

## ANTAGONISMO DE ALGUNAS ACCIONES CONDUCTUALES Y NEUROLOGICAS DEL MIDAZOLAM CON NALOXONA

\*ANUAR G. DAVISH  
\*RAÚL CASTAÑEDA  
\*ROSALINDA MEJÍA  
\*ANGELA DÁVILA  
\*\*RICARDO SÁNCHEZ

### RESUMEN

Se estudia el efecto de la naloxona sobre algunas acciones conductuales y neurológicas del midazolam con el objeto de establecer la posible participación del sistema opioide endógeno en la expresión de tales efectos, para lo cual se estudiaron 30 pacientes adultos sometidos a diferentes procedimientos quirúrgicos bajo bloqueo peridural lumbar y sedación con midazolam. Siguiendo un procedimiento ciego se administró naloxona o solución salina después del midazolam. En cada paciente se valoró el grado de sedación, cooperación, orientación y amnesia, antes y después de la inyección de naloxona o solución salina. La naloxona disminuyó significativamente el grado de sedación y amnesia inducidas por el midazolam sin ocasionar efectos secundarios indeseables. Se concluye que los efectos de sedación y amnesia del midazolam son mediados en grado variable por el sistema opioide endógeno.

Palabras claves: Benzodiazepinas: midazolam. Antagonistas: naloxona. Sistema BZPérgico. Sistema GABAérgico. Sistema colinérgico central. Sistema opioideérgico.

### SUMMARY

The action of naloxone on the behavioural and neurological effects of midazolam was evaluated in order to establish the possible participation of the endogenous opioid system in the expression of such effects. Thirty patients undergoing different surgical procedures under peridural block received midazolam for intraoperative sedation followed by either naloxone or saline solution given as a randomized, double-blind IV injection. In each patient the level of sedation, cooperation, orientation and amnesia were evaluated before and after the injection of naloxone or saline solution. The naloxone reduced significantly the level of sedation and amnesia induced by midazolam without causing side effects. It was concluded that the actions of midazolam are mediated in part by the endogenous opioid system.

Key words: Benzodiazepines: midazolam. Antagonists: naloxone. BZPergic system. GABAergic system. Central colinergic system. Opioid system.

### INTRODUCCION

L midazolam (8-cloro-6-(2-fluorofenilmetil) 4H-imidazobenzodiazepina) es una benzodiazepina relativamente nueva que se ha utilizado para la sedación,<sup>1</sup> inducción<sup>2</sup> y mantenimiento<sup>3</sup> anestésico de pacientes con diferentes patologías. Entre sus características farmacocinéticas<sup>4</sup> y farmacológicas<sup>5</sup> más importantes destacan

su corta vida media de eliminación y duración de acción, y el mantener estable la función cardiovascular en un amplio rango de dosificación; a nivel del SNC ocasiona una depresión dosis-relacionada de mayor magnitud que la del diazepam.

Por otro lado, Duka y cols.<sup>6,7</sup> observaron que la naloxona antagoniza el efecto anticonflicto del diazepam en las ratas, y atenúa su efecto ansiolítico en el hombre. Estas observaciones les permitió sugerir la participación

\*Médico Anestesiólogo, Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional, I.M.S.S.

\*\*Jefe del Servicio.

Recibido para publicación: 12 de febrero de 1989. Aceptado para publicación: 26 de febrero de 1989.

Retiros: Raúl Castañeda. Servicio de Anestesiología, Hospital de Especialidades, C.M.N., I.M.S.S. Ave. Cuauhtémoc 330, México 06725. D.F.

del sistema opioide endógeno (SOE) en la expresión de dichos efectos.

De acuerdo con estos antecedentes se ha establecido la posible influencia del SOE en las acciones del diazepam; sin embargo, no se ha estudiado orientadamente el papel de este sistema en los efectos del midazolam.

Suponemos que las acciones del midazolam, al igual que las de otras benzodiazepinas, pueden ser mediadas por el SOE, y que un antagonista específico de este sistema, como la naloxona, debe antagonizarlas.

Consecuentemente, el presente trabajo tiene por objeto establecer la participación del SOE en las acciones del midazolam.

## MÉTODOS

### Pacientes

Después de obtener la aprobación del Comité para Investigación Clínica correspondiente y el consentimiento informado estudiamos una muestra de 30 pacientes adultos, 21 hombres y 9 mujeres, con una edad promedio de  $44.4 \pm 12.9$  años y un peso de  $71.5 \pm 10.4$  kg., Clases 1 ó 2 (estado físico, Sociedad Americana de Anestesiólogos), sometidos a diversos procedimientos quirúrgicos (cuadro I) bajo bloqueo peridural lumbar y sedación.

Aleatoriamente formamos dos grupos de pacientes: al primer grupo (15 pacientes) se le administró naloxona después del midazolam, y al segundo grupo (15 pacientes) solución salina.

### Tratamiento anestésico

Todos los pacientes recibieron atropina (0.5 mg.) IM 30 minutos antes de la cirugía, y en el quirófano se les administró midazolam (1 a 4 mg.) IV. Después se abordó el espacio peridural lumbar con la técnica sistémica<sup>8</sup> y se indujo el bloqueo con lidocaína ( $320 \pm 25$  mg.) Durante la cirugía se mantuvo una sedación moderada, con dosis fraccionadas de midazolam, hasta que el paciente se trasladó a la sala de recuperación.

### Monitoreo y registro

En la sala de recuperación se determinaron la presión sanguínea arterial y frecuencia cardíaca, y se valo-

ró el grado de sedación, comprensión y colaboración, orientación en tiempo y espacio, y amnesia anterograda. El grado de sedación se graduó en una escala de 0 a 3 (0 = dormido no despierta; 1 = dormido pero despierta; 2 = somnoliento y 3 = alerta). La comprensión y cooperación se evaluó por la ejecución de la orden de levantar la cabeza y mover las manos, graduada en una escala de 0 a 2 (0 = no ejecuta la orden; 1 = imitación solamente y 2 = ejecución de la orden). La orientación se graduó en una escala de 0 a 2, de acuerdo con el conocimiento del paciente del día de la semana y donde está (0 = desorientación; 1 = orientación en tiempo o espacio y 2 = orientación en tiempo y espacio). La amnesia se probó mostrando ilustraciones al paciente y evaluando el recuerdo subsecuente.

Siguiendo estas medidas de control, se administró naloxona o solución salina a través de un procedimiento doble ciego. Todos los pacientes recibieron una dosis inicial de 0.2 mg. seguido por incrementos de 0.1 mg. a intervalos de 1 minuto hasta un máximo de 0.4 mg. según la recuperación del paciente.

Los signos vitales, grado de sedación, comprensión y cooperación, orientación y amnesia, se valoraron 5 minutos después de la naloxona o solución salina, y a los 15, 30, 60 y 120 minutos.

### Análisis estadístico

La descripción de los datos incluyó los valores absolutos (media  $\pm$  desviación estándar) de la presión sanguínea arterial (PSA) y frecuencia cardíaca (FC), y la calificación ordinal de las variables conductuales y neurológicas determinadas antes y después de la naloxona o solución salina. El contraste de las diferencias se hizo con las pruebas de t y U de Mann-Whitney.<sup>9</sup>

## RESULTADOS

Los dos grupos de pacientes fueron comparables por edad, peso, talla, estado físico y dosis de lidocaína y midazolam; ya que ninguna de estas variables fue significativamente diferentes (cuadro II).

### Estado conductual y neurológico

En el tiempo 0 (antes de la inyección de la naloxona o solución salina) no hubo diferencias entre los grupos: todos los pacientes estaban dormidos, no cooperadores, desorientados y con amnesia. Cinco minutos después de la inyección las diferencias entre los grupos fue estadísticamente significativa, y a los 15 minutos, los pacientes que recibieron naloxona estaban completamente despiertos, cooperadores, orientados en tiempo y espacio, y no tenían amnesia. En contraste, los pacientes que recibieron solución salina permanecieron dormidos, no cooperadores, desorientados y con cierto grado de amnesia.

CUADRO I  
DIAGNOSTICO PREOPERATORIO DEL GRUPO TOTAL DE  
PACIENTES (FRECUENCIA ABSOLUTA)

Diagnóstico	Número
Hipertrofia prostática	10
Insuficiencia venosa MP	6
Insuficiencia arterial MP	4
Patología ano-rectal	4
Otros	6
Total	30

A los 120 minutos el rendimiento fue similar en ambos grupos (figuras 1 a 4).

**Signos vitales**

La presión sanguínea arterial sistólica y diastólica, y la frecuencia cardíaca no presentaron cambios significativos en los pacientes de ambos grupos; la frecuencia respiratoria tampoco tuvo cambios significativos aunque permaneció significativamente más baja en los pacientes tratados con solución salina (figuras 5 y 6).

**COMENTARIO**

El presente trabajo muestra que la naloxona antago-

**CUADRO II**  
DATOS DE LOS PACIENTES (FRECUENCIA ABSOLUTA, MEDIA ± DESVIACION ESTANDAR)

	Salina n = 15	Naloxona n = 15
Edad (años)	46.2 ± 10.6	43.3 ± 14.5
Sexo		
M	12	14
F	3	1
Peso (kg.)	74.3 ± 11.6	69.5 ± 8.9
Talla (cm.)	174.7 ± 4.7	169.4 ± 8.3
Estado físico		
1	9	9
2	6	6
Lidocaína (mg.)	338.5 ± 32.7	299.0 ± 32.6
Midazolam (mg.)	10.1 ± 2.9	10.7 ± 2.6
Naloxona (mg.)	---	0.3 ± 0.03

niza los efectos sedante y amnésico del midazolam, lo que indica la participación del SOE en la expresión de estos efectos.

El mecanismo específico por el cual las benzodiazepinas inducen sedación, involucra la activación de un complejo supramolecular formado por el receptor benzodiazepínico, el receptor GABAérgico y las proteínas que contienen los canales para el cloro; las benzodiazep-

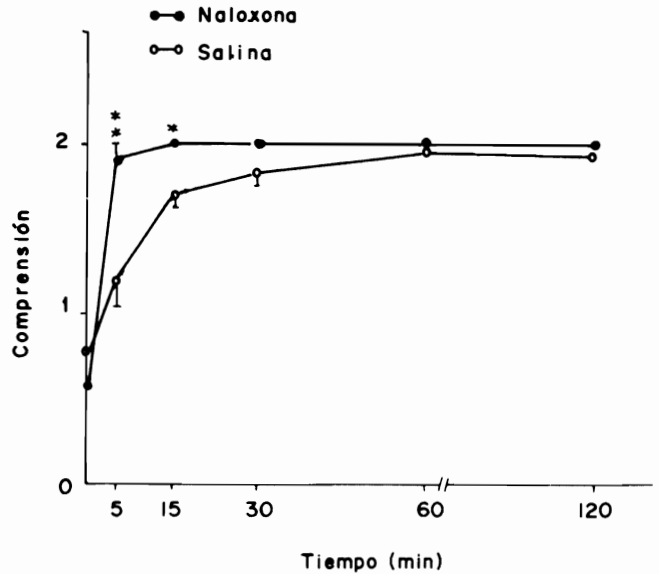


Figura 2. Grado de comprensión (media ± DE) antes y después de la inyección de naloxona o solución salina. Grados: 0 = no ejecuta la orden; 1 = imitación solamente; 2 = EJECUTA LA ORDEN. La significancia de los cambios es igual que en la figura 1.

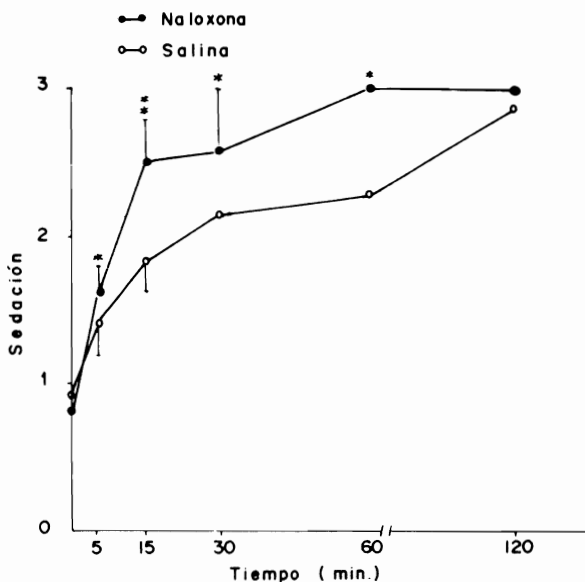


Figura 1. Grado de sedación (media ± DE) antes de la inyección de naloxona o solución salina (tiempo 0) y por 2 horas después de la inyección. Grado de sedación: 0 = dormido no despierta; 1 = dormido pero despierta; 2 = somnoliento; 3 = alerta. \*p < 0.05; \*\*p < 0.01.

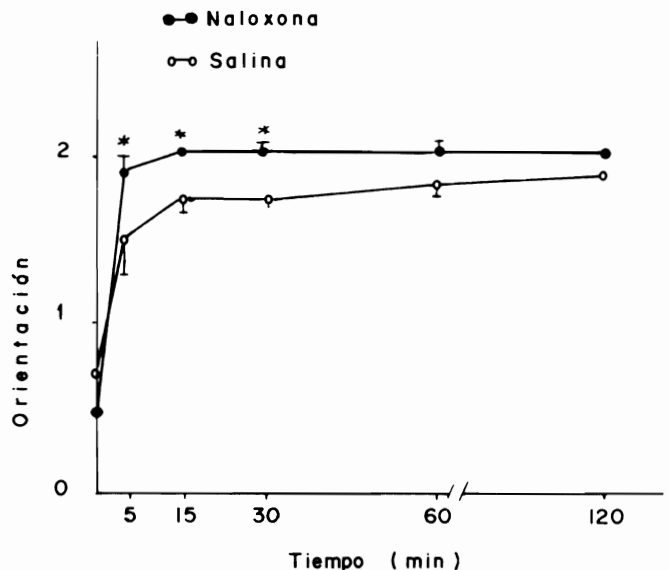


Figura 3. Grado de orientación (media ± DE) antes y después de la inyección de naloxona o solución salina. Grados: 0 = desorientación; 1 = orientación en tiempo o espacio; 2 = orientación en tiempo y espacio. La significancia de los cambios es igual que en la figura 1.

pinas al interactuar con sus receptores facilita la actividad inhibitoria del GABA, dando por resultado un aumento en la permeabilidad al cloruro e hiperpolarización de la membrana.<sup>10-12</sup> Existe evidencia que las benzodiazepinas modulan indirectamente los niveles de encefalinas a través de una vía GABAérgica,<sup>13</sup> este es probablemente el mecanismo por el cual la naloxona disminuye la acción sedante del midazolam.

Los efectos del midazolam sobre la comprensión y cooperación, y orientación se pueden considerar secundarios al efecto sedante, y su mejoría después de la naloxona se debe interpretar como una consecuencia de la disminución del grado de sedación.

Por otro lado, se conocen muy poco las bases neurofisiológicas y bioquímicas del estado de amnesia. Según Bartus y col.<sup>14</sup> la amnesia se relaciona con una disminución en la actividad del sistema colinérgico central, y relacionando este mecanismo con el efecto amnésico de las benzodiazepinas podemos inferir que el midazolam induce amnesia al inhibir la actividad colinérgica central, y el hecho de que podamos antagonizar este efecto con naloxona nos permite hipotetizar que las benzodiazepinas modulan indirectamente la actividad de dicho sistema a través de un mecanismo opioidérgico.

Varios autores han demostrado que otros efectos de las benzodiazepinas también son mediadas por el SOE. Así, Duka y col.<sup>6, 7, 15, 16</sup> encontraron que la naloxona atenúa los efectos ansiolítico, hipotensor sanguíneo arterial y depresor respiratorio del diazepam, mostrando además que el diazepam aumenta la liberación de péptidos opioides en ciertas regiones del cerebro, y que este

aumento puede prevenirse o antagonizarse con naloxona. No obstante, Stein y col.<sup>17</sup> proponen que el efecto antiansiedad de las benzodiazepinas se relaciona con una disminución en la liberación de serotonina secundaria a una facilitación de la inhibición presináptica mediada por el GABA en la terminal nerviosa serotoninérgica. Por cualquiera de los mecanismos propuestos, el sistema BZP-GABAérgico mantiene relación con el sistema opioidérgico, y es por lo tanto, susceptible al efecto

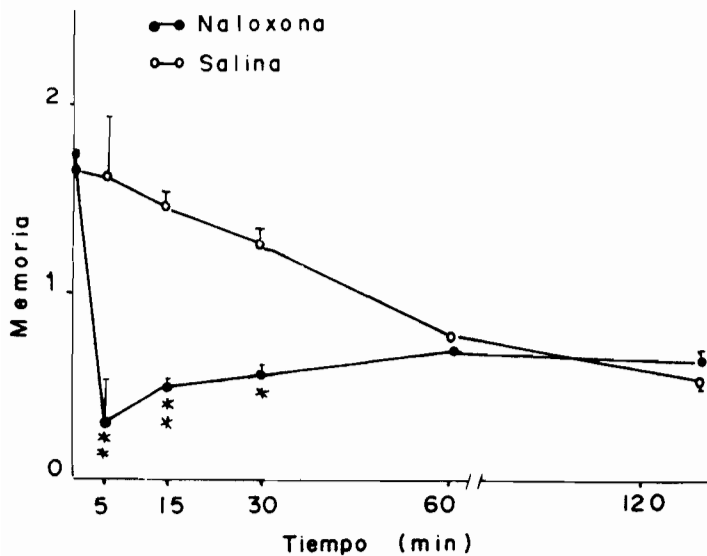


Figura 4. Grado de amnesia (media ± DE) antes y después de la inyección de naloxona o solución salina. Grados: 2 = amnesia marcada; 1 = amnesia moderada; 0 = no amnesia. La significancia de los cambios es igual que en la figura 1.

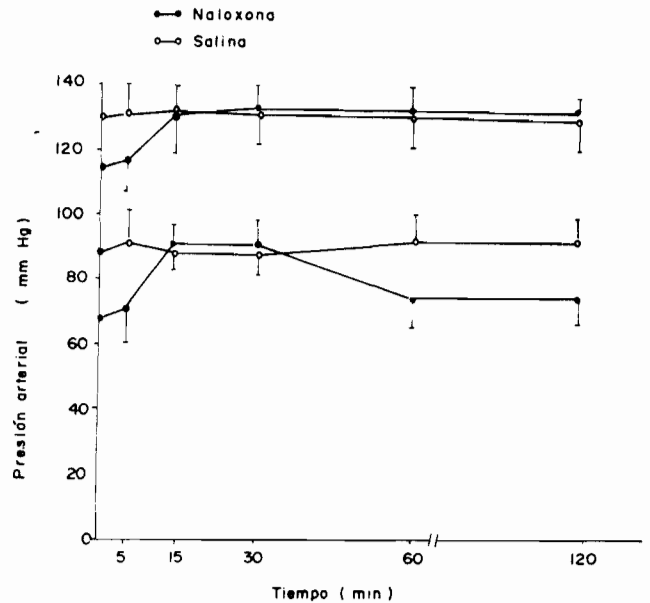


Figura 5. Presión arterial sistólica y diastólica (media ± DE) antes y después de la inyección de naloxona o solución salina.

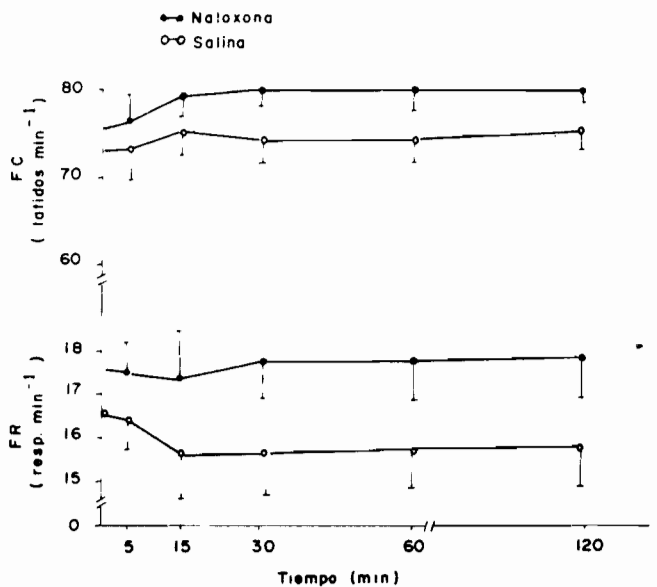


Figura 6. Frecuencia cardíaca y frecuencia respiratoria (media ± DE) antes y después de la inyección de naloxona o solución salina.

to de los fármacos agonistas o antagonistas de dicho sistema.

De acuerdo con la evidencia presentada podemos decir que la mayor parte de los efectos de las benzodiazepinas, y específicamente del midazolam, resultan de una interacción fármaco-funcional entre los sistemas BZPérgico, GABAérgico y opioidérgico en diferentes estructuras del SNC; y la relajación muscular obedece a la interacción de los sistemas BZP-GABAérgico y glicinérgico a nivel espinal.<sup>18</sup>

La distribución de receptores benzodiazepínicos en el SNC<sup>19</sup> corresponde con la de los receptores opiáceos. Así, se observa una alta densidad en áreas corticales y límbicas del cerebro anterior, con moderada densidad en el cerebelo, ganglios basales y núcleos del cerebro medio; y una baja densidad en la médula espinal, tallo cerebral y materia blanca. Esta distribución anatómica se relaciona con las interacciones que estos sistemas establecen.

Hay datos que sugieren la existencia de varios subtipos de receptores benzodiazepínicos que se distribuyen diferencialmente en el SNC, y que median efectos diferentes. Así, el receptor tipo I está involucrado con las acciones ansiolítica y anticonvulsiva; y el tipo II, con la sedación, relajación muscular y ataxia.<sup>20, 21</sup> Hay benzodiazepinas que tienen mayor afinidad por un subtipo de receptor y tendrán mayor efecto ansiolítico o mayor efecto sedante según el caso, y la naloxona aparentemente es un antagonista inespecífico para los diferentes subtipos de receptores, ya que antagoniza efectos que median ambos receptores.

De acuerdo con nuestros resultados podemos concluir que los efectos de sedación y amnesia inducidos por el midazolam son mediados en grado variable por el SQE a través de una interacción directa o indirecta con el sistema BZP-GABAérgico y el sistema colinérgico central.

## REFERENCIAS

1. AL KHUDHAIRI D, MCCLOY R F, WHITWAM J G. *Comparison of midazolam and diazepam for sedation during gastroscopy*. Gut 1982; 23:432-463.
2. CONNER J T, KATZ R L, PAGANO R R: *Ro 21-3981 for intravenous surgical premedication and induction of anesthesia*. Anesth Analg (Cleve) 1978; 57:1.
3. GEMPERLE M, KAPP W. *Midazolam and anesthesia*. Br J Clin Pharma 1983; 16:187-190S.
4. PERSSON P, NILSSON A, HARTVING P, TAMSEN A. *Pharmacokinetics of midazolam in total IV anaesthesia*. Br J Anaesth 1987; 59: 548-556.
5. PIERI L. *Preclinical pharmacology of midazolam*. Br J Clin Pharma 1983; 16:17-27S.
6. DUKA TH, CUMIN R, HAEFELY W, HERZ A. *Naloxone blocks the effect of diazepam and meprobamate on conflict behaviour in rats*. Pharmacol Biochem Behav 1981; 15:115-117.
7. DUKA TH, MILLAN J M, ULSAMER B, DOENICKE A. *Naloxone attenuates the anxiolytic action of diazepam in man*. Life Sci 1982; 31:1833-1836.
8. ATKINSON S R. *Extradural block*. En: Lee A J, Bryce-Smith R (eds.): *Practical regional analgesia*. Excerpta Medica. 1976; Pp 111-145.
9. DOWNIE M N, HEATH W R. *Métodos estadísticos aplicados*. Harper and Row: Latinoamericana, 1973.
10. GELLER M H, HOFFER J B, TAYLOR A D. *Electrophysiological actions of benzodiazepines*. Federation Proc 1980; 39:3016-3023.
11. SEPINWALL J, COOK L. *Mechanism of action of the benzodiazepines. behavioral aspect*. Federation Proc 1980; 39:3024-3031.
12. GALLAGER W D, MALLORGA P, THOMAS W J, TALLMAN F J. *GABA-benzodiazepine interactions: physiological, pharmacological and developmental aspects*. Federation Proc 1980; 39:3043-3049.
13. DUKA TH, WUSTER M, HERZ A. *Benzodiazepines modulate striatal enkephalin levels via a GABAergic mechanism*. Life Sci 1980; 26: 771-776.
14. BARTUS R T, DEAN R L, BEER BM, LIPPA A S. *The cholinergic hypothesis of geriatric memory dysfunction*. Science 1982; 217: 408-417.
15. DUKA TH, WUSTER M, HERZ A: *Rapid changes in enkephalin levels in rat striatum and hypothalamus induced by diazepam*. Naunyn-Schmiedeberg's. Arch Pharmac 1979; 309:1-5.
16. WUSTER M, DUKA TH, HERZ A. *Diazepam-induced release of opioid activity in the rat brain*. Neurosci Lett 1980; 16:335-337.
17. STEIN L, BELLUZZI J D, WISE C. *Benzodiazepines: Behavioral and neurochemical mechanism*. Am J Psychiat 1977; 134:665-669.
18. GUIDOTTI A, BARALDI M, LEON A, COSTA E. *Benzodiazepines: a tool to explore the biochemical and neurophysiological basis of anxiety*. Federation Proc 1980; 39:3039-3042.
19. SPETH C R, JOHNSON W R, REGAN J, ET AL. *The benzodiazepine receptor of mammalian brain*. Federation Proc 1980; 39:3032-3038.
20. SQUIRES R F, BENSON D I, BRAESTRUP C, ET AL. *Some properties of brain specific benzodiazepine receptor: New evidence for multiple receptors*. Pharmacol Biochem Behav 1979; 10:825-830.
21. LO M M S, NIEHOFF D L, KUHAR M T, ET AL. *Differential localization of type I and type II benzodiazepine binding sites in substantia nigra*. Nature 1983; 306:57-65.