

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE NICARAGUA  
RECINTO UNIVERSITARIO RUBÉN DARÍO  
FACULTAD DE CIENCIAS E INGENIERÍAS  
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA**

**SEMINARIO DE GRADUACION PARA OPTAR AL  
TITULO DE LICENCIADO EN QUIMICA Y FARMACIA**



**TEMA:** Reacciones adversas medicamentosas por el uso de Midazolam 7.5mg I.V. en la realización de legrado endouterino a mujeres de 14 a 35 años ingresadas a la sala de servicio de Alto Riesgo Obstétrico (ARO), en el Hospital Bertha Calderón, Agosto2010- Octubre 2010.

**AUTORES:**

- Br. Javier Salvador Guevara Téllez
- Br. Jarvin Ariel Narváez Sotelo
- Bra. Daniela Jiménez Valencia

**TUTOR:**

- Lic. Yaneth Mora Vargas

Managua, Mayo 2011

## **DEDICATORIA**

El presente documento elaborado con todo nuestro esfuerzo físico, mental y sentimental se lo dedicamos a Dios que es indispensable para nosotros, que siempre está con nosotros y nos brinda de su bendita sabiduría, tranquilidad, protección y amor en esos días difíciles para nosotros.

En segundo lugar pero siempre igual de importante se la dedicamos a nuestros padres, ángeles serviciales que nos regalo Dios para poder hacer frente a esos problemas que siempre nos abatieron y que en momentos nos hicieron flaquear, pero de no ser por ellos ya este esfuerzo mutuo seria desperdiciado y dejado en el olvido.

Pero no solo le dedicamos este trabajo a esos seres tan maravillosos, sino también a todas aquellas personas que estuvieron cerca de nosotros y que aportaron su granito de arena y que de no ser por ellos este esfuerzo seria en vano. Y a todas aquellas personas que necesiten de empaparse del conocimiento que brinda este documento le dedicamos todo nuestro tiempo y esfuerzo para que puedan gozar de una información que esperamos sea de utilidad para futuras y cercanas generaciones.

## **AGRADECIMIENTO**

Le agradecemos a Dios que es para nosotros lo más importante y necesario para nuestras vidas ya que nos brinda siempre su amor incondicional, además nos protege y nos orienta en el camino correcto para que en el día de mañana seamos personas de bien y que solo busquemos el bien de los demás y no buscar mayor recompensa que ver que realizamos una buena obra para la humanidad.

Agradecemos el apoyo, la ayuda incondicional, y el amor que solo nuestros padres nos pueden brindar ya que ellos son nuestros pilares, sin ellos no podríamos enfrentar los diferentes retos que se nos propongan, ya que como todo en la vida uno necesita buenos cimientos para poder crecer sin ninguna dificultad, además de brindarnos esa sabiduría necesaria para poder tener las diferentes herramientas que nos facilite el trabajo y de esa manera solucionar cualquier problema.

También agradecemos a todas aquellas personas tan buenas que nos ayudaron a lo largo de todo este camino tan difícil llamado vida, ya que su aporte era de vital importancia, por habernos brindado algo que para muchos no era muy relevante pero para nosotros era importante, tal vez no era material como el oro, pero valía mucho, porque vale más el tiempo, la paciencia, la comprensión, la buena voluntad y el apoyo que nos regalaban que miles de barras de oro.

## OPINIÓN DEL TUTOR

Managua, 21 de junio del 2011

Tribunal Examinador Licenciatura en Química-Farmacéutica. UNAN-Managua, Nicaragua.

Tengo a bien presentar ante ustedes, el trabajo de investigación: Reacciones adversas medicamentosas por el uso de Midazolam 7.5mg I.V. en la realización de legrado endouterino a mujeres de 14 a 35 años ingresadas a la sala de servicio de Alto Riesgo Obstétrico (ARO), en el Hospital Bertha Calderón, Agosto2010-Octubre 2010., para optar al título de **Licenciatura en Química- Farmacéutica** del Br. Javier Salvador Guevara Téllez, Br. Jarvin Ariel Narváez Sotelo y Bra. Daniela Jiménez Valencia estudiantes de esta Universidad.

Este Seminario Monográfico se valora la importancia de realizar la farmacovigilancia en nuestro país, y contribuir al uso racional de medicamentos, por medio del estudio de la seguridad de Midazolam Ampolla 7.5mg IV al momento de ser utilizado verificando la aparición de Reacciones Adversas Medicamentosas y determinando la frecuencia de esta.

El empeño y la dedicación por parte del esfuerzo y dedicación de los autores durante el periodo de elaboración de esta investigación, ha sido arduo, intenso, constante cumpliendo con los objetivos planteados, así como la calidad científica que los habilita para optar al título propuesto.

Atentamente:

---

Tutora Lic. Yaneth Mora Vargas

## INDICE

### Apartado I

#### 1- ASPECTOS GENERALES

1.1 Introducción.....	1
1.2 Antecedentes.....	2
1.3 Justificación.....	3
1.4 Planteamiento del problema.....	4
1.5 Objetivos.....	5
1.6 Hipótesis.....	6

### Apartado II

#### 2- MARCO TEÓRICO.....

2.1. Introducción a la farmacovigilancia.....	7
2.2. Reacciones Adversas Medicamentosas.....	9
2.3. Legrado endouterino.....	12
2.4. Uso de benzodeazepinas.....	13
2.5. Midazolam.....	13

### Apartado III

#### 3- DISEÑO METODOLÓGICO.....

3.1. Tipo de estudio.....	17
3.2. Descripción del ámbito de estudio.....	17
3.3. Población y Muestra.....	17
3.3.1. Población.....	17
3.3.2. Muestra.....	18
3.3.3. Criterios de inclusión.....	18
3.3.4. Criterios de exclusión.....	18
3.4. Enumeración de las variables.....	19
3.4.1. Variable Independiente.....	19
3.4.2. Variables Dependiente.....	19
3.4.3. Operacionalización de las variables.....	19
3.5. Materiales y Métodos.....	20
3.5.1. Materiales para recolectar la información.....	20
3.5.2. Materiales para procesar la información.....	20
3.5.3. Métodos.....	20

### Apartado IV

4.1. Resultados.....	21
4.2. Análisis y discusión de resultados.....	23

### Apartado V

5.1. Conclusiones.....	26
5.2. Recomendaciones.....	28

### Bibliografía

### Anexos

## RESUMEN

El legrado endouterino es un procedimiento evaluativo de material orgánico dentro del útero de la mujer. Este procedimiento es muy implementado en los hospitales de nuestros sistemas de salud, utilizando el midazolam como fármaco de primera línea en la sedación previa a la realización de este proceso. El objetivo del estudio es: Conocer las reacciones adversas por el uso de midazolam 7.5mg I.V. en la realización de legrado endouterino a mujeres de 14 a 35 años ingresadas a la sala de servicio de Alto Riesgo Obstétrico (ARO), en el hospital Bertha Calderón, Agosto 2010-Octubre 2010.

Se realizó un estudio descriptivo en donde se evaluó las diferentes causas que producen una reacción adversa medicamentosa cuando se usa midazolam como sedante previo a la realización del procedimiento ginecológico llamado legrado endouterino. Y retrospectivo porque se realizó una revisión de expedientes clínicos de las pacientes atendidas en los meses de agosto-octubre del 2010 y será desarrollado en la sala de servicio de Alto Riesgo Obstétrico (ARO) del hospital Bertha Calderón Roque.

Se encontraron 6 reacciones adversas medicamentosas por el uso de midazolam como Sedante en la realización de legrado endouterino, y estas dependieron de la tolerancia que poseían estas mujeres a este medicamento y no dependieron de factores de riesgo como la polimedica.

La más frecuente de las reacciones adversas medicamentosas fue cefalea con un total de 3 casos, seguida por el aumento de la frecuencia cardiaca con 2 casos y por ultimo tenemos la depresión respiratoria con 1 caso, estas reacciones se clasificaron de la siguiente manera: La depresión respiratoria tipo infrecuente, cefalea y frecuencia cardiaca de tipo frecuente.

Se recomienda hacer conciencia al personal médico que debe de reportar siempre la aparición de una reacción adversa medicamentosa y usar los diferentes recursos que posee a su disposición como son el expediente médico y perfil fármaco terapéutico. Aplicar correctamente las dosificaciones de midazolam al realizar legrado endouterino y hacer conciencia a los futuros profesionales farmacéutico, estudiantes y todo el gremio farmacéutico a que implementemos la creación de los programas de farmacovigilancia.

## **APARTADO I**

### **1.1 Introducción**

En Nicaragua no se ha implementado un programa de farmacovigilancia por ese motivo el sistema de salud del país está atento a las alarmas emitidas por otros países cercanos, que si poseen un programa de farmacovigilancia ya establecido, para poder realizar alguna acción ante el problema que pueda presentar un determinado fármaco, por eso es importante la implementación de un programa de farmacovigilancia para que de esa manera podamos actuar más rápido y evitar que muchas personas mueran.

Un ejemplo de ello es la observación de las reacciones adversas que puedan provocar ciertos fármacos como el midazolam, benzodiazepina utilizada por sus propiedades hipnóticas y sedantes. Frecuentemente son utilizadas como sedante pre-operatorios para la realización de intervenciones quirúrgicas.

Es por eso la importancia de realizar diferentes estudios en donde se lleve a cabo la farmacovigilancia para que de esta manera se comience poco a poco a implementar estos programas y así estar atento a cualquier efecto indeseable que puedan producir los fármacos que usa nuestra población y realizar las diferentes acciones necesarias para evitar daños a la salud pública de nuestro país.

## 1.2 Antecedentes

*Dra. Ana Carolina Navas Quiroz*, Uso de Midazolam en realización del legrado endouterino en las pacientes ingresadas en la sala ARO I (Complicaciones) de octubre 2002-Enero 2003, cual es el comportamiento de los pacientes a los que les fue realizado legrado endouterino en la sala de ARO I (Complicaciones) en el hospital Bertha Calderón Roque (HBCR) Managua-Nicaragua, en las cuales fue utilizado midazolam I.V., con un total de 88 pacientes, presentándose el siguiente rango de edades: 45.45% edades de 15-19 años, 37.5% edades 20-29 años, 6.8% menores de 15 años, 5.68% entre las edades de 30-39 años, y un 4.54% un rango de mujeres mayores de 40 años, y el estado de sedación según la escala Ramsay corresponde al nivel II con dosis máximas de 5 mg y un tiempo de sedación que oscila entre 30 min -120min y no se observó reacción adversa medicamentosa.

*López Feliz, Tomás Vinicio, 2004*, Uso de midazolam y ketamina en legrados uterinos, con la finalidad de determinar qué medida de midazolam es capaz de atenuar los efectos psicológicos adversos producidos por ketamina fueron estudiadas cincuenta pacientes a las cuales se les practicaron legrados uterinos con esta combinación de drogas en el hospital Regional Jaime Mota, de Bahahona, Cuba. Ketamina 1.5 miligramos de peso y midazolam 125 microgramos por kilogramo de peso, fueron las dosis usadas en todos los casos. La anestesia satisfactoria y amnesia total fueron logradas en el 100% de los casos. Un despertar suave fue visto en un 94% y en el 86% de los pacientes hubo respuestas a comandos verbales antes de los quince minutos. La ausencia total de complicaciones, sumada a los efectos beneficiosos obtenidos, nos permite afirmar que el midazolam es efectivo en atenuar los efectos psicológicos indeseables de la ketamina en un gran porcentaje de las pacientes en quienes se practica legrados uterinos bajo esta combinación anestésica.



### 1.3 Justificación

Nicaragua al no poseer un programa definido de farmacovigilancia depende mucho de reportes, declaraciones y afirmaciones emitidos por países que si poseen programa de farmacovigilancia pero que en la mayoría de los casos no aplica a nuestra región ya que las características alimentarias, geográficas, económicas, etnofarmacológicas, y de utilización de medicamento entre esos países y el nuestro es muy diferente y por lo tanto no son acoplables a nuestra región.

Un ejemplo de ello es la utilización de benzodiazepinas como sedante preoperatorio a mujeres que van a ser intervenidas quirúrgicamente. Es por tal motivo nos parece de importancia destacar las diferentes RAM que puede producir el uso de midazolam ya que es una de las benzodiazepinas más utilizadas en la realización de legrado endouterino.

#### **1.4 Planteamiento del problema**

A la sala de servicio de Alto Riesgo Obstétrico (ARO) del hospital Bertha Calderón Roque ingresan a diario mujeres a las que se les realiza legrado endouterino por presentar riesgo a su vida y es de gran necesidad la realización de este procedimiento.

¿Qué reacciones adversas medicamentosas puede producir el uso de midazolam en mujeres ingresadas a la sala de servicios de alto riesgo obstétricos (ARO) del hospital Bertha Calderón que se les realizo legrado endouterino?

## 1.5 Objetivos

### Objetivo general

- Conocer las reacciones adversas medicamentosas (RAM) por el uso de midazolam 7.5 mg I.V. en la realización de legrado endouterino a pacientes ingresadas a la sala de Servicios de Alto Riesgo Obstétricos (ARO), en el hospital Bertha Calderón, Agosto - Octubre del año 2010.

### Objetivos específicos

- Detectar las reacciones adversas medicamentosas presentadas por el uso de midazolam en mujeres que se les realizo legrado endouterino.
- Clasificar el tipo de reacciones adversas medicamentosas presentadas por el uso de midazolam 7.5mg I.V.
- Describir el rango de edad de las mujeres que se le realizo legrado endouterino y que presentaron reacciones adversa medicamentosa por el uso de midazolam.

## **1.6 Hipótesis**

El uso de midazolam como sedante preoperatorio en la realización de legrado endouterino, produce reacciones adversas a la mayoría de las pacientes tratadas en la sala de Alto Riesgo Obstétrico (ARO) del hospital Bertha Calderón Roque.

## APARTADO II

### 2.1 Introducción a la Farmacovigilancia

Los medicamentos y sus efectos indeseables son tan antiguos como la medicina misma. Sin embargo, el primer testimonio formal que se tiene de los efectos indeseables data del siglo XVI, cuando Paracelso expresó: "Todo medicamento es veneno y todo veneno es medicamento, solamente depende de la dosis".

En el siglo XX, justamente después de la Segunda Guerra Mundial, existe un crecimiento acelerado en la producción de nuevos medicamentos, lo que condicionó a diversas instituciones médicas a prestar una atención sistematizada a los efectos indeseables de los mismos. Durante el periodo de 1959 a 1961, los pediatras alemanes atendieron un número creciente de niños con deformaciones en las que las extremidades semejaban a las de las focas, por lo que esta patología recibió el nombre de focomelia. Este mismo fenómeno se presentó en otros países como Inglaterra y Estados Unidos de Norteamérica.

Derivado del análisis cuidadoso de los casos, se encontró que la epidemia obedeció a la administración de talidomida, fármaco indicado como hipnótico a mujeres en etapas tempranas de la gestación, introducido al mercado en 1956. Este medicamento se vendía sin receta; el argumento era que poseía ventajas sobre los barbitúricos, un amplio margen de seguridad y no causaba adicción. La epidemia puso de manifiesto la ineficacia de los estudios clínicos pre-comercialización, para identificar todos los efectos indeseables de los medicamentos, ya que se utilizaba un número reducido de sujetos participantes, se excluía mujeres, niños y ancianos como sujetos de la investigación y su realización bajo condiciones controladas y la duración de los mismos era muy corta.

En 1961, después del desastre de la talidomida, dio origen a la necesidad de conocer, los efectos indeseables de los medicamentos, surgiendo así el Programa Internacional de Farmacovigilancia, en el cual participaron inicialmente 10 países y hoy agrupa a 86 países.

## **Farmacovigilancia en Nicaragua**

En nuestro país aun no contamos con un sistema de Farmacovigilancia. Los retiros o modificaciones en la autorización de medicamentos han sido como consecuencia de advertencias internacionales. Ejemplos de ello tenemos: el retiro de rofecoxib para lo cual el MINSA envió comunicación a los actores involucrados (SILAIS, distribuidoras, medios de comunicación), el retiro de la fenilpropanolamina, y las alertas a nivel internacional sobre las reacciones adversas del sildenafil.

Sin embargo, quedan sin llevarse a efecto muchas acciones que modifican las condiciones para la comercialización de un medicamento (indicaciones, contraindicaciones, etc.) En el año 2001, la dirección de normación de insumos médicos y la dirección de regulación y acreditación de medicinas y alimentos del MINSA, con el apoyo del instituto catalán de farmacología y la agencia española del medicamento elaboraron una propuesta de organización de un sistema de farmacovigilancia. Esta incluía modificaciones a algunos aspectos de la Ley 292 (Ley de medicamentos y farmacia) y su reglamento, con el fin de darle el sustento legal al sistema y obligar también a las compañías farmacéuticas a informar sobre la seguridad de sus medicamentos comercializados, sin embargo hasta la fecha no se ha concretado.

### **Concepto de Farmacovigilancia**

Para 2002 se amplía su alcance: La farmacovigilancia es la ciencia que se encarga de recopilar, monitorear, investigar, valorar la causalidad y evaluar la información que proporcionan tanto los profesionales de la salud como los pacientes acerca de los efectos adversos de los medicamentos, productos biológicos y herbolarios, así como aquellos empleados en medicina tradicional, buscando identificar información nueva relacionada con las reacciones adversas y prevenir el daño en los pacientes.

Actualmente la OMS la define: la ciencia y las actividades relativas a la detección, evaluación, comprensión y prevención de los efectos adversos de los medicamentos o cualquier otro problema relacionado con ellos.

La farmacovigilancia no solo abarca los problemas relacionados con los medicamentos también vigila y monitorea la falta de efectividad, mal uso y abuso de los fármacos. Y contribuye a la detección de medicamentos falsificados e ilegítimos.

### **Los Objetivos de la Farmacovigilancia**

Los programas de farmacovigilancia persiguen los siguientes grandes objetivos:

- Mejorar la atención al paciente y su seguridad en relación con el uso de medicamentos, así como todas las intervenciones médicas y paramédicas.
- Mejorar la salud y seguridad públicas en lo tocante al uso de medicamentos.
- Contribuir a la evaluación de las ventajas, la nocividad, la eficacia y los riesgos que puedan presentar los medicamentos, alentando una utilización segura, racional y más eficaz (lo que incluye consideraciones de rentabilidad).
- Fomentar la comprensión y la enseñanza de la farmacovigilancia, así como la formación clínica en la materia y una comunicación eficaz dirigida a los profesionales de la salud y a la opinión pública.

### **2.2 Reacción Adversa Medicamentosa**

Según la OMS es todo efecto perjudicial o indeseado que aparece con el uso de un medicamento a dosis usuales utilizadas en el hombre para la profilaxis, diagnóstico, terapéutica o modificación de una función biológica.

### **Clasificación de las RAM (Rawlins y Thompson)**

#### **Tipo A**

- Predecibles
- Dependientes de las dosis
- Baja mortalidad

Son las RAM más comunes pueden llegar a ser 80 % de las RAM notificadas por los diferentes organismos encargado de ello. Esto es debido a las características conocidas de la droga es por eso que son algo predecible.

En general se basan en:

- Efectos primarios en el sitio primario de acción ejemplo de ello es la sobredosis (provocando falló hepático como la sobredosis de acetaminofén).
- Efectos primarios en otros sitios (efectos colaterales como: sedación provocada por antihistamínicos).
- Efectos secundarios (diarrea provocada por antibióticos).

### **Tipo B**

- Impredecibles
- No dependientes de la Dosis
- Pueden ser muy serias
- Baja Incidencia

Son RAM Raras, poco comunes pueden llegar hasta el 20 % de las RAM notificadas por los diferentes organismos encargados.

No están ligadas de manera predecible a la farmacología de la droga, ejemplo de ello tenemos:

- Intolerancia: Tinnitus/aspirina
- Reacción idiosincrática: Anemia/Antioxidantes presencia de déficit de G-6-P deshidrogenasa.
- Hipersensibilidad: Anafilaxia/penicilina
- Pseudoalérgica: Anestésicos/liberación de histamina

### **Tipo C**

Son aquellas RAM que pueden ser debidas a mecanismos adaptativos, como la tolerancia farmacocinética o farmacodinamia.

### **Tipo D**

Teratogénesis, carcinogénesis.

### **Tipo E**

“Rebote” después de cesar el uso de un fármaco.



## Clasificación de la CIOMS

CIOMS son las siglas del consejo de organizaciones internacionales de las ciencias médicas, entidad en la esfera de la OMS (Organización mundial de la salud). Entre otras actividades se preocupa de la normalización de aspectos de relevancia internacional. Es el caso de las RAM (Reacciones adversas a medicamentos).

Para poder comprender un poco sobre esta clasificación debemos tener en cuenta algunos conceptos matemáticos:

Numerador: Es la parte que se encuentra encima del denominador en una fracción puede ser cualquier número igual o diferente de cero.

Denominador: Se encuentra debajo del numerador y tiene que ser mayor o diferente de cero. También se usan algunos signos que tienen un significado claro y preciso:

- ">" significa "mayor que...".
- "<" significa "menor que...".

Si se añade el signo "igual":

- $\geq$  significa "mayor o igual que...".
- $\leq$  significa "menor o igual que...".

En función de la frecuencia de los casos su clasificación, es la siguiente:

- **Muy frecuente:** Se producen con una frecuencia mayor o igual a 1 caso por cada 10 pacientes que entran en contacto con el medicamento. Se expresa  $\geq 1/10$ .
- **Frecuente:** Se producen con una frecuencia mayor o igual que  $1/100$  pero menor que  $1/10$ . Se expresa ( $1/100$  y  $< 1/10$ ).
- **Infrecuente:** Se producen con una frecuencia mayor o igual a  $1/1.000$  pero menor de  $1/100$ . Se expresa ( $\geq 1/1.000$  y  $< 1/100$ )
- **Rara:** Se producen con una frecuencia mayor o igual a  $1/10.000$  pero menor que  $1/1.000$ . Se expresa ( $\geq 1/10.000$  y  $< 1/1.000$ )
- **Muy rara** Se producen con una frecuencia menor de  $1/10.000$ . Se expresa  $< 1/10.000$ .

### **2.3 Legrado Endouterino**

El legrado endouterino es el procedimiento de la eliminación del tejido endotelial del útero de la mujer se raspa este tejido por medio de legra o cucharas quirúrgicas filosas entre los diferentes tipos de legrado endouterinos tenemos los siguientes:

#### **Aspiración Manual Endouterina (AMEU).**

Es la técnica más segura para practicar un aborto. Se trata de una operación relativamente sencilla que dura aproximadamente 15 minutos. Generalmente se utiliza anestesia local; sólo en casos excepcionales se utiliza anestesia general. Puede realizarse desde las primeras tres semanas del embarazo y hasta la semana número doce.

El procedimiento consiste en dilatar el cuello del útero para introducir en él una cánula flexible, parecida a un popote y aspirar el contenido con una jeringa. El grosor de la cánula y el grado de dilatación, dependen de que tan desarrollado esté el embarazo, pero en general el AMEU requiere un grado de dilatación bajo, por lo que se considera muy seguro. Este método es, además un recurso eficaz para atender las complicaciones derivadas del aborto incompleto o en proceso.

#### **El Legrado Uterino Instrumental (LUI)**

Implica la dilatación del cuello uterino y el uso de un instrumento de metal afilado para raspar las paredes uterinas. Durante el procedimiento, la mujer generalmente recibe anestesia general o regional o sedación intensa o leve. Debido a un mayor riesgo de complicaciones, el LUI debe efectuarse únicamente cuando no sea posible practicar la aspiración endouterina o el aborto con medicamentos.

La mayoría de los procedimientos de LUI son efectuados en una sala de operaciones, bajo anestesia general e implican una estancia hospitalaria. El cuello uterino se abre con dilatadores cervicales (ya sean mecánicos u osmóticos). Un instrumento curvo (cureta) se introduce en el útero a través del cuello uterino. La cureta se utiliza para raspar delicadamente el revestimiento del útero y extraer el tejido en el útero.

## 2.4 Uso de Benzodiazepinas

Las benzodiazepinas (benzos 1,4, diazepinas), son psicofármacos sintéticos ansiolíticos cuyo uso clínico farmacológico comenzó en la década de 1960 con el primer agente, clordiazepóxido. Desde entonces se sintetizaron más de 2000 diferentes tipos de benzodiazepinas aunque solo algunas alcanzaron uso clínico.

Poseen en común las siguientes propiedades farmacológicas: Son ansiolíticas, sedativas, hipnóticas, músculo relajantes, anticonvulsivantes, son útiles en la medicación pre anestésica y a dosis mayores son útiles como inductores de la anestesia general y para el mantenimiento de la misma (en realidad producen amnesia de la memoria reciente o anterógrada).

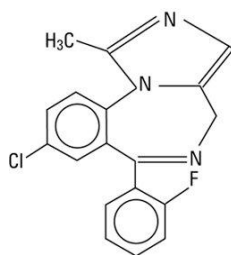
Estos agentes pueden también producir efecto orexígeno, disartria y ataxia con dosis altas. Su uso crónico e indiscriminado puede producir dependencia psíquica y física y ante la supresión brusca pueden desencadenar un síndrome de abstinencia con efectos contrarios a los que producían lo que comúnmente llamamos efecto “rebote”.

Químicamente están constituidas por un sistema anular heterocíclico formado por la unión de un anillo bencénico y un anillo que contiene dos átomos de nitrógeno, es el anillo diazepínico, las benzodiazepinas importantes contienen un sustituyente 5 arilo en el tercer anillo, (5-aril-1,4 benzodiazepinas). Las diferentes sustituciones en los radicales originan las distintas benzodiazepinas con predominio de algunas propiedades: ansiolíticas, hipnóticas, anticonvulsivantes o antagonistas del receptor.

## 2.5 Midazolam

El midazolam es una benzodiazepina que se utiliza normalmente por vía intravenosa para la sedación. El nombre químico es la 8-cloro-6-(2- fluorofenil)-1 metil- 4H- imidazo [1,5- a] [1,4] hidrocliclorato benzodiazepina es un compuesto blanco a amarillo cristalino.

La fórmula molecular  $C_{18}H_{13}ClFN_3$ , un peso molecular calculado de 325.75 y la siguiente fórmula estructural:



### **Mecanismo de Acción**

Las benzodiazepinas potencian el efecto inhibitorio del ácido aminobutírico (GABA) en las neuronas del SNC en los receptores benzodiazepina. Estos receptores están localizados cerca de los receptores del GABA dentro de la membrana neuronal.

La combinación del GABA ligando/receptor mantiene un canal del cloro abierto ocasionando hiperpolarización de la membrana que haciendo a la neurona resistente a la excitación.

### **Farmacocinética**

#### **Absorción**

El midazolam se puede administrar por múltiples vías las más utilizadas son la administración oral y la parenteral. En la administración intramuscular, la absorción es muy rápida con una biodisponibilidad de más del 90% en esta vía los efectos farmacológicos se manifiestan entre 5 a 15 minutos, mientras que en la vía intravenosa los efectos son evidentes entre 1.5 a 5 minutos. Los efectos desaparecen entre las 2 y 6 horas después de su administración.

En la administración oral el midazolam experimenta un importante metabolismo de primer paso siendo biodisponible en un 36%. Los efectos ansiolíticos y sedantes aparecen a los 10 o 30 minutos de su administración. Los efectos desaparecen en el mismo rango de tiempo que la vía parenteral.

## **Eliminación**

El midazolam se elimina por vía metabólica. Los metabolito formados son sometidos a conjugación con ácido glucurónico y el principal producto eliminado es 1-hidroxi-midazolam en forma de un conjugado glucurónido por vía renal.

## **Metabolismo**

El midazolam se metaboliza rápidamente. Del 30% al 50% del principio activo es ya metabolizado por el metabolismo del primer paso a través del hígado. El principal metabolito farmacológicamente activo es alfa-hidroxi-midazolam cuya biotransformación está mediada por el citocromo P450-3A4. Su vida media de eliminación es menor a la sustancia madre.

## **Reacciones Adversas**

Fenómenos tales como somnolencia durante el día, bloqueo de las emociones, reducción del estado de alerta, confusión, fatiga, cefalea, aumento de la frecuencia cardiaca , debilidad muscular, ataxia o visión borrosa pueden manifestarse predominantemente al iniciar el tratamiento y generalmente desaparecen con la administración repetida de dosis en los correspondientes intervalos de tiempo.

Por otro lado, efectos tales como trastornos gastrointestinales, depresión del sistema respiratorio, modificaciones de la libido o reacciones cutáneas han sido comunicados en forma ocasional. Cuando se utiliza en premedicación, el midazolam puede contribuir en la sedación posoperatoria.

**Amnesia:** Con dosis terapéuticas puede manifestarse amnesia anterógrada, pero el riesgo se incrementa con dosis elevadas.**Depresión:** La utilización de benzodiazepinas puede enmascarar una depresión preexistente.

Reacciones psiquiátricas y paradójales: Con el empleo de benzodiazepinas o con agentes de este tipo se han registrado reacciones tales como inquietud, agitación, irritabilidad, agresividad, delirio, episodios de ira, pesadillas, alucinaciones, psicosis, conducta inadecuada y otros efectos adversos sobre el comportamiento. Estas reacciones se manifiestan con mayor probabilidad en ancianos.

Dependencia: La utilización (incluso en dosis terapéuticas) puede conducir al desarrollo de dependencia física: la interrupción del tratamiento puede ocasionar un fenómeno de privación o de regresión. Puede presentarse dependencia psíquica. También se han comunicado casos de abuso en adictos a muchas drogas.

## **APARTADO III**

### **DISEÑO METODOLÓGICO**

#### **3.1 Tipo de estudio**

Se realizó un estudio descriptivo en donde se evaluó las diferentes causas que producen una reacción adversa medicamentosa cuando se usa midazolam como sedante previo a la realización del procedimiento ginecológico llamado legrado endouterino.

Retrospectivo porque se realizó una revisión de expedientes clínicos de las pacientes atendidas en los meses de Agosto-Octubre del 2010 y será desarrollado en la sala de servicio de Alto Riesgo Obstétrico (ARO) del hospital Bertha Calderón Roque.

#### **3.2 Descripción del ámbito de estudio.**

El estudio se realizó en el hospital “Bertha Calderón Roque” también conocido como hospital de la mujer. El hospital está ubicado en el departamento de Managua, frente al complejo cívico con un área de terreno de 47,058mts<sup>2</sup>: área construida de 8,537mts<sup>2</sup> y áreas sin construir de 38,520mts<sup>2</sup>. Cuenta con agua potable y drenaje de aguas negras saturadas, con reparación infructuosa. El perfil de atención de este hospital es gineco-obstetrico, brinda atención a la mujer en patología, médico quirúrgico, ginecología, obstetricia, oncología y en neonatología.

#### **3.3 Población y Muestra.**

##### **3.3.1 Población**

Constituido por 75 mujeres que ingresan al servicio de Alto Riesgo Obstétrico (ARO) del hospital Bertha Calderón Roque, a las que se realizara legrado endouterino y que utilizo midazolam como sedante preoperatorio.

### **3.3.2 Muestra**

Formado por un Total de 6 Mujeres Ingresadas al servicio de Alto Riesgo Obstétrico (ARO) del hospital Bertha Calderón Roque, en las cuales se le aplico y presentaron reacción adversa medicamentosa por usar midazolam 7.5mg I.V. ,durante el período de Agosto-Octubre del 2010. La muestra es no probabilística y no depende de la probabilidad depende de la conveniencia y decisión de nosotros como grupo investigador.

### **3.3.4 Criterios de inclusión.**

- Mujeres ingresadas en el hospital Bertha Calderón, en la sala de alto riesgo obstétrico (ARO), en el rango de edad de 14 a 35 años de edad y que se les realizo legrado endoterino utilizando midazolam como sedante preoperatorio.
- Mujeres ingresadas en el hospital Bertha Calderón Roque, en la sala de servicio de Alto Riesgo Obstétrico (ARO) a las que se les aplico legrado endouterino y que se utilice Midazolam y presentaron reacción adversa medicamentosa.

### **3.3.5. Criterios de exclusión**

- Mujeres ingresadas en el hospital Bertha Calderón, en la sala de alto riesgo obstétrico (ARO), y no se les aplico midazolam para él proceso de legrado endouterino.
- Mujeres del rango de edad de 14 a 35 años de edad que no se les aplico midazolam para el proceso de legrado endouterino.
- Mujeres que no presentaron reacciones adversas medicamentosas al aplicarles midazolam como sedante preoperatorio para el proceso de legrado endouterino.
- Mujeres que no se les realizo el proceso de legrado endouterino.



### 3.4 Enumeración de las variables

#### 3.4.1 Variables independientes

- Edad.
- Método de Aspiración Manual Endouterina (AMEU).
- Legrado Uterino Instrumental (LUI).

#### 3.4.2 Variables dependientes.

- Reacciones Adversas Medicamentosas.
- Factores de Riesgo de RAM:
  - Poli medicación
  - Vía de Administración
  - Otras patologías

#### 3.4.3 Operacionalización de Variables

Variable	Concepto	Intervalo
Edad	Tiempo transcurrido que va desde el nacimiento hasta los años cumplidos de vida en que se realiza el corte del estudio	14 – 20 años 21 – 27 28 – 35
Factores de riesgo.	Los factores asociados como edad, sexo, vías de administración, la polimedicación observadas durante la administración de un fármaco y esta presentan algún tipo de Reacción Adversa.	Vías de administración Polimedicación Otras patologías

Reacciones adversas medicamentosas.	Efecto perjudicial o indeseado que aparece con el uso de un medicamento a dosis usuales utilizadas en el hombre para la profilaxis, diagnóstico, terapéutica o modificación de una función biológica.	Muy frecuente Frecuente Infrecuente Rara Muy rara
Vía de administración del Midazolam.	Procedimiento mediante el cual se le proporciona un medicamento al paciente.	IV (Intravenosa) IM (Intramuscular) Oral

### 3.5 Materiales y Métodos

#### 3.5.1 Materiales para recolectar la información.

La recolección de la información se realizara a través de formularios y fichas de recolección de datos, recopilando la información tanto de los perfiles fármaco terapéutico, expedientes clínicos, revistas científicas, libros de farmacología clínica y de procedimiento clínicos, reportajes científicos, diarios científicos, internet.

#### 3.5.2 Materiales para procesar la información.

Para el procesamiento de la información se elaboró una base de datos y la información obtenida se le aplicó procesos manuales estadísticos. El análisis de los resultados será presentado en tablas y gráficos, utilizando el porcentaje como medida de resumen.

#### 3.5.3 Métodos

Como en toda investigación cualitativa se utilizan diferentes métodos, para realizar este trabajo monográfico se utilizara el método científico el cual nos proveerá de los procedimientos adecuados para interpretar los fenómenos que son presenten en la siguiente investigación. Por ello aplicaremos habilidades como son: la observación, matemáticas, inducción, deducción, análisis y síntesis.

## APARTADO IV

### 4.1. Resultados

Durante el periodo de estudio se analizaron una muestra de 6 mujeres a las que se le realizó legrado endouterino, a todas las pacientes en muestra se les administró una dosis estándar de 7.5 mg de midazolam.

Se encontraron un total de 6 reacciones adversas medicamentosas por el uso de midazolam en la realización de legrado endouterino, siendo la más frecuente cefalea con un total de 3 casos, seguido el aumento de la frecuencia cardiaca con un total de 2 casos y por último depresión respiratoria con un total de 1 caso. El legrado más utilizado fue el legrado aspiración manual endouterino (AMEU) logrando el 100% de la muestra con un total de 6 pacientes. Las edades comprendidas de la muestra se destacan en la siguiente tabla:

**Tabla N° 1. Rango de edad mujeres en estudio de a las que se realizó legrado endouterino y se le administró midazolam 7.5 mg.**

Se observó la edad de las mujeres en estudio ingresadas a la Sala de servicio de Alto Riesgo Obstétrico (ARO) del hospital Bertha Calderón Roque, por medio del llenado de la ficha de recolección de datos y se describen en la siguiente tabla:

Edad (años)	N° de Mujeres	%
14-20	4	66.66%
21-27	1	16.66%
28-35	1	16.66%
<b>Total</b>	<b>6</b>	<b>100.00%</b>

Fuente: Expediente Clínico de Mujeres a las que se les realizó legrado endouterino del Departamento de Estadísticas Hospital Bertha Caldero Roque.

Se midió la frecuencia de la aparición de las reacciones adversas por el uso de midazolam a las pacientes que se realizara legrado endouterino y con forma a esta frecuencia se clasifica el tipo de reacción adversa según los criterios del consejo de organizaciones internacionales de las ciencias medicas instituto delegado por la organización mundial de la salud y se clasifican de la siguiente manera:

**Tabla N°2 Clasificación de las Reacciones Adversas Medicamentosas encontradas en las mujeres que se le aplico midazolam 7.5 mg I.V. previo a la realización de legrado endouterino.**

<b>RAM</b>	<b>Clasificación Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas CIOMS</b>
<b>Depresión Respiratoria</b>	<b>Infrecuente</b>
<b>Aumento de la Frecuencia Cardíaca</b>	<b>Frecuente</b>
<b>Cefalea</b>	<b>Frecuente</b>

Fuente: Expediente Clínico de Mujeres a las que se les realizo legrado endouterino del Departamento de Estadísticas Hospital Bertha Caldero Roque.

## 4.2. Análisis y discusión de resultados.

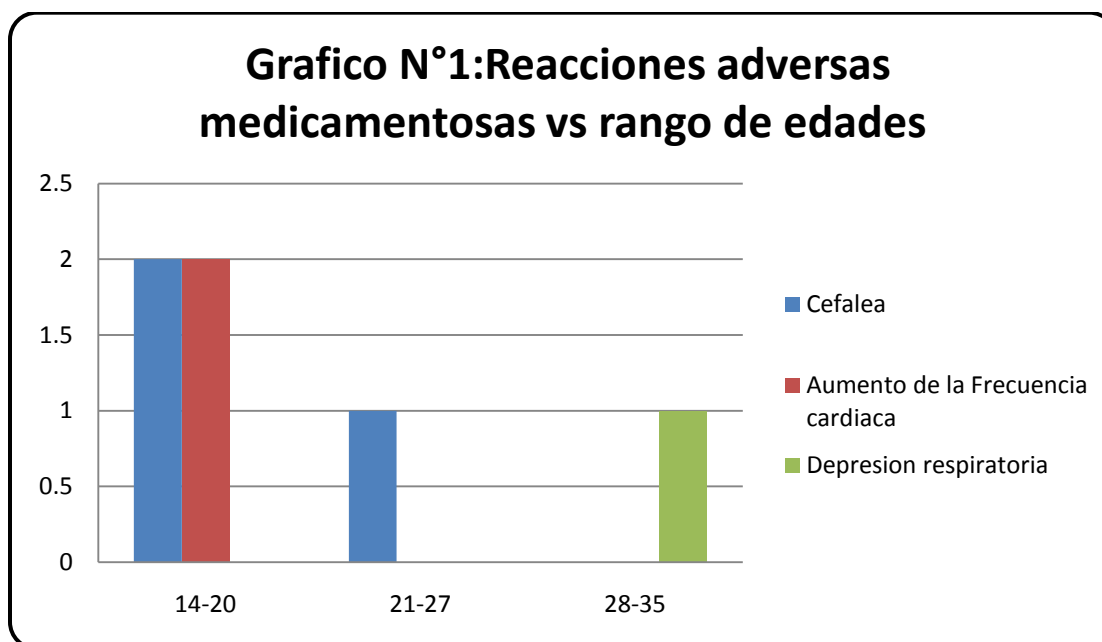
En el estudio los rangos de edades se distribuyen según la siguiente tabla N°1:

**Tabla N° 1. Rango de edad mujeres en estudio de a las que se realizo legrado endouterino y se le administro midazolam 7.5 mg**

Edad (años)	N° de Mujeres	%
14-20	4	66.67%
21-27	1	16.66%
28-35	1	16.66%
<b>Total</b>	<b>6</b>	<b>100.00%</b>

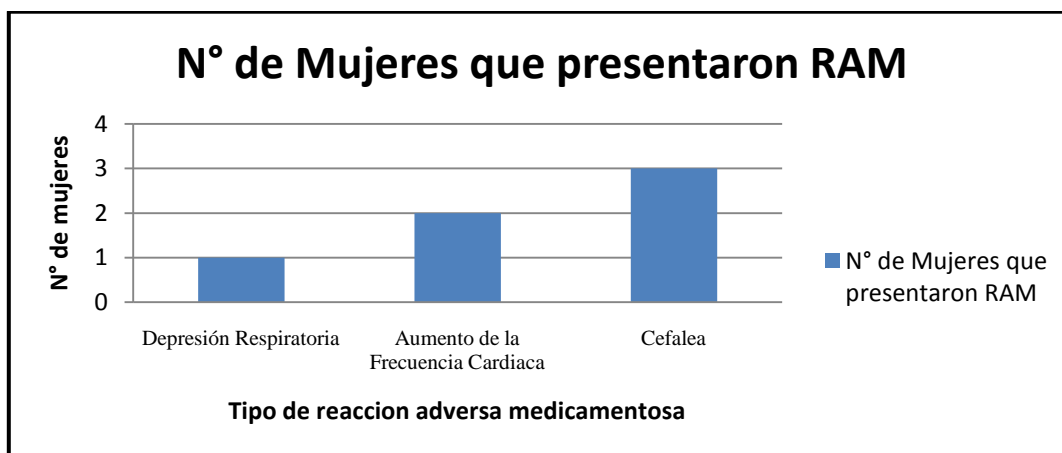
Fuente: Expediente Clínico de Mujeres a las que se les realizo legrado endouterino del Departamento de Estadísticas Hospital Bertha Caldero Roque.

Observándose durante el periodo de estudio el grupo etario más predominante es el grupo de edad de 14-20 años, otra característica de este grupo es el que más presento reacciones adversas medicamentosas con una cantidad de 4 casos del total de las 6 reacciones adversas encontradas y se describe en el grafico N°1:



Ficha de recolección de datos

Del total de los 6 casos encontrados se observo que: cefalea es la reacción adversa más frecuente en la muestra, seguido por aumento de la frecuencia cardiaca y por ultimo tenemos la depresión respiratoria, distribuyéndose según el grafico N°2:



Ficha de recolección de datos

Cada reacción adversa fue clasificada según su incidencia de aparición según los parámetros de clasificación de consejo de organizaciones internacionales de las ciencias médicas (CIOMS) y se plasma en la siguiente tabla:

**Tabla N°2 Clasificación de las Reacciones Adversas Medicamentosas encontradas en las mujeres que se le aplico Midazolam 7.5 mg I.V. previo a la realización de legrado endouterino.**

RAM	Clasificación Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas CIOMS
Depresión Respiratoria	Infrecuente
Aumento de la Frecuencia Cardiaca	Frecuente
Cefalea	Frecuente

Fuente: Expediente Clínico de Mujeres a las que se les realizo legrado endouterino del Departamento de Estadísticas Hospital Bertha Caldero Roque.

Demostrando que la reacción adversa cefalea es de tipo frecuente y como observamos en el grafico N° 1 afecta a las mujeres del rango de edad de 14-20 años y el rango de edad 21-27 años. El aumento de la frecuencia cardiaca, es de tipo frecuente y afecta a las mujeres del rango de 14-20 años. Y por ultimo tenemos depresión respiratoria, es de tipo infrecuente y afecta al rango de edad de 28-35 años.

## APARTADO V

### 5.1. Conclusiones

Concluimos que el rango de edad que predomina en la aparición de reacciones adversas medicamentosas es el rango de edad de 14-20 años con un total de 4 pacientes, este grupo es el más propenso a presentar reacciones adversas ya que en la mayoría de los casos aparecían en el inicio del tratamiento y conforme transcurre el tiempo de realización del legrado endouterino estas desaparecían.

Se detectaron 6 reacciones adversas siendo cefalea la reacción con mayor número de pacientes afectadas con un total de 3 pacientes, estas dependieron de la interacción del fármaco con su organismo, seguida por el aumento de la frecuencia cardiaca con 2 casos y por ultimo tenemos la depresión respiratoria con 1 caso.

El rango de edad fue una de las variable que determino la aparición de reacciones adversa ya que entre menos sea el rango mayor es la incidencia de aparición de una reacción adversa la causa de incidencia se debe entre más joven es la paciente su organismo es mas susceptible a la presencia de midazolam.

Cada una de estas reacciones adversas medicamentosa fue clasificada por los parámetros de clasificación del Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas (CIOMS), según su frecuencia de aparición se clasifica según la siguiente tabla:

**Tabla N°2 Clasificación de las Reacciones Adversas Medicamentosas encontradas en las mujeres que se le aplico Midazolam 7.5 mg I.V. previo a la realización de legrado endouterino.**

RAM	Clasificación Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas CIOMS
Depresión Respiratoria	Infrecuente
Aumento de la Frecuencia Cardiaca	Frecuente
Cefalea	Frecuente

Fuente: Expediente Clínico de Mujeres a las que se les realizo legrado endouterino del Departamento de Estadísticas Hospital Bertha Caldero Roque.



Concluimos que la hipótesis fue confirmada: El uso de midazolam como sedante preoperatorio en la realización de legrado endouterino, si produce reacciones adversas a las pacientes tratadas en la sala de Alto Riesgo Obstétrico (ARO) del hospital Bertha Calderón Roque.

## 5.2. Recomendaciones

- Hacer conciencia al personal médico que debe de reportar siempre una reacción adversa medicamentosa en los diferentes recursos que posee a su disposición como son el expediente médico y perfil fármaco terapéutico.
- Crear grupos de trabajo multidisciplinarios que velen por la creación de los programas de farmacovigilancia.
- Hacer conciencia a los futuros profesionales farmacéutico, estudiantes y todo el gremio farmacéutico a que implementemos la creación de los programas de farmacovigilancia.
- Mejorar la relación que existe entre las diferentes especialidades de salud para que en conjunto se logre resguardar la salud pública del país.

# **ANEXOS**

**Tabla 1. Edad de Mujeres tratadas con Midazolam**  
**Mujeres ingresadas en la Sala de servicio de Alto Riesgo Obstétrico (ARO) del Hospital Bertha Calderón Roque durante el mes de agosto-octubre 2010, con un rango de edades que oscila entre los 14 a 35 años distribuyéndose de la siguiente manera:**

<b>Edad (años)</b>	<b>N° de Mujeres</b>	<b>%</b>
<b>14-20</b>	<b>56</b>	<b>42.42%</b>
<b>21-27</b>	<b>38</b>	<b>28.79%</b>
<b>28-35</b>	<b>38</b>	<b>28.79%</b>
<b>Total</b>	<b>132</b>	<b>100.00%</b>

**Fuente: Expediente Clínico de Mujeres a las que se les realizo legrado endouterino del Departamento de Estadísticas Hospital Bertha Caldero Roque.**

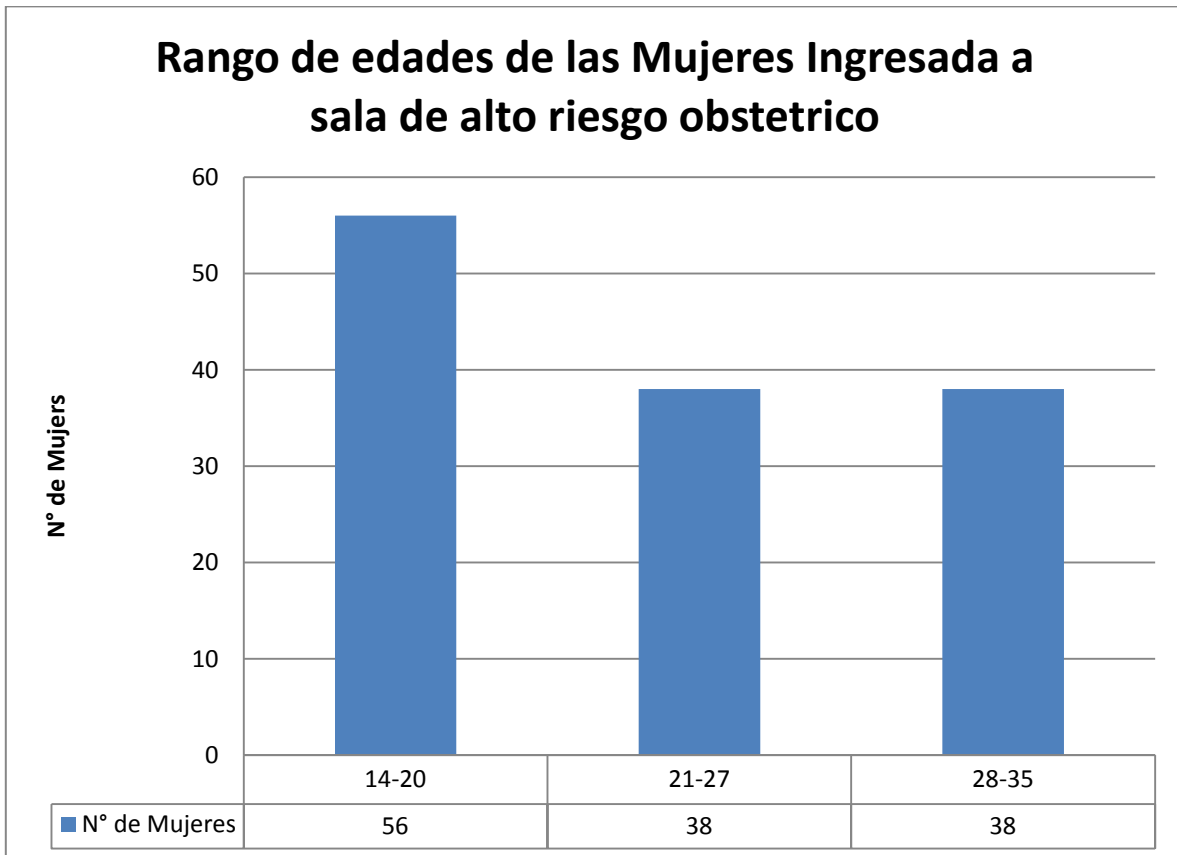
## Anexo 2

**Tabla N°2 Mujeres a las que se les aplico Método de Aspiración Manual Endouterina (AMEU) y Legrado Uterino Instrumental (LUI) ingresadas en el hospital bertha calderón durante los meses de agosto-octubre 2010:**

<b>Edad</b>	<b>N° de Mujeres que se le aplico LUI</b>	<b>% De LUI según Rango de Edades</b>	<b>N° de Mujeres que se le aplico LUA</b>	<b>% De AMEU según Rango de Edades</b>	<b>Totales</b>
<b>14-20</b>	<b>25</b>	<b>43.86%</b>	<b>31</b>	<b>41.33%</b>	<b>56</b>
<b>21-27</b>	<b>17</b>	<b>29.82%</b>	<b>21</b>	<b>28.00%</b>	<b>38</b>
<b>28-35</b>	<b>15</b>	<b>26.32%</b>	<b>23</b>	<b>30.67%</b>	<b>38</b>
<b>Total</b>	<b>57</b>	<b>100.00%</b>	<b>75</b>	<b>100.00%</b>	<b>132</b>

Fuente: Expediente Clínico de Mujeres a las que se les realizo legrado endouterino del Departamento de Estadísticas Hospital Bertha Caldero Roque.

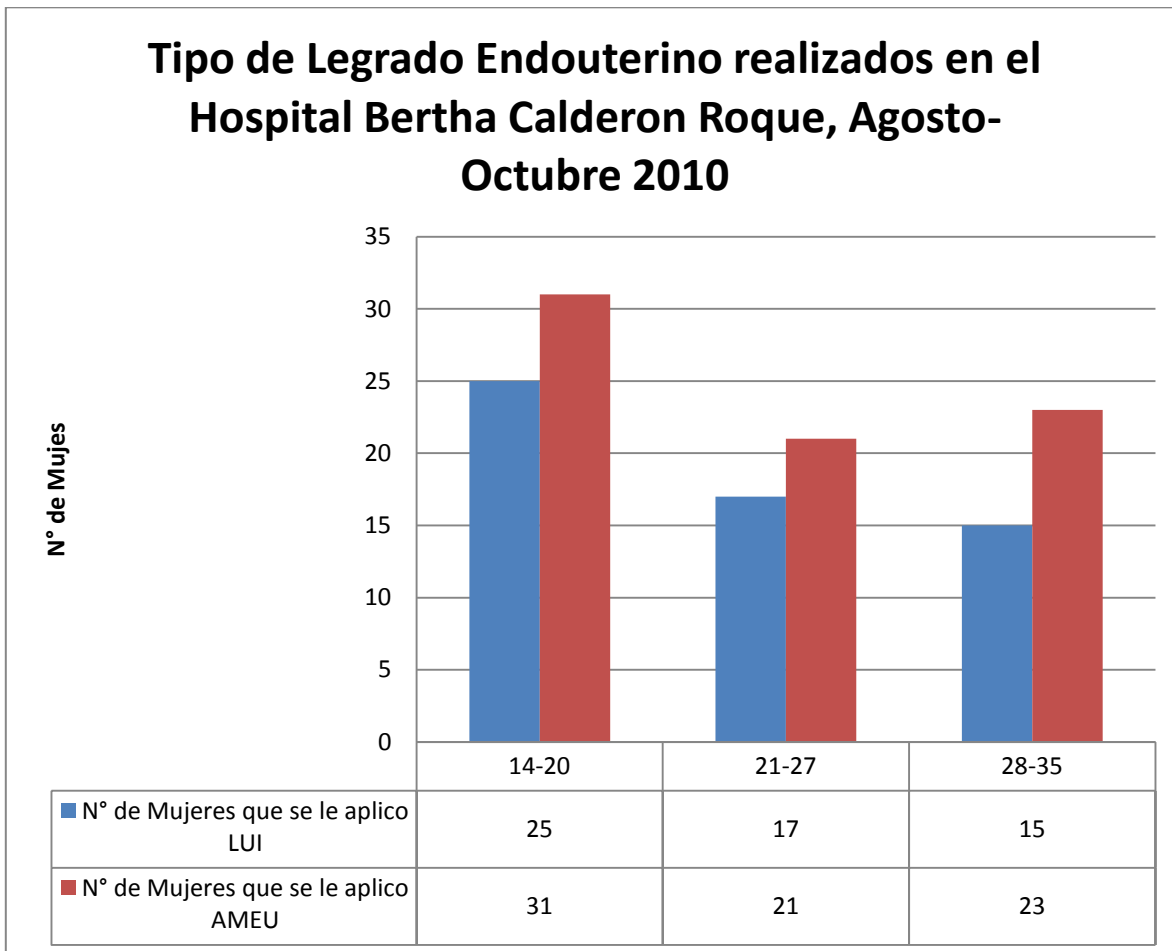
Grafico de rango de edades de las mujeres ingresadas al hospital Bertha calderón en los meses de agosto-octubre 2010:



Fuente: Ficha de recolección de datos

En este grafico se muestra el rango de edad de las mujeres que ingresaron en la sala ARO fueron un total de 132 mujeres, en el rango de edad de 14-20 años se encontraron 56 mujeres, en el rango de edad de 21-27 y 28 -35 años se encontraron 38 mujeres.

El tipo de legrado fue seleccionado por criterio del médico que tratante y se encuentra distribuido de la siguiente manera:



Fuente: Ficha de recolección de datos

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE NICARAGUA**  
**RECINTO UNIVERSITARIO RUBÉN DARÍO**  
**FACULTAD DE CIENCIAS E INGENIERÍAS**  
**DEPARTAMENTO DE QUÍMICA Y FARMACIA**

"Evaluación de las reacciones adversas medicamentosas por el uso de Midazolam en la realización de legrado endouterino a pacientes ingresadas a la sala de servicio de Alto Riesgo Obstétrico (ARO), en el hospital Bertha Calderón, Agosto -Octubre del año 2010".

**Ficha de recolección de datos N°**

A continuación realizaremos una encuesta en donde buscaremos respuesta a nuestras interrogantes sobre las reacciones adversas medicamentosas que se presentan por el uso de Midazolam en la realización de legrado endouterino a pacientes ingresadas a la sala de servicio de Alto Riesgo Obstétrico (ARO), en el hospital Bertha Calderón.

1. ¿Cuáles son las reacciones más usuales por uso de midazolam en la realización de legrado endouterino?
2. De todas las reacciones que aparecen por el uso de midazolam ¿cuál es la más usual, y que patología está ligada a esta reacción adversa?
3. Cual es rango de edad de las pacientes:  
 Menores de 15 años     De 15 a 20 años     De 21 a 26 años     Mayores de 27 años
4. Dosis usada:



## **BIBLIOGRAFIA**

- Expedientes Clínicos del Hospital Bertha Calderón Roque.
  - Flores Juan, Farmacología Humana, Cuarta edición, Editorial Masson
  - Goodman & Gilman, Las bases farmacológicas de la terapéutica, Editorial McGraw Hill, 2003
  - P. Lorenzo, A Moreno, Farmacología Básica y Clínica, Diez y Ochava edición, Editorial Medica Panamericana
  - Rodríguez Sasiaín, José Miguel; Aguirre Gómez, Carmelo, Farmacovigilancia, Primera edición, Servicio Editorial Euskal Herriko 2004
  - Sampieri Hernández Roberto, Carlos Fernández Collado, Pilar Baptista Lucio, Metodología de la Investigación, Cuarta Edición, Editorial Mc Graw Hill, México 2006.
- .
- .

