



HOSPITAL CENTRAL
"DR. IGNACIO
MORONES PRIETO"

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE SAN LUIS POTOSÍ

FACULTAD DE MEDICINA

HOSPITAL CENTRAL "DR. IGNACIO MORONES PRIETO"

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN PARA OBTENER EL DIPLOMA EN LA
ESPECIALIDAD DE ANESTESIOLOGÍA

**"Evaluación del nivel de sedación superficial asociado a la concentración
plasmática del midazolam patente comparado con el midazolam genérico en
pacientes adultos bajo anestesia neuroaxial. Estudio piloto"**

PRESENTA: Perla Karina Mata Mayo

DIRECTOR CLÍNICO

Dra. Gabriela Josefina Vidaña Martínez

Jefe del Departamento de Anestesiología del Hospital Central "Dr. Ignacio
Morones Prieto"

DIRECTOR METODOLÓGICO

M. en C. Anamaría Bravo Ramírez

Nutrióloga Adscrita al Servicio de Medicina Interna del Hospital Central "Dr.
Ignacio Morones Prieto"

CO – DIRECTORES

Dr. Israel Tapia García

Médico Adscrito al Servicio de Anestesiología del Hospital Central "Dr. Ignacio
Morones Prieto"

Dra. Leticia Guadalupe Yáñez Estrada

Jefe del Laboratorio de Género, Salud y Ambiente de la UASLP



Universidad Autónoma de San Luis Potosí
Facultad de Medicina
Tesis para obtener el Diploma de la Especialidad en Anestesiología

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE SAN LUIS POTOSÍ
FACULTAD DE MEDICINA
ESPECIALIDAD EN ANESTESIOLOGÍA

TÍTULO DE TESIS

“Evaluación del nivel de sedación superficial asociado a la concentración plasmática del midazolam de patente comparado con el midazolam genérico en pacientes adultos bajo anestesia neuroaxial. Estudio piloto”

PRESENTA
Perla Karina Mata Mayo

Sinodales

Presidente Dra. Norma Nélide Quiroga Castanedo Médico Anestesiólogo	
Secretario Dra. Martha Alejandra Loyo Olivo Médico Anestesiólogo	
Vocal Dra. María Guadalupe Vázquez Hernández Médico Anestesiólogo	
Vocal Dr. Hugo Barragán Villegas Médico Anestesiólogo	
M. en C. Ma. Del Pilar Fonseca Leal Jefe de Investigación y Posgrado Clínico de la Facultad de Medicina	Dra. Norma Nélide Quiroga Castanedo Coordinadora de la Especialidad en Anestesiología



Firmas

<p>Director Clínico Dra. Gabriela Josefina Vidaña Martínez Jefe del Departamento de Anestesiología</p>	
<p>Director Metodológico M. en C. Anamaría Bravo Ramírez Nutrióloga Adscrita al Servicio de Medicina Interna</p>	
<p>Co - Director Dr. Israel Tapia García Médico Adscrito al Servicio de Anestesiología</p>	
<p>Co – Director Dra. Leticia Guadalupe Yáñez Estrada Jefe del Laboratorio de Género, Salud y Ambiente de la UASLP</p>	



RESUMEN

Introducción: El midazolam es la benzodiazepina elegida como primera opción con efecto sedante, debido a sus características físico químicas, a su rápida acción y producir mínimos efectos adversos. Estimula los receptores del GABA. Se debe evaluar el nivel de sedación para encontrar equilibrio entre la comodidad del paciente y la sobredosificación; la escala de sedación de Ramsay es una de las más utilizadas.

Objetivo del estudio. Correlacionar el nivel de sedación y la concentración plasmática del midazolam patente comparado con el midazolam genérico en pacientes adultos bajo anestesia neuroaxial.

Material y métodos. Es un estudio cohorte prospectivo. Se incluyeron 80 pacientes, aleatorizados en 2 grupos (Grupo A y Grupo B) a quienes se les administró midazolam de patente o genérico respectivamente (0.05 mg/kg); se colectaron muestras sanguíneas a los 5, 60 y 120 minutos posterior a la administración del medicamento correspondiente, las cuales fueron analizadas en el laboratorio. De manera simultánea se evaluó el nivel de sedación con la escala de Ramsay.

Resultados y conclusiones. Ambos grupos fueron uniformes en edad y género. La concentración plasmática a los 5 minutos fue de 86.4 ± 24.7 para Dormicum, 63.5 ± 21.7 para Setam. La diferencia fue significativa en el grupo del midazolam de patente en los primeros 5 minutos ya que hay mayor concentración plasmática y el nivel de sedación alcanzado es mayor. Los mayores niveles de sedación evaluados con la escala de Ramsay, se obtienen con el midazolam de patente.



DEDICATORIAS

En este momento de logro quiero dedicar el presente trabajo a Dios y a mi madre.
A Dios por cada bendición y por la fortaleza que me brindaste durante el camino que he recorrido.

A ti madre por toda una vida de sacrificio y superación, además de tu apoyo invaluable que me ayuda a seguir adelante.

Con amor, respeto y admiración.



RECONOCIMIENTOS

Nuestra recompensa se encuentra en el esfuerzo y no en el resultado; un esfuerzo total es una victoria completa. (Mahatma Gandhi).

Quiero expresar mi reconocimiento para todos aquéllos que se esfuerzan cada día a pesar de las adversidades que se presentan; los que nunca desisten de sus objetivos, gracias por la inspiración que transmiten.



AGRADECIMIENTOS

Al laboratorio de género, salud y ambiente por invitarme a trabajar en conjunto con su departamento.

A mis asesores por apoyarme en todo momento.

A los médicos adscritos al servicio de anestesiología que permitieron nuestra participación en la sala de quirófano.

A los diferentes equipos quirúrgicos que colaboraron con la pesquisa de pacientes.

A mis compañeros que se involucraron.

Al Hospital Central y a la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de San Luis Potosí por motivarme a la investigación y proporcionarme las herramientas académicas para la realización del presente.

Pero sobre todo a los pacientes que aceptaron participar, porque ellos son el principal recurso que hicieron posible este trabajo.

ÍNDICE

RESUMEN	II
DEDICATORIAS	IV
RECONOCIMIENTOS.....	V
AGRADECIMIENTOS	VI
ANTECEDENTES.	1
JUSTIFICACIÓN.	7
HIPÓTESIS.	8
OBJETIVOS.	9
SUJETOS Y MÉTODOS.	10
ANÁLISIS ESTADÍSTICO.	14
ÉTICA.....	16
RESULTADOS.	17
DISCUSIÓN.	20
LIMITACIONES Y/O NUEVAS PERSPECTIVAS DE INVESTIGACIÓN.	22
CONCLUSIONES.....	23
BIBLIOGRAFÍA.	24
ANEXOS.	26

ÍNDICE DE CUADROS

TABLA1. CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS DE LA POBLACIÓN.....	18
TABLA 2. CONCENTRACIÓN PLASMÁTICA DEL MIDAZOLAM.....	18
TABLA 3. ESCALA DE RAMSAY	18
GRÁFICA 1. RELACIÓN DE LA CONCENTRACIÓN DE MIDAZOLAM Y EL TIEMPO.....	19
GRÁFICA 2. RELACIÓN DE LA CONCENTRACIÓN PLASMÁTICA Y EL NIVEL DE SEDACIÓN.....	19

LISTA DE ABREVIATURAS Y SÍMBOLOS

Cmax: concentración máxima

ng: nanogramos

mL: mililitros

GABA: ácido gama – aminobutírico

Tmax: tiempo máximo

L: litros

Kg: kilogramos

MDZ: midazolam

SNC: sistema nervioso central

BNZ: benzodiazepina

BIS: índice biespectral

UCI: Unidad de cuidados intensivo

ANTECEDENTES.

Se puede definir la sedación consciente o superficial como la depresión mínima del nivel de conciencia que permite al paciente mantener su vía aérea permeable. Es aquella en la que el paciente preserva una respuesta apropiada a la estimulación verbal o táctil, con mantenimiento de los reflejos de la vía aérea y ventilación espontánea. Habitualmente la situación cardiovascular se mantiene estable.

Se puede utilizar durante diferentes procedimientos terapéuticos, diagnósticos o quirúrgicos, cuando se necesite una evaluación neurológica frecuente. Su uso debe ser cuidadoso, puede asociarse a efectos adversos como riesgo de agitación, especialmente en grupos de pacientes con desórdenes asociados al consumo de alcohol o drogas. Se define la agitación como la presencia de movimientos frecuentes de la cabeza, los brazos o las piernas ⁽¹⁾.

Se debe encontrar el equilibrio entre la comodidad del paciente y la sobrededación, mediante la monitorización adecuada de la sedación; actualmente existen más de 30 escalas descritas, en todas se incluye la valoración del nivel de conciencia ante estímulos externos.

Todos los pacientes bajo sedación deben ser monitorizados con oximetría y presión arterial ⁽²⁾.

Se recomienda utilizar una escala validada que mida la profundidad de sedación basándose en la capacidad del paciente de reaccionar a estímulos. Se debe elegir una escala que cuantifique tanto el nivel de sedación como el grado de agitación.

Se han desarrollado múltiples escalas clínicas para documentar la profundidad de sedación según el tipo e intensidad de estímulo físico necesario para suscitar una respuesta en el paciente, siendo la más utilizada la de Ramsay, sencilla de realizar y bien aceptada, valora en 6 niveles la situación del paciente, correspondiendo solamente uno a agitación ^(1,2).

Escala de sedación de Ramsay	
1.	Paciente ansioso y agitado
2.	Paciente colaborador, orientado y tranquilo
3.	Paciente dormido que obedece a órdenes
4.	Paciente dormido con respuesta a estímulos auditivos intensos
5.	Paciente dormido con respuesta mínima a estímulos
6.	Paciente dormido sin respuesta a estímulos

La escala de RASS (Richmond Agitation-Sedation Scale), se desarrolló específicamente para las UCI y actualmente es utilizada para valorar delirio en pacientes críticos.

Escala RASS

+4	Combativo, ansioso, violento
+3	Muy agitado
+2	Agitado
+1	Ansioso
0	Alerta y tranquilo
-1	Adormilado
-2	Sedación ligera
-3	Sedación moderada
-4	Sedación profunda
-5	Sedación muy profunda

Las escalas de sedación son útiles para monitorizar la sedación superficial, no así para la sedación profunda para la cual actualmente hay varios dispositivos basados en sistemas de interpretación electroencefalográfica, el monitor BIS es el más usado ⁽²⁾.

Es importante entender que el grado de sedación proporciona el margen de seguridad ante la variabilidad fisiológica y farmacodinámica de los pacientes; ya que el paso de un grado de sedación a otro puede ocurrir en intervalos breves. Grado I; ansiolisis, es el estado que permite a un paciente tolerar un procedimiento desagradable, conservando la función cardiorrespiratoria y la respuesta ante estímulo verbal y táctil. Grado II; sedación consciente / superficial en donde la vía aérea no está comprometida. Grado III; sedación profunda, disminuyen los reflejos protectores de la vía aérea y posible deterioro hemodinámico. Grado IV; anestesia general, no hay respuesta al estímulo doloroso y requiere manejo avanzado de la vía aérea ⁽³⁾. Lo ideal es obtener un nivel II – III en aquéllos pacientes que serán sometidos a procedimientos de corta estancia o como complemento de anestesia neuroaxial, la sedación se asocia a una disminución de la morbimortalidad ya que disminuye el consumo de oxígeno, mejora el intercambio gaseoso y reduce la liberación de catecolaminas ^(4,5). Además puede disminuir el tiempo del procedimiento con menos interrupciones y proporciona condiciones más satisfactorias en técnicas complejas. La elección de un fármaco con propiedades sedantes y la dosis, varía de acuerdo a la edad del paciente y comorbilidades ⁽⁶⁾. Un inadecuado control de la sedación puede asociarse con agitación, desadaptación de la ventilación mecánica y un riesgo potencial de autorretirada del tubo endotraqueal, sondas, catéteres, etc. En el extremo contrario está la sobrededación, que se acompaña de retrasos en el despertar, prolongación del tiempo de ventilación mecánica y de la estancia del paciente en la Unidad de Cuidados Intensivos, con aumento en la morbimortalidad de los pacientes. La ansiedad y agitación son experimentadas por el 70 % de los pacientes en UCI. No se debe confundir el concepto de sedación profunda con el de sobrededación ya que, como hemos explicado anteriormente, esto puede tener consecuencias graves para el paciente ⁽⁷⁾.

Las benzodiacepinas constituyen un grupo de fármacos con actividad ansiolítica, hipnótica, sedante, miorelajante, anticonvulsivante y amnésica. El midazolam, primera benzodiacepina hidrosoluble, es elegida como primera opción en situaciones de emergencia, debido a sus características físico químicas, a su rápida acción y por producir mínimos efectos adversos. Es utilizado principalmente como ansiolítico, en procedimientos quirúrgicos para sedación, premedicación, inducción y mantenimiento de la anestesia general; mientras que en las unidades de cuidados intensivos es empleado como sedante ^(8,9). La administración de fármacos sedantes pretende: a) disminuir la respuesta al estrés y proporcionar comodidad al paciente, b) conseguir que las técnicas invasivas diagnósticas y/o terapéuticas sean toleradas ⁽¹⁰⁾. Además el midazolam presenta las siguientes características: a) inicio de acción rápida (2 a 5 minutos), b) duración de acción corta (aproximadamente 15 minutos), c) no presenta bioacumulación y/o metabolitos activos, d) fácil de administrar y e) mínimos efectos adversos ⁽¹¹⁾. Otras de sus ventajas es la vida media de eliminación (2.6 horas en mexicanos) aunque existe una amplia variabilidad interindividual tanto en pacientes clínicamente sanos como en pacientes en estado crítico ⁽¹²⁾.

El midazolam se ajusta a un modelo bicompartimental, con las siguientes características: después de la administración por vía oral a dosis de 10 mg, el midazolam es rápidamente absorbido por el tracto gastrointestinal. Presenta efecto de primer paso por lo que solamente entre el 40 y el 50% de una dosis administrada por esta vía, alcanza la circulación sistémica. La concentración máxima (C_{max}) es de 78 ± 27 ng/mL y el tiempo necesario para alcanzar dicha concentración (t_{max}) es de 0.67 ± 0.45 horas. Por vía intravenosa, a dosis de 5 mg, la C_{max} es de 113 ± 16 ng/mL. El inicio de la sedación después de su administración por vía intramuscular es en menos de 5 minutos. Por infusión intravenosa los efectos clínicos se registran aproximadamente 3 minutos post administración del fármaco ⁽¹³⁾.

Después de una administración intravenosa, el midazolam es distribuido rápidamente por su liposolubilidad, el tiempo medio de distribución es de 6 a 15 minutos. Su volumen de distribución es de 0.5 a 1.7 L/kg.

Presenta una alta unión a proteínas (94 a 98%) principalmente con la albúmina. Pequeños cambios en esta unión producen mayores concentraciones plasmáticas del fármaco libre, lo que puede traer consecuencias en la práctica clínica. Datos en la literatura han reportado que esta benzodiazepina presenta una mayor acumulación y por lo tanto un efecto de sedación prolongada en pacientes con daño renal (14-16).

La depuración plasmática del MDZ es de 5.8 a 9 mL/min/kg en individuos clínicamente sanos, pero se ve disminuida en pacientes de edad avanzada (> 65 años), debido a que la masa y el flujo sanguíneo hepático están reducidos en relación con el peso. En su forma inalterada, se excreta en menos del 1% por vía urinaria con un tiempo de vida media de 1.3 a 3 horas. El 90% del 1-hidroimidazolam (metabolito más importante), se elimina por vía renal como conjugado glucurónico, con un tiempo de vida media de una hora, mientras que el 10% es excretado en heces (17-19).

Las benzodiazepinas actúan sobre el sistema límbico, talámico e hipotalámico del sistema nervioso central. Estimulan los receptores del ácido gamma-aminobutírico (GABA_A). El GABA es un neurotransmisor inhibitorio que ejerce sus efectos en los subtipos de receptores GABA denominados GABA-A y GABA-B. El GABA-A es el subreceptor primario en el SNC y está implicado en los efectos de los ansiolíticos y sedantes, habiéndose identificado tres subtipos de receptores benzodiazepínicos acoplados al mismo: el BNZ-1 se localiza en cerebelo y en la corteza cerebral; el BNZ-2 se encuentra también en la corteza cerebral y en la médula espinal, mientras que el BNZ-3 se encuentra en los tejidos periféricos. La activación del BNZ-1 induce el sueño, mientras que el BNZ-2 se encuentra implicado en la relajación muscular, actividad anticonvulsivante, coordinación motora y la memoria. Al unirse a los receptores BNZ, las benzodiazepinas estimulan de forma indirecta al GABA. El midazolam muestra una afinidad hacia los receptores benzodiazepínicos muy superior a la del diazepam y exagera los efectos del GABA aumentando la afinidad de éste hacia los receptores GABAérgicos. La unión del GABA a su receptor, abre el canal de cloro lo que origina una hiperpolarización de la membrana celular post-



sináptica, inhibiendo la transmisión y la actividad neuronal. La acción ansiolítica de las benzodiazepinas se explica por su capacidad de bloquear el despertar cortical y límbico que sigue a una estimulación de las vías reticulares. Finalmente, los efectos relajantes musculares se deben a una inhibición mono y polisináptica en las vías neuromusculares, aunque también tienen un efecto directo depresor sobre el músculo y el nervio motor ⁽¹⁹⁾.

La actividad terapéutica del midazolam se debe al fármaco inalterado, su biotransformación depende de la isoenzima 3A4 y 3A5 del sistema citocromo P-450. Su principal metabolito, el 1-hidroimidazolam constituye entre el 60 y el 70% de los productos de biotransformación, en tanto que el 4-hidroimidazolam constituye menos del 5%. El anillo imidazol fusionado del midazolam es oxidado más rápidamente que el grupo metilo del anillo diazepino de otras benzodiazepinas, lo que lo hace tener una mejor depuración (5.8 a 9.0 mL/min/kg), comparado con diazepam (0.2 a 0.5 mL/min/kg) y lorazepam (0.8 mL/min/kg). Para aquellos pacientes que están bajo un esquema de polifarmacia, la presencia de fármacos que inhiben la actividad de estas isoenzimas, pueden retrasar la eliminación del midazolam y elevar sus concentraciones plasmáticas ⁽¹¹⁻¹³⁾.

Hay que revisar de forma periódica el nivel de sedación y ajustar la dosis para conseguir el objetivo deseado. Con estos ajustes pueden preverse tanto la infra como la sobredosificación ⁽²⁰⁾.



JUSTIFICACIÓN.

Es un estudio comparativo de un medicamento de patente frente a un genérico; el cual se utiliza todos los días para sedación dentro y fuera del quirófano, por lo tanto es interesante relacionar la concentración plasmática del midazolam (patente y genérico) con el nivel de sedación superficial evaluado con la escala de Ramsay. El estudio se realizará en conjunto con el laboratorio de género, salud y ambiente de la facultad de medicina para que el medicamento sea cuantificado y analizado.

Al analizar los resultados sabremos si la dosis del medicamento genérico utilizado en el Hospital Central; alcanza un adecuado nivel de sedación superficial evaluado con la escala de Ramsay, para lograr la comodidad de los pacientes durante la anestesia neuroaxial. Si se llega a demostrar diferencia en el nivel de sedación entre ambos medicamentos, se podrá proponer una dosis más alta a la utilizada usualmente con el medicamento genérico y así alcanzar mayor puntaje de sedación evaluado con la escala de Ramsay.

Actualmente no existen estudios que relacionen la concentración plasmática del midazolam con el nivel de sedación superficial, evaluada con la escala de Ramsay.



HIPÓTESIS.

El midazolam de patente comparado con el genérico alcanza un puntaje mayor de sedación evaluado con la escala de Ramsay en relación a la concentración plasmática en pacientes adultos bajo anestesia neuroaxial.



OBJETIVOS.

Objetivo general

- Correlacionar el nivel de sedación superficial evaluada con la escala de Ramsay y la concentración plasmática del midazolam patente comparado con el midazolam genérico en los pacientes adultos bajo anestesia neuroaxial.

Objetivos específicos

- Analizar la concentración plasmática del midazolam patente a los 5, 60, 120 minutos, obtenida en el laboratorio de género, salud y ambiente.
- Analizar la concentración plasmática del midazolam genérico a los 5, 60, 120 minutos, obtenida en el laboratorio de género, salud y ambiente.
- Correlacionar el nivel de sedación superficial y la concentración plasmática a los 5, 60, 120 minutos de ambos grupos de midazolam en pacientes adultos bajo anestesia neuroaxial.
- Comparar el resultado entre ambos grupos de estudio.



SUJETOS Y MÉTODOS.

Recursos humanos:

Residentes de anestesiología
Estudiante de farmacobiología

Recursos materiales:

Dormicum
Setam

Lugar de realización:

Hospital Central y laboratorio de género, salud y ambiente de la facultad de medicina.

CRITERIOS DE SELECCIÓN

Inclusión

- Pacientes que firmen consentimiento informado
- Pacientes de 18 a 50 años de edad
- Pacientes clasificados como ASA I y ASA II
- Pacientes candidatos a anestesia neuroaxial

Exclusión

- Pacientes con enfermedad hepática y/o renal aguda o crónica.
- Pacientes candidatos a trasplante de órganos (receptor o donador).
- Embarazadas.
- Pacientes que estén bajo un esquema de tratamiento con benzodiazepinas antes y/o durante la intervención quirúrgica.
- Pacientes que estén empleando medicamentos metabolizados por CYP3A4 y CYP3A5 (alfentanilo, atorvastatina, cortisol, dexametasona, dextropropoxifeno, haloperidol, sildenafil, simvastatina, tramadol y verapamilo).
- Pacientes con terapia de inhibidores o inductores del metabolismo de midazolam (claritromicina, eritromicina, isoniazida, ketoconazol)
- Pacientes sometidos a cirugía de emergencia.

Eliminación

- Pacientes a los que no se les pueda colocar catéter intravenoso.
- Pérdida o toma de muestra sanguínea inadecuada.

VARIABLES EN EL ESTUDIO

Dependiente				
Variable	Definición operacional	Valores posibles	Unidades	Tipo de variable
Nivel de sedación	Estado de sedación superficial, evaluado con la escala de Ramsay a los 5, 60, 120 minutos	1 - 6	Numérica	Continua
Concentración plasmática del midazolam	5, 60, 120 minutos	N/A	ng/ml	Continua
Independiente				
Variable	Definición operacional	Valores posibles	Unidades	Tipo de variable
Medicamento	Fármaco utilizado con la finalidad de sedación superficial	Patente (P) Genérico (G)	N/A	Dicotómica
Variables de Control (confusoras)				
Variable	Definición operacional	Valores posibles	Unidades	Tipo de variable
Edad	Años cumplidos por el paciente	18 – 50	Años	Continua
Sexo	Sexo biológico del paciente	Masculino Femenino	N/A	Dicótoma

CÁLCULO DEL TAMAÑO DE LA MUESTRA

Nivel de sedación superficial (Escala de Ramsay) ~ Midazolam (patente / genérico)
+ concentración plasmática + sexo + edad

ALEATORIZACIÓN

La población de estudio fue dividida en dos grupos, el Grupo A (40 participantes) recibió midazolam genérico y el grupo B (40 participantes) recibió el midazolam de patente.

```
Seed <-sample(999,1)
Seed
## [1] 437
set.seed(Seed)
midazolam<-sample(100)
sample(2)
## [1] 2 1
(Grupo1 <-midazolam[1:50])
## [1] 60 67 55 88 2 83 90 3 27 70 15 68 24 12 66 45 42 62 22 10 7 57
37
## [24] 71 32 40 69 54 33 86 59 8 74 44 31 64 28 95 35 41 85 75 82 18 96
65
## [47] 1 29 23 76
(Grupo2 <-midazolam[51:100])
## [1] 80 17 46 51 93 26 6 63 50 16 36 48 39 91 78 4
13
## [18] 5 58 92 43 53 21 20 38 56 19 99 87 100 30 89 98
72
## [35] 14 9 73 61 81 97 49 77 34 52 84 11 25 79 47 94
```

Al ingresar a quirófano, se les colocó un catéter intravenoso BD Insyte® y se adaptó un conector CLC2000® (sitio de extracción de muestras). Las muestras se colectaron a los 5, 60 y 120 minutos posteriores a la administración del fármaco correspondiente, para lo cual se empleó la vía intravenosa instalada previamente. Cada muestra sanguínea fue colectada en un tubo Vacutainer® heparinizado de 4 mL. Al término se retiró el catéter intravenoso.



Los tiempos del muestreo fueron elegidos ya que el midazolam se ajusta al modelo bicompartimental y nos permitiría describir la fase de distribución a los 5 y 60 minutos así como la fase de eliminación a los 120 minutos.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

Para el análisis estadístico se utilizó el paquete R Commander 2.3-2, del software R versión 3.2.5, con un nivel de confianza al 95%.

Se realizó un análisis descriptivo de las variables, en el cual las continuas se expresan como promedio (\pm desviación estándar) o mediana [IQR] de acuerdo a la distribución de las variables, y las categóricas como frecuencias.

Para la estadística inferencial de las variables continuas se empleó un análisis bivariado con t de student y U de Mann Whitney de acuerdo a la distribución de las variables, y para las categóricas chi cuadrada y/o la prueba exacta de Fisher, y se consideró el valor de $p < 0.05$ como significativo.

Las variables dependientes son el nivel de sedación superficial, evaluado con la escala de Ramsay a los 5, 60, 120 minutos siendo los valores disponibles del 1 al 6 de acuerdo a los estímulos verbales hacia el paciente por parte del evaluador. Así también la concentración plasmática del midazolam en sus dos presentaciones, patente y genérico en los tiempos ya establecidos. La variable independiente corresponde al midazolam a utilizar para lograr sedación superficial, nombrada como patente o genérico.

Las variables de control edad y sexo de cada paciente serán nominadas de manera numérica y de acuerdo al sexo biológico del paciente respectivamente.

ANÁLISIS DE LA CONCENTRACIÓN PLASMÁTICA

El análisis se llevó a cabo en un sistema CG-MS Agilent Technologies G850 Network combinado con un inyector/automuestreador G4513A y un Detector de Masas 5975 series MSD. La inyección de las muestras fué en modo splitless pulsado. Se empleó una columna HP-5MS, 30 m x 0.25 mm, 0.25 μ m, Agilent Technologies. La identificación del midazolam se realizó mediante el método SCAN con el cual se registró el espectro de masas del compuesto, y a partir de éste se



identificó su pico base y su tiempo de retención, posteriormente se elaboró un método en SIM (Single Ion Monitoring) para realizar el análisis de las muestras. Las concentraciones plasmáticas se estimaron a partir de curvas de calibración en plasma.

ÉTICA.

La presente investigación toma como base el Reglamento De La Ley General De Salud En Materia De Investigación; de donde se toma la información de su artículo 17, en el cual se considera como riesgo de la investigación a la probabilidad de que el sujeto de investigación sufra algún daño como consecuencia inmediata o tardía del estudio.

Para efectos del reglamento este estudio es considerado **investigación con riesgo mínimo**: estudios que emplean técnicas y métodos de investigación documental retrospectivos y aquéllos en los que no se realiza ninguna intervención o modificación intencionada en las variables fisiológicas, psicológicas y sociales de los individuos que participan en el estudio, entre los que se consideran: cuestionarios, entrevistas, revisión de expedientes clínicos y otros, en los que no se le identifique ni se traten aspectos sensitivos de su conducta.

Por lo anterior y considerando el artículo 23: en caso de investigaciones con riesgo mínimo, la Comisión de Ética, por razones justificadas, podrá autorizar que el consentimiento informado se obtenga sin formularse escrito, y tratándose de investigaciones sin riesgo, podrá dispensar al investigador la obtención del consentimiento informado.

Este trabajo se realizará como complemento del estudio: Asociación de la concentración plasmática del midazolam administrado en dos formulaciones diferentes, con la presencia del polimorfismo CYP3A5*3 en pacientes candidatos a cirugía, del Hospital Central “Dr. Ignacio Morones Prieto”.

Antes de iniciar el proceso de recolección de datos, el proyecto se someterá a estudio y viabilidad, por parte de los comités de investigación y de ética en investigación del Hospital Central “Dr. Ignacio Morones Prieto”, quien posteriormente emitirá un documento de aprobación del protocolo de investigación.

RESULTADOS.

Ambos grupos fueron homogéneos de acuerdo a la edad 34.9 ± 10.3 para el grupo de Dormicum, 34.9 ± 9.7 para el grupo de Setam, en el grupo de Dormicum hay 16 mujeres y 24 hombres; en el grupo de Setam 14 mujeres y 26 hombres, en cuanto al peso de los pacientes se observó 63.4 ± 9.3 Kg en el grupo de Dormicum, 72.1 ± 10.8 Kg en el de Setam, sin significancia estadística en ninguna de las variables demográficas.

La concentración plasmática a los 5 minutos fue de 86.4 ± 24.7 para Dormicum, 63.5 ± 21.7 para Setam, ($p < 0.0001$). A los 60 minutos de 27.7 ± 6.9 para Dormicum, 29.0 ± 9.8 para Setam ($p = 0.502$) con significancia estadística para estas dos variables, no así para los 120 minutos de 17.9 ± 5.0 para Dormicum, 17.7 ± 4.9 ($p = 0.796$).

En el grupo de midazolam genérico; el 92 % de los pacientes presentó Ramsay 3 a los 5 minutos. A los 60 y 120 minutos casi el 100 % tuvo Ramsay 2. Por lo tanto se puede decir que la sedación obtenida fue adecuada para fines de la cirugía. En el grupo del midazolam patente; a los 5 minutos el 60% de los pacientes alcanzaron Ramsay 3, el 30% Ramsay 4 y un 10% Ramsay 5. Dando mejores niveles de ansiólisis y sedación.

En este grupo las concentraciones plasmáticas de midazolam fueron más altas y uniformes. A los 60 minutos casi 60% aún tenían Ramsay 3, 37.5% Ramsay 3 y el 10% aún tenía Ramsay 4. Más de dos tercios de los pacientes se encontraban con Ramsay 3 y 4 a los 120 minutos lo cual es similar al grupo del midazolam genérico.

Tabla 1. Características demográficas de la población, n = 80

Fármacos			
Variable	Dormicum n = 40	Setam n = 40	p
Edad (años)	34.9± 10.3(18-50)	34.9± 9.7(18-50)	0.973 †
Sexo (F/M)	16/24(40/60%)	14/26(35/65%)	0.644 §
Peso (kg)	63.4±9.3(49-90)	72.1±10.8(50-95)	0.09 †

Se muestra la media aritmética ± desviación estándar y mediana (valor mínimo y máximo). Pruebas de t-student y Chi-cuadrada.

Tabla 2. Concentración plasmática del Midazolam

Fármacos			
Variable	Dormicum n = 40	Setam n = 40	p
5 minutos	86.4±24.7(29.9-142.9)	63.5±21.7(22.3-113.9)	<0.0001†
60 minutos	27.7±6.9(15.1-50.1)	29.0±9.8(12.0-55.3)	0.502†
120 minutos	17.9±5.0(7.7-31.5)	17.7±4.9(7.3-29.7)	0.796†

Se muestra la media aritmética ± desviación estándar. Prueba t-student.

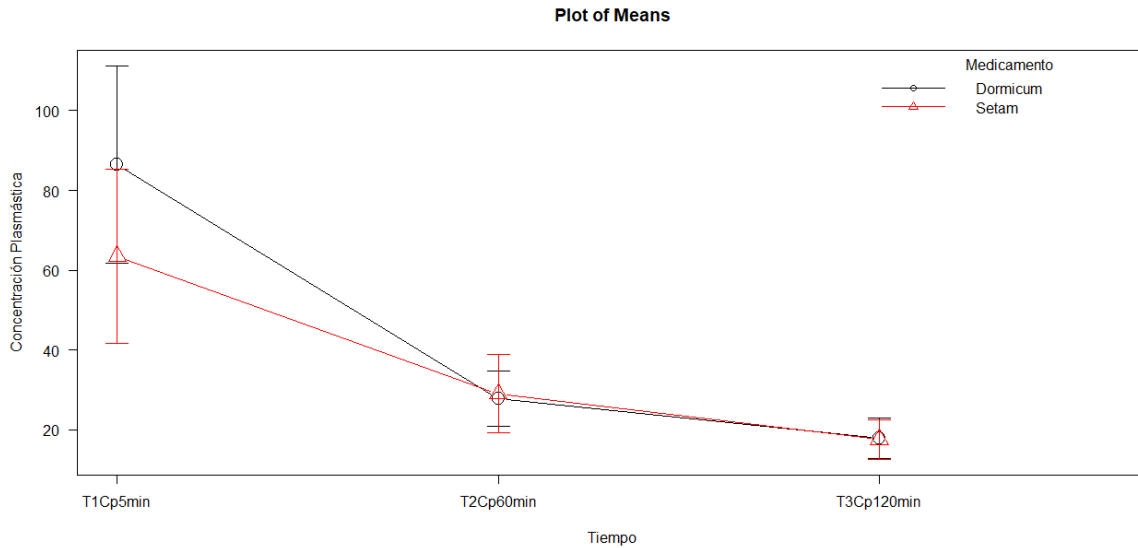
Tabla 3. Escala de Ramsay

N = 80			
Fármaco			
Ramsay	Dormicum n = 40	Setam n = 40	p
5 minutos	3[1](3-5)	3[0](3-4)	<0.0001¥
60 minutos	3[1](2-4)	2[0](2-3)	<0.0001¥
120 minutos	2[0](2-2)	2[0](2-2)	NS

**Mediana [IQR] (mínimo – máximo)

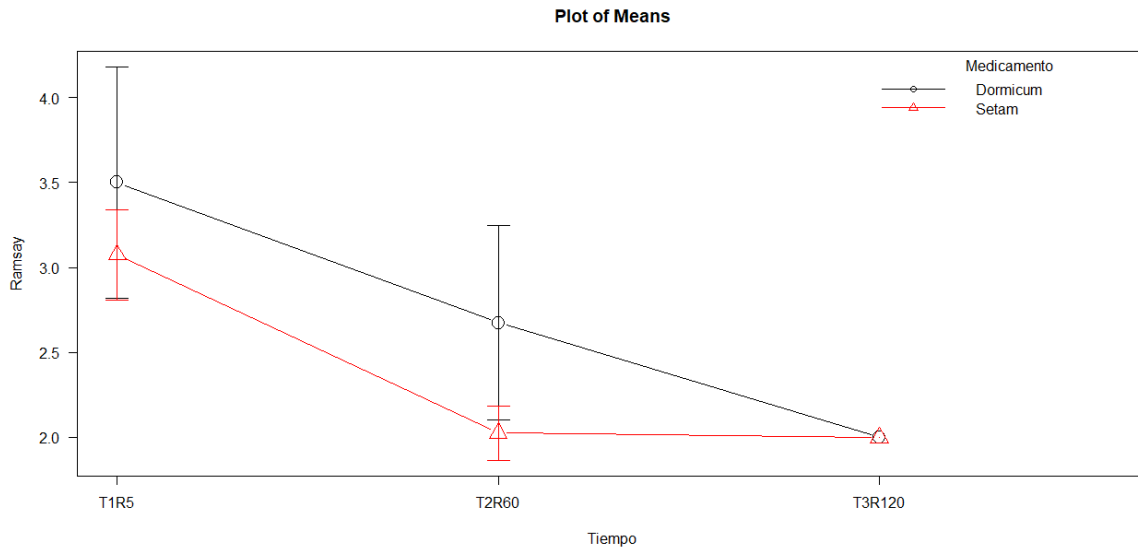
¥ U de Mann Whitney

Gráfica 1. Relación de la concentración de midazolam y el tiempo



Perfil farmacocinético promedio de midazolam.
 Se muestra la media aritmética \pm desviación estándar.

Gráfica 2. Relación de la concentración plasmática y el nivel de sedación.



Relación del nivel de sedación respecto al midazolam administrado. Se muestra la media aritmética \pm desviación estándar.

DISCUSIÓN.

El midazolam es ampliamente utilizado para sedación, por sus propiedades farmacocinéticas.

En el presente estudio; se analizaron las muestras de ochenta pacientes repartidos en dos grupos: 40 pacientes el Grupo de Dormicum y 40 pacientes en el grupo de Setam; a cada paciente se administró dosis única de 0.05 mg/kg para ambas presentaciones.

El estudio de Rolo y Cols. de pacientes a los que se les administró midazolam para ser sometidos a broncoscopia mostró que éstos tuvieron una mejor tolerancia al estudio; conservando estabilidad hemodinámica y ventilatoria, lo cual concuerda con nuestro estudio ya que ningún paciente presentó efectos adversos, tampoco hubo necesidad de apoyo ventilatorio.

Bremer y cols. analizaron las concentraciones plasmáticas del midazolam en pacientes críticos bajo ventilación mecánica en la unidad de cuidados intensivos y observaron una buena correlación clínica en efecto de sedación.

Por otro lado, Chamorro y cols. Mencionan la variabilidad interindividual (alteraciones orgánicas, interacción farmacológica) como un factor importante para alcanzar un adecuado nivel de sedación. Además recomiendan bajas dosis de un solo agente para disminuir la probabilidad de efectos adversos.

No hay que olvidar la importancia de evaluar el nivel de sedación para buscar un mejor control de la misma; Carrasco menciona en su estudio, el uso apropiado de los instrumentos ya validados como la escala de Ramsay la cual empleamos para la evaluación clínica de nuestros pacientes.

En nuestra opinión el midazolam patente muestra un nivel de sedación más alto y duradero, evaluado con la escala de Ramsay (de 60 a 120 min); lo que se traduce



en adecuada ansiolisis, facilitando la tolerancia a los procedimientos diagnósticos y/o terapéuticos.

La importancia de la monitorización de este tipo de fármacos radica en conservar el margen de seguridad terapéutico.



LIMITACIONES Y/O NUEVAS PERSPECTIVAS DE INVESTIGACIÓN.

El estudio se realizó en pacientes clasificados como ASA I y II; por lo que sería interesante evaluar a pacientes del mismo grupo de edad, clasificados como ASA I con la finalidad de obtener resultados más uniformes.



CONCLUSIONES.

Se concluye que la diferencia es significativa entre el grupo del midazolam de patente y el genérico; ya que con el primero, en los primeros 5 minutos hay mayores concentraciones plasmáticas y el nivel de sedación alcanzado es mayor.

A los 60 y 120 minutos no se encontró una diferencia significativa.

Los mayores niveles de sedación evaluados con la escala de Ramsay, se obtienen con el midazolam de patente.

BIBLIOGRAFÍA.

1. Celis-Rodríguez E, et al. Guía de práctica clínica basada en la evidencia para el manejo de la sedoanalgesia en el paciente adulto críticamente enfermo. *Med Intensiva*. 2013.
2. Eliasson E, Lindh JD, Malmström RE, Beck O, Dahl ML. Therapeutic drug monitorin for tomorrow. *Eur J Clin Pharmacol*. 2013; 69: p. 25-32.
3. Pedro Ibarra, Manuel Galindo, Alberto Molano. Recomendaciones para la sedación y analgesia en pacientes mayores de 12 años por médicos no anestesiólogos. *Rev Colomb Anestesiol*. 2012;40(1):67-74.
4. Leticia Hernández de la Vega. Sedación consciente e inconsciente. *Revista Mexicana de Anestesiología*. Vol. 27. Supl. 1(2004), p 95 – 97.
5. Frank Bremer, Udo Reulbach, Helmut Schwilden, Jürgen Schüttler. Midazolam Therapeutic Drug Monitoring in Intensive Care Sedation. *Ther Drug Monit* 2004;26:643–649.
6. R. Rolo, PC Mota, F. Coelho, D. Alves. Sedation wuth midazolam in flexible bronchoscopy – A prospective study. *Rev Port Pneumol*. 2012;18(5):226-232.
7. Cherney DS, Mihic SJ, Harris RA. Hipnóticos y sedantes. In Brunton LL, Lazo JS, Parker KL. *Goodman & Gilman: Las bases farmacológicas de la terapéutica*. 11th ed. New York: Mc Graw Hill Interamericana; 2014. p. 401-427.
8. Olkkola KT, Ahonen J. Midazolam and other benzodiazepines. In *Pharmacology HoE*, editor. *Modern Anesthetics*. Berlin: Springer; 2008. p. 335-360.
9. S. Saboya Sánchez , A. Martín Vivas , J.A. Silva Obregón, M.Á. Romera Ortega , C. Chamorro Jambrina, I. La Torre Marco y E. Camarero Jorge. Monitorización de la sedación profunda. *Elsevier Doyma* 2009;20(4):159-166.
10. Chávez-Teyes L, Catañeda-Hernández G, Flores-Murrieta FJ. Pharmecokinetics of Midazolam in Mexicans. Evidence for interethnic variability. *Clin Drug Invest*. 1999; 17(3): p. 233-239.
11. Zhou D, Lu Z, Sunzel M, Xu H, Al-Huniti N. Population pharmacokinetic modelling to assess clinical drug–drug interaction between AZD7325 and midazolam. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*. 2014; 39: p. 404-410.
12. Thummel KE, Shen DD, Isoherranen N, Smith HE. Diseño de regímenes posológicos, y optimación de los mismos: datos farmacocinéticos. In Brunton LL, Lazo JS, Parker KL. *Goodman & Gilman Las bases farmacológicas de la terapéutica*. 11th ed. New York: McGraw Hill Interamericana; 2014. p. 1787-1888.
13. Armijo JA, Sánchez MB. Influencia de los factores genéticos, la edad y el embarazo sobre la respuesta a los fármacos. In Flórez J. *Farmacología Humana*. 5th ed. Madrid: Elsevier Masson; 2008. p. 147-183.

14. Milone MC, Shaw LM. Vigilancia del tratamiento farmacológico. In Waldman SA, Terzic A. Farmacología y terapéutica. Principios para la práctica. El manual moderno; 2010, págs.: 275-287.
15. Quintela O, Cruz A, Concheiro M, de Castro, López-Rivadulla M. A sensitive, rapid and specific determination of midazolam in human plasma and saliva by liquid chromatography/electrospray mass spectrometry. Rapid communication in Mass Spectrometry. 2004;18, pags. 2976-2982.
16. Foss JF, Maurtua MA. Anestesia general y sedación. In Waldman SA, Terzic A. Farmacología y terapéutica. Principios para la práctica. México: El Manual Moderno; 2010. p. 873-882.
17. Tortora GJ, Derrickson B. Tejido nervioso. In Tortora GJ, Derrickson B. Principios de Anatomía y Fisiología. Madrid: Médica Panamericana; 2009. p. 407-442.
18. Hurlé MA, Monti J, Flórez J. Fármacos ansiolíticos y sedantes. Farmacología de los trastornos del sueño. In Flórez J. Farmacología Humana. Madrid: Elsevier Masson; 2008. p. 543-566.
19. Francisco José Bermudez-Guerrero, Doris Gómez-Camargo, Roberto Palomina-Romero, William Llamas-Bustos, Enrique Ramos-Clason. Comparación de 3 pautas de sedación para pacientes sometidos a anestesia subaracnoidea. Ensayo clínico aleatorizado, simple ciego. Revista Colombiana de Anestesiología. Vol. 43, Issue 2, April-June 2015. Pags: 122-128.
20. Genis Carrasco. SCIAS – Hospital de Barcelona, Barcelona, Spain. Instruments for monitoring intensive care unit sedation. Crit Care 2000, 4:217–225.
21. R Core Team (2014). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. URL <http://www.R-project.org/>.



ANEXOS.

HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Nombre del paciente:

Edad:

Sexo:

	Escala de sedación de Ramsay	5 min	60 min	120 min
1	Ansioso y agitado			
2	Colaborador, orientado y tranquilo			
3	Dormido que obedece órdenes			
4	Dormido con respuesta a estímulos auditivos intensos			
5	Dormido con respuesta mínima a estímulos auditivos intensos			
6	Sin respuesta a estímulos			
	Concentración plasmática			