

Midazolam en anestesiología

F. García-Pedrajas / J. L. Arroyo

RESUMEN

Midazolam (MDZ) (8-cloro-6-[2-fluorofenil] 1-metil-4H-imidazol-[1,5a] [1,4] benzodiazepina) es una benzodiazepina (BZD) sintetizada en 1976. Perteneció a las BZD "anilladas" y, a diferencia de las llamadas "clásicas", posee un heterociclo fusionado en posición 1,2 del núcleo diazepínico. Este ciclo imidazol modifica las propiedades inherentes a las BZDs "clásicas" en tres aspectos: solubilidad, metabolización y estabilidad en solución acuosa. El MDZ, que comparte los potentes efectos de las demás BZDs sobre el SNC, las supera por su excelente tolerancia local (hidrosolubilidad), rápido comienzo de acción, alto aclaramiento plasmático, corta vida media (1,7-2,4 h) y ausencia casi total de metabolitos activos. Posee una elevada biodisponibilidad por vía IV (92 %) e IM (82-91 %); aunque por VO es de sólo el 50-52 %, sus efectos son similares a los obtenidos administrado IV o IM, si bien VO el efecto máximo tarda más en obtenerse (30-60 minutos). En la perianestesia puede ser administrado para la premedicación (VO, IM o IV), inducción y mantenimiento de la anestesia y en la sedación de pacientes para ser sometidos a técnicas de anestesia locorregional o procedimientos diagnósticos y terapéuticos. Posee un alto margen de seguridad y moderados efectos respiratorios y cardiovasculares, sin que se hayan descrito efectos teratogénicos o embriotóxicos.

Introducción

Desde que en 1957 se sintetizó el clordiazepóxido¹, las benzodiazepinas (BZDs) fueron rápidamente aceptadas en la práctica clínica por sus conocidos efectos (ansiolisis, amnesia, hipnosedación y miorelajación). Posteriormente comenzaron a ser utilizados como premedicación remota, siendo hacia 1970 cuando sustituyen a las butirofenonas en esta aplicación clínica². Con la síntesis de compuestos de mayor potencia hipnótica, como diazepam y flunitrazepam², las BZDs comenzaron a ser utilizadas para la inducción anestésica. Por sus moderados efectos cardiovasculares y la ausencia de histaminoliberación, se las consideró como fármacos de elección para la inducción anestésica del paciente de alto riesgo, sin olvidar su utilización para la sedación de pacientes sometidos a ventilación mecánica. No obstante sus excelentes propiedades, las BZDs clásicas presentan aspectos negativos, entre los que destacamos la elevada intolerancia local (baja hidrosolubilidad) y los prolongados efectos farmacológicos (larga vida media, propia o de sus metabolitos activos)³.

La síntesis del midazolam (MDZ) supone un gran avance: comparte las excelentes propiedades de las demás BZDs, pero está desprovisto de sus inconvenientes, pues tiene una corta vida media, es hidrosoluble y sus metabolitos casi no tienen efecto farmacológico^{4,5,6}.

Mecanismo de acción de las benzodiazepinas

Un primer paso en la comprensión del mecanismo de acción de las BZDs

fue realizado en 1974 por COSTA y HAEFFELY⁷, que describieron como las BZDs reforzaban los efectos inhibidores del ácido γ -aminobutírico (GABA) de modo pre y postsináptico en ciertas neuronas del Sistema Nervioso Central (SNC)⁸.

Características de los Receptores Benzodiazepínicos

El descubrimiento de receptores específicos para las BZDs (R-BZD) en el SNC en 1977^{9,10} mejoró el conocimiento de su mecanismo de acción. La unión de las BZDs a sus receptores se caracteriza por ser de gran afinidad, saturable, estereoespecífica y reversible. Para valorar la afinidad de las BZDs a los R-BZD se estudió su capacidad para desplazar al diazepam tritiado de los mismos (CI-50). Esta capacidad fue definida como "la concentración capaz de inhibir y desplazar el 50 % del diazepam tritiado unido a los R-BZD". La CI-50 es, por tanto, un reflejo inverso de la afinidad: a mayor afinidad de una BZD por sus receptores, menor CI-50, y viceversa¹¹. En la fig. 1 encontramos la comparación de la afinidad de algunas BZDs por sus receptores en el SNC en la que está incluido a título comparativo el flumazenil, pues aunque su efecto es antagonista de las BZDs, sólo el clonazepam le supera en afinidad por los R-BZD.

Localización de los BZD-R¹²

Se han descrito dos tipos de R-BZD: los llamados centrales o neuronales y los periféricos o no neuronales. Los primeros se visualizan por autorradiografía cerebral a nivel de

Dpto. de Anestesiología y Reanimación. Clínica Universitaria. Facultad de Medicina. Pamplona.

y suele ser paralela, aunque no siempre, al grado de somnolencia³⁸. La duración de la amnesia suele ser de 20 a 30 minutos para una dosis IV de 5 mg y de unos 60 minutos para 10 mg, prolongándose el efecto amnésico en caso de ser administrado por vía IM²⁰. La amnesia anterógrada residual puede ser problemática en pacientes ambulatorios al interferir en la memorización de órdenes, instrucciones y consignas de seguridad. Administrado por vía intratecal y epidural el MDZ posee efectos antinociceptivos³⁹, posiblemente por mediación del GABA. Se piensa que éste podría ser el mecanismo por el cual el MDZ disminuye la CAM de los halogenados⁴⁰⁻⁴².

Flujo sanguíneo cerebral-protección ante la hipoxia

El MDZ reduce de forma dosis dependiente el consumo de oxígeno y el flujo sanguíneo cerebral (FSC), manteniéndose sin excesivas modificaciones el cociente FSC/consumo de oxígeno y la presión de perfusión cerebral^{20, 43, 44} (0,15 mg kg⁻¹ de MDZ disminuyen en un 34 % el FSC)⁴⁴. La reducción del flujo sanguíneo y del consumo de oxígeno cerebrales sugieren que el MDZ tiene un efecto protector de la hipoxia cerebral. Administrado para la inducción anestésica de pacientes con lesiones expansivas intracraneales no induce variaciones significativas en la presión intracraneal. No obstante, el MDZ por sí solo no protege ante el aumento de la presión intracraneal producido por la ketamina o la intubación^{20, 45}. Todos estos datos sugieren que el MDZ puede ser una alternativa aceptable para la inducción y el mantenimiento de la anestesia de pacientes con patología intracraneal, teniendo en cuenta que la protección cerebral a la hipoxia que ofrece esta nueva BZD es mayor que la del diazepam pero menor que la del tiopental⁴³.

Efectos respiratorios

El MDZ, como en mayor o menor grado ocurre con las demás BZDs, induce depresión respiratoria de forma dosis dependiente. Produce la disminución del volumen corriente con un aumento de la frecuencia respiratoria (sin modificación del volumen minuto), y una discreta retención de

CO₂⁴⁶. En sujetos sanos, una dosis de 0,15 mg kg⁻¹ de MDZ tiene un efecto similar a 0,3 mg kg⁻¹ de diazepam: disminución significativa de la respuesta ventilatoria al CO₂⁴⁶⁻⁴⁸, con una disminución del volumen corriente del 15-19 % para el MDZ y del 23-27 % para el diazepam⁴⁶. Aunque la depresión respiratoria que produce el MDZ es leve y transitoria en sujetos sanos, en pacientes con EPOC se produce antes (2 minutos frente a 3,5 minutos por vía IV), tardando dos veces más tiempo en disminuir la PaCO₂ elevada a los niveles basales²⁰. Los efectos respiratorios de la primera dosis de MDZ son mayores que los de las adicionales, lo que sugiere una cierta "tolerancia" aguda a los efectos respiratorios del fármaco^{20, 46, 49}. Dosis sedativas de 0,075 mg kg⁻¹ de MDZ IV no tienen repercusiones sobre la respuesta ventilatoria⁵⁰, por lo que no es de esperar que la administración titulada de MDZ para sedación IV (hasta 0,1-0,12 mg kg⁻¹) tampoco las tenga. Dada la potenciación de los efectos depresores respiratorios del MDZ y de los morfínicos, la administración conjunta de ambos fármacos ha de hacerse con precaución y disminuir sensiblemente las dosis. La presentación de apnea con la administración IV de MDZ varía entre el 18 y el 78 %^{20, 46, 50, 51}. La apnea es dependiente de la dosis y de la velocidad de inyección, siendo más frecuente con dosis superiores a 0,15 mg kg⁻¹ e inyección en menos de 30 segundos. Contrariamente, la duración de la apnea se ve poco influenciada por dosis menores de 0,2 mg kg⁻¹²⁰: 0,05 mg kg⁻¹ 17 segundos, 0,1 mg kg⁻¹ 22 segundos, 0,15 mg kg⁻¹ 22 segundos, si bien la frecuencia y la duración de la apnea son mayores en el caso de pacientes premedicados con opiáceos^{20, 52, 53}.

Efectos cardiovasculares

Los efectos cardiovasculares del MDZ han sido ampliamente estudiados en diversos trabajos^{36, 49, 51, 52, 54-61}. En el adulto sano 0,15 mg kg⁻¹ de MDZ inyectados en 15 segundos producen disminución de la presión arterial sistólica (5 %) y diastólica (10 %), disminución de las resistencias periféricas (15-30 %) y aumento de la frecuencia cardíaca (18 %)⁵⁴, siendo los porcentajes similares a los observados en pacientes con enfermedad coronaria que recibieron 0,2 y 0,3 mg kg⁻¹ de MDZ^{49, 57, 58}. El MDZ no induce mo-

dificaciones del índice cardíaco ni de las presiones de llenado en pacientes con hipertensión pulmonar o enfermedad valvular, siendo seguras dosis de inducción de 0,2 mg kg⁻¹^{20, 56, 58}. Las modificaciones cardiovasculares observadas con la administración de MDZ a pacientes de riesgo ASA III-IV son similares a las descritas en sujetos sanos producidas por 3 mg kg⁻¹ de tiopental ó 0,25 mg kg⁻¹ de diazepam^{20, 56}. Trabajos de experimentación animal no han encontrado excesivas diferencias hemodinámicas causadas por dosis anestésicas (0,25 mg kg⁻¹) y sobredosis hipnóticas (10 mg kg⁻¹) de MDZ, lo que indica un amplio margen de seguridad⁶²⁻⁶⁵.

Efectos secundarios-seguridad del midazolam

El MDZ está casi totalmente desprovisto de efectos adversos. Administrado a voluntarios sanos sin asociar ningún otro anestésico no produce náuseas ni vómitos^{54, 66}. La incidencia de náuseas y vómitos después de una anestesia general presenta discrepancias según los autores: desde ningún episodio^{23, 67} hasta en el 15-20 %^{38, 67, 68}. Las complicaciones venosas (dolor a la inyección, flebitis, tromboflebitis) son también motivo de discrepancia, pues mientras que algunos autores no encuentran ninguna afectación local^{37, 51, 69} otros describen complicaciones leves (dolor, flebitis) en el 3-10 %, ^{52, 70} mucho menores que otras BZDs y similares al tiopental. No se ha evidenciado que el MDZ produzca liberación de histamina ni broncospasmo, tenga efecto teratogénico o embriotóxico, ni afecte la fertilidad, el desarrollo postnatal o la actividad gastrointestinal^{37, 71, 72}.

Aplicaciones prácticas

En la perianestesia el MDZ puede ser administrado para la premedicación inmediata, inducción y mantenimiento de la anestesia y sedación IV.

Inducción anestésica

Una dosis de 0,3 mg kg⁻¹ de MDZ puede ser considerada equipotente a 4 mg kg⁻¹ de tiopental en lo que respecta a pérdida de la consciencia, aunque la inducción con tiopental es del 50-75 % más rápida que con MDZ^{51, 52, 61, 73}. Como inductor el MDZ produce sueño, amnesia anteró-

grada y pérdida de la consciencia y del reflejo parpebral, pero sin efecto analgésico alguno. A diferencia del tiopental, con el MDZ existe gran variabilidad en la respuesta a la inducción con dosis menores de 0,2 mg kg⁻¹, disminuyendo dicha variabilidad al aumentar las dosis (0,3-0,4 mg kg⁻¹)⁷³.

Dosis y velocidad de inyección. El tiempo de inducción anestésica del MDZ es muy variable. Las dosis de inducción utilizadas varían entre 0,1-0,4 mg kg⁻¹^{47, 53, 74, 75}, siendo recomendables 0,2 mg kg⁻¹ para la inducción de pacientes de riesgo^{20, 37, 56, 58}. La velocidad de inyección influye notablemente en el tiempo de inducción anestésica. Con dosis de 0,2 a 0,4 mg kg⁻¹ inyectadas en 5-15 segundos son necesarios entre 60 y 100 segundos para que se produzca la pérdida del reflejo parpebral^{51, 61, 74, 76}.

Influencia de la premedicación. Los pacientes no premedicados necesitan mayores dosis para conseguir la inducción anestésica (0,3 mg kg⁻¹ o más) que aquellos premedicados^{67, 77}. Los analgésicos opiáceos (fentanil, alfentanil) son muy efectivos como facilitadores de la inducción con MDZ. Para ello han de ser administrados bien por VO o IM 45-60 minutos antes del inicio de la anestesia, o bien en pequeñas dosis IV 2 ó 3 minutos antes de inyectar el MDZ, pues disminuyen la variabilidad interindividual al mismo, consiguiéndose la inducción anestésica en 35-60 segundos^{20, 31, 47, 51, 52, 56, 67, 70, 78-80}.

Influencia de otros factores. Los pacientes mayores de 62-65 años requieren menores dosis que el adulto joven o maduro a causa de una mayor sensibilidad a las BZDs^{4, 20}. El insuficiente renal es más sensible a los efectos del MDZ por la mayor fracción plasmática libre del medicamento, lo que se traduce en una mayor rapidez en la inducción anestésica con una menor dosis y en la prolongación de los efectos del fármaco^{4, 20, 35, 36}. El sexo también puede influir en la inducción, pues las mujeres pueden ser menos sensibles a los efectos del MDZ y recuperarse con mayor rapidez^{29, 33}. La recuperación de los efectos del MDZ es rápida en jóvenes sanos: Tras 0,15 mg kg⁻¹ IV el 75 % abre los ojos en 15-17 minutos, el 60 % es capaz de caminar en 22 minutos y de leer moderadamente bien en 60 minutos; no obstante el 20 % continúa leyendo mal a los 60 minutos^{53, 69}. La recuperación de una anestesia con MDZ es variable, sien-

do de 1,5 a 2 veces más larga que con tiopental^{50, 52, 77, 79}. La administración conjunta de MDZ y opiáceos prolonga la recuperación, si bien bajas cantidades de derivados morfínicos (p.e. fentanil a dosis menor de 1,5 µg kg⁻¹) no la prolongan²⁰.

Mantenimiento de la anestesia

Utilizado en el mantenimiento de la anestesia (hipnosis, amnesia) es superior al tiopental, pues disminuye la necesidad de otros anestésicos^{31, 76, 78, 79, 81-84}. Por otra parte, el MDZ produce una mayor amnesia al despertar y mejor tolerancia a las molestias y pequeñas complicaciones del postoperatorio inmediato^{79, 81}. Al no tener efecto analgésico propio es necesario complementar la anestesia con pequeñas dosis de analgésicos (morfínicos) y óxido nítrico^{47, 53, 70, 76}. Con la administración conjunta de MDZ y halogenados se obtienen también buenos resultados, disminuyendo la CAM para el halothano hasta en un 30 % con dosis de 0,5-0,6 mg kg⁻¹^{20, 40, 42}.

Premedicación

Dentro del concepto de premedicación podemos distinguir dos aspectos. En primer lugar la premedicación remota, la víspera de la anestesia, generalmente por vía oral. En segundo lugar aquella administrada 30-60 minutos antes de la anestesia, generalmente por vía IM. El objeto de la premedicación remota es conseguir que el paciente esté calmado, duerma y pase una noche tranquila, para lo que disponemos en la actualidad de multitud de fármacos con potente y duradero efecto hipnótico como son algunas BZDs, si bien el efecto residual del día de la intervención no es suficiente. Con la premedicación IM inmediata se pretende que el paciente esté tranquilo, calmado y no recuerde el traslado al área quirúrgica y los preparativos de la anestesia, pero sin renunciar a su cooperación. Con este fin se han administrado de modo clásico opiáceos (morfina), que aunque con cierto efecto sedativo están desprovistos de efecto ansiolítico. Para subsanar esta falta de ansiólisis se han administrado y se siguen administrando BZDs por vía IM (diazepam, flunitrazepam), si bien no exentas de ciertos problemas como la baja tolerancia local y una moderada e inconsistente absorción. Por la ansiólisis, am-

nesia e hipnosedación que produce el MDZ puede ser utilizado con buenos resultados para la premedicación inmediata VO o IM. Administrado por VO se obtienen niveles plasmáticos máximos a los 30-60 minutos y una duración de sus efectos entre 4-5 horas (biodisponibilidad del 50 %)^{18, 85}. Por vía IM, desde los 10-15 minutos posteriores a la inyección se obtienen los mismos efectos que administrado IV, si bien por esta última vía el pico es más rápido e intenso⁵⁶; el efecto máximo del MDZ IM se alcanza en 30-45 minutos²⁰, prolongándose hasta los 75-90 minutos^{86, 88}. Una dosis de MDZ de 0,2 mg kg⁻¹ administrada IM 15-20 minutos antes de una anestesia locorregional puede disminuir la cooperación del paciente hasta el punto de dificultar o incluso impedir la realización de la técnica anestésica. Existe además la posibilidad de que produzca obstrucción respiratoria aguda por caída de la lengua y la mandíbula⁵⁶. Así pues, una dosificación eficaz y segura para ser administrada como premedicación IM sería de 0,15 mg kg⁻¹ para menores de 62-65 años y 0,1 mg kg⁻¹ para aquellos mayores de 65 años. La administración de dosis superiores (hasta 0,2-0,25 mg kg⁻¹ IM) exige una estricta vigilancia y monitorización de los pacientes^{20, 56, 86}. Comparando diazepam (0,17 mg kg⁻¹) y MDZ (0,13 mg kg⁻¹) por vía IM el MDZ produce ansiólisis y amnesia anterógrada de modo más rápido, intenso y predecible que el diazepam, a la par que es preferido por los pacientes como premedicación, posiblemente por su mayor amnesia y mejor tolerancia local⁸⁹. El mejor efecto conseguido con el MDZ obedece a su excelente y constante absorción por la vía IM (biodisponibilidad del 82-91 %) frente a la inconstante del diazepam⁹⁰. La administración de morfínicos y otros fármacos narcóticos conjuntamente con el MDZ potencia sus efectos, por lo que es aconsejable disminuir las dosis de ambos. Puesto que la visita preanestésica disminuye el grado de ansiedad de los pacientes ante la intervención⁹¹, podría pensarse que dicha entrevista realizada por un anestesiólogo puede sustituir a la premedicación (remota o inmediata). REVES et al⁸⁶ han encontrado que, habiendo realizado a tres grupos de pacientes una entrevista preanestésica similar, con la premedicación IM con MDZ o hidroxicina se obtienen mejores resultados (menor grado de ansiedad) que con un placebo, con lo que demuestran la inconsistencia de dicho planteamiento.

Sedación IV

El MDZ puede ser utilizado con seguridad por vía IV para la sedación de pacientes en diversos procedimientos diagnósticos o terapéuticos bajo anestesia locorregional, cardioversión o técnicas endoscópicas como gastroscopia, esofagoscopia, cistoscopia, laparoscopia, etc.^{92,100}. Durante la sedación IV la administración del MDZ debe ser titulada en función de la respuesta hasta producir sueño o disartria, consiguiéndose de moderada a intensa amnesia anterógrada con dosis totales de 0,05 a 0,15 mg kg⁻¹ (con 0,15 mg kg⁻¹ 100 % de pacientes con amnesia). Con la titulación de la dosis se consiguen excelentes resultados (ansiolisis, sedación, amnesia) resultando el procedimiento confortable para los pacientes y sin importantes repercusiones ventilatorias o hemodinámicas ni pérdida de reflejos protectores. Comparado con el diazepam, el MDZ tiene un efecto sedativo más rápido y con mayor potencia amnésica, siendo preferido por los pacientes (la amnesia anterógrada no está siempre en relación con la dosis administrada ni con el grado de sedación conseguido). La recuperación de la sedación con ambos fármacos es similar, persistiendo los efectos residuales del diazepam durante más tiempo (especialmente en ancianos), por la mayor vida media de eliminación ($t_{1/2\beta}$) del fármaco y de sus metabolitos activos: la $t_{1/2\beta}$ del desmetildiazepam es de unas 86 horas. Una ventaja más del MDZ sobre las demás BZDs es la derivada de su hidrosolubilidad, con una muy baja incidencia de dolor local a la inyección y de posteriores complicaciones venosas.

Anestesia ambulatoria-antagonismo benzodiazepínico

La relativamente rápida metabolización y corta vida media del MDZ hacen que pueda utilizarse en actos anestésicos de corta duración^{81,101}. Pequeñas dosis de morfínicos IV administradas previamente a la inyección de MDZ disminuyen la variabilidad interindividual a esta BZD, consiguiendo una rápida inducción^{20,31,41,51,52,67,70,78-81} y un adecuado mantenimiento de la anestesia^{53,70,73,76,81}, sin que se prolonguen los efectos del MDZ²⁰. También pueden administrarse para el mantenimiento óxido nítrico y/o bajas concentraciones de halogenados como complemento del MDZ^{73,81}. La recuperación con esta técnica anestésica es buena, con rara presentación de efectos adversos (náuseas, vómitos o

fenómenos de excitación), si bien el despertar es gradual y más largo en comparación con el tiopental^{79,81}. A pesar de las potenciales ventajas del MDZ para ser utilizado en anestesia ambulatoria queda siempre la posibilidad de que, por su potente efecto amnésico, los pacientes no recuerden las consignas de seguridad que se les indican al despertar. Dependiendo de la dosis, vía de administración y fármacos asociados, la amnesia anterógrada persiste 60-150 minutos. Por este motivo es necesario prolongar la vigilancia, entregar por escrito las recomendaciones y consignas de seguridad postanestésicas y el acompañamiento del paciente por un adulto responsable.

La administración de un antagonista benzodiazepínico (flumazenil) al final del procedimiento puede ser una nueva alternativa para la anestesia ambulatoria con MDZ. Múltiples estudios sobre este antagonista han demostrado su efectividad^{11,102-106} sin efecto agonista benzodiazepínico ni presentación de efectos adversos a las dosis y pautas recomendadas por diferentes autores^{3,30,76,103-113}. Con la administración de flumazenil (0,2-0,5 mg) al final de una anestesia con MDZ se consigue el inmediato despertar de los pacientes, la reversión de todos los efectos centrales de dicha BZD sin recaída de la hipnosedación y una buena cooperación. El alto grado de bloqueo de la amnesia anterógrada postoperatoria producido por el flumazenil facilita que sean recordadas órdenes y consignas de seguridad^{76,94-96,106,107,111-113}.

Conclusiones

El MDZ es una BZD de efectos similares al resto de los fármacos de su grupo (ansiolisis, amnesia anterógrada, hipnosedación, miorelajación y efecto anticonvulsivante). Sus diferencias con las BZDs "clásicas" son su carácter hidrosoluble (que le hace tener una excelente tolerancia local), rápido comienzo de acción, alto aclaramiento plasmático, corta vida media y ausencia casi total de metabolitos farmacológicamente activos. Tiene una elevada biodisponibilidad por vía IV (>90 %) e IM (87 %), y aunque por vía oral sólo es del 50 %, sus efectos son potentes y similares a los producidos administrado por las otras dos vías.

En la perianestesia puede ser utilizado:

— Como premedicación remota o inmediata (VO, IM o IV).

— En la inducción y el mantenimiento de la anestesia.

— Para la sedación de pacientes sometidos a técnicas de anestesia locorregional o a breves procedimientos diagnósticos o terapéuticos.

Tiene un alto margen de seguridad similar a otras BZDs, habiéndose comprobado que carece de efectos teratogénicos, embriotóxicos o sobre la reproducción, con leves o moderados efectos respiratorios y cardiovasculares.

Bibliografía

1. Randall LO. *Pharmacology of clordiazepóxido*. Dys Neuro System supl 7, 22: 7-15, 1961.
2. Gotz E. *Midazolam in anesthesia. Introduction*. Stefens J E eds, Basilea 1-3, 1986.
3. Haro F, De Castro J y Arroyo JL. *Estudio a doble ciego de cuatro benzodiazepinas en la perianestesia peroral*. Basilea, Roche eds 5-12, 1987.
4. Chauvin M. *Les nouveaux anesthésiques intraveineux*. Arnette eds, Paris 51-62, 1988.
5. Smith MT, Eadie MJ y O'Rourke Brophy T. *The pharmacokinetics of midazolam in man*. Eur J Clin Pharmacol 19: 271-278, 1981.
6. Greenblatt DJ, Lokinskar A, Ochs HR y Lauven PM. *Automated gas chromatography for studies of midazolam pharmacokinetics*. Anesthesiology 55: 176-179, 1981.
7. Costa E y Haefely W. *New concepts on the mechanism of action of benzodiazepines*. Life Sci 17: 167-186, 1975.
8. Haefely W. *The benzodiazepines current standards for medical practice*. DE Smith y DR Wesson eds, MTP Press, Lancaster 7-41, 1985.
9. Moehler H y Okada T. *Properties of H-diazepam binding to benzodiazepine receptor in rat cerebral cortex*. Life Sci 20: 2.101-2.110, 1977.
10. Squires RF y Braestrup C. *Benzodiazepines receptors in rat brain*. Nature 266: 732-734, 1977.
11. Haefely W, Kyburz E, Gerecke M y Moehler H. *Recent advances in the molecular pharmacology of benzodiazepine receptors and in the structure activity relationships of their agonist and antagonist*. Advances in Drug Research 14: 165-322, 1985.
12. Braestrup C y Nielsen M. *Handbook of psychopharmacology*. Iversen y cols eds, Nueva York 17: 285-384, 1983.
13. Study RE y Barker JL. *Cellular mechanisms of benzodiazepine actions*. Jour Amer Med Ass 77: 2.288-2.292.
14. Chen SC y Brunner EA. *Inhibition of GABA metabolism in rat brain synaptosomes by midazolam*. Anesthesiology 55: 41-45, 1981.
15. Tallmann JF, Thomas JW y Gallager DW. *Gabaergic modulation of benzodiazepine binding site sensitivity*. Nature 274: 383-385, 1978.
16. Fujimoto M, Hirai K y Okabayashi T. *Comparison of the effects of GABA and chloride ion on the affinities of ligands for the benzodiazepine receptors*. Science 30: 51-57, 1982.
17. Gerecke M. *Chemical structure and properties of midazolam compared with other*

- benzodiazepines. Br J Clin Pharmacol 16: 11s-16s, 1983.
18. Heizmann P, Eckert M y Ziegler WH. Pharmacokinetics and bioavailability of midazolam in man. Br J Clin Pharmacol 16: 43s-49s, 1983.
 19. Harvey SC. Las bases farmacológicas de la terapéutica. Goodman y Gilman, Nueva York 17: 334-363, 1986.
 20. Reves JG, Fragen RJ, Vinik R y Grennblatt DJ. Midazolam: Pharmacology and uses. Anesthesiology 62: 310-324, 1985.
 21. Pieri L. Pre-clinical pharmacology of midazolam. Br J Clin Pharmacol 16: 17s-27s, 1983.
 22. Lauven PM y Stoeckel H. Midazolam in Anesthesiology. Stefens JE eds, Basilea 31-40, 1986.
 23. Ziegler WH, Schalch E, Leisman B y Eckert M. Comparison of the effect of intravenously administered midazolam, triazolam and their hidroximetabolites. Br J Clin Pharmacol 16: 63s-69s, 1983.
 24. Dundee JW, Collier PS, Carlisle RJT y Harper KW. Prolonged midazolam half-life. Br J Clin Pharmacol 21: 425-429, 1986.
 25. Vinik HR, Reves JG, Greenblatt DJ, Abernethy DR y Smith LR. Pharmacokinetics of midazolam in chronic renal failure patients. Anesthesiology 59: 390-394, 1983.
 26. Byatt CM, Lewis LD, Dawling S y Cochran GM. Accumulation of midazolam after repeated dosage in patients receiving mechanical ventilation in an intensive care unit. Br Med J 289: 799-800, 1984.
 27. Byrne AJ, Yeoman PM y Mace P. Accumulation of midazolam in patients receiving mechanical ventilation. Br Med J 289: 1.309 (carta), 1984.
 28. Maitre PO, Funk B, Ha HR y Crevoisier Ch. Prolonged elimination of midazolam in patients recovering from cardiac surgery. Anesthesiology 67: A655, 1987.
 29. Driessen JJ, Dirksen MSC, Rutten JMJ, Santman F, van Egmond J y Vree TB. Continuous infusion of midazolam during anesthesia and postoperative sedation after maxillofacial surgery. Acta Anaesthesiol Scand 33: 116-121, 1989.
 30. Lauven PM, Schwilden H, Stoeckel H y Greenblatt DJ. The effects of a benzodiazepine antagonist RO 15-1788 in presence of a stable concentrations of midazolam. Anesthesiology 63: 61-64, 1985.
 31. Nilsson A, Tamsen A y Persson P. Midazolam-fentanyl anaesthesia for major surgery. Plasma levels of midazolam during prolonged intravenous anaesthesia. Acta Anaesthesiol Scand 30: 66-69, 1986.
 32. Lowry KG, Dundee JW, McLean E, Lyons SM, Carson IW y Orr IA. Pharmacokinetics of diazepam and midazolam when used for sedation following cardiopulmonary bypass. Br J Anaesth 57: 883-885, 1985.
 33. Greenblatt DJ, Abernethy DR, Lokinskar A, Harmatz JS, Limjoco RA y Shader RI. Effect on age, gender and obesity on midazolam kinetics. Anesthesiology 61: 27-35, 1984.
 34. Saint-Maurice C, Meistelman C, Rey E, Esteve C, De Lauture D y Olive G. The pharmacokinetics of rectal midazolam for premedication in children. Anesthesiology 65: 536-538, 1986.
 35. Vinik HR, Reves JG, Greenblatt DJ, Nixon DC, Whelchel JD, Luker R, et al. Pharmacokinetics of midazolam in renal failure patients. Anesthesiology 57: A366, 1982.
 36. Vinik HR, Reves JG, Nixon DC, Whelchel JD y McFarland J. Midazolam induction and emergence in renal failure patients. Anesthesiology 55: A262, 1981.
 37. Dundee JW. New intravenous anesthetics. Br J Anaesth 51: 641-648, 1979.
 38. Dundee JW y Wilson DB. Amnesic action of midazolam. Anaesthesia 35: 459-461, 1980.
 39. Niv D, Witham JG y Loh L. Depression of nociceptive sympathetic reflexes by the intrathecal administration of midazolam. Br J Anaesth 55: 541-547, 1983.
 40. Melvin MA, Johnson BM, Quasha AL y Ehger EI II. Induction of anesthesia with midazolam decreases halothane MAC in humans. Anesthesiology 57: 238-241, 1982.
 41. Hall RI, Lasker S y Hug CC jr. The anesthetic efficacy of midazolam in the enflurane anesthetized dog. Anesthesiology 67: A657, 1987.
 42. Schwiager IM, Hall RI y Hug CC, jr. Midazolam and fentanyl interaction in reducing enflurane MAC. Anesthesiology 69: A559, 1988.
 43. Nungent M, Artru A y Michenfelder JD. Cerebral metabolic, vascular and protective effects of midazolam maleate. Comparison to diazepam. Anesthesiology 56: 172-176, 1982.
 44. Forster A, Juge O y Morel D. Effects of midazolam on cerebral blood flow in human volunteers. Anesthesiology 56: 453-455, 1982.
 45. Cottrell JE, Giffin JP, Lim K, Milhorat T, Stein S y Shwiry B. Intracranial pressure, mean arterial pressure and heart rate following midazolam or thiopental in humans with intracranial masses. Anesthesiology 57: A323, 1982.
 46. Bergreen L, Erikson I, Mollenholt P y Sunzel M. Changes in respiratory pattern after repeated doses of diazepam and midazolam in healthy subjects. Acta Anaesthesiol Scand 31: 667-672, 1987.
 47. Forster A, Gardaz JP, Suter PM y Gemperle M. Respiratory depression by midazolam and diazepam. Anesthesiology 53: 494-497, 1980.
 48. Morel D, Forster A, Bachmann M y Suter PM. Changes in breathing pattern induced by midazolam in normal subjects. Anesthesiology 57: A481, 1982.
 49. Al-Khudairi D, Askitopoulou H y Whittan JG. Acute tolerance to the central respiratory effects of midazolam in the dog. Br J Anaesth 54: 953-958, 1982.
 50. Jensen S, Schou-Olesen A y Huttel MS. Use of midazolam as an induction agent: comparison with thiopentone. Br J Anaesth 56: 605-607, 1982.
 51. Sung YF, Weinstein MS, Hammonds WD, Berry AJ y Ghani GA. Comparison of midazolam and thiopental for anesthesia induction. Anesthesiology 57: A346, 1982.
 52. Pakkanen A y Kanto J. Midazolam compared with thiopentone as an induction agent. Acta Anaesthesiol Scand 26: 143-146, 1982.
 53. Kanto J, Sjoval S y Vuori A. Effects of different kinds of premedication on the induction properties of midazolam. Br J Anaesth 54: 507-511, 1982.
 54. Forster A, Gardaz JP, Suter PM y Gemperle M. Midazolam as an induction agent for anesthesia: a study in volunteers. Br J Anaesth 52: 907-911, 1980.
 55. Lebowitz PW, Cote ME, Daniels AL y Bonventre J. Comparative renal effects of midazolam and thiopental. Anesthesiology 57: A35, 1982.
 56. Gemperle M Kapp W. Midazolam and anesthesia. Br J Clin Pharmacol 16: 187s-190s, 1983.
 57. Samuelson PN, Reves JG, Kouchoukos NT, Smith LR y Dole KM. Hemodynamics responses to anesthetic induction with midazolam or diazepam in patients in ischemic heart disease. Anesth Analg 60: 802-809, 1981.
 58. Schulte-Sasse U, Hess W y Tarnow J. Hemodynamics responses to induction of anesthesia using midazolam in cardiac patients. Br J Anaesth 54: 1.053-1.058, 1982.
 59. Reitan JA y Soliman IE. Comparison of midazolam and diazepam for induction of anesthesia in high risk patients. Anesthesiology 59: A378, 1983.
 60. Fragen RJ, Meyers SN, Barressi V y Caldwell NJ. Hemodynamics effects of midazolam in cardiac patients. Anesthesiology 51: S103, 1979.
 61. Neidhart P, Burgener MC, Schwiager I e Suter PM. Chest wall rigidity during fentanyl and midazolam/fentanyl induction: ventilatory and hemodynamic effect. Acta Anaesthesiol Scand 33: 1-5, 1989.
 62. Jones DJ, Stehling LC y Zauder HL. Cardiovascular responses to diazepam and midazolam maleate in dog. Anesthesiology 51: 430-434, 1979.
 63. Reves JG, Kissin I y Fournier S. Negative inotropic effects of midazolam. Anesthesiology 60: 517-518, 1984.
 64. Glisson SN, Belusko RJ, Kubak MA y Hieber MF. Midazolam on stimulatory responses to hypotension: preinduction vs during anesthesia. Anesthesiology 57: A365, 1982.
 65. Glisson SN, Haddad W, Kubak MA y Hieber MF. Anti adrenergic activity of diazepam, midazolam and lorazepam. Anesthesiology 59: A328, 1983.
 66. Dundee JW, Samuel IO, Toner W y Howard PJ. Midazolam: a water soluble benzodiazepine. Study in volunteers. Anaesthesia 35: 454-458, 1980.
 67. White PF. Comparative evaluation of intravenous agents for rapid sequence induction: thiopental, ketamine, midazolam. Anesthesiology 57: 279-284, 1982.
 68. Fragen RJ, Gahl F y Calwell N. A water soluble benzodiazepine, RO 21-3981, for induction anesthesia. Anesthesiology 49: 41-43, 1978.
 69. Brown CR, Sarnquist FH, Canup CA Pedley TA. Clinical electroencephalographic and pharmacokinetics studies of a water soluble benzodiazepine, midazolam maleate. Anesthesiology 50: 467-470, 1979.
 70. Gamble JAS, Dundee JW, Kavar P. Midazolam, an alternative to thiopentone. Br J Anaesth 52: 951p-952p, 1980.
 71. Schlappi B. Safety aspects of midazolam. Br J Clin Pharmacol 16: 37s-41s, 1983.
 72. Laxenaire MC, Borgo J, Menu N, Holder J y Royer R. Evolution de l'histamine plasmatique après midazolam chez les sujets à risque d'histamino-libération. Ann Fr Anesth Reanim 4: 230-240, 1985.
 73. Bergreen L, Eriksson I. Midazolam for induction of anesthesia in outpatients: a comparison with thiopentone. Acta Anaesthesiol Scand 25: 492-496, 1981.
 74. Reves JG, Kissin I, Smith LR. The effective dose of midazolam. Anesthesiology 55: 82 (carta), 1981.
 75. Sarnquist FH, Mathers WD, Brock-Utne J, Carr B, Canup C y Brown CR. A bioas-

say of a water soluble benzodiazepine against sodium thiopental. *Anesthesiology* 52: 149-153, 1980.

76. García-Pedrajas F. Midazolam-Flumazenil: una nueva alternativa en anestesiología. IV Reunión Internacional sobre avances en Anestesiología y Reanimación. Pamplona 167-183, 1989.
77. Eisenhart JB y Miller R. Induction dose of midazolam. *Br J Anaesth* 53: 318, 1981.
78. Raeder JC, Hole A, Arnulf V y Hougens Grinne B. Total intravenous anesthesia with midazolam and flumazenil in outpatients clinics. *Acta Anaesthesiol Scand* 31: 634-641, 1987.
79. Reves JG, Vinik R, Hirschfield AM, Holcomb C, Strong S. Midazolam compared with thiopentone as an hypnotic component in balanced anesthesia. *Can Anaesth Soc J* 26: 42-49, 1979.
80. Gamble JAS, Kavar P, Dundee JW, More J y Briggs LP. Evaluation of midazolam as an induction agent. *Anesthesia* 36: 868-873, 1981.
81. Crawford ME, Carl P, Andersen RS y Mikkelsen BO. Comparison between midazolam and thiopentone based balanced anesthesia for day case surgery. *Br J Anaesth* 56: 165-169, 1984.
82. Desiderio DP, Thorne AC, Shah NK, Dwyer D, Matarazzo D, Liu J et al. Alfentanil-midazolam by continuous infusion: a total intravenous anesthetic technique for general surgery. *Anesthesiology* 69: A557, 1988.
83. Nilsson A, Persson MP, Hartvig P y Wide L. Effect of total intravenous anaesthesia with midazolam/alfentanil on the adrenocortical and hyperglycaemic response to abdominal surgery. *Acta Anaesth Scand* 32: 379-382, 1988.
84. Zuurmond WW, van Leewen L y Helmers JH. Recovery from fixed-dose midazolam-induced anesthesia and antagonism with flumazenil for outpatients arthroscopy. *Acta Anaesthesiol Scand* 33: 160-163, 1989.
85. Crevoisier Ch, Ziegler WH, Eckert M y Heizmann P. Relationship between plasma concentration and effect of midazolam after oral and intravenous administration. *Br J Clin Pharmacol* 16: 51s-61s, 1983.
86. Reves JG, Vinik HR y Wright D. Midazolam efficacy for intramuscular premedication: a double blind placebo, hydroxyzine controlled study. *Anesthesiology* 57: A321, 1982.
87. Vinik HR, Reves JG y Wright D. Premedication with intramuscular midazolam: A prospective randomized double blind controlled study. *Anesth Analg* 61: 933-937, 1982.
88. Fragen RJ, Funk DI, Avram MJ, Costello C y De Bruine K. Midazolam versus hydroxyzine as intramuscular premedicants. *Anesthesiology* 55: A278, 1981.
89. Mattila MAK, Suurinkeroinen S, Saila K y Himberg JJ. Midazolam and fat emulsion diazepam as intramuscular premedication. A double blind clinical trial. *Acta Anaesthesiol Scand* 27: 345-348, 1983.
90. Hollestad L, Hansen T y Melson H. Diazepam metabolism in normal man. Serum concentrations and clinical effects after intravenous, intramuscular and oral administration. *Clin Pharmacol Ther* 16: 479-484, 1974.
91. Egbert LD, Battist GE, Turndorf H y Beecher HK. The value of preoperative visit by an anesthetist. *JAMA* 185: 553-555, 1963.
92. Ricou B, Forster A, Bruckner A, Chastanay P y Gemperle M. Clinical evaluation of a specific benzodiazepine antagonist (RO 15-1788). *Br J Anaesth* 58: 1.005-1.011, 1986.
93. McClure JH, Brown DT y Wildsmith JAW. Comparison of the i.v. administration of midazolam and diazepam as sedation during spinal anesthesia. *Br J Anaesth* 55: 1.089-1.093, 1983.
94. Geller E, Silbilger A, Niv D, Nevo Y y Belhassen B. The reversal of benzodiazepine sedation with RO 15-1788 in brief procedures. *Anesthesiology* 65: A357, 1986.
95. Alon E, Baitella L y Hossli G. RO 15-1788 in reversing midazolam used for laparoscopy. *Acta Anaesthesiol Scand*, supp 80: n.º 163, 89, 1985.
96. Jensen S, Knudsen L, Kirkegaard L, Kruse A y Knudsen EB. Flumazenil used for antagonizing the central effect of midazolam and diazepam in outpatients. *Acta Anaesthesiol Scand* 33: 26-28, 1989.
97. Magni VC, Frost RA, Leung JWC y Cotton PB. A randomized comparison of midazolam and diazepam for sedation in upper gastrointestinal endoscopy. *Br J Anaesth* 55: 1.095-1.101, 1983.
98. Berggren L, Erikson I, Mollenholt P y Wichbom G. Sedation for fiberoptic gastroscopy: A comparative study of midazolam and diazepam. *Br J Anaesth* 55: 289-296, 1983.
99. Al-Khudairi D, Whitnam JG y McCloy RF. Midazolam and diazepam for gastroscopy. *Anesthesia* 37: 1.002-1.006, 1982.
100. Dundee JW, Kavar P, Gamble JAS y Brophy TO. Midazolam as a sedative in endoscopy. *Br J Anaesth* 54: 1.136-1.137, 1982.
101. Sarnquist FH, Mathers WD y Blaschke TF. Steady-state pharmacokinetics of midazolam maleate. *Anesthesiology* 51: s41, 1979.
102. Moehler H y Richard JC. Agonists and antagonist benzodiazepines receptors interaction in vitro. *Nature*, 294, núm. 5.843: 763-764, 1981.
103. O'Boyle C, Lambe R, Darragh A, Taffe W, Brick I y Kenny M. RO 15-1788 antagonizes the cerebral effects of diazepam in man without altering diazepam bioavailability. *Br J Anaesth* 55: 349-355, 1983.
104. Dodgson MS, Skeie B, Emhjellen E, Wickstrom M y Steen PA. Antagonism of diazepam-induced sedative effects by ro 15-1788 in patients after surgery under lumbar epidural block. A double-blind placebo-controlled investigation of efficacy and safety. *Acta Anaesthesiol Scand* 31: 629-633, 1987.
105. Alon E, Baitella L y Mossli G. Double blind study of the reversal of midazolam supplemented general anesthesia with RO 15-1788. *Br J Anaesth* 59: 455-458, 1987.
106. De Carlos JM. Evaluación de la eficacia y de la tolerancia del flumazenil en el antagonismo de los efectos centrales del flunitrazepam y del midazolam. Tesis Doctoral, Universidad de Navarra. Pamplona, 1988.
107. García-Pedrajas F, Catala J, Sempertegui M, Dávalos V, Nicuesa J y Carrascosa F. Flunitrazepam-flumazenil: una nueva alternativa en anestesia. *Rev Esp Anestesiología Reanim*, sup. 1, 36: 70, 1989.
108. Amrein R y Dubuis J. Pharmacologie d'anexate. Sommaire de la Iere Réunion Francophone, St. Paul de Vence, 1987.
109. Darragh A, Lamber R, Kenny M y Brick I. Tolerance of healthy volunteers to intravenous administration of the benzodiazepine antagonist RO 15-1788. *Eur J Clin Pharmacol* 24: 569-570, 1983.
110. Geller E, Chernilas J, Halpern P, Niv D y Miller HI. Hemodynamics following reversal of benzodiazepine sedation with RO 15-1788 in cardiac patients. *Anesthesiology* 65: (3A), A49, 1986a.
111. Sage DJ, Close A y Boas RA. Reversal of midazolam sedation with anexate. *Br J Anaesth* 59: 459-464, 1987.
112. Rouillet M, Forster A y Gemperle M. Evaluation de l'efficacité et de la tolérance d'un antagoniste des benzodiazépines (RO 15-1788). *Ann Fr Anesth Réanim* 6: 1-6, 1987.
113. Winckler C De Carlos J. Utilisation du flumazénil en Anesthésiologie. Libro de Actas del I Congreso Hispano-Francés de Anestesiología Reanimación. Pamplona 300-302, 1988.

MIDAZOLAM IN ANESTHESIA

Summary

Midazolam (MDZ) (8-chloro-6(2-fluorophenyl)-1-methyl-4H-imidazol-[1,5a] [1,4] benzodiazepine) is an "annelated" benzodiazepine (BZDs) synthesized in 1976, characterized differently with the "classical" BZDs by a five-membered heterocycle fused on position 1,2 of the diazepine nucleus. This fused imidazol ring modifies the properties inherent in the "classical" BZDs in at the least three aspects: solubility, metabolism and the stability in aqueous solution. MDZ, having similar properties with the "classical" benzodiazepines, has better local tolerance, faster onset of action, greater plasma clearance, shorter half-life elimination (1.7-2.4 hr) with no active metabolites. With a bioavailability of 92 % (IV), 82-91 % (IM) and 50-52 % "per os", the CNS effects of MDZ are similar in all three ways. In anesthesiology we can administer MDZ as an anesthetic premedication ("per os", IM or IV), anesthetic induction and maintenance and IV sedation in locoregional anesthetic procedures or diagnostic and therapeutic explorations. MDZ has a great safety margin, moderate respiratory and cardiovascular effects and lacks of teratogenic or embryotoxic effects.