

Evaluación del lorazepam como fármaco preanestésico en pediatría

DR. CARLOS RODOLFO MORENO ALATORRE *
DR. SERGIO AYALA SANDOVAL **
DRA. ELVIRA LUISA GALINDO MIRANDA *
DR. MARCO ANTONIO MORENO ALATORRE ***
DR. ROGELIO ARRIOLA B.***

A partir de la síntesis del clordiazepóxido (1955) y del diazepam (1959) con su posterior aplicación a la terapéutica médica por Randall (1960 y 1961 respectivamente) se inauguró un nuevo capítulo en los fármacos que modifican la conducta del ser humano (psicotróficos). Las benzodiazepinas por su comportamiento farmacológico, se agruparon en los psicodélicos como tranquilizantes menores¹.

Han pasado casi veinte años y se han utilizado más de dos mil compuestos benzodiazepínicos para lograr un progreso substancial en este renglón de la farmacología. La inclusión de elementos halogenados al núcleo químico de las benzodiazepinas permitió la evolución de las propiedades de estos fármacos. Este adelanto se basó en el incremento en intensidad de algunas características comunes y el decremento de otras; también influyó en el tiem-

po de absorción, biodegradación y excreción.¹⁻⁷

El lorazepam es una benzodiazepina halogenada por contener en su molécula dos átomos de cloro² (figura 1), lo anterior imprime a su conducta farmacológica las siguientes propiedades en orden prioritario: amnesia anterógrada⁸⁻¹³, ansiolisis¹³⁻²¹, relajación muscular, efecto anticonvulsionante^{22,23} y leve hipnosis²⁴. Esta jerarquía de propiedades permite colocar al lorazepam en un sitio especial entre las benzodiazepinas, en virtud de que se puede aprovechar su efecto amnésico y ansiolítico, sin la marcada hipnosis propia de otros tranquilizantes menores.

El médico anesthesiologo pronto se interesó en aprovechar estos dos efectos notables que constituyen la indicación clara de este medicamento en el paciente quirúrgico durante el periodo preanestésico^{25,26}. En

* Del Departamento de Anestesiología. Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional, Instituto Mexicano del Seguro Social, México, D. F.

** Residente de Anestesiología, Hospitales del Centro Médico Nacional, Instituto Mexicano del Seguro Social, México, D. F.

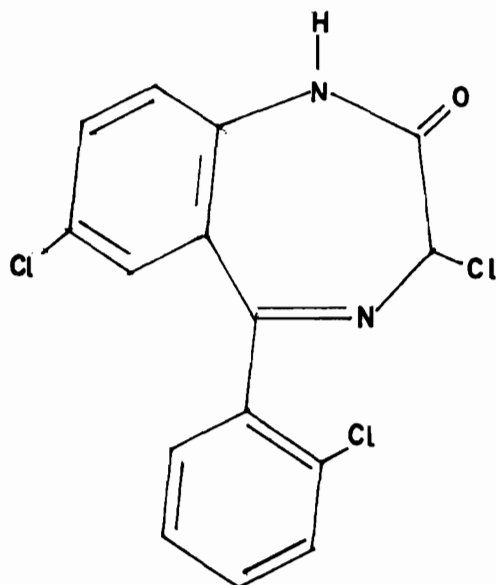


FIG. 1. Fórmula estructural del lorazepam.

México se empleó inicialmente el lorazepam en su presentación oral, el que aplicado con fines preanestésicos en el adulto dio resultados satisfactorios²⁷. En el paciente pediátrico existía la limitante de la vía de administración para su empleo generalizado. A partir de septiembre de 1977 en que contamos con este fármaco en su presentación parenteral, nos animamos a realizar un estudio de investigación clínica en fase III, con el objetivo de evaluar sus dos principales propiedades (amnesia anterógrada y ansiolisis) en terreno pediátrico. Los resultados obtenidos en este estudio son el tema de la presente comunicación.

MATERIAL Y MÉTODO

De la población que se atiende quirúrgicamente en el Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional del Instituto Me-

xicano del Seguro Social, se tomó una muestra al azar de 100 pacientes de ambos sexos, con edad pediátrica entre los 6 y 15 años a partir de los 15 kilogramos de peso corporal, y calificados en riesgo anestésico E I y II según la clasificación de la Sociedad Americana de Anestesiología.

Se realizó una visita preoperatoria con objetivos anestésicos 24 horas antes de la intervención quirúrgica, efectuando una valoración clínica del paciente, revisando exámenes de laboratorio y gabinete. En esta misma visita se efectuó una evaluación del estado de ansiedad de acuerdo a la escala de Hamilton (cuadro I) que explora 13 datos y que en nuestro estudio particular, cada dato se calificó con 0 en caso negativo o con 1 en caso positivo, se sumaron los puntos dando una calificación a la ansiedad del 1 al 13^{28,9}.

ESCALA DE EVALUACION PARA LA ANSIEDAD (HAMILTON)

1. Disposición ansiosa.
2. Tensión.
3. Fobias.
4. Insomnio.
5. Alteraciones cognoscitivas.
6. Disposición deprimida.
7. Síntomas somáticos de tipo general.
8. Síntomas cardiovasculares.
9. Síntomas respiratorios.
10. Síntomas gastrointestinales.
11. Síntomas genitourinarios.
12. Síntomas autónomos.
13. Comportamiento general durante la entrevista.

CUADRO I

El día de la intervención se registró la signología vital (frecuencia cardiaca, frecuencia respiratoria y temperatura), a continuación se aplicó por vía intramuscular lorazepam 50 mcg. por kilogramo de peso

y sulfato de atropina 100 mcg. por cada 10 kilogramos de peso cuando menos 60 minutos antes de la inducción anestésica.

A 30 pacientes se les tomaron trazos electroencefalográfico y electrocardiográfico basal y 60 minutos después de la aplicación intramuscular del lorazepam.

Con el fin de explorar el efecto de amnesia anterógrada, 60 minutos después de la aplicación de esta benzodiacepina, se proporcionó al paciente información para memorizar, orientada a tres de los cinco sentidos (vista: tres láminas ilustrando juegos infantiles; oído: tres palabras comunes; tacto: tres figuras geométricas). En este momento se realizó una nueva evaluación del grado de angustia según el método explicado anteriormente, con la finalidad de explorar el efecto ansiolítico del lorazepam a los 60 minutos de administrado. Se registraron nuevamente los signos vitales y se valoró el estado de conciencia de acuerdo al cuadro II.

GRADOS DE CONCIENCIA

Grado I:	Consciente.
Grado II:	Sedado.
Grado III:	Dormido pero despierta fácilmente.
Grado IV:	Dormido pero despierta con estímulos importantes.
Grado V:	Dormido y no despierta con ningún estímulo.

CUADRO II

La elección del método y la farmacología empleada en la inducción y mantenimiento anestésico, se dejó al criterio del médico anesthesiologo responsable del paciente, según indicación o contraindicación de cada caso en particular. El mismo anesthesiologo calificó antes de la inducción anestésica el estado de conciencia (cuadro II) y regis-

tró la signología vital. Se le pidió que indicara los datos anormales observados durante su manejo que pudieran asociarse con el empleo del lorazepam.

Se registró el tiempo de estancia en recuperación y el tiempo transcurrido desde el momento de la administración del lorazepam hasta su alta del servicio de recuperación.

Veinticuatro horas después de la cirugía se efectuó una visita postanestésica en la cual se exploró la memoria anterógrada, basados en la información proporcionada a los 60 minutos de la aplicación intramuscular del lorazepam, esto se logró pidiendo al paciente que escogiera de entre cinco datos (cinca palabras, cinco figuras geométricas, cinco láminas) los tres que memorizó. Se interrogó al paciente acerca de dolor en el sitio de aplicación de este medicamento y se examinó. También se analizó la posibilidad de presencia de efectos indeseables.

RESULTADOS

Ansiolisis. Se estudiaron dos histogramas que tomaron en cuenta el número de pacientes y la calificación de ansiedad; el primero corresponde a la evaluación realizada 24 horas antes del procedimiento quirúrgico y el segundo 60 minutos después de la aplicación intramuscular del lorazepam. La información obtenida se menciona a continuación:

Primer histograma (figura 2). Su tendencia central está constituida por un promedio aritmético de 9.27, un medio de 9 y una moda de 9 (puntos que califican la ansiedad). Su desviación estándar de 2.4160816, una $p = 0.01$ y un error estándar

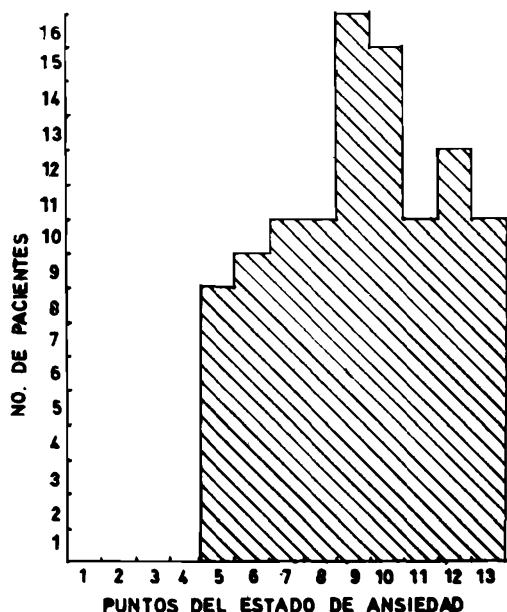


FIG. 2. Calificación del estado de ansiedad. Distribución sin lorazepam.

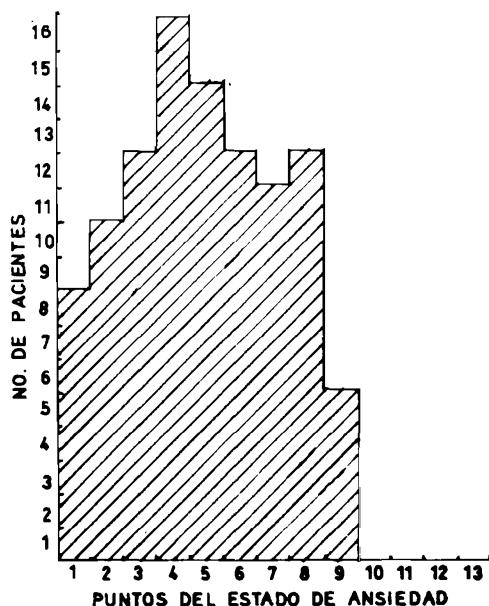


FIG. 3. Calificación del estado de ansiedad. Distribución 60 minutos de la aplicación del lorazepam.

dar de 2.4039708. Interpretando lo anterior tenemos que más de 99 pacientes en edad pediátrica de cada 100, se distribuirán entre los 4 y 13 puntos de ansiedad cuando están exentos de fármacos ansiolíticos.

Segundo histograma (figura 3). Nos muestra una tendencia central compuesta por un promedio aritmético de 4.88, un medio de 5 y una moda de 4 (puntos que califican la ansiedad). Su desviación estandar de 2.1200171, su $p = 0.05$ y un error estandar de 2.1093904. Esto pone de manifiesto que a los 60 minutos después de la aplicación intramuscular del lorazepam, 95 de cada 100 pacientes se distribuirán entre los puntos 1 y 8 de ansiedad.

La figura 4 que sobrepone en una sola gráfica las dos distribuciones, nos da una idea clara de que el 100 por ciento de la

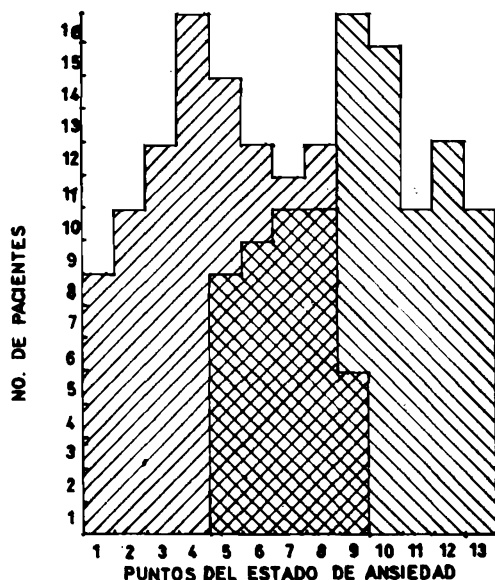


FIG. 4. Sobreposición de las dos distribuciones de la misma muestra.

muestra, en menor o mayor grado se beneficia del efecto ansiolítico del lorazepam.

Amnesia anterógrada. Nueve pacientes conservaron su memoria anterógrada en forma total, 91 pacientes presentaron diferentes grados de amnesia anterógrada (cuadro III). De estos 91 pacientes 33 experimentaron amnesia anterógrada total y 58 parcial (cuadro IV). Los pacientes que presentaron amnesia anterógrada parcial se comportaron de la siguiente manera: 25 conservaron la memoria anterógrada táctil, 17 conservaron la memoria anterógrada auditiva, 12 conservaron la memoria anterógrada táctil y auditiva y sólo cuatro conservaron la visual (cuadro V).

El hallazgo común en los trazos electroencefalográficos basales fue una frecuencia dominante denominada de tipo alpha, valorada entre los 8 y 12 c.p.s. (característico del estado de vigilia). Este patrón en el trazo no se modificó 60 minutos después de la aplicación intramuscular del lorazepam.

AMNESIA

Tipo	Pacientes
Memoria anterógrada conservada	9
Amnesia anterógrada	91
Total	100

CUADRO III

GRADOS DE AMNESIA ANTEROGRADA

Tipo	Pacientes
Amnesia anterógrada total	33
Amnesia anterógrada parcial	58
Total	91

CUADRO IV

AMNESIA ANTEROGRADA PARCIAL

Tipo	Pacientes
Memoria táctil conservada	25
Memoria auditiva conservada	17
Memoria táctil y auditiva conservada	12
Memoria visual conservada	4
Total	58

CUADRO V

El trazo electrocardiográfico basal no se alteró significativamente en su morfología a los 60 minutos de aplicado el lorazepam, algunos únicamente aumentaron su frecuencia en el ciclo eléctrico graficado en el papel electrocardiográfico.

La signología vital se comportó como sigue: 26 pacientes presentaron elevaciones de la temperatura corporal en 0.5 a 1 grado centígrado (este hallazgo fue más constante en el niño de menor edad). La frecuencia cardíaca aumentó en 67 pacientes del 11 al 17 por ciento. La frecuencia respiratoria no se modificó en forma significativa.

La comparación del tiempo de estancia en recuperación y el tiempo transcurrido desde el momento de la aplicación del lorazepam hasta su alta de recuperación, no fue diferente con respecto a otro lote de pacientes medicados con dehidrobenzoperidol-atropina.

Sólo 15 pacientes se encontraban sedados ligeramente 60 minutos después de aplicada la medicación, 85 pacientes mantuvieron su estado de vigilia.

Cuatro pacientes presentaron cuadro de anticolinergia: hipertermia taquicardia, hipertensión arterial, sequedad de mucosas y rubicundez. Dos de estos presentaron además agitación psicomotora y alucinaciones visuales.

No se nos reportó ni observamos en ningún caso complicaciones por irritación provocada por el medicamento en el sitio de aplicación.

DISCUSIÓN

El lorazepam es una benzodiacepina de reciente adquisición en anestesiología, su presentación parenteral facilita su uso. La experiencia clínica en su uso ha sido preferentemente encaminada al paciente en edad adulta. Son bien conocidas sus dos sobresalientes propiedades: amnesia anterógrada y ansiólisis⁸⁻²¹. La conducta anterior se conserva en el paciente pediátrico, como nos lo muestra los resultados obtenidos en esta investigación clínica.

La escala de Hamilton para evaluar el grado de ansiedad, es conocida y aplicada en psiquiatría²⁸, existen antecedentes de su aplicación en anestesiología²⁹, sin embargo, nos vimos obligados a simplificarla (como se mencionó en método) con el fin de agilizar nuestra valoración.

El efecto sobre la memoria anterógrada que el lorazepam ejerce estuvo presente en nuestra muestra y no podemos dejar de señalar que esta amnesia es primordialmente sobre memoria anterógrada visual y en forma decreciente sobre auditiva y táctil.

El nulo efecto de este medicamento sobre la onda electroencefalográfica, se explica en virtud de su bajo efecto hipnótico.²⁴

El aumento de frecuencia de la onda electrocardiográfica aunada a las modificaciones en la frecuencia cardíaca, tensión arterial, temperatura, coloración y humedad de tegumentos nos confirma la actitud antico-

linérgica de esta benzodiacepina. De tal forma que conocemos y hemos observado datos de actitud anticolinérgica central producidos por el lorazepam (agitación psicomotora y alucinaciones visuales).

Es conveniente mencionar que el cuadro clínico mencionado en el párrafo anterior es denominado actualmente "síndrome anticolinérgico", y su tratamiento electivo es a base de fisostigmina que por poseer nitrógeno terciario, es capaz de atravesar la barrera hematoencefálica³⁰. La razón por la cual nuestros pacientes que presentaron estos efectos indeseables, no fueron tratados con fisostigmina es debida a que en México no se produce.

RESUMEN

Se efectuó una investigación clínica encaminada a estudiar los efectos ansiolítico y amnésico anterógrado del lorazepam, administrado por vía intramuscular como agente preanestésico en pacientes en edades pediátricas. Como objetivos complementarios se observó su influencia en el estado de conciencia, su conducta anticolinérgica reflejada en la signología vital (frecuencia cardíaca, tensión arterial, temperatura), su poca o nula influencia en la frecuencia respiratoria. En treinta pacientes se realizó estudio electrocardiográfico y electroencefalográfico. Dos de los cien pacientes presentaron efectos indeseables: alucinaciones visuales, **disociación** y agitación psicomotora, datos que recientemente han sido integrados dentro del denominado síndrome anticolinérgico.

Los resultados obtenidos se procesaron bioestadísticamente y encontraron probabilidades de alta significancia, las que confir-

man los efectos ansiolítico, amnésico antegrado y anticolinérgico. Se confirmó también su poca influencia en la función respiratoria.

La presentación parenteral del lorazepam es de gran utilidad como agente preanestésico en el paciente pediátrico.

BIBLIOGRAFÍA

- GARATTIN, S.; MUSSINI, E. y RANDALL, L. O.: *The benzodiazepines*. Ed. Raven Press, N. Y., 1972, pág. 1.
- ANDREOLI, U.; MAFFEI, F.; MONTANARD, N. y MORANDINI, G.: *Double-blind cross-over clinical comparison of two 2'-chlorobenzodiazepines*. *Arzne-im Forsch* 27:436, 1977.
- GREENBLATT, D.; JOYCE, T.; COMER, W.; KNOWLES, J., SHANDER, R.; KYRIAKOPOULOS, A.; MACLAUGHLIN, D. y RUELIUS, H.: *Clinical pharmacokinetics of lorazepam. II. Intramuscular injection*. *Clin. Pharmacol. Ther.* 21:222, 1977.
- GREENBLATT, B.; KNOWLES, J.; COMER, W.; SHANDER, R.; HARMATZ, J., y RUELIUS, H.: *Clinical pharmacokinetics of lorazepam. IV. Long-term oral administration*. *J. Clin. Pharmacol.* 17:495, 1977.
- GREENBLATT, D.; COMER, W.; ELLIOTT, H.; KNOWLES, J., y RUELIUS, H.: *Clinical pharmacokinetics of lorazepam. III. Intravenous injection. Preliminary results*. *J. Clin. Pharmacol.* 17:490, 1977.
- ELLIOTT, H.: *Metabolism of lorazepam*. *Br. J. Anaesth.* 48:1017, 1976.
- GREENBLATT, B.; SCHILLINGS, R.; KYRIAKOPOULOS, A.; SHANDER, R.; SISENNINE, S.; KNOWLES, J. y RUELIUS, H.: *Clinical pharmacokinetics of lorazepam. I. Absorption and disposition of oral 140-lorazepam*. *Clin. Pharmacol. Ther.* 20:329, 1976.
- CORMACK, R.; MILLEOGE, J. y HANNING, C.: *Respiratory effects and amnesia after premedication with morphine or lorazepam*. *Br. J. Anaesth.* 49:351, 1977.
- GEORGE, K. y DUNDEE, J.: *Relative amnesic actions of diazepam, flunitrazepam and lorazepam in man*. *Br. J. Anaesth.* 4:45, 1977.
- DUNDEE, J. y GEORGE, K.: *The amnesic action of diazepam, flunitrazepam and lorazepam in man*. *Acta Anaesthesiol. Belg.* 27:3, 1976.
- DUNDEE, J.; JOHNSTON, H. y GRAY, R.: *Lorazepam as a sedative-amnesic in an intensive care unit*. *Curr. Med. Res. Opin.* 4:290, 1976.
- CORMACK, R.; MILLEOGE, J. y HANNING, C.: *Proceedings: Respiration and amnesia after lorazepam or morphine premedication*. *Br. J. Anaesth.* 48:813, 1976.
- TRUB, H. y EISENBERG, L.: *An evaluation of memory under regional anesthesia with iv lorazepam as a premedicant*. *Anesth. Analg.* 55:368, 1976.
- ALENIEWSKI, M.; BULAS, B.; MADERAZO, L. y MENDOZA, C.: *Intramuscular lorazepam versus pentobarbital premedication: A comparison of patient sedation, anxiolysis, and recall*. *Anesth. Analg.* 56:489, 1977.
- ITO, H.; OHTSUKA, N.; KAMISHIMA, K. y MIURA, S.: *A comparative clinical study for the evaluation of antianxiety agents, (lorazepam, diazepam and placebo) in neurosis*. *Folia Psychiatr. Neurol.* 331:25, 1977.
- LIPMAN, R.; VANOV, S. y RICHARDS, D.: *A multiclinic double-blind trial of the anxiolytic properties of lorazepam in psychiatric outpatient practice (proceedings)*. *Psychopharmacol. Bull.* 13:17, 1977.
- SCHAPIRA, K.; MCCCELLAND, H. y NEWELL, B.: *A comparison of high and low dose lorazepam with amylobarbitone in patients with anxiety states*. *Am. J. Psychiatry.* 134:25, 1977.
- RIDER, J.: *Lorazepam in anxiety with disorders*. *Psychosomatics.* 18:55, 1977.
- PAYMASTER, N.: *Evaluation of anxiolytic and amnesic effects of intramuscular lorazepam as a pre-operative medication*. *Curr. Med. Res. Opin.* 4:388, 1976.
- FRAGEN, R. y CALOWELL, N.: *Lorazepam premedication: lack of recall and relief of anxiety*. *Anesth. Analg.* 55:792, 1976.
- GÓMEZ-LOZANO, P.: *Intravenous lorazepam in the acute anxiety crisis: a preliminary report on 60 cases*. *Curr. Ther. Res.* 19:469, 1976.

22. AMANO, G. y EVRARD, P.: *Injectable lorazepam in epilepsy*. Rev. Electroencephalogr. Neurophysiol. Clin. 6:532, 1976.
23. WALTREGNY, A. y DARGENT, J.: *Preliminary study of parenteral lorazepam in status epilepticus*. Acta Neurol. Belg. 75:219, 1975.
24. WANG, R.; STOCKDALE, S. y HIEB, E.: *Hypnotic efficacy of lorazepam nad flurazepam*. Clin. Pharmacol. Ther. 19:191, 1976.
25. MUNDELEER, P.: *Intramuscular premedication with lorazepam*. Acta Anaesthesiol. Belg. 27: 12, 1976.
26. HUNTER, K.: *Lorazepam: clinical impressions of a new pre-operative sedative*. Nz. Dent. J. 72:162, 1976.
27. REYES, H.: *Estudio del WY-4036 un agente preanestésico en cirugía general*. Rev. Mex. Anest. 21:67, 1972.
28. HAMILTON, M.: *La evaluación de los estados de ansiedad por grados*. Brith. J. of Med. Psychol. 32:50, 1959.
29. TERÁN, H. y TERÁN, C.: *Evaluación del binomio ansiedad-depresión en el paciente quirúrgico*. Anesthesiology. 4:137, 1977.
30. CASEY, B. y CLAYTON, P.: *Reversal of lorazepam delirium by physostigmine*. Anesth. Analg. 54:607, 1975.