



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA
UNIDAD XOCHIMILCO. División de Ciencias Biológicas y de la Salud

Formato SS-T

**SOLICITUD DE TÉRMINO
DE SERVICIO SOCIAL**

Mtra. María Elena Contreras Garfías
Directora de la División de Ciencias Biológicas y de la Salud
PRESENTE

Por este medio le informo del término del Servicio Social, cuyos datos son los siguientes :

Fecha de Recepción	Día	Mes	Año	Fecha de Aprobación	Día	Mes	Año
					08	12	2021

Datos del Alumno

Nombre : Solís Fernández Andrea Izkaret	
Matrícula : 2162029345	Licenciatura : Química Farmacéutica Biológica
Domicilio : San Julio Mz. 591 Lt. 21, Colonia Santa Ursula Coapa, C.P. 04600	
Teléfono : 70281068	Celular : 5534789397
Correo Electrónico : 2162029345@alumnos.xoc.uam.mx	CURP : SOFA970519MDFLRN07

Datos del Proyecto

Nombre del Proyecto : Toxicidad del midazolam e influencia del estado nutricional sobre su metabolismo							
Lugar donde se realizó el Servicio Social : Laboratorio de Farmacocinética y Farmacodinamia							
Dependencia : Departamento de Sistemas Biológicos de la Universidad Autónoma Metropolitana Unidad Xochimilco							
Entidad Federativa : Distrito Federal							
Municipio : Coyoacán	Localidad : Villa Quietud						
Fecha de Inicio	Día	Mes	Año	Fecha de Término	Día	Mes	Año
	28	5	2021		28	11	2021
PARA SER LLENADO POR LOS ASESORES							
Sector: 3.- Público		Tipo: 2.- Interno					
Orientación: 10.- Otros							

FIRMAS	
 Dr. Luis Alfonso Moreno Rocha, No. Eco. 35135 Asesor Interno Nombre, firma y No. Económico	 Dra. Norma Angélica Noguez Méndez, No. Eco. 17902 Asesor Externo Nombre, firma y No. Económico
 Solís Fernández Andrea Izkaret Alumno Nombre, firma	 Dra. Norma A. Noguez Méndez Vo. Bo. de la Comisión Nombre y firma de la persona que autoriza



Ciudad de México., a 01 de diciembre 2021.

MTRA. MARÍA ELENA CONTRERAS GARFIAS
DIRECTORA DE LA DIVISIÓN DE CIENCIAS BIOLÓGICAS Y DE LA SALUD
UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA
PRESENTE

Por medio de la presente me permito comunicar a usted que el alumno (a): **Solís Fernández Andrea Izkaret** con matrícula: **_2162029345** concluyó el proyecto de Servicio Social titulado: **"Toxicidad del midazolam e influencia del estado nutricional sobre su metabolismo"**. Qué se realizó de forma remota del 28 de mayo de 2021 al 28 de noviembre de 2021 bajo mi asesoría cubriendo un total de 480 horas.

ATENTAMENTE

Dra. Norma Angélica Noguez Méndez. 17902

México, CDMX a 3 de diciembre de 2021

ASUNTO: TERMINO DE SERVICIO SOCIAL

MTRA. MARÍA ELENA CONTRERAS GARFIAS
DIRECTORA DE LA DIVISIÓN DE CIENCIAS BIOLÓGICAS Y DE LA SALUD
UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA
Presente

Por medio de la presente me permito comunicar a usted que el alumno (a): **Solis Fernández Andrea Izkaret** con matrícula: **2162029345** concluyó el proyecto de Servicio Social titulado: "**Toxicidad del midazolam e influencia del estado nutricional sobre su metabolismo**". Qué se realizó de forma remota del 28 de mayo de 2021 al 28 de noviembre de 2021 bajo mi asesoría cubriendo un total de 480 horas.

Agradeciendo su atención al presente, quedo de usted.

ATENTAMENTE



Dr. Luis Alfonso Moreno Rocha
Número económico: 35135



Casa abierta al tiempo

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA
Unidad Xochimilco

División de Ciencias Biológicas y de la Salud
Licenciatura en Química Farmacéutica Biológica

Informe de servicio social:

Toxicidad del midazolam e influencia del estado nutricional sobre su metabolismo

Proyecto genérico:

Evaluación de productos relacionados con la salud

Etapas:

Evaluación fármaco toxicológica de compuestos activos

Alumno:

Solís Fernández Andrea Izkaret

Matrícula: 2162029345

Asesores internos:

Dr. Luis Alfonso Moreno Rocha, 35135

Dra. Norma Angélica Noguez Méndez, 17902

Lugar y periodo de realización

El presente proyecto se desarrolló de forma remota con apoyo del laboratorio de Farmacocinética y Farmacodinamia (N-102) y laboratorio de Farmacia Molecular de Liberación Controladas (N-106) ubicados en el edificio N, Departamento de Sistemas Biológicos de la Universidad Autónoma Metropolitana, Unidad Xochimilco.

Fecha de inicio: 28 de mayo de 2021

Fecha de término: 28 de noviembre de 2021

NOVIEMBRE, 2021

GLOSARIO

- **Aclaramiento:** Es el volumen de sangre que es depurada de un fármaco por unidad de tiempo.
- **Angioedema:** inflamación sin dolor debajo de la piel ocasionada por una alergia al pelo de animales, polen, drogas, veneno, alimentos o medicación.
- **Discectomía endoscópica lumbar percutánea:** técnica mínimamente invasiva que se usa en distintos países para el tratamiento de hernias discales.
- **Dosis en bolo:** dosis única de un medicamento u otra sustancia administrada durante un periodo de tiempo corto.
- **Proteína c reactiva:** proteína inespecífica de fase aguda utilizada como indicador de la inflamación.
- **Pulso bigeminado:** caracterizado porque se palpan secuencias de dos latidos, el primero normal y el segundo de menor amplitud.
- **Red de modo predeterminado:** involucrada en recuerdos episódicos autobiográficos, divagaciones de la mente, conciencia del yo, etc.
- **Red de prominencia:** participa en la detección y filtrado de estímulos salientes, el seguimiento de conflictos, la integración de estímulos emocionales y sensoriales.
- **Volumen de distribución:** volumen teórico de líquido en el que habría que disolver la cantidad total de fármaco administrado para que su concentración fuese igual a la del plasma.

Toxicidad del midazolam e influencia del estado nutricional sobre su metabolismo

Introducción

Las benzodiazepinas son fármacos ampliamente utilizados en los cuidados paliativos, tratando síntomas como ansiedad, convulsiones y delirio asociado con la abstinencia de alcohol, además de utilizarse como agentes sedantes. El midazolam es una benzodiazepina que se ajusta a la descripción de un fármaco ideal ya que posee un inicio de efecto rápido y una corta duración, permitiendo minimizar los efectos adversos que éste pudiera causar (Prommer, 2020). Cabe mencionar que existe una falta de conciencia acerca de que el midazolam puede causar anafilaxia, aunque es rara, se han descrito unos pocos casos y siempre está presente el riesgo de padecerla (Jeon *et al.*, 2019). En México, el midazolam es ampliamente utilizado en las unidades de terapia intensiva pediátrica, pues los pacientes requieren intubación endotraqueal o procedimientos invasivos incómodos o dolorosos, por lo que hacen uso de sus propiedades como sedante, ansiolítico y relajante muscular (Delgado, M., 2007). Sin embargo, las tasas de prevalencia de sobrepeso y obesidad en adolescentes ha aumentado sustancialmente, lo cual es una situación delicada debido al estado de enfermedad comórbida que acompaña a la obesidad temprana, ya que estos pacientes pueden requerir la administración frecuente de medicamentos, entre ellos, anestésicos para cirugía ortopédica o bariátrica. Se ha sugerido previamente que el aclaramiento de CYP3A en pacientes obesos se reduce en comparación con pacientes no obesos, conllevando a una escasez de pautas de dosificación para esta población debido al limitado número de estudios farmacocinéticos y/o farmacodinámicos disponibles (van Rongen *et al.*, 2015). Por tal motivo, el objetivo del presente trabajo fue realizar una búsqueda y recopilación de información acerca de la toxicidad del midazolam y la influencia en su metabolismo de acuerdo con el estado nutricional de los pacientes.

Marco Teórico

•Benzodiazepinas

Las benzodiazepinas son compuestos ansiolíticos, hipnóticos, anticonvulsivos, relajantes musculares y anestésicos utilizados en el ámbito clínico principalmente para el tratamiento de la ansiedad y trastornos del sueño durante periodos cortos, esto debido a que existe el riesgo de desarrollar tolerancia, dependencia o adicción hacia dichos compuestos (Lader, M., 2014; Gómez & Almanza, 2017). Las benzodiazepinas suelen ser absorbidas por el tracto gastrointestinal después de la administración oral. Estos fármacos se distribuyen ampliamente por el organismo y se acumulan preferentemente en zonas ricas en lípidos como el sistema nervioso central y el tejido adiposo, por lo que los agentes más lipofílicos generalmente tienen las tasas más altas de absorción y la aparición más rápida de los efectos clínicos (Griffin *et al.*, 2013). Los efectos adversos comprenden sedación subjetivamente y deterioro cognitivo y psicomotor, además las habilidades complejas como la conducción pueden verse comprometidas (Lader, M., 2014). En México, los tranquilizantes (incluyendo las benzodiazepinas) son los fármacos prescritos más consumidos por la población en general, lo que ha conllevado a una situación preocupante, ya que nuestro país posee una prevalencia de 7.8% en el consumo de tranquilizantes y sedantes en la población general, siendo de las prevalencias más altas del mundo (Gómez & Almanza, 2017). Las principales benzodiazepinas ampliamente utilizadas en anestesia clínica son el flumazenil, el lorazepam, diazepam y midazolam (Oikkola & Ahonen, 2008).

•Midazolam

El midazolam es una benzodiazepina que posee efectos depresores sobre el sistema nervioso central (SNC), teniendo un rápido inicio de efecto y pocos efectos adversos, por lo que utilizado para la sedación antes de procedimientos diagnósticos y en la terapia de determinados trastornos mentales tales como la ansiedad y la depresión. El

midazolam se puede utilizar para la ansiolisis e hipnosis durante la fase de mantenimiento de los medicamentos de la anestesia general, además de tener una mayor aceptación por parte de los pacientes y de los médicos (Lingamchetty *et al.*, 2020). Este fármaco ejerce su efecto clínico gracias a su capacidad de potenciar la inhibición de la transmisión sináptica mediada por el ácido gama-aminobutírico (GABA) a través de la unión al receptor GABA A (National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, 2012). Se encuentra disponible en preparaciones intravenosas, intramusculares, orales, sublinguales, rectales e intranasales. La preparación parenteral utilizada en la práctica clínica tiene un pH ácido de 3.5, lo que la hace soluble en agua, característica por la cual es innecesaria la adición de propilenglicol, disminuyendo el dolor de las inyecciones en comparación con otras benzodiazepinas como el diazepam. Sin embargo, a pH fisiológico, el midazolam es una de las benzodiazepinas más lipofílicas, lo que explica la rápida absorción y el cruce de la barrera hematoencefálica y, por tanto, la rápida aparición de los efectos clínicos. El midazolam se redistribuye rápidamente, dando lugar a una acción de duración corta, por lo que es adecuado para perfusión continua (Griffin *et al.*, 2013).

•Metabolismo del midazolam

El midazolam se encuentra en un equilibrio de pH entre estructuras de anillo abierto y cerrado. A pH fisiológico, el anillo del midazolam se cierra y la molécula se vuelve liposoluble, permitiendo una rápida penetración a través de la barrera hematoencefálica. El inicio del efecto del midazolam es rápido independientemente de la vía de administración (Prommer, E., 2020). Los metabolitos del midazolam (α -hidroximidazolam, 4-hidroximidazolam y α , 4-hidroximidazolam) son productos de la oxidación del anillo de imidazol (Figura 1) llevada a cabo por las enzimas citocromo P450 subfamilia 3A. El α -hidroximidazolam es el metabolito principal y es farmacológicamente activo con propiedades sedantes como las del midazolam. Sin embargo, cuando se glucuronida pierde su potencia, siendo una décima parte de la potencia del midazolam. El metabolito α -hidroximidazolam tiene una vida media de eliminación de 1 hora en humanos y su excreción es llevada a cabo principalmente por vía renal (Prommer, E., 2020; Zaporowska-Stachowiak *et al.*, 2019). El citocromo P450 (CYP) 3A es un sistema enzimático importante, contribuye a la eliminación de aproximadamente del 25-30% de todos los fármacos usados clínicamente y se sabe que este sistema enzimático varía con la edad, la inflamación y la obesidad. En la obesidad, vista como un estado crónico de inflamación, se ha informado de una reducción de la expresión de la proteína CYP3A o de la actividad CYP3A en estudios *in vitro* en ratones obesos. En humanos, se informó una reducción del aclaramiento oral de midazolam en sujetos obesos en comparación con sujetos no obesos para varios sustratos de CYP3A (van Rongen *et al.*, 2018).

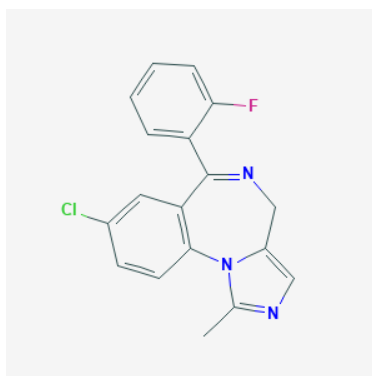


Figura 1. Estructura del midazolam (Fuente: National Center for Biotechnology Information, 2021).

•Toxicidad del midazolam

A pesar de que la toxicidad del midazolam es poco frecuente, puede ocurrir cuando se combina con otros depresores del SNC tales como alcohol, opioides y otros antidepresivos tricíclicos (Amitriprilina, Doxepina, Amoxapina, etc.). El riesgo de toxicidad aumenta con la administración intravenosa y en personas de avanzada edad con EPOC. La ataxia, nistagmo, hipotensión, dificultad al hablar, alteración de la coordinación motora, coma y muerte son algunos de los síntomas que se presentan debido la sobredosis del midazolam. Sin embargo, el flumazenil y el carbón activado son los compuestos adecuados para contrarrestar la toxicidad del midazolam, el segundo es una opción dentro de una hora después de la intoxicación (Lingamchetty *et al.*, 2020).

Objetivo general

Realizar una búsqueda y recopilación de información acerca de la toxicidad del midazolam y la influencia en su metabolismo de acuerdo con el estado nutricional de los individuos.

Objetivos específicos

- Realizar la búsqueda estratégica específica empleando los operadores booleanos AND y OR para conocer la información de la literatura sobre la influencia del estado nutricional en el metabolismo y la toxicidad del midazolam a través de la consulta de las plataformas especializadas encontradas en la BidiUAM en el período comprendido de 2011 a 2021.
- Seleccionar los artículos de acuerdo con los criterios de inclusión y exclusión.
- Analizar la información para generar una base de datos que permita el acceso rápido para este tipo de información.

Metodología

Se realizó una búsqueda sistemática de la literatura haciendo uso de recursos electrónicos, incluidos PubMed, Springer Link, Elsevier, Nature publicados entre los años 2011 a 2021, identificando un total de 364 publicaciones, 12 publicaciones en texto completo y 1 resumen cumplieron con los criterios de inclusión. Se incluyeron los estudios de toxicidad y/o anafilaxia independientemente de la edad del paciente, en los que se administró midazolam por cualquier vía, en cualquier dosis para la sedación antes de un procedimiento (diagnóstico y terapéutico). En cuanto a los estudios del metabolismo de midazolam, los criterios de inclusión fueron estudios realizados en adolescentes de entre 11 a 18 años con sobrepeso y obesidad enfocados en el metabolismo del midazolam basado en el estado nutricional. Se descartaron 351 publicaciones debido a que no se contaba con datos certeros sobre la causa de anafilaxia y/o toxicidad asociada a la administración de midazolam, eran estudios realizados en niños o adultos obesos o no se especificaba la edad de los pacientes incluidos en el estudio. Se excluyó la realización de un metaanálisis dado que cada publicación cuenta con poblaciones en las que difiere la edad (en cuanto a la toxicidad), dosis, motivo de sedación o intervenciones diferentes.

Actividades realizadas

- Se realizó una búsqueda de artículos relacionados con la toxicidad o anafilaxia inducida por el midazolam, además de estudios sobre la farmacocinética de dicho fármaco en pacientes con sobrepeso u obesidad.
- Se analizaron y recopilaron los informes y estudios que cumplieran con los criterios de inclusión y exclusión.
- Se elaboró un escrito con la información más relevante de cada artículo elegido.

Objetivos y metas alcanzados

- Se identificaron informes de reacciones anafilácticas y estudios sobre la toxicidad inducida tras la administración de midazolam.

- Se distinguieron estudios realizados en adolescentes con sobrepeso u obesidad donde se determinó la farmacocinética del midazolam.

Desarrollo

Toxicidad del midazolam

El midazolam es un fármaco que puede ser utilizado como premedicación sedante, la cual puede ser utilizada en procedimientos endoscópicos para lograr la comodidad del paciente que, a una dosis adecuada, hay una recuperación rápida de la conciencia y la orientación. Sin embargo, en un estudio realizado por Hsu y colaboradores (2015), a los participantes se les administró una inyección intravenosa de midazolam titulada para producir sedación y posteriormente realizaron evaluaciones neuropsicológicas integrales antes de la operación (línea base), a los 15 minutos y 120 minutos después de la inyección del midazolam. La finalidad del estudio fue examinar el impacto cognitivo de la sedación ligera basada en midazolam en la colonoscopia ambulatoria.

Los resultados mostraron que la atención sostenida, la velocidad psicomotora y el recuerdo inmediato parecían ser vulnerables a la acción del midazolam. Se reportaron deficiencias cognitivas de dominio múltiple notables a los 15 minutos posteriores a la sedación e incluso se notaron deterioros cognitivos residuales en algunos pacientes. El midazolam afectó la velocidad psicomotora (48%), la memoria (40%), el aprendizaje (32%), la memoria de trabajo (17%) y la atención sostenida (11%). Además, también se mostró que a los 120 minutos después de la infusión, a pesar de no haber diferencias significativas en el desempeño de las pruebas en comparación con el grupo control, el 10% de los pacientes aún sufrían problemas en la función de la memoria, incluido el nuevo aprendizaje y la memoria libre inmediata. Tales hallazgos se suman al conocimiento existente acerca de que la acción aguda del midazolam afecta la capacidad de aprender cosas nuevas, recordar instrucciones y procesar información de manera eficiente, además de que también interfiere con la resolución estratégica de problemas y la capacidad de almacenar y administrar información temporalmente para su posterior manipulación. Pese a lo anterior, se requiere la realización de más estudios acerca del midazolam y el daño cognitivo que puede llegar a causar para respaldar los resultados obtenidos por los autores, pues el tamaño de muestra fue relativamente pequeño, representando una limitación del estudio.

Por el contrario, Wang et al. (2020) mencionan que, al realizar la sedación inducida por midazolam, se conserva la conectividad funcional dentro de las redes de nivel inferior (red sensoriomotora, auditiva y visual), sugiriendo una activación intacta en áreas corticales primarias. Asimismo, estudios recientes indican que los efectos de la sedación ligera inducida por el midazolam en las redes de niveles inferiores fueron incluso elevados, pudiéndose interpretar como una indicación de que los sistemas neuronales compensan de forma autónoma el efecto del fármaco como una reacción directa a la inyección del fármaco, ayudando a mantener las capacidades de procesamiento de la información. En cambio, también se menciona que la conectividad funcional dentro de las redes de nivel superior (red de control ejecutivo, prominencia, modo predeterminado, etc.) se ve significativamente alterada por la sedación ligera inducida por midazolam, concordando con los resultados obtenidos de Hsu *et al.* (2015). En cuanto a la red de prominencia, aún existe controversia sobre si el uso de midazolam afecta o no la función de esta red, pues no se han identificado cambios significativos en la fuerza de conectividad funcional para la red de prominencia. Estos resultados inconsistentes pueden ser atribuidos a ciertos factores, por ejemplo, la anestesia altera la conectividad funcional de una manera dependiente de la dosis y el aumento de la sedación puede abolir la conectividad funcional dentro de una amplia gama de redes en estado de reposo (Wang *et al.*, 2020).

Además de la posibilidad del midazolam de causar deficiencias cognitivas, se ha descrito que dicho fármaco es capaz de provocar anafilaxia. A pesar de que el midazolam es considerado un fármaco seguro, se han reportado varios informes clínicos sobre la aparición de reacciones adversas graves asociadas con el fármaco. Los casos de anafilaxia se resumen en la tabla 1. No se realizó un metaanálisis debido a la heterogeneidad clínica (niños y adultos sometidos a diferentes procedimientos).

Tabla 1. Resumen de casos de anafilaxia provocados por midazolam.

Autor, revista, año	Sujeto	Procedimiento	Vía y dosis midazolam (mg)	Síntomas	Conclusiones
George y Williams, 2011, Indian J Anaesth.	Varón de 26 años	Biopsia de ganglio linfático cervical	1 mg vía intravenosa	Prurito en antebrazo y tronco derechos, disminución de presión arterial y frecuencia cardiaca.	El paciente experimentó anafilaxia preoperatoria probablemente debido al midazolam, un fármaco de uso generalizado. Por lo tanto, los médicos deben ser conscientes del riesgo de anafilaxia.
Shrivastava, S., 2012, J Anesth.	Hombre de 37 años	Preoperación	2 mg vía intravenosa	Prurito, opresión de pecho, disnea e inquietud.	El midazolam puede provocar una reacción de hipersensibilidad, aunque en raras ocasiones, por lo que debe usarse con precaución.
Shin <i>et al.</i> , 2014, Clinical endoscopy	Mujer de 53 años	Esofagogastroduodenoscopia (EGD)	5 mg vía intravenosa	Disminución del pulso cardiaco y saturación de oxígeno, por lo que la paciente se volvió cianótica, disminución de la mentalidad y respiración no espontánea.	La aparición de anafilaxia asociada a midazolam es relativamente rara, por lo que faltan investigaciones sobre los factores de riesgo. Por lo tanto, es importante obtener un historial completo de alergias y cada unidad de examen endoscópico debe estar preparada para manejar cualquier emergencia que pueda ocurrir.

Ayuse <i>et al.</i> , 2015, Anesth. Prog.	Mujer de 59 años	Resección de un tumor de mandíbula derecha	5 mg vía intravenosa	Hipotensión potencialmente mortal broncoconstricción y edema	Este caso ilustra el potencial de reacciones anafilactoides con midazolam en pacientes con antecedentes de alergia a múltiples fármacos.
Kim <i>et al.</i> , 2016, Korean J Anesthesiol.	Varón de 59 años	Fijación interna de fractura de tobillo	3 mg vía intramuscular	Erupciones cutáneas con urticaria de las extremidades superiores e inferiores y angioedema de cara y lengua, disminución de presión arterial (de 122/75 mmHg a 70/40 mmHg).	El peligro de shock anafiláctico después de la inyección i.m. de midazolam no está muy reconocido. Cuando se inyecta por vía i.m. puede producirse un shock anafiláctico severo de inicio lento, por lo que los anestesiólogos deben estar preparados para la aparición de anafilaxia en cualquier momento del periodo perioperatorio.
Çakmakçı <i>et al.</i> , 2018, Turk pediatri arsivi.	Varón de 17 años	Aspiración de médula ósea	5 mg vía intravenosa	Vómitos, disnea, dolor de pecho e hipotensión (80/40 mmHg).	El midazolam es un sedante de uso común en las clínicas de hematología-oncología pediátrica, por lo que debe tenerse en cuenta que el midazolam puede provocar anafilaxia y medicamentos y equipo necesarios para intervenir en la anafilaxia deben estar disponibles para los procedimientos realizados.
Gohil <i>et al.</i> , 2019, Current Drug Safety.	Niño de 5 años	Ablación electrofisiológica	0.01 mg en infusión	Pulso bigeminado y bradicardia	El midazolam debe usarse con precaución, aunque sea considerado uno de los medicamentos

					más seguros, sobretodo en pacientes que sufren de miocarditis
Jeon <i>et al.</i> , 2019, <i>Medicine</i> .	Mujer de 62 años	Dissectomía endoscópica	1 mg vía intravenosa	Hipotensión grave, disminución de frecuencia cardíaca y saturación de oxígeno, eritema y diarrea.	La anafilaxia provocada por midazolam es muy rara pero siempre puede ocurrir, por lo que se debe estar bien preparado para el tratamiento.

En el año 2016, Vet y colaboradores estudiaron prospectivamente la relación entre la inflamación, la insuficiencia cardíaca y el aclaramiento de midazolam como marcador del metabolismo de fármacos mediado por CYP3A en niños críticamente enfermos utilizando un modelo farmacocinético poblacional. El estudio incluyó a 83 niños críticamente enfermos de entre 1 día y 17 años. El midazolam se administró como un bolo intravenoso (100 µg/kg) seguido de una infusión intravenosa a una velocidad de 100 µg/ kg/ h. Los resultados del estudio muestran que tanto la inflamación (reflejada en la proteína c reactiva (PCR)) como la gravedad de la enfermedad (reflejado en el número de fallas orgánicas) afectan significativamente la depuración de midazolam en niños críticamente enfermos, sugiriendo que estos pacientes pueden tener un riesgo mayor de aumento de los niveles de fármaco y la toxicidad asociada cuando reciben sustrato de CYP3A. Además, se demostró una correlación muy fuerte entre la inflamación y la insuficiencia cardíaca con el aclaramiento del midazolam, determinando las concentraciones de citocinas y la PCR. Los niveles más altos de IL-6 se relacionaron con un aclaramiento más bajo de midazolam, pues la IL-6 es un inhibidor principal de la expresión de ARNm de CYP3A. Asimismo, el número de fallos orgánicos se relacionó significativamente con la depuración de midazolam, esto se respalda con la acción de agregar la falla orgánica al efecto de la PCR en las simulaciones, resultando en concentraciones un 20% más altas. Debido a que el midazolam posee una tasa de extracción hepática baja a intermedia, los cambios en el aclaramiento hepático predominantemente dependen de las enzimas CYP, aunque no se excluye algún impacto del flujo hepático. La variación en el flujo hepático en pacientes críticamente enfermos puede resultar de cambios en el gasto cardíaco como consecuencia de insuficiencia cardíaca y/o ventilación mecánica. Cabe mencionar que el estudio presentó algunas limitaciones como, por ejemplo, la imposibilidad de una distribución uniforme del número de pacientes por grupo de edad, inflamación y falla orgánica. Además de que todos los pacientes tenían al menos una falla orgánica (pulmón) y solamente en unos pocos pacientes se pudieron recopilar datos en ausencia de insuficiencia cardíaca (después de la extubación). Pese a dichas limitaciones, los resultados indican claramente que los pacientes críticamente enfermos tienen un riesgo mayor de toxicidad del fármaco o fracaso de la terapia debido a una importante variación mediada por la inflamación y la insuficiencia orgánica en el aclaramiento de los sustratos de CYP3A. Por lo tanto, es indispensable tener conocimiento y cuidado acerca de la administración del midazolam y los efectos que puede causar dicho fármaco en pacientes críticamente enfermos, que pueden resultar potencialmente mortales (Vet *et al.*, 2015).

Metabolismo del midazolam de acuerdo con el estado nutricional

Las tasas de prevalencia de los adolescentes obesos están incrementando y, a pesar de eso, existe una escasez de pautas de dosificación para esta población ya que se dispone de un número limitado de estudios farmacocinéticos en adolescentes obesos. El midazolam es ampliamente metabolizado por CYP3A a su metabolito principal 1-OH-midazolam y se excreta rápidamente en la orina como su conjugado glucurónico (van Rongen *et al.*, 2015). El CYP3A es responsable de al menos el 30% del metabolismo de fármacos incluyendo quimioterapéuticos, antidepresivos tricíclicos, algunos antipsicóticos, benzodiacepinas, bloqueadores de canales de calcio y estatinas (Zarezadeh *et al.*, 2020). En una recopilación de información realizada por Zarezadeh y colaboradores (2020) se encontró que la mayoría de los estudios confirman que la obesidad y el sobrepeso disminuyen la actividad de CYP3A4 en un 35% comparado con personas sin obesidad. Esta actividad reducida de la enzima puede ser atribuida a que la obesidad es considerada un estado inflamatorio, lo que ha sido asociado con la disminución de la expresión de CYP3A en el hígado.

Debido a la falta de estudios que evalúan la farmacocinética del midazolam en adolescentes obesos y con sobrepeso, van Rongen *et al* (2015) tuvieron como objetivo el esclarecer este asunto. En su estudio se incluyeron 19 pacientes adolescentes de 12 a 18 años con sobrepeso y obesidad sometidos a cirugía general a los cuales se les administró una dosis única intravenosa de 2 (16 pacientes) o 3 mg (3 pacientes) de midazolam minutos antes de ser llevados a quirófano. Los resultados mostraron que al administrar midazolam sobre una base de mg kg^{-1} , las concentraciones de este fármaco son sustancialmente más altas en individuos con un peso corporal mayor, por lo que no se sugiere la dosificación basada en mg kg^{-1} en los adolescentes con sobrepeso y obesidad, en cambio, es preferible una dosis fija. En el caso que se inicie una infusión continua, el tiempo para alcanzar concentraciones en estado estacionario aumenta más de tres veces en un adolescente de 149 kg en comparación con un adolescente de 62 kg, que es debido al aumento del volumen de distribución periférico. Las simulaciones realizadas por los autores también muestran que con una dosis de bolo intravenoso fija no se esperan diferencias en las concentraciones de midazolam entre los diversos pesos corporales. El peso corporal total no influyó en el aclaramiento del midazolam, mientras que el volumen de distribución periférica de midazolam aumentó sustancialmente con el peso corporal total. Lo anterior puede explicarse por el exceso de peso corporal en estos adolescentes en lugar de un aumento en el peso corporal por edad y longitud. Cabe mencionar que en dicho estudio no se incluyeron adolescentes no obesos, lo que presenta una limitación, excluyendo la posibilidad de una comparación directa con adolescentes obesos y con sobrepeso.

Años más tarde, los autores antes mencionados estudiaron el aclaramiento del sustrato de CYP3A en adolescentes obesos comparándolos con adultos con obesidad mórbida. El estudio incluyó a 19 pacientes adolescentes obesos de entre 12 y 18 años sometidos a cirugía general (ortopédica, bariátrica, etc.) y 20 adultos con obesidad mórbida. Los resultados obtenidos muestran que los adolescentes obesos tienen una mayor depuración de midazolam en comparación con los adultos con obesidad mórbida lo cual se puede explicar al tener en cuenta estudios sobre midazolam en pacientes con obesidad mórbida antes y después de la cirugía bariátrica, donde el aclaramiento sistémico fue 1.7 veces mayor un año después de dicho procedimiento, resultado de un aumento en la actividad del CYP3A hepático (van Rongen *et al.*, 2018). Además, se observó que el aclaramiento de midazolam en adolescentes obesos parece incluso

mayor que en voluntarios sanos no obesos. Una posible explicación es que los adolescentes obesos todavía no tienen la actividad de CYP3A afectada y poseen un aumento del flujo sanguíneo o tamaño hepático mayor como los adultos con obesidad mórbida, lo que se respalda con un estudio realizado con propofol, fármaco cuyo aclaramiento se define por el flujo sanguíneo hepático, concluyendo que el aclaramiento aumenta con el peso corporal en adolescentes con obesidad mórbida. Por lo tanto, la combinación del aumento en el flujo sanguíneo del hígado y la actividad CYP3A no afectada son los responsables del elevado aclaramiento de midazolam en adolescentes obesos. A partir de estos resultados, parece que la obesidad es un tema importante para considerar a la hora de administrar midazolam, por lo que se requiere una guía para la dosificación en individuos obesos, ya que las pautas de dosificación pediátrica se expresan típicamente en mg kg^{-1} , lo que puede conducir a una sobredosis en pacientes con sobrepeso u obesidad (van Rongen *et al*, 2018).

Posteriormente, Gade *et al* (2019) respaldaron los hallazgos mencionados anteriormente, desarrollando un modelo farmacocinético poblacional para investigar la farmacocinética de una microdosis de midazolam en adolescentes con y sin sobrepeso y/u obesidad después de la administración intravenosa para posteriormente simular la exposición al midazolam en esta población, en donde observaron que la interacción entre un mayor volumen de distribución, una distribución más rápida y dosis más altas da como resultado un aumento de las concentraciones plasmáticas en adolescentes obesos y con obesidad severa aproximadamente 2.5 horas después del inicio de la infusión constante a largo plazo, ya que el tiempo que tarda en alcanzar el estado estacionario es más prolongado que en los adolescentes de peso normal y no se alcanza durante la perfusión de 8 horas. En los adolescentes obesos y con obesidad grave, el estado de equilibrio se alcanzaría después de 50 horas aproximadamente al administrar midazolam a una velocidad de perfusión de 0.1 mg/ kg/ h , mientras que los adolescentes de peso normal lo alcanzarían después de 20 horas aproximadamente. Por lo tanto, las dosis basadas en el peso corporal total pueden llegar a ser muy elevadas en pacientes obesos (hasta 9 mg/h), resultando en un riesgo de reacciones adversas graves como la depresión respiratoria (Gade *et al.*, 2020).

Conclusiones

En esta revisión se han resumido los reportes de caso sobre anafilaxia y estudios de toxicidad debido a la sedación o anestesia inducida por midazolam, que es importante para comprender la capacidad de este fármaco de causar síntomas como prurito o disminución de la frecuencia cardíaca a pesar de ser considerado como uno de los fármacos más seguros, comprometiendo la salud e incluso la vida del paciente, por lo que se debe tener presente la posibilidad de una reacción anafiláctica y estar siempre preparado para el tratamiento. Los estudios sobre la neurotoxicidad sugieren un deterioro cognitivo dependiente de la dosis de midazolam, dificultando algunas acciones como recordar y procesar información y la ejecución de tareas, aunque sigue habiendo una insuficiencia de datos sobre la alteración de los mecanismos cerebrales inducida por midazolam, es por ese motivo se requieren más estudios para esclarecer el tema. Por otro lado, la recopilación de estudios sobre el metabolismo de midazolam en adolescentes con sobrepeso u obesidad alude que la dosificación basada en el peso corporal no se recomienda para estos pacientes, pues mostraron un mayor aclaramiento y volumen de distribución, teniendo un riesgo elevado de sufrir toxicidad por el midazolam, por lo que es importante una reestructuración de la dosificación pediátrica.

Referencias

- Ayuse, T., Kurata, S., & Ayuse, T. (2015). Anaphylactoid-like Reaction to Midazolam During Oral and Maxillofacial Surgery. *Anesthesia progress*, 62(2), 64–65. <https://doi.org/10.2344/0003-3006-62.1.64>
- Çakmakçı, S., Bayhan, T., Cihan, M. K., & İlhan, İ. E. (2018). Anaphylaxis with midazolam in pediatric hematology-oncology unit: a case report. *Turk pediatri arsivi*, 53(3), 200–201. <https://doi.org/10.5152/TurkPediatriArs.2018.6176>
- Conway, A., Rolley, J. & Sutherland, J. (2016). Midazolam for sedation before procedures. *Cochrane Database Systematic Reviews*, (5).
- Delgado, M. (2007). Uso de Midazolam en unidades de terapia intensiva pediátrica. *Investigación en salud*, 9(1), 8-9.
- Flores, C., Chávez, J., Flores, J., Juárez, H., Ramírez, B., García, R...Changin, A. (2012). Development and Validation of a Method to Quantify Midazolam in a New Oral Formulation for Pediatric Use. *American Journal of Analytical Chemistry*, (3), 552-558.
- Gade, C., Sverrisdóttir, E., Dalhoff, K., Sonne, J., Johansen, M. Ø., Christensen, H. R... & Holst, H. (2020). Midazolam pharmacokinetics in obese and non-obese children and adolescents. *Clinical pharmacokinetics*, 59(5), 643-654.
- George, C., & Williams, A. (2011). Anaphylaxis with midazolam - Our experience. *Indian journal of anaesthesia*, 55(6), 630–631. <https://doi.org/10.4103/0019-5049.90633>
- Gohil, J. R., & Jindal, S. (2019). Cardiotoxicity associated with midazolam in a patient with diphtheria. *Current drug safety*, 14(1), 57-59.
- Gómez, A., & Almanza, A. (2017). Benzodiacepinas: Narrativas de adicción y recuperación de una anesthesióloga. *Salud y drogas*, 17(1), 133-144.
- Griffin, C. E., 3rd, Kaye, A. M., Bueno, F. R., & Kaye, A. D. (2013). Benzodiazepine pharmacology and central nervous system-mediated effects. *The Ochsner journal*, 13(2), 214–223.
- Hernández, I., Castellanos, E., Luna, C., & Álvarez, L. (2016). Anafilaxia por midazolam: Reporte de un caso. *Anestesia en México*, 28(2), 44-46.
- Hsu, Y. H., Lin, F. S., Yang, C. C., Lin, C. P., Hua, M. S., & Sun, W. Z. (2015). Evident cognitive impairments in seemingly recovered patients after midazolam-based light sedation during diagnostic endoscopy. *Journal of the Formosan Medical Association*, 114(6), 489-497.
- Jeon, Y. S., Shim, J., Jun, E. H., Choi, S. T., & Jung, H. S. (2019). Midazolam anaphylaxis during general anesthesia: A case report. *Medicine*, 98(41), e17405. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000017405>
- Kim, K. N., Kim, D. W., Sin, Y. H., & Lee, S. K. (2016). Anaphylactic shock caused by intramuscular injection of midazolam during the perioperative period: a case report. *Korean journal of anesthesiology*, 69(5), 510–513. <https://doi.org/10.4097/kjae.2016.69.5.510>
- Lader M. (2014). Benzodiazepine harm: how can it be reduced? *British journal of clinical pharmacology*, 77(2), 295–301.
- Lammers, L. A., Achterbergh, R., Romijn, J. A., & Mathôt, R. A. (2018). Nutritional status differentially alters cytochrome P450 3A4 (CYP3A4) and uridine 5'-diphosphoglucuronosyltransferase (UGT) mediated drug metabolism: effect of short-term fasting and high fat diet on midazolam metabolism. *European journal of drug metabolism and pharmacokinetics*, 43(6), 751-767.
- Lingamchetty, T., Hosseini, S. & Saadabadi, A. (2020). Midazolam. Recuperado el 29 de mayo de 2021, a las 17:25 p.m., de <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537321/>
- National Center for Biotechnology Information (2021). PubChem Compound Summary for CID 4192, Midazolam. Recuperado el 24 de julio de 2021 de <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Midazolam>.

- National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. (2012). LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury. Recuperado el 02 de junio de 2021, a las 14:51 p.m., de <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK548691/>
- Nielsen, S. (2015). Benzodiazepines. *Current Topics in Behavioral Neurosciences*, 141-159.
- Olkola, K. T., & Ahonen, J. (2008). Midazolam and other benzodiazepines. *Handbook of experimental pharmacology*, (182), 335–360.
- Prommer E. (2020). Midazolam: an essential palliative care drug. *Palliative care and social practice*, 14, 2632352419895527.
- Shin, J. G., Hwang, J. H., Lee, B. S., Park, H. J., Lee, S. H., Lee, J. N., Han, D. H., & Kim, J. H. (2014). A case of midazolam anaphylaxis. *Clinical endoscopy*, 47(3), 262–265. <https://doi.org/10.5946/ce.2014.47.3.262>
- Shrivastava, S. (2012). An experience with midazolam anaphylactoid reaction. *Journal of anaesthesia*, 26(4), 642-643.
- van Rongen, A., Vaughns, J. D., Moorthy, G. S., Barrett, J. S., Knibbe, C. A., & van den Anker, J. N. (2015). Population pharmacokinetics of midazolam and its metabolites in overweight and obese adolescents. *British journal of clinical pharmacology*, 80(5), 1185–1196. <https://doi.org/10.1111/bcp.12693>
- van Rongen, A., Brill, M., Vaughns, J. D., Väitalo, P., van Dongen, E., van Ramshorst, B., Barrett, J. S., van den Anker, J. N., & Knibbe, C. (2018). Higher Midazolam Clearance in Obese Adolescents Compared with Morbidly Obese Adults. *Clinical pharmacokinetics*, 57(5), 601–611. <https://doi.org/10.1007/s40262-017-0579-4>
- Vet, N. J., Brussee, J. M., de Hoog, M., Mooij, M. G., Verlaat, C. W., Jerchel, I. S., ... & de Wildt, S. N. (2016). Inflammation and organ failure severely affect midazolam clearance in critically ill children. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 194(1), 58-66.
- Wang, J., Sun, P., & Liang, P. (2020). Neuropsychopharmacological effects of midazolam on the human brain. *Brain Informatics*, 7(1), 1-12.
- Yoldi, M., Robles, R., Martínez, N., Martínez-Camarillo, S., Jiménez-Tirado, M., Tovilla-Zárate, A...Fresán, A. (2020). A comparative study of the use of benzodiazepines among patients with major depression and anxiety disorders. Recuperado el 20 de marzo de 2021, a las 18:36 p.m., de https://www.researchgate.net/publication/348211121_A_comparative_study_of_the_use_of_benzodiazepines_among_patients_with_major_depression_and_anxiety_disorders
- Zarezadeh, M., Saedisomeolia, A., Shekarabi, M., Khorshidi, M., Emami, M. R., & Müller, D. J. (2020). The effect of obesity, macronutrients, fasting and nutritional status on drug-metabolizing cytochrome P450s: a systematic review of current evidence on human studies. *European Journal of Nutrition*, 1-17.
- Zaporowska-Stachowiak, I., Szymański, K., Oduah, M. T., Stachowiak-Szymczak, K., Łuczak, J., & Sopata, M. (2019). Midazolam: safety of use in palliative care: a systematic critical review. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 114, 108838.



Dr. Luis Alfonso Moreno Rocha, 35135



Dra. Norma Angélica Noguez Méndez, 17902

No. de páginas: 15

Lugar de realización: Laboratorio de Farmacocinética y Farmacodinamia (N-102) y laboratorio de Farmacia Molecular de Liberación Controlada (N-106)

Prácticas realizadas en:

Proyecto genérico: Evaluación de productos relacionados con la salud

Contiene:

- [] Fotografías [X] Ilustraciones
[] Gráficas [] Mapas
[X] Tablas [] Diagramas
[] Trípticos

Vo.Bo. Asesor:

Fecha liberación texto completo: 20211128

NOTA: La versión digital de este reporte, solo podrá ser consultada en cualquier Unidad académica de la Universidad, incluyendo a Rectoría General



Casa abierta al tiempo

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA
UNIDAD XOCHIMILCO
División de Ciencias Biológicas y de la Salud

Departamento de Sistemas Biológicos

Licenciatura en Química Farmacéutica Biológica

Toxicidad del midazolam e influencia del estado nutricional sobre su metabolismo

Solís Fernández, Andrea Izkaret

2162029345

Asesores

Interno: Moreno Rocha, Luis Alfonso

Interno: Noguez Méndez, Norma Angélica

03 de Diciembre de 2021

Sistemas Biológicos
Química Farmacéutica Biológica

Toxicidad del midazolam e influencia del estado nutricional sobre su metabolismo

Solís Fernández, Andrea Izkaret 2162029345

Interno: Moreno Rocha, Luis Alfonso
Interno: Noguez Méndez, Norma Angélica

03 de Diciembre de 2021

15

Laboratorio de Farmacocinética y Farmacodinamia (N-102) y laboratorio de Farmacia Molecular de Liberación Controlada (N-106).

Evaluación de productos relacionados con la salud

X

X

20211128