UNIVERSIDAD NACIONAL DE LOJA

AREA DE LA SALUD HUMANA

NIVEL DE POSTGRADO

CARRERA DE ANESTESIOLOGIA

COMPARACIÓN ENTRE DEXMEDETOMIDINA VERSUS MIDAZOLAM EN PACIENTES CON ANESTESIA RAQUIDEA

Tesis previa a la Obtención del título de Especialista en Anestesiología

Autora:

Med. María Fernanda Arguello Rodríguez.

Director:

Dr. Patricio Fernando Aguirre Aguirre, Mg.Sc.

LOJA-ECUADOR
2015

CERTIFICACIÓN

Dr. Patricio Fernando Aguirre Aguirre, Mg. Sc.

DIRECTOR DE TESIS Y DOCENTE DE LA ESPECIALIDAD DE ANESTESIOLOGÍA DEL ÁREA DE LA SALUD HUMANA DE LA UNIVERSIDAD NACIONAL DE LOJA.

C E R T I F I C A:

Que el presente trabajo de investigación, ha sido asesorado y revisado prolijamente, por lo que autorizo su presentación y calificación por el tribunal correspondiente.

Loja, 29 de Junio del 2015

.....

Dr. Patricio Fernando Aguirre Aguirre. Mg. Sc.

DIRECTOR

AUTORIA

Yo, María Fernanda Arguello Rodríguez declaró ser autor(a) del presente trabajo de tesis y eximo expresamente a la Universidad Nacional de Loja y a sus representantes jurídicos de posibles reclamos o acciones legales por el contenido de la misma.

Adicionalmente acepto y autorizo a la Universidad Nacional de Loja la publicación de mi tesis en el Repositorio Institucional-Biblioteca Virtual.

Autor: María Fernanda Arguello Rodríguez.
Tribunal: Maria Arguello
Dr. Carlos Iván Orellana Ochoa.
Dr. Cristian Leonardo Valdivieso Álvarez.
Dr. Juan Arcenio Cuenca Apolo.

Firma:
Cédula: 060229768-1
Fecha: 29 de Junio del 2015.

AUTORIZACIÓN DE AUTOR

CARTA DE AUTORIZACIÓN DE TESIS POR PARTE DEL AUTOR, PARA LA CONSULTA, REPRODUCCIÓN PARCIAL O TOTAL, Y PUBLICACIÓN ELECTRÓNICA DEL TEXTO COMPLETO

Yo, María Fernanda Arguello Rodríguez declaro ser autor(a) de la tesis titulada: "**Comparación entre dexmedetomidina versus midazolam en pacientes con anestesia raquídea**", como requisito para optar al grado de Anestesióloga; autorizó al Sistema Bibliotecario de la Universidad Nacional de Loja para que con fines académicos, muestre al mundo la producción intelectual de la Universidad, a través de la visibilidad de su contenido de la siguiente manera en el repositorio Digital Institucional:

Los usuarios pueden consultar el contenido de este trabajo en el RDI, en las redes de información del país y del exterior, con los cuales tengan convenio la Universidad.

La Universidad Nacional de Loja, no se responsabiliza por el plagio o copia de la tesis que realice un tercero.

Para constancia de esta autorización, en la ciudad de Loja, a los veinte y nueve días del mes de Junio del dos mil quince, firma el autor.

Firma:

Autor: María Fernanda Arguello Rodríguez.

Cédula: 060229768-1

Dirección: Víctor Mideros N53 280 y Ave. Los Pinos.

Celular: 0969075388

DATOS COMPLEMENTARIOS

Director de Tesis: Dr. Patricio Fernando Aguirre Aguirre, Mg.Sc.

Tribunal:

Dr. Carlos Iván Orellana Ochoa

Dr. Cristian Leonardo Valdivieso Álvarez.

Dr. Juan Arcenio Cuenca Apolo.

DEDICATORIA

A Dios, por perdonar mis errores y darme la oportunidad de cambiar y ser mejor mujer, esposa madre, hija y profesional….

A mi madre, porque creyó en mi capacidad y me apoyo dentro de sus posibilidades, por darme el ejemplo de mujer trabajadora y honesta……..

A mi padre, porque desde el cielo me cuida y protege, y por haber sembrado en mi valores como la constancia y la responsabilidad para cumplir con mis metas y obligaciones….

A mi esposo, por demostrarme que hay otra oportunidad para ser feliz y formar un hogar con amor y respeto….

A mi hijo José Matías, por ser mi mayor inspiración, por cambiar mi vida con su llegada y hacerme sentir el amor más grande que puede conocer…

María Fernanda.

AGRADECIMIENTO

A mi madre por ser el pilar fundamental de mi familia.

A mi esposo, por su comprensión y afecto en los momentos difíciles, por darme su apoyo incondicional y juntos superar las dificultades que se nos presentan en la vida.

A mi hijo porque en su carita se refleja la inocencia y me da la fuerza para luchar todos los días.

A mis profesores del postgrado que no se rindieron con mis desatinos y con afecto me enseñaron nuevamente mil veces hasta que aprendiera, en especial al Dr. Patricio Aguirre, Dr. Carlos Orellana, Dra. Janine Pachar.

A los doctores anestesiólogos del Hospital Pablo Arturo Suarez, por facilitarme lo necesario para la realización de mi tesis.

Al Instituto de Postgrado de la Universidad Nacional de Loja, por darme una nueva oportunidad para culminar mi tesis.

A dios y por su intermedio al Hermano José Gregorio Hernández por guiar mis manos como anestesióloga.

María Fernanda Arguello Rodríguez.

TITULO:
COMPARACIÓN ENTRE DEXMEDETOMIDINA VERSUS MIDAZOLAM EN PACIENTES CON ANESTESIA RAQUIDEA

RESUMEN

La sedación como complemento de la anestesia raquídea disminuye la ansiedad, evita el recuerdo de eventos dolorosos, modula efectos hemodinámicos y conserva la capacidad de comunicación verbal. En contexto este estudio se propone comparar el nivel de sedación de la escala de Ramsay, producido por cada uno de estos medicamentos Dexmedetomidina y Midazolam en pacientes sometidos a anestesia raquídea. Determinando que medicamento produce menor inestabilidad hemodinámica; que medicamento produce menor depresión respiratoria; que medicamento produce mejor nivel de sedación en el perioperatorio y que medicamento produce mejor nivel de sedación en el postoperatorio.

Este estudio lo conforman 60 pacientes, entre hombres y mujeres de 18 a 80 años de edad, sometidos a procedimientos quirúrgicos bajo anestesia raquídea, de los cuales 30 pacientes recibieron Midazolam intravenoso y los otros 30 pacientes se les administro Dexmedetomidina en infusión controlada intravenosa. Para el registro de la investigación se uso una hoja de datos, constituida por la escala de sedación de Ramsay para evaluar el nivel de sedación del paciente en el perioperatorio, el registro de la frecuencia cardiaca, presión arterial media y saturación de oxígeno en el perioperatorio y la escala de sedación de Ramsay, para evaluar el nivel de sedación del paciente en el postoperatorio.

El primer grupo de pacientes recibió Midazolam 1mg a 1,5 mg IV y al segundo grupo se le administro Dexmedetomidina 1ug/kg IV bolo de impregnación en los primeros 15 minutos y luego 0,3 ug/kg/h IV de mantenimiento. Se tomaron los datos una vez comprobado el bloqueo raquídeo momento en que se inició la perfusión del primer bolo IV del sedante, cada 15 minutos del perioperatorio y se continuo tomando datos hasta los 30 minutos después de la cirugía en el postoperatorio.

Mediante el Análisis Descriptivo t de Student, se mostró que el grupo que recibió Dexmedetomidina produjo un nivel 2 de sedación de la escala de Ramsay en el perioperatorio de la mayoría de casos, en cuanto al grupo que

recibió Midazolam produjo un nivel de entre 3 y 2 de sedación de la escala de Ramsay durante el perioperatorio de la mayoría de las cirugías. Se encontró también que el Midazolam produce una disminución de la presión arterial media ligeramente mayor que la disminución producida por la Dexmedetomidina durante el perioperatorio y que produce una ligera disminución de la frecuencia cardiaca hasta los 45 minutos de las cirugías. Mientras que la Dexmedetomidina produjo una disminución de la frecuencia cardiaca de los 15 a 45 minutos, produciendo bradicardia menor de 60 latidos por minuto, a los 30 minutos en la mayoría de los casos. El Midazolam además produjo una disminución de la saturación de oxigeno en el perioperatorio en la mayoría de los casos, mientras que la Dexmedetomidina mantuvo la saturación de oxigeno entre 95% y 97% en la mayoría de los casos.

Por lo que podemos decir que la Dexmedetomidina tiene mayor estabilidad hemodinámica que el Midazolam el cual produce mayor disminución de la presión arterial media con un ligero descenso de la frecuencia cardiaca. Que la Dexmedetomidina no produce depresión respiratoria, con saturaciones mayores a 95% a diferencia del Midazolam, el cual disminuye la saturación de oxígeno en la mayoría de los casos y puede producir depresión respiratoria sobre todo en pacientes con patologías respiratorias y geriátricos y que la Dexmedetomidina produce mejor nivel de sedación de la escala de Ramsay que el Midazolam en el perioperatorio y un mejor nivel de sedación de la escala de Ramsay que el Midazolam en el postoperatorio.

Palabras claves: Midazolam, Dexmedetomidina, saturación, frecuencia cardíaca.

SUMMARY

The sedation as a complement to the spinal anesthesia reduces ansiety, it avoids the remembrance of pain ful events, it also models hemodynamic effects and it keeps verbal capacity ability to communicate, over call this study proposes how to compare the sedating level in the Ramsay scale, produced by each one of these type of medice Dexmedetomidine and Midazolam in patients under spinal anesthesia.

Determing which medice produces less lack of hemodynamic stability; which medice produces less respiratory depression which medice produces the best sedating level during surgery as well as which medice produces the best sedating level post surgery.This study is formed by 60 patients, among men and women from 18 to 80 years old, put though surgical procedures under spinal anesthesia, from which 30 patients received Midazolam IV and another 30 received Dexmedetomidine IV through fluid.

A data base was use for research record which included the Ramsay scale to evaluate the sedating level in patients during surgery, the heart rate record, medium blood pressure and the saturation level of oxygen during surgery and the Ramsay sedating scale to evaluate the sedating level in a patient during surgery. The first group of patients had 1mg to 1,5 mg IV of Midazolam, and the second group had a first doze of 1 ug/kg of Dexmedetomidine through an IV fluid during the first 15 minutes and later on had a second doze of 0,3 ug/kg/h for mainance.

The data was taken once the spinal blockage was proven, and that's when both medicines were administrated, data which was taken every 15 minutes during surgery and 30 minutes after surgery. Through the descriptive t student analysis, it was shown that the group that received Dexmedetomidine produced a sedating level 2 in the Ramsay scale during surgery in most of the cases, on the other hand the group the received Midazolam produced a sedating level between 2 a 3 in the Ramsay scale during surgery in most cases.

It was also found that Midazolam produces a decreased level on a medium blood pressure which is slighty higher than the decrease produce by Dexmedetomidine during surgery which also produces a slight decrease on heart rate 45 minutes in to surgery. While Dexmedetomidine produced a heart rate decreased of 15 to 45 minute producing a low heart level of 60 heart beats per minutes, 30 minutes in to surgery in most cases.

Midazolam also produce a decreased level of oxygen saturation during surgery in most cases, while Dexmedetomidine kept the saturation level of oxygen between 95% and 97% in most cases. We can conclude that Dexmedetomidine has a higher hemodynamic stability than Midazolam which produces a level higher level of medium blood preassure being decreased with a slight heart rate increment.

Unlike Midazolam, Dexmedetomidine doesn´t causa low oxygen levels with saturations higher than 95%, which decreases oxygen to be saturated in most cases and it can cause low oxygen levels on geriatric patients with respiratory pathologies, since Dexmedetomidine produces better sedating levels in the Ramsay scale than Midazolam during surgery and a better sedating level in the Ramsay scale after surgery. Key words: Midazolam, Dexmedetomidine, saturation, heart rate.

INTRODUCCIÓN

Los pacientes durante el procedimiento de anestesia raquídea experimentan ansiedad y miedo, por las condiciones ambientales que les rodean como: temperaturas bajas, estrés, ruido, órdenes médicas, etc. Para reducir estos es importante mantener al paciente sedado, conservando su estado de conciencia, una vía aérea permeable, una comunicación verbal adecuada y los signos vitales relativamente estables. La sedación consciente ayuda a adaptar y readaptar a personas muy emotivas, controla trastornos motores y de hiperactividad, evitando conductas inadecuadas que fatiguen al paciente, proporcionándole condiciones adecuadas para que tolere al procedimiento quirúrgico y en definitiva proporciona al paciente un ambiente de mucha calma, donde el cirujano y el anestesiólogo pueden ejecutar el procedimiento en óptimas condiciones.

La primera benzodiazepina sintetizada fue el clordiazepoxido en 1955, Frier y Walser en 1976, sintetizaron el Midazolam, la primera benzodiazepina hidrosoluble de uso específico en anestesiología. Las benzodiazepinas se caracterizan por tener acciones farmacológicas similares, poseen efectos ansiolíticos, sedantes, anticonvulsivantes, producen amnesia, hipnosis y relajación muscular, su mecanismo de acción está basado en la interacción entre las benzodiazepinas y sus receptores específicos, potenciando la acción del ácido gamma aminobútirico GABA, se favorece el influjo del cloro, dando lugar a una hiperpolarización de la membrana y por lo tanto a una inhibición de la transmisión del SNC.

La Dexmedetomidina es un nuevo medicamento que fue aprobado en los Estados Unidos por la FDA (Food and DrugAdministration) en 1999, para usarse en seres humanos en sedación y analgesia especialmente en cuidados intensivos. Actualmente en el Ecuador se cuenta con este medicamento en los hospitales privados.La Dexmedetomidina es un agonista alfa2 adrenérgico que produce sedación, ansiólisis e hipnosis, además de analgesia y simpaticolisis. El efecto hipnótico es mediado por la hiperpolarización de las neuronas noradrenérgicas en el loco cerúleo, la reducción de la liberación de

norepinefrina por parte del loco cerúleo activa la liberación del GABA y la galanina del núcleo preóptico ventrolateral, estos neurotransmisores inhiben aún más la liberación de la norepinefrina del loco cerúleo y anulan la secreción de histamina por parte del núcleo tuberomamilar, produciendo la inhibición de la transmisión del SNC.

Las manifestaciones hemodinámicas de la anestesia raquídea son la hipotensión, la bradicardia debida al bloqueo de las fibras simpáticas cardiacas, la disnea debida al bloqueo de las fibras aferentes de los músculos de la pared abdominal y torácica, la apnea debida al bloqueo directo de C3-C5 que inhibe la función del nervio frénico.

Estudios de comparación entre la Dexmedetomidina y el Midazolam en pacientes con sedación consciente demostraron que con el Midazolam los pacientes presentan depresión respiratoria de moderada a severa, hipoxia y apnea, de significancia clínica pero de corta duración y la capacidad que tiene el Midazolam para producir ansiólisis, hipnosis, sedación y amnesia retrograda parcial en un 90 % de los pacientes durante 30 minutos.

La Dexmedetomidina administrada a 0.5 ug/Kg IV en dosis de mantenimiento proporciona un nivel de 2 a 3 de sedación de la escala de Ramsay, sin cursar con depresión respiratoria ni desaturación de oxígeno, que permite una estabilidad hemodinámica, sin cambios en la frecuencia cardiaca o en la tensión arterial más allá del 20% con respecto a las cifras básales. Al utilizar Midazolam a 150µg/ kg IV, se presentó en todos los casos depresión respiratoria e hipoxia, que representa un mayor riesgo para la población geriátrica. Los agonistas de los receptores adrenérgicos alfa 2, en especial la Dexmedetomidina proporciona una sedación activa sin depresión respiratoria.

Otros estudios concluyen que cuando la Dexmedetomidina es usada sola, los efectos analgésicos y sedantes ocurren a partir de una concentración plasmática de 0.2 ug/ml, y que las concentraciones crecientes resultan en una intensificación de esos efectos. Un análisis de los datos referentes a los efectos sedantes y cardiovasculares llevó a considerar que la ventana terapéutica de la Dexmedetomidina está situada en una concentración plasmática de 0.2, a 1.9 ug/ml cuando se usa sola.

Comparar el nivel de sedación de la escala de Ramsay, producido por cada uno de estos medicamentos Dexmedetomidina y Midazolam en pacientes

sometidos a anestesia raquídea es la meta de este trabajo, planteándose así los siguientes objetivos.

OBJETIVOS:

- Determinar que medicamento produce menor inestabilidad hemodinámica.
- Determinar que medicamento produce menor depresión respiratoria.
- Determinar que medicamento produce mejor nivel de sedación en el perioperatorio.
- Determinar que medicamento produce mejor nivel de sedación en el postoperatorio.

Aplicando los objetivos de este trabajo podemos decir que la Dexmedetomidina produce menor inestabilidad hemodinámica, menor depresión respiratoria y mejor nivel de sedación en el perioperatorio y en el postoperatorio.

Por lo que la Dexmedetomidina es considerada eficaz en pacientes con patologías respiratorias.

Esta investigación es un estudio prospectivo, comparativo y observacional, por lo que los objetivos han sido comprobados y los resultados expuestos.

Es de suma importancia realizar más estudios experimentales en el Ecuador comparando la Dexmedetomidina y el Midazolam en sedación complementaria a la anestesia raquídea, para poder escoger el medicamento que ofrezca mayor seguridad, que proporcione una recuperación rápida, no se acumule dentro del organismo, ni provoque efectos secundarios, brindando las mejores condiciones al paciente para tolerar este procedimiento.

CAPITULO I

REVISION DE LITERATURA

Sedación consciente

Se define como un estado controlado por un médico de disminución de la conciencia, que permite que se mantengan los reflejos de protección, y que mantiene la capacidad del paciente de mantener una vía aérea permeable y la capacidad de responder apropiadamente a estimulación física o verbal. Todas las recomendaciones y los estándares en la sedación requieren el mismo nivel de vigilancia y la monitorización de los pacientes en todos los contextos.

Como en cualquier anestesia, son necesarios una evaluación exhaustiva antes del procedimiento, un plan anestésico y un consentimiento informado. Es deseable una consulta formal con un anestesiólogo y su presencia durante el procedimiento por los cuidados monitorizados anestésicos principalmente. [1]

En la tabla 1 se presentan los tipos de sedación y sus características.

Cuadro 1.

Tipos de Sedación.

TIPOS DE SEDACION			
Sedación mínima ''Ansiólisis''	**Sedación analgesia** ''Sedación consciente''	**Sedación analgesia profundas** ''Sedación inconsciente''	**Hipnosis** ''Anestesia general balanceada''
Tranquilo	Coopera	Responde a propósito a estímulos repetidos o dolorosos	Ausencia de respuesta
Responde normalmente a instrucciones verbales	Responde a instrucciones verbales y tacto ligero	¿Conservación de las vías respiratorias?	Reflejo de retiro
	Conservación de las vías respiratorias		

[1] Hurford William E., Michael T., Bailin. J. Kenneth Davinson. Kenneth L. Haspel. Carl Rosow. Susan A. Vasallo,*Massachusetts. General Hospital.Anesthesia.Department of Anesthesia and Critical Care*, Madrid España,MarbanLibros, 2005.

Medicamento sedante:

Es aquel que calma, sosiega o disminuye en forma reversible la actividad del SNC y que se utiliza principalmente para inducir el sueño y calmar la ansiedad.[2]

El fármaco ideal para la sedación es aquel que tenga una velocidad de acción rápida, duración de su acción corta, dosificación predecible y regulable, nivel de sedación controlable, con mínimos efectos sobre el sistema respiratorio y cardiovascular, que le permita recuperarse rápidamente poco después del procedimiento.

Los fármacos más utilizados son opiáceos, hipnóticos y barbitúricos. Pueden ser administrados de forma inhalatoria, intravenosa, intramuscular, oral o rectal sin excluir otras vías, o emplearse un anestésico inhalatorio conjuntamente con uno intravenoso o intramuscular.

- **BENZODIAZEPINAS**: Proporcionan ansiólisis, amnesia anterógrada y somnolencia. Las elecciones comunes son el midazolam, el diazepam y el lorazepam. Sus efectos pueden revertirse con el agonista flumazenil.
- **OPIOIDES**: Proporcionan analgesia y sedación. Los opioides habitualmente utilizados incluyen la morfina, el fentanilo y la meperidina. La infusión continua de un opioide de duración corta, como el remifentanilo, es difícil de dosificar. Puede utilizarse la naloxona para revertir una depresión respiratoria no intencional.
- **PROPOFOL**: Tiene la ventaja de un despertar rápido después de su administración. Es necesaria una cuidadosa atención a su administración durante la sedación consciente, ya que puede producirse una pérdida de conciencia, perdida de los reflejos de la vía aérea y apnea.
- **BARBITURICOS Y KETAMINA**: Respectivamente se utilizan ocasionalmente para la sedación consciente, pero la recuperación de estos agentes tiende a ser prolongada.[2]

[2]Hurford William E., Michael T., Bailin. J. Kenneth Davinson. Kenneth L. Haspel. Carl Rosow. Susan A. Vasallo,*Massachusetts. General Hospital.Anesthesia. Department of Anesthesia and Critical Care*, Madrid España,MarbanLibros, 2005

Indicaciones de la sedación:

- Cuando exista angustia, ansiedad o miedo.
- Para reducir el malestar físico y psicológico.
- Dificultad para conciliar el sueño.
- Para complementar las técnicas de anestesia.
- Necesidad de deprimir el nivel de conciencia y/o dolor de una manera mínima para que el paciente tolere un procedimiento planificado.
- Necesidad de retener en el paciente la habilidad para mantener su vía aérea independiente, constante y mantener la capacidad de responder apropiadamente a la estimulación física o verbal.

Contraindicaciones de la sedación:

- No conocer el procedimiento quirúrgico.
- No tener los equipos de monitorización adecuados.
- No conocer el medicamento a utilizar en la sedación.
- No poder manejar las complicaciones.

Métodos de evaluación de la sedación:

Existen varias escalas clínicas de evaluación de la sedación, sin embargo la más utilizada es la de Ramsay[3], la cual se divide en 6 niveles:

Nivel 1. Paciente ansioso y agitado.

Nivel 2. Paciente cooperador, orientado y tranquilo.

Nivel 3. Paciente dormido con respuesta a órdenes verbales.

Nivel 4. Paciente dormido con respuesta breve a la luz y al sonido.

Nivel 5. Paciente con respuesta sólo al dolor intenso.

Nivel 6. Paciente sin respuesta.

[3] http://www.uninet.edu/criterios

Lo ideal es tener a los pacientes entre el nivel 2 y 3. La desventaja es que no evalúa el dolor ni la disfunción cognoscitiva.

Complicaciones de la sedación:

Son secundarias a la sedación inadecuada, sobredosis o uso de medicamentos concomitantes, agregando a ello las patologías de base de los enfermos.
Por la falta de cumplimiento de las horas de ayuno o por condiciones físicas que no le permitan al paciente tener el vacío gástrico.
Fracaso al esperar el tiempo adecuado en recuperación para que elimine las drogas de sedación y se le pueda dar el alta.

- Cambios no deseados del nivel de consciencia del paciente.
- Híper o hipo ventilación, taquipnea.
- Disforia, secuelas psicogénicas (depresiones, fantasías sexuales).
- Cambios en la presión arterial, episodios de hipo o hipertensión arterial.
- Disrritmia o arritmia cardíaca.
- Fracaso al esperar el tiempo adecuado en recuperación para que elimine las drogas de sedación y se le pueda dar el alta.

CAPITULO II
Las benzodiazepinas

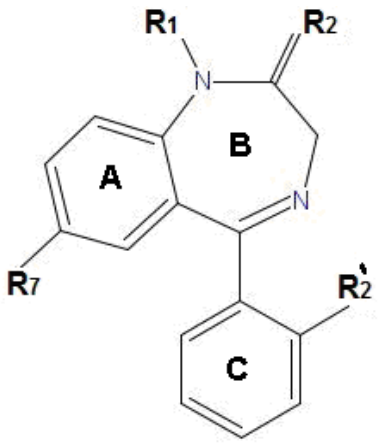
Los derivados benzodiazepínicos, además de tener una estructura básica común, se caracterizan por poseer un espectro farmacológico similar con propiedades ansiolíticas, sedantes, anticonvulsivantes, producen sueño y cierto grado de relajación muscular.

Los diferentes usos de las benzodiazepinas, vienen condicionados por los distintos parámetros farmacocinéticas y propiedades fisicoquímicas que dan lugar, actuando sobre el sistema nervioso central.[4]

Química de las benzodiazepinas

La mayoría de las benzodiazepinas derivan del mismo núcleo, 1-4 benzodiazepina, incluye un anillo bencénico y un anillo diacepina de siete elementos, que es el siguiente:

Ilustración 1 Química de Benzodiazepinas



[4]Castillo Monsegur Jorge, Enrique Carrero Cardenal, Carmen Gomar Sancho, Antonio Villalonga Morales, *Farmacología en Anestesiología*, Libro *realizado por los Centros F.E.E.A. en España*, Madrid, Ergon Arboleda, 2003, 127.

A partir del cual y mediante diferentes sustituciones, se han sintetizado los distintos derivados existentes.

Son sustancias liposolubles que se cristalizan con facilidad, tienen carácter básico y se alteran con la luz. La introducción de átomos halogenados en las posiciones 7,2 y 6 incrementa la potencia y en 8 y 9 la disminuye.

El anillo en posición 5 es imprescindible para la actividad farmacológica, ya que todas las benzodiazepinas que deprimen el SNC, tienen un sustituyente en dicha posición. [5]

Las sustituciones en varias posiciones de estos anillos afectan la potencia y la biotransformación. El anillo imidazol del midazolam contribuye a su hidrosolubilidad en un PH bajo. La insolubilidad del diazepam y del lorazepam en agua requiere preparaciones parenterales que contengan propilenglicol, que se relaciona con irritación venosa. [6]

Mecanismo de acción de las benzodiazepinas

Las benzodiazepinas tienen un mecanismo de acción común, basado en la interacción entre las benzodiazepinas y sus receptores específicos, potenciarían la acción del ácido gamma aminobutírico GABA, un neurotransmisor con propiedades inhibitorias que deprime la actividad del SNC.

El mecanismo intrínseco de acción consiste en que tras la ocupación de sus receptores, impedirían que una proteína específica gabamodulina bloquee la acción del GABA, ya que esta proteína inhibe la acción del neurotransmisor por un doble mecanismo disminuyendo sus puntos de unión y disminuyendo la afinidad.

Facilitando la acción del GABA se favorece el influjo del cloro, dando lugar a una hiperpolarización de la membrana y por lo tanto una inhibición de la

[5]Castillo Monsegur Jorge, Enrique Carrero Cardenal, Carmen Gomar Sancho, Antonio Villalonga Morales, *Farmacología en Anestesiología*, Libro *realizado por los Centros F.E.E.A. en España*, Madrid, Ergon Arboleda, 2003, 132-134.

[6]Morgan Edward.Jr. Maged S. Mikhail.Michael J. Murray. Philip Larson.Jr. *AnestesiologiaClinica*. Sonora México, Editorial El Manual Moderno, 2003,166.

transmisión del SNC. La unión al receptor es de alta afinidad, esteroespecífica y saturable.[7]

El orden de afinidad de unión al receptor y por tanto potencia de los tres agonistas es lorazepam>midazolam>diazepam, siendo el lorazepam el más potente. Una ocupación de menos del 20% de los receptores produce un efecto ansiolítico, 30 al 50% produce sedación y por encima del 60% perdida de la conciencia. Sobre los receptores de las benzodiazepinas pueden actuar: agonistas, antagonistas y agonistas inversos. Agonistas selectivos ejemplo el Midazolam altera la conformación del receptor GABAA, de modo que aumenta la afinidad del GABA y, por lo tanto la apertura del canal de Cl.

Los antagonistas ejemplo el Flumazenilo ocupan el receptor de las benzodiazepinas, pero no producen ninguna actividad y bloquean el efecto tanto de los agonistas como de los agonistas inversos, estos últimos reducen la eficacia de la transmisión sináptica GABA adrenérgica, y como el GABA es inhibitorio, el resultado de la inhibición del GABA es una estimulación del SNC.

En los subtipos de receptores GABAA se ha encontrado la explicación a los distintos efectos que producen: la sedación, la amnesia anterógrada y las propiedades anticonvulsivantes se encuentran mediadas por receptores GABAA alfa1, mientras que las propiedades ansiolíticas y de relajación muscular lo están por los receptores GABAA alfa2.

A nivel medular la interacción de las benzodiazepinas con el receptor tipo A del GABA produce un efecto analgésico.[8]

Clasificación de las benzodiazepinas

De acuerdo a la vida media beta o semivida de excreción, se clasifican en:

- **De acción prolongada:** clobazam, clonazepam, clorazepato, diazepam, ketazolam, flurazepam (las drogas de este grupo tienen una vida media mayor de 24 horas).

[7]Castillo Monsegur Jorge, Enrique Carrero Cardenal, Carmen Gomar Sancho, Antonio Villalonga Morales, *Farmacología en Anestesiología*, Libro *realizado por los Centros F.E.E.A. en España*, Madrid, Ergon Arboleda, 2003, 132-134.

[8]Miller Ronald D. Lars I. Eriksson. Lee A. Fleisher. Jeanine P. Wiener Kronish.William I. Young, *Miller Anestesia,* Barcelona España*,* Editorial Elsevier, 2010, 502-503.

- **De acción intermedia:** alprazolam, bromazepam, flunitrazepam, lorazepam, nitrazepam, estazolam (estas drogas tienen una vida media que va de 12 a 24 horas).
- **De acción corta:** midazolam, triazolam, quazepam (tiene una vida media inferior a 6 horas).

Otra forma de clasificar es de acuerdo a su mayor selectividad por un tipo de receptor y se las puede dividir en:

- **Principalmente ansiolíticas:** diazepam, bromazepam, clordiazepoxido, klobazam, ketazolam, lorazepam, alprazolam, oxacepam, clorazepato, etc.
- **Principalmente hipnóticas:** nitrazepam, flurazepam, flunitrazepam, midazolam, triazolam, lormetazepam, etc.
- **Principalmente anticonvulsivantes:** clonazepam, diazepam, lorazepam.[9]

Farmacocinética de las benzodiazepinas

El perfil farmacológico que presentan todas las benzodiazepinas es similar, los fármacos difieren en su selectividad con respecto a los receptores y por ello su uso clínico puede variar, existen varios subtipos de receptores benzodiazepinicos que podrían explicar la diferencia entre el efecto sedante, hipnótico y ansiolítico.

Los factores que influyen en la variabilidad inter e intraindividual son: dosis administrada, funcionalismo hepático, edad del paciente, administración de dosis única o múltiple del fármaco, liposolubilidad del fármaco e interacciones farmacológicas. La absorción depende en gran manera de la liposolubilidad de cada fármaco, que marcara así el inicio de la acción. La distribución sigue un modelo bicompartimental caracterizado por una rápida

[9]Aldrete. J.Antonio. Miguel Angel Paladino, *Farmacología para Anestesiólogos, Intensivistas, Emergentologos y Medicina del Dolor,* Rosario Argentina, Corpus editorial, 2006,97.

distribución al compartimento central seguida de una segunda fase de redistribución a los tejidos menos irrigados, principalmente el adiposo.

Vías de administración de las benzodiazepinas

La administración oral, intrarrectal o intranasal, permiten una absorción rápida en menos de 20 minutos, ya que evitan el primer paso hepático, obteniéndose concentraciones similares a las obtenidas por vía IV, pero de manera más lenta.

Vía oral: La dosis a utilizar de Midazolam es de 0,20 a 0,50mg/kg, el comienzo de acción es evidente entre 10 y 20 minutos, luego de 45 minutos de administración, su efecto es poco útil, explicado por la falta de metabolismo hepático, la absorción ocurre por difusión pasiva a través de un gradiente de concentración.

Hay dos factores principales que afectan la difusión el pH del jugo gastrointestinal y el tiempo de vaciamiento gástrico, otros factores como el grado de ionización del fármaco, la solubilidad en lípidos, el tamaño molecular, la tasa de evacuación, la movilidad gastrointestinal y el flujo sanguíneo esplácnico.

Luego de la administración oral el Midazolam se absorbe rápidamente por el tracto gastrointestinal, el pico máximo de concentración plasmática ocurre entre 45 y 60 minutos de la ingestión, debido al rápido aclaramiento hepático, la disponibilidad luego de la administración oral es menor al 100%.

Vía nasal: Se absorben rápidamente por esta vía las drogas liposolubles como el Midazolam a dosis de 0,30mg/kg como volumen máximo de 1 ml repartido en ambas fosas nasales, utilizando para su dosificación una jeringa de 1 ml, como gotero instilando proporcionalmente en ambas fosas nasales.

La proporción absorbida es errática, la superficie de absorción es pequeña, el comienzo de la acción se puede ver a los 5 minutos, el máximo a los 15 minutos y decrece alrededor de los 30 minutos, es más rápida que la vía oral pero menos constante en sus resultados.

Vía intramuscular: Asegura la absorción completa de la droga, el Midazolam a dosis de 0,15mg/kg se absorbe rápidamente logrando un efecto de sedación

entre los 7 a 10 minutos, llegando a su cenit a los 30 minutos para disminuir a los 60 minutos, no influye mayormente ni en la cantidad ni en el tiempo de comienzo de acción del agente inductor.

Vía rectal: El Midazolam a dosis de 0,3 a 0,5 mg/kg, su inicio de acción se ve de los 15 a 30 minutos de administrado el medicamento, no se practica generalmente por ser traumática, errática y poco segura.

Vía intravenosa: El Midazolam a dosis de 0,05mg/kg a 0,01mg/kg cada 3 a 5 minutos si no logramos el efecto deseado, nos permite una titulación correcta, la acción persiste aproximadamente 30 minutos. El Lorazepam tiene un comienzo de acción que supera los 40 minutos IV.

Absorción de las benzodiazepinas

Laliposolubilidad es un factor importante en el inicio de acción, en la semivida de eliminación y en la duración de acción. Los fármacos más liposolubles administrados en dosis única tienen menor duración de acción debido a la redistribución que presenta el fármaco.

Mientras la administración de dosis múltiples aumenta la duración de acción debido a que el fármaco y sus metabolitos activos se acumulan en el tejido adiposo, esto no se refleja en el efecto terapéutico.

La absorción es buena para todas las Benzodiazepinas cuando son ingeridas por vía oral, las diferencias más significativas aparecen tras su administración IM, así tras la inyección IM de Diazepam, se absorbe de manera errática e incompleta, debido a la cristalización in situ, las concentraciones plasmáticas administradas IM se alcanzan al cabo de 1 hora aproximadamente en forma errática, mientras que la del Midazolam se alcanzan en 15 a 30 minutos y se absorbe excelentemente.[10]

La liposolubilidad moderada del Lorazepam determina su captación encefálica e inicio de acción más lentos.

[10]Aldrete. J.Antonio. Miguel Angel Paladino, *Farmacología para Anestesiólogos, Intensivistas, Emergentologos y Medicina del Dolor,* Rosario Argentina, Corpus editorial, 2006, 97.

La redistribución es bastante rápida para las benzodiazepinas (vida media de distribución inicial 3 a 10 minutos) y, es el causante del despertar. Las tres benzodiazepinas se unen a las proteínas en un grado de 90 a 98%.[11]

Biotransformación de las benzodiazepinas

Dependen del hígado para su biotransformación a glucorónidos hidrosolubles como productos finales. Los metabolitos de fase I del Diazepam tienen actividad farmacológica. La extracción hepática lenta y un volumen grande de distribución producen una vida media de eliminación prolongada para el Diazepam de 30 horas.

Aunque el Lorazepam también tiene una relación baja de extracción hepática, su liposolubilidad reducida limita su volumen de distribución, lo que genera una vida media de eliminación más corta de 15 horas. No obstante, la duración clínica del Lorazepam con frecuencia es muy prolongada debido a una afinidad muy alta por el receptor.

En contraste, el Midazolam comparte el volumen de distribución del Diazepam, pero su eliminación en (2 horas) es la más corta del grupo debido a su elevada velocidad de extracción hepática.

Excreción de las benzodiazepinas

Los metabolitos se excretan sobre todo por la orina. La circulación entero hepática produce un nivel máximo secundario en la concentración plasmática de Diazepam de 6 a 12 horas después de su administración. La insuficiencia renal ocasiona la sedación prolongada con el Midazolam por la acumulación de un metabolito conjugado alfa hidroximidazolam.[12]

[11]Morgan Edward.Jr. Maged S. Mikhail.Michael J. Murray. Philip Larson.Jr. *AnestesiologiaClinica*. Sonora México, Editorial El Manual Moderno, 2003,166 -167.

[12]Morgan Edward.Jr. Maged S. Mikhail.Michael J. Murray. Philip Larson.Jr. *AnestesiologiaClinica*. Sonora México, Editorial El Manual Moderno, 2003,166 -167.

Características farmacocinéticas de las principales benzodiazepinas

Benzodiazepina	T1/2(min)	VDSS (l/kg)	Cl (ml.min)
Diazepam	9-130	31, 3-46, 6	26-35
Lorazepam	3-10	14, 3-14, 6	70-75
Midazolam	3-38	2, 1-2, 4	202-324

T1/2: vida media de distribución. VI: volumen de distribución central. VDSS: volumen de distribución en estado estable. Cl: aclaramiento [13]

Acciones farmacológicas de las benzodiazepinas

- **Acción ansiolítica:** ejercen un control sobre el síntoma de angustia mejorando el trastorno psíquico del paciente.
- **Acción sedante:** disminuye la coordinación motora, la capacidad intelectual y el estado de vigilia, el paciente se torna somnoliento. La acción sedante se ejerce en el área gris reticular del mesencéfalo.
- **Acción miorelajante:** disminuye el tono muscular. Esta acción se produce a nivel supraespinal.

Efectos en el sistema cardiovascular

El cambio hemodinámico más llamativo es una ligera reducción de la presión arterial, consecuencia de la disminución de las resistencias vasculares sistémicas. El Midazolam produce una reducción algo mayor de la presión arterial que otras benzodiazepinas. Los efectos hemodinámicos del Midazolam y del Diazepam están relacionados con la dosis: a mayor concentración plasmática mayor disminución en la presión arterial sistémica, sin embargo hay una meseta en el efecto del fármaco sobre esa dosis se producen pocos cambios en la presión arterial, aunque aumente la concentración, la meseta del

[13] Castillo Monsegur Jorge, Enrique Carrero Cardenal, Carmen Gomar Sancho, Antonio Villalonga Morales, *Farmacología en Anestesiología*, Libro *realizado por los Centros F.E.E.A. en España*, Madrid, Ergon Arboleda, 2003,131.

nivel plasmático se alcanza con el Midazolama 100 ug/ml y a 900ug/ml con el Diazepam.

La frecuencia cardiaca, la presión de llenado ventricular y el gasto cardiaco se mantienen después de la inducción con benzodiazepinas, en pacientes con una presión de llenado del ventrículo izquierdo elevada, el Diazepam y el Midazolam causan una disminución de la presión de llenado y aumentan el gasto cardiaco. No atenúan la respuesta hemodinámica inducida por la intubación endotraqueal. La combinación de benzodiazepinas con opioides tiene efectos sinérgicos, provocan una disminución de la presión arterial sistémica mayor que si cada fármaco se administrara por separado.[14]

Efectos respiratorios

Se observa una depresión respiratoria dosis dependiente, producen una disminución del volumen corriente, que se compensa parcialmente con un aumento de la frecuencia respiratoria.

Desciende el volumen minuto con el consiguiente aumento de la PaCO2, depresión similar para el Diazepam y el Midazolam. Además se produce una depresión diafragmática, disminuyendo la ventilación abdominal y aumentando la contribución torácica a la ventilación.

En pacientes con patología pulmonar obstructiva crónica, la depresión respiratoria es más importante y más rápida. Los efectos depresores respiratorios y la incidencia de apnea están en relación con la dosis, la velocidad de administración, la existencia de patologías respiratoria crónicas o enfermedades debilitantes y la presencia de opioides. Las benzodiazepinas y los opioides producen de manera sinérgica depresión respiratoria cuando se administran simultáneamente, aunque actúen en distintos receptores. La respuesta a la hipoxia en condiciones de hipercapnia está deprimida, por ello

[14]Miller Ronald D. Lars I. Eriksson. Lee A. Fleisher. Jeanine P. Wiener Kronish.William I. Young, *Miller Anestesia,* Barcelona España, Editorial Elsevier, 2010,504.

es necesario administrar O2 y la vigilancia estrecha en pacientes con sedación IV[15]. Reducen la concentración alveolar mínima CAM de los halogenados.

Acciones sobre el Sistema Nervioso Central

Tras su administración, producen según la dosis en 2 a 3 minutos, primero ansiólisis, en segundo lugar sedación y por ultimo hipnosis, esta acción hipnótica no es tan rápida como la del Tiopental o Propofol, aunque si es precoz la aparición de verborrea y desinhibición psicomotriz.

La amnesia anterógrada es de mayor intensidad para el Midazolam que para el Diazepam y el Flunitrazepam.

Producen una disminución dosis dependiente del consumo de oxigeno cerebral y del flujo sanguíneo cerebral FSC, sin descensos importantes de la PIC, manteniéndose la relación entre ambos factores constante, este efecto parece tener un techo, a partir del cual el incremento de la dosis no tiene repercusión.

El efecto protector contra la isquemia cerebral mayor para el Midazolam que para el Diazepam. Las benzodiazepinas son potentes anticonvulsivantes, el más potente el Diazepam, Midazolam, y el Clonazepam además posee acciones antiepilépticas. Las benzodiazepinas carecen de propiedades analgésicas, aunque reducen la dosis necesaria de opioides durante la cirugía.

El Midazolam modula el umbral del dolor, cuando se lo administra con opioides intratecales.[16]

Acción relajante muscular

Producen relajación de la fibra muscular estriada, como resultado de la inhibición de los reflejos polisinápticos a nivel supraespinal y de una inhibición medular.

---

[15]Aldrete. J.Antonio. Miguel Angel Paladino, *Farmacología para Anestesiólogos, Intensivistas, Emergentologos y Medicina del Dolor,* Rosario Argentina, Corpus editorial, 2006, 99.

[16]Castillo Monsegur Jorge, Enrique Carrero Cardenal, Carmen Gomar Sancho, Antonio Villalonga Morales, *Farmacología en Anestesiología*, Libro *realizado por los Centros F.E.E.A. en España*, Madrid, Ergon Arboleda, 2003, 129-130.

No actúan sobre la unión neuromuscular, por lo tanto, no influyen sobre la dosis de los relajantes musculares, ni sobre su duración.[17]

Efectos adversos con el uso de las benzodiazepinas

- El problema más grave con el uso del Midazolam es la depresión respiratoria.
- Los principales efectos secundarios del Lorazepam y del Diazepam, además de la depresión respiratoria son la irritación venosa y la tromboflebitis.[18]
- Por su acción sobre el cerebelo pueden producir ataxia, incoordinación motora, laxitud, mareos y vértigo.
- Por acción sobre otros centros puede producir prolongación del tiempo de reacción, deterioro de las funciones mentales, desorganización del pensamiento, confusión, disartria, amnesia y sequedad bucal.
- En el trabajo de parto no se debería recibir benzodiazepinas, ya que al atravesar la placenta pueden provocar en el feto hipotermia, hiporreflexia, hipotonía muscular e hipotensión arterial.
- Otros efectos adversos son cefalalgia, debilidad, visión borrosa, epigastralgia y diarreas.
- Pueden producir una respuesta paradojal, se observa cuando se utiliza como sedante o ansiolítico en cirugía con anestesia local, peridural, raquídea, donde el paciente se desinhibe y se muestra locuaz, inquieto, ansioso, taquicárdico, sudoroso y con amnesia, repite varias veces las mismas palabras y relatos, debido a una inhibición de los centros inhibitorios.
- El insomnio de rebote
- El uso prolongado y en dosis altas puede causar dependencia y abuso.

[17]Aldrete. J.Antonio. Miguel Angel Paladino, *Farmacología para Anestesiólogos, Intensivistas, Emergentologos y Medicina del Dolor,* Rosario Argentina, Corpus editorial, 2006, 100.

[18]Miller Ronald D. Lars I. Eriksson. Lee A. Fleisher. Jeanine P. Wiener Kronish.William I. Young, *Miller Anestesia,* Barcelona España*,* Editorial Elsevier, 2010, 507.

- La inyección IV rápida de Diazepam puede provocar una broncoplejia generalizada que podría llevar a la muerte.
- En pacientes con patología hepática está indicado el uso de benzodiazepinas que sean conjugadas con ácido glucorónico (lorazepam, oxacepam), ya que este proceso es el último en afectarse en insuficiencias hepáticas.[19]

Interacciones medicamentosas con las benzodiazepinas

- La Cimetidina se une al citocromo P450 y reduce el metabolismo del Diazepam.
- La Eritromicina inhibe el metabolismo del Midazolam y causa una prolongación e intensificación de sus efectos.
- La Heparina desplaza al Diazepam de los sitios de unión a las proteínas y aumenta la concentración de fármaco libre (200% de incremento después de 1000 U de heparina).
- La combinación de Opioides y Diazepam reduce la presión arterial y la resistencia vascular periférica, de manera especial en pacientes con cardiopatía isquémica o valvular.
- Las benzodiazepinas reducen la concentración alveolar mínima de anestésicos volátiles hasta un máximo de 30%.
- El Etanol, los barbitúricos y otros depresores del SNC, potencian los efectos sedantes de las benzodiazepinas.[20]

Usos de las Benzodiazepinas en Anestesiología

- La medicación anestésica previa (lorazepam, midazolam).
- La inducción anestésica (midazolam, flunitrazepam).

---

[19]Aldrete. J.Antonio. Miguel Angel Paladino, *Farmacología para Anestesiólogos, Intensivistas, Emergentologos y Medicina del Dolor,* Rosario Argentina, Corpus editorial, 2006,103.

[20]Morgan Edward.Jr. Maged S. Mikhail.Michael J. Murray. Philip Larson.Jr. *AnestesiologiaClinica*. Sonora México, Editorial El Manual Moderno, 2003, 169-170.

- Mantenimiento de la anestesia (midazolam).
- Como coadyuvante en la TIVA (midazolam).
- Como complemento de la anestesia regional.
- Sedaciones, posoperatorio y en UTI.
- Ansiolítico (diazepam, lorazepam).
- Insomnio (fluorazepan, midazolam, flunitrazepam).
- Anticonvulsivante (diazepam, midazolam).
- Antiepiléptico (clonazepan).[21]

[21]Aldrete. J.Antonio. Miguel Angel Paladino, *Farmacología para Anestesiólogos, Intensivistas, Emergentologos y Medicina del Dolor,* Rosario Argentina, Corpus editorial, 2006,100-101.

CAPITULO III

EL MIDAZOLAM

Química del Midazolam

El Midazolam es un derivado del grupo de las imidazobenzodiazepinas. La base libre es una sustancia lipofílica con poca solubilidad en agua. El nitrógeno básico en la posición 2 del anillo de la imidazobenzodiazepina, le permite al ingrediente activo formar sales con ácidos solubles en agua.[22]

Es el más liposoluble, pero como su pH depende de la solubilidad. Es hidrosoluble cuando se formula en un medio acido tamponado pH 3,5.

La solución contiene 1-5mg/ml de Midazolam, mas cloruro sódico al 0,8% y edetato disódico al 0,01%, con alcohol bencílico al 1% como conservante.

Peso molecular 362.

pKa 6,2 a 20c.

Liposolubilidad 475.[23]

FARMACOCINÉTICA DEL MIDAZOLAM

Inicio de acción

IV: 30-60 seg.

IM: 15 min.

VO-rectal: <10 min.

Intranasal: <5 min.

Efecto máximo

IV: 3-5 min.

IM: 15-30 min.

VO: 30 min.

Rectal: 20-30 min.

[22]http://manualdeanestesiologia.blogspot.com/2010/09/farmacocinetica-y-farmacodinamia-del.html

[23]Miller Ronald D. Lars I. Eriksson. Lee A. Fleisher. Jeanine P. Wiener Kronish.William I. Young, *Miller Anestesia,* Barcelona España, Editorial Elsevier, 2010, 500-501.

Intranasal: 10 min.

Duración

IV-IM: 15-80 min.

VO-rectal: 2-6 horas.

Biodisponibilidad

IM: Es mayor del 90%.

IV: El volumen de distribución en el estado estable es de 0.7 a 1.2 l/Kg.

Del 96 al 98% del Midazolam se une a las proteínas plasmáticas como la albúmina.

Metabolismo

Hepático: El Midazolam es hidroxilado por la isoenzima del citocromo P-450.

El alfa-idroximidazolam es el principal metabolito plasmático y urinario.

Eliminación

Renal: La vida media de eliminación esta entre 1.5 y 2.5 horas. [24]

DOSIS DEL MIDAZOLAM

Inducción: 0,05 hasta 0,15 mg/Kg IV.

Mantenimiento: 0,05 mg/Kg IV cuando sea necesario o 1ug/Kg/min. IV.

Sedación: 0,5 a 1 mg IV, repetidos cuando sea necesario o 0,07 mg/kg IM.[25]

Vía oral: 0,20 a 0,50mg/kg/VO.

Vía nasal: 0,30 mg/Kg, como volumen máximo de 1ml repartido en ambas fosas nasales, como gotero instilado.

Vía intramuscular: pre medicación de 0,15mg/Kg IM.

Vía rectal: 0,3 a 0,5 mg/kg, traumática, errática y poco segura.

Vía intravenosa: 0,01mg/kg a 0,05 mg/Kg IV pudiendo incrementar la dosis cada 5 minutos si no logramos el efecto deseado[26].

---

[24] http://www.librosdeanestesia.com/guiafarmacos/Midazolam.htm#TituloPrincipal

[25] Miller Ronald D. Lars I. Eriksson. Lee A. Fleisher. Jeanine P. Wiener Kronish.William I. Young, *Miller Anestesia,* Barcelona España, Editorial Elsevier, 2010, 505.

[26] Aldrete. J.Antonio. Miguel Angel Paladino, *Farmacología para Anestesiólogos, Intensivistas, Emergentologos y Medicina del Dolor,* Rosario Argentina, Corpus editorial, 2006, 97-98.

El Midazolam en sedación complementaria a la anestesia regional

- El Midazolam se utilizan en sedación como complemento en los bloqueos regionales, a dosis bajas de 0,5 a 1 mg/Kg IV.
- Su administración va seguida de sueño y puede producir disartria, relatos confusos, sedación y excitación paradojal, que son revertidos por el Flumazenil.
- La amnesia es tal vez el efecto más deseado, ya que permite la realización de procedimientos dolorosos sin recuerdos posteriores.
- El uso concomitante con bloqueos raquídeos puede deprimir la ventilación, el paciente deberá ser monitoreado con oximetría de pulso, ya que pueden sumarse los efectos a nivel central y periférico, más probable en pacientes ancianos y medicados con narcóticos.
- La disminución de la presión arterial es mayor que en los pacientes no sedados solo con anestesia raquídea.
- Su uso es adecuado en aquellos pacientes que no están confortables durante el bloque regional por excesiva ansiedad o mala posición.
- No está indicado cuando el bloqueo no ha sido efectivo, pues no es analgésico.[27]

Contraindicaciones del Midazolam

- Alergia a las benzodiazepinas.
- Pacientes con miastenia gravis, coma, shock.
- Insuficiencia pulmonar aguda.
- Intoxicación etílica aguda.
- Pacientes embarazadas.
- Glaucoma de ángulo cerrado, se puede emplear en glaucoma de ángulo abierto, solo si se recibe terapia apropiada.[28]

[27]Aldrete. J.Antonio. Miguel Angel Paladino, *Farmacología para Anestesiólogos, Intensivistas, Emergentologos y Medicina del Dolor,* Rosario Argentina, Corpus editorial, 2006,103.

[28]Vademécum Farmacológico Ecuatoriano. Índice Terapéutico de Consulta. Genérico y de Marcas. Colombia. Ediciones Médicas Internacionales. DVINNI, 2003, 390-391.

Precauciones con el uso del Midazolam

- Insuficiencia respiratoria grave.
- Ancianos y debilitados sensibles a efectos adversos de las benzodiazepinas.
- Reajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal y hepática.
- No se aconseja la conducción de vehículos, ni el manejo de maquinaria peligrosa o de precisión.
- Con el uso prolongado se desarrolla dependencia.
- La interrupción brusca del tratamiento a dosis usuales puede ocasionar un síndrome de abstinencia.
- Advertir al paciente la posibilidad de amnesia anterógrada.

ANTAGONISTA DEL MIDAZOLAM: EL FLUMAZENIL

El Flumazenil es un antagonista de benzodiazepinas utilizado por VI.
Es un derivado de imidazólico de las benzodiazepinas, se utiliza para tratar las sobredosis de y para revertir la sedación debida a las benzodiazepinas durante la anestesia, también antagoniza las acciones sedantes de zolpidem. [29]

Sus efectos farmacológicos se basan en el antagonismo competitivo dosis dependiente y de alta especificidad de las benzodiazepinas.

En pacientes que tienen depresión del SNC inducida por benzodiazepinas consigue una recuperación rápida de la perdida de la conciencia , la depresión respiratoria, la sedación, la amnesia y la disfunción psicomotora, se puede administrar antes, durante o después de los agonistas, con el fin de boquear o revertir el efecto que estos ejercen en el SNC.[30]

Mecanismo de acción del Flumazenilo

Tiene una alta afinidad por el receptor complejo GABA/ benzodiazepina, el sitio de unión específico de las benzodiazepinas, donde se produce la

[29] http://www.iqb.es/cbasicas/farma/farma04/f028.htm
[30] Miller Ronald D. Lars I. Eriksson. Lee A. Fleisher. Jeanine P. Wiener Kronish.William I. Young, *Miller Anestesia,* Barcelona España*,* Editorial Elsevier, 2010, 508.

inhibición. Compite con las benzodiazepinas para la unión, debido a que la unión es competitiva y que Flumazenil tiene una duración más corta de acción que la mayoría de las benzodiazepinas, es posible que los efectos del Flumazenil sean disipados antes que los efectos de lasbenzodiazepinas.

Revierte la sedación inducida por las benzodiazepinas, pero no tiene eficacia comprobada en el tratamiento de la hipoventilación inducida por estas. [31]

Farmacocinética del Flumazenilo

El Flumazenil se administra por vía intravenosa ya que si se administra oralmente, experimenta un extenso metabolismo de primer paso, se introduce rápidamente en el cerebro con un inicio de acción de 1-2 minutos. Las concentraciones máximas ocurren en 1 a 3 minutos después de su administración. La unión a proteínas es de aproximadamente 50% y disminuye en pacientes con insuficiencia hepática. El metabolismo es hepático la disminución del flujo sanguíneo hepático o una disfunción hepática grave altera su aclaramiento. La semivida inicial es de 7 a15 minutos, con una semivida de 20 a 30 minutos en el cerebro. La semivida terminal es de 41 a 79 minutos.

La semivida puede aumentar hasta 2,4 horas en pacientes con disfunción hepática grave. La comida en el tracto GI aumenta la tasa de aclaramiento alrededor de un 50%, probablemente debido a un aumento del flujo sanguíneo hepático asociado con la digestión. La excreción es aproximadamente del 90 al 95% renal, principalmente como metabolitos, 5 al 10% que aparece en las heces. La excreción es esencialmente completa en 72 horas.[32]

[31] http://www.iqb.es/cbasicas/farma/farma04/f028.htm

[32] http://www.iqb.es/cbasicas/farma/farma04/f028.htm

Posología y Administración del Flumazenilo

Se recomienda administrar por vía IV exclusivamente. Es compatible con glucosa en agua al 5%, lactato de ringer o solución fisiológica, si se extrae con una jeringuilla o se mezcla con alguna de estas soluciones, al cabo de 24 horas debe desecharse. La dosis debe ajustarse al efecto deseado, es posible que sea necesario repetir la administración si reaparece el efecto sedante después de despertado el paciente. En la anestesia: la dosis inicial recomendada es de 0,2 mg IV, administrada en 15 segundos. Si no se consigue el nivel de consciencia deseado en 60 segundos, se puede inyectar una nueva dosis de 0,1 mg IV y, si es necesario, repetirla a intervalos de 60 segundos hasta una dosis total de 1 mg IV. La dosis habitual es de 0,3-0,6 mg IV, pero las necesidades de los pacientes pueden varias de acuerdo con la duración del efecto de la benzodiazepina administrada.

En UCI como dosis inicial se recomienda 0,3 mg IV. Si al cabo de 60 segundos no se ha obtenido el nivel de consciencia deseado, puede inyectarse repetidamente hasta que el paciente despierte 0,1 mg IV cada 60 segundos, pero sin sobrepasar una dosis total de 2 mg IV. En caso de reaparecerla somnolencia, se puede administrar en inyección en bolo una o más dosis de 0,3 mg IV o en infusión de 0,1-0,4 mg/h IV.

La velocidad de infusión debe ajustarse individualmente en función del nivel de conciencia deseado. Si tras dosis repetidas no mejora significativamente el estado de conciencia o la respiración del paciente, ha de suponerse una etiología no benzodiazepínica.

Niños mayores de 1 año: para neutralizar la sedación inducida con benzodiazepinas, la dosis inicial recomendada es de 0,01 mg/Kg hasta 0,2 mg/Kg IV en 15 segundos. Si el nivel de consciencia no es el deseado, al cabo de otros 45 segundos, puede inyectarse nuevas dosis de 0,01 mg/Kg hasta 0,2 mg IV a intervalos de 60 segundos, cuatro veces más como máximo, hasta alcanzar una dosis máxima total de 0,05 mg/Kg o 1 mg IV.[33]

[33]Vademécum Farmacológico Ecuatoriano. Índice Terapéutico de Consulta. Genérico y de Marcas. Colombia. Ediciones Médicas Internacionales. DVINNI, 2003,471.

Indicaciones del flumazenilo

- Recuperación postquirúrgica de pacientes con excesivo adormecimiento, inducido por benzodiazepinas.
- Retirada de la intubación endotraqueal, cuando se hayan empleado dosis elevadas de benzodiazepinas.
- Intoxicación por benzodiacepinas solas o asociadas a otros fármacos.
- Diagnóstico diferencial de intoxicaciones benzodiazepínicas.
- Evaluación neurológica en pacientes sedados con benzodiazepinas.
- Reacciones paradójicas de las benzodiazepinas (agresividad, insomnio, etc.)

Contraindicaciones del flumazenilo

- Hipersensibilidad a Flumazenil o a cualquiera de los excipientes.
- Pacientes que estén recibiendo benzodiazepinas para el control de un estado que implique riesgo vital (control de la presión intracraneal o status epilépticos). En intoxicaciones mixtas con benzodiazepinas y antidepresivos tricíclicos y/o tetracíclicos.[34]
- Se acepta su uso con precaución en el embarazo.
- No se dispone de estudios en madres lactantes.[35]

Interacciones del flumazenilo

Los efectos de los agonistas no benzodiazepínicos, como la Zopiclona, la Triazolopiridazina y otros, también son antagonizados por el Flumazenil.

Cuando se emplea el Flumazenil los efectos tóxicos de otros medicamentos psicotrópicos (especialmente los antidepresivos tricíclicos)

[34] http://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/68193/FT_68193.pdf

[35] Vademécum Farmacológico Ecuatoriano. Índice Terapéutico de Consulta. Genérico y de Marcas. Colombia. Ediciones Médicas Internacionales. DVINNI, 2003,471.

tomados concomitantemente pueden aumentar al remitir el efectobenzodiazepínico.[36]

Efectos adversos del flumazenilo

Están relacionados con la inyección rápida:

- La más frecuente es la náusea.
- En pacientes con intoxicación benzodiazepínica es la agitación nerviosa.
- Con menor frecuencia vértigo, lagrimeo, sensación de frío, ansiedad, temblores.
- En pacientes con ventilación mecánica y PIC inestable, produce un incremento importante de la PIC y un descenso de la presión de perfusión cerebral.

Precauciones con el uso de flumazenilo

Durante las 24 horas siguientes a la administración, abstenerse de conducir vehículos o manejar maquinaria peligrosa, ante el riego de que reaparezca el efecto de la benzodiazepina.[37]

La resedación tiene una incidencia del 15% tras la anestesia general y de un 65% en los casos de sobredosis, por lo que se debe evitar dar altas de forma prematura en cirugías ambulatorias.

La resedación puede aparecer en las siguientes circunstancias:

- Vida media prolongada de la benzodiazepina utilizada.
- Dosis mayores a las usuales.

[36]http://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/69020/FT_69020.pdf

[37]Vademécum Farmacológico Ecuatoriano. Índice Terapéutico de Consulta. Genérico y de Marcas. Colombia. Ediciones Médicas Internacionales. DVINNI, 2003, 471.

- Variaciones individuales de estado físico e interacciones medicamentosas.

Podemos confiar en que no reaparecerá la sedación:

- Cuando la dosis de Midazolam no superó los 0,07 mg/Kg en jóvenes y 0,02 mg/Kg en ancianos o pacientes ASA III, IV y V.
- Cuando han trascurrido 30 minutos de inyectada la droga sin novedad.
- Cuando no hay caída de la saturación de oxígeno en 30 minutos.

Luego de recibir una dosis techo de Flumazenil de 1gr IV. En adultos siguiendo el esquema, si el efecto del Midazolam no se revierte, se deberá descartar:

- Edema cerebral.
- Disfunción cerebral por hipoxia.
- Causas previas ajenas a la droga.[38]

[38]Aldrete. J.Antonio. Miguel Angel Paladino, *Farmacología para Anestesiólogos, Intensivistas, Emergentologos y Medicina del Dolor,* Rosario Argentina, Corpus editorial, 2006,104.

CAPITULO IV

LA DEXMEDETOMIDINA

Es un agonista alfa2 adrenérgico que produce sedación, ansiólisis e hipnosis, además de analgesia y simpaticolisis.[39]

Suministra una "sedación consciente" única (los pacientes parecen que están dormidos, pero se despiertan de inmediato), sin la disminución de la carga respiratoria, reduce el flujo simpático del sistema nervioso central (SNC), de forma dependiente de la dosificación.

Posee efectos analgésicos y protectores del órgano contra los daños isquémicos e hipóxicos, lo que incluye la cardioprotección y la neuroprotección.

En Estados Unidos fue introducida en la práctica clínica en 1999 y aprobada por la FDA únicamente para sedaciones de corta duración <24h, en pacientes adultos de UCI con ventilación mecánica. Actualmente se utiliza en sedación y analgesia, adyuvante en el quirófano, sedación en procedimientos diagnósticos, terapéuticos y otras aplicaciones como tratamiento del síndrome de abstinencia y desintoxicación.[40]

Química de la dexmedetomidina

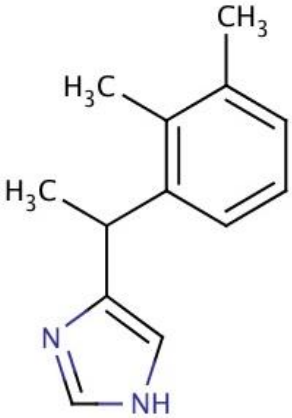
El nombre químico del clorhidrato de dexmedetomidina es (+)-4-(S)-[1-(2,3 dimetilfenil) etil]-1H-imidazol mono-clorhidrato. Su enantiómero dextro de medetomidina es el derivado metilado de la detomidina, considerado principalmente un agonista de la imidazolina.

Su fórmula estructural es la siguiente:

[39]Miller Ronald D. Lars I. Eriksson. Lee A. Fleisher. Jeanine P. Wiener Kronish.William l. Young, *Miller Anestesia,* Barcelona España*,* Editorial Elsevier, 2010, 517.

[40]Miller Ronald D. Lars I. Eriksson. Lee A. Fleisher. Jeanine P. Wiener Kronish.William l. Young, *Miller Anestesia,* Barcelona España*,* Editorial Elsevier, 2010, 517.

Ilustración 2 Química de la dexmedetomidina



Su peso molecular es de 236.7.Ph en el rango de 4,5 a 7.

Es un polvo cristalino de color blanco con un punto de fusión de 157oC. Es una sustancia soluble en agua, cloroformo, etanol, metanol y ácido clorhídrico que causa precipitación en presencia de hidróxido sódico. Cuando el fármaco es envasado en ampollas de cristal (concentración de 200µg/ml en suero salino 0.9%) y conservado a temperatura ambiente (25oCo 35oC), no se produce una disminución significativa en su actividad, un incremento en su degradación, ni cambios significativos en el ingrediente activo en un período de 3 a 5 años. [41]

Mecanismo de acción de la dexmedetomidina

El efecto hipnótico es mediado por la hiperpolarización de las neuronas noradrenérgicas en el loco cerúleo del tronco cerebral, que contiene muchos receptores adrenérgicos, región principal de modulación de la vigilia. Cuando el receptor α-2 es activado, inhibe el adenilatociclasa, encima que cataliza la formación de AMP cíclico, una molécula de segundo mensajero que actúa en los procesos celulares catabólicos.

Por la reducción de la cantidad de AMPc en la célula, se favorece las estructuras anabólicas en detrimento de las catabólicas. Al mismo tiempo, hay un efluvio de potasio a través de los canales de potasio activados por el calcio

[41] http://www.db.sedar.es/restringido/2002/n8_2002/407-420.pdf(Rev. Esp. Anestesiol. Reanim. 2002; 49: 407-420)

y una inhibición de la entrada de calcio en los canales de calcio en los terminales del nervio. El cambio en la conductancia de los iones de la membrana conlleva a la hiperpolarización de la membrana, que anula la descarga neuronal en el loco cerúleo, como también la actividad en la estructura noradrenérgica ascendente. El loco cerúleo también es el origen de la estructura adrenérgica meduloespinal descendente, que se conoce como el mecanismo clave en la regulación de la neurotransmisión nociceptiva.

Los mecanismos similares de los receptores α-2 y receptores opioides en esta área del cerebro, contribuyeron para la idea de que deben existir locales extraespinales de acción. Cuando esos son estimulados, disminuyen la descarga de las neuronas nociceptivas de las fibras periféricas A y C, inhibiendo la liberación de sus neurotransmisores. Se cree que los efectos analgésicos están en el cuerno dorsal del cordón espinal.

Esa respuesta es similar a la encontrada en el sueño normal, ya que la reducción de la liberación de norepinefrina por el loco cerúleo activa la liberación de GABA y Galanina por el VLPO. Esos neurotransmisores inhiben todavía más la liberación de la norepinefrina por el loco cerúleo y anulan la secreción de Histamina por el NTM. La ocupación reducida de los receptores de histamina en las células de las áreas subcorticales induce a un estado hipnótico.[42]

Farmacocinética de la dexmedetomidina

Después de la administración a dosis de 0,2 a 0,7 ug/kg/h en infusión IV por más de 24 horas, tiene una vida media de distribución de aproximadamente 6 minutos; una vida media de eliminación terminal de aproximadamente 2 horas; un volumen de distribución en estado estable de aproximadamente 118L. El aclaramiento se estimó en aproximadamente 39 L/h.

La Dexmedetomidina exhibe una farmacocinética lineal. El porcentaje de enlazamiento a proteínas en el plasma fue de 94% y fue constante a través de

[42]http://www.scielo.br/pdf/rba/v62n1/es_v62n1a15.pdf Revista Brasileira de AnestesiologiaVol. 62, N1, Enero-Febrero, 2012.

las diferentes concentraciones plasmáticas estudiadas. La fracción de Dexmedetomidina que se unió a proteínas plasmáticas fue significativamente inferior en pacientes con daño hepático comparado con sujetos sanos. La biotransformación envuelve tanto una glucuronidación así como un metabolismo mediado por el citocromo P450.

Las rutas metabólicas principales de la Dexmedetomidina son: N-glucuronidación directa a metabolitos inactivos; la hidroxilación alifática para generar 3- hidroxidexmedetomidina, el glucuronido de 3 hidroxi–dexmedetomidina, y 3–carboxi–dexmedetomidina; y N metilación dedexmedetomidina para generar 3–hidroxi N-metil-dexmedetomidina, 3–carboxi N–metil-dexmedetomidina, y dexmedetomidina-N-metil O–Glucurónido.

Se elimina casi totalmente metabolizada, un 95% de la dosis radio marcada se excreta por la orina y en un 4% por la heces. [43]

Efectos hemodinámicos de la dexmedetomidina

El principal efecto es la reducción de la frecuencia cardiaca, una disminución en la resistencia vascular sistémica y una disminución indirecta de la contractilidad miocárdica, el gasto cardiaco y la presión arterial sistémica.[44]

Existe una breve respuesta cardiovascular bifásica inicial dependiente de la dosis del bolo de 1µg.kg IV, ocasionando un aumento inicial en la presión sanguínea y una caída del reflejo en la frecuencia cardiaca.

Se supone que la estimulación de los receptores α-2b en el músculo vascular liso, sea la causa del aumento de la presión sanguínea, la cual dura entre cinco y diez minutos. Luego una ligera disminución de la presión sanguínea debido a la inhibición del flujo simpático central, los receptores α-2 presinápticos también son estimulados, así se reduce la liberación de norepinefrina, causando una caída en la presión sanguínea y en la frecuencia cardiaca.

[43]http://advancescientificgroup.com/advance/phocadownload/mediciona/dexmedetomidina%20.pdf

[44]Miller Ronald D. Lars I. Eriksson. Lee A. Fleisher. Jeanine P. Wiener Kronish.William l. Young, *Miller Anestesia,* Barcelona España*,* Editorial Elsevier, 2010,521.

El efecto bradicárdico dependiente de la dosis es principalmente mediado por la disminución en la señal simpática, por el reflejo barorreceptor y la actividad vagal elevada. La carga lenta del bolo o la omisión de la carga del bolo para impedir la hipertensión inicial y la bradicardia de reflejo, como también la dosificación del fármaco, tasa de infusión de fármaco y elección cuidadosa del paciente monitorizado.[45]

Efectos en el Sistema Nerviosos Central de la dexmedetomidina

Sedación e hipnosis: Gracias al efecto que ejercen en los receptores alfa 2 del locus cerúleo, y su efecto analgésico a través de los receptores alfa 2 situados en el locus cerúleos y en la medula espinal.

Los pacientes con infusión de Dexmedetomidina para sedación en el posoperatorio de UCI son fácilmente despertables y capaces de responder a órdenes y cooperar, aunque permanezcan con intubación endotraqueal, cuando no se les molesta vuelven a dormirse inmediatamente, esta característica permite realizar test de despertar diarios de forma segura.

Ejerce su efecto sedante actuando sobre las vías que promueven el sueño de forma endógena, produce una disminución de la actividad de las proyecciones del locus cerúleo al núcleo preóptico ventrolateral, esta acción aumenta la liberación GABAérgica y de Galanina en el núcleo tuberomamilar y, como consecuencia, reduce la liberación de Histamina en las proyecciones corticales y subcorticales. Los agonistas alfa 2 parecen inhibir el paso de iones por los canales de calcio, y facilitan el paso a través de los canales de calcio dependientes de voltaje activados por potasio.

Analgesia: Tiene un efecto analgésico cuando se inyecta por vía intratecal o epidural, se cree que el principal sitio de acción analgésica se produce en la medula espinal.

[45] http://www.scielo.br/pdf/rba/v62n1/es_v62n1a15.pdf Revista Brasileira de AnestesiologiaVol. 62, N1, Enero-Febrero, 2012.

Con el uso sistémico de la dexmedetomidina se produce un efecto ahorrador de narcóticos. Los efectos analgésicos sistémicos de la dexmedetomidina se han atribuido a sus efectos sedantes.[46]

Efectos Respiratorios de la dexmedetomidina

Tiene efectos respiratorios limitados con una escasa implicación en el control central de la respiración, la estimulación en hipercapnia esta preservada y la apnea se reduce.

Disminuye la frecuencia respiratoria, pero mantiene la pendiente de la curva de respuesta respiratoria al CO2, ya que en el sueño no REM hay un descenso en la pendiente de la curva de respuesta ventilatoria hipercápnica con un desplazamiento a la derecha de 3-5 mmHg.

Los efectos sobre la respiración son explicados por el estado de sueño inducido al actuar sobre el locus cerúleo. Los cambios en la ventilación parecen similares a los observados durante el sueño normal y son ante todo un descenso del volumen corriente, con un escaso cambio en la frecuencia respiratoria[47]

Cardioprotección de la dexmedetomidina

Está mediada por la modulación del sistema nervioso autónomo. La disminución de la frecuencia cardíaca y de la presión arterial observada evita el desbalance entre el aporte y la demanda de oxígeno miocárdico.

Entre los efectos adversos cardiovasculares se incluyen episodios ocasionales de bradicardia con informes poco frecuentes de pausa sinusal o paro cardíaco. La hipotensión también se ha informado, así como la hipertensión (producida por vasoconstricción generalizada, debido al agonismo

[46]Miller Ronald D. Lars I. Eriksson. Lee A. Fleisher. Jeanine P. Wiener Kronish.William l. Young, *Miller Anestesia,* Barcelona España*,* Editorial Elsevier, 2010, 519-520.

[47]http://www.medigraphic.com/pdfs/rma/cma-2014/cma141d.pdf.Revista mexicana de AnestesiologiaArtículo de Revisión,Utilidad de la dexmedetomidina en diversos contextos en la medicina actual ,Vol. 37. No. 1 Enero-Marzo 2014,27-34.

alfa 2b. La disminución del gasto cardíaco puede deberse a cambios en la frecuencia cardíaca o al aumento de la postcarga.

En la cirugía cardíaca se observó una reducción en la isquemia, disminuyendo la probabilidad de infarto al miocardio. Se ha comprobado que la omisión de la dosis de carga evita efectos hemodinámicos indeseables sin comprometer la sedación y la analgesia, y también se han documentado efectos mínimos sobre la frecuencia cardíaca y tensión arterial al administrarla dosis de bolo durante 20 minutos o más.

Su uso perioperatorio se asocia con una incidencia significativamente disminuida de taquiarritmias ventriculares y supraventriculares, sin efectos adversos significativos.[48]

Neuroprotección de la dexmedetomidina

La neuroprotección podría atribuirse a la modulación de las proteínas proapoptósicas y antiapoptóticas. Además la reducción durante la lesión del neurotransmisor excitatorio Glutamato podría explicar alguno de los efectos protectores, ya que mantiene la relación entre el aporte y el consumo de oxígeno.

Produce amnesia dependiendo de la dosis, en las concentraciones utilizadas para la sedación en clínica es decir de 0,7 ug/ml se conserva el recuerdo de las imágenes prediseñadas. Si se incrementa la concentración de Dexmedetomidina a 2ug/ml se produce una importante disminución de la capacidad de recordar y reconocer imágenes.[49]

Contraindicaciones de la dexmedetomidina

- Hipersensibilidad a dexmedetomidina

[48] http://www.medigraphic.com/pdfs/rma/cma-2014/cma141d.pdf.Revista mexicana de AnestesiologiaArtículo de Revisión,Utilidad de la dexmedetomidina en diversos contextos en la medicina actual ,Vol. 37. No. 1 Enero-Marzo 2014,27-34.

[49] Miller Ronald D. Lars I. Eriksson. Lee A. Fleisher. Jeanine P. Wiener Kronish.William l. Young, *Miller Anestesia,* Barcelona España*,* Editorial Elsevier, 2010, 520.

- Bloqueo cardíaco avanzado (grado 2 ó 3) en ausencia de marcapasos
- Hipotensión no controlada
- Enfermedad cerebrovascular grave.[50]

Reacciones adversas de la dexmedetomidina

La mayoría de los efectos adversos ocurren durante o inmediatamente después de la dosis de ataque y son:

- La bradicardia y la hipotensión, son los efectos colaterales más comunes.
- En altas concentraciones, existe la posibilidad de hipertensión pulmonar y sistémica, esos efectos fueron controlados con atropina, efedrina e infusión de volumen.
- La bradicardia grave conlleva a una parada cardiaca, cuando varios factores con influencias cronotrópicas negativas se suman.
- Las reacciones adversas más frecuentemente observados son: hipertensión inicial, hipotensión, nauseas, bradicardia, fibrilación atrial e hipoxia, boca seca.
- La sobredosis puede causar bloqueo atrioventricular de primero o segundo grado. [51]
- Con una incidencia < 1% se citaron: hipotensión postural, depresión respiratoria, mareos, cefalea, parestesias, arritmias cardíacas, rash eritematoso, sudoración aumentada, relajación muscular, diplopía, visión anormal, alucinaciones, confusión, leucocitosis, trombocitopenia.

Precauciones Generales con el uso de la dexmedetomidina

- Se debe tener precaución en pacientes con bradicardia preexistente (frecuencia cardíaca < 60 son escasos).

[50] http://www.vademecum.es/principios-activos-dexmedetomidina-n05cm18

[51] http://www.scielo.br/pdf/rba/v62n1/es_v62n1a15.pdf Revista Brasileira de AnestesiologiaVol. 62, N1, Enero-Febrero, 2012.

- Hipotensión preexistente (especialmente si no responden a vasopresores), Hipovolemia, hipotensión crónica o reserva funcional reducida (con disfunción ventricular severa y ancianos).
- Actividad autonómica periférica alterada (lesión de médula espinal).
- Niños < 18 años (no establecido eficacia y seguridad).
- Cardiopatía isquémica o enfermedad Cerebrovascular grave.
- Se debe monitorizar y considerar reducir la dosis o interrumpir el tratamiento si se desarrollan signos de isquemia miocárdica o cerebral.
- No utilizar como único tratamiento en status epiléptico, ya que la dexmedetomidina parece no suprimir la actividad convulsiva.
- Si aparece fiebre sostenida de origen desconocido, suspender el tratamiento.
- Precaución cuando se combina con otras sustancias de acción sedante o cardiovascular por producir efectos aditivos.
- En pacientes con insuficiencia hepática se puede considerar una dosis de mantenimiento reducida.
- Una dosificación excesiva puede aumentar el riesgo de reacciones adversas, sobredosis o efectos prolongados debido a su bajo aclaramiento.[52]
- Puede reducir el lagrimeo, por lo que se considerara la lubricación de los ojos para evitar la resequedad.
- Embarazo: debe ser utilizado solo si los beneficios potenciales justifican el riesgo potencial para el feto. Tiene efectos teratógenos categoría C.
- Trabajo de parto y parto: no se ha estudiado su seguridad, por lo tanto, no se recomienda su uso en obstetricia, incluyendo los partos por cesárea.
- Lactancia: no se sabe si se excreta en la leche materna, se deberá tener cuidado cuando se administra a mujeres en periodo de amamantamiento.[53]

[52] http://www.onmeda.es/medicamentos/principio-activo-dexmedetomidina-efectos-secundarios-N05CM18.html

[53] http://www.medicamentos.com.mx/DocHTM/20210.htm

Dosificación y administración de la dexmedetomidina

Para administrar la Dexmedetomidinase debe utilizar un aparato de infusión controlada, manteniendo la técnica aséptica estricta. La preparación de la solución de infusión es la misma, tanto para la dosis de carga como para la dosis de mantenimiento. Para preparar la infusión se retira 2ml del concentrado de Dexmedetomidina y se le agrega 48ml de 0,9% de cloruro de sodio al total de 50 ml.

Se agita para mezclar bien, después de diluida la solución debe ser usada de inmediato y desechada después de 24 horas, además se inspecciona visualmente por si se produce una decoloración antes de la administración. Las ampollas están preparadas para usarse en un solo paciente**.**

Adultos: La dosis debe ser individualizada y titulada según el efecto clínico deseado, se recomienda iniciar con una dosis de carga de 1ug/kg IV durante 10 minutos, seguida por una infusión de mantenimiento en el rango de 0,2 a 0,7 ug/kg/h IV, el porcentaje de infusión de mantenimiento debe ser ajustado para alcanzar el efecto clínico deseado. Se han utilizado dosis bajas de 0,05 ug/kg/h IV en infusiones de hasta 24 horas.

Función hepática dañada: Las reducciones deben ser consideradas, pues es metabolizada primariamente en el hígado.
Función renal dañada: No se requiere ningún ajuste de la dosis.
Ancianos: No se necesita ningún ajuste de la dosis.
Niños: No se ha estudiado la seguridad y eficacia en niños.

Interacciones medicamentosas con la dexmedetomidina

Con anestésicos, sedantes, hipnóticos y opiáceos es probable que produzcan un aumento de sus efectos, confirmados con sevoflurano, isoflurano, propofol, alfentanilo y midazolam.

Al administrarse conjuntamente puede ser necesaria una reducción de la dosificación.

Con los bloqueantes neuromusculares no se observaron aumentos clínicamente importantes en la magnitud del bloqueo neuromuscular, ni en las interacciones farmacocinéticas con el Rocuronio.[54]

MATERIALES Y METODOS

Diseño del estudio

El presente trabajo de investigación es un estudio descriptivo, prospectivo, comparativo y observacional.

Universo de Trabajo

Pacientes que ingresaron al Hospital Pablo Arturo Suárez para procedimientos quirúrgicos bajo anestesia raquídea, en el período de enero a febrero del 2015.

Muestra

Pacientes hombres y mujeres de entre 18 a 80 años de edad, sometidos a procedimientos quirúrgicos bajo anestesia raquídea en el Centro Quirúrgico del Hospital General Provincial Pablo Arturo Suárez, en el periodo de enero a febrero del 2015. Total 60 pacientes, de los cuales 30 pacientes recibieron Midazolam intravenoso y los otros 30 pacientes se les administro Dexmedetomidina en infusión controlada intravenosa.

Criterios de Inclusión

- Pacientes hombres y mujeres de entre 18 a 80 años de edad.
- Pacientes ASA I y II.
- Pacientes sometidos a procedimientos quirúrgicos con anestesia raquídea.
- Pacientes que autoricen participar en el estudio.

[54]Vademécum Farmacológico Ecuatoriano. Índice Terapéutico de Consulta. Genérico y de Marcas. Colombia. Ediciones Médicas Internacionales. DVINNI, 2003.

Criterios de Exclusión

- Pacientes ASA III, IV, V y VI.
- Pacientes que no autoricen participar en el estudio.
- Pacientes con coagulopatías.
- Pacientes con problemas psicológicos o psiquiátricos.
- Pacientes con antecedentes de insuficiencia hepática, renal y patologías cardiacas.
- Alergia medicamentosa.
- Pacientes menores de 18 años y mayores de 80 años.

Método de investigación

Los datos obtenidos serán recolectados en fichas y los resultados serán sometidos a análisis estadístico descriptivo, en base a promedios y desviación estándar con un intervalo de confianza de un 0,05, y para comparar los promedios de ambos grupos se utilizara la prueba T de Student para muestras independientes.

Técnicas e Instrumentos

Para el registro de la información resultante de la investigación propuesta, se usara una hoja de recolección de datos (tabla No 3), la cual estará constituida por:

- La escala de sedación de Ramsay, para evaluar el nivel de sedación del paciente en el perioperatorio.
- Registro de la frecuencia cardiaca, presión arterial media y saturación de oxígeno en el perioperatorio.
- La escala de sedación de Ramsay, para evaluar el nivel de sedación del paciente en Unidad de Cuidados Postanestésicos.

La recolección de datos fue realizada en el Centro Quirúrgico del Hospital Pablo Arturo Suárez.

Intervención

Los pacientes seleccionados en este trabajo se los dividió en dos grupos: el primer grupo recibió Midazolam 1mg a 1,5 mg IV y al segundo grupo se le administro Dexmedetomidina 1ug/kg IV bolo de impregnación en los primeros 15 minutos y luego 0,3 ug/kg/h IV de mantenimiento.

Se tomaron los datos una vez comprobado el bloqueo raquídeo (momento 0), se inició la perfusión del primer bolo IV del sedante y luego cada 15 minutos del perioperatorio se continuo tomando datos.

Se registrará el nivel de sedación de la escala de Ramsay en Unidad de Cuidados Postanestésicos hasta los 30 minutos después de la cirugía.

A todos los pacientes se les administro O2 por bigotera a 2 lt x minuto. Los pacientes que presentaron bradicardia se les administro atropina y se suspendió el bolo de impregnación de Dexmedetomidina, los que presentaron hipotensión se les administro efedrina y los que presentaron depresión respiratoria se les administro O2 por mascarilla.

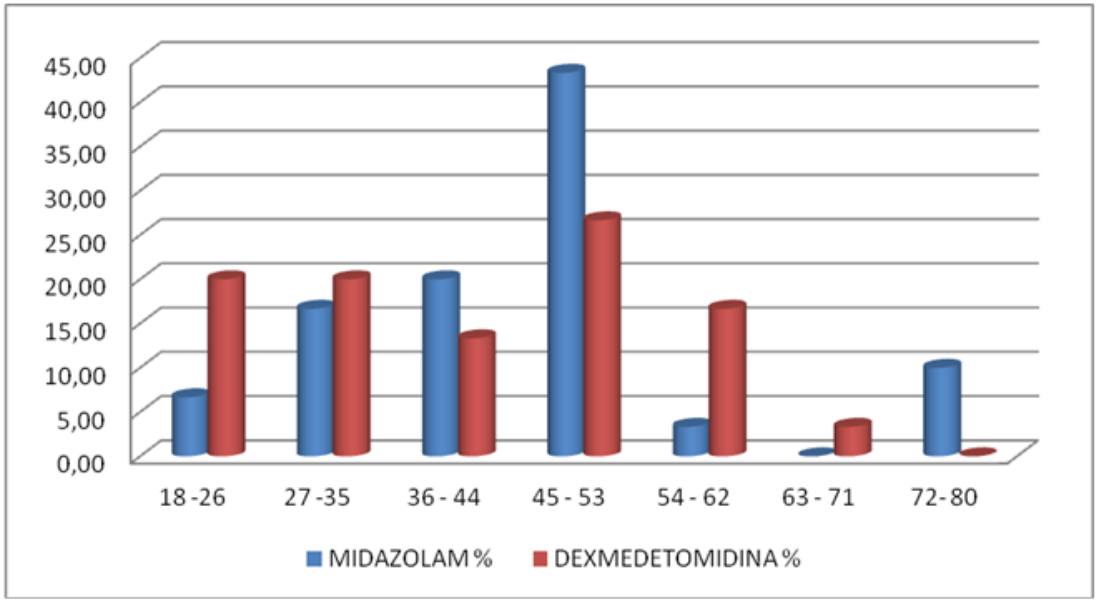
RESULTADOS

Tabla 1**DISTRIBUCIÓN DE PACIENTES DE ACUERDO A LA EDAD**

Edad	MIDAZOLAM		DEXMEDETOMIDINA	
	F	%	F	%
18 -26	2	6,67	6	20,00
27 -35	5	16,67	6	20,00
36 – 44	6	20,00	4	13,33
45 – 53	13	43,33	8	26,67
54 – 62	1	3,33	5	16,67
63 – 71	0	0,00	1	3,33
72- 80	3	10,00	0	0,00
Total	30	100	30	100

Fuente: Hoja de recolección de datos – Autor: María Arguello

Gráfico 1**DISTRIBUCIÓN DE PACIENTES DE ACUERDO A LA EDAD**



Fuente: Hoja de recolección de datos – Autor: María Arguello

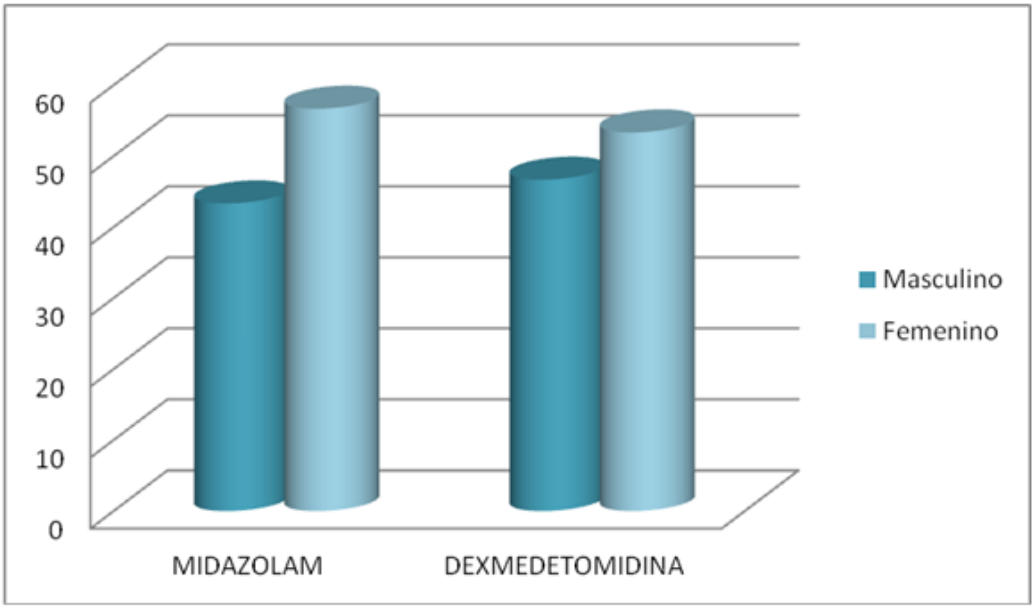
Tabla 1 y Gráfico 1. Usando la distribución de frecuencias para los pacientes tratados con Midazolam y Dexmedetomidina se mostró que de acuerdo a la edad, el mayor porcentaje de los pacientes se encontraba entre los 45 a 53 años.

Tabla 2**DISTRIBUCIÓN DEL SEDANTE DE ACUERDO AL GÉNERO**

Sexo	MIDAZOLAM		DEXMEDETOMIDINA	
	F	%	F	%
Masculino	13	43,33	14	46,67
Femenino	17	56,67	16	53,33
Total	30	100	30	100

Fuente: Hoja de recolección de datos – Autor: María Arguello

Gráfico 2**DISTRIBUCIÓN DEL SEDANTE DE ACUERDO AL GÉNERO**



Fuente: Hoja de recolección de datos – Autor: María Arguello

Tabla 2 y Gráfico 2. Mediante la distribución de frecuencias se mostró que según el género, el sexo femenino es el mayoritario tanto para el grupo 1 (tratados con Midazolam) como para el grupo 2 (tratados con Dexmedetomidina).

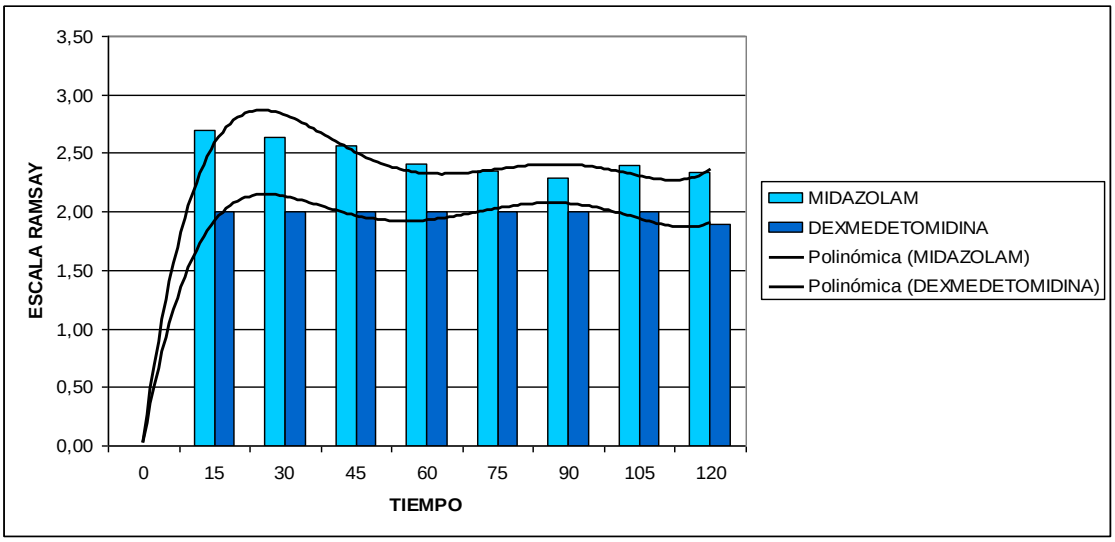
Tabla 3 **ESCALA DE RAMSAY**

	Tiempo (minutos)								
	15	**30**	**45**	**60**	**75**	**90**	**105**	**120**	**135**
VALOR P	7,07E-06	8,30E-07	1,03E-06	0,00052	0,0053	0,018	0,0086	0,1002	0,052
CONCLUSIÓN	Existe Dif.Sig.	Existe Dif.Sig.	Existe Dif.Sig.	Existe Dif.Sig.	Existe Dif.Sig.	Existe Dif.Sig.	Existe Dif.Sig.	Existe Dif.Sig.	No Hay Dif.Sig.

Fuente: Hoja de recolección de datos – Autor: María Arguello

ESCALA DE RAMSAY EN EL PERIOPERATORIO A LOS 15 MINUTOS DE INICIADO EL BOLO DEL SEDANTE Y LUEGO CADA 15 MINUTOS EN EL PERIOPERATORIO. SIGNIFICANCIA ESTADISTICA A LOS 15, 30, 45, 60, 75, 90,105 MINUTOS P<0,05.

Gráfico 3 **MEDICIÓN DE LOS NIVELES DE SEDACIÓN**



Fuente: Hoja de recolección de datos – Autor: María Arguello

Tabla 3 y Grafico 3. Mediante el Análisis Descriptivo t de Student, utilizando la herramienta Microsoft Excel 2003, se mostró que para el grupo de la Dexmedetomidina se inició la administración del bolo de impregnación de 1ug/kg (momento 0) en los primeros 15 minutos, y luego la dosis de mantenimiento de 0,3 ug/kg/h, encontrando cada 15 minutos un nivel 2 de sedación de la escala de Ramsay en el perioperatorio de la mayoría de casos, con significancia estadística desde los 15, 30, 45, 60, 75, 90,105 minutos. P<0,05. Para el grupo del Midazolam, se administró 1 mg IV(momento 0), encontrandose cada 15 minutos entre el nivel 3 y 2 de sedación de la escala de Ramsay durante el perioperatorio de la mayoría de las cirugías, con significancia estadística desde los minutos 15, 30, 45, 60, 75, 90,105. P<0,05.

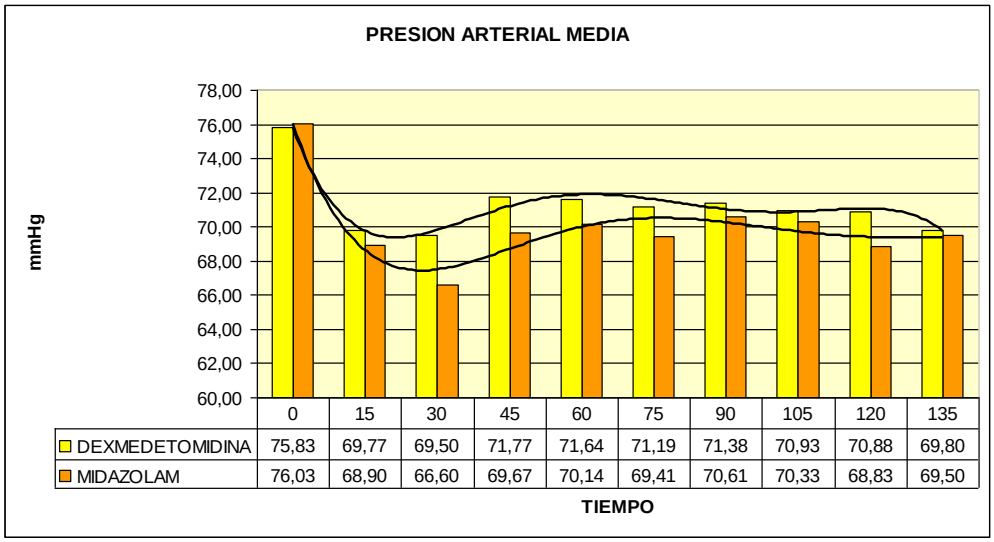
Tabla 4. **PRESIÓN ARTERIAL MEDIA**

	Tiempo (minutos)									
	0	15	30	45	60	75	90	105	120	135
VALOR P	0,93	0,72	0,24	0,28	0,48	0,44	0,74	0,825	0,60	0,95
CONCLUSIÓN	No Hay Dif.Sig.	No Hay Dif.Sig	No Hay Dif.Sig	No Hay Dif.Sig	No Hay Dif.Sig	No Hay Dif.Sig	No Hay Dif.Sig	No Hay Dif.Sig	No Hay Dif.Sig	No Hay Dif.Sig

Fuente: Hoja de recolección de datos – Autor: María Arguello

PRESION ARTERIAL MEDIA DESDE COMPROBADO EL BLOQUE RAQUIDEO (MOMENTO 0) Y LUEGO CADA 15 MINUTOS EN EL PERIOPERATORIO. NO HAY SIGNIFICANCIA ESTADISTICA P>0,05.

Gráfico 4 **PRESION ARTERIAL MEDIA**



Fuente: Hoja de recolección de datos – Autor: María Arguello

Tabla 4 y Grafico 4. El Midazolam produce una disminución de la presión arterial media ligeramente mayor que la disminución de la presión arterial media producida por la Dexmedetomidina durante el perioperatorio, que no representó significancia estadística. P>0,05.

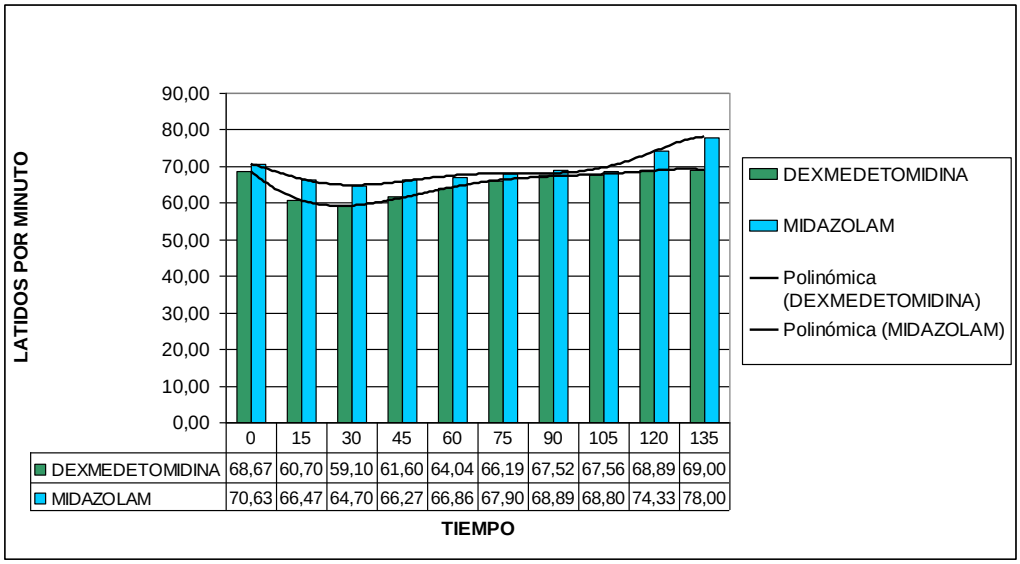
Tabla 5 **FRECUENCIA CARDIÁCA**

	Tiempo (minutos)									
	0	15	30	45	60	75	90	105	120	135
VALOR P	0,13	0,00502	0,0016	0,011	0,14	0,36	0,46	0,67	0,16	0,12
CONCLUSIÓN	No Hay Dif.Sig	Existe Dif.Sig.	Existe Dif.Sig.	Existe Dif.Sig.	No Hay Dif.Sig	No Hay Dif.Sig	No Hay Dif.Sig	No Hay Dif.Sig	No Hay Dif.Sig	No Hay Dif.Sig

Fuente: Hoja de recolección de datos – Autor: María Arguello

FRECUENCIA CARDIACA DESDE COMPROBADO EL BLOQUE RAQUIDEO (MOMENTO 0) Y LUEGO CADA 15 MINUTOS EN EL PERIOPERATORIO. SIGNIFICANCIA ESTADÍSTICA A LOS 15, 30, 45 MINUTOS, P<0.05.

Gráfico 5**FRECUENCIA CARDIÁCA**



	0	15	30	45	60	75	90	105	120	135
DEXMEDETOMIDINA	68,67	60,70	59,10	61,60	64,04	66,19	67,52	67,56	68,89	69,00
MIDAZOLAM	70,63	66,47	64,70	66,27	66,86	67,90	68,89	68,80	74,33	78,00

Fuente: Hoja de recolección de datos – Autor: María Arguello

Tabla 5 y Grafico 5.El Midazolam produjo una ligera disminución de la frecuencia cardiaca hasta los 45 minutos de las cirugías, que presentó significancia estadística en los minutos 15, 30, 45. P<0,05. Mientras que la Dexmedetomidina produjo una disminución de la frecuencia cardiaca de los 15 a 45 minutos, produciendo bradicardia menor de 60 latidos por minuto, a los 30 minutos en la mayoría de los casos, con significancia estadística en los minutos 15, 30, 45 P<0,05.

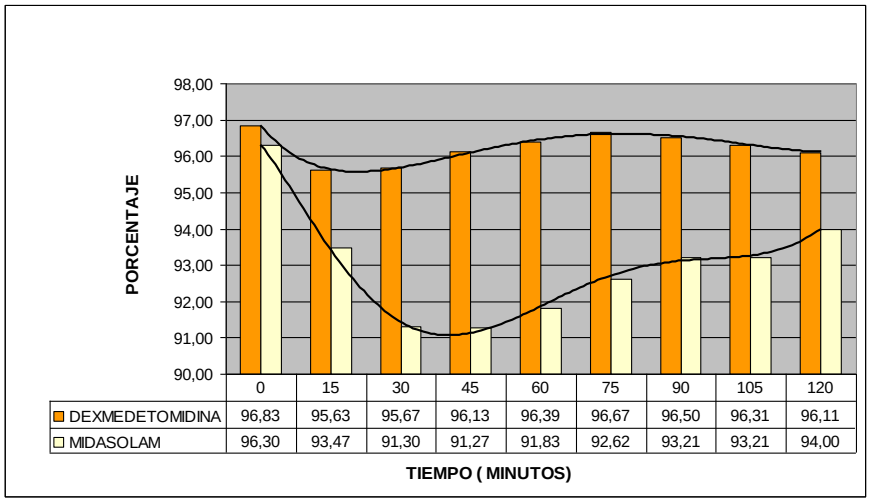
Tabla 6 **SATURACIÓN DE OXÍGENO**

	Tiempo (minutos)									
	0	15	30	45	60	75	90	105	120	135
VALOR P	0,29	1,56E-05	5,48E-09	2,12E-08	2,62E-07	4,26E-07	3,28E-05	0,0011	0,082	0,63
CONCLUSION	No Hay Dif.Sig	Existe Dif.Sig.	Existe Dif.Sig.	Existe Dif.Sig.	Existe Dif.Sig.	Existe Dif.Sig.	Existe Dif.Sig.	Existe Dif.Sig.	No Hay Dif.Sig	No Hay Dif.Sig

Fuente: Hoja de recolección de datos – Autor: María Arguello

SATURACION DE OXIGENO DESDE COMPROBADO EL BLOQUE RAQUIDEO (MOMENTO 0) Y LUEGO CADA 15 MINUTOS EN EL PERIOPERATORIO. SIGNIFICANCIA ESTADÍSTICA A LOS 15, 30, 45, 60, 75, 90, 105 MINUTOS P<0,05.

Gráfico 6 **SATURACIÓN DE OXÍGENO**



Fuente: Hoja de recolección de datos – Autor: María Arguello

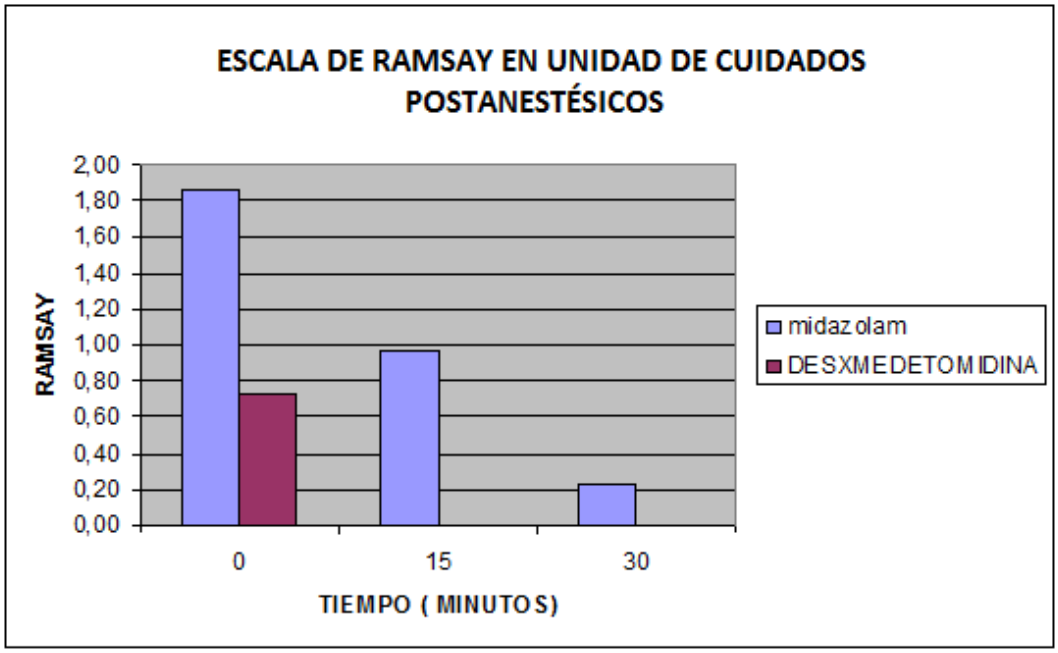
Tabla 6 y Grafico 6. El Midazolam produjo una disminución de la saturación de oxigeno que presentó significancia estadística de los 15, 30, 45, 60, 75, 90, 105 minutos en el perioperatorio. P<0,05. Mientras que la Dexmedetomidina mantuvo la saturación de oxigeno entre 95% y 97% en la mayoría de los casos, que presentó significancia estadística en los minutos 15, 30, 45, 60, 75, 90, 105.P<0,05.

Tabla 7. **ESCALA DE RAMSAY EN UNIDAD DE CUIDADOS POSTANESTESICOS**

Tiempo (minutos)			
	0	15	30
VALOR P	4,0E-09	9,86E-09	0,017
CONCLUSION	Hay diferencia significativa	Hay diferencia significativa	Hay diferencia significativa

Fuente: Hoja de recolección de datos – Autor: María Arguello

Gráfico 7



Fuente: Hoja de recolección de datos – Autor: María Arguello

Tabla 7 y Grafico 7.El Midazolam en el postoperatorio proporciono un nivel 1 de sedación de la escala de Ramsay a los 15 minutos y sin sedación a los 30 minutos, en la mayoría de pacientes, que presentó significancia estadística en los minutos 0,15, 30. P<0,05. Mientras que con la Dexmedetomidina se encontraron pacientes sin sedación según la escala de sedación de Ramsay a los 15 y 30 minutos, en el postoperatorio en la mayoría de pacientes, con significancia estadística en los minutos 0,15, 30. P<0,05.

DISCUSIÓN

Desde que la Dexmedetomidina fue aprobada en los Estados Unidos por la Food and Drug Administration (FDA)a finales de 1999, para la sedación y analgesia en la Unidad de Cuidados Intensivos, se han realizado varios estudios en sedación consciente y comparándola con el Midazolam en sedación complementaria a la anestesia raquídea.

Como el estudio que realizo la Dra. Mercedes Becerra Animas de Dexmedetomidina en comparación con el Midazolam en sedación para cirugía artroscópica de rodilla con bloqueo raquídeo, donde se estudiaron 100 pacientes del sexo masculino y femenino, entre las edades de 35 y 65 años de edad, con un estado físico ASA I y II; seleccionados al azar: el Grupo 1 utilizo Dexmedetomidina 0.5 ug/Kg IV y bloqueo subaracnoideo,el Grupo 2 utilizo Midazolam 150ug/Kg IV y bloqueo subaracnoideo, en infusión por 15 minutos previos al procedimiento quirúrgico, registrando el grado de sedación con la escala de Ramsay.

El nivel cardiovascular con la dosis de Dexmedetomidina empleada en este estudio, no produjo modificaciones en la tensión arterial sistólica y diastólica, a diferencia del estudio realizado por el Dr. Metwalli y colaboradores, donde hubo un descenso en la presión arterial sistólica y diastólica registrada a la hora de la administración intravenosa de la Dexmedetomidina, durante el registro de la frecuencia cardiaca, no se observó bradicardia en el Grupo 1 medicado con la Dexmedetomidina. La dosis de Dexmedetomidina de 0.5ug/Kg/h en infusión IV durante quince minutos previos a la intervención quirúrgica no produjo modificaciones en las cifras de tensión arterial ni en la frecuencia cardiaca, logrando cierta estabilidad hemodinámica.

A diferencia de nuestro estudio en el que se observó una disminución de la frecuencia cardiaca a los 30 minutos en la mayoría de pacientes medicados con Dexmedetomidina. Con respecto a la saturación de oxígeno, el Grupo 2 medicado con Midazolam presento una desaturación pulsátil de

oxígeno a los 30 y 45 minutos del perioperatorio, igual que lo ocurrido en el estudio del Dr.Sun G. y colaboradores.

En el Grupo 1 no se presentó desaturación pulsátil de oxígeno, ni depresión respiratoria. Corroborando los datos obtenidos en este estudio donde la Dexmedetomidina no produce depresión respiratoria en el perioperatorio ni en el postoperatorio. Encontrándose una gran diferencia en los dos grupos en cuanto al nivel de sedación, mostrándose un nivel 3 de sedación de la escala de Ramsay, para el Grupo 2 medicado con Midazolam, que para el Grupo 1 medicado con Dexmedetomidina que mostró un nivel 2 de sedación de la escala de Ramsay, igual que los resultados obtenidos por el Dr. Torres y colaboradores en su estudio de comparación entre Midazolam y Dexmedetomidina en sedación consciente intraoperatoria para la extracción de catara. En nuestro estudio el Midazolam produjo un nivel 3 de sedación de la escala de Ramsay en el perioperatorio y la Dexmedetomidina presento un nivel 2 de sedación de la escala de Ramsay en el perioperatorio de la mayoría de los casos.

Los Dres. Rubén Torres Flores, Dra.Yamel Fuentes Fernández, Dr. Roberto Cruz Ponce, realizaron un ensayo clínico controlado comparando la Dexmedetomidina y el Midazolam, en pacientes con sedación consciente y analgesia local programados para extracción de catarata unilateral, en el que incluyeron 23 pacientes 9 del sexo masculino y 14del sexo femenino, con edades comprendidas entre los 55 y los 85 años, que se programaron para la extracción de catarata unilateral bajo anestesia local y sedación, ASA I o II, mostrando que la Dexmedetomidina es un fármaco que administrado a 0.5 ug/Kg/h IV, proporciona un nivel 2 a 3 de sedación de la escala de Ramsay, sin cursar con depresión respiratoria, que permite mantener la estabilidad hemodinámica, sin cambios en la frecuencia cardiaca o en la tensión arterial más allá del 20% con respecto a las cifras básales. Al utilizar el Midazolam a 150 µg/ kg IV, se presentó en la mayoría de los casos depresión respiratoria, que represento un riesgo para la población geriátrica.

En nuestro estudio se presentan datos similares ya que la Dexmedetomidina proporciona un nivel 2 de sedación en la escala de

Ramsay en el perioperatorio, sin depresión respiratoria, con cambios hemodinámicos leves y con el Midazolam se produjo una disminución de la saturación de oxígeno en la mayoría de los casos, llegando a la depresión respiratoria en algunos casos, sobretodo en pacientes con patologías pulmonares y geriátricos.

CONCLUSIONES

1. La Dexmedetomidina tiene mayor estabilidad hemodinámica que el Midazolam, ya que disminuye ligeramente la presión arterial media y puede producir bradicardia, efectos que se pueden evitar al prescindir o suspender la dosis del bolo de impregnación, a diferencia del Midazolam que produce mayor disminución de la presión arterial media con un ligero descenso de la frecuencia cardiaca.

2. La Dexmedetomidina no produce depresión respiratoria, con saturaciones mayores a 95% a diferencia del Midazolam, el cual disminuye la saturación de oxígeno en la mayoría de los casos y puede producir depresión respiratoria sobre todo en pacientes con patologías respiratorias y geriátricos.

3. La Dexmedetomidina produce mejor nivel de sedación de la escala de Ramsay que el Midazolam en el perioperatorio, ya que permite mantener al paciente consciente con repuesta a órdenes verbales, sin depresión respiratoria y con parámetros hemodimanicamente estables.

4. La Dexmedetomidina proporciona un mejor nivel de sedación de la escala de Ramsay que el Midazolam en el postoperatorio, encontrándose a la mayoría de pacientes sin sedación a los 15 y 30 minutos después de las cirugías, a diferencia del Midazolam en donde los pacientes se encontraban sin sedación a los 30 minutos del postoperatorio.

RECOMENDACIONES

1. Se recomienda añadirla Dexmedetomidina en el arsenal de medicamentos utilizados por anestesiólogos, intensivistas y emergentólogos en todos los hospitales del país, ya que una de las mayores complicaciones a la cual se enfrentan en su quehacer cotidiano, es la depresión respiratoria, sobre todo en procedimientos de sedación fuera del quirófano, especialmente en pacientes con patologías respiratorias.
2. Recomendamos el uso de la Dexmedetomidina en pacientes con patologías respiratorias, susceptibles a presentar depresión respiratoria y en pacientes con trastornos de ansiedad y nerviosismo por el estrés que representa someterse a un procedimiento quirúrgico, ya que mantiene niveles excelentes de sedación sin depresión respiratoria.
3. Sugiero realizar más estudios de Dexmedetomidina comparándola con Midazolam en sedación como complementaria a la anestesia raquídea y en sedación consciente, comparándola con otros medicamentos, ya que no existe ningún estudio en el Ecuador a cerca de este tema y estos estudios ayudan a conocer la experiencia de otros investigadores utilizando la Dexmedetomidina en diferentes aplicaciones.
4. Se sugiere incentivar y difundir el uso de Dexmedetomidina en todos los hospitales del país, para que más pacientes se beneficien de sus bondades.

BIBLIOGRAFIA

1) Ariano, Kassum DA, Aronson KJ. *Comparison of sedative recovery time after midazolam versus diazepam administration, Crit Care Med.* 1994;22, 1492-6.
2) Aldrete. J.Antonio. Miguel Angel Paladino, *Farmacología para Anestesiólogos, Intensivistas, Emergentologos y Medicina del Dolor,* Rosario Argentina,Corpus editorial, 2006.
3) Backman JT. *Dose of midazolam should be reduced during diltiazem and verapamil treatments*,Br J ClinPharmacol 1994,37:221
4) Castillo MonsegurJorge, Enrique Carrero Cardenal, Carmen Gomar Sancho, Antonio Villalonga Morales,*Farmacología en Anestesiología*, Libro *realizado por los Centros F.E.E.A. en España*, Madrid,Ergon Arboleda, 2003.
5) Carollo DS, Nossaman BD, Ramadhyani U – *Dexmedetomidine: areview of clinical applications, CurrOpin Anesthesiol*ogy, 2008,21:457-461.
6) Chamorro J-C. *Analgesia, sedación y bloqueo neuromuscular en la sepsi*s, RevEelectMedIntens 2005, C25, N.1
7) Chamorro C, de Latorre FJ, Mortero A, *Comparative study of propofolversusmidazolam in the sedation of critically ill patients: results ofa prospective, randomizad, multicenter trial*, Crit Care Med 1996,24:932.
8) Curatolo M, Petersen-Felix S, Arendt-Nielsen L, Zbinden AM,*Epiduralepinephrine and clonidine: segmental analgesia and effects on differentpain modalities*, Anesthesiology, 1997;87:785-794.
9) Devlin JW, HollbrookAM, Fuller HD. *The effect of ICU sedation,guidelines and pharmacist interventions on clinical outcomes anddrug cost*, Ann Pharmacother 1997, 31:689.
10) Dyck JB, Shafer SL. *Dexmedetomidine pharmacokinetics and pharmacodynamics*, AnaesthPharmacol Rev 1993; 1, 238-245.

11) Figueras A, Pedrós C, Valsecia M, Laporte JR. *Therapeutic ineffectiveness.Head or tails?DrugSaf,*2002,25:485-487.
12) Grille P. Biestro A. Fariña G. Miraballes R. *Efectos de la dexmedetomidina sobre la hemodinámica intracraneal en pacientes con lesión encefálica traumática grave*, Neurocirugía 2005, 16, 30-36.
13) Haselman MA. *Dexmedetomidine: a useful adjunct to consider in somehigh-risk situation*, AANA J. ,2008,76:335-339.
14) Höjer J, Baehrendtz S, Magnusson A, Gustafsson LL. *A placebo-controlled trial of flumazenil given by continuous infusion in severe benzodiazepine overdosage*, ActaAnaesthesiol Scand.1991 Oct,35(7):584-90.
15) Hurford William E., Michael T., Bailin. J. Kenneth Davinson. Kenneth L. Haspel. Carl Rosow. Susan A. Vasallo,*Massachusetts. General Hospital. Anesthesia. Department of Anesthesia and Critical Care*,Madrid España,MarbanLibros, 2005.
16) http://www.agemed.es
17) http://www.medicines.org.uk
18) http://www.ema.europa.eu
19) http://ec.europa.eu/health/documents/communityregister/2013/20131218127652/anx_127652_es.pdf
20) http://www.medicamentos.com.mx/DocHTM/20210.htm
21) http://www.vademecum.es/principios-activos-dexmedetomidina-n05cm18 mdazucenadel@mexico.com
22) http://www.medigraphic.com/pdfs/invsal/isg-2007/isg071b.pdf
23) http://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/64092/FT_64092.pdf
24) https://www.cgcom.es/sites/default/files/guia_sedaccion_paliativa.pdf
25) http://www.ema.europa.eu/
26) http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002267/WC500112310.pdf
27) http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002267/WC500112310.pdf

28) http://www.medicamentos.com.mx/DocHTM/22296.htm
29) http://mx.prvademecum.com/producto.php?producto=1082
30) http://www.anmat.gov.ar/prospectos/ROCHE/DORMICUM_COMP.PDF
31) http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/ency/article/007409.htm
32) http://www.guiasalud.es/egpc/cuidadospaliativos/completa/apartado10/sedacion_paliativa.html
33) http://www.saludalia.com/intervenciones-quirurgicas/sedacion-y-anestesia
34) http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/ency/article/007413.htm
35) http://www.zonahospitalaria.com/noticias/zh_31/anestesia_epidural.shtml
36) http://www.sefh.es/bibliotecavirtual/fhtomo2/CAP02.pdf
37) http://es.wikipedia.org/wiki/Midazolam
38) http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/druginfo/meds/a609003-es.html
39) http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/druginfo/meds/a609014-es.html
40) www.agemed.eS
41) http://www.ministeriodesalud.go.cr/empresas/bioequivalencia/protocolos_psicotropicos_estupefacientes/protocolos/protocolo_midazolam.pdf
42) http://www.garrahan.gov.ar/vademecum/vademec.php?campo=nom_generico&ntexto=Midazolam
43) http://www.medigraphic.com/pdfs/invsal/isg-2007/isg071b.pdf
44) http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2013
45) http://www.medsafe.govt.nz/consumers/cmi/p/precedex.pdf
46) http://www.dexmedetomidine.com/Precedex.pdf
47) http://www.medicinanet.com.br/bula/4197/precedex.htm
48) http://www.precedex.com/
49) http://www.rxlist.com/precedex-drug.htm
50) http://www.drugs.com/pro/precedex.html
51) http://uy.prvademecum.com/libro.php
52) http://uy.prvademecum.com/producto.php?producto=5141
53) http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/ucm233675.htm
54) http://en.wikipedia.org/wiki/Dexmedetomidine

55) http://www.dexdomitor.com/
56) http://orion.fi/en/Research-and-developement/Achievements/
57) http://reference.medscape.com/drug/precedex-dexmedetomidine-342932
58) http://www.orionpharma.es/Nuestros-Productos/Dexdor/
59) http://www.orionpharma.es/orionpharmaes_global/archivos/dexdor%20tabla%20dosificacion.pdf
60) http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/002268/WC500115633.pdf
61) http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002268/human_med_001485.jsp&mid=WC0b01ac058001d124
62) http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2013/20131218127652/anx_127652_en.pdf
63) www.precedex.com
64) http://www.dexdor.eu/Login/
65) medicalinformation@orionpharma.com
66) https://www.medicines.org.uk/emc/medicine/25043
67) http://anestesiar.org/2011/aprobada-la-comercializacion-de-la-
68) .htmdexmedetomidina-en-europa/
69) http://www.medicalmediass.com/neuroanestesiahufsfb/images/pdf/articulos_abril/PRESENTACION_DEXMEDETOMIDINA_Y_NEUROANESTESIA.pdf
70) http://es.slideshare.net/posr18/generalidades-y-objetivos-de-sedacin-inen-0712
71) http://es.scribd.com/doc/231985651/Dexmedetomidina#scribd
72) http://repository.urosario.edu.co/bitstream/handle/10336/3698/52484212-2012.pdf?sequence=1
73) Jacobi J, Fraser GL, Coursin DB, *Clinical practice guidelines for the sustained use of sedatives and analgesics in the critically ill adult,* American College of Chest Physicians, Crit Care Med, 2002, 30, 119 - 141.

74) Khan ZP, Munday IT, Jones RM, Thornton C, Mant TG, Amin D., *Effects of dexmedetomidine on isoflurane requirements in healthy volunteers*,1. Pharmacodynamic and pharmacokinetic interactions, Br J Anaesth, 1999, 83: 372-380.

75) Klimscha W, Chiari A, Krafft P, Plattner O, Taslimi R, Mayer N, *Hemodynamic and analgesic effects of clonidine added repetitively tocontinuous epidural and spinal blocks*. AnesthAnalg, 1995, 80:322-327.

76) LaporteJR, Tognoni G. *Principios de epidemiología del medicamento,* Barcelona– España,MASSON-SALVAT, Ediciones Científicas y Técnicas,S.A. ,1993.

77) Marrosu F, Marchi A, De Mertino MR,*Aminophylline antagonizes diazepam-induced anesthesia and EEG changes in humans*,Psychopharmacology 1985, 85:69-70.

78) Mato M. Pérez A. Otero J. Torres LM. *Dexmedetomidina, un fármaco prometedor,* Rev. Esp. Anestesiology, Reanimation. 2002; 49: 407-420.

79) Maxa JL, Ogu CC, Adeeko MA, Swaner TG. *Continuous-infusion flumazenil in the management of chlordiazepoxide toxicity*, Pharmacotherapy, 2003 Nov,23(11):1513-6.

80) Méndez Carlos, *Metodología*, McGraw-Hill Interamericana, 2001.

81) MillerRonald D. Lars I. Eriksson. Lee A. Fleisher. Jeanine P. Wiener Kronish. William l. Young, *Miller Anestesia,*Barcelona España*,* Editorial Elsevier, 2010.

82) Morgan Edward.Jr. Maged S. Mikhail. Michael J. Murray. Philip Larson.Jr. *AnestesiologiaClinica*. Sonora México, Editorial El Manual Moderno, 2003.

83) Nacif-Cohelo C, Correa-Sales C, Chang LL, Maze M., *Perturbationof ion channel conductance alters the hypnotic response to the alfa2-adrenergic agonist dexmedetomidine in thelocus ceruleusof the rat*, Anesthesiology, 1994;81:1527-1534.

84) Panzer O, Moitra V, Sladen RN , *Pharmacology of sedative-analgesic agents: dexmedetomidine, remifentanil, ketamine, volatile anesthetics,*

and the role of peripheral mu antagonists, Crit Care Clin 2009,25:451-469.

85) Ramsay M, Savege T, Simpson BR, Goodwin R: *Controlled sedation with alphaxolone-alphadolone*,BMJ 1974;2,656-659.

86) Rivera R, Segnini M, Baltodano A et al. *Midazolam in the treatment of status epilepticus in children,*Crit Care Med 1993,21:991-4

87) Romero C. Bugedo G. Bruhn A. Mellado P. Hernández G. CastilloL. *Experiencia preliminar del tratamiento con dexmedetomidina del estado confusional e hiperadrenergia en la unidad de cuidados intensivos*,Rev. Esp. Anestesiol. Reanim,2002; 49, 403-406.

88) Stirt JH. *Aminophylline as a diazepam antagonis*t, Anesth Anal, 1981; 60:767-776.

89) Scheinin H, Karhurvaara S, Olkkola KT, Kallio A, Anttila M, Vuorilehto L, *Pharmacodynamics and pharmacokinetics of intramuscular dexmedetomidine*, ClinPharmacolTher, 1992, 52: 537-546.

90) Shapiro BA, Warren J, Egol AB, et al. *Practice parameters for intravenous analgesia and sedative for adult patients in the intensive care unit: an executive summary*, Crit Care Med 1995, 23(9):1596.

91) Vademécum Farmacológico Ecuatoriano. Índice Terapéutico de Consulta. Genérico y de Marcas. Colombia. Ediciones Médicas Internacionales. DVINNI, 2003.

92) Vargas-Trujillo, C. Álvarez-Rosales, H. Molina-Méndez, FJ. Rojas-Pérez E. Lespron-Robles C. *Dexmedetomidina en pacientes con hipertensión arterial en cirugía de revascularización coronaria*, R. MexAnest 2005, 28, 91-95.

93) Venn RM, Bradshaw CJ, Spencer R., *Preliminary UK experience of dexmedetomidine, a novel agent for postoperative sedation in the intensive care unit,* Anaesthesia, 1999,54:1136-1142.

94) Villela R. Nascimento JP. *Uso de dexmedetomidina en anestesiología*, Revista Brasileira de Anestesiologia, 2003, 57:97-113.

95) Virtanen R, Savola JM, Saano V y Nyman L. *Characterization of the selectivity, specificity and potency of medetomidine as an alpha 2-adrenoceptor agonist*. Eur J Pharmacol 1988, 150: 9-14

96) Virtanen R, Savola JM, Saano V, Nyman L., *Characterization of the selectivity, specificity and potency of medetomidine as an alpha 2-adrenoceptor agonist,* Eur J Pharmacol 1988; 150: 9-14.

97) Weinbroum AA, Flaishon R, Sorkine P, Szold O, Rudick V(1997), *A risk-benefit assessment of flumazenil in the management of benzodiazepine overdose*, Drug Saf 17: 181-196.

ANEXO A

HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

HOSPITAL _____

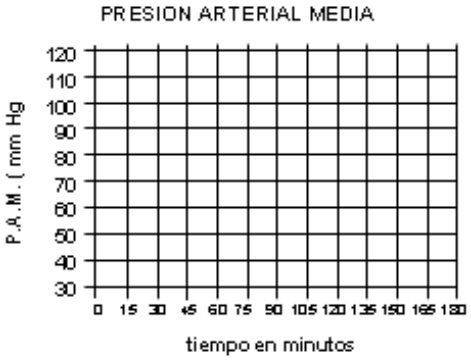
EDAD _____

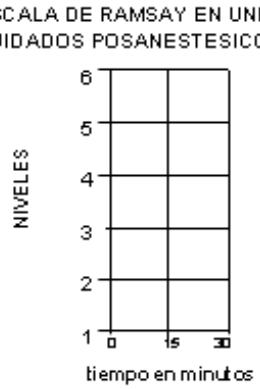
MEDICAMENTO _____ ASA _____

PROCEDIMIENTO QUIRÚRGICO _____

ESCALA DE RAMSAY:

REGISTRO DE SIGNOS VITALES:





ANEXOS B

HOSPITAL GENERAL PROVINCIAL PABLO ARTURO SUÁREZ

DEPARTAMENTO DE ANESTESIOLOGIA

CONSENTIMIENTO INFORMADO DEL PROCEDIMIENTO ANESTESICO

Fecha:

Yo, _____ (nombre del paciente) reconozco que la Dra. María Fernanda Arguello Rodríguez, me ha proporcionado información amplia y clara sobre el procedimiento de sedación suplementaria a la anestesia raquídea que se me va a administrar, así mismo que pudiera ser necesario cambiar dicho método y en caso de requerirlo utilizar dispositivos de vía aérea difícil para el adecuado manejo anestésico de mi tratamiento quirúrgico_____(procedimiento quirúrgico).

Entiendo que el procedimiento anestésico conlleva algunos riesgos, pudiendo presentarse efectos derivados de la propia técnica o secundarios a la administración de medicamentos.

Se me explico que estas complicaciones habitualmente se resuelven con tratamientos médicos, aunque se puede llegar a requerir algún otro procedimiento resolutivo.

Así como los riesgos y las complicaciones más frecuentes de este procedimiento anestésico, además de que estos pueden aumentar en gravedad mi condición actual de salud.

Las posibles molestias que puedo tener o sentir después del procedimiento anestésico que me van a realizar.

El médico me informo que durante o después de la cirugía puede ser necesaria la utilización de sangre o derivados.

También existe la posibilidad que durante la cirugía haya que realizar alguna modificación al procedimiento anestésico, por los hallazgos dentro de mi organismo o mi estado de ánimo, para proporcionarme el tratamiento anestésico más adecuado.

Se me comunico que tengo el derecho de cambiar mi decisión en cualquier momento y manifestarla previo al consentimiento anestésico.

Con el fin de facilitar mi recuperación, me comprometo a acudir a revisión médica, cuando se me indique; o en el caso de presentar alguna molestia o duda sobre este procedimiento anestésico.

Acorde a lo anterior, declaro: es mi decisión libre, consiente e informada aceptar el procedimiento anestésico arriba mencionado y los procedimientos complementarios que sean necesarios durante la realización de este, a juicio del equipo médico, con el fin de llevar a cabo el tratamiento quirúrgico, para restablecer mi salud o mejorar mí estado actual.

_____ Firma del paciente

_____ Firma del médico

INDICE DE CONTENIDOS

CERTIFICACIÓN II
AUTORÍA ..... **¡Error! Marcador no definido.**
AUTORIZACION DE AUTOR ..... **¡Error! Marcador no definido.**
DEDICATORIA iv
AGRADECIMIENTO VI
RESUMEN viii
SUMMARY VII
INTRODUCCIÓN 1
CAPITULO I 4
REVISION DE LITERATURA 4
CAPTITULO II 8
Las Benzodiazepinas 8
Química de las benzodiazepinas 8
Mecanismo de acción de las benzodiazepinas 9
Clasificación de las benzodiazepinas 10
Farmacocinética de las benzodiazepinas 11
Vías de administración de las benzodiazepinas 12
Absorción de las benzodiazepinas 13
Biotransformación de las benzodiazepinas 14
Excreción de las benzodiazepinas 14
Características farmacocinéticas de las principales benzodiazepinas 15
Acciones farmacológicas de las benzodiazepinas 15
Efectos en el sistema cardiovascular 15
Efectos respiratorios 16
Acciones sobre el Sistema Nervioso Central 17
Efectos adversos con el uso de las benzodiazepinas 188
Interacciones medicamentosas con las benzodiazepinas 19

Usos de las Benzodiazepinas en Anestesiología 19
CAPITULO III 21
EL MIDAZOLAM 21
Química del midazolam 21
FARMACOCINÉTICA DEL MIDAZOLAM 21
DOSIS DEL MIDAZOLAM 22
Midazolam en sedación complemento de la anestesia regional……....23
Contraindicaciones del Midazolam……..23
ANTAGONISTA DEL MIDAZOLAM: EL FLUMAZENILO 24
Mecanismo de acción del flumazenilo 24
Farmacocinética del flumazenilo 25
Posología y Administración del Flumazenilo 26
Indicaciones del flumazenilo 27
Contraindicaciones del flumazenilo 27
Interacciones del flumazenilo 27
Efectos adversos del flumazenilo 28
Precauciones con el uso de flumazenilo..... 28
CAPITULO IV……..30
LA DEXMEDETOMIDINA 300
Química de las dexmedetomidina ……..30
Mecanismo de acción de la dexmedetomidina 31
Farmacocinética de la dexmedetomidina 32
Efectos hemodinámicos de la dexmedetomidina..... 333
Efectos en el Sistema Nerviosos Central de la dexmedetomidina..... 34
Efectos Respiratorios de la dexmedetomidina..... 35
Cardioprotección de la dexmedetomidina..... 35
Neuroprotección de la dexmedetomidina …… ……36
Contraindicaciones de la dexmedetomidina……36
Reacciones adversas de la dexmedetomidina 3737
Dosificación y administración de la dexmedetomidina..... 39
Interacciones medicamentosas con la dexmedetomidina..... 39
MATERIALES Y METODOS 400

Diseño del estudio 400
Universo de Trabajo 40
Criterios de Inclusión 400
Criterios de Exclusión 410
Método de investigación 41
Técnicas e Instrumentos..... 41
Intervención 42
RESULTADOS..... 43
DISCUSIÓN 51
CONCLUSIONES 54
RECOMENDACIONES 55
BIBLIOGRAFIA 56
ANEXOS 63
HOJA DE RECOLECCION DE DATOS 63
HOJA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO……64
INDICE DE CONTENIDOS 65
INDICE DE ILUSTRACIONES 68
INDICE DE TABLAS 69
INDICE DE GRAFICOS 70

INDICE DE ILUSTRACIONES

Ilustración 1 Química de Benzodiazepinas 8
Ilustración 2 Química de la dexmedetomidina 311

INDICE DE TABLAS

Tabla 1 Distribución de pacientes de acuerdo a la edad 44
Tabla 2 Distribución de sedante de acuerdo al género..... 45
Tabla 3 Escala de Ramsay en el Perioperatorio 46
Tabla 4Presión Arterial Media ……...…… 47
Tabla 5 Frecuencia
Cardíaca…….…… 48
Tabla 6 Saturación de Oxígeno 48
Tabla 7 Escala de Ramsay en Unidad de Cuidados PosTanestésicos..... 50

INDICE DE GRAFICOS

Gráfico 1 Distribución de pacientes de acuerdo a edad..... 44
Gráfico 2 Distribución de sedante de acuerdo al género 45
Gráfico 3 Medición de los niveles de sedación de Ramsay 46
Gráfico 4 Presión Arterial Media ..... **¡Error! Marcador no definido.**4
Gráfico 5 Frecuencia Cardíaca 48
Gráfico 6 Saturación de Oxígeno..... 49
Gráfico 7 Escala de Ramsay en Unidad de Cuidados Posanestésicos 57