo del DHBP la tuvieron y por lo tanto se observó significancia estadística; en cuanto a la Náusea y/o vómito se presentó en 5 de las pacientes (33%) del grupo del diazepam, en cambio para las pacientes del grupo del DHBP ninguna paciente la presentó, por lo tanto tuvo significancia estadística.

En el presente estudio pudimos concluir que el diazepam fue mejor que el DHBP, pues las pacientes se mantuvieron más estables hemodinámicamente en el transanestésico, y con menos efectos colaterales en el postoperatorio, lo que lo hace una muy buena opción anestésica para el arsenal del Anestesiólogo.

1 INTRODUCCIÓN

A. ANTECEDENTES

La historia de la anestesia intravenosa ha sido marcada por falsos comienzos así como, por las ideas que han sido desarrolladas y descartadas en los últimos 325 años. Como todos los avances médicos, cada nuevo paso se ha dado en función de otros que sentaron las bases. Por ejemplo, sin la investigación de William Harvey acerca de la sangre y su circulación. Christopher Wren no habría podido concebir la idea de la administración intravenosa de drogas. Pero las ideas no pueden ser ampliamente aprovechadas si no se cuenta con el equipo apropiado (es decir, la tecnología), ya que anteriormente se utilizaba la púa de puerco espín y la vejiga, mismas que fueron reemplazadas hasta principios de 1850, por una ahuja hipodérmica hueca y una jeringa de vidrio. Estos inventos fueron desarrollados por Francis Rynd, Alexander Wood y Charles Pravez. Así, la historia de la anestesia ha sido la combinación de drogas, tecnología, y primordialmente, la innovación del investigador que ha unido su curiosidad y coraje para intentar hacer algo nuevo (1, 4, 9).

Muchas drogas han sido utilizadas con el propósito de anestesiarse, pero en la actualidad, sólo se usan unas pocas, ya que no todas han dado los resultados deseados. Sin embargo, es importante mencionar a algunos de los más notables hombres en este campo, y también el tipo de drogas que usaron como anestesia intravenosa.

Christopher Wren, el prominente arquitecto inglés, fue aparentemente el primer investigador que registró los efectos anestésicos de una droga. En los Convenios Filosóficos (1665). Wren reportó que él, fácilmente podría inventar una manera para transportar cualquier cosa líquida inmediatamente dentro del torrente sanguíneo: así experimentó en perros grandes y flacos a los que se hizo una

colocaron delgadas púas que estaban fijadas a una vejiga que contenía la materia que iba a ser inoculada. El descubrimiento de este método de administración de drogas dentro de la circulación central, lo llevó a seguir experimentando con el estímulo de Robert Boyle. Entonces, Wren reportó que: "el opio, al entrar rápidamente al cerebro del animal, lo deja sumido en un estupor, pero no lo aniquila". Este tipo de experimentos se han visto generalmente como un avance en cuanto a los efectos anestésicos que puede tener el opio, pero clínicamente no han sido muy útiles (1, 2, 4, 9, 24).

Es bien sabido que el éter administrado por insuflación para inducir anestesia, fue desarrollado por Crawford Long en Georgia y William Morton en Boston, a principios de 1840. Enterado de este significativo experimento de anestesia inhalada, un cirujano ruso, Pirogoff; en 1846, fue el primero en intentar la aplicación de anestesia general por medio de la administración intravenosa de éter. Resultó ser un fracaso; pero, sentó las bases para lograr la anestesia general por vía entevenosa. Los resultados se vieron pronto, ya que un renombrado científico francés, Pierre-Cyprien Ore, fue el primer físico en aplicar una droga intravenosa con el fin de inducir anestesia durante un procedimiento quirúrgico. Esto, lo logró mientras trabajaba en el Hospital de St. André en Bordeaux, en febrero de 1874. Su primer reporte, que incluía el uso de anestesia en cirugía, fue publicado en 1875. Ore, previamente había dirigido experimentos durante los cuales administró hidrato de cloral a los animales. El 6 de diciembre de 1872, Ore aplicó a un hombre de 26 años 30 mgs. de hidrato de cloral vía intravenosa para tratamiento de tétanos post-traumático, y observó que la droga produjo un nivel de inconsciencia suficiente para llevar a cabo una cirugía (4, 9).

El primer anestésico intravenoso formulado para ser aplicado en quirófano, ocurrió el 9 de febrero de 1874, cuando Ore, trató nuevamente con tétanos y a quien administró hidrato de cloral de manera tal, que fue capaz de "explorar el dedo afectado con facilidad". Como Ore era un entusiasta de su descubrimiento, retó a la prudencia convencional y declaró que el hidrato de cloral era superior al cloroformo como anestésico. Su celo pionero fue "recompensado" con dos

reprimendas oficiales de la Academia de Cirugía y fue despedido de sus tareas de cirujano en ese hospital, el 31 de diciembre de 1874. (1, 4, 9).

A fines de 1800 y principios de 1900, muchos clínicos usaban morfina y escopolamina intravenosamente en procedimientos quirúrgicos; pero este método cayó en desuso debido a varias muertes reportadas en 1905. Sin embargo, al abandonar el uso de la morfina y la escopolamina, se iniciaba lo que se puede llamar la era de la anestesia intravenosa.

Los mayores pasos experimentales, fueron dados por Noel y Southart en 1913, al usar paraldehído; pero, éste método de anestesia intravenosa tuvo poco éxito y una popularidad limitada. En 1916, Peck y Meltzer trataron un tipo de droga totalmente diferente: el sulfato de magnesio, pero como el paraldehído, el sulfato de magnesio, nunca alcanzó popularidad universal. En 1921, Naragawa utilizó etil alcohol intravenosamente para inducir anestesia. Probablemente se realizaron intentos prematuros con vino y cerveza, se cree que aún Wrem pudo utilizar el alcohol de forma intravenosa; pero, su aplicación no fue ampliamente aceptada, hasta que Marín, reportó una extensa experiencia con este método de anestesia en 1929. Aunque el etil-alcohol no fue muy aceptado, se continúa usando muy esporádicamente (1, 3, 9).

Aunque Fischer y Von Mering fueron los primeros en sintetizar un barbituro: el barbital (ácido dietilbarbitúrico) en 1903, no fue sino hasta 1921 que Bardet dió Somnifen (dietil-diolo barbiturato o dietilamina) a los pacientes. Esta droga se hizo muy popular en Europa, especialmente en Francia y Alemania. El Somnifen, fue el principio de una larga lista de derivados los barbitúricos que fueron estudiados en los años 20's y 30's. Aunque algunos de estos barbitúricos alcanzaron cierta popularidad en su uso clínico, fue hasta 1934 que el Tiopental, barbitúrico por excelencia, fue utilizado clínicamente por primera vez. El Tiopental todavía se utiliza mucho, su desarrollo e introducción en la clínica, marca el inicio de la presente era (1, 6, 9).

Existe controversia acerca de quienes fueron los primeros en administrar Tiopental a los pacientes. Naturalmente, el Dr. John Lundy en la Clínica Mayo y

Ralph Waters en la Universidad de Wisconsin, fueron los pioneros al aplicar esta droga. El 8 de marzo de 1934, Waters administró Tiopental para llevar a cabo un pequeño procedimiento quirúrgico de la lengua y éste, parece ser el primer uso clínico de Tiopental. No obstante, Lundy fue quien publicó el primer reporte sobre el uso clínico de esta droga, aplicó Tiopental por primera vez en junio de 1934. La gran serie clínica fue reportada por Lundy en 1935. Desde el inicio de su aplicación, el Tiopental demostró ser efectivo y creció su inmensa popularidad. Una sola vez en la historia del uso clínico de Tiopental, fue severamente criticado. Esto ocurrió durante la Segunda Guerra Mundial, cuando la droga cayó en manos de anesthesiólogos inexpertos y fue administrada accidentalmente en Pearl Harbor, lo que dió como resultado muchas muertes. De hecho Halford, un cirujano, declaró que la anestesia intravenosa con Tiopental era "un método ideal para la eutanasia". El reporte de Halford se acompañó por una editorial que presentaba una posición moderada con respecto al uso de Tiopental intravenoso en casos traumáticos. Hasta nuestros días, se recomienda mucha precaución en la aplicación de Tiopental bajo condiciones de hipovolemia sostenida. Un derivado barbitúrico digno de mencionarse es el Metohexital (1-metil-5-alil-1-metil-2-pentilil) o ácido babilúrico, el cual fue descrito por primera vez por Stoelting en 1957. El Metohexital tiene un índice de aclaramiento mayor que el Tiopental, lo cual ha hecho que se continúe usando en los casos de pacientes en los que se desee una aclaración rápida (1, 3, 9).

Desde 1959, la búsqueda de agentes intravenosos no barbitúricos, ha sido extensa. De Castro y Mundeleer reportaron la administración de haloperidol y un potente narcótico, Fenoperidina, en 1959. De su trabajo se llegó a la combinación de la droga Innovar (droperidol-fentanil). La eficacia y seguridad que proporciona esta mezcla, ha sido cuestionada por algunos individuos, debido a la desigual duración de acción de los dos compuestos que la constituyen. En efecto, Vandan declaró el no tomar en cuenta el peligro potencial que encierra cada droga de esta mezcla, ya que ha llevado a una seria morbi-mortalidad en manos inexpertas.

En 1966, Corsen y Domino reportaron los primeros ensayos clínicos de

Ketamina. Otro compuesto recientemente introducido es el Etomidato, que fue estudiado y descrito por Doenicke y otros colaboradores, en 1973. Se desarrolló una benzodiazepina llamada Midazolam, que se usó por primera vez en 1978, y es de importancia mencionar su solubilidad en agua, además de poseer un alto aclaramiento plasmático.

De igual importancia, es el desarrollo de nuevas drogas y la evolución de los conceptos concernientes al uso de la anestesia intravenosa. Al principio, como cualquier agente inhalado una droga es de suponer que proporciona sueño, amnesia, y provee suficiente analgesia para la realización de un procedimiento quirúrgico.

Cualquier uso es peligroso, ya que se requieren grandes dosis para proporcionar una anestesia adecuada, y estas dosis, generalmente producen depresión de los sistemas vitales, respiratorio y cardiovascular. Sin embargo, algunos investigadores que usaron drogas intravenosas; así como con óxido nitroso, creyeron que había menos riesgo que si se administraba cada droga de manera independiente. Este concepto fue probablemente el primer avance de George W. Crile, quien propuso que más de un anestésico, podía ser aplicado simultáneamente para producir un estado ideal de anestesia. Por ejemplo, los bloqueos nerviosos combinados con agentes anestésicos opiáceos era preferible a usar una sola técnica. Este concepto fue denominado como anocio-asociación y fue el precedente de otros que lo denominaron anestesia balanceada. Laborit y Huguenard, propusieron la combinación de un tranquilizante mayor, la cloropromacina y un barbitúrico de acción corta, además de un opioide, pudiendo inducir un estado que ellos denominaban hibernación artificial. La recomendación de de Castro y Mundeleer en 1959, de que la "Neuroleptoanestesia" podría ser inducida con una butirofenona, un opioide y óxido nitroso, es una extensión del concepto de Laborit y Huguenard con respecto al uso de drogas diversas con acciones específicas para producir anestesia (1, 9).

La práctica general de la mezcla múltiple de drogas intravenosas y drogas inhalatorias, es llamada anestesia balanceada. Este término fue inventado por

Lundy en 1926, cuando él escribió un cambio lógico de una combinación de varios agentes anestésicos usando una cantidad lo suficientemente pequeña como para producir un efecto insatisfactorio. De igual manera, Crile arguyó que varias drogas como el Tiopental podrían ser usadas para apoyar bloqueos regionales y producir un estado de anestesia balanceada. El concepto de anestesia balanceada fue mejorado en 1954 por Little y Stephen, en una elocuente descripción de las razones para combinar varias drogas intravenosamente, llevando a cabo un manejo completo de la anestesia. Este debió ser un pecado a nivel del purgatorio por administrar drogas altamente tóxicas y potencialmente letales en forma descuidada, sin consideración de sus efectos farmacológicos indeseables. Así, el concepto de usar sólo una droga anestésica semejaba la muerte. Los principios de la anestesia intravenosa se ampliaron cuando Woodbridge en 1957, reportó los conceptos de profundidad anestésica durante la anestesia balanceada. Aunque la palabra que él introdujo para referir las combinaciones de varios niveles anestésicos requeridos durante la anestesia, no reemplazaba el término de anestesia como esperaba, demostró que los estados clásicos de la anestesia general, basados en la anestesia con éter, no podían ser usados por mucho tiempo en la anestesia balanceada moderna. Así, los estados clásicos de la anestesia se habían perdido en la práctica de la anestesia balanceada, en la cual cada uno de los pacientes estaba despierto en la anestesia superficial o profunda. (1, 2, 4, 9).

A pesar del firme establecimiento del concepto de que la anestesia intravenosa múltiple empezaba a ser una parte integral de la anestesia balanceada, algunos investigadores propusieron posteriormente que todos los pacientes críticos y aquellos pacientes a los que se les realizaba cirugías grandes y prolongadas con altas dosis de opioides, se les consideraba pacientes de anestesia superior. Este concepto era una variedad de la anestesia balanceada, siendo popular entre los anestesiólogos que practicaban la anestesia cardiaca.

En 1937, la noción de anestesia General se escinde en lo que parecían ser sus tres elementos principales:

- Pérdida de la conciencia
- Disminución del tono muscular
- Supresión de la percepción dolorosa y, en consecuencia, de las reacciones neurovegetativas por ella producida.

En 1939, Christopher publica una importante revisión de los métodos de anestesia y no menciona en ningún momento, el empleo de analgésico durante el período operativo.

Es posible que los diferentes elementos que constituyen la anestesia general hayan sido demorados por el hecho de que todos los anestésicos son en mayor o menor grado, susceptibles de hacer aparecer a diferentes dosis, la narcosis, la relajación muscular y la analgesia.

En 1951, en Francia , tras los trabajos de Laborit y Huguénard, introdujeron una noción entonces muy audaz, y hoy generalmente admitida: la protección neurovegetativa, como capítulo aislado, separándola de la servidumbre de la analgesia. A partir de entonces, la Anestesia General se define como un todo compuesto de cuatro elementos. (1, 3, 4, 6, 9).

1. Narcosis o hipnosis
2. Relajación muscular
3. analgesia
4. Protección neurovegetativa.

Cada uno de ellos se obtiene gracias a fármacos diferentes que, combinados adecuadamente, proporcionan excelentes condiciones de operabilidad con intoxicación mínima y recuperación muy rápida, pues al existir entre estos diferentes productos una interesante serie de interacciones, su posología se ve francamente disminuida.

También aparece un nuevo concepto, el que no siempre será necesario utilizar los cuatro elementos de la anestesia general, puesto que según el tipo de intervención a realizar se puede prescindir de uno de los elementos.

Actualmente, existen productos cuya acción analgésica es considerablemente más potente que la de la morfina, es suficiente para permitir la

realización de cualquier cirugía por muy importante que ésta sea, o por muy mala que sea la situación de los pacientes. (1, 2, 3, 4, 6).

BENZODIAZEPINAS

A través de la investigación pionera de Leo H. Sternbach, las benzodiazepinas fueron introducidas para su síntesis y estudio. En mayo de 1957, Sternbach, liberó el primer miembro del grupo de benzodiazepinas, el clorodiazepóxido (Librium) y Lowell O. Randall, realizó el exámen farmacológico. El compuesto aislado tiene un amplio espectro de propiedades ansiolíticas, sedantes, hipnóticas, amnésicas, relajantes musculares y anticonvulsiones. Algunos investigadores también reportaron un efecto tranquilizante para la ansiedad y la tensión. (2, 4, 6, 9).

Brandt y colegas, los primeros anestesiólogos involucrados en la evaluación clínica del clorodiazepóxido, emplearon la droga como tranquilizante, como parte de la medicación preanestésica. Mientras, Sternbach sintetizó otras benzodiazepinas, todas similares de acción; pero, de diferente potencia. El compuesto más potente y prometedor, el diazepam (Valium), fue similarmente escrutado por Randall y asociados para su uso en pacientes psiquiátricos. Entonces DuCailar y colaboradores, y Campan y Espagno, dieron diazepam a sus pacientes quirúrgicos para disminuir la aprensión preoperatoria. Subsecuentemente, la conveniencia del diazepam como un agente inductor para la anestesia general fue explorada en Francia, Noruega, Inglaterra y Canadá. Investigadores de Francia también usaron la neuroleptoanestesia para ambas cosas: inductor y componente de la NLA. Siguieron rápidamente otros estudios de la utilidad del diazepam como ansiolítico en la labor y como un anticonvulsiónante y sedante en el manejo de la eclampsia, status epileptico y tétanos.

Más recientemente, el diazepam resultó ser efectivo en la "doma" de los indeseables efectos colaterales psicósomáticos de la Ketamina.

El diazepam permanece en el standard, y es la benzodiazepina más ampliamente usada, a pesar de sus marcadas desventajas que incluyen

respectivamente un inicio de acción lento, duración prolongada de la acción, insolubilidad en agua, irritación venosa y complicaciones después de inyectar bolos intravenosos. (2, 3, 4, 6, 9, 21, 22, 23).

CONSIDERACIONES GENERALES

La benzodiazepinas han sido denominadas "tranquilizantes menores"; pero esta definición, es inexacta. No sólo difieren marcadamente de las drogas antipsicóticas (tranquilizantes mayores), pero su uso no es por eso menor. Químicamente las benzodiazepinas tienen ciertas porciones distintas: (1) el sistema de anillos de las benzodiazepinas; (2) 2 átomos de nitrógeno en el anillo, generalmente en las posiciones 1 y 4 (pero no siempre, ej.: clobazam); (3) un grupo fenilo en la posición 5 y (4) un grupo electronegativo (generalmente Cl, ocasionalmente Br o N), en posición 7. Farmacológicamente, todas las benzodiazepinas exhiben el espectro de propiedades mencionadas previamente para el clordiazepóxido; sin embargo, ellos difieren en potencia farmacocinética.

La mayoría de las benzodiazepinas son metabolizadas por enzimas microsomaes hepáticas, principalmente por oxidación (hidroxilación), desmetila a metabolitos activos, o una combinación de ambos procesos. Los metabolitos hidroxilados (y algunas de las benzodiazepinas originales) sufren conjugaciones con cualquiera o con ambos ácidos, glucorónico o sulfúrico. Estos conjugados, son excretados por los riñones. Esta función es de casa, no destoxifica; sin embargo, los conjugados son ya inactivos.

El criterio de vida media de la eliminación ($t_{1/2B}$) hace que las benzodiazepinas se clasifiquen en drogas de corta y larga acción. Es de observar que el compuesto original con una vida media corta es clasificado como de "larga duración" si tiene uno o más metabolitos activos de larga duración. (1, 2, 4, 5, 6, 9, 26).

MECANISMO DE ACCIÓN

Las benzodiazepinas parecen facilitar el efecto inhibitorio del ácido gamma-aminobutírico sobre la transmisión neuronal en el sistema límbico, talámico,

hipotalámico y en los niveles espinales del sistema nervioso central. La interacción benzodiazepina -GABA, es descrita como un complejo de proteínas. GABA receptor (GABA-R proteína), receptor benzodiazepina (BDZ-R proteína), y proteínas del canal del cloro, respectivamente. Cada una de estas proteínas en orden, contiene una unión dominante para agonistas GABA y antagonistas, agonistas y antagonistas a benzodiazepinas (BDZ) y barbituratos (BARB). Se indica que la activación del receptor GABA, permite la apertura del canal del cloro, un proceso que involucra al receptor de la benzodiazepina como una proteína que se acopla. La función del acoplamiento resulta en apertura del canal y engrandecimiento por los agonistas inversos, los antagonistas competitivos puros no afectan al acoplamiento; pero, bloquean los efectos de ambos agonistas directos e inversos. Cada agonista de las benzodiazepinas realiza la unión GABA y los agonistas GABA incrementan la unión de agonistas de benzodiazepinas. Los barbituratos realizan el proceso de acoplamiento cerca o en el canal del cloro, y cuando está presente en cantidades suficientemente altas, abre el canal directamente, ellos engrandecen la unión a GABA (1, 2, 4, 6, 9, 21, 22, 23, 24, 26).

DIAZEPAM

Diazepam (7-cloro-1,3-dehidro-1-metil-5-fenilo-2h-1, 4-benzodiazepina-2-uno), es insoluble en agua; pero, es altamente soluble en lípidos, con un octanol de un coeficiente de partición en agua de 840. La solución inyectable con un pH, el cual es de cerca de 6.6 contiene diazepam compuesto con propileno y glycol y etil alcohol como solventes, el benzoato de sodio y ácido benzoico como buffers y benzyl alcohol como un preservativo. Todos estos compuestos irritan las venas, así como la inyección intravenosa en bolo, es dolorosa. La dilución en una jeringa o su infusión en venosets con otras soluciones, produce una emulsión opaca de pequeñas partículas. (5, 6, 9).

FARMACOCINETICA (Biotransformación)

El diazepam es metabolizado por enzimas microsomales en el hígado. La

droga es desmetilada a desmetildiazepam o es hidroxilada a 3-hidroxidiazepam, el cual es entonces demetilado a oxacepam. Todos estos metabolitos son farmacológicamente activos y están comercialmente disponibles como drogas.

El diazepam tiene relativamente una vida media de distribución larga ($t_{1/2}$) de 30 a 60 minutos, mientras que su vida media de eliminación ($t_{1/2B}$) tiene un rango de 20 a 50 horas, con un aclaramiento total de sólo 0.24 a 0.53 ml/Kg/min. Esta droga tiene un moderado volumen de distribución (V_d) (0.7 a 1.7 l/Kg); pero, se distribuye ampliamente dentro de los tejidos corporales.

El diazepam se une extensamente a proteínas (96 a 99%); pero, este alto grado de unión a proteínas puede ser reducido por la unión competitiva, por ejemplo: con pentazocina.

El diazepam y todos sus metabolitos activos, tienen vidas medias largas. Además, sus metabolitos primarios activos, el desmetildiazepam, tiene un bajísimo aclaramiento y una vida media más larga que cualquiera de las benzodiazepinas empleadas generalmente. Consecuentemente, grandes cantidades de estos compuestos, se acumulan con la ingestión crónica. El diazepam, es bien absorbido por el tracto gastrointestinal, los niveles plasmáticos pico, son alcanzados después de 30 a 90 minutos de la ingestión. La terapia concomitante con cimetidina, un inhibidor de las enzimas hepáticas, prolonga el efecto hipnótico del diazepam. Es de notar que la administración de heparina, como se usa durante un by-pass cardiopulmonar, desplaza al diazepam de las proteínas, incrementando de manera importante el diazepam libre (activo) en plasma. Después de haber administrado diazepam a voluntarios (10 a 20 mg intravenosamente), los niveles plasmáticos de la droga, declinaron rápidamente durante los primeros 20 minutos; pero alcanzaron un segundo pico 6 a 8 horas después. Esta alza es atribuida a la recirculación enterohepática (1,2,4,5,6,9,10,14,21,22,23,24,26).

ABSORCION

Por razones que no están perfectamente claras, la absorción del diazepam

después de su inyección intramuscular, puede ocasionalmente ser pobre o errática, con concentraciones plasmáticas subsecuentes que sólo son 50 a 60% de aquellas obtenidas después de la administración de una dosis equivalente oral. Esta disparidad, puede ser debida en parte a la precipitación del diazepam en el sitio de inyección. El sitio de inyección y la actividad muscular asociada, pueden también influir en la cinética de la absorción. Después de la inyección de la droga dentro de los músculos gúteos, los niveles plasmáticos, son invariablemente más bajos que los de aquellos, después de la inyección dentro del músculo vasto lateral o el deltoides, en ambas de las últimas localizaciones, el ejercicio aumenta la absorción de la droga (1,6,9).

NIVELES SANGUINEOS Y ACTIVIDAD NEUROFARMACOLOGICA.

Los efectos clínicos mínimos de somnolencia, amnesia, visión borrosa, función mental deteriorada y falta de coordinación, son observadas en pacientes con bajos niveles plasmáticos de diazepam por debajo de 400 mcg/l. El sueño ocurre con niveles aproximadamente 1000 mcg/l.; pero, la respuesta individual varía ampliamente, por ejemplo, en el mismo nivel sanguíneo en un paciente, puede ser difícil que despierte mientras que otro permanece bastante despierto. (6).

TRANSFERENCIA PLACENTARIA.

El diazepam altamente soluble en lípidos, rápidamente atraviesa la placenta y así, el equilibrio entre la sangre materna y la del cordón umbilical, ocurre en pocos minutos. Por el engrandecimiento de la unión de proteínas plasmáticas del diazepam en el feto, las concentraciones de la droga en la sangre fetal, generalmente exceden a las de la madre. Los altos niveles de diazepam observados en dos neonatos de madres eclámpicas que recibieron grandes dosis de la droga durante la labor, continuaron elevadas por 40 horas después del nacimiento, antes de que declinara, y permanecieron detectables casi una semana (5,9,24,26).

CONDICIONES QUE AFECTAN A LA FARMACOCINETICA DEL DIAZEPAM

Edad.

Edades mayores influyen en que la vida media del diazepam sea casi lineal, el rango se extiende de 20 horas a los 20 años; y en 90 horas a los 80 años.

Sexo.

La vida media B Vd y el aclaramiento del diazepam, son mayores en pacientes femeninas, que en pacientes masculinos.

Raza.

El Vd y el aclaramiento del diazepam son mayores en caucásicos, que en orientales, sugiriendo diferencias genéticas en la biotransformación de la droga.

Enfermedad hepática.

En pacientes con cirrosis alcohólica, la vida media B del diazepam, puede estar marcadamente incrementada, el aclaramiento plasmático puede estar consecuentemente disminuido. Estos efectos, son atribuidos a la disminución del flujo sanguíneo hepático y disminuye la droga expuesta a las enzimas microsomales hepáticas. La unión a las proteínas plasmáticas, está también significativamente disminuida, resultando un incremento en el Vd.

INDUCCIÓN ENZIMATICA HEPATICA E INHIBICION

El diazepam es un inductor de la actividad enzimática microsomal hepática, de este modo se incrementa el índice de biotransformación propia. La cimetidina, un inhibidor enzimático hepático, deteriora de una manera importante, el metabolismo del diazepam por prolongación de su vida media y reducción del aclaramiento plasmático de la droga. Curiosamente, en un estudio, la administración de diazepam, tenía marcadamente incrementada 1 a 1/2 B y significativamente disminuido el aclaramiento total. Estos efectos son atribuidos a la inhibición de la oxidación causada por la acumulación de metabolitos oxidados desmetildiazepam.

ENFERMEDAD RENAL

La farmacocinética del diazepam, puede estar alterada por enfermedad renal crónica. (5,22,24,26).

FARMACOLOGIA

Los efectos farmacológicos del diazepam, están relacionados con la dosis, a mayores dosis es más rápida, más potente y más perdurable la respuesta. La inyección intravenosa rápida, indeseable por sus efectos irritantes sobre las venas, resulta en una presentación de concentraciones más altas de la droga en cerebro equivalente a grandes dosis; sin embargo, el efecto es transitorio. Los efectos de la terapia crónica con diazepam, son acumulativos por su vida media B. El efecto es agravado por la acumulación concomitante de metabolitos activos, todos de larga duración (1,2,6).

SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

El diazepam puede causar todos los grados de depresión del SNC, desde una sedación leve, hasta el coma profundo, probablemente para facilitar el efecto inhibitorio del GABA sobre la transmisión neuronal. Los sitios primarios de acción, son los sistemas reticular activador y límbico. También están involucrados el tálamo y el hipotálamo. A la amígdala, conciernen las influencias emocionales sobre la actividad cortical, la cual parece estar particularmente afectada. El diazepam reduce la ansiedad y la agresión en animales y hombres. Consecuentemente, la droga es usada ampliamente en el tratamiento de problemas psiquiátricos, para proporcionar sedación pre-anésteica, para inducir anestesia en pacientes de alto riesgo de enfermedad cardiovascular, y para reducir los efectos indeseables colaterales de los derivados de la fenilciclodina.

Los pacientes varían considerablemente en su respuesta al diazepam, especialmente cuando se combina con otros depresores del SNC, como son opioides y barbitúricos. Consecuentemente, hay umbrales plasmáticos específicos

de las benzodiazepinas para múltiples efectos farmacológicos. La recuperación de los efectos hipnóticos inducidos por el diazepam, ocurre por la rápida redistribución de la droga. Sin embargo, un paciente al despertar de una administración aguda de la droga, puede estar amnésico para ciertos eventos durante la recuperación, porque los niveles sanguíneos todavía exceden el nivel sanguíneo amnésico. La amnesia producida por el diazepam, ha sido estudiada extensamente en relación con el uso de la droga en odontología, cardioversión, endoscopia y durante la recuperación de la cirugía de corazón abierto.

La ruta de la administración es importante. Las variedades de absorción de un depósito intramuscular interpreta esa ruta informal, lo cual puede ser explicado por reportes fluctuantes de dosis casi totales o mínimas (menos del 5%), con amnesia preoperatoria después de una dosis de 10 a 20 mg administrados intramuscularmente. Con la administración intravenosa del diazepam, la amnesia es anterógrada; pero, no retrógrada y es fácilmente alcanzada. Sin embargo, aún con la preferencia de la ruta intravenosa, el inicio de la acción es lento (2 a 3 minutos), que con el uso de anestésicos barbitúricos. Estos efectos dependientes de la dosis (2.5 a 20 mg intravenosamente) producen niveles de ansiolisis y sedación que se incrementan linealmente, la amnesia parece no ocurrir hasta que son administradas grandes dosis (10 a 20 mg IV). El diazepam no es una droga analgésica, aunque puede proporcionar un insignificante alivio del dolor experimentado por la presión tibial. No tiene efectos antianalgésicos.

La tolerancia crónica (habituaación), los efectos depresores del SNC por el diazepam, puede ser desarrollada con la terapia continua oral. La tolerancia aguda (después de una gran dosis única) también ha sido observada después de intentos de suicidio con diazepam (dosis oral de 0.5 gr a 2.0 gr.), la recuperación ocurre en 2 a 3 días, a pesar de los niveles plasmáticos iniciales, 100 veces mayores que el de los observados generalmente. (1,2,5,6,9,10,21,22,23,24,26).

SISTEMA CARDIOVASCULAR

Los estudios de diazepam conducidos en animales, revelaron que no hay

efectos cardiovasculares importantes. La contractilidad miocárdica aumentada observada en perros, fue atribuida a un incremento del flujo sanguíneo coronario y transitoriamente, disminución de las resistencias vasculares sistémicas. Esto último, probablemente explica la respuesta hipotensora leve (-24mm Hg) después de que fue dado intravenosamente el diazepam por un período de 3 horas (8 a 15 mg/Kg). Consecuentemente, el diazepam no altera significativamente la homeostasis cardiovascular en el hombre; así, se interpreta que la droga es particularmente útil para sedación e inducción de la anestesia en pacientes con enfermedad cardiovascular severa. Además, el diazepam contribuye en estos pacientes, con una acción semejante a la nitroglicerina sobre los vasos coronarios, lo cual preserva el flujo sanguíneo coronario y el índice cardíaco, a pesar de que se disminuye la presión de perfusión sistémica. El consumo miocárdico de O₂ total, está marcadamente reducido después de la terapia con diazepam, por la disminución en la frecuencia cardíaca y la presión sanguínea sistólica; sin embargo, la depresión hemodinámica potencial existe en pacientes con enfermedad cardíaca isquémica o valvular, y en otros individuos que reciben diazepam con narcóticos intravenosamente. Esta reacción puede reflejar la acción simpaticolítica de esta combinación. El colapso cardiovascular y las arritmias ventriculares, han sido reportadas y relacionadas con el uso de diazepam; pero, estas secuelas son poco comunes. (5,6,10,14,22,23,24).

SISTEMA MUSCULOESQUELÉTICO

El diazepam induce relajación del músculo esquelético y es producida por inhibición de vías aferentes espinales polisinápticas (y probablemente monosinápticas). Esta inhibición puede ocurrir directamente a nivel de la médula espinal. Otros investigadores atribuyen el efecto a la inhibición descendente de las estructuras supraespinales, por ejemplo: sistema reticular y sistema límbico.

El diazepam es capaz de controlar la rigidez muscular, espasmo debido a tétanos, dolor muscular bajo o problemas neurológicos. Esta droga no se suma apreciablemente a la acción de agentes bloqueadores neuromusculares. (1,6).

SISTEMA RESPIRATORIO

El diazepam cuando es administrado intravenosamente, puede causar depresión respiratoria, con disminución del volumen tidal y volumen minuto en un 20 a 30%. Estos efectos clínicamente son insignificantes, aunque se ha reportado depresión respiratoria severa, incluyendo apnea. No obstante, este resultado es excepcional. Tampoco se altera de manera importante la determinación de gases sanguíneos o la respuesta del CO₂, dado en dosis comunes. Otros parámetros, como el flujo respiratorio pico y la resistencia de la vía aérea, permanecen inalterables, se interpreta que el diazepam es un sedante útil en pacientes que reciben terapia ventilatoria por status asmático.

La combinación de diazepam y analgésicos administrados vía intravenosa por anestesia, frecuentemente causan depresión respiratoria profunda y ocurre principalmente después de iniciada la medicación pre-anestésica con estas drogas, se puede apreciar una depresión respiratoria similar al utilizar barbitúricos durante el tratamiento de una actividad convulsiva prolongada. (1,2,6,9).

TOXICIDAD Y EFECTOS COLATERALES

En perros, la administración repetida de diazepam (10 inyecciones de 20 mg en un periodo de 2 semanas), no resultó en reacciones tóxicas severas, con la excepción de irritación local en el sitio de inyección cuando es administrado intramuscularmente.

En estudios de toxicidad subaguda, también experimentando con perros, no fueron reportados grandes cambios patológicos. Cuando el diazepam fue administrado en perros en muy altas dosis, en un periodo de 22 meses, no se registraron anomalías en los exámenes histopatológicos de hígado o riñón, o los hematológicos; así como tampoco en su función.

El efecto más indeseable, está asociado con el uso intravenoso del diazepam y es la irritación venosa. La inyección de un bolo intravenoso de diazepam es dolorosa (quema). Esta irritación es causada por los solventes

contenidos en la solución inyectable, es decir, propil glycol, alcohol benzílico y etílico, benzoato de sodio y ácido benzoico, componentes que irritan las venas aunado al riesgo de producir trombosis, flebitis y esclerosis. Los avisos de la compañía manufacturera: "la solución debe ser inyectada lentamente, no aplicar en venas pequeñas como aquellas del dorso o la muñeca, sino es factible, administrar directa y lentamente IV Valium a través de un tubo infusor lo más ajustado posible a la inserción de la vena". (1,4,6,9).

APLICACIONES CLINICAS

Las dosis deben ser reducidas en pacientes ancianos, en individuos con enfermedad renal o hepática y en pacientes que lleven un inhibidor de enzimas hepáticas, como la cimetidina.(9)

MEDICACIÓN PRE-ANESTÉSICA.

Las acciones amnésicas y tranquilizantes del diazepam en el período pre-operatorio, son benéficas en el paciente ansioso. La droga puede ser administrada en dosis de 5 a 20 mg., intramuscularmente en un avance de un procedimiento quirúrgico (60 a 90 minutos) y tener en cuenta las variedades de absorción. Puede ser administrado oralmente, con una cuchara de agua (30 a 45 minutos antes), o si el tiempo es corto, puede ser aplicado vía intravenosa. (9,22).

SUPLEMENTACIÓN DE ANESTESIA LOCAL.

El diazepam administrado preoperatoriamente, es generalmente un coadyuvante útil de la anestesia regional o anestesia tópica, ejemplo: endoscopia, dentista conservador y además, en cualquier operación durante la cual, el paciente esté despierto. Se intenta que el diazepam produzca sólo una sedación ligera, y amnesia, no elimina el déficit o la anestesia inadecuada.

Otras aplicaciones, incluyen la anestesia disociativa, en la cual la premedicación con diazepam, reduce significativamente la incidencia y severidad de los efectos colaterales psicossomáticos de la ketamina; en psiquiatría, el

diazepam se usa como una medicación pre-entrevista (se sugieren dosis de 10 a 30 mg. IV). (9).

INDUCCIÓN DE ANESTESIA

A pesar de su lento inicio de acción, con depresión respiratoria leve o moderada, su falta de flexibilidad cuando es comparado con anestésicos barbitúricos, sus efectos irritantes sobre las paredes de las venas, frecuentemente asociado con dolor durante la inyección, y la estabilidad cardiovascular observada, el diazepam sigue siendo útil como agente inductor para pacientes cardiacos severamente enfermos y otros individuos con alto riesgo de complicaciones. Cabe mencionar que la hipovolemia, el tamponade cardiaco, la hipotensión y la reducción de gasto cardiaco pueden seguir a la inducción con diazepam.

La dosificación del diazepam para inducción de anestesia, tiene un rango intravenoso de 0.3 a 0.6 mg/Kg. La inyección de un bolo de estas dosis es más predecible que alcance un efecto hipnótico; pero, puede producir uno o ambos efectos indeseables, hipotensión y apnea. La administración de estas dosis divididas en 5 mg en intervalos de aproximadamente 1 minuto hasta que el paciente este dormido, es lo que recomiendan algunos clínicos.

La sedación y el tartamudeo del lenguaje, generalmente preceden a la instalación del sueño. Dosis mayores (arriba de 70 mg), aunque aún mantienen estabilidad cardiovascular, pueden producir una recuperación prolongada (tanto como 24 horas), lo cual es indeseable en pacientes ambulatorios y en la mayoría de los pacientes quirúrgicos (4,5,6,9,10,14,21,22,23,24,26).

DEHIDROBENZOPERIDOL (DROPERIDOL) (D.H.B.P).

Las drogas neurolépticas pueden ser divididas en dos categorías: fenotiazinas con cadenas laterales de propilamino y las butirofenonas, las cuales son derivadas del butilamino. Los butilaminos parecen ser fuertes agentes neurolépticos, más que las propilaminas.

Los agentes neurolépticos son derivados fluorinados. La inserción de un

anillo piperidino sustituido en la posición orto, es la estructura básica de las butirofenonas. La característica predominante de las butirofenonas en humanos es un peculiar tipo de depresión del SNC, resultado de una modesta sedación marcada por tranquilidad, inmovilidad cataléptica y efectos antieméticos. Los efectos colaterales, especialmente después de grandes dosis, pueden incluir disquinesia extrapiramidal, inquietud-hiperactividad, escalofrío, temblor, agitación (ansiedad interna), alucinaciones, sensaciones bizarras de levitamiento y pérdida de la imagen corporal. Se mantiene la función del sistema reticular activador y electroencefalográficamente, no se aprecian alteraciones del ritmo alfa. Los efectos sedantes y tranquilizantes duran al menos de 2 a 8 horas; pero la alteración de la conciencia, puede persistir cuando mucho 12 horas. (1,2,3,4).

MECANISMO DE ACCIÓN

La potencia neuroléptica de las butirofenonas está estrechamente relacionada con su capacidad para formar una capa sobre las membranas biológicas, reduciendo la tensión superficial de la membrana y disminuyendo su permeabilidad. Esta acción parece ser específica para la membrana celular en el SNC excitada por dopamina y serotonina; la permeabilidad es regulada por la inhibición competitiva del ácido glutámico por ácido gama-aminobutírico (GABA). Por la estructura química de la porción butilamino de las butirofenonas, que es semejante a la del GABA, se presume que estos agentes neurolépticos pueden ocupar receptores GABA en la membrana postsináptica, de ese modo, se reduce la transmisión simpática y resulta en una formación de la dopamina en la hendidura intersináptica. Las drogas neurolépticas también pueden inhibir la re-entrada de dopamina y norepinefrina en los gránulos de almacenaje de las terminales presinápticas.

La zona quimiorreceptora (CTZ) es el sitio de acción emética de la apomorfina. Los astrocitos rojos transportan moléculas neurolépticas de los capilares hacia las sinapsis dopaminérgicas en la CTZ, donde ellos ocupan receptores GABA. La apomorfina despolariza a los astrocitos rojos, causando la

liberación de dopamina en la hendidura sináptica. Sin embargo, porque los receptores GABA están ocupados, la transmisión está bloqueada y el centro del vómito permanece inactivo. Por esto, las drogas neurolépticas son potentes antieméticos. (2,3,5,6,9).

FARMACOCINETICA

El droperidol es rápidamente distribuido a través del cuerpo. Su acción empieza de 3 a 10 minutos y su distribución de 2 a 4 horas. La alteración de la conciencia puede persistir por lo menos 12 horas. El grupo benzimidazol en la posición 4 (para), permite al droperidol ser hidrolizado (I), se obtiene el derivado parafluorobutirofenona (II), el cual es entonces reducido a una alcohol terciario (III), este alcohol es desalkilado a un simple 4-piperidinol, dejando un residuo benzilfluorinado. Debido a que estas reacciones ocurren medianamente rápido, el periodo máximo de actividad del droperidol está limitado en 2 a 4 horas.

Después de la pendiente inicial alfa (distribución), las curvas plasmáticas del droperidol en humanos muestran una declinación moderadamente rápida durante la fase beta (metabolismo/excreción), alcanzando niveles moderadamente bajos después de 4 horas de administración. La droga está extensamente unida a proteínas (85 a 90%). Hay una marcada discrepancia entre la concentración de droperidol radio lábil en el cerebro y en la sangre, después de 4 horas, el 20% de la dosis total radioactiva persiste en el cerebro, mientras en el nivel sanguíneo ha disminuido al 4% después de 4 horas, el droperidol y sus metabolitos son excretados en orina y heces. Cerca del 10% de la droga aparece sin cambios en la orina. (1,2,3,4,5,6,9).

FARMACOLOGÍA

SNC: El droperidol semeja la acción de las fenotiazinas; pero, es considerablemente más potente y específica. En humanos, el droperidol produce síndrome neuroléptico caracterizado por alentamiento psicomotor, quietud emocional e indiferencia al medio, el paciente tiende a estar adormilado; pero, se

despierta rápidamente. La somnolencia es menos marcada que con las fenotiazinas, aunque durante el estado semiconsciente (término mineralizado por investigadores europeos, la cara del paciente es inexpresiva, con ojos cerrados como adormecido, él o ella permanece en contacto, el paciente aún es capaz de responder a preguntas claramente, en una voz monótona y obedece órdenes prontamente. (1,5,6,9).

ANALGESIA.

El droperidol sólo, no tiene efecto analgésico, no potencializa la acción de analgésicos o narcóticos, aunque puede prolongar la duración de su actividad, sin embargo ha sido reportada una acción antianalgésica. (2,9).

SISTEMA CARDIOVASCULAR

Sólo en dosis excesivas, el droperidol causa depresión importante de la contractilidad miocárdica. Los principales efectos cardiovasculares son un moderado bloqueo alfa-adrenérgico, con disminución de las resistencias periféricas y pulmonares, con hipotensión transitoria leve a moderada, éste último descubrimiento es sugestivo del uso potencial de una precarga previa. Parece que el droperidol induce bloqueo alfa-adrenérgico no específico, hay información acerca de que en las arterias pulmonares aisladas y en las venas safenas, en las cuales la amplitud de la contracción esta importantemente disminuida por la droga. Más recientemente, se ha sugerido que el efecto del droperidol sobre el sistema vascular, puede ser el resultado de una acción antivasoconstrictora menos específica.

Por el efecto adrenolítico de la droga, ocurre frecuentemente la hipotensión postural. Aunque el efecto vascular es generalmente menos profundo, han sido reportadas reacciones hipotensoras peligrosas, incluyendo la muerte súbita en pacientes que reciben una terapia vasodilatadora. Contrariamente, el uso del droperidol puede ser benéfico durante la cirugía vascular para modificar la indeseable hipertensión, asociada con el pinzamiento de la aorta abdominal. El

droperidol, con o sin fentanil, se ha reportado que causa constricción de la vasculatura cerebral, reduciendo el flujo sanguíneo cerebral (sin alterar el consumo de O₂) en perros y en el hombre; sin embargo, este hecho ha sido bien discutido como cuando ocurre hipocapnia. Un incremento inducido por la dopamina en el flujo sanguíneo renal no es importantemente dañado por la administración de droperidol durante la normovolemia.

El droperidol no tiene efectos inotrópicos positivos cuando se incluye en preparaciones diseñadas para la contracción isométrica del músculo papilar aislado del conejo; pero, esto produce una disminución dependiente de la dosis en el nivel de stress desarrollado por el paciente. El droperidol administrado a una dosis de 1 ml/kg en perros intactos neurológicamente, para un by-pass de corazón derecho, causa un importante incremento en la presión de ventrículo izquierdo y la diastólica final; esto indica, que grandes dosis de droperidol pueden disminuir la función ventricular izquierda. Excepto en grandes dosis, el droperidol no ejerce ningún efecto importante sobre la contractilidad miocárdica, y por lo tanto, no se ha asociado con depresión circulatoria prolongada en humanos.

El droperidol también es efectivo en la protección contra las arritmias inducidas por epinefrina, este resultado probablemente se relaciona con una reducción semejante a la de la quinidina sobre la actividad del marcapaso por alargamiento del período refractario. La droga también ejerce importantes efectos antiarrítmicos durante la anestesia con halotano o ciclopropano (y probablemente otros anestésicos generales). (1,2,3,4,5,6,9).

SISTEMA RESPIRATORIO

El droperidol no altera significativamente la función respiratoria, además deprime menos la respiración que el fentanyl. (9).

SISTEMA ENDOCRINO

No afecta la función hepática.

El droperidol tiene poca influencia sobre la función adrecortical; pero,

incrementa la hormona del crecimiento y los niveles de glucosa (6).

METABOLISMO

El droperidol reduce el consumo de O₂ corporal en un 20 a 30%. La viscosidad sanguínea y las determinaciones de hematócrito también muestran disminución (6).

COMPLICACIONES

El droperidol induce vasodilatación periférica que puede causar incrementos de sangrado transoperatorio, aunque este resultado parece ser que es un pequeño precio que hay que pagar por la protección contra los efectos deletéreos de vasoconstricción masiva. En ocasiones, los pacientes presentan inquietud, especialmente después de recibir grandes dosis de droperidol, aunque también puede ocurrir con pequeñas dosis, inquietud moderada a marcada y aprensión. Estos efectos pueden suceder más frecuentemente en pacientes bajo stress, y aquellos quienes son aprensivos y ansiosos. (1,2,4,6,9).

EFFECTOS COLATERALES EXTRAPIRAMIDALES.

Se pueden manifestar variedad de grados de disquinesia, especialmente de la cara, cuello y músculos faríngeos, con dificultad para el lenguaje y la deglución, muecas, trismus, espasmos oculógiros o torticolis. La frecuencia y la severidad de estos efectos, son menores que los que ocurren con las fenotiazinas; y ellos, generalmente están relacionados, aunque la disquinesia puede resultar con pequeñas dosis. Cada actividad extrapiramidal, responde rápidamente al uso intravenoso de difenhidramina, benztropina (Congetin) u otros agentes antiparkinsonianos.

Pueden ocurrir alucinaciones y sensaciones bizarras de levitamiento y pérdida de la imagen corporal, generalmente después de grandes dosis de droperidol. La incidencia de reacciones indeseables al droperidol, puede ser importantemente reducida por la administración concomitante de diazepam.

(2,4,5,6,9).

APLICACIONES CLÍNICAS.

El droperidol es útil como medicación preanestésica porque es sedante, tranquilizante y con efectos antieméticos. Con una dosis promedio de 5 mg administrada IM 2 horas antes de la cirugía, el paciente rápidamente llega a estar sedado, tranquilo, desinteresado, indiferente, calmado, quieto, permanece cooperativo y responde a instrucciones. Para los pacientes que van a ser sometidos a procedimientos quirúrgicos, el droperidol en combinación con atropina puede ser superior en medicación preanestésica; que aquellas preparaciones que incluyen el uso de otros tranquilizantes o narcóticos, porque este reduce significativamente la incidencia de náusea postoperatoria y vómito, por lo tanto, permite una rápida recuperación. Es discutible, si el uso de la combinación de esta droga, reduce la necesidad de analgésicos postoperatorios.

OPIACEOS

Los opiáceos se administran desde hace cientos de años, para aliviar la ansiedad y reducir el dolor postoperatorio. Muchos de estos compuestos no sólo se administran como suplementos analgésicos intravenosos; sino, también como principales o únicos anestésicos intravenosos.

HISTORIA

El aislamiento de los morfínicos a partir del opio, realizado por Serturmer en 1803 y la introducción en la práctica clínica de la jeringuilla y de la aguja hueca por Wood en 1853, permitieron la administración de opiáceos en dosis cuidadosamente medidas. A partir de entonces, la morfina se administró por vía intramuscular como premedicación para complementar la anestesia con éter o con cloroforno, y en el postoperatorio para proveer analgesia. A finales del siglo XIX se administran grandes cantidades de morfina (1 a 2 mg/kg), junto con escopolamina (1 a 3 mg/kg) en dosis fraccionadas IV, IM o ambas, como anestesia completa.

Aunque en un principio esta técnica se popularizó, pronto dejó de usarse, al aumentarse alarmantemente la morbilidad y la mortalidad operatoria. Durante los 30 a 40 años siguientes, los anestesiólogos raras veces usaron los opiáceos como analgésicos durante la intervención quirúrgica.

La introducción de barbitúricos de acción ultracorta como anestésicos intravenosos y la popularización del concepto de "anestesia balanceada", provocaron un renovado entusiasmo por el uso transoperatorio de los opiáceos; a pesar de presentar algunos problemas como rigidez muscular o anestesia incompleta, los opiáceos probablemente seguirán utilizándose en el futuro como suplemento anestésico, debido a que tienen efectos sobre la mayoría de los sistemas orgánicos.

CLASIFICACIÓN

Podemos mencionar que hay tres grupos:

- 1.- Naturales
- 2.- Semisintéticos
- 3.- Sintéticos

La morfina es el único opiáceo natural que tiene importancia como anestésico, es derivado de la planta *Papaver Somniferum*. Los opiáceos semi-sintéticos, son derivados de la morfina, que se obtienen realizando algunos de los varios cambios posibles como son la esterificación, oxidación, etc. Los últimos, son sintetizados por completo.

CLASIFICACIÓN DE LOS COMPUESTOS OPIACEOS

Naturales. Morfina, codeína, papaverina, tebaina.

Semi-sintéticos. Heroína, dehidromorfona.

Sintéticos. Serie de los morfináneos (levofanol)

Serie de la difenilpropilamina (metadona)

Serie de la benzomorfinina (pentazocina)

Serie de la fenilpiperidina (fentanyil, alfentanyl y sufentanyl).

FENTANYL.

Después de la administración de un bolo de fentanyl, éste en plasma disminuye de forma triexponencial. Al igual que la morfina, la vida media de distribución es rápida ($T_{1/2S}$) es de sólo, 1 a 3 minutos, mientras que la vida media de distribución lenta oscila entre 5 y 20 min. El fentanyl está unido a proteínas plasmáticas alrededor del 80%, y menos del 10% está ionizado a pH fisiológico. Sin embargo, la penetración del fentanyl al Sistema Nervioso Central, es mayor que la de la morfina, debido a su pronunciada liposolubilidad. Esta característica, es la razón más importante del rápido inicio y de la corta duración de acción de este fármaco. En estado de equilibrio, el volumen de distribución del fentanyl (4 L/Kg) es bastante parecido al de la morfina y al de la meperidina, al igual que su aclaramiento.

El aclaramiento del fentanyl, depende sobre todo del metabolismo hepático, a pesar de que también en otras zonas se metaboliza como en el pulmón. Menos de 10% de fentanyl se excreta en forma inalterada por la orina. Al igual que ocurre con la meperidina, el flujo sanguíneo hepático, la perfusión periférica y la recaptación del fentanyl son factores importantes que limitan la velocidad de la biotransformación. La lenta recaptación de los depósitos de tejido adiposo, determina que la vida media de eliminación ($T_{1/2 B}$) sea similar a la de la meperidina y la de la morfina (de 2 1/2 a 3 1/2 hs.). El metabolismo del fentanyl es complejo; pero, ninguno de los metabolitos tiene acción opiácea significativa.

El uso del fentanyl (50 mcg/kg) con óxido nitroso, suprime la respuesta hiperglicémica a cirugía ginecológica prolongada y reduce el cortisol del plasma concomitante y las respuestas de la hormona del crecimiento, más efectivamente que el halotano-óxido nitroso. Resultados similares ocurren con dosis más grandes de fentanyl para cirugía gástrica.

En pacientes a punto de experimentar cirugía de la arteria coronaria, los niveles de norepinefrina del plasma son elevados significativamente después de la infusión del fentanyl (15 a 30 mcg/kg, pero regresan a valores de control después

de que se han suministrado 50 mcg/kg). La epinefrina del plasma o los niveles de dopamina permanecen igual. En contraste, el fentanyl en dosis de 50 mcg/kg o más, impiden los incrementos en las concentraciones de catecolaminas del plasma durante la cirugía cardíaca, aunque los incrementos acentuados pueden ocurrir durante el período de paso de bomba cardio-pulmonar. Los incrementos probablemente son en respuesta a las anormalidades fisiológicas significantes de la hemodilución, la hipotermia y el flujo no pulsátil durante este período. También hay alguna evidencia que las respuestas de la vasopresina y de las catecolaminas al by-pass cardiopulmonar, puede ser significativamente atenuadas por el uso del flujo pulsátil.

La anestesia con el fentanyl (60 a 100 mcg/kg), impide el incremento en los niveles del plasma de la hormona antidiurética, la retina y la aldosterona antes del by-pass cardiopulmonar. Estos cambios contrastan marcadamente con los incrementos notorios de estas hormonas, que ocurren en pacientes similares anestesiados con morfina. Durante el by-pass; sin embargo, el nivel de la hormona antidiurética del plasma, se eleva significativamente a pesar del uso de grandes dosis de fentanyl (más de 100 mcg/kg). La anestesia con grandes dosis de fentanyl generalmente (pero no siempre) impide los incrementos de las concentraciones de glucosa sanguínea, cortisol del plasma y de la hormona del crecimiento durante las operaciones de corazón abierto.

Así, el fentanyl parece un poco más efectivo que la morfina en reducir la respuesta al stress quirúrgico. Si ésta discrepancia es el resultado de diferencias en las acciones farmacológicas o en la potencia, no se ha determinado. Otros opioides han sido menos estudiados. El papaveretum (extracto del opio) es mucho menos efectivo que el fentanyl, mientras que los nuevos narcóticos, el alfentanil y el sufentanil parecen ser más efectivos.

B. SITUACION ACTUAL:

El sistema cardiovascular funciona como medio de transporte de sustancias de un órgano a otro en el cuerpo. Probablemente, el indicador más preciso del correcto funcionamiento cardiovascular es el mantenimiento de la función

integrada, eficaz y eficiente de los órganos y tejidos corporales. La evaluación de la función orgánica individual durante la anestesia no resulta tan práctica y proporciona menos información que la monitorización de diversos aspectos del funcionamiento cardiovascular, ya que los efectos de los fármacos y de otras variables afectan dicho funcionamiento. En base a éste razonamiento es la selección de la técnica anestésica que menos afecte hemodinámicamente a los pacientes, y en la cual se encuentran incluidas las benzodicepinas y los nárcoticos.

C. OBJETIVOS

1.- Evaluar la eficacia del manejo con Diazepam/fentanyl versus Dehidrobenzoperidol/fentanyl en relación a los valores hemodinámicos durante el transanestésico

2.- Verificar que el diazepam da adecuada amnesia e hipnosis de acuerdo a sus características farmacológicas..

D. HIPÓTESIS

¿Es posible proveer con la técnica anestésica diazepam/fentanyl menores cambios hemodinámicos, además de una mejor Amnesia e Hipnosis en el transanestésico, que con la técnica DHBP/fentanyl?

E. JUSTIFICACION.

Los fármacos anestésicos alteran las funciones cardiovasculares. En los pacientes quirúrgicos existen con frecuencia enfermedad cardiovascular y enfermedades que afectan el estado hemodinámico. Las interacciones de estos estados patológicos con los fármacos anestésicos y con los procedimientos quirúrgicos no siempre son predecibles. Múltiples estudios han demostrado que con el uso del diazepam no hay efectos cardiovasculares importantes. El diazepam no altera significativamente la homeostasis cardiovascular en el hombre; así, se interpreta que la droga es particularmente útil para sedación e inducción de la anestesia en pacientes con enfermedad cardiovascular severa.

2 MATERIAL Y MÉTODOS

Se efectuó un estudio clínico, teniendo como universo de trabajo a 30 pacientes del Hospital General de México de los quirófanos de Ginecología, Terapéutica quirúrgica y Oncología, los investigadores realizaron la valoración preanestésica de cada paciente un día previo a la cirugía, con los siguientes criterios de :

Inclusión: pacientes sanas o que hayan presentado una enfermedad que no comprometía su homeostasis, ASA I ó II, del sexo femenino, programadas para Histerectomía abdominal infraumbilical o Panhisterectomía, con duración de 1.30 a 2.30 horas, y sus exámenes de laboratorio y gabinete no contraindicaron su cirugía, se presentó el médico investigador, se les informo del objetivo del estudio, y se les mostró la carta de consentimiento para firmarla (Anexo II).

La muestra de 30 pacientes se dividió en 2 grupos en forma aleatoria, siendo un grupo de 15 pacientes femeninas para el grupo del diazepam/fentanyl, se manejaron con dosis farmacológicas de 200 a 300 microgramos por kilo de peso para la inducción , y de 10 microgramos por kilo de peso para el mantenimiento; con respecto al fentanyl se manejo con dosis de 5 a 7 microgramos por kilo de peso para la inducción y el mantenimiento.

Para el grupo del DHBP/fentanyl las otras 15 pacientes fueron manejadas con dosis farmacológicas de 200 a 300 microgramos por kilo de peso en la inducción, y para el mantenimiento se administraron 10 microgramos por kilo de peso de DHBP, con respecto al fentanyl éste se manejó de 5 a 7 microgramos por kilo de peso para la inducción y el mantenimiento.

El día de la cirugía se traslado a la paciente a la sala de quirófano. Se canalizó una vena periférica con punzocat N° 17, para la administración de soluciones y medicamentos. La monitorización fué con electrocardiógrafo, baumanómetro, estetoscopio y cuantificación de diuresis horaria por sonda de foley.

Se manejó a los pacientes con ventilador mecánico Mark 4-A, se tomaron signos vitales cada 10 minutos, se registraron las variables cardiovasculares, se cuantificó el sangrado y se realizó el balance de líquidos. Al término de la cirugía se evaluó el grado de relajación muscular y, en caso necesario, se revirtió el efecto del relajante con atropina y neostigmina. Se evaluó la depresión respiratoria producida por el Fentanyl y, la reversión fue, con naloxona. Posterior a la cirugía se evaluó la presencia post-anestésica de amnesia, inquietud, angustia, náuseas y/o vómitos, además de los grados de recuperación descritos por la valoración de Aldrete. Se anotó en la hoja de recolección de datos (anexo II) y se realizó el análisis estadístico.

3 RESULTADOS.

Se efectuó un estudio clínico, prospectivo, comparativo, en el Hospital General de México, S.S. en quirófanos de las siguientes unidades: Ginecología, T.Q. Oncología con los siguientes diagnósticos: miomatosis uterina y neoplasia intracervical, programadas para Histerectomía y Panhisterectomía, manejándose con Anestesia General Endovenosa.

La población fue de 30 pacientes de los cuales a 15 pacientes se les administró diazepam por vía intravenosa, y a los otros 15 pacientes se les administró dehidrobenzoperidol (DHBP) por vía intravenosa (IV), donde se encontraron los siguientes resultados: la distribución por edad para el grupo del diazepam tuvo un rango de 32 a 56 años con una media de 42 ± 7 años, y para el grupo del DHBP tuvo un rango de 28 a 58 años, con una media de 40 ± 8 años (tabla I) Para el peso en el grupo del diazepam la media fue de 65 ± 12 Kg. Para el DHBP la media fue de 67 ± 14 Kg. (tabla I).

Para la talla en el grupo del diazepam la media fue de 1.54 mts. Para el grupo del DHBP la media fue de 1.53 mts. (tabla I).

El tiempo quirúrgico para el grupo del diazepam fue de 129 ± 38 min. Para el DHBP fue de 133 ± 23 min. (tabla I).

Se manejó a los pacientes con ventilador mecánico Mark 4-A, se tomaron signos vitales cada 10 minutos, se registraron las variables cardiovasculares, se cuantificó el sangrado y se realizó el balance de líquidos. Al término de la cirugía se evaluó el grado de relajación muscular y, en caso necesario, se revirtió el efecto del relajante con atropina y neostigmina. Se evaluó la depresión respiratoria producida por el Fentanyl y, la reversión fue, con naloxona. Posterior a la cirugía se evaluó la presencia post-anestésica de amnesia, inquietud, angustia, náuseas y/o vómitos, además de los grados de recuperación descritos por la valoración de Aldrete. Se anotó en la hoja de recolección de datos (anexo II) y se realizó el análisis estadístico.

3 RESULTADOS.

Se efectuó un estudio clínico, prospectivo, comparativo, en el Hospital General de México, S.S. en quirófanos de las siguientes unidades: Ginecología, T.Q. Oncología con los siguientes diagnósticos: miomatosis uterina y neoplasia intracervical, programadas para Histerectomía y Panhisterectomía, manejándose con Anestesia General Endovenosa.

La población fue de 30 pacientes de los cuales a 15 pacientes se les administró diazepam por vía intravenosa, y a los otros 15 pacientes se les administró dehidrobenzoperidol (DHBP) por vía intravenosa (IV), donde se encontraron los siguientes resultados: la distribución por edad para el grupo del diazepam tuvo un rango de 32 a 56 años con una media de 42 ± 7 años, y para el grupo del DHBP tuvo un rango de 28 a 58 años, con una media de 40 ± 8 años (tabla I) Para el peso en el grupo del diazepam la media fue de 65 ± 12 Kg. Para el DHBP la media fue de 67 ± 14 Kg. (tabla I).

Para la talla en el grupo del diazepam la media fue de 1.54 mts. Para el grupo del DHBP la media fue de 1.53 mts. (tabla I).

El tiempo quirúrgico para el grupo del diazepam fue de 129 ± 38 min. Para el DHBP fue de 133 ± 23 min. (tabla I).

El tiempo anestésico para el grupo del diazepam fue de 102 ± 33 min. Para el grupo del DHBP fue de 104 ± 21 min. (tabla 1). No encontrando diferencias estadísticamente significativas.

Para la tensión arterial sistólica basal la media en el grupo del diazepam fue de 118 ± 18 mm de Hg. Para el grupo del DHBP fue de 127 ± 18 mm de Hg. (gráfica 1), en cuanto a la diastólica basal para el grupo del diazepam fue de 71 ± 7 mm de Hg. Para el grupo del DHBP fue de 79 ± 12 (p de 0.04 la cual tiene significancia estadística)(gráfica 1).

Para la frecuencia cardiaca basal la media en el grupo del diazepam fue de 82 ± 8 látidos por min. Para el DHBP fue de 81 ± 10 látidos por min. (gráfica 2).

Para las tensiones arteriales sistólicas la media para el grupo del diazepam a los 15 min fue de 114 ± 7 mm de Hg. Para el DHBP fue de 131 ± 23 mm de Hg. (p de 0.03 la cual tiene significancia estadística) a los 30 min. Para el grupo del diazepam fue de 104 ± 15 mm de Hg. Para el grupo del DHBP fue de 126 ± 22 mm de Hg. (p de 0.0003 la cual tiene significancia estadística) a los 45 min. Para el grupo del diazepam fue de 111 ± 11 mm de Hg. Para el grupo del DHBP fue de 123 ± 19 mm de Hg.; a los 60 min. Para el grupo del diazepam fue de 105 ± 15 mm de Hg. Para el grupo del DHBP fue de 119 ± 19 mm de Hg. (p de 0.04 la cual tiene significancia estadística) (gráfica 1).

En cuanto a las tensiones arteriales diastólicas a los 15 min. La media para el grupo del diazepam fue de 72 ± 10 mm de Hg. Para el grupo del DHBP fue de 84 ± 15 mm de Hg. (p de 0.01 la cual tiene significancia estadística) a los 30 min. Para el grupo del diazepam fue de 72 ± 9 mm de Hg. Para el grupo del DHBP fue de 78 ± 7 mm de Hg. a los 45 min. Para el grupo del diazepam fue de 73 ± 10 mm de Hg. Y para el grupo del DHBP fue de 81 ± 9 mm de Hg. (p de 0.01 la cual tiene significancia estadística) a los 60 min. Para el grupo del diazepam fue de 72 ± 13 mm de Hg. Para el grupo del DHBP fue de 79 ± 9 mm de Hg. (gráfica 1).

En cuanto a la frecuencia cardiaca a los 15 min. La media para el grupo del diazepam fue de 74 ± 10 látidos por minuto, para el grupo del DHBP fue de 79 ± 15 látidos por minuto; a los 30 min. Para el grupo del diazepam fue 70 ± 12 látidos por min. Para el grupo del DHBP fue de 79 ± 13 látidos por min; a los 45 minutos para el grupo del diazepam fue de 71 ± 10 látidos por minuto (p de 0.001 la cual tiene significancia estadística) a los 60 min. Para el grupo del diazepam fue de 71 ± 14 látidos por minuto, para el DHBP fue de 79 ± 18 látidos por minuto, (p de 0.04 para el diazepam, la cual tiene significancia estadística) y para el grupo del DHBP la (p de 0.83 la cual tiene significancia estadística) (gráfica 2).

Con respecto a los trastornos la Amnesia se presentó en las 15 pacientes (100 %) del grupo del diazepam, en cambio las 15 pacientes (100%) del grupo del DHBP no la tuvieron (tabla 2).

Para la Inquietud ésta no fue observada en ninguna de las 15 pacientes (100%) del grupo del diazepam, en relación al grupo del DHBP las 15 pacientes sí la presentaron (100%) (tabla 2).

La angustia se presentó en 3 de las pacientes (20%) del grupo del diazepam, en cambio para el grupo del DHBP ésta se presentó en las 15 pacientes (100%) (p de 0.01 la cual tiene significancia estadística) (tabla 2). En cuanto a la náusea y/o vómito ésta se presentó en 5 de las pacientes (33%) del grupo del diazepam, y para el grupo del DHBP en ninguna de las 15 pacientes (100%) se presentó (p de 0.04 la cual tiene significancia estadística) (tabla 2).

4 DISCUSIÓN

Con respecto a la tensión arterial los resultados muestran que dentro de cada grupo, no hubo significancia estadística, pero al correlacionar los 2 grupos, se observa que si hubo significancia estadística a los 15, 30 y 60 min. En el grupo del diazepam se observó disminución de la tensión arterial y clínicamente no hubo necesidad de corregir con vasopresores; como lo menciona en la literatura Reeves y cols. en donde se explica la respuesta hipotensora leve (-24 mm de Hg), después de que fue dado intravenosamente por un período de 3 hs. Por lo tanto el diazepam no altera significativamente la homeostasia cardiovascular en el hombre.

En cuanto al DHBP Nalda, Dundee y cols. mencionan que la hipotensión producida es dependiente de la dosis, ya que a grandes dosis hay hipotensión arterial.

Para la frecuencia cardiaca no hubo significancia estadística, y los autores Nalda, Dundee, Reeves y cols. no mencionan cambios importantes en la frecuencia cardiaca, aún con la administración de epinefrina. Aunque clínicamente en el grupo del diazepam se observó en los minutos 15 y 30 una disminución leve de la frecuencia cardiaca, esta posteriormente se estabilizó. Mientras que en el grupo del DHBP se observó en el minuto 45 un leve incremento en la frecuencia cardiaca, la cual después se recupera.

Con respecto a la Amnesia en el grupo del diazepam todas las pacientes la presentaron, mientras que en las del grupo del DHBP, ninguna la presentó y esto concuerda con lo que mencionan en la literatura Nalda, Dundee y Reeves. El diazepam causa depresión del SNC desde sedación hasta coma profundo dependiendo de la dosis, la amnesia es anterógrada. El DHBP no produce amnesia pero produce efectos indeseables como síntomas extrapiramidales (disquinesia, trismus, etc), así como un estado de mineralización que consiste en bradipsiquia, bradicardia y bradipnea (indiferencia al medio).

La Inquietud en el grupo del diazepam no se presentó, en cambio en el del DHBP todas las pacientes la presentaron, Reeves, Bryan, Nalda y Dundee en la literatura mencionan que es frecuente que con el fármaco DHBP la inquietud sea mayor si el paciente se encuentra ansioso o con estrés. Clínicamente las pacientes refirieron haber escuchado voces a su alrededor en el transoperatorio, motivo por el cual estaban angustiadas.

En el grupo del diazepam la angustia sólo se presentó en 3 de las pacientes (20%), en el grupo del DHBP el 100% de las pacientes se encontraron angustiadas. Reeves, Bryan y cols. mencionan en la literatura que el diazepam disminuye la angustia y la ansiedad, debido al poder ansiolítico del mismo, en cuanto al DHBP se presenta angustia y se ponen aprensivos porque el fármaco ocasiona síntomas extrapiramidales.

En el grupo del diazepam la Náusea o vómito se presentó en 5 de las pacientes (33%), en cambio en el grupo del DHBP el 100% de las pacientes no la presentaron, en estudios realizados por todos estos investigadores se encontró que el DHBP actúa en la zona del gatillo del vómito, motivo por el cual no se presenta.

5 CONCLUSIONES

En conclusión es mejor la asociación diazepam - fentanyl, primero por la estabilidad de las constantes hemodinámicas tanto en la tensión arterial como en la frecuencia cardiaca, comparado con la asociación dehidrobenzoperidol - fentanyl.

Segundo el diazepam cumple con los requisitos de la Anestesia que son disminuir la ansiedad, la angustia y producir amnesia en cuanto a lo desagradable del procedimiento anestésico-quirúrgico, requisitos que no cubre el DHBP. Además éste último produce angustia e inquietud en las pacientes porque ellas refieren estar escuchando durante el transoperatorio, motivo por el cual sería ideal que si se utiliza la Neuroleptoanalgesia (DHBP-fentanyl) se le agregue el diazepam para poder disminuir estos serios inconvenientes.

Tercero hay que agregar DHBP o algún otro antiemético importante a la asociación diazepam - fentanyl para evitar la aparición de náusea o vómito en el postoperatorio.

ANEXOS

HOSPITAL GENERAL DE MEXICO

CARTA DE CONSENTIMIENTO.

A QUIEN CORRESPONDA.

Por medio de la presente autorizo al personal Médico y de enfermería del área terapéutica quirúrgica, Oncología y Ginecología del Hospital General de México, organismo descentralizado, para que se me practiquen los procedimientos necesarios y administren medicamentos para la evaluación clínica de 2 fármacos durante el trans y el postanestésico.

EVALUACION CLINICA DEL DIAZEPAM/FENTANYL
VS
DHBP/FENTANYL EN ANESTESIA GENERAL, ENDOVENOSA EN
DOSIS FRACCIONADAS.

Declaro con anterioridad que se me han explicado detalladamente los procedimientos, así como los riesgos y beneficios de dicho estudio. Estableciendo que recibiré respuesta a cualquier pregunta y aclaración relacionada con la investigación a mi tratamiento, y estoy en completa libertad para retirar la presente autorización en el momento que lo desee y sin que por ello se afecte la atención y el tratamiento que reciba por parte del servicio.

Paciente

Investigador

Testigo

Testigo

**ANEXO
II**

ANEXO
III

TABLA No 1

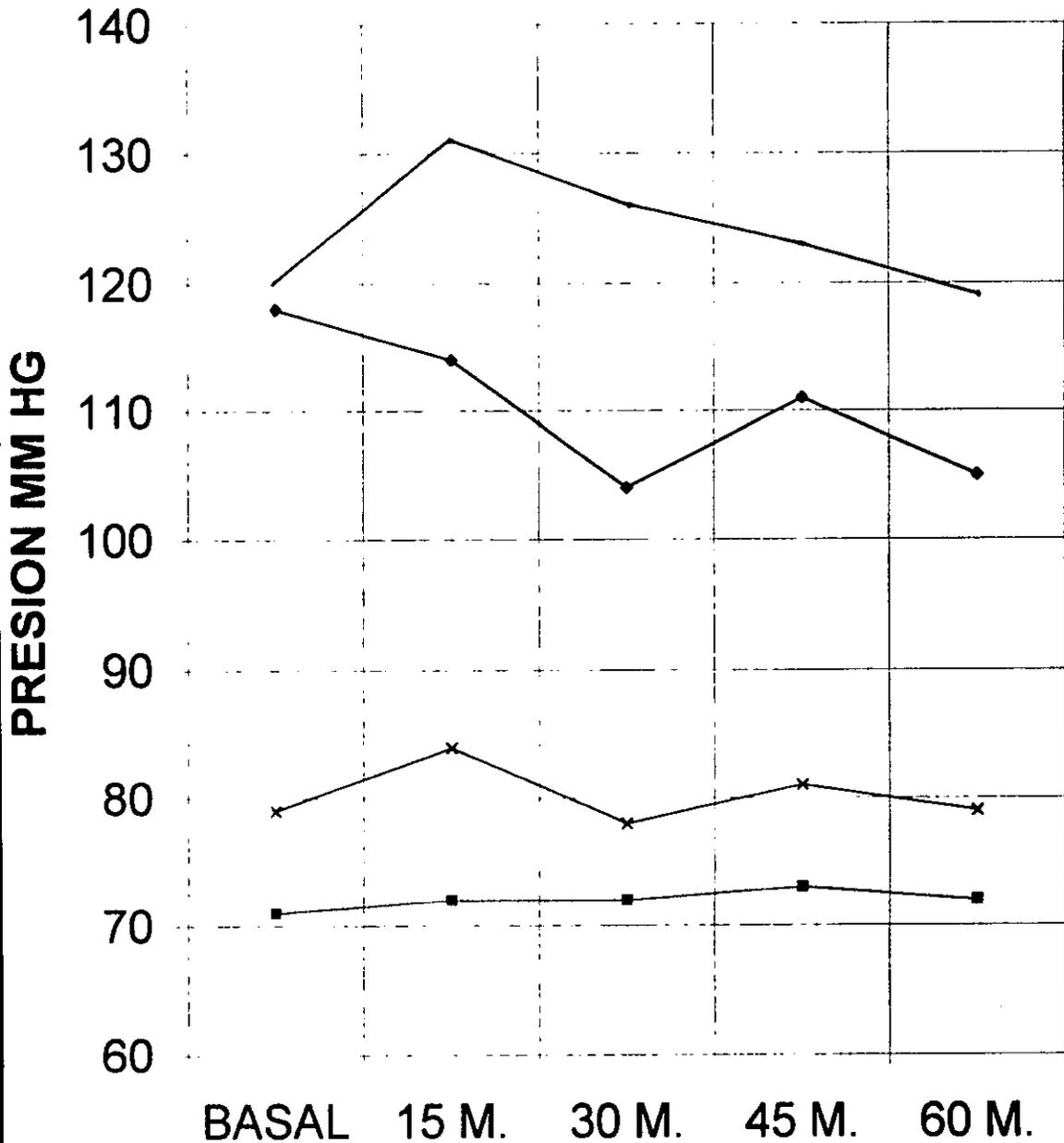
	DIAZEPAM	DHBP	
	MEDIAS		VALOR DE P
EDAD	41 ± 8 AÑOS	44 ± 9 AÑOS	0.37 NS
PESO	65.5 ± 12 KG.	67 ± 14 KG	0.68 NS
TALLA	154 ± 1 MTS.	153 ± 1 MTS.	0.81 NS
TIEMPO. ANESTESICO	102 ± 33 MIN.	104 ± 21 MIN.	0.89 NS
TIEMPO. QUIRURGICO	129 ± 38 MIN.	133 ± 23 MIN.	0.75 NS

TABLA No 2

TRASTORNOS	DIAZEPAM	DHBP	VALOR DE P
AMNESIA	15	15	N/S
INQUIETUD	15	15	N/S
ANGUSTIA	3	15	0.01
NAUSEA Y/O VOMITO	5	0	0.04

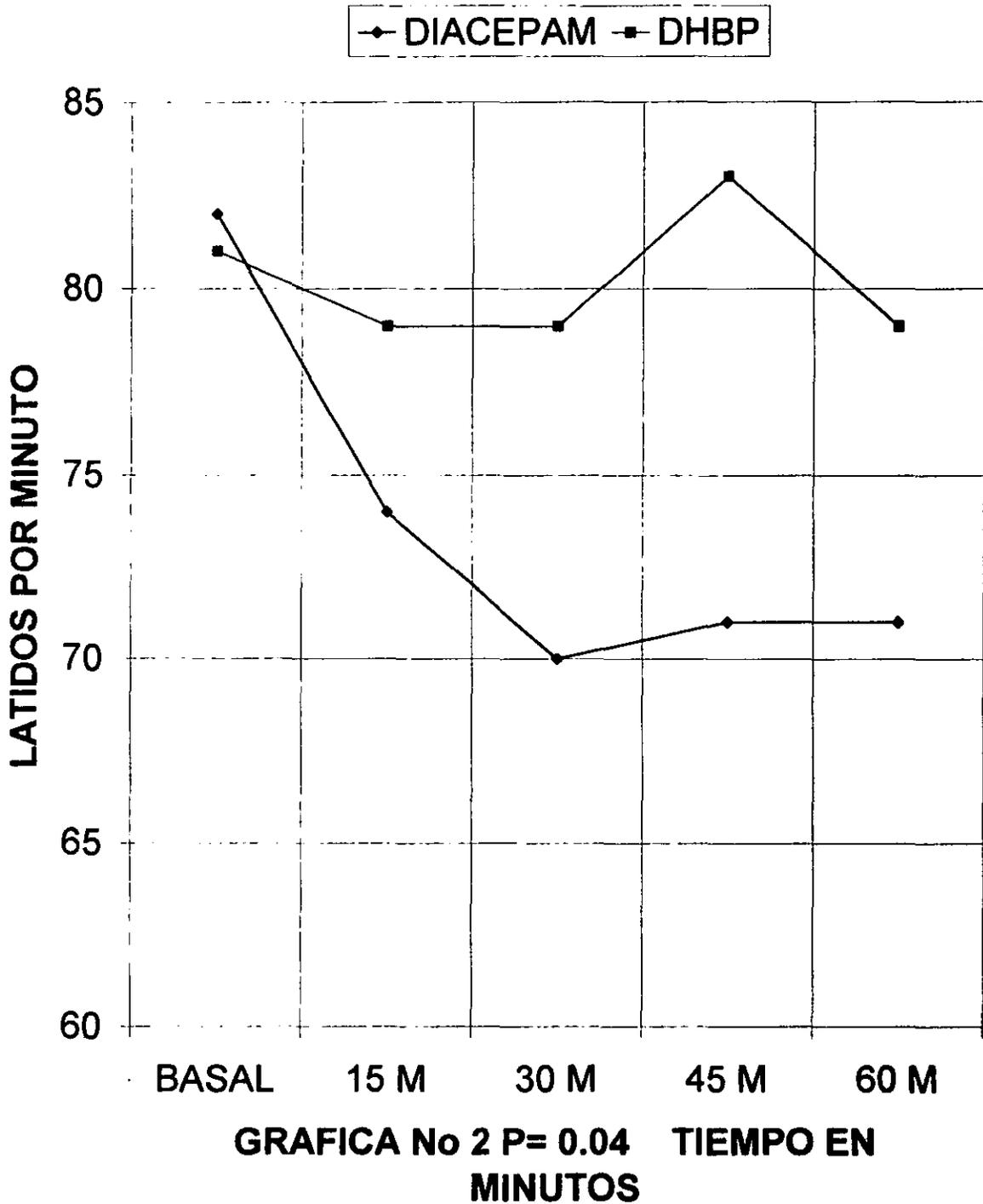
PRESION ARTERIAL

◆ DIAZEPAM ■ DIAZEPAM DHBP ✕ DHBP

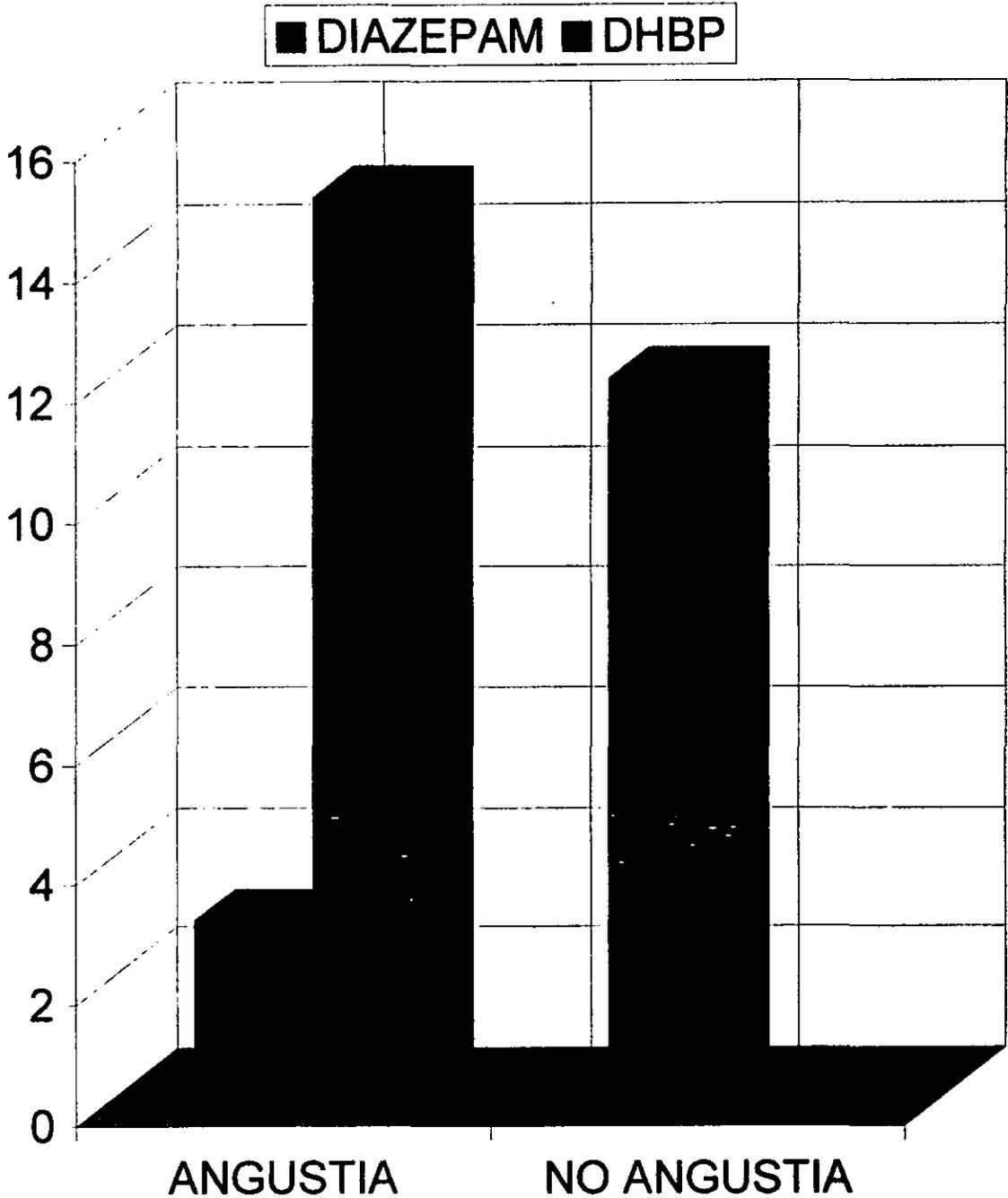


GRAFICA No 1 P=0.04 TIEMPO MIN.

FRECUENCIA CARDIACA



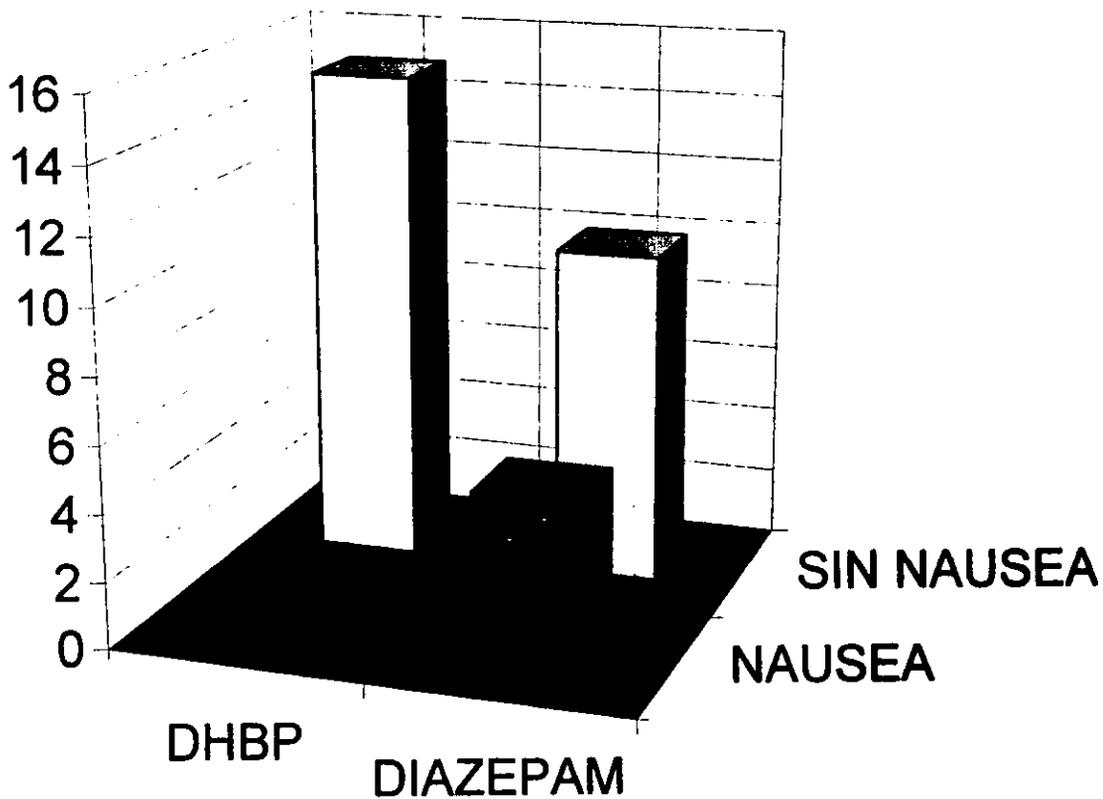
ANGUSTIA



GRAFICA 3 P=0.01

NAUSEA

■ NAUSEA □ SIN NAUSEA



GRAFICA 4 P=0.04

7 BIBLIOGRAFÍA

1.- Corssen G, Reeves, J,G: *Intravenous Anesthesia and Analgesia*. 1st. Ed. Lea and Febiger (Philadelphia) 1988; 1-14; 15-23; 31-66; 175-218; 219-255.

2. Bryan E, Marshall MD: Current theories about the mechanisms of benzodiazepines and neuroleptic drugs. *Anesthes* 1981; 54: 54-72.

3. Nalda F: de la neuroleptoanalgesia a la anestesia analgésica. Barcelona, marzo, 1980.

4. Dunde J W, Wyant G M: *Intravenous anesthesia*, Edinburgh, Churchill Livingstone. 1981; 425-449.

5. Prys C Roberts, Carl C: *Farmacocinética de los anestésicos, Manual moderno*. 1986; 139 -145.

6. Stoelting Robert K: *Pharmacology and physiology in anesthetic practice*. 1st Ed. J.B. Lippincott Company Philadelphia. 1987; 69-95; 117-124; 169-180; 198-202; 350-353.

7. Michael R, Murphy, Hug: Dose independent pharmacokinetics of fentanyl. *Anesthes*. 1983; 59: 837-843.

8. Reilly CS, Wood AJ, Wood M: Variability of fentanyl pharmacokinetics in man. *Anesthesia* 1984; 40: 837-843.

9. Miller Ronald D: *Anestesia*. Editorial DOYMA, 1988; 695-725; 753-757; 827-859; 1175-1178.

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

10. Revees J G, Kissin I, Fournier S E: Additive negative inotropic effect of a combination of diazepam and fentanyl. *Anest. Analg.* 1984; 23: 97-100.

11 Bovill G James, Sebel S Peter: Opioid analgesics in anesthesia with special reference of their uses in cardiovascular anesthesia. *Anesthes.* 1984; 61: 731-755.

12. Hug C C, Murphy Jr. M R: Tissue redistribution of fentanyl and termination of its effects in rats. *Anesthes.* 1981; 65: 369-375.

13. Dubois M Picker, Cohen D, Gadde M: Effects of fentanyl on the response of plasma beta endorphin immunoreactivity to surgery. *Anestes.* 1985; 57: 468-472.

14. Stanley T H, Webster L R: anesthetic requirements and cardiovascular effects of fentanyl oxygen and fentanyl-diazepam in man. *Anest. Analg.* 1984; 57: 411-416.

15. Sebel P S, Bovil J G: Cardiovascular Effects of high dose fentanyl anesthesia. *Acta anaesthe scand* 1982; 26: 106-109.

16. McClain D A, Hug C C Jr: Intravenous fentanyl kinetic. *Clin Pharmacol. Ther.* 1980; 28: 106-116.

17. Scheleimer R, Eisele E Benjamini, Henderson J G: Pharmacokinetics of fentanyl as determined by radioimmunoassay, *Clin Pharmacol. ther.* 1978; 23: 188-194.

18. Baley P L, Wilbrink J, Zwamikken P, Pace N L, Stanley T H: Anesthetic

induction with fentanyl. *Anaesth. Analg.* 1985; 64: 48-52.

19. Kitahata L M, Collins J G: Narcotic Analgesics in anesthesiology. *Anest. Analg.* 1986; 62: 30-33.

20. Jaffe J H, Martin W R: Opioid analgesics and antagonists in *Pharmacological basis of therapeutics*. 6th ed. by A.G Gilman L.S. Goodman, and Gilman, New York, Mc Millan 1988; 494-534.

21. Blondeau P: Diazepam et anesthésie générale. *Cah. anestesiol.* 1965; 23: 207-210.

22. Stovner J, Andersen R: Diazepam in intravenous anesthesia. *Lancet.* 1965; 2: 1928-1931.

23. Cushman R P A: Diazepam as an intravenous anesthesia. *Lancet* 1966; 1:1042-1044.

24. McClish A: Diazepam as an intravenous induction agent for general anesthesia. *Can Anaesth. Soc. J.* 1966; 13: 562- 566.

25. Dundee J W, Haslett W H: Benzodiazepines: A review of their actions and uses relative to anesthetic practice. *Br. J. Anaesth.* 1970; 42: 217-218.

26. Cronnelly R, Fiher D M, Gencarelli P, Nguyen-Gruenka L, Castagnoli N: Pharmacokinetics and pharmacodynamics of vecuronium and pancuronium in anaesthetized humans. *Anesthes* 1984; 60: 569-74.

27. Koosis J Donald: *Elementos de inferencia estadística*. LUMISA 1980.

28. Morley S: The dimensionality of verbal descriptors in Tursky's pain perception profile. *Pain* April, 1989; 37 (1) 41-49.

29. Chen A C, Dworking S F, Haug J: Human pain responsibility in a tonic pain model; Psychological determinants. *Pain* 1989, May, 37 (2): 143-160.

30. Duncan G H, Bushnell M C: Comparison of verbal and visual analogue scales for measuring the intensity and unpleasantness of experimental pain. *Pain*, June, 1989; 37 (3): 295-303.