

EFFECTO DE LA AMINOFILINA SOBRE LA HIPNOSIS PRODUCIDA POR EL DIAZEPAM

*JOSÉ ANTONIO MENDOZA-RUIZ

**ANGEL DÍAZ GARZÓN-CHAVELAS

***ALFREDO RODRÍGUEZ-CHAVARRÍA

****CARLOS RODOLFO MORENO-ALATORRE

RESUMEN

Basados en las observaciones de Stirt y Arvidsson de que la aminofilina revierte los efectos hipnóticos del diazepam, realizamos una investigación clínica doble ciego, con un grupo testigo (placebo) y un grupo problema (aminofilina) para revertir el diazepam.

Se obtuvieron dosis promedio útil de aminofilina para antagonizar diazepam. Otras variables estudiadas fueron comparadas en los dos grupos mediante las pruebas t y χ^2 , obteniendo significación estadística que apoya el efecto revertidor de la aminofilina.

Palabras claves: Benzodiazepinas: diazepam
Broncodilatadores: aminofilina
Antagonismo farmacológico.

SUMMARY

Based on Stirt and Arvidsson, about the reversing effect in diazepam hypnosis by aminophylline, a double blind study was carried out with a placebo group and an aminophylline group.

Mean useful dosage of aminophylline, was obtained to antagonize diazepam. Other variables were compared in both groups with t (Student) and χ^2 tests, obtained the statistical results support the aminophylline reversal effects on diazepam.

Key words: Benzodiazepines: diazepam.
Bronchodilator: aminophylline
Pharmacological antagonism.

*Médico residente.

**Médico jefe del departamento.

***Médico anesthesiólogo.

****Médico anesthesiólogo del Hospital de Pediatría, CMN (IMSS) México, D.F.

Trabajo recibido del Hospital General de Zona T-1 IMSS, Acapulco, Gro.

Recibido: 18 de febrero de 1984. Aceptado: 28 de marzo de 1984.

Sobretiros: Antonio Mendoza Ruiz, 3a. Sur núm. 5731, Puebla, Pue.

EL diazepam es un medicamento psicotrópico que se caracteriza por inhibir algunas funciones anímicas del ser humano, produciendo: ansiólisis, amnesia anterógrada, hipnosis, relajación muscular, etc.; considerarlo como una droga de utilidad en varias ramas de la medicina.^{1, 2} Dentro de la Anestesiología clínica las propiedades anteriormente mencionadas lo hacen útil en la etapa preanestésica, debido a que disminuye la ansiedad e induce el sueño farmacológico.³ Se observó que incrementando la dosis y aplicándola por vía endovenosa, se logra hipnosis en breve lapso, que en la mayoría de los casos es superficial y con una duración de 5-6 horas; efecto en ocasiones indeseable en el período postanestésico.⁴ Se han propuesto varias terapias encaminadas a reversión de la hipnosis; así tenemos que en la literatura internacional se ha reportado el empleo antagonistas de la morfina (clorohidrato de naloxona),⁵⁻⁸ anticolinérgicos con nitrógenos terciarios capaces de atravesar la barrera hematoencefálica (salicilato de fisostigmina).⁹⁻¹² Los resultados en algunos casos son promisorios, sin embargo existe discusión respecto a su efectividad, indicaciones, contraindicaciones y aplicaciones clínicas. De los medicamentos anteriormente mencionados el clorohidrato de fisostigmina parece ser el más efectivo, pero desgraciadamente no está a disposición en nuestro país.

Ante la evidencia mostrada por Stirt¹³ y Arvidsson¹⁴ respecto a la posible utilidad de la aminofilina como medicamento antagonista en la hipnosis inducida por diazepam, diseñamos una hipótesis de trabajo cuya premisa fue que la aminofilina es capaz de antagonizar el efecto hipnótico secundario al empleo de diazepam.

MATERIAL Y METODO

De la población adulta que se atiende quirúrgicamente en el Hospital General de Zona T-1 del IMSS en Acapulco, Gro., se tomó una muestra de 40 pacientes para realizar un estudio doble ciego, mismo que consistió en la constitución de un primer grupo testigo de 20 pacientes comprendidos entre las edades de 15-38 años, los cuales fueron programados para cirugía electiva y que por las características del paciente y la cirugía eran candidatos a la aplicación de anestesia regional (bloqueo peridural lumbar o de plexo braquial). Se visitaron 24 horas antes de la cirugía con objeto de realizar una evaluación preanestésica revisando el expediente clínico, exámenes de laboratorio y gabinete realizando un interrogatorio y una exploración clínica siendo clasificados como riesgo anestésico E-1 y E-11 según la Sociedad Americana de Anestesiología considerándose excluidos de la investigación los pacientes pediátricos, riesgo anestésico mayor de E-11 cirugía de urgencia, enfermedades cardiopulmonares, neurológica, renal, hepática, psiquiátrica, alergia a los medicamentos empleados, tratamientos previos a base de psicotrópicos.

Las órdenes preanestésicas incluyeron ayuno a

partir de las 22 horas del día anterior y la administración de diazepam 10 mg. más sulfato de atropina 0.01 mg/kg. por vía endovenosa 30 minutos antes del acto anestésico. Al ingresar al quirófano los pacientes fueron evaluados en su signología vital y estado de conciencia, acto seguido se realizó la aplicación de anestesia regional, siendo las técnicas de acuerdo a las recomendadas en la literatura mundial y el anestésico utilizado clorohidrato de lidocaína a las dosis recomendadas en cada caso en particular, los líquidos parenterales utilizados fue una carga inicial de 500 ml. de solución de Hartman y posteriormente solución glucosada al 5% de acuerdo a los requerimientos hídricos del paciente. Una vez que la anestesia se estableció y la respuesta hemodinámica a la vasodilatación periférica se controló y estabilizó, se administraron bolos de diazepam de 10 mg. endovenoso cada 3 minutos hasta obtener un estado de hipnosis, caracterizado por la no respuesta a pequeños estímulos, acto seguido se administró una solución por vía endovenosa cuyo contenido el médico anestesiólogo desconocía, administrándola a razón de 1 ml/10 kg. de peso del paciente (conteniendo únicamente solución glucosada al 5%). Se observó la respuesta cuantificando el tiempo en que se logró un estado de vigilia y su respuesta hemodinámica; al término de la cirugía se calificó el estado físico del paciente según las escalas de Aldrette y de Pandit. Esta última escala califica el estado hipnótico en grado I: paciente vigil, grado II: paciente vigil, pero con tendencia al sueño y grado III: paciente con hipnosis.

El grupo problema estuvo constituido por 20 pacientes, 7 del sexo masculino y 13 del sexo femenino, con edades entre 20 y 46 años, los criterios de inclusión y exclusión así como la conducta anestésica fue similar a la del grupo anteriormente mencionado, excepto una vez que se obtuvo el estado hipnótico, ya que se administró una solución con la misma indicación que el grupo testigo, pero que en éste caso contenía 10 mg. de Aminofilina por cada ml. de solución glucosada al 5%, (dato desconocido para el médico anestesiólogo), evaluándose las respuestas en forma similar al grupo anterior.

RESULTADOS

El tiempo de latencia considerado a partir del momento en que se administró aminofilina o placebo hasta el momento en que el paciente recuperó el estado de vigilia, fue evaluado estadísticamente, encontrando para el grupo placebo un promedio aritmético de 89.50 ± 73.81 minutos, y para el grupo de aminofilina 31.25 ± 35.13 minutos, tal como lo muestra el cuadro I. Cuando se comparan estos promedios aritméticos a través de la prueba T de student encontramos que la diferencia de estos promedios es significativa estadísticamente con una $P < 0.005$, razón por la cual podemos pensar que la aminofilina sí tiene influencia en estos pacientes, acortando el tiempo para que se consume el antagonismo de la hipnosis por diazepam. Se evaluó la dosis en mg/kg de peso de diaze-

CUADRO I. TIEMPO DE ANTAGONISMO

	P.A.	D.S.	E.S.
Aminofilina	31.25 minutos	± 35.13	± 7.52
Placebo	89.50 minutos	± 73.81	± 18.4
$P < 0.005$			

pám requerido para producir hipnosis en nuestros pacientes encontrando que el promedio aritmético para el grupo placebo fue de 0.517 mg/kg de peso + 0.154 y para el grupo tratado con aminofilina fue de 0.530 + .00129 mg/kg de peso los cuales analizados mediante la prueba T no tiene significancia estadística, por lo que concluimos que las dosis de diazepám empleadas en los 2 grupos son prácticamente iguales y por lo tanto no influyen en la profundidad de la hipnosis ni en el antagonismo (cuadro II). Respecto a la

CUADRO II. DOSIS DE DIAZEPAM EN MILIGRAMOS POR KG. DE PESO CORPORAL PARA PRODUCIR HIPNOSIS

	P.A.	D.S.	E.S.
Aminofilina	0.53	$\pm .0058$	$\pm .00129$
Placebo	0.517	± 0.154	± 0.034

evaluación mediante la escala de Pandit se diseñó una tabla de contingencia entre los pacientes que salieron con tendencia al sueño y en estado de vigilia completo, para el grupo placebo 13 pacientes con tendencia al sueño y el grupo de aminofilinato, ser evaluados mediante la prueba X^2 encontramos, que hubo significancia ($P < 0.05$) y por lo tanto es posible considerar que la aminofilina tiene efecto en la hipnosis producida por el diazepám.

DISCUSION

La aminofilina tradicionalmente ha sido considerada un medicamento cuyo efecto terapéutico más importante es la broncodilatación debido a su acción estimulante sobre los receptores adrenérgicos a nivel de nervios que inervan los pulmones,^{15,17} este efecto es debido a que la adenilciclase que es una subunidad de los receptores adrenérgicos es estimulada y por este mecanismo hay un aumento del AMP cíclico intracelular (2o. mensajero) y la tasa elevada de este nucleótido cíclico es responsable de la broncodilatación. Existen otros medicamentos capaces de producir broncodilatación, del grupo de las Xantinas como la teofilina que inhibe a la Difosfodiesterasa, enzima responsable de la degradación del AMP cíclico y que por lo tanto mantiene concentraciones elevadas del mismo, ésto se relaciona a nivel del sistema nervioso central con los efectos del diazepám principalmente la ansiólisis.¹⁸

El anestesiólogo con frecuencia requiere de medi-

camentos que antagonicen los efectos de los benzodiazepínicos. El presente trabajo se orientó a realizar una evaluación del posible efecto antagónico de la aminofilina sobre los benzodiazepínicos y en forma particular sobre el diazepám, fundamentados en observaciones realizadas por Maniser¹⁹ que reportan el tratamiento de un caso de apoplejía a base de aminofilina y de Kusenko¹⁶ que trataron los ataques apnéicos del recién nacido con el mismo medicamento. Dowell¹⁷ nos habla de los efectos de la aminofilina sobre el sistema respiratorio sobre la respiración tipo Chein-Stokes y Kusmaull, pero principalmente los reportes de Stirt¹³ y Ardivsson¹⁴ que describen los efectos de la aminofilina sobre la hipnosis inducida por diazepám.

Recientes estudios sobre el mecanismo de acción del diazepám sugiere un efecto antagonista de los receptores de adenosina a nivel intracerebral probablemente por competencia entre el diazepám y el AMP cíclico.¹⁸ La aminofilina una droga que ha sido usada para prevenir el coma en pacientes con accidente vascular cerebral y más recientemente la teofilina que ha demostrado ser un antagonista de los receptores de la adenosina ocupados por el diazepám^{20,22} revirtiendo los efectos del mismo en ratas. Estos reportes demuestran que la aminofilina es efectiva sobre la hipnosis inducida por diazepám en el hombre, sin embargo este medicamento puede producir náuseas, vómito, disritmias cardíacas y convulsiones. La dosis terapéutica utilizada para producir broncodilatación en el hombre es de no más de 5 mg/kg intramuscular, lo que permite una concentración sérica de 10-20 mcg/Lt. siendo éste el rango terapéutico aceptado; en la sobredosis, sus signos y síntomas se presentan cuando los niveles séricos de este medicamento son mayores de 20 mcg/Lt.¹³ En el caso que reporta Stirt la dosis empleada de diazepám total fue de 1.07 mg/kg de peso corporal endovenoso, siéndole aplicada aminofilina a dosis de 1 mg/kg de peso.

Si comparamos los resultados de Stirt y los encontrados por nosotros debemos recalcar que el tiempo promedio en el grupo en el que empleamos aminofilina para antagonizar el diazepám fue de 31.25 + 35.13 minutos, lo cual dista del reportado por Stirt, aunque él no refiere si la aminofilina fue goteada o en bolo y a pesar de que la dosis de diazepám en nuestros pacientes fue mucho menor que la empleada en su paciente (0.5 mg/kg contra 1 mg/kg), damos mayor validez a nuestros resultados en virtud que el suyo es un paciente y nuestro estudio involucra 40 pacientes.

Una de las conclusiones del presente trabajo se basa en la prueba t de Student que compara los promedios aritméticos del tiempo empleado en el antagonismo entre el grupo testigo y el problema; fue de 89.50 minutos contra 31.25 minutos, dato que tiene significancia estadística y por lo tanto bien podemos pensar que esta diferencia se debe a la aminofilina.

El otro punto que apoya la anterior evaluación es la que se hace respecto al estado de conciencia de

acuerdo con la clasificación de Pandit y que por ser una escala no paramétrica del tipo de las ordinales, la comparación fue hecha mediante la prueba de la X^2 encontrando que la diferencia entre los pacientes vigiles y no vigiles de los grupos testigos y problema fueron significativas y por lo tanto pensamos que esta diferen-

cia es debida al empleo de la aminofilina en el grupo en estudio.

Podemos concluir que la aminofilina es un fármaco útil en el tratamiento de la hipnosis inducida por el diazepam y por lo tanto la hipótesis de trabajo es aceptada.

REFERENCIAS

1. DUNDEE J W, KEITTY S R: *Diazepam*. Int Anesthesiol Clin 1969; 7:91-121.
2. PANDET S K, DUNDEE J W: *Preoperative amnesia the incidence following the intramuscular injection of commonly used premedicants*. Anesthesia 1970; 25:493-499.
3. HAL G B, DUNDEE J W: *Studies of drugs given before anaesthesia XV evaluation of the method of study after 10,000 observations*. Br J Anaesth 1968; 40:890-897.
4. FOSTER A, SANDAY M D: *Respiratory depression by midazolene and diazepam*. Anesthesiology 1979; 53:496-498.
5. EDWARD B M: *Naloxone reversal of diazepam effects*. Anesthesiology 1970; 49:196-204.
6. CHIS T K, HUTT E M: *Naloxone does not antagonize diazepam induced sedation*. Anesthesiology 1979; 51:187-199.
7. BELL E F: *The use of naloxone in the treatment of diazepam poisoning*. J Pediatr 1975; 87:803-804.
8. JORDAN C, LEHANE J R, JONES J G: *Respiratory depression following diazepam, reversal with high-dose naloxone*. Anesthesiology 1980; 53:293-298.
9. GARBER J G, OMINS K A J: *Physostigmine-atropine solution sayle to reverse diazepam sedation*. Anesth Analg 1980; 59:58-60.
10. LARSON G F, HUBERT B J, WINIGARD D W: *Physostigmine reversal of diazepam induced depression*. Anesth Analg 1977; 56:348-351.
11. DILIBERTI J, O'BRIEN M L, TURNER T: *The use of physostigmine as an antidote in accidental intoxication*. J Pediatr 1975; 86:106-107.
12. BEDWARI A J, STANLEY M G: *Reversal of diazepam-induced post-anesthetic somnolence with physostigmine*. Anesthesiology 1979; 86:256-259.
13. STIRT J A: *Aminophylline is a diazepam antagonist*. Anesth Analg 1981; 60:767-768.
14. ARVIDSSON S B, BARRO E J, SAG M: *Aminophylline antagonize diazepam sedation in man*. Lancet 1982; 8313:1467-1471.
15. MAN CINI E: *Aminophylline modern approaches to therapy*. Am Pharmacol Physician 1980; 5:154-156.
16. KUZENKO J A, PAOLA J: *Apnoeic attacks in the newborn treated with aminophylline*. Arch Dis Child 1973; 48:404-406.
17. DOWELL A R, HEYMAN A, SIEKER H O, TRIPATHY K: *Effect of aminophylline on respiratory center sensitivity in Cheyne-Stokes respiration and in pulmonary emphysema*. N Eng J Med 1953; 273:1447-1453.
18. RICHTER M D: *Current theories about the mechanisms of benzodiazepines and neuroleptic drugs*. Anesthesiology 1981; 54:66-72.
19. MAINZER P: *Treatment of incipient apoplexy with intravenous Aminophylline*. Acta Scand Anaesth 1953; 146:362-374.
20. PHILLIPS J W, EDSTROM J P, ELLIS S W, KIRK P: *Theophylline antagonize flurazepam-induced depression of cerebral cortical neurons*. Lan J Physiol Pharmacol 1979; 57:917-920.
21. PIAFSKY K M, OGILVIE R I: *Dosage of theophylline in bronchial asthma*. N Eng J Med 1975; 292:1218-1222.
22. HENDELES L, WEINBERGER M: *Guidelines for avoiding theophylline over dosage*. N Eng J Med 1979; 300:1217-1223.