

MIDAZOLAM EN PACIENTES CRÍTICOS

C. Montoy Santacreu* y A. Rodríguez Pozo**

*SEM. Base de Lleida. **SEM. Base de Lleida. Medicina Intensiva.
Hospital Arnau de Vilanova. Lérida. Universidad de Barcelona.

El midazolam es una benzodiazepina de reciente introducción en nuestro país. Tiene una vida media más corta que las benzodiazepinas de uso habitual. Esta característica la hace especialmente útil en pacientes que precisan sedación por corto espacio de tiempo, evitando efectos de acumulación, tal como sucede con benzodiazepinas de vida media más larga.

Además, es hidrosoluble y puede administrarse en bolo y en perfusión continua, vehiculado en soluciones salinas o glucosadas.

Ha sido utilizado ampliamente en anestesiología para la inducción anestésica y premedicación. Nosotros creemos que es un fármaco que debería utilizarse en el campo de la medicina crítica, tanto en el área de urgencias, en las unidades de medicina intensiva y durante traslados medicalizados, en especial en aquellos pacientes que precisan sedación, y en los cuales interesa retirar precozmente la ventilación mecánica o sea deseable un control neurológico continuado.

Por ello, hemos creído conveniente presentar una revisión actualizada y esquematizada con los posibles campos de utilización y un esquema de dosificación en pacientes críticos.

Introducción

Desde el descubrimiento en 1957 del clordiazepóxido por parte de Sternbach y Randall¹ se ha ido sucediendo una larga lista de sustancias con el nombre genérico de benzodiazepinas y con propiedades variadas tales como ansiolíticos, anticonvulsionantes, relajantes musculares, hipnóticas, etc.^{1,2}

Uno de los recientes fármacos de la serie es el midazolam (MDZ), sintetizado por R.I. Fryer y A. Walser en 1976³, con unas características especiales como son una alta afinidad por los receptores benzodiazepínicos, un cierto carácter básico que hace posible formular sales solubles en agua, siendo estable en la mayoría de soluciones acuosas y una rápida y corta duración de acción debido a una rápida inactivación metabólica².

Estas características le confieren al MDZ ciertas ventajas terapéuticas respecto a otras benzodiazepinas. Ha sido utilizado en anestesiología para sedación preoperatoria e inducción anestésica^{4,6}. Existen escasas publicaciones sobre su posible uso en medicina crítica, en traslados medicalizados y áreas de urgencia.

Características generales

El MDZ es una benzodiazepina derivada. La 8-cloro-6-(2-fluorofenil)-1-metil-4H-imidazo (1,5-a)^{1,4} benzodiazepina es un compuesto lipófilo, pero que, en contacto con ácidos, forma sales solubles en agua pudiendo ser inyectado por vía intramuscular o intravenosa⁷.

Su fórmula química empírica es $C_{18}H_{13}ClFN_3$, y su fórmula desarrollada es la que se observa en la figura 1^{2,8}.

En España se ha comercializado con el nombre de Dormicum® (registro IDGFPS 57.928). Se presenta en ampollas de 3 cm³ que contienen 15 mg en solución acuosa lista para ser inyectada⁸.

Farmacocinética

Absorción

Se absorbe escasamente por vía digestiva. Tras la administración por vía parenteral su acción terapéutica es rápida (entre 1 y 2 minutos para la vía intravenosa, y entre 5 y 15 para la vía intramuscular)⁹⁻¹².

Correspondencia: Dr. C. Montoy Santacreu.
Mossèn Pelegrí, 3. 25005 Lérida.

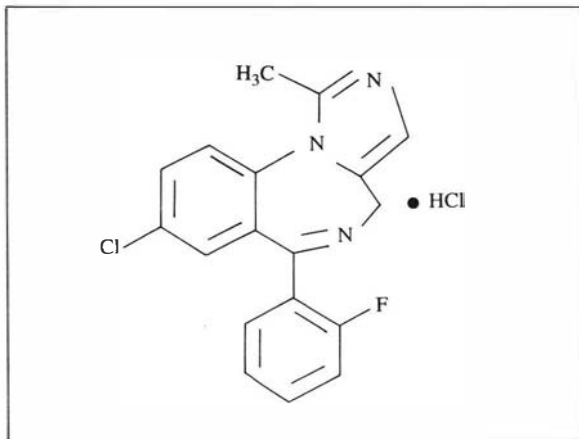


Fig. 1. Fórmula desarrollada del midazolam.

Distribución

Utilizada por vía intravenosa la semivida de distribución ($t_{1/2}$) es de 25-50 minutos. La vida media ($t_{1/2}$) es de 1,3-2,2 horas.

El MDZ se une a las proteínas plasmáticas en un 96 % y el volumen de distribución es de 50 a 60 l¹³.

Su biodisponibilidad es del 90 %.

Desde el punto de vista clínico, es de interés saber que atraviesa la barrera placentaria.

Eliminación

Se metaboliza a nivel hepático, produciéndose metabolitos de escasa actividad que, en forma conjugada, son eliminados por la orina (99 %). Una pequeña fracción de MDZ (0-4 %) puede eliminarse por la orina de forma inalterada. A las 8 horas puede eliminarse hasta el 90 % del fármaco administrado⁶.

En pacientes con insuficiencia renal puede llegar hasta duplicarse la fracción plasmática libre^{13,4}. En ancianos, la vida media está alargada por menor aclaramiento. En obesos, el volumen de distribución y la semivida de eliminación es 3,5 veces mayor⁵.

Vías de administración e interacciones farmacológicas

Aunque el MDZ se puede utilizar por vía intramuscular, la vía de utilización común es la intravenosa, bien directamente en bolo o en perfusión continua, pudiendo ser disuelto en cloruro sódico al 0,9 % o glucosa al 5 % o Ringer lactato^{4,14,15}.

La acción del MDZ puede estar influida por numerosas sustancias farmacológicas de uso habitual. En la tabla 1 se recogen los más frecuentes^{4,5}.

TABLA 1. Interacciones del midazolam

Puede potenciar a	Puede potenciarse por
Analgésicos opiáceos	Cimetidina
Barbitúricos	Disulfiram
Benzodiazepinas	Anticonceptivos orales
Fenitoína	Intoxicación etílica
Todos los depresores del SNC	

TABLA 2. Acciones de midazolam

Efectos sobre el SNC	Efectos sobre el aparato respiratorio	Efectos cardiovascular	Otros efectos
Sedación	VT	TA	Náuseas-vómitos
Amnesia	FR	RVS	Diplopía y visión borrosa
FSC	VM	GC	Cefalea y somnolencia
Consumo O ₂	Apnea	PAP	Flebitis
PIC			

PIC: presión intracraneal; VT: volumen corriente; FR: frecuencia respiratoria; VM: volumen por minuto; TA: tensión arterial; RVS: resistencias vasculares sistémicas; GC: gasto cardíaco; PAP: presión arteria pulmonar; FSC: flujo sanguíneo cerebral.

Acciones

Las acciones más importantes del MDZ las podemos esquematizar como siguen:

En el sistema nervioso central

Produce sedación e hipnosis variable en relación directa con la dosis y la velocidad de infusión usada. Además de lo citado, produce disminución del flujo sanguíneo cerebral en un 34 %, así como también el consumo de O₂ cerebral. No modifica la presión intracraneal (PIC)^{6,16}.

La sedación con MDZ provoca amnesia dependiendo de la dosificación utilizada⁴.

En el sistema respiratorio

El MDZ produce disminución del volumen corriente (VT), aumentando la frecuencia respiratoria sin modificar el volumen minuto respiratorio.

Entre el 15 y el 80 % se produce apnea, estando muy relacionada con la magnitud de la dosis, vía y velocidad de administración¹⁷⁻²⁰.

En el sistema cardiovascular

Suele producir disminución de la tensión arterial (10 % sobre la diastólica y de un 5 % sobre la sistólica). Dismi-

nuye, además, la resistencia vascular periférica en 15-30 %. Secundariamente, aumenta la frecuencia cardíaca en un 18 %. No modifica el gasto cardíaco ni las presiones en la arteria pulmonar²¹⁻²⁴.

Acciones colaterales y efectos secundarios

En algunos casos puede producir tos, espasmo bronquial y contracciones diafrágicas. En los ojos, puede producir diplopía y visión borrosa. También puede provocar náuseas, vómitos (2-19 %) e hipersalivación tras la anestesia^{25,26}.

En raros casos (1-2 %) se puede producir cefaleas, sedación excesiva y somnolencia.

A nivel local, en el punto de inyección, pueden producirse flebitis con dolor y tumefacción que varían entre el 10 y el 78 % de los casos según diversos autores²⁷⁻³⁰.

Indicaciones y uso clínico del midazolam (tabla 3)

Las posibilidades de utilización del MDZ son cada día más numerosas. En algunos campos, como el de la inducción anestésica y sedación preoperatoria, ha sido ampliamente ensayado^{31,32}.

Recientemente, ha sido introducido en medicina intensiva para la sedación continua en pacientes ventilados mecánicamente^{15,32,34}.

Nosotros abogamos por su utilización en otros campos, como son la sedación de pacientes durante traslados medicalizados, en el área de urgencias, etc.

Las ventajas del MDZ respecto a otras benzodiazepinas de uso habitual, en las situaciones citadas son^{15,31-33,35-37}:

- Precoz recuperación de consciencia, apertura ocular y ventilación, al cesar la sedación.
- Debido a su estabilidad en soluciones acuosas, puede ser diluido y administrado en perfusión continua, lográndose una sedación más constante.
- Fácil ajuste de dosis, regulando la perfusión y evitando posibles acumulaciones.

TABLA 3. Indicaciones clínicas del midazolam

Medicina intensiva	Área de urgencias	Traslados medicalizados	Anestesiología
Ventilación mecánica	Ventilación mecánica	Ventilación mecánica	Inducción anestésica
Convulsiones	Convulsiones	Convulsiones	Premedicación
Agitación psicomotriz	Agitación psicomotriz	Agitación psicomotriz	Otras situaciones

- Fácil y rápida valoración neurológica tras el cese de la sedación.
- Fácil antagonización de sus efectos con menos dosis de flumazenil en casos de acumulación o intoxicación.

Dosificación y esquema de administración (tabla 4)

Para el inicio de una sedación en medicina intensiva o para la inducción anestésica se debe usar la vía intravenosa. Con una dosis de 0,1 mg/kg se logra hipnosis en 2,5 minutos. A dosis más altas de 0,2 mg/kg la hipnosis se logra en 1,3 minutos.

Se aconseja que la velocidad de inyección sea de aproximadamente 25 segundos ya que esta velocidad influye en el tiempo de pérdida del reflejo corneal y en la aparición de apnea.

El margen de la dosis útil para la inducción oscila entre 0,1 y 0,4 mg/kg^{14,31-33,38,39}.

Tras la dosis inicial de 0,15 mg/kg, el 75 % de los pacientes suele abrir los ojos a los 15 minutos. Por ello, se sugieren dosis repetidas del 25 % de la inicial cada 15 minutos, o instaurar una perfusión continua que puede oscilar entre 0,05 y 0,15 mg/kg/h para mantener la hipnosis continua.

La perfusión continua posee la ventaja de obtener una sedación constante evitando la recuperación de consciencia, permite ajustar dosis e impide la acumulación del fármaco.

A efectos prácticos, y para la utilización del MDZ en la sedación clínica habitual, la tabla 4 puede facilitar la dosificación en función del peso del paciente, según el protocolo utilizado en nuestro hospital.

TABLA 4. Esquema de dosificación del midazolam, según protocolo UCI (Hospital Arnau de Vilanova)

Peso	Dosis inicial	Perfusión (mg/kg/h)		
		0,10	0,15	0,20
40	4 ml	4 ml/h	6 ml/h	8 ml/h
50	5 ml	5 ml/h	7 ml/h	10 ml/h
60	6 ml	6 ml/h	9 ml/h	12 ml/h
70	7 ml	7 ml/h	10 ml/h	14 ml/h
80	8 ml	8 ml/h	12 ml/h	16 ml/h
90	9 ml	9 ml/h	13 ml/h	18 ml/h
100	10 ml	10 ml/h	15 ml/h	20 ml/h

Dosis inicial bolos (0,1 mg/kg). Diluir 2 ml de MDZ en 8 ml de suero fisiológico. Se inyecta en 25 segundos por vía intravenosa (2.ª columna). Mantenimiento (perfusión intravenosa continua). Iniciar con 0,1 mg/kg/h (3.ª columna). Si no se logra el nivel de sedación deseado, se pasará a las columnas siguientes. Diluir 50 ml de MDZ en 200 ml de suero fisiológico. La perfusión se iniciará a los 15 minutos de haberse administrado la dosis inicial.

Precauciones e intoxicaciones

En pacientes de edad avanzada se recomienda disminuir la dosis en un 25 %, ya que suelen ser pacientes con mayor sensibilidad a los benzodiazepinas y en los cuales suele haber un aclaramiento menor.

También se debe reducir la dosificación en pacientes obesos y en la insuficiencia renal. Por el contrario, las mujeres suelen ser menos sensibles al MDZ, recuperando la consciencia con mayor rapidez que los varones^{40,41}.

Los efectos del MDZ pueden ser antagonizados por el flumazenil (Anexate®). En caso de intoxicación aguda o en situaciones de hiperdosificación, el tratamiento de elección deberá ser dicho fármaco^{31,33,35-37}.

Bibliografía

- Gerecke M. Chemical structure and properties of midazolam compared with other benzodiazepines. *Br J Clin Pharmacol* 1983; 16: 11-16.
- Sternbach LH. The benzodiazepine story. *J Med Chem* 1979; 22: 1-7.
- Walser A, Flynn T, Fryer RI. Quinazolines and 1,4-benzodiazepines. Synthesis of 3-substituted imidazo (1,5-a) (1,4) benzodiazepines. *J Heterocycl Chem* 1978; 15: 577-583.
- Revés JG, Fragen RJ, Vinik, HR, Geemblatt DJ. Midazolam: Pharmacology and uses. *Anesthesiology* 1985; 62: 315-324.
- García-Pedrajas F, Arroyo JL. Midazolam en Anestesiología. *Revista de la Universidad de Navarra* 1989; vol. XXX III (4): 215-219.
- Lausen PM, Stoekel H. Midazolam in Anesthesiology. Basilea. En: Stefens JE, eds. Basilea, 1986; 31-40.
- Walser A, Benjamin LE, Flynn T, Masos C, Schwartz R, Fryer RI. Quinazolines and 1,4-benzodiazepines. Synthesis and reactions of imidazo (1,5a)(1,4) benzodiazepines. *J Org Chem* 1978; 43: 936-944.
- Anónimo. Nuevos medicamentos comercializados en España (Midazolam). En: Centro de Información General del Colegio Oficial de Farmacéuticos. *Panorama actual del Medicamento*, 1989; 13:358-364.
- Gemperle M, Kapp W. Midazolam an anesthesia. *Br J Clin* 1983; 16: 187-190.
- Jensen S, Schovolesen A, Huttel MS. Use of Midazolam as an induction agent: comparison with thiopentone. *Br J Anaesth* 1983; 54: 5-7.
- White PF. Comparative evaluation of intravenous agents for rapid sequence induction thiopental, ketamine, and midazolam. *Anesthesiology* 1983; 57: 279-284.
- Kanto JH. Midazolam: The first water soluble benzodiazepine. *Pharmacology, Pharmacokinetics and efficacy in insomnia an Anesthesia. Pharmacotherapy* 5: 1985; 3: 138-155.
- Harmatz JS, Limjuco RA, Slader RI. Effect of age, gender, and obesity on midazolam kinetics. *Anesthesiology* 1984; 61: 27-35.
- Barvais L, Dejonckheere M, Dernovoi B, Stenier P, Bastenier J. Continuous infusion of midazolam or bolus of diazepam for postoperative sedation in cardiac surgical patients. *Acta Anaesth Belgica* 1988; 39: 239-245.
- Michalk S, Moncorge C, Fichelle A, Huot O, Servin F, Farinotti R, Desmots JM. Midazolam infusion for nasal sedation in intensive care: absence of accumulation. *Intensive Care Med* 1988; 15: 37-41.
- Cottrell JE, Griffin JP, Lim K, Millorat T, Stein S, Shwiry B. Intracranial pressure and heart rate following midazolam or thiopental in humans with intracranial masses. *Anesthesiology* 1982; 57: 323.
- Bergreen L, Erikson I, Mollenholt P, Sunzell M. Changes in respiratory pattern after repeated doses of diazepam and midazolam in healthy subjects. *Acta Anaesthesiol Scand* 1987; 31: 667-672.
- Forster A, Gardaz JP, Suter PM, Gemperle M. Respiratory depression by midazolam and diazepam. *Anesthesiology* 1980; 53:494-497.
- Southorn P, Rehder K, Didier EP. Midazolam sedation and respiratory mechanics in man. *Anesthesiology* 1981; 55: 367 (abstract).
- Al-Khudhairi D, Askitopoulout H, Whitwan JG. Tolerance to the central respiratory effects of midazolam in the dog. *Br J Anaesth* 1982; 52: 953-958.
- Syed MA, Raza MD, Elemer K, Zsigmond MD, Baravas E. Midazolam causes no adverse hemodynamic effects in cardiac patients. *Clin Therapeutics* 1987; 10 (1):
- Samuelson PN, Revés JG, Roudoukos NT et al. Hemodynamic responses to anesthetic induction, with midazolam or diazepam in patients with ischemic heart disease. *Anest Analg* 1981; 60: 802-809.
- Schulte-Sasse U, Hess W. Hemodynamics responses to induction of anesthesia using midazolam in cardiac patients. *Br J Anaesth* 1982; 54: 1.053-1.058.
- Reitan JA, Soliman IE. Comparison of midazolam and diazepam for induction of anesthesia in high risk patients. *Anesthesiology* 1983; 59: 378.
- Forster A, Gardez JP, Suter PM, Gemperle M. Midazolam as an induction agent for anesthesia: a study in volunteers. *Br J Anaesth* 1980; 52: 907-911.
- Dundee JW, Samuel IO, Toner W, Howard PJ. Midazolam: a water soluble benzodiazepine. Study in volunteers. *Anaesth* 1980; 35: 454-458.
- Korttila K, Aronaa U. Venous complications after intravenous injection of diazepam, flunitrazepam, thiopentone and etomidate. *Acta Anaesth Scand* 1980; 24: 227-230.
- Sung YF, Weinstein MS, Hamons WD, Berry AJ, Glani GA. Comparison of midazolam and thiopental for anesthesia induction. *Anesthesiology* 1982; 57: 1.346.
- Pakkanen A, Kanto J. Midazolam compared with thiopentone as an induction agent. *Acta Anaesth Scand* 1982; 26: 143-146.
- Gamble JAS, Dundee JW, Kavar P. Midazolam and alternative thiopentone. *Br J Anaesth* 1980; 52: 951-952.
- Tamayo E, Muñoz R, Álvarez JF. Midazolam: aspectos farmacológicos y clínicos. *Rev Esp Anestesiol Reanim* 1990; 37:81-94.
- Kanto J, Sjoval S, Vuori A. Effects of different kinds of premedi-

- cation on the induction properties of midazolam. *Br J Anaesth* 1982; 54: 507-511.
33. Geller E, Halpern P, Barzelal E, Sorkine P, Lewis MC, Silbiger A, Nevo Y. Midazolam infusion and the benzodiazepine antagonist flumazenil for sedation of intensive care patients. *Resuscitation* 1988; 16 (supl.): 31-39.
 34. Verwaest Ch, Demeyere R, Ferdinande P, Schetz M, Van Damme K, Lauwers P. The use of midazolam and diazepam for sedation following aorto-coronary by-pass surgery. *Acta Anesth (Belgica)* 1987; 38; 3 (supl. 1): 9-16.
 35. Winckler C, De Carlos J. Utilisation du flumazenil en Anesthesiologie. Libro de Actas del I Congreso Hispano Francés de Anestesiología Reanimación. Pamplona 1988; 300-302.
 36. Sage DJ, Close A, Boas RA. Reversal of midazolam sedation with anexate. *Br J Anaesth* 1987; 59: 459-465.
 37. Rouillet M, Forster A, Gemperle M. Evaluation de l'efficacité et de la tolerance d'un antagoniste des benzodiazépines (RO-151788). *Ann Fr Anesth Réanim* 1987; 6: 1-6.
 38. Reves JG et al. The effective dose of midazolam. *Anesthesiology* 1981; 55: 82.
 39. Surnquist FH, Mathers WD, Brock-Utne J, Carr B, Canup C, Brown CR. A bioassay of water soluble benzodiazepine against sodium thiopental. *Anesthesiology* 1980; 52: 149-153.
 40. Greenblatt DJ, Abernethy DR, Lकिनstar A, Harmatz JS, Limjuco RA, Shader RI. Effect on age, gender and obesity on midazolam kinetics. *Anesthesiology* 1984; 61: 27-35.
 41. Driessen JJ, Dirksen MSC, Rutten JMJ, Santman F, Van Egmond J, Vree TB. Continuous infusion of midazolam during anesthesia and postoperative sedation after maxillofacial surgery. *Acta Anaesth Scand* 1989; 33: 116-121.