

Efecto Ansiolítico y Amnésico del Midazolam Comparado con el Diazepam en la Medicación Preanestésica

Miriam Gutiérrez Miranda*, Guadalupe Bada Pérez**, María Teresa Velasco Montes[□], María Eugenia Guzmán Pruneda[¶], José Francisco Ruiz Hernández[§], Juan José Dosta Herrera[‡], Daniel Flores López[†]

RESUMEN

Las benzodiacepinas como el diazepam y el midazolam son psicofármacos capaces de modificar de manera diversa los fenómenos intelectuales, sean éstos normales o patológicos. El objetivo del presente trabajo, fue analizar el grado ansiolítico y amnésico del midazolam y el diazepam en la medicación preanestésica. Se estudiaron 40 pacientes divididos en dos grupos de 20 cada uno, todos del sexo masculino, para cirugía electiva ortopédica, con técnica anestésica regional. Al grupo I se le administró midazolam, al grupo II se le aplicó diazepam; a ambos se les realizó el test IDARE y la prueba Gueústaltica Visuomotora de Bender en la sala preanestésica y posteriormente a la llegada de los pacientes a recuperación. Los cambios encontrados no fueron significativos en la amnesia y en la ansiólisis, aunque la respuesta a la percepción visuo-espacial y coordinación motriz fue mejor para el grupo de midazolam. Las benzodiacepinas dentro de los tranquilizantes menores son los compuestos más modernos y de mayor uso terapéutico, son sintéticas, ejercen las mismas acciones cualitativas, tienen el mismo mecanismo de acción, aunque existen diferencias cuantitativas en su espectro farmacodinámico.

Palabras Clave: Anestesia: regional; benzodiazepinas: diazepam, midazolam; ansiólisis, amnesia.

SUMMARY ANSIOLYTIC AND AMNESIA EFFECT OF MIDAZOLAM VERSUS DIAZEPAM IN PREANESTHETIC MEDICATION

The benzodiazepines, like diazepam and midazolam are psychotropic drugs, capable of modifying in different ways the intellectual phenomenal whether they are normal or pathological. The objective of the present study was to analyze the midazolam's and diazepam's anxiolytic and amnesic grade in the preanesthetic medication. The group of study consisted of 40 male patients which were randomly assigned in two groups, 20 patients each, for orthopedic elective surgery with regional anesthetic technique. The group I was given midazolam and the group II was given diazepam. The Idare test and the Bender test were performed to both groups in the preanesthetic room and later when the patients arrived at the recovery room. No significant changes in the amnesia and the anxiety were found, although the visual motor perception response was better for the midazolam group. All are synthetic and produce equal qualitative actions and have the same action mechanism, although there are quantitative differences in their pharmacodynamic spectrum.

Key Words: Anesthesia: regional; benzodiazepines: diazepam, midazolam; ansiolysis, amnesia.

* Médico Residente del 3er Año de Anestesiología Hospital de Especialidades Centro Médico La Raza, Instituto Mexicano del Seguro Social, México DF. (HECMR), **Médico Adscrito al Departamento de Anestesiología HECMR, [□]Psicóloga Adscrita al Depto. de Psicología HECMR., [¶]Jefe Médico de Servicio Anestesiología Hospital de Ortopedia Magdalena de las Salinas (HOMS), Instituto Mexicano del Seguro Social, México DF, [§]Médico Adscrito al Depto. de Anestesiología HOMS, [‡]Médico Adscrito y Titular del Curso de Anestesiología HECMR, [†]Médico Jefe de Servicio de Anestesiología HECMR. Correspondencia: Guadalupe Bada Pérez: Seris y Sahachila. Col. La Raza. CP 02990. Azcapotzalco, México D.F.

Las benzodiacepinas como el diazepam y el midazolam son psicofármacos capaces de modificar de manera diversa los fenómenos intelectuales sean éstos normales o patológicos.

Dentro de la clasificación de los psicofármacos las benzodiacepinas son psicodépticos (depresores o sedantes psíquicos): a) hipnóticos: son depresores no selectivos del Sistema Nervioso Central (SNC), produciendo sueño, pero no igual al fisiológico; b) sedantes, anticonvulsivantes, tranquilizantes o ansiolíticos y miorrelajantes, todas estas características dependiendo de la dosis aplicada. Como tranquilizante o ansiolítico son depresores del SNC, suprimiendo la ansiedad sin producir efectos de somnolencia, disminuyendo las respuestas condicionadas (evitación) e incondicionadas (fuga), además de producir amnesia anterógrada sin causar daño psicomotor, esto recordando todo hasta antes de la aplicación de las benzodiacepinas¹.

Atkinson y Shiffrin refieren que la memoria consiste de tres componentes, de memoria de corto tiempo, transitoria o sensible y capacidad de memoria ilimitada o de largo tiempo afectando las benzodiacepinas sólo la memoria sensible o transitoria².

Efectos de hipnosedación son alcanzados con la administración de 5 o 10 mg i.v. de midazolam y diazepam respectivamente con mediana sedación no perdiendo el contacto con el medio ambiente acompañado de un período de amnesia anterógrada independientemente de la conservación o no de la conciencia, estos efectos son alcanzados satisfactoriamente³.

El midazolam tiene una vida media que oscila dentro de un rango que va de 1 a 4 horas siendo su principal metabolito el 1-hidroximetil midazolam, por medio de la oxidación en los microsomas hepáticos donde el grupo midazolam es oxidado mucho más rápido que el anillo benzodiacepinico de las otras benzodiacepinas. En menor proporción se producen otros metabolitos 4-hidroximidazolam y 1-hidroximetil, 4-midazolam 4 y 1 respectivamente son metabolitos activos los cuales se conjugan con ácido glucurónico inactivándose y se eliminan por orina en un 50 a 70% de la dosis de midazolam 24 horas después de su administración.⁴

El diazepam tiene una vida media de 24 a 37 horas encontrándose una sensación subjetiva de sedación de 6 a 12 horas después de su administración, el diazepam también es metabolizado en el hígado por oxidoreducción teniendo como metabolito activo al N-desmetildiazepam por lo que su vida media es tan larga. Su vida media puede prolongarse en personas obesas, de edad avanzada y en los hombres con respecto a las mujeres⁵.

Han sido discutidos muchos argumentos fisiológicos y farmacológicos para la medicación preanestésica.

Actualmente el objetivo principal de la medicación es la reducción de la ansiedad, no hay ningún criterio aceptado definitivamente en dicha medicación, pero debe hacerse énfasis en el sueño, sedación ansiolisis y minimización de secreciones.⁶

El objetivo del presente trabajo, fue el de analizar el grado ansiolítico y amnésico del midazolam y el diazepam en la medicación preanestésica.

MATERIAL Y METODOS

El estudio se efectuó en los quirófanos del Hospital de Ortopedia Magdalena de las Salinas del Instituto Mexicano del Seguro Social, con autorización del protocolo por el Consejo de Revisión Institucional.

Se estudiaron 40 pacientes de sexo masculino programados para cirugía electiva de ortopedia, entre 20 y 40 años de edad, con estado físico según la Sociedad Americana de Anestesiología 1 y 2. Teniendo como criterios de inclusión no ser analfabetas, no tener trastornos psiquiátricos, toxicomanías, alergia a las benzodiacepinas y no tomar ningún otro medicamento. A su llegada a sala preanestésica se les aplicó el test de Idare⁷ y la prueba de Bender⁸, posteriormente en quirófano 15 minutos antes de su técnica anestésica regional, al grupo I de midazolam se le aplicó 0.25 µg/kg de peso i.v., al grupo II diazepam 100 µg/kg de peso y posteriormente se inició el procedimiento anestésico y quirúrgico programado, a la llegada de pacientes a recuperación se les aplicó nuevamente el test de Idare y la prueba de Bender. Ambas pruebas fueron calificadas por la psicóloga. La prueba de Bender obtiene la calificación dependiendo de la exactitud con la que el paciente haya realizado la prueba obteniendo un punto por figura para un total de 9 puntos, y para el test de Idare se califica la pregunta, dependiendo de la respuesta el puntaje que se obtiene va de 0 a 80 puntos, dependiendo del rango en el que se encuentre la ansiedad que tiene, que va de ninguna o nula a grave.

RESULTADOS

Se estudiaron 40 pacientes en 2 grupos de 20 cada uno, todos del sexo masculino, la edad promedio para el grupo I fue de 30.75 ± 5 años, para el grupo II de 32.45 ± 9 años. El peso para el grupo I fue de 65.9 ± 9 kg, para el grupo II fue de 69.3 ± 11 kg. La talla para el grupo I fue de 166 ± 8 centímetros, para el grupo II de 165 ± 10 centímetros.

Cuadro I

Cirugía Efectuada	No.	%
Limpieza Articular	16	40
Escarificación	12	30
Bloqueo Terapéutico	4	10
TAI de Mano	4	10
Liberación L5-S1	2	5
Protésis de Cadera	2	5
Total	40	
Técnica Anestésica		
Bloqueo Peridural Lumbar	32	80
Bloqueo Subaracnoideo	4	10
Bloqueo Axilar	4	10
Total	40	

Las cirugías efectuadas y las técnicas anestésicas se observan en el Cuadro I. La amnesia para ambos grupos se calificó mostrándoles a todos los pacientes 9 tarjetas de la prueba Gueustaltica visuomotora de Bender en sala preanestésica, en sala de quirófano posteriormente de su bloqueo regional y en sala de recuperación, encontrándose que todos los pacientes recordaron las 9 tarjetas.

La calificación de la Prueba Gueustaltica visuomotora de Bender se obtiene por errores en cada una de las 9 figuras y aciertos al igual que el porcentaje de aciertos. Los resultados para la Prueba Gueustaltica visuomotora de Bender, para los dos grupos fueron: para el grupo I que recibió 0.025 µg/kg de peso de midazolam 15 minutos antes de la aplicación del bloqueo regional en la primera prueba realizada en sala preanestésica se obtuvieron 7.60 ± 1.24 aciertos con un rendimiento de 88%, en la segunda prueba realizada en recuperación se obtuvieron 7.09 ± 1.34 aciertos con un rendimiento de 88%. Para el grupo II que recibió 100 µg/kg

de peso de diazepam 15 minutos antes de la aplicación del bloqueo regional en la primera prueba realizada en sala preanestésica se obtuvieron 7.13 ± 1.50 aciertos con un rendimiento de 88% en la segunda prueba realizada en recuperación se obtuvieron 6.55 ± 1.33 aciertos, con un rendimiento del 66% por lo que en este grupo se observó menos percepción visuo-espacial y coordinación motriz, (Cuadro II).

Los resultados para el test de Idare para los dos grupos fueron: para el grupo I en la primera prueba se obtuvieron 57.25 ± 6.62 puntos con un rendimiento de 71.5% teniendo así ansiedad moderada, en la segunda prueba se obtuvieron 57.30 ± 5.32 puntos con un rendimiento de 71.6% con ansiedad moderada. Para el grupo II en la primera prueba se obtuvieron 56.30 ± 4.34 con un rendimiento de 70.3%, en la segunda prueba 57.30 ± 4.66 puntos con un rendimiento de 71.6% teniendo en ambas pruebas ansiedad moderada, (Cuadro III).

DISCUSION

En 1977 se identificaron receptores específicos para las benzodicepinas en el tejido cerebral. Su afinidad fue estereoespecífica y mayor para los isómeros farmacológicamente activos. El mayor número de receptores se encontró en la corteza cerebral, seguido por el hipotálamo, el cerebro, el cuerpo estriado y la médula. La distribución regional de los receptores de las benzodicepinas es paralela a los del GABA, pero los receptores no son idénticos, ya que las primeras y el GABA no demostraron ser competitivos para los respectivos receptores.

El mecanismo íntimo de acción de las benzodicepinas será distinto según el efecto deseado. En el caso que nos ocupa, el mecanismo de acción ansiolítico, sería distinto del sedante y anticonvulsivante. El neurotransmisor sería la Glicina y no el GABA. La Glicina es un neurotransmisor fundamentalmente inhibidor, que se encuentra en el tronco cerebral, la médula espinal; estando presente en un 25 a 40% de dichas sinapsis. No hay un receptor específico para la Glicina y otro para las benzodicepinas sino que sería el mismo. Por lo tanto la acción de las benzodicepinas, en este caso sería, glico-mimética⁹⁻¹¹.

Las benzodicepinas afectan la actividad en todo el neuroeje, algunas estructuras son afectadas en mayor grado que otras; además, algunos efectos de las drogas son indirectos como el provocar amnesia anterógrada¹². De todos es conocido que el efecto deseado depende de la dosis utilizada, por lo que se logra una mejor amnesia anterógrada

Cuadro II

Prueba de Bender				
	Aciertos		Porcentaje	
	Prueba 1	Prueba 2	Prueba 1	Prueba 2
Grupo I (Midazolam)	7.60 ± 1.24	7.09 ± 1.34	88	88
Grupo II (Diazepam)	7.13 ± 1.50	6.55 ± 1.33	88	66

Cuadro III

	Prueba de Idare					
	Puntos		Porcentaje		Ansiedad	
	Prueba 1	Prueba 2	Prueba 1	Prueba 2	Prueba 1	Prueba 2
Grupo I (Midazolam)	57.25 ± 6.62	57.30 ± 5.32	71	71	Moderada	Moderada
Grupo II (Diazepam)	56.30 ± 4.34	57.30 ± 4.06	70	71	Moderada	Moderada

cuando las benzodiacepinas son utilizadas a dosis de sedación, el mecanismo de acción es el siguiente: el receptor del GABA es una macromolécula que tiene los siguientes componentes: un canal de cloro y cuatro sitios de unión, un sitio de baja afinidad y otro de alta para el GABA, un sitio de unión para las benzodiacepinas y otro común para los barbitúricos y la picrotoxina. Normalmente existe un tono GABAérgico, producido por la unión del GABA al sitio de baja afinidad¹².

Cuando las benzodiacepinas ocupan su sitio de unión favorecen el acoplamiento del GABA a su sitio de alta afinidad, porque producen el desplazamiento de las proteínas moduladoras (GABA-modulinas) que obstruyen la unión GABA-sitio de alta afinidad. La afinidad de las benzodiacepinas por su receptor es aumentada de 2 a 3 veces por el GABA a su sitio de alta afinidad, se produce un cambio iónico en la membrana del canal del cloro que aumenta el ritmo o el grado de apertura y esto produce una hiperpolarización del tipo inhibidor a nivel de la membrana postsináptica, que es la acción neurofisiológica que caracteriza a los efectos a nivel del SNC, de las benzodiacepinas o del GABA¹².

Los resultados de nuestro estudio concuerdan con la literatura, ya que a dosis de medicación preanestésica, ambas benzodiacepinas no tuvieron el efecto de amnesia anterógrada ni de ansiolisis adecuada, mostrando mejor respuesta de percepción visuo-espacial y coordinación motriz en el grupo de midazolam.

Dundee refiere que la amnesia anterógrada se logra con el midazolam a dosis de 5 mg i.v. teniendo el mismo efecto el diazepam a dosis de 10 mg i.v. logrando que el paciente no recuerde episodios poco placenteros por procedimientos realizados con anestesia regional¹³.

Cheryl y col. mencionan que es controvertido el resultado de varios estudios realizados donde la memoria

anterógrada no se ha visto afectada o lograda a dosis de medicación preanestésica, ya que se han realizado estudios donde al paciente se le condiciona para recordar algo en especial entrando en juego la memoria implícita la cual no requiere de la conciencia del paciente para almacenar información¹⁴.

Glisson ha reportado que las benzodiacepinas disminuyen la ansiedad cuando se administran momentos antes del procedimiento quirúrgico, de esta manera disminuye en forma importante la adrenalina y la noradrenalina en los niveles plasmáticos, responsables de uno de los mecanismos del estrés¹⁵.

CONCLUSIONES

El midazolam proporciona una mejor respuesta visuo-espacial y coordinación motriz que el diazepam, por lo tanto el riesgo de pacientes ambulatorios disminuye con su aplicación. No se encontró la amnesia deseada con ninguna de las benzodiacepinas utilizadas. La disminución de ansiedad no fue significativa en ambos grupos.

REFERENCIAS

- 1.-Richter J. Current theories about the mechanisms of benzodiazepines and neuroleptic drugs. *Anesthesiology* 1981; 54: 66-72.
- 2.-McKay A, McKinney M, Clarke R. Effect of flumazenil on midazolam-induced amnesia. *Br J Anaesth* 1990; 65: 190-196
- 3.-Derishwitz M, Rosow C, DiBiase P, Zaslavsky A. Comparison of the sedative effects of butorphanol and midazolam. *Anesthesiology* 1991; 74: 717 - 724.
- 4.-Sanders L, Davies J, Rosen M, Robinson J. Comparison of diazepam with midazolam as i.v. sedation for outpatient gastroscopy. *Br J Anaesth* 1989; 63: 726-731.
- 5.-Greenblatt D, Abernethy D, Locniskar A, Harmatz J, Limjuco R, Shader R. Effect of age, gender and obesity on midazolam kinetics. *Anesthesiology* 1984; 61: 27-35.
- 6.-Jakobsson J, Andersson L, Nilsson A, Davidson S, Askergren J. Premedication before elective breast surgery a

- comparison between ketobemidone and midazolam. *Acta Anaesthesiol Scand* 1991; 35: 524-528.
- 7.-**Bender L.** Test Gestaltico Visomotor. Ed Paidós Méx. 1990 78-86.
- 8.-**Spielberger C, Díaz R.** IDARE Ed. El Manual Moderno Méx. 1975. 15-18
- 9.-**Snyder S, Young A, Brennet J.** Synoptic biochemistry of amino-acids *Fed Proc* 1973; 32: 2039.
- 10.-**Snyder S, Enna S.** The role of central glycine in the pharmacology actions of benzodiazepines. *Adv Biochem Psychopharmacology* 1975; 14: 81.
- 11.-**Young A, Zunkin S, Synder S.** Interaction of benzodiazepine with central nervous systems receptors possible: mechanisms of action. *Proc Natl Acad Sci* 1974; 17: 2246.
- 12.-**Geller H, Hoffer B, Taylor A.** Electrophysiological actions of benzodiazepines. *Fed Proc* 1980; 39: 3016.
- 13.-**Dundee J, Halliday N, Harper K.** Midazolam: A review of its pharmacological properties and therapeutic use. *Drugs* 1984; 28: 519-543.
- 14.-**Cheryl L, Westmoreland M, Peter S.** Indirect memory during anesthesia the effect of midazolam. *Anesthesiology* 1993; 78: 237-241.
- 15.-**Gilsson S, Hadad W, Kubak, M.** Midazolam action on catecholamine cortisol and renin responses to surgical stress in dogs. *Anesthesiology* 1983; 59: A239.