

Midazolam, una alternativa en el manejo de la anorexia en gatos[†]

Midazolam, an alternative for management of anorexia in cats

Héctor Avendaño Carrillo,* Alejandro Jiménez Yedra,** Fausto Reyes Delgado,***
Adelaida Rangel Capitillo,**** Gonzalo Avendaño Ávila*****

RESUMEN

En diversas ocasiones recibimos gatos en la clínica, siendo el motivo principal de la consulta la anorexia. Entre las alternativas con que se cuenta para poder estimular el consumo de alimento en estos pacientes y evitar el desencadenamiento de eventos metabólicos y endocrinos negativos tenemos a las benzodiazepinas; estos fármacos pueden ser utilizados como orexígenos en gatos. Sin embargo, en algunos de estos pacientes se pueden presentar inconvenientes por su administración debido a los efectos fisiológicos negativos que pueden causar estos fármacos. El presente trabajo se realizó en el Hospital Veterinario UNAM, comparando la efectividad de dos benzodiazepinas como orexígenos y la evaluación de posibles efectos deletéreos causados por midazolam y diazepam. En pacientes que fueron presentados a consulta por diferentes causas: Trastornos metabólicos, endocrinos o pacientes politraumatizados y que presentaron anorexia; se administró uno de estos fármacos ofreciendo diversas dietas comerciales y se evaluó el tiempo de acción orexigénica de cada fármaco, y sus efectos: paradójico, disociativo, sedativo, alteraciones en la frecuencia cardíaca y respiratoria, etc.

Palabras clave: Anorexia, midazolam, gatos.

ABSTRACT

We often receive cats with anorexia as the main reason in the praxis. We can use benzodiazepines among all the alternatives to stimulate food consumption by cats, and therefore, avoid the onset of negative metabolic and/or endocrine disorders. These drugs can be used as orexigenics in cats. Nevertheless, there might be some problems when administered in some of the patients due to negative physiological effects caused by these compounds. This study was performed in the Veterinary Hospital at the National Autonomous University of Mexico (UNAM), and it included the comparison of the efficiency of two benzodiazepines as orexigenics and the evaluation of possible deleterious effects caused by Midazolam and Diazepam. One of these compounds was administered in patients brought to the clinic because of metabolic and/or endocrine disorders or politraumatized, but all with an anorexia problem. The drug was administered in different commercial feed presentations and the oxygenic time of action was evaluated in each of them. This study included paradoxical, disassociative and sedative effects, and both cardiac and/or respiratory alterations, etc.

Key words: Anorexia, midazolam, cats.

INTRODUCCIÓN

La anorexia se distingue por la pérdida total del apetito o aversión al alimento, difiere de la saciedad, puesto que ésta es un estado fisiológico originado por la satisfacción de una necesidad específica, en este caso el hambre o deseo de alimento.

La anorexia produce efectos adversos en todos los sistemas del cuerpo, haciendo difícil para el paciente su recuperación y respuesta a terapias que podemos ofre-

cer como veterinarios. Lo relevante es que el tratamiento de la anorexia temprana durante el curso de diversas enfermedades suele generar mejoría clínica y hospitalizaciones más cortas en nuestros pacientes. Las múltiples causas que desencadenan la anorexia comprenden las psicológicas (estrés, miedo, dolor) y las fisiopatológicas (trastornos degenerativos, anatómicos, gastrointestinales, metabólicos, neurológicos, neoplásicos, infecciosos, inflamatorios y traumáticos). La anorexia también puede

deberse a fármacos que causan náusea o retraso en el vaciamiento gástrico, que alteran la sensación del olfato y el gusto. Algunos factores endocrinos disminuyen también la proliferación celular, que puede causar deficiencias en la regeneración del epitelio intestinal; sin embargo, no es seguro que el centro del hambre y el centro de la saciedad simplemente controlen el deseo de alimento. Conocer los mecanismos y consecuencias de la anorexia mejora el cuidado del paciente y la posibilidad de una recuperación satisfactoria. Los pacientes que necesitan soporte nutricional son identificados basándonos en la historia clínica, examen clínico, evaluación de laboratorio y un alto índice de sospecha de mala nutrición. El tratamiento en pacientes anoréxicos requiere paciencia y atención gentil por parte del personal médico. La información gustatoria se recibe de estímulos que son proyectados por los nervios cra-

[†] Trabajo ganador como el mejor novato en el XXIII Congreso Nacional AMMVEPE 2002, Ixtapa-Zihuatanejo, Gro.

* Médico Interno del área de Anestesiología HPE UNAM. heavca@hotmail.com 015556225864-65.

** Médico Residente del área de Medicina HPE UNAM. ajyedra@yahoo.com 01556225864 o 66.

*** Médico Académico del área de Medicina HPE UNAM. Director Médico Clínica Veterinaria para el Diagnóstico de Enfermedades Hereditarias, Federación Canófila Mexicana 015556559330.

**** Médico Interno del área de Medicina HPE UNAM. adelarangel@lycos.com 0155556586510.

***** Médico Anestesiólogo Hospital Magdalena de las Salinas. 01222358638.

neales hacia áreas específicas del cerebro incluyendo el hipotálamo lateral. El estímulo del olfato se transmite vía axonal por neuronas bipolares y llegan al hueso etmoidal por medio de conexiones en el bulbo olfatorio, asimismo, las proyecciones olfatorias llegan al hipotálamo. El sabor de la comida se conduce por estimulación química, existen fibras nerviosas en la nariz y en la boca que se encargan de transmitir esa información al cerebro. Existen cambios hormonales que acompañan a las enfermedades severas incluyendo el incremento en la producción de hormonas, catecolaminas, corticosteroides, liberación de hormona antidiurética, aldosterona y glucagón. La liberación de estas hormonas incrementa la movilización de grasas, glucógeno y proteínas incrementando la severidad de la enfermedad. La liberación de ácidos grasos provenientes del tejido adiposo se acompaña de la liberación de cuerpos cetónicos. El incremento de glucosa produce alteraciones que pueden ocasionar severos estadios de hiperglucemia, posiblemente por una deficiencia en la producción de insulina. La combinación de la anorexia con incremento del ritmo metabólico agudiza la enfermedad e incrementa la depleción de la masa corporal.

Los nutrientes en el sistema digestivo estimulan nervios vagales, que a su vez activan el centro de la saciedad dando lugar a la liberación de hormonas, como la colecistocinina, que retarda el ritmo de vaciamiento gástrico en mayor grado que las proteínas o carbohidratos dietéticos. Algunos parámetros de pruebas de laboratorio pueden ser afectadas por malnutrición, como la concentración de albúmina sérica y el conteo total de linfocitos. La estimulación del hipotálamo lateral induce hambre, mientras que la del centro de la saciedad en el hipotálamo medial resulta en una disminución del apetito. Las anomalías que reducen la activación del centro del hambre o estimulan el centro de la saciedad pueden provocar una disminución de la ingestión de alimentos. Por ejemplo, los neurotransmisores como la serotonina, otros como el ácido gammaaminobutírico (GABA) también activan el centro del hambre o suprimen el de la saciedad. La alimentación por vía gastrointesti-

nal está contraindicada únicamente en casos de vómito severo, obstrucciones gastrointestinales y posible pancreatitis. Como resultado, en ocasiones se prescriben como estimulantes del apetito medicamentos que facilitan la actividad del GABA e inhiben la liberación de la serotonina, por ejemplo: las benzodiazepinas. La utilización de las benzodiazepinas como orexígenos en gatos es frecuente, éstas aumentan la acción inhibitoria del GABA modulando su neurotransmisión a través del complejo GABA a receptor de benzodiazepinas. El diacepam es una droga que se utiliza como relajante muscular, sedante, anticonvulsivo y como orexígeno en gatos. Actúa en receptores específicos para las benzodiazepinas localizados en los nervios postsinápticos que se encuentran en el sistema nervioso central. Existen grandes concentraciones de este receptor en la corteza cerebral, estos sitios de receptores se encuentran en menor cantidad en el hipotálamo, cerebelo, hipocampo, médula y cordón espinal. El diacepam atraviesa rápidamente la barrera hematoencefálica. Noventa y seis por ciento de la droga se une a proteínas plasmáticas y es metabolizado por demetilación e hidroxilación desdoblándose a 3 hidroxidiazepam y oxacepam, estos metabolitos son farmacológicamente activos, conjugados y excretados 10% en heces. Su administración debe ser lenta, ya que se puede favorecer la formación de trombos, no puede ser aplicado por la vía intramuscular porque su vehículo es muy irritante y puede causar depresión respiratoria. El uso del diacepam en gatos como orexígeno es frecuente, sin embargo, presenta varios inconvenientes como sedación prolongada, incoordinación, efectos paradójicos, tiempo reducido del efecto orexígeno, un medio de vehículo cardiotoxico (propilenglicol).

El midazolam es una benzodiazepina soluble en agua, con un pH de 3.5, de corta duración y de eliminación rápida, altamente lipofílico, el cual se metaboliza principalmente por acción microsomal formando un metabolito activo alfa hidroximidazolam, aunque es muy corta su vida media, su tiempo de eliminación es aproximadamente dos horas después de su administración, puede ser administrado por vía intramuscular o endovenosa, se absorbe en 91%. Dentro de los efectos adversos del midazolam se encuentran la depresión en la frecuencia respi-

ratoria, frecuencia cardiaca y presión sanguínea. Sin embargo, su administración en pacientes en estado crítico es recomendable.

MATERIALES Y MÉTODOS

Fueron presentados al Hospital de Pequeñas Especies de la UNAM 35 gatos, 22 machos y 13 hembras, con un rango de edad y peso promedio entre dos y ocho años y de 2 a 4 kg. El motivo principal de la consulta fue la anorexia de más de cuatro días independientemente de la presentación de diferentes trastornos como: Lipidosis hepática, enfermedad del tracto urinario bajo, politraumatismos, insuficiencia renal crónica y aguda, etc. Durante la recepción se realizó la valoración clínica de los paciente y se efectuaron las pruebas de laboratorio pertinentes de cada caso clínico. Fueron hospitalizados y canalizados vía endovenosa dependiendo de las deficiencias electrolíticas que presentaban. Se realizó el cálculo energético y basal con base en la patología individual presentada. La elección de administración de cada fármaco se realizó con base en la severidad clínica que presentaba cada paciente. La dosis utilizada para diacepam se basó en la recomendada por diferentes autores de 0.2 mg/kg y para midazolam se utilizó una dosis de 0.02 mg/kg. En la revisión bibliográfica realizada no se encontraron reportes de dosis terapéuticas para efectos orexígenos de este último fármaco. En la experiencia de los autores, esta dosis fue con la que se observaron mejores resultados terapéuticos en un grupo de 10 pacientes clínicamente sanos evaluados previamente. Se dividieron dos grupos para evaluación de diacepam y midazolam quedando conformado el grupo 1 (diacepam) 17 pacientes: 13 machos y cuatro hembras, y el grupo 2 (midazolam), 18 pacientes: nueve machos y nueve hembras, procediéndose a la evaluación de efectos causados por ambos fármacos utilizando la Escala de Evaluación Visual Análoga (EEVA), teniendo como parámetros la disociación, el tiempo de sedación, la incoordinación, el tiempo de efecto orexígeno, rangos de frecuencia cardiaca y respiratoria, efectos paradójicos e inicio de acción después de la administración del fármaco.

Cuadro 1. Escala de Evaluación Visual Análoga (EEVA).

	Diacepam	Midazolam
Disociación	2	4
Sedación	4	1
Incoordinación	4	0
Duración de efecto orexígeno	5 minutos	30 minutos
Frecuencia cardíaca (lpm)	160	180
Frecuencia respiratoria (rpm)	20	30
Efectos paradójicos	4	0
Inicio de acción después de la administración del fármaco	1 minuto	5 minutos

0- Ausente.	1- Ligera.	2- Regular.	3.- Marcada.	4- Severa.
-------------	------------	-------------	--------------	------------

Nota: Para evitar tener variaciones en los resultados la evaluación de los pacientes fue realizada siempre por un mismo MVZ.

RESULTADOS

Se obtuvieron las calificaciones de cada grupo de pacientes y se procedió a obtener la calificación promedio de cada parámetro evaluado (*Cuadro 1*).

CONCLUSIONES

Definitivamente, es de vital importancia evitar el tiempo prolongado de anorexia en nuestros pacientes. La utilización de midazolam como estimulante del apetito en gatos no es frecuente. Sin embargo, por sus propiedades farmacológicas es una excelente opción para su administra-

ción en pacientes críticos anoréxicos. No existen aún dosis farmacológicas reportadas en la literatura para lograr el efecto como orexígeno. En el presente estudio no se observaron efectos indeseables causados por la administración de midazolam y sí se observó un aumento en el tiempo de consumo de alimento comparado con diacepam. En cuanto a alteraciones fisiológicas se observó una sedación marcada, ataxia, efectos paradójicos de comportamiento y alteraciones en las frecuencias cardíaca y respiratoria, seguido de la administración de diacepam a las dosis recomendadas por diferentes autores.

Por lo cual, concluimos con los resultados obtenidos en la presente investigación: el midazolam es una buena alternativa para el manejo de la anorexia en gatos a dosis de .02 mg/kg. El manejo de la anorexia en nuestros pacientes deberá ser integral y tratar de diagnosticar cuál es la causa que nos está ocasionando este trastorno.

BIBLIOGRAFÍA

- Lewis LD. Small animal clinical nutrition. Sixth printing, 3rd. Ed. Topeka Kansas: Mark Morris Institute; 1994, p. 5-1.
- Ganong WF. Fisiología médica. México, DF: Ed. Manual Moderno; 1992, p. 214-15.
- Hand. Nutrición clínica en pequeños animales. 4a. Ed. Topeka, Kansas: Ed. Mark Morris Institute; 2000, p. 424-5.
- Case. Nutrición canina y felina. España: Ed. Harcourt Brace; 1997, p. 162-3.
- Dawn, Merton, Boothe. Farmacología y terapéuticas clínicas. *Clínicas Veterinarias de Norte América*. Ed. Mc Graw-Hill Interamericana; Vol. 28(2): 471-4.
- Marks SL. El gato anoréxico: Enfoque diagnóstico y terapéutico. *Waltham Focus* 2001; 11(3): 24-7.
- Ilkiw-Je. The behavior of healthy awake cats following intravenous and intramuscular administration of midazolam. *J Vet Pharmacol Therap* 1996; 19(3): 205-16.
- Norsworthy GD. Confronting feline anorexia: In and out of the hospital TNAVC Florida 1998, p. 282-3.
- James R. Hartke. Kirk XI.