



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 Garfias
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	Ola	Mes	Año
					08	12	2021

Datos del Alumno

Nombre: Mendoza Clemente Juan Jesús	
Matrícula : 2163065792	Licenciatura : Química Farmacéutica Biológica
Domicilio: Calle Del Puente, Mz. 26 Lt.21, Col. San Bartolo Ameyalco, C.P.01800, Alvaro Obregón, CDMX	
Teléfono : 5530844335	Celular: 5530844335
Correo Electrónico : juanmendezclemente97@gmail.com	CURP: MEO970214HDFNLN09

Datos del Proyecto

Nombre del Proyecto : Midazolam: Una Revisión Bibliográfica Sobre las Reacciones Adversas e Interacciones Farmaco-Farmaco	
Lugar donde se realizó el Servicio Social : Laboratorio de farmacodinamia y farmacología y laboratorio de toxicología farmacéutica	
Dependencia: Departamento de Sistemas Biológicos de la Universidad Autónoma Metropolitana Unidad Xochimilco;	
Entidad Federativa : Distrito Federal	
Municipio: Coyoacán	Localidad : Villa, Quietud
Fecha de Inicio	Fecha de Término
Ola 1 Mes 28 Día 5 Año 2021	Ola 1 Mes 28 Día 11 Año 2021
PARA SER LLENADO POR LOS ASESORES	
sector: 3.- Público	Tipo: 2.- Interno
Orientación: 10.- Otros	

FIRMAS	
 Dr. Luis Alfonso Moreno Rocha, 35135 Asesor Interno <small>Nombre, firma y No. Económico</small>	 Dra. Norma Angélica Noguez Méndez, 17902 Asesor Externo <small>Nombre, firma y No. Económico</small>
 Mendoza Clemente Juan Jesús Alumno <small>Nombre, firma y No. Económico</small>	 Dra. Norma A. Noguez Vo. Bo. de la Comisión <small>Nombre y firma de la persona que autoriza</small>



Casa abierta al tiempo

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA

CDMX a 04 de diciembre 2021

Mtra. María Elena Contreras Garfias

Directora de la DCBS UAM-X

PRESENTE

Por medio de la presente me permito comunicar a usted que el alumno (a) **Mendoza Clemente Juan Jesús** con matrícula **2163065792**, finalizó el proyecto de servicio social: “Midazolam: una revisión bibliográfica sobre las reacciones adversas e interacciones fármaco-fármaco”. Perteneciente al proyecto genérico: Evaluación de productos relacionados con la salud y Etapa: Evaluación fármaco toxicológica de compuestos activos en modalidad virtual bajo la asesoría del Dr. Luis Alfonso Moreno Rocha y la Dra. Norma Angélica Noguez con fecha de inicio: 28 de mayo 2021 y fecha de término: 28 de noviembre de 2021, cubriendo un total de 480 horas.

Agradeciendo su atención a la presente, queda de usted.

ATENTAMENTE

Dra. Norma Angélica Noguez Méndez

No. Eco. 17902

c.c.p. **Dr. Juan Esteban Barranco Florido**. Jefe del DSB-UAMX

Unidad Xochimilco

División de Ciencias Biológicas y de la Salud

Laboratorio de Síntesis de polímeros 005

Unidad Interdisciplinaria de Docencia, Investigación y Servicio

Calzada del Hueso No. 1100, Col. Villa Quietud. Delegación Coyoacán, México, D.F., CP 04960,

Tel:54837280 E-mail: nanoguez@correo.xoc.uam.mx



Casa abierta al tiempo

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA

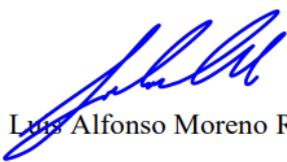
CDMX a 04 de diciembre 2021

Mtra. María Elena Contreras Garfias
Directora de la DCBS UAM-X
PRESENTE

Por medio de la presente me permito comunicar a usted que el alumno (a) **Mendoza Clemente Juan Jesús** con matrícula **2163065792**, finalizó el proyecto de servicio social: “Midazolam: una revisión bibliográfica sobre las reacciones adversas e interacciones fármaco-fármaco”. Perteneciente al proyecto genérico: Evaluación de productos relacionados con la salud y Etapa: Evaluación fármaco toxicológica de compuestos activos en modalidad virtual bajo la asesoría del Dr. Luis Alfonso Moreno Rocha y la Dra. Norma Angélica Noguez con fecha de inicio: 28 de mayo 2021 y fecha de término: 28 de noviembre de 2021, cubriendo un total de 480 horas.

Agradeciendo su atención a la presente, queda de usted.

ATENTAMENTE


Dr. Luis Alfonso Moreno Rocha
No. Eco. 35135

c.c.p. **Dr. Juan Esteban Barranco Florido**. Jefe del DSB-UAMX

Unidad Xochimilco
División de Ciencias Biológicas y de la Salud
Laboratorio de Farmacocinética y Farmacodinamia 102
Unidad Interdisciplinaria de Docencia, Investigación y Servicio
Calzada del Hueso No. 1100, Col. Villa Quietud. Delegación Coyoacán, México, D.F. CP 04960,
Tel:54837254 E-mail: lamoreno@correo.xoc.uam.mx



Licenciatura en Química Farmacéutica Biológica

Informe de servicio social:

Midazolam: Una Revisión Bibliográfica Sobre Las Reacciones Adversas e Interacciones Fármaco-Fármaco

Proyecto genérico:

Evaluación de productos relacionados con la salud

Etapas:

Evaluación fármaco toxicológica de compuestos activos

Alumno: Mendoza Clemente Juan Jesús

Matricula: 2163065792

Asesores internos:

Dr. Luis Alfonso Moreno Rocha, 35135

Dra. Norma Angelica Noguez Méndez, 17902

Lugar y fecha de realización: El proyecto se realizó de manera remota con el apoyo del área de Farmacocinética y Farmacodinamia y del área de Tecnología Farmacéutica. UAM-Xochimilco

Fecha de inicio: 28 de mayo 2021

Fecha de término: 28 de noviembre de 2021

NOVIEMBRE, 2021

Midazolam: Una Revisión Bibliográfica Sobre Las Reacciones Adversas e Interacciones Fármaco-Fármaco

RESUMEN

Introducción. El midazolam es una benzodiazepina de acción corta utilizado como sedante, ansiolítico y amnésico, es clasificado como una sustancia con bajo potencial de interacción fármaco-fármaco y considerado un compuesto seguro, por lo que se ignora la posibilidad de presentar reacciones adversas o toxicidad asociada a este fármaco. Con base en lo anterior, se elaboró una revisión sobre las interacciones farmacológicas y toxicológicas del midazolam.

Metodología. Se recolectaron los datos coincidentes y la información más relevante acerca de interacciones fármaco-fármaco, toxicidad y reacciones adversas en humanos asociadas al uso de midazolam, la información se identificó a partir de las plataformas especializadas en BidiUAM haciendo uso de operadores booleanos.

Resultados. El midazolam, a pesar de considerarse con bajo potencial de interacción con otros fármacos, es capaz de interactuar con algunos compuestos como la atorvastatina, efavirenz, enzalutamida, eritromicina, fenobarbital, fluconazol, entre otros. Además, puede provocar reacciones adversas incluyendo anafilaxia, distonía aguda, shock cardiogénico y cardiotoxicidad, por mencionar algunos. Asimismo, se ha reportado que el midazolam es capaz de provocar deficiencias cognitivas, afectando la atención sostenida, velocidad psicomotora, el recuerdo inmediato, la memoria de trabajo y la fluidez de ejecución.

Conclusión. Los profesionales de la salud deben estar preparados para actuar en caso de que se presenten efectos adversos asociados al uso de midazolam, es importante reportar estos eventos para así ajustar la dosificación y manejar adecuadamente situaciones similares en el futuro. Es recomendable investigar más sobre las DDI y las interacciones alostéricas que involucren al midazolam.

Palabras clave: *midazolam, interacciones fármaco-fármaco, reacciones adversas, toxicidad, CYP3A.*

ABSTRACT

Introduction. Midazolam is a short-acting benzodiazepine used as a sedative, anxiolytic and amnestic drug, it's classified as a substance with a low potential for drug-drug interaction and considered like a safe compound, therefore, the possibility of presenting adverse reactions or toxicity associated with this drug is ignored. Based on the above, a review was realized about the pharmacological and toxicological interactions of midazolam.

Methodology. Matching data and the most relevant information about drug-drug interactions, toxicity and adverse reactions in humans associated with the use of midazolam were collected, the information was identified from specialized platforms in BidiUAM using Boolean operators.

Results. Midazolam, despite being considered to have a low potential for interaction with other drugs, can interact with some compounds such as atorvastatin, efavirenz, enzalutamide, erythromycin, phenobarbital, fluconazole, among others. It can also cause adverse reactions including anaphylaxis, acute dystonia, cardiogenic shock, cardiotoxicity, etc. Likewise, it has been reported that midazolam can cause cognitive deficiencies, affecting sustained attention, psychomotor speed, immediate recall, working memory and execution fluency.

Conclusion. Health professionals must be prepared to act in the event of adverse effects associated with the use of midazolam, it is important to report these events to adjust the dosage and adequately manage similar situations in the future. Further research on DDI and allosteric interactions involving midazolam is recommended.

Keywords: *midazolam, drug-drug interactions, adverse reactions, toxicity, CYP3A.*

INTRODUCCIÓN:

El midazolam es una benzodiazepina de acción corta que se usa como sedante, ansiolíticas y amnésicas, se usa principalmente en sedación en neonatos (ventilación mecánica), cuidados paliativos o procedimientos preoperatorios (Favie *et al.*, 2019; Komur *et al.*, 2012). Está clasificado como una sustancia con bajo potencial de interacción fármaco fármaco por la

Unión Federal de Asociaciones Alemanas de Farmacéuticos (Kotlinska-Lemieszek, 2013), además se considera un compuesto muy seguro y se usa ampliamente en hospitales como adyuvante en anestésicos generales, por éstas mismas razones, se ignora que se pueden originar reacciones adversas (Jeon *et al.*, 2019) o toxicidad asociada a éste fármaco; por lo tanto, en el presente trabajo se abocó a realizar una búsqueda bibliográfica sobre las posibles interacciones fármaco-fármaco entre el midazolam y otro u otros fármacos identificando aquellas interacciones como significativamente clínicas, reacciones adversas y toxicidad asociada, ya que en muchos casos, además de cuidados extras, dolor y días internados, incluso puede ocasionar la muerte.

ABREVIATURAS

AUC= Area under the curve (área bajo la curva); **BHE**= Barrera hematoencefálica; **CPK**= Creatine phosphokinase (creatinfosfoquinasa); **CYP**= Citocromo P450; **DDI**= Drug-Drug Interactions (interacciones fármaco-fármaco); **ECG**= Electrocardiograma; **EGDS**= Esofagogastrodúdenoscopia; **EHI**= Encefalopatía hipóxico-isquémica; **FAE**= Fármaco antiepiléptico; **FC**= Frecuencia cardíaca; **GABA**= ácido γ -aminobutírico; **HGVS**= Human Genome Variation Society; **IBE**= Índice biespectral; **I.M.**= Intramuscular; **I.V.**= Intravenoso; **mCRPC**= Cáncer de próstata metastásico resistente a la castración; **PA**= Presión arterial; **RAM**= Reacciones adversas a medicamento; **SNC**= Sistema nervioso central; **SNP**= Single-nucleotide polymorphism (polimorfismo de nucleótido único); **SpO₂**= Saturación periférica de oxígeno.

OBJETIVO GENERAL

Elaborar una revisión bibliográfica sobre las interacciones farmacológicas y toxicológicas del midazolam.

Objetivos particulares

- Realizar la búsqueda estratégica específica emplean el operador booleano AND para conocer la información de la literatura sobre las interacciones farmacológicas y toxicológicas del midazolam, a través de la consulta de las plataformas especializadas que se encuentran 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 hizo una revisión bibliográfica de artículos sobre las reacciones adversas, toxicidad e interacciones de midazolam con otros fármacos utilizando las plataformas especializadas en BidiUAM, Nature, Elsevier, PubMed, RefSeek y Google Scholar. Se recolectaron los datos coincidentes y la información más relevante de enero de 2011 a noviembre de 2021, esto haciendo uso del operador booleano AND utilizando las palabras clave: *midazolam*, *midazolam drug-drug interaction*, *midazolam toxicity*, *midazolam AND toxicity*, *midazolam AND adverse reactions* y *adverse reactions of midazolam*. Los criterios de inclusión son artículos especializados sobre midazolam de reportes de caso y revisiones, que en su

contenido se hable de interacciones fármaco-fármaco, toxicidad y reacciones adversas en humanos. Los criterios de exclusión son artículos enfocados en interacciones fármaco-alimentos, fármaco-remedios herbolarios y fármaco-medicamentos homeopáticos y casos o estudios no enfocados en humanos. El trabajo incluye información de literatura publicada en el idioma inglés.

En la búsqueda bibliográfica se identificaron un total de 407 publicaciones, de las cuales 11 publicaciones en texto completo y 3 en resúmenes cumplieron con los criterios para ser incluidas en el escrito. 50 publicaciones se seleccionaron en texto completo, pues contenían los términos en el resumen, sin embargo, de ellas se descartaron 36 publicaciones, ya que muchas hablaban sobre interacciones clínicamente no significativas o no tenían efectos adversos indeseados. Se descartaron un total de 357 publicaciones, ya que la mayoría trataba de estudios en animales, medicamentos herbolarios o no tenían resultados determinantes de DDI, RAM o toxicidad asociada al midazolam.

Cada estudio incluido en el trabajo describe las interacciones de midazolam con un diferente medicamento, reacciones adversas o toxicidad de casos aislados. En cada caso se explica el suceso o investigación y la razón por la cual se administró midazolam; en el caso de las DDI se menciona el fármaco con el cual interactuó midazolam y al igual que en las RAM o toxicidad, se explica un posible mecanismo. Se muestran tablas con los principales resultados, dosis de midazolam y en el caso de DDI, la dosis del medicamento que se administró concomitantemente, la resolución del estudio o caso, autores y año de la publicación. Se descartó la realización de un metaanálisis ya que cada estudio tenía poblaciones diferentes: diferente edad, sexo, dosis, tiempos del caso o estudio, razón del ingreso al hospital o fármaco con que interacciona.

ACTIVIDADES REALIZADAS:

- Se buscaron artículos sobre el midazolam y sus interacciones fármaco-fármaco, así como toxicidad y efectos adversos del mismo fármaco en humanos.
- Se hizo un análisis de la información recopilada y se compararon las fuentes con información similar.
- Se elaboró un escrito con los aspectos más importantes y relevantes del punto citado anteriormente.

OBJETIVOS Y METAS ALCANZADAS: Utilizando las bases de datos citadas en la metodología, palabras clave y operadores booleanos, se identificaron artículos de midazolam sobre DDI clínicamente significativas, reacciones adversas a medicamentos y toxicidad asociada. Con el objetivo de un rápido acceso a la información se logró hacer una base de datos de reportes sobre midazolam de DDI, RAMs y toxicidad de enero de 2011 hasta noviembre de 2021, sintetizados en texto y en tablas con la información pertinente.

ANTECEDENTES

Benzodiazepinas

Las benzodiazepinas son fármacos que producen efectos ansiolíticos, hipnóticos, anticonvulsivos y son relajantes musculares que se unen al receptor GABA_A (Votaw *et al.*, 2019), también sirven para alivio de espasticidad que se causa por patologías del SNC y la

epilepsia, así como en el entorno operatorio por sus propiedades ansiolíticas y amnésicas. Se debe de tener precaución y prestar atención a los efectos secundarios, ya que hay riesgo de que los pacientes desarrollen tolerancia, dependencia, además de que hay cambios por la edad de las personas y también se pueden suscitar interacciones farmacológicas importantes (Griffin *et al.*, 2013).

Midazolam

El midazolam es una benzodiazepina de acción corta que se usa en inducción y mantenimiento de anestesia general, sedación en cuidados paliativos (Komur *et al.*, 2012), procedimientos pre-operatorios, sedación mínima (p.ej., ventilación mecánica en neonatos) (Favié *et al.*, 2019), odontología, procedimientos endoscópicos o de anestesia local (McConn *et al.*, 2020), además tiene un inicio más rápido y la duración de su acción es más corta que otras benzodiazepinas, por lo que es más flexible a la hora de dosificar (Prommer, 2020). Los principales efectos secundarios son somnolencia, confusión, mareos, caídas con fracturas relacionadas, alteración de la coordinación motora, trastornos del habla, náuseas, vómitos, amnesia, entre otros (Zaporowska-Stachowiak *et al.*, 2019).

El midazolam ejerce su efecto al unirse con alta afinidad al receptor de las benzodiazepinas, el cual se ubica en la interfaz de las subunidades α y γ del receptor GABA. El midazolam se acopla a un canal de cloruro, esto aumenta la frecuencia de apertura del canal, lo que a su vez causa hiperpolarización de la membrana y aumenta el efecto inhibitorio de GABA en el SNC. Las actividades anticonvulsivas, de ansiolisis, sedación, amnesia y como relajante muscular se pueden explicar de la acción sobre los receptores GABA_A ya que median las funciones de inhibición en el cerebro (Lingamchetty *et al.*, 2021; Prommer, 2020).

El midazolam es un derivado de la benzodiazepina con una estructura de imidazol, en la **figura 1** se muestra su estructura en 2 dimensiones.

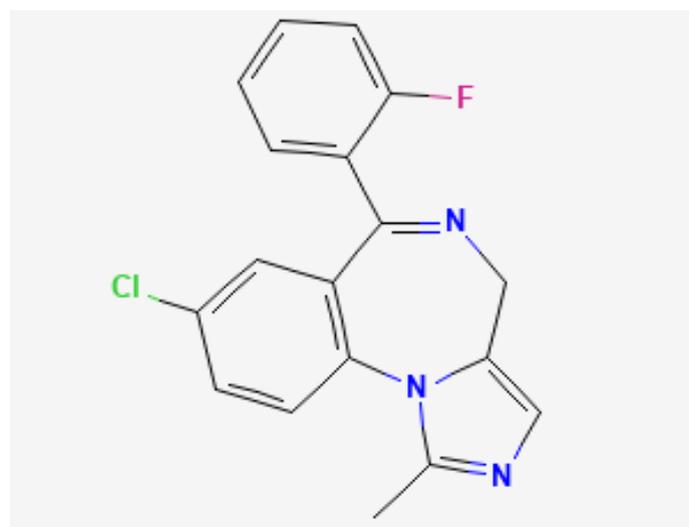


Figura 1. Estructura del midazolam.

Fuente: National Center for Biotechnology Information, 2021.

Como se muestra en la **figura 1**, el midazolam posee un sustituyente halógeno (efectos sedantes), además tiene un átomo de nitrógeno alcalino en posición 2 del sistema de anillos imidazolbenzodiazepina, así se forman sales solubles en agua. El midazolam se mantiene en un equilibrio de anillo abierto o cerrado, en pH bajo el anillo se cierra, mientras que en pH fisiológico el anillo se mantiene cerrado, lo que hace más liposoluble a la molécula. Debido a la lipofilia, cuando se administra en vía i.v o i.m., el inicio de acción puede ser de 1.5 a 15 minutos, ya que atraviesa con facilidad la BHE (Zaporowska-Stachowiak *et al.*, 2019). Además de la vía i.v. e i.m., se puede administrar por vía subcutánea, intranasal, rectal y oral, ésta última se usa generalmente en pacientes pediátricos que no gustan de inyecciones (van Groen *et al.*, 2021). Después de la administración i.v., la vida media de eliminación es de 1.5 a 3 horas con una acción de 60 a 120 minutos. Ya que es una molécula lipofílica tiene un volumen de distribución grande en estado de equilibrio (aprox. 0,8-1,7 L/kg), además las concentraciones séricas pueden llegar al máximo en un lapso de 23 a 40 minutos (Prommer, 2020). Por vía i.m. se absorbe rápido y su inicio de acción es de 2 minutos, la biodisponibilidad es de 90%; por la vía intranasal su inicio de acción también es rápido y la concentración máxima en sangre la alcanza de 10 a 14 minutos con una biodisponibilidad de 60-80%; mientras que por la vía oral, el inicio de su acción es más lento, con un tiempo de aprox. 15 minutos y con 40 a 50% de biodisponibilidad (extenso metabolismo de primer paso), se absorbe rápidamente en el sistema gastrointestinal (Prommer, 2020). El midazolam es metabolizado por CYP3A4, CYP3A5 y CYP3A7 (Brussee *et al.*, 2019), y su principal metabolito activo es el 1-hidroximidazolam el cual tiene una actividad del 10% con respecto al midazolam y se presenta en un 75% del total de metabolitos; adicionalmente tiene otros 2 metabolitos los cuales son 4-hidroximidazolam (3% de los metabolitos) y 1,4-dihidroximidazolam (<1% de los metabolitos), estos metabolitos son producto de la oxidación del anillo de imidazol por las enzimas del citocromo p450 (Zaporowska-Stachowiak *et al.*, 2019). El midazolam se excreta principalmente por los riñones. El metabolito 1-hidroximidazolam tiene un tiempo de excreción del cuerpo humano de aprox. 1 hora, pero se puede acumular cuando el midazolam se administra por vía oral, ya que sufre metabolismo de primer paso (Prommer, 2020). El CYP3A constituye aprox. 40% del CYP en el hígado y 82% en el intestino, por lo tanto, este citocromo es muy importante para el metabolismo del midazolam. El antídoto para contrarrestar los efectos indeseados causados por midazolam es el flumazenil (Zaporowska-Stachowiak *et al.*, 2019).

Farmacovigilancia

La farmacovigilancia es definida por la Comisión Europea como “El proceso y ciencia de monitorear la seguridad de los medicamentos y tomar acciones para reducir los riesgos y aumentar los beneficios de los medicamentos”. El objetivo es controlar la relación entre los riesgos y beneficios que pueden dar los medicamentos, así como mejorar la seguridad y calidad de vida de los pacientes. Las actividades de la farmacovigilancia son la detección, evaluación, entendimiento y prevención de los eventos adversos o problemas relacionados con medicamentos, así como recoger y gestionar datos sobre su seguridad, esto va desde los casos individuales, para así poder tener indicios de lo que se podría prever en el futuro (Coleman y Pontefract, 2016; Fornasier *et al.*, 2018).

Según la NOM-220-SSA1-2016 “Instalación y operación de la farmacovigilancia”, el uso terapéutico de medicamentos o vacunas se basa en la eficacia, calidad y seguridad, tomando

en cuenta el riesgo/beneficio. Los medicamentos o vacunas se consideran seguros cuando sus riesgos son aceptables de acuerdo con el beneficio profiláctico y terapéutico. La Farmacovigilancia es una actividad de salud pública, destinada a la detección, identificación, cuantificación, evaluación y prevención de los riesgos asociados al uso de medicamentos y vacunas, considerando al Sistema Nacional de Salud, profesionales de la salud, instituciones que realicen investigación en seres humanos, titulares del registro sanitario, distribuidores, etc. Se requiere la colaboración de los países que sean miembros del Programa Nacional de Monitoreo de Medicamentos.

Interacciones farmacológicas

Las interacciones fármaco-fármaco ocurren cuando un fármaco altera las actividades de otro fármaco. Pueden ser interacciones de tipo farmacocinéticas o farmacodinámicas; las primeras son cuando un fármaco altera la absorción, distribución, metabolismo o eliminación de otro y las segundas se dan cuando el efecto farmacológico es afectado por el otro fármaco. Adicionalmente, las DDI farmacodinámicas se clasifican como sinérgicas (potenciación, es más que la aditiva), aditivas (suma de los efectos farmacológicos de cada agente individual en la combinación) o antagónicas (disminución de efectos de uno o ambos fármacos). Las interacciones farmacocinéticas que tienen cambios en la absorción son generalmente cambios en las propiedades del fármaco primario, por ejemplo, en el pH gástrico, lo que daría lugar a una disminución de absorción; las DDI que tienen cambios en la distribución plantean un riesgo en la diferencia de afinidad a las proteínas y al desplazamiento de las proteínas que se unen al fármaco (albúmina), así dando un aumento en las concentraciones plasmáticas del fármaco que ha sido desplazado. Las interacciones farmacodinámicas se producen cuando los medicamentos comparten sitios de acción similares (p.ej. el receptor). Además, las DDI farmacodinámicas significativamente clínicas pueden producir síntomas extrapiramidales, depresión del SNC, convulsiones, etc. Estas interacciones pueden ser beneficiosas para los pacientes y emplearse a propósito, o por el contrario, pueden ser adversas e involuntarias (English *et al.*, 2012; Niu *et al.*, 2019).

Reacciones adversas a medicamentos

Una reacción adversa a un medicamento (RAM) es una reacción dañina o desagradable que resulta del uso de un medicamento. El tener conocimiento de ello puede ayudar a predecir el peligro de una posterior administración. Así como los medicamentos establecidos, otro motivo de este tipo de reacciones también se atribuye a mal uso, error, abuso o a medicamentos que no cuenten con licencia. Afortunadamente la mayoría de las RAM no causan manifestaciones sistémicas graves, sin embargo, también puede haber efectos de morbilidad y mortalidad asociados, además de las pérdidas económicas potenciales.

Las reacciones adversas se clasifican tradicionalmente en dos tipos: 1) Reacciones de tipo A o reacciones aumentadas, que son dependientes de la dosis y predecibles en función de la farmacología del fármaco y 2) Reacciones de tipo B o reacciones extrañas, las cuales son idiosincrásicas y no predecibles sobre la base de la farmacología. Sin embargo, esta clasificación básica no engloba todas las reacciones adversas, como los efectos adversos crónicos asociados con la exposición acumulativa al fármaco o reacciones de abstinencia. Un esquema alternativo y más amplio de clasificar dichas reacciones es el esquema DoTS, el

cual las clasifica dependiendo de la *Dosis* del fármaco, *Tiempo* del curso de la reacción y los factores relevantes de *Susceptibilidad* (tales como genéticos, patológicos y otras diferencias biológicas). Este sistema tiene la ventaja de ser utilizado para considerar el diagnóstico y prevención de las RAM en la práctica (Coleman y Pontefract, 2016).

DESARROLLO:

INTERACCIONES FÁRMACO-FÁRMACO

-Atorvastatina y midazolam: Se presenta un caso reportado por Gigante y colaboradores (2014) de un paciente de 67 años que llega a un hospital por un síncope, con presión muy baja (90/50 mmHg), arritmia cardíaca, abdomen hinchado y peristaltismo. Tenía antecedentes de infarto de miocardio, hipertensión arterial, diabetes mellitus tipo II y fibrilación auricular crónica. Los medicamentos que utilizaba el paciente incluían carvedilol, digoxina, ramipril, duoplavina, furosemida, canrenon, pantoprazol, insulina y atorvastatina (40 mg). El paciente llevaba un abuso del alcohol en los últimos 30 años. En los estudios realizados el paciente mostró episodios recurrentes de hipotensión. Se redujeron los medicamentos antihipertensivos. Uno de los estudios mostró aumento del tamaño del hígado, se buscaron marcadores de hepatitis viral, pero fueron negativos, por lo tanto, se diagnosticó con cirrosis hepática alcohólica.

Al día posterior a la hospitalización, el paciente se quejó de dolor muscular en extremidades inferiores, sospechando de miopatía inducida por estatinas, sin embargo, sus niveles fueron normales, aun así, se suspendió la administración de atorvastatina. Al día siguiente el paciente se sometió a una esofagogastroduodenoscopia (EGDS), para sedar se administró midazolam (2 mg), lo que reveló gastropatía congestiva. Al día siguiente el paciente se quejó de dolor extendido a las extremidades superiores, se mostró que los niveles de enzimas musculares aumentaron, en días posteriores los niveles de esas enzimas ni el dolor bajó. Por sospecha de DDI, se suspendió la digoxina (sustrato de CYP3A4), aun así, nada mejoró. Días después se detectó mioglobinuria, oligoanuria, daño renal agudo y los niveles de enzimas musculares aumentaron, se diagnosticó rhabdomiolisis (ruptura de tejidos musculares y posterior liberación de mioglobina a la sangre, pudiendo dañar los riñones) y se inició hemodiálisis. La enfermedad se deterioró a coagulación intravascular diseminada. El paciente falleció 9 días después del diagnóstico de rhabdomiolisis. Las estatinas se utilizan para reducir los niveles de colesterol y prevenir enfermedad cardiovascular y aunque tienen riesgo potencial de hepatotoxicidad en pacientes con enfermedad hepática crónica, sus beneficios son mayores, no obstante, se debe evitar el uso de éstas cuando hay hepatitis viral o alcohólica hasta que vuelva a haber función hepática, ya que las estatinas experimentan metabolismo hepático de primer paso y debido a interacciones de éste con otros medicamentos que son sustratos de las mismas isoenzimas (midazolam), puede aumentar la concentración sanguínea. En este caso aumentó la concentración de estatinas en sangre, aumentando el riesgo de miopatía; por lo tanto, pacientes cirróticos que tienen un tratamiento con atorvastatina tienen riesgo de sufrir rhabdomiólisis fatal cuando se administra midazolam para una endoscopia gástrica.

-Efavirenz y midazolam: Efavirenz es un inhibidor de la transcriptasa inversa no

nucleósido usado en el tratamiento del virus de inmunodeficiencia humana (VIH), es metabolizado principalmente por isoenzimas del citocromo P450: CYP2B6 y CYP3A4. Su principal metabolito es el 8-hidroxiefavirenz, posteriormente metabolizado a 8,14-dihidroxiefavirenz por CYP2B6. En estudios *in vitro*, efavirenz se comporta como inductor o inhibidor de CYP3A4, la inducción está mediada por el receptor androstano constitutivo humano. Se estudió el perfil tiempo de la actividad de CYP3A cada 5 días, durante 3 semanas, la administración semi simultánea de midazolam (t0 oral y 6 horas después i.v.). Los sujetos del estudio fueron 12 pacientes sanos, entre ellos, 6 mujeres clínicamente sanas de entre 21 y 34 años, se administró durante el primer día una dosis oral de 4 mg de midazolam, luego de 6 horas se administró durante 30 minutos midazolam i.v. por infusión (2 mg), este procedimiento se realizó cada 5 días durante 3 semanas, así se determinaría la actividad hepática e intestinal de CYP3A. Una semana después se administró una dosis única de efavirenz oral (400 mg) durante la noche (12 horas antes de la administración de midazolam), así evitando mareos y estimulación de SNC, ya que la concentración máxima se alcanza a las 5 horas. Se midió la actividad de CYP3A en los días 1, 6, 11, 16 y 22; todas las muestras se recolectaron de sangre a diferentes horas después de la administración de midazolam, de entre 1 a 6 horas para oral y de 1 a 8 para i.v., así como para efavirenz de 12 hasta las 516 horas.

El midazolam tuvo una concentración plasmática más baja de la dosis oral que de la dosis i.v. Después de la administración de efavirenz, 12 horas después la concentración plasmática de midazolam disminuyó significativamente, el aclaramiento de midazolam oral aumentó en 70% y en la administración i.v. aumentó un 27%, la extracción hepática tuvo un aumento del 30%, la intestinal no tuvo cambios aparentes, además la biodisponibilidad bajó de un 29.9 a un 24%. Hasta el día 11, los cambios se mantuvieron como se describió anteriormente, de ahí al día 22 bajaron gradualmente, regresando en este último día a los valores iniciales. Además, las concentraciones de efavirenz también se pudieron cuantificar hasta el día 22. Después de la administración de efavirenz hubo pocos eventos adversos, pero entre los que reportaron los participantes fueron mareos, euforia y cansancio. La biodisponibilidad de midazolam bajó con la administración de efavirenz, por un mayor aclaramiento de midazolam oral que la administración i.v., además indicaría que el efecto predominante de efavirenz es sobre el metabolismo hepático de primer paso.

El mecanismo probable del incremento en la actividad de CYP3A4 es por la unión de efavirenz en un sitio periférico de la enzima, lo que resultaría en una activación alostérica (Mikus *et al.*, 2017).

-Enzalutamida y midazolam: En el estudio de Gibbons y colaboradores (2015) se hace un estudio de fase I de las interacciones del fármaco enzalutamida, el cual sirve para tratamiento del cáncer de próstata metastásico resistente a la castración (mCRPC). Realiza su función inhibiendo competitivamente la unión de andrógenos a los receptores de andrógenos e inhibe la translocación nuclear del receptor de andrógenos y la interacción con el ADN. El mCRPC se observa más en hombres de edad avanzada y que muchas veces requieren polifarmacia, por lo tanto, la búsqueda de interacciones con dicho fármaco es importante.

Se hizo la coadministración de enzalutamida (160 mg) con algunos fármacos orales como warfarina, omeprazol, pioglitazona y midazolam (2 mg) en 14 pacientes varones con mCRPC para ver los efectos farmacocinéticos e interacciones. Se encontró que la

enzalutamida reduce el área bajo la curva (AUC) de midazolam en un 86%, ya que es un inductor fuerte de CYP3A4. Se recomienda que no se administren fármacos que sean sustratos de CYP3A4 ya que el uso concomitante de la enzalutamida podría disminuir efecto y exposición, tal sería el caso con midazolam.

-Eritromicina y midazolam: En un reporte de Senthilkumaran y Subramanian en 2011, se presenta un caso de sedación prolongada en un niño (6 años, 24 kg), el paciente fue a realizarse una resonancia magnética de pelvis y fémur a causa de dolor en la zona de la cadera. El paciente mostró un historial clínico sin complicaciones. Se tenía miedo de la inyección, por lo tanto, se administró midazolam 0.5 mg/kg vía oral para la cooperación durante el procedimiento. Posteriormente el paciente se mantuvo profundamente sedado (paciente dormido, respuesta mínima a estímulos). Se administró flumazenil i.v. 0.01 mg/kg para una recuperación más rápida. La madre del niño llevó los medicamentos que tomaba su hijo: eritromicina y paracetamol. La eritromicina y midazolam son sustratos de CYP3A4 y compiten por sitios enzimáticos, el metabolismo de midazolam se inhibe, hay menos aclaramiento, aumento de vida media y también de concentración en sangre de midazolam. Se ha reportado pérdida de conocimiento después de administración de eritromicina i.v. por interacción con midazolam oral.

-Fenobarbital y midazolam: La encefalopatía hipóxico-isquémica (EHI) es una lesión en recién nacidos que es causada por la privación del oxígeno, es una afección clínica grave con morbilidad y mortalidad. Para reducir los efectos adversos, como trastornos en el neurodesarrollo o muerte, se emplea la hipotermia terapéutica la cual es un tratamiento neuroprotector, así evitando la propagación de la muerte neuronal. El fenobarbital (inductor de CYP3A) y el midazolam (sustrato de CYP3A) son medicamentos que se recetan para este propósito y como anticonvulsivante, el fenobarbital actúa en los receptores GABA, reduciendo la excitabilidad neuronal. El midazolam también actúa en GABA. Cuando el fenobarbital es ineficaz se recurre al midazolam. Se planteó que la coadministración de ambos fármacos podría afectar al aclaramiento de midazolam. Para el análisis del uso concomitante de los fármacos, se dispuso de 68 recién nacidos. En recién nacidos el midazolam se administra en infusión continua, tanto para la sedación como como fármaco antiepiléptico (FAE), con una dosis inicial de 0,05 mg/kg/h para la sedación y 0,1 mg/kg/h para el control de las convulsiones y se ajustó dependiendo cómo reaccionara el paciente. Los resultados arrojaron que cuando se usaba sólo midazolam, su aclaramiento fue de 0.35 L/h, sin embargo, en pacientes donde se utilizaron ambos fármacos, el aclaramiento de midazolam fue 2.3 veces mayor.

Cuando se administra midazolam, se debe evitar la sobreexposición, ya que causa efectos adversos indeseados, por lo tanto, una opción para evitar concentraciones peligrosas es emplear otro tratamiento de primera línea para sedación y como anticonvulsivante, tal es el caso del levetiracetam, que es un fármaco no inductor de CYP3A, así no se esperaría influencia en el aclaramiento de midazolam, sin embargo, con esto también sería necesaria una dosis más baja de midazolam (Favié *et al.*, 2019).

-Fluconazol y midazolam: Una interacción alostérica es cuando hay un cambio estructural de la proteína, la cual posee dos sitios activos, en uno se unirá un sustrato y en el otro un

efector que va a regular la actividad de la proteína. El fluconazol (efector) es un inhibidor moderado de CYP3A4 y un poco menos potente como inhibidor en CYP3A5 que sirve para tratar infecciones por hongos y, como se sabe, el midazolam (sustrato) se metaboliza por enzimas CYP3A, principalmente a dos metabolitos: 1 hidroximidazolam (1-OH-MDZ) y a 4-hidroximidazolam (4-OH-MDZ).

En el estudio de Yang y colaboradores (2012) se administró midazolam i.v. (1 mg) en 18 voluntarios sanos (diferentes genotipos *CYP3A5*) solo o 2 horas después de fluconazol oral (400 mg) cuando ya había llegado a la concentración máxima el fluconazol. Durante los primeros 120 min después de la administración el fluconazol aumento las concentraciones en plasma de 4-OH-MDZ y las de 1-OH-MDZ disminuyeron en los 3 grupos de genotipos (metabolismo regioselectivo alterado inducido por fluconazol), pero hubo diferencias dentro de los grupos entre individuos (comparándolos con el midazolam solo). Por lo tanto, se puede decir que la vía metabólica principal (1-hidroxilación) se inhibió, mientras que la secundaria (4-hidroxilación) se activó debido al fluconazol oral, esto da como resultado la disminución de la relación entre AUC1-OH-MDZ/AUC4-OH MDZ.

Dadas las limitaciones del estudio (determinación de metabolitos primarios), se asumió que el fluconazol no tuvo efectos sobre el aclaramiento de eliminación (glucuronidación) de metabolitos de hidroximidazolam. Además del estudio *in vivo*, se hizo lo mismo *in vitro* con menores concentraciones, donde los resultados que obtuvieron fueron que se inhibió la formación tanto de 1-OH-MDZ como de 4-OH-MDZ, esta discrepancia se puede deber a diferencias entre los sistemas, por ejemplo, las concentraciones del sustrato.

En un estudio anterior de los mismos autores, los resultados mostraron que las concentraciones promedio de midazolam y sus metabolitos en un muestreo (5 a 720 min) fueron muy similares para los tres grupos de genotipos, además el fluconazol aumentó la AUC de midazolam en los tres grupos de genotipos, teniendo resultados muy similares en ambos trabajos.

El mecanismo propuesto para el alosterismo de CYP3A4, de acuerdo con los datos *in vitro*, CYP3A4 contiene una gran cantidad de sitios de unión, esto permite que se una más de un ligando al mismo tiempo, así se podrían involucrar 1 o 2 moléculas de midazolam y 1 de fluconazol, esto contrasta con el hecho de que el fluconazol es un inhibidor más potente de la formación de 1-OH-MDZ que de 4-OH-MDZ, sin embargo, las concentraciones para que sea detectable la interacción alostérica *in vivo* fueron demasiado bajas.

Las interacciones significativamente clínicas se recopilan en la **tabla 1**, además, en la **tabla 2** se recopilan interacciones que nos presentan en revisiones algunos autores de artículos que no se pudieron encontrar o son artículos de pago. Los datos heterogéneos proporcionados por los estudios (pacientes, edad, fármaco con el que interacciona el midazolam, dosis, etc.) descartan la posibilidad de hacer un metaanálisis.

Tabla 1. Fármacos con los que interacciona significativamente el midazolam

Fármaco	Número de participantes; edad	Efecto con midazolam	Autor	Año

Atorvastatina	1; 67 años.	Inhibición con el sitio de unión de las estatinas, mayor concentración de estas en sangre.	Gigante <i>et al.</i>	2014
Efavirenz	12; 21-34 años.	Mayor aclaramiento de midazolam oral e i.v.	Mikus <i>et al.</i>	2017
Enzalutamida	14; 18-55 años	Mayor aclaramiento de midazolam.	Gibbons <i>et al.</i>	2015
Eritromicina	1; 6 años.	Inhibición de la unión de midazolam a sitios enzimáticos, menos aclaramiento de midazolam.	Senthilkumaran y Subramanian	2011
Fenobarbital	68; neonatos.	El fenobarbital es inductor de CYP3A, hay mayor aclaramiento de midazolam.	Favié <i>et al.</i>	2019
Fluconazol	18; no especificado	Interacción alostérica de CYP3A4/5, mayor conversión de midazolam a 4-OH-MDZ, menor conversión a 1-OH-MDZ, aumenta AUC de midazolam.	Yang <i>et al.</i>	2012

Tabla 2. Reportes de interacciones por algunos autores en sus revisiones.

Fármaco(s)	Mecanismo de interacción	Observaciones	Autor y año
Ketoconazol Itraconazol Voriconazol	Inhibidores fuertes de CYP3A4.	La información se publicó en un artículo de paga de 2014.	Zaporowska Stachowiak <i>et al.</i> , 2019

REACCIONES ADVERSAS Y TOXICIDAD

-Anafilaxia: La anafilaxia es una reacción de hipersensibilidad sistémica aguda, ocurre cuando el paciente se expone nuevamente a un antígeno previamente sensibilizado, ésta reacción puede llegar a ser mortal si no se trata a tiempo. En un reporte realizado por Jeon y colaboradores (2019), se muestra un caso de una mujer de 62 años (peso 46 kg, estatura 153 cm), se le había programado una discectomía endoscópica para el tratamiento de estenosis lateral L5S1 derecha.

La mujer se había sometido a una miomectomía (extirpación de fibromas uterino) 20 años antes, tomó alprozolam y diazepam oral 2 meses, también tuvo una polipectomía de color con midazolam i.v. (3 mg) 2 meses antes de la cirugía, su historial clínico no mostró antecedentes de alergias en medicamentos ni alimentos.

Al llegar al quirófano se registraron valores normales de presión arterial (PA), frecuencia cardíaca (FC), saturación periférica de oxígeno (SpO₂), índice biespectral (IBE) (actividad eléctrica cerebral durante la anestesia), concentración máxima de CO al final de la respiración (EtCO₂) y temperatura. Se administró lidocaína y propofol i.v. para inducir anestesia, se hizo intubación traqueal después de la relajación muscular con rocuronio i.v., se administró sevoflurano y remifentanilo para mantener la anestesia, sus valores (p.ej. PA, FC, etc.) seguían normales.

Se inyectó midazolam i.v. (1 mg) para evitar la percepción de los procedimientos sin disminuir la PA. Un minuto después de la inyección de midazolam, el IBE cayó, así como la PA, FC, EtCO₂, se hizo una capnografía y había un patrón obstructivo, así como un sonido de silbido de ambos pulmones. Se suspendió el sevoflurano, remifentanilo y se administró O₂ y efedrina, su condición mejoró un poco, también se administró solución de lactato de Ringer, epinefrina, fenilefrina y mostró mayor mejoría. Se sospechó de anafilaxia por el midazolam, por lo tanto, se inyectó flumazenil (0.25 mg), dexametasona, metilprednisolona y ranitidina i.v., así como fenilefrina. Después de 20 min del shock anafiláctico los signos vitales mejoraron en su mayoría. Se administró glicopirrolato y piridostigmina i.v. para revertir la relajación muscular, desapareció el silbido y la paciente volvió a respirar por sí misma. La paciente tuvo diarrea y fiebre, poco después la PC y FC volvieron a bajar, así que se administró fenilefrina y se trasladó a cuidados intensivos. Sus signos volvieron a la normalidad después de 80 minutos en la sala de recuperación. Al día siguiente se trasladó a sala general. Después de 2 días de medicación y fisioterapia por dolor de espalda, la paciente fue dada de alta. La hipotensión se debe a la vasodilatación y aumento de permeabilidad vascular por mediadores como la histamina, proteasa neutra, etc. liberados por mastocitos. La fiebre se debió a la reacción inflamatoria de los mediadores proinflamatorios. Se debe de tratar con oxígeno al 100%, grandes volúmenes de líquido, epinefrina (vasoconstricción, inhibición de liberación adicional de mediadores de mastocitos, etc.), corticosteroides y antihistamínicos. Se sospechó del midazolam como el causante de la anafilaxia por la rápida reacción después de administrarlo solo y se confirmó con una prueba cutánea que se realizó 9 semanas después.

-Distonía aguda: La distonía es un trastorno neurológico que se caracteriza por contracciones musculares que producen movimientos torsionales, posturas anormales y movimientos repetitivos. Se reporta el caso de una niña de 6 años a la cual se administró midazolam i.v. (0.2 mg/kg) para sedarla, ya que se iba a extraer un cuerpo extraño del conducto auditivo interno. Después de 5 minutos empezó a mostrar contracciones distónicas. Se procedió a administrar flumazenil (0.01 mg/kg) y lactato de biperideno i.v. (2.5 mg) dos veces. La paciente se encontraba sin trastornos neuronales o psiquiátricos, con signos vitales normales, pero en postura opistótonos (rigidez y cuerpo encorvado en C invertida) y con contracciones distónicas en las extremidades inferiores y superiores. Su hemograma completo fue normal, la creatinfosfoquinasa (CPK) sérica se elevó a 700 U/L, cuando lo normal en mujeres sería de 33 a 211 U/L. Se administró diazepam i.v. (0.2 mg/kg) y la distonía desapareció 4 minutos después, aunque se repitió la administración en intervalos de 4 horas, ya que regresaron las contracciones distónicas, así dos días después se detuvo la administración de diazepam. Después de 4 días, los niveles de CPK volvieron a la normalidad, después de 5 días fue dada de alta. La distonía primaria es provocada por causas

genéticas, que se excluyó por no tener antecedentes de consanguinidad, trastornos neurológicos, etc. La distonía secundaria se causa por toxinas, infecciones, fármacos, etc.; lo único que no se excluyó fue el midazolam, del cual se han reportado reacciones adversas como confusión mental, agitación, contracciones distónicas, temblor muscular, entre otras cosas. La edad, el sexo, obesidad, etnia, etc.; afectan la vida media del midazolam, y en el estudio se observó que la vida media se prolongó por un factor no establecido y las reacciones extrapiramidales se le atribuyen a los efectos anticolinérgicos en el SNC y a la facilitación de efectos inhibidores de GABA, que es uno de los principales neurotransmisores inhibidores del SNC. El midazolam facilita los efectos inhibidores del GABA en la unión presináptica a través de los receptores GABA_A. El diazepam no actúa en los receptores GABA, el receptor de diazepam es parte del receptor GABA y hace más fácil la apertura del canal de Cl. Por lo tanto, el diazepam es una alternativa eficaz cuando los pacientes no reaccionan positivamente al flumazenil (Komur *et al.*, 2012).

-Deficiencias cognitivas: Las operaciones endoscópicas pueden ser procedimientos poco agradables, por lo que regularmente se administran sedantes para la comodidad del paciente, poco después recuperan la conciencia y después de la estancia hospitalaria son dados de alta, sin embargo, se pone en duda si son cognitivamente capaces a su nivel habitual. En el estudio, se administró midazolam i.v. (68,1 µg/kg) a 30 pacientes que se sometieron a una colonoscopia ambulatoria, se hicieron evaluaciones neuropsicológicas justo antes, 15 y 120 minutos después de la inyección. Además, se incluyeron 25 pacientes en el grupo control (sin sedación), emparejados por sexo, edad y peso.

Entre las evaluaciones realizó una evaluación del estado mental, sustitución de símbolo por dígito, fluidez por categoría, aprendizaje de dígitos en serie, etc., posteriormente se hizo un análisis estadístico para ver los resultados, los cuales mostraron que en las pruebas de 15 minutos posteriores a la administración, las puntuaciones del grupo control fueron mejores que las de los sedados con midazolam, la atención sostenida, velocidad psicomotora, el recuerdo inmediato, la memoria de trabajo y la fluidez de ejecución parecieron afectados por la acción del midazolam. Después de 120 minutos de la administración de midazolam, todos los pacientes ya estaban alerta, aunque 10% aún sufrían deficiencias de memoria después de transcurrido ese tiempo. De acuerdo a los registros, el midazolam afecta el desempeño en pruebas neuropsicológicas de memoria, función motora y atención, mismos resultados que son confirmados por los autores, además, se reporta que interfiere con la resolución de problemas, capacidad de almacenar y administrar información, y a pesar de que los pacientes están alerta, pueden ser menos capaces de mantener un enfoque y atención en periodos prolongados de tiempo, sobre todo cuando hay una distracción de por medio, por lo tanto, la conciencia y orientación disminuida darían indicios de que no hay una recuperación total del funcionamiento cognitivo.

El mecanismo propuesto es que el midazolam facilita la actividad de GABA_A, esto aumenta la frecuencia de apertura de canales y disminuye la función colinérgica del hipocampo, así afectando a la memoria y la función cognitiva. Una desventaja de este tipo de pruebas es que las pruebas repetitivas y la práctica puede llevar a una mejora del rendimiento del paciente, así pudiendo minimizar el riesgo cognitivo potencial. Las diferencias en los resultados se podrían deber a la heterogeneidad de los grupos ya sea por edad (riesgo de deterioro cognitivo prolongado), factores sociales, educativos, disposición o predisposiciones

biológicas como variabilidad farmacodinámica y farmacocinética (Hsu *et al.*, 2015).

-Efectos secundarios extrapiramidales discinéticos: En el estudio que realizó McConn y colaboradores (2020), se presenta el caso de una mujer de 60 años (peso: 50.4 kg), la cual fue a una cirugía programada de fijación interna de reducción abierta de radio distal, esto por una caída dos semanas antes. La mujer mostró en su historial clínico hipertensión, asma moderada, enfermedad por reflujo gastroesofágico, depresión y tabaquismo, por ello tomada diltiazem, valsartan, inhalador de albuterol, omeprazol, paroxetina y bupropión. Se sometió a cirugía de baipás gástrico y una colecistectomía laparoscópica sin complicaciones con la anestesia.

Se planeó anestesia regional y general para el bloqueo del nervio del plexo braquial, se monitorearon sus signos vitales y el anestesiólogo administró midazolam i.v. (2 mg) y también fentanilo (100 µg) antes de iniciar el bloqueo del nervio en la zona preoperatoria. Después de la aspiración negativa, se inyectó bupivacaína con epinefrina (anestésico y vasoconstrictor local).

Observaron que el paciente se empezó a mover, se retiró la aguja de bloqueo para una mejor evaluación. La paciente movía los labios sin contracciones faciales, además de movimientos en las extremidades superiores e inferiores, similares a un pedaleo, hubo desorientación y habla ininteligible, un ECG no mostró diferencias durante la inyección ni en la evaluación. No se mostraron datos de toxicidad sistémica de los anestésicos locales, por lo tanto, se recurrió a la administración de flumazenil i.v. (0.3 mg) en un rango de 5 a 10 min entre dosis, así después de la tercera dosis, hubo una resolución inmediata de los movimientos discinéticos y el estado mental inicial regresó. La paciente no recordó nada del evento y lo que restó del bloqueo para la cirugía se completó con bupivacaína y epinefrina. La cirugía se llevó a cabo con propofol i.v. en infusión, el curso intraoperatorio no tuvo incidentes. La paciente se sometió 1 mes después a otra cirugía de fijación interna de reducción abierta, con bloqueo del nervio axilar sin midazolam, sin complicaciones ni reacciones adversas. Los síntomas extrapiramidales inducidos por medicamentos son alteraciones anormales de movimiento (discinesias) como distonías, parkinsonismo y acatisia, no son bien conocidos los mecanismos, se dice que involucran una disfunción neuronal en los ganglios basales por antagonismo dopaminérgico y desequilibrio de neurotransmisores. Las benzodiazepinas tienen su efecto sedante al mejorar efectos inhibidores de GABA dentro del SNC, es raro que el midazolam cause desinhibición y alteraciones discinéticas, aun así, hay unos cuantos casos donde ha pasado, siendo estas alteraciones reversibles o interrumpiéndolas con los antagonistas como flumazenil.

-Menor aclaramiento: En el trabajo de Vet y col. en 2016, hizo un estudio con 83 participantes de entre 1 día a 17 años, con pesos corporales que iban entre 2.5 y 63 kg, que requirieron ventilación mecánica y recibieron sedantes, esto para observar la relación entre la inflamación y el aclaramiento de midazolam, el cual es un marcador del metabolismo de fármacos en CYP3A. Se administró midazolam en bolo i.v. (100 µg/kg) y posteriormente se administró por infusión i.v. (100 µg/kg/h), para la medición de midazolam se tomaron muestras de sangre, 4 muestras por días durante 3 días y después 1 al día hasta 1 semana, además entre algunas cosas que se cuantifican estaban marcadores de la proteína C reactiva (PCR), citocinas, factor de necrosis tumoral α , IFN- γ , IL-8, etc. Los pacientes tenían

diferentes causas por las cuales se les debían administrar sedantes: trastorno respiratorio, trastorno cardíaco, septicemia, cirugía cardíaca y cirugía no cardíaca.

Se determinaron las citocinas y PCR, ya que IL-6 es un inhibidor principal de la expresión de ARNm de CYP3A, y la PCR (producida por el hígado) porque su producción se desencadena por las citocinas proinflamatorias, ya que es una proteína de fase aguda. De acuerdo con los resultados, los niveles séricos más altos de IL-6 y de PCR se relacionan con un menor aclaramiento de midazolam. Debido a que el midazolam tiene una tasa de extracción hepática intermedia, la alteración en el aclaramiento hepático depende de las enzimas CYP, así mismo, la variación en el flujo hepático puede deberse a cambios en el gasto cardíaco (por insuficiencia cardíaca) en pacientes enfermos, en consecuencia, se puede decir que la insuficiencia orgánica también contribuye al menor aclaramiento de midazolam. La mayoría de los pacientes tenían falla orgánica de pulmón, por lo tanto, se puede considerar que todos tenían algún grado de inflamación. Las limitaciones fueron la heterogeneidad del grupo, ya que diferían en edad, peso y sus fallas orgánicas eran diferentes.

Se demostró que tanto la inflamación, la PCR, niveles de citocinas y que tan graves se encuentran los pacientes (número de fallas orgánicas), afectan significativamente el aclaramiento en niños, lo podría llevar a mayores niveles de fármacos sustrato de CYP3A y, por lo tanto, mayor riesgo toxicidad.

-Shock cardiogénico: En el caso presentado por Endo y colaboradores en 2020, se describe el caso de un bebé de 35 semanas de gestación, por problemas asociados a la prematuridad y se inició asistencia respiratoria, para lograr esto, se administró midazolam i.v. (0.15-0.3 mg/kg/h) por infusión, combinada con dexmedetomidina para sedar. Durante el segundo día, permaneció sedado y se suspendió la administración. El día cuatro el lactante desarrolló un shock cardiogénico, no obstante, las concentraciones plasmáticas de midazolam fueron las normales para un recién nacido. Se encontró encefalomalacia poliquistica en los lóbulos occipital y parietal, se diagnosticó encefalopatía post resucitación. Se administró carbamazepina oral para convulsiones y fue dado de alta. Se hizo un análisis genético de *CYP3A4* y *CYP3A5*, además se evaluó la capacidad del paciente de metabolizar fármacos basándose en CYP3A. Secuenciaron el exoma completo de una muestra de ADN (sangre periférica), incluyendo a los intrones, las regiones potenciadoras distales y promotoras proximales. La actividad de CYP3A fue menor en el recién nacido que la media en adultos sanos, en la secuenciación para detectar anomalías, no se encontraron variantes exónicas de un solo nucleótido en *CYP3A4* y *CYP3A5*. Se encontraron variantes intrónicas de un solo nucleótido (SNP): tres en las isoformas 1 y 2 de CYP3A4, y cuatro en las isoformas 1, 2 y 3 de CYP3A5, con la nomenclatura de la HGVS: CYP3A4: c.670 + 258 T> C, c.670 + 34 G> T y c.219-181 A> G y CYP3A5: c.670 + 217 C> T, c.331 + 217 C> T, c.640 + 217C> T y c.1319 + 217C> T. La actividad de CYP3A4 es baja al nacer y alcanza los niveles de adultos aproximadamente al año de edad y la de CYP3A5 se expresa durante el desarrollo, sin embargo, en recién nacidos prematuros la eliminación de sustratos de CYP3A se retrasa. El midazolam es metabolizado por las isoenzimas CYP3A4, CYP3A5 y CYP3A7, así que cuando la actividad de CYP3A disminuye, el aclaramiento plasmático se prolonga, como es este caso en un recién nacido prematuro en el cual se encontró que la concentración plasmática fue 10 veces mayor a la normal en estado estacionario. El paciente mostró

expresión y función de estas enzimas mutantes que no se habían informado anteriormente. El hecho de que las mutaciones se encuentren en secuencias intrónicas repercute directamente en la síntesis de ARNm maduro, si no existe un buen corte y empalme, no será una proteína funcionalmente normal. La mutación de *CYP3A5* se clasificó como un pseudogen (generalmente genes no funcionales), que puede desencadenar un evento de recombinación con algún gen cercano. Los genes *CYP3A4* y *CYP3A5* son altamente polimórficos, así siendo muy importantes en cómo se comporta CYP3A.

-Cardiotoxicidad: En el artículo de Gohil y Jindal en 2019, se presentó el caso de un niño de 5 años que fue hospitalizado por dificultades al tragar, tos, resfriados y dificultad para respirar. Se le diagnosticó difteria (no vacunado) e insuficiencia respiratoria, por lo cual se ingresó, se puso con respirador después de practicarle una traqueotomía y se le dio suero antidiftérico y penicilina, esta última se cambió por vancomicina por una neumonía bilateral. Días después de la hospitalización se administró midazolam i.v. por infusión (0.01 mg/kg/hora) para la sedación; seis horas después del inicio de este tratamiento el paciente desarrolló bradicardia (FC lenta) y pulso bigeminus (dos latidos muy juntos con pausa larga, el segundo pulso más débil que el primero). Se interrumpió el tratamiento y se administró un inotrópico para aumentar la contractilidad cardíaca y sus signos volvieron a la normalidad, sin embargo, el niño murió dos horas después por un paro cardíaco.

La causa más probable es debido a que el midazolam por sí solo puede producir efectos secundarios cardiovasculares como bradicardia, sin embargo, en un corazón afectado esto puede ser fatal.

En la tabla 3 se reúnen las RAM y reportes de toxicidad asociados a midazolam, características del paciente de quien se reportó el caso, procedimiento al que se sometió, dosis y el/los autor(es) con el año de cuando se publicó el artículo. Debido a la heterogeneidad en los estudios (pacientes, dosis, procedimiento al que se sometió, etc.) se descartó la posibilidad de hacer un metanálisis.

Tabla 3. Reportes de RAM y toxicidad asociada a midazolam.

RAM/Toxicidad	Número, sexo y edad del paciente	Procedimiento/ Dosis	Autor y año
Anafilaxia	1, mujer de 62 años.	Discectomía endoscópica/ 1 mg	Jeon <i>et al.</i> , 2019.
Distonía aguda	1, niña de 6 años	Extracción de cuerpo extraño del canal auditivo/ 0.2 mg/kg	Komur <i>et al.</i> , 2012
Deficiencias cognitivas	30, mixto de 54-55 años	Exámenes de colonoscopia/ 68.1 µg/kg	Hsu <i>et al.</i> , 2015

Efectos secundarios extrapiramidales discinéticos	1, mujer de 60 años	Cirugía de fijación interna de reducción abierta de radio distal/ 2 mg	McConn <i>et al.</i> , 2020
Menor aclaramiento	83, mixto (58% hombres y 42% mujeres), de 1 día a 17 años.	Sedación para ventilación mecánica/ bolo i.v. 100µg/kg e infusión i.v. 100 µg/kg/h	Vet <i>et al.</i> , 2016
Shock cardiogénico	1, bebé de 35 semanas de gestación	Problemas asociados a prematuridad/ 0.15-0.3 mg/kg/h	Endo <i>et al.</i> , 2020
Cardiotoxicidad	1, niño de 5 años	Sedación/ 0.01 mg/kg/h	Gohil y Jindal., 2019

Discusión

Las interacciones fármaco-fármaco son de importancia clínica, ya que muchas veces la potenciación o inhibición de uno u otro fármaco puede alterar mucho la manera en cómo se comporte en nuestro cuerpo, al final de la vida cuando se usan varios medicamentos a la vez (Kotlinska-Lemieszek, 2013), adicionalmente, comprender los mecanismos por los que suceden las DDI, podrían ser útiles para un buen diseño de regímenes de tratamiento para el paciente (Niu, Straubinger y Mager, 2019). Es importante la recopilación de datos sobre las DDI, ya que así como han citado diversos autores, ayuda a saber qué fármacos no administrar concomitantemente y así tener un aclaramiento intrínseco, ya que las DDI pueden alterar el aclaramiento y, por lo tanto, cuanto se expone el paciente a los metabolitos, que aunque si bien algunas veces son metabolitos no activos, también un aclaramiento retrasado de metabolitos activos podrían llevar a la toxicidad (Yang *et al.*, 2012).

Por el contrario, efecto de activación enzimática en una DDI será que hay un requerimiento casi inmediato del aumento de la dosis de un sustrato de CYP3A4, este sería el caso con midazolam, ya que si no se realiza este ajuste de dosis, podría haber una reducción en los efectos terapéuticos deseados (Mikus *et al.*, 2017). Durante el periodo comprendido entre el año 2011 al 2021, se han reportado pocas interacciones fármaco-fármaco con midazolam. Si bien hay muchos artículos donde se evaluó el midazolam en administración concomitante con otros fármacos que actúan en CYP3A, no se han encontrado muchos efectos significativos sobre la farmacocinética de midazolam, es de esperarse en cierta medida, ya que como explica Kotlinska-Lemieszek (2013), el midazolam está clasificado por la base de datos de la Unión Federal de Asociaciones Alemanas de Farmacéuticos (ABDA) como una sustancia con un bajo potencial de interacciones fármaco-fármaco, sin embargo, los inhibidores e inductores de CYP3A, por ejemplo azoles antifúngicos (ketokonazol, itraconazol, fluconazol,

voriconazol), eritromicina, ritonavir, rifampicina y carbamazepina, etc., modifican significativamente la concentración y/o aclaramiento de midazolam. Además, como describe English y colaboradores (2012), el uso concomitante de algunos fármacos inhibidores de CYP3A4 como fentanilo (analgésico y anestésico) y el propofol (anestésico de corta duración) con midazolam, reduce la eficacia de este último. Además, el aumento de la concentración sérica de midazolam con inhibidores de CYP3A4 podría reducir el rendimiento cognitivo de tareas con símbolos y dígitos, y podría estar relacionado con un mayor riesgo de delirio en unidades de cuidados intensivos.

El midazolam se conoce por ser un fármaco seguro y es previsible y se utiliza mucho en anestesia, es un fármaco ansiolítico y sirve en procedimientos poco invasivos o de sedación mínima, de hecho es casi omnipresente en el entorno preoperatorio, por lo tanto no se considera el hecho de que puede causar anafilaxia, que aunque es rara, nunca se debe descartar la posibilidad (Jeon *et al.*, 2019). Se han descrito ocasionalmente reacciones adversas, como lo son ansiedad, agitación, alteraciones motoras inesperadas como distonía, temblor, vómitos, además puede tener efectos relacionados al sistema nervioso, cardiovascular, respiratorio (McConn *et al.*, 2020), así como deficiencias cognitivas. No tiene implicaciones sociodemográficas significativas y la ausencia de efectos adversos potencialmente mortales apoya la idea de su seguridad (Nik-Muhamad *et al.*, 2016), además es importante que las reacciones adversas sean notificadas a los pacientes y familiares, ya que hasta en algunos casos se debe de evitar que los pacientes tratados con midazolam realicen ciertas actividades que requieran ciertas funciones cognitivas que son vulnerables por efectos de la sedación, tal como conducir, toma de decisiones, etc. (Hsu *et al.*, 2015). La dosis de los pacientes va a variar dependiendo de su situación clínica, por ejemplo, en pacientes que tienen fallas orgánicas y exista inflamación podría llegarse a la toxicidad con dosis normales, ya que disminuye el aclaramiento de midazolam (Vet *et al.*, 2016); y factores como la edad, así por ejemplo, en los recién nacidos, que aunque tienen perfiles de seguridad y tolerabilidad más altos que en adultos, se debe de tener consideraciones extras porque las capacidades en el metabolismo hepático aún no han madurado y deben manejarse con precaución, no obstante, en algunos casos también se debe de considerar los factores genéticos en la capacidad metabólica de las enzimas CYP3A4 y CYP3A5, ya que también podría influir significativamente las concentraciones plasmáticas o aclaramiento de midazolam, lo que llevaría a un mayor peligro de reacciones adversas (Endo *et al.*, 2020). La mayoría de reacciones adversas, muchas veces se puede relacionar con enfermedades en el historial clínico del paciente o por la coadministración con otros fármacos (Nik Muhamad *et al.*, 2016), por esa razón, tener un historial de medicación ayudará al prescriptor de los medicamentos, ya que tendrá conocimiento sobre qué fármacos no se deben de administrar concomitantemente, hacer algún examen para saber si el paciente es sensible al medicamento, conocer los fármacos a los que ya ha sido expuesto el paciente y evitar una re-exposición dañina al medicamento (Coleman y Pontefract, 2016).

CONCLUSIÓN

El midazolam es un fármaco empleado ampliamente en los hospitalizaciones de emergencia en distintos procedimientos de sedación y como ansiolítico, pues se considera un fármaco muy seguro y con pocas reacciones adversas, sin embargo, siempre se debe tener un plan de

respaldo, ya que en caso de anafilaxia, DDI o falla multiorgánica, los profesionales de la salud deben saber actuar y cómo contrarrestar estos eventos adversos, ya que muchas veces el uso concomitante con otros fármacos puede alterar su aclaramiento y necesitar una dosis mayor o por el contrario, con dosis estándar se podría llegar a la toxicidad, este último también sería el caso con pacientes críticamente enfermos, a los que afecta inversamente el aclaramiento de midazolam mientras más inflamación haya. Se recomienda que se hagan más estudios sobre DDI, además de la ya conocida inhibición o inducción enzimática, se deben de investigar interacciones alostéricas. Así también, se incita a que se reporten más RAMs, ya que esto ayudaría a saber cómo dosificar y cómo reaccionar ante eventos no deseados asociados a midazolam.

Agradecimientos:

Se da el agradecimiento al Dr. Luis Alfonso Moreno Rocha y a la Dra. Norma Angelica Noguez Méndez, ya que sin apoyo, correcciones y comentarios no se podría haber llevado a cabo este trabajo, además, se agradece a la Universidad Autónoma Metropolitana por dar acceso a bases de datos.

BIBLIOGRAFÍA:

- Brussee, J. M., Krekels, E., Calvier, E., Palić, S., Rostami-Hodjegan, A., Danhof, M., Barrett, J. S., de Wildt, S. N., & Knibbe, C. (2019). A Pediatric Covariate Function for CYP3A-Mediated Midazolam Clearance Can Scale Clearance of Selected CYP3A Substrates in Children. *The AAPS journal*, 21(5), 81
- Coleman, J. J., & Pontefract, S. K. (2016). Adverse drug reactions. *Clinical medicine* (London, England), 16(5), 481–485.
- Endo M, Hirano R, Shibasaki H, Yokokawa A, Furuta T, Abe K, Morita K, Tanaka S, Hirano T, Sakurai M, Mizuno K. Midazolam Intoxication in a Premature Neonate. *Clin Ther*. 2020 May;42(5):946-951. doi: 10.1016/j.clinthera.2020.03.013. Epub 2020 Apr 27. PMID: 32354497.
- English, B. A., Dortch, M., Ereshefsky, L., & Jhee, S. (2012). Clinically significant psychotropic drug-drug interactions in the primary care setting. *Current psychiatry reports*, 14(4), 376–390. <https://doi.org/10.1007/s11920-012-0284-9>
- Favié, L., Groenendaal, F., van den Broek, M., Rademaker, C., de Haan, T. R., van Straaten, H., Dijk, P. H., van Heijst, A., Simons, S., Dijkman, K. P., Rijken, M., Zonnenberg, I. A., Cools, F., Zecic, A., van der Lee, J. H., Nuytemans, D., van Bel, F., Egberts, T., Huitema, A., & on behalf of the PharmaCool study group (2019). Phenobarbital, Midazolam Pharmacokinetics, Effectiveness, and Drug-Drug Interaction in Asphyxiated Neonates Undergoing Therapeutic Hypothermia. *Neonatology*, 116(2), 154–162. <https://doi.org/10.1159/000499330>
- Fornasier G, Francescon S, Leone R, Baldo P. An historical overview over Pharmacovigilance. *Int J Clin Pharm*. 2018 Aug;40(4):744-747. doi: 10.1007/s11096-018-0657-1. Epub 2018 Jun 15. PMID: 29948743; PMCID: PMC6132952.
- Gibbons, J. A., de Vries, M., Krauwinkel, W., Ohtsu, Y., Noukens, J., van der Walt, J. S., Mol, R., Mordenti, J., & Ouatas, T. (2015). Pharmacokinetic Drug Interaction Studies with Enzalutamide. *Clinical pharmacokinetics*, 54(10), 1057–1069. <https://doi.org/10.1007/s40262-015-0283-1>

- Gigante, A., Giraldi, G. D., Gasperini, M. L., Barbano, B., Liberatori, M., Sardo, L., Mario, F. D., Giorgi, A., Rossi-Fanelli, F., & Amoroso, A. (2014). Rhabdomyolysis after midazolam administration in a cirrhotic patient treated with atorvastatin. *World journal of gastrointestinal pharmacology and therapeutics*, 5(3), 196–199. <https://doi.org/10.4292/wjgpt.v5.i3.196>
- Gohil JR, Jindal S. Cardiotoxicity Associated with Midazolam in a Patient with Diphtheria. *Curr Drug Saf*. 2019;14(1):57-59. doi: 10.2174/1574886313666181105122154. PMID: 30394214.
- 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.
- 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. doi: 10.1016/j.jfma.2013.07.018. Epub 2013 Sep 11. PMID: 24035569.
- 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>
- Komur, M., Arslankoylu, A. E., & Okuyaz, C. (2012). Midazolam-induced acute dystonia reversed by diazepam. *Journal of anaesthesiology, clinical pharmacology*, 28(3), 368–370. <https://doi.org/10.4103/0970-9185.98346>
- Kotlinska-Lemieszek, A. Should Midazolam Drug–Drug Interactions be of Concern to Palliative Care Physicians?. *Drug Saf* 36, 789–790 (2013). <https://doi.org/10.1007/s40264-013-0066-2>
- Lingamchetty TN, Hosseini SA, Saadabadi A. Midazolam. 2021 Aug 6. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan–. PMID: 30726006.
- McConn, M. M., Gundy, J. T., Karan, S. B., & Lindenmuth, D. M. (2020). Adverse Drug Reaction: Midazolam-Induced Extrapyrimalidal Symptoms: A Case Report. *A&A practice*, 14(8), e01248. <https://doi.org/10.1213/XAA.0000000000001248>
- Mikus G, Heinrich T, Bödigheimer J, Röder C, Matthee AK, Weiss J, Burhenne J, Haefeli WE. Semisimultaneous Midazolam Administration to Evaluate the Time Course of CYP3A Activation by a Single Oral Dose of Efavirenz. *J Clin Pharmacol*. 2017 Jul;57(7):899-905. doi: 10.1002/jcph.879. Epub 2017 Feb 14. PMID: 28194792.
- National Center for Biotechnology Information (2021). PubChem Compound Summary for CID 4192, Midazolam. Retrieved November 22, 2021 from <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Midazolam>.
- Nik Muhamad, N. A., Ismail, A. K., Kaharuddin, H., Miao Ching, H., Qamarul Ariffin, S., Syazwani Azwa, S., & Nazurah, M. S. (2016). Adverse drug reaction with midazolam use in emergency department. *Medicine & Health*, 11(1).
- Niu, J., Straubinger, R. M., & Mager, D. E. (2019). Pharmacodynamic Drug-Drug Interactions. *Clinical pharmacology and therapeutics*, 105(6), 1395–1406.
- Norma Oficial Mexicana NOM-220-SSA1-2016, "Instalación y operación de la farmacovigilancia". Diario Oficial de la Federación, 23 de noviembre de 2021.
- Prommer E. (2020). Midazolam: an essential palliative care drug. *Palliative care and social practice*, 14, 2632352419895527. <https://doi.org/10.1177/2632352419895527>
- Senthilkumaran S, Subramanian PT. Prolonged sedation related to erythromycin and midazolam interaction: a word of caution. *Indian Pediatr*. 2011 Nov 11;48(11):909. PMID: 22711153.

- Van Groen, B. D., Krekels, E., Mooij, M. G., van Duijn, E., Vaes, W., Windhorst, A. D., van Rosmalen, J., Hartman, S., Hendrikse, N. H., Koch, B., Allegaert, K., Tibboel, D., Knibbe, C., & de Wildt, S. N. (2021). The Oral Bioavailability and Metabolism of Midazolam in Stable Critically Ill Children: A Pharmacokinetic Microtracing Study. *Clinical pharmacology and therapeutics*, 109(1), 140–149
- 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.
- Votaw, V. R., Geyer, R., Rieselbach, M. M., & McHugh, R. K. (2019). The epidemiology of benzodiazepine misuse: A systematic review. *Drug and alcohol dependence*, 200, 95–114.
- Yang, J., Atkins, W. M., Isoherranen, N., Paine, M. F., & Thummel, K. E. (2012). Evidence of CYP3A allosterism in vivo: analysis of interaction between fluconazole and midazolam. *Clinical pharmacology and therapeutics*, 91(3), 442–449. <https://doi.org/10.1038/clpt.2011.178>
- 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.

Vo.Bo



Dr. Luis Alfonso Moreno Rocha. 35135



Dra. Norma Angélica Noguez Méndez. 17902

No. de páginas: 24

Lugar de realización: El proyecto, se realizó de manera remota con el apoyo del área de Farmacocinética y Farmacodinamia y del área de Tecnología

Prácticas realizadas en: Manera remota con bases de datos

Proyecto genérico: Evaluación de productos relacionados con la salud

Contiene:

- | | |
|--|---|
| <input type="checkbox"/> Fotografías | <input checked="" type="checkbox"/> Ilustraciones |
| <input type="checkbox"/> Gráficas | <input type="checkbox"/> Mapas |
| <input checked="" type="checkbox"/> Tablas | <input checked="" type="checkbox"/> Diagramas |
| <input type="checkbox"/> Tripticos | |

Vo.Bo. Asesor:

Fecha liberación cierto completo: 20211128

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



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA
UNIDAD XOCHIMILCO

División de Ciencias Biológicas y de la Salud

Departamento de Sistemas Biológicos

Licenciatura en Química Farmacéutica Biológica

Módulo: Una Revisión Bibliográfica Sobre Las Reacciones
Adversas e Interacciones Fármaco-Fármaco

Mendoza Clemente, Juan Jesús



2163065792

Asesores

Interno: Moreno Rocha, Luis Alfonso

Interno: Noguez Méndez, Nonna Angélica

06 de Diciembre de 2021