

BENZODIACEPINAS. REVISION DE SUS PROPIEDADES FARMACOLOGICAS Y USO TERAPEUTICO

HOSPITAL PEDIATRICO DOCENTE "WILLIAM SOLER".
CARDIOCENTRO

Dr. Lincoln de la Parte Pérez y Dr. José Ramón
López Cuevas***

Se informa que las benzodiacepinas son medicamentos con propiedades tranquilizantes, anticonvulsivantes, producen amnesia anterógrada y son relajantes musculares, lo que hace que se conviertan en drogas utilizadas frecuentemente por los anestesiólogos. Se realizó una revisión bibliográfica describiendo las características farmacológicas más importantes, y se enfatizó también en sus acciones sobre el organismo, la farmacocinética y su empleo clínico.

INTRODUCCION

En nuestro medio disponemos de 3 magníficas benzodiacepinas de uso parenteral, éstas son el diacepam, el flunitrazepam y el midazolam para ser empleados en la medicación preanestésica y en la inducción anestésica.

Las benzodiacepinas son medicamentos con excelentes propiedades tranquilizantes, son anticonvulsionantes, producen amnesia anterógrada y son relajantes musculares, lo que hace que se conviertan en fármacos utilizados a diario por los anestesiólogos.^{1,2}

Estos agentes no tienen efectos importantes en las funciones cardiovasculares ni respiratorias. La vigilancia que habitualmente se ejerce sobre los parámetros del aparato cardiovascular y del trazo electrocardiográfico, ha demostrado que las benzodiacepinas se toleran bien aun por pacientes que representan un gran riesgo operatorio y anestésico, especialmente en operaciones cardiovasculares.³⁻⁶

* Especialista de II Grado en Anestesiología y Reanimación del Cardio-centro. Asistente de la Facultad "Enrique Cabrera".

** Residente de 2do. año en Anestesiología y Reanimación del Hospital Docente Provincial de Matanzas.

Los efectos colaterales de este agente son mínimos, y se circunscriben a cambios mínimos de la presión arterial, frecuencia cardíaca y frecuencia respiratoria, después de la administración parenteral.

La administración endovenosa rápida de dosis de inducción, generalmente producen una apnea de corta duración sin alteraciones hemodinámicas significativas. En ocasiones se presenta tromboflebitis y dolor local en el sitio de la inyección, especialmente después de la inyección de diazepam no diluido.^{1,3}

En los últimos años un gran número de especialistas emplean las benzodiazepinas cada vez con mayor frecuencia, en pacientes de gran riesgo quirúrgico para la inducción anestésica, sobre todo en cirugía de corazón con buenos resultados.

QUIMICA

Los primeros estudios farmacológicos y clínicos con el diazepam, conocido inicialmente como RO 5-2.807, fueron aportados por Randall et al. en 1961, y desde entonces es uno de los fármacos prescritos con más frecuencia en la práctica general y hospitalaria.

Químicamente es el 7-cloro-1,3 dihidro-1-metil-5-fenil-2h-1,4- benzodiazepin-2 Ona y su fórmula estructural en relación con otras fórmulas de benzodiazepinas empleadas en nuestro medio se expone en la figura.

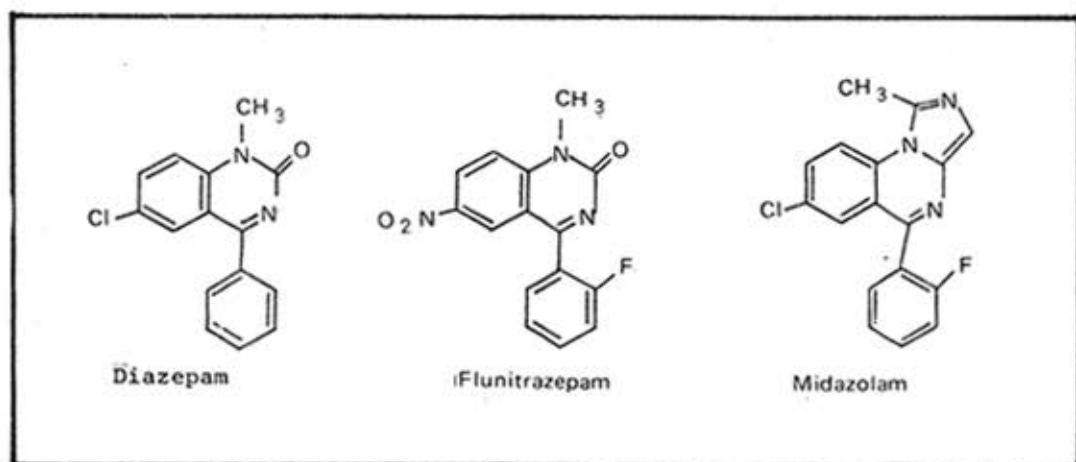


Figura. Fórmula estructural del diazepam en relación con otras fórmulas de benzodiazepinas.

Es una base cristalina, incolora, insoluble en agua, con un peso molecular de 284,74. Se administra en forma oral (tabletas de 5 mg) y en ampollitas de 2 mL que contienen 10 mg, en un vehículo compuesto por propilenglicol, alcohol etílico, y benzoato sódico. Esta combinación produce una solución con un pH entre 6,4 y 6,9.^{1,2}

El principio farmacológico activo del flunitrazepam es la 5-(0-fluorofenil) -1,3-dihidro-1-metil-7 nitro-a-h-1.4 benzodiazepina-2-Ona (ver figura).

Se presenta en ampollitas con 2 mg de sustancia activa en 1 mL de solvente, más una ampollita adicional de 1 mL de agua para inyección para hacer la solución.

El midazolan es una imidazobenzodiazepina de corta duración y soluble en agua. Su fórmula química es 8-cloro-6-(2-fluorophenyl)-1-methyl-4H-imidazol (1.5-a)(1.4) benzodiazepina (ver figura).

El peso molecular es de 325,77 y su PK es de 6. La solución acuosa tiene un pH de 3,3. Se presenta en ampollitas que contienen 5 ó 15 mg en 1 y 3 mL respectivamente de solución acuosa. Dicha ampollita puede mezclarse con solución salina al 0,9 % y dextrosa al 5 %. Estas soluciones permanecen estables física y químicamente durante 24 horas a 40 °C y a temperatura ambiente.^{3,8} Aunque la solubilidad en agua proporciona ventajas evidentes, su farmacología básica es similar a las demás benzodiazepinas.

ACCIONES EN EL ORGANISMO

a) Efecto sedante e hipnótico: 1-3,5,7-9

- El diazepam tiene una actividad depresora cerebral que lo hace adecuado para usarlo como hipnótico y tranquilizante menor. En pequeñas cantidades disminuye la concentración y la capacidad para realizar trabajos de habilidad y a dosis mayores produce sueño o anestesia, aunque se observa una gran variedad de respuestas individuales al medicamento.
- El área central más relacionada con los efectos del diazepam es el sistema límbico. El diazepam en dosis de 0,1 a 0,2 mg por kg, disminuye la ansiedad preoperatoria significativamente y produce un sueño superficial sin fase de excitación previa. Posee efectos anticonvulsivos imperantes.
- El flunitrazepam administrado por vía endovenosa produce en el término de 2 a 3 minutos un sueño agradable, para alcanzar su efecto máximo a los 5 minutos aproximadamente. Su acción dura de 1 a 2 horas con un efecto residual de 4 a 8 horas.

El efecto anticonvulsivo es 5 veces mayor que el diazepam.

- El efecto del midazolam es similar al flunitrazepam, después de su administración endovenosa en un periodo de 2 a 3 minutos se observa reducción gradual del nivel de conciencia, con una excelente sedación del paciente. Su efecto dura entre 1,5 y 3,5 horas en los individuos sanos.
- Con el diazepam, al igual que con el flunitrazepam y el midazolam, hay diferencias individuales entre el tiempo transcurrido después de la inyección intravenosa y la pérdida de la conciencia. Los pacientes mayores de 50 años generalmente pierden la conciencia más rápidamente que los individuos más sanos. Esto puede estar relacionado con el nivel de seroalbúmina de los pacientes; a mayor nivel de seroalbúmina es mayor el

tiempo de inducción. Cuando el paciente recibe tratamiento mantenido con aspirina o probenecid, los cuales se fijan en la porción II de la seroalbúmina humana, igual que las benzodiazepinas, se observa una disminución del tiempo de inducción con estos agentes (Dundee et al., 1984). Al realizar la inyección intravenosa de 0,07 a 0,15 mg por kg de midazolam en individuos sanos, el tiempo de reacción regresa a valores normales antes de las 3 horas y no se detectan alteraciones en las funciones psicomotoras del paciente, lo cual es de gran utilidad cuando se desea que los pacientes estén bien despiertos después de un período breve de tiempo.

1-3,7,10

b) Acción amnésica:

- En dosis tranquilizantes adecuadas las 3 benzodiazepinas causan una incidencia elevada de amnesia anterógrada (pero no retrógrada). Con la inyección intravenosa la pérdida de la memoria puede producirse independientemente del enturbiamiento de la conciencia (Dundee, 1983). Cuando se administra por vía oral en pequeñas dosis tranquilizantes (5 mg de diacepam en un adulto) no produce amnesia en ausencia de somnolencia. Sin embargo, el midazolam cuando se administró por vía oral produjo amnesia anterógrada, comprobado en algunos estudios más extensos para determinar el grado exacto de la misma (Dundee, 1984).
- La mayoría de los autores enfatizan en el hecho de que el flunitrazepam produce un grado importante de amnesia, y los pacientes en la mayor parte de los casos, no recuerdan haber sido objetos de maniobras desagradables o dolorosas (De Castro, 1974; Van Stenberge, 1974).
- En virtud de sus propiedades amnésicas y sedantes el diacepam se ha empleado extensamente en endoscopias, en cardioversión, odontología, obstetricia, y cuidados posoperatorios. En realidad si no fuera por la amnesia el diacepam no sería recomendable para la cardioversión, pues el sueño superficial que produce es suficiente para amortiguar el impacto de la descarga eléctrica (Dundee, 1979).
- En la última década se estableció claramente (Dundee y Wilson, 1980; Fragen, 1983; Dundee y Pandit, 1972), que el midazolam ocasiona una amnesia anterógrada importante, la cual alcanza su acmé a los 2 a 5 minutos después de la inyección y se prolonga durante aproximadamente 60 minutos. En nuestro servicio hemos comprobado que los niños no recuerdan ninguna maniobra realizada después de la premedicación con flunitrazepam o midazolam y que en su mayoría sólo recuerdan como último acontecimiento la inyección intramuscular del agente.

1,3-7,10-12

SISTEMA CARDIOVASCULAR

- Las dosis clínicas de las 3 benzodiazepinas poseen un efecto insignificativo sobre el sistema cardiovascular. Los trabajos experimentales realizados en los laboratorios de los fabricantes no revelan efectos importantes sobre la contractilidad ventricular, frecuencia cardíaca, presión de la aurícula derecha, presión aórtica y electrocardiograma.

La resistencia vascular sistémica disminuye inicialmente, pero vuelve a la normalidad en 30 minutos después de la administración de diazepam, por lo que se puede llegar a la conclusión de que la hipotensión discreta que acompaña a su administración se debe probablemente, a la relajación refleja de los vasos periféricos (Dundee, 1979). Esta hipotensión ligera y corta duración fue observada por Randall, 1961, después de la inyección en los perros en dosis altas de hasta 8 mg por kg. Es necesario destacar que aún después de grandes dosis del orden de los 15 mg por kg sólo este autor detectó una disminución media en la tensión que oscilaba en 24 mm de Hg.

- Schwander et al. (1974) demostraron una gran estabilidad de los parámetros cardiovasculares (frecuencia cardíaca, tensión arterial, electrocardiograma) y sugieren que el flunitrazepam causa una inducción que da mayor protección al sistema cardiovascular que la neuroleptoanalgesia tipo II. Este autor demostró que durante las 2 primeras horas de anestesia pueden reducirse considerablemente las dosis de opiáceos, gracias al efecto potencializador del Rohypnol.
- Martí et al. observaron que después de la inyección del flunitrazepam disminuyen las arritmias ventriculares y además se normaliza el ritmo en la fibrilación auricular.
- De Castro, 1972, llegó a la conclusión de que el flunitrazepam no causa reducción significativa del aparato cardiovascular, alteraciones del ritmo cardíaco y trastornos del sistema A-V de conducción. En sus investigaciones este prestigioso autor lo combinaba o iba seguido de un relajante no despolarizante y un analgésico potente (Fentanyl, o Ketamina) en una técnica denominada desde entonces Ataranalgesia.
- El midazolam provoca cambios hemodinámicos insignificantes, al igual que los demás fármacos de su grupo (Jones et al. 1979).
- La frecuencia cardíaca aumenta discretamente un minuto después de la administración del midazolam y se mantiene durante 5 minutos. Se observa además, una disminución ligera de la tensión arterial a los 3 minutos de la inyección (Foster, 1980).
- El midazolam provoca una disminución en la resistencia vascular sistémica, en pacientes con enfermedad de la arteria coronaria y en aquellos que está frecuentemente aumentada, como es el caso de los hipertensos y en los pacientes despiertos y ansiosos antes de la operación (Dundee, 1984).
- El aumento de la capacitancia venosa y la disminución de la resistencia periférica, resulta altamente beneficioso en la reducción de la precarga y poscarga en los pacientes con disminución de su reserva cardíaca. Los efectos hemodinámicos anteriormente mencionados, no se acentúan por la administración en bolos del agente.

APARATO RESPIRATORIO 1.3.7.10

- En dosis terapéuticas estos agentes no producen alteraciones significativas del aparato respiratorio.

Sadove, et al. (1965), al estudiar los efectos del diacepam en la respuesta respiratoria al dióxido de carbono, demostraron que una dosis promedio de 10 mg en un adulto, no altera de forma significativa la respuesta respiratoria al dióxido de carbono.

Cuando se utiliza asociado a meperidina, a pesar de lo anterior, Dundee (1970) comprobó que la combinación de diacepam y un hipnoanalgésico produce un grado mayor de depresión respiratoria del esperado con cada uno individualmente.

- Bernis (1974) investigó el efecto del flunitrazepam en la frecuencia respiratoria, volumen corriente y la respuesta de estimulación con CO_2 y demostró que después de la inyección de 2 mg de flunitrazepam aumentó ligeramente la frecuencia respiratoria, para retornar a su valor inicial enseguida y a veces a valores por debajo del mismo; sin embargo, no hubo modificación del volumen respiratorio y del cociente de excitabilidad, ni tampoco de los valores correspondientes a los gases sanguíneos.
- Van Steenberg (1974) al emplear un mg de flunitrazepam para la inducción de la anestesia en 400 pacientes, no observó alteraciones respiratorias.
- El midazolam administrado en dosis de 0.1 mg por kg, produce una ligera disminución del volumen corriente que se compensa por un aumento de la frecuencia respiratoria, de modo que el volumen minuto no se modifica (Dundee, 1984).

EFFECTOS LOCALES^{1-3,7,8}

- Cuando se inyecta diacepam en una vena periférica de pequeño calibre como las del dorso de la mano, los pacientes sienten una "quemazón" y aparece posteriormente flebitis en algunos de ellos, lo cual es un problema relativamente frecuente con casi todas las benzodiazepinas (diacepam, flunitrazepam, lorazepam), pero no con el midazolam. Los estudios histicos en animales indican que el midazolam intravenoso no produce daño intravascular aun en altas dosis.

TOXICIDAD^{1,3,7,8}

- Experimentos realizados en animales muestran que la tolerancia fue satisfactoria, no se consiguió producir ninguna prueba hematológica hepática o renal anormal, ni cambios histopatológicos macroscópicos, aun cuando se utilizaron dosis elevadas de diacepam por un periodo de 22 meses (Dundee, 1979).
- En las pruebas de toxicidad subaguda y crónica, el flunitrazepam no provocó modificaciones biológicas o histicas.
- El midazolam es muy bien tolerado y posee un amplio margen de seguridad; no se ha demostrado efecto teratogénico o tóxico sobre los embriones en los extensos estudios sobre reproducción realizados en los laboratorios.

FARMACOCINETICA Y METABOLISMO^{1-3,5,8}

- Las propiedades farmacocinéticas de las benzodiacepinas han sido estudiadas extensamente en animales de laboratorio, en voluntarios humanos y en pacientes que han recibido estos medicamentos para sedación intravenosa o inducción de la anestesia. La concentración plasmática se ha determinado por cromatografía, radioinmunoensayo y detección de marcadores biológicos.
- Se ha comprobado que después de la ingestión oral de diacepam, el hombre excreta un promedio de 75 % de la dosis por la orina y el 10 % en las heces fecales (Dundee, 1979). El nivel plasmático máximo se produce de los 60 a 90 minutos después de la ingestión oral del medicamento y de 2 a 5 minutos después de la inyección intravenosa.
- Los niveles sanguíneos del diacepam después de la inyección intramuscular, son inferiores a los obtenidos con la ingestión oral, lo que se debe posiblemente a la lenta absorción del fármaco en la nalga. En nuestro servicio hemos obtenido magníficos resultados administrándolos por vía oral desde la noche anterior (4 p.m.-8 p.m.) y reforzando la premedicación mediata con una dosis 2 horas antes del traslado a la sala de preoperatorio. La vía intramuscular es muy dolorosa y genera mucha ansiedad a los niños.
- El nivel plasmático del diacepam desciende rápidamente en los primeros 20 minutos después de la inyección intravenosa; el organismo se almacena en el tejido adiposo y se transforma en desmetildiazepam y otros metabolitos, el cual es farmacológicamente activo y se excreta hasta después de más de 40 horas por la orina.
- El flunitrazepam se absorbe completamente después de la ingestión oral del medicamento; los niveles sanguíneos máximos se encontrarán entre 1-4 horas con una vida media de 20 horas aproximadamente. La eliminación se efectúa principalmente por vía renal.
- Después de una dosis oral única de midazolam las concentraciones plasmáticas máximas se encontrarán entre 20-30 minutos.
- La vida media plasmática del midazolam y sus metabolitos es de 1,5 a 3,5 horas en individuos sanos. El metabolito principal es alfa-hidroximidazolam, el cual es rápidamente conjugado con ácido glucorónico y eliminado por vía renal.
- Después de la inyección intramuscular se obtienen niveles sanguíneos máximos a los 15 a 30 minutos, e inmediatamente después de la administración intravenosa; es por todo lo anterior, que este agente es extraordinariamente adecuado para la premedicación, inducción y mantenimiento de la anestesia, especialmente en operaciones de corta duración.

- Las propiedades principales de las benzodiacepinas son las de tranquilizantes, anticonvulsionantes, producir amnesia y relajación muscular, de ahí que su empleo clínico esté basado en ellas.

a) Premedicación:

- Los efectos ansiolíticos y amnésicos constituyen la base del uso de las benzodiacepinas en la medicación preanestésica.
El diacepam administrado en dosis de 0,2 mg por kg de peso corporal cada 6 a 8 horas desde el día anterior a la operación, es muy efectivo para disminuir la ansiedad del paciente aprensivo; no recomendamos la administración intramuscular de este agente. La premedicación inmediata debe realizarse por vía intravenosa, diluyendo bien el agente y empleando una vena de grueso calibre para disminuir la incidencia de flebitis.
- El flunitrazepam ha demostrado ser altamente satisfactorio en la premedicación inmediata, administrándolo por vía intramuscular o endovenosa lenta de 30 a 60 minutos antes de la inducción. La dosis es de 0,015 a 0,030 mg por kg de peso corporal.
- El midazolam, el cual es muy bien absorbido después de la inyección intramuscular en una dosis de 0,07 a 0,08 mg por kg, produce una excelente sedación y amnesia anterógrada con mínimo o ningún dolor en el sitio de la inyección (Dundee, 1984). La dosis pediátrica oscila entre 0,15 y 0,2 mg por kg de peso corporal, por lo que deberá administrarse entre 20 y 30 minutos antes del inicio de la anestesia.
- En nuestro servicio empleamos las benzodiacepinas intramuscular asociadas a la atropina (0,01 mg por kg de peso corporal) y en ocasiones en dosis "subdisociativas" de Ketalar (menos de 5 mg por kg intramuscular) en presencia de los familiares y la psicóloga del equipo y luego repetimos otra dosis menor endovenosa si fuera necesario. Esto tiene la gran ventaja de producir sedación y amnesia tempranas, sin provocar una separación brusca de sus seres queridos.

b) Inducción de la anestesia:

- La inducción anestésica con el diacepam endovenosa ocurre lentamente, necesitando entre 2 a 3 minutos y dosis que oscilan entre 0,2-0,6 mg por kg, aunque en algunos pacientes se necesitan dosis elevadas de 1,5 mg por kg (Dundee, 1979). Todos los autores están de acuerdo que con estas dosis de inducción promedio (0,2-0,3 mg por kg) apenas se afecta la tensión arterial y los descensos del volumen minuto respiratorio son transitorios, por lo que es un excelente agente, especialmente en pacientes cardíacos, ancianos y traumatizados, donde resultan nocivos los efectos depresores de otros agentes de inducción.
- El flunitrazepam endovenoso produce en el término de 1 a 3 minutos una inducción suave de la anestesia, para alcanzar el máximo de su efecto a los 5 minutos más o menos, y puede asociarse a los analgésicos del tipo morfínicos y a un relajante muscular competitivo para obtener una excelente anestesia denominada Ataranalgesia.

- Las dosis de inducción en los niños son relativamente mayores que en los adultos en relación con el peso corporal, por lo que se recomiendan de 0,015 a 0,030 mg por kg de peso corporal, aunque algunos anestesiólogos emplean dosis de 70 a 100 microgramos por kg en los niños, 15 a 30 en los adultos y de 10 a 20 en los ancianos.
- En las dosis antes mencionadas este no influye de manera significativa en las funciones cardiorrespiratorias y está especialmente indicado su uso en la anestesia cardiovascular y en los pacientes en mal estado general.
- El midazolam ha demostrado ser un agente de inducción seguro y efectivo en los pacientes de alto riesgo y a causa de su corta duración es particularmente útil en operaciones de corta duración y procedimientos diagnósticos.

La dosis de inducción oscila entre 0,1 y 0,2 mg por kg de peso corporal y la pérdida de la conciencia se produce entre 2 a 3 minutos después de la inyección. Las dosis suplementarias recomendadas son de 0,07-0,1 mg por kg.

Las ventajas del midazolam, cumpliendo como agente de inducción son las siguientes.

- . No es irritante (excelente tolerancia local).
 - . Corta duración.
 - . Inducción agradable.
 - . Amnesia anterógrada.
 - . Estabilidad cardiorrespiratoria.
 - . Recuperación rápida de la anestesia.
- c) Las propiedades amnésicas hipnóticas y los efectos tranquilizantes de las benzodiazepinas permiten realizar técnicas de anestesia regional en pacientes que de otra forma no tolerarían este procedimiento.

Se han empleado satisfactoriamente además en:

- Endoscopias.
- Cardioversión.
- Odontología.
- Obstetricia.
- Sedación posoperatoria.
- Cateterización cardíaca.
- Tratamiento de la eclampsia.
- Control de las convulsiones.

SUMMARY

It is reported that the benzodiazepines are drugs with tranquilizer, anti-convulsant properties, produce anterograde amnesia and are muscle relaxants, therefore, they are frequently used by anesthesiologists. A bibliographic review describing their most important pharmacologic characteristics was carried out, and emphasis was also made on their actions over the organism, pharmacokinetics and their clinical use.

RESUME

On rapporte que les benzodiazépines sont des médicaments ayant des propriétés tranquillisantes, anticonvulsivantes, produisant une amnésie antérograde et agissant comme relaxants musculaires; pour cette raison, ces médicaments sont fréquemment utilisés par les anesthésiologistes. On a fait une revue bibliographique; on décrit les caractéristiques pharmacologiques les plus importantes, en mettant l'accent sur les actions sur l'organisme, sur la pharmacocinétique et sur son emploi clinique.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. DUNDEE, J. W.: Anestesia intravenosa. Ed. Salvat, 1979.
2. GOODMAN, G. A.: The Pharmacological Basis of Therapeutics. 6ta. edición. Ed. Mac. Millan. U.S.A., 1980.
3. DUNDEE, J. W.: Midazolam. A review of its pharmacological properties and therapeutic use. *Drugs* 28: 519-543, 1984.
4. REAM, A. K.; R. P. FOGDALL: Acute Cardiovascular Management, Anesthesia and Intensive Care. Philadelphia Ed. I. B. Lippincott, 1982.
5. DUNDEE, J. W.: The benzodiazepines: a review of their actions and uses relative to anesthetic practice. *Br J Anesthesia* 42: 217-234, 1970.
6. CLARKE, R. S. J.: Diaepam and flunitrazepam as induction agents for cardiac surgical operations. *Acta Anaesthesiol Scand* 21: 282-292, 1977.
7. ROHYPNOL: Información comercial. Productos Roche. México, 1986.
8. DORMICUM. Información comercial. F. Hoffmann-La Roche, 1988.
9. WYLIE, W. D.; H. C. CHURCHILL-DAVIDSON: Anestesiología. Edición Revolucionaria, T. 2, 1983.
10. GRAY, C. T.; J. F. NUNN: Anestesia general. Edición Revolucionaria. La Habana, 1983.
11. JONES, D. J.: Cardiovascular response to diaepam and midazolam maleate in dogs. *Anesthesiology* 51: 430, 1979.
12. FORSTER, A.: Midazolam as an induction agent for anaesthesia: a study in volunteers. *Br J Anaesthesia* 52: 907-911, 1980.
13. COLLINS, V. J.: Anestesiología. T. 1. La Habana, Ed. Científico Técnica.

Recibido: 27 de junio de 1988. Aprobado: 16 de agosto de 1988.

Dr. Lincoln de la Parte Pérez. Calle 27 No. 113 entre M y N, La Habana 10400, Cuba.