

ANTAGONISMO DEL EFECTO SEDANTE DEL MIDAZOLAM. ESTUDIO DOBLE CIEGO, COMPARATIVO ENTRE PLACEBO, AMINOFILINA Y FLUMAZENIL.

*Alfonso Ramírez-Guerrero, **Jaime Burkle-Bonecchi

RESUMEN

Realizamos un estudio prospectivo, doble ciego para comparar el efecto antagonista del flumazenil y de la aminofilina sobre la sedación inducida por midazolam. Se eligieron a 45 pacientes ASA I y II sometidos a cirugías con anestesia epidural bajo sedación consciente con midazolam. En la sala de recuperación fueron sorteados a 3 grupos: placebo, aminofilina 2 mg/kg o flumazenil 1 mg, todos disueltos en 20 ml de sol. salina. No observamos diferencias significativas entre los grupos que recibieron placebo o aminofilina. En cambio, la somnolencia, la desorientación y la falta de cooperación fueron antagonizados de forma inmediata y completa con la inyección de flumazenil, con diferencias significativas a los 5, 10, 15 y 30 minutos. No hubo efectos adversos con ninguno de los medicamentos.

Palabras Clave: Benzodiazepinas: Midazolam;
Antagonistas: flumazenil, aminofilina.

SUMMARY

DOUBLE BLIND STUDY BETWEEN PLACEBO AMINOPHYLLINE AND FLUMAZENIL ON THE SEDATIVE EFFECTS OF MIDAZOLAM.

A double-blind, randomized study was performed to compare the efficacy of aminophylline or flumazenil to antagonizing the effect of midazolam in 45 patients ASA I-II undergoing surgery with epidural anesthesia. Postoperatively, the patients received placebo (saline), aminophylline (2 mg/kg) or flumazenil (1 mg) in 20 ml of saline. The degree of sedation, orientation and the ability to cooperate were significantly superior after flumazenil than placebo or aminophylline at 5, 10, 15 and 30 minutes. No adverse reactions attributable to the use of aminophylline or flumazenil were encountered.

Key Words: Benzodiazepines: midazolam; Antagonists: flumazenil, aminophylline.

Las benzodiazepinas son empleadas frecuentemente en anestesia por sus efectos ansiolíticos, anticonvulsivos, sedantes, amnésicos e hipnóticos.¹ Se ha recomendado más el uso de midazolam en lugar de otras benzodiazepinas ya que el inicio de su efecto es más rápido, su poder amnésico es mayor, la duración es más breve por su vida media corta y las secuelas venosas por su inyección por esta vía son mínimas.²

Con la finalidad de tener una recuperación todavía más rápida se ha introducido recientemente un antagonista específico, el flumazenil³ y con anterioridad se han empleado otros medicamentos no específicos como la aminofilina.

Realizamos un estudio randomizado, doble ciego, controlado por placebo para evaluar la eficacia del efecto antagonista del flumazenil y de la aminofilina sobre el efecto sedante del midazolam en pacientes bajo anestesia regional con sedación consciente.

MATERIAL Y METODOS

El estudio fue aprobado por el comité de investigación del instituto y se pidió la autorización por escrito a todos los enfermos. Se incluyeron a 45 pacientes que reunieran las siguientes características: edad mayor de 18 y menor de 80 años, que fueran sometidos a procedimientos quirúrgicos con anestesia regional y que recibieran sedación transoperatoria sólo con midazolam. Fueron excluidos aquellos enfermos de menos de 18 o más de 81 años, pacientes con ritmo diferente al sinusal, con insuficiencia cardíaca, con cardiopatía isquémica, enfermedad neurológica de cualquier índole, enfermedad renal o hepática, uso crónico de ben-

* Médico de Base

** Pasante de Servicio Social.

Departamento de Anestesiología, Instituto Nacional de la Nutrición
Salvador Zubiran.

Vasco de Quiroga 15, Tlalpan, México, D.F.

Correspondencia: Alfonso Ramírez-Guerrero.

zodiazepinas o aminofilina y en quienes se hubiera empleado cualquier otro tipo de sedantes en el transoperatorio.

Al llegar a la sala de cirugía se aplicó midazolam intravenoso en bolos de 1 mg hasta lograr un nivel de sedación entre 1 y 2 basados en la siguiente escala: 0= despierto y tenso, 1= somnoliento, tranquilo, 2= dormido, despierta con estímulos verbales, 3= dormido, despierta solo con estímulos dolorosos.

Posteriormente se procedió a realizar el bloqueo epidural y durante el transoperatorio se continuo aplicando midazolam para mantener el mismo nivel de sedación. Terminado el acto quirúrgico se inyectó por el cateter epidural una dosis analgésica de bupivacaina al 0.25 % para que el dolor postoperatorio no fuera un factor que favoreciera el despertar del enfermo.

En la sala de recuperación los pacientes recibieron por sorteo: placebo (P) 20 ml de solución salina isotónica, aminofilina (A) 2 mg/kg disueltos en 20 ml de solución salina o flumazenil (F) 1 mg en la misma solución. El color de las 3 soluciones era similar y se inyectó en un lapso de 2 minutos. Se evaluó el grado de somnolencia, la reacción al estímulo doloroso, la cooperación a órdenes sencillas y la orientación en tiempo y persona y se obtuvo una escala global de sedación (Cuadro I) antes, a los 5, 10, 15, 30, 60, 90 y 120 minutos. Se tomaron también signos vitales, se vigiló en forma continua el ECG y se registraron complicaciones transoperatorias en la sala de recuperación. El análisis estadístico se hizo con la t de student y la chi cuadrada y se consideró todo valor menor a 0.05 como estadísticamente significativo.

CUADRO I

ESCALA GLOBAL DE SEDACION

Escala	Puntuación
GRADO DE SOMNOLENCIA	
dormido, respuesta al estímulo doloroso	0
dormido, respuesta a la orden verbal	1
somnoliento, tranquilo	2
despierto	3
REACCION AL ESTIMULO DOLOROSO	
sin respuesta	0
respuesta después de varios estímulos	1
retira el brazo	2
localiza el estímulo	3
ORIENTACION EN TIEMPO Y ESPACIO	
totalmente desorientado	0
parcialmente orientado	1
bien orientado	2
COOPERACION	
sin reacción a órdenes	0
reacción después de varias órdenes	1
obedece órdenes	2

RESULTADOS

Las características generales de los pacientes y el tipo de cirugías fueron muy similares en los 3 grupos (Cuadro II). La dosis total de midazolam fue mayor en el grupo de A pero la diferencia no fue estadísticamente significativa.

CUADRO II

CARACTERISTICAS DE LOS PACIENTES

	Grupo Placebo (n=15)	Grupo Flumazenil (n=15)	Grupo Aminofilina (n=15)
Edad (años)	43 ± 18 (10-75)	49 ± 20 (19-79)	49 ± 17 (19-72)
Peso (kg)	59 ± 8 (45-78)	63 ± 14 (38-80)	61 ± 9 (47-82)
Dosis de midazolam (mg)	8.8 ± 3 (5-15)	8.8 ± 3 (-15)	13 ± 8 (4-23)
Cirugías:			
Ginecológicas	6	4	2
Ortopédicas	4	5	5
Urológicas	--	4	5
Otras	5	2	3

En la figura 1 se compara el cambio en la escala global de sedación después de la inyección de los medicamentos y en el Cuadro III las diferencias porcentuales entre cada grupo. En los que recibieron P la escala global de sedación se modificó en forma lenta y sostenida. El grupo de A recibió una dosis mayor de midazolam y por esta razón en la escala global la puntuación en el momento cero fue más baja. Después de inyectar la A también el cambio fue paulatino y la diferencia porcentual entre los grupos P y A fue mínima con un cambio a favor de la A a partir de los 30 minutos pero que no fue clínica ni estadísticamente significativo. En cambio, la respuesta observada con la inyección de F fue inmediata y con un antagonismo casi completo con diferencias estadísticamente significativas contra P a los 5, 10, 15 y 30 minutos y con A a los 5, 10 y 15 minutos. Entre los 60 y 90 minutos se observó una discreta disminución en la escala global de sedación que no fue estadísticamente significativa y que no tuvo repercusión clínica.

En ninguno de los pacientes hubo cambios significativos en los signos vitales, no hubo efectos indeseables ni arritmias durante la inyección de los medicamentos.

CUADRO III

DIFERENCIA PORCENTUAL EN LA
ESCALA GLOBAL DE SEDACION

Tiempo	Diferencias P vs A	Porcentuales P vs F	Intergrupos A vs F
5	4	48	50
10	7	36	40
15	4	28	31
30	8	20	13
60	4	6	3
90	9	5	4
120	7	7	0

P= placebo, A= aminofilina, F= flumazenil

DISCUSION

Antes de la aparición del flumazenil se intentó antagonizar el efecto de las benzodiazepinas con diversos medicamentos como la fisostigmina⁴ y la naloxona⁵ pero con resultados desalentadores. En cambio la aminofilina demostró ser de utilidad para revertir la sedación inducida por diazepam⁶⁻¹⁰, lorazepam¹¹ y flunitrazepam¹² a través de bloquear el efecto de la adenosina en el SNC¹³ mediador inhibitorio tan potente como el GABA. Sin embargo, el efecto sedante del midazolam no ha sido antagonizado en forma tan eficaz como con las otras benzodiazepinas.^{14,15}

La aminofilina es un medicamento que por sus características podría ser atractivo para emplearse como antagonista del midazolam: su costo es bajo, es hidrosoluble y por lo tanto no irritante, tiene una vida media de 6 horas que supera a la del midazolam con lo que se podría evitar resedación, y los resultados para antagonizar otras benzodiazepinas han sido satisfactorios con dosis de 1-2 mg/kg con lo que no se han reportado efectos secundarios como los que pueden aparecer con las dosis empleadas para el tratamiento del broncoespasmo (5-6 mg/kg) como temblor, taquicardia, arritmias y convulsiones¹⁶ ya que las concentraciones plasmáticas con dosis como la que usamos son aproximadamente de 2 mcg/ml.⁶ De cualquier manera y para evitar la aparición de estas complicaciones fueron excluidos pacientes con patología cardiovascular y neurológica. Como hemos visto la aminofilina prácticamente no modificó la escala global de sedación en comparación con el grupo de P, algo que ya había sido observado por otros autores.^{14,15} En el único trabajo en que se comparan la A y el F¹⁷ se obtuvo una respuesta moderada pero con gran variabilidad individual con el uso de A y en cambio, la respuesta con el F fue inmediata y completa, algo similar a lo observado en este trabajo, debido al antagonismo competitivo específico a nivel del receptor.³

Después de los 60 minutos observamos una discreta resedación en los pacientes que recibieron F con una caída en la escala global de sedación de una unidad (de 9.5 a los 15 minutos a 8.5 a los 90 minutos), en ese momento el valor fue muy similar al observado en los pacientes del grupo P y fue la única evaluación en que la puntuación fue mayor para el grupo de A, diferencia que no fue significativa (8.5 para F y 8.9 para A). Estos cambios no fueron observados en el trabajo de Sibai¹⁷ pues los pacientes fueron evaluados solo durante 60 minutos. La resedación no representó un problema en este trabajo y en una revisión reciente sobre el tema¹⁸ el autor menciona que puede presentarse una resedación considerable solo cuando se emplan dosis mayores de midazolam, en pacientes en estado crítico, en ancianos o en quienes reciben otro tipo de sedantes, condiciones ausentes en las poblaciones de enfermos incluidos en este trabajo.

En conclusión el flumazenil logró antagonizar el efecto sedante del midazolam en forma inmediata, completa y sin observarse resedación tardía clínica ni estadísticamente significativa. En cambio el efecto de la aminofilina fue casi similar al del placebo.

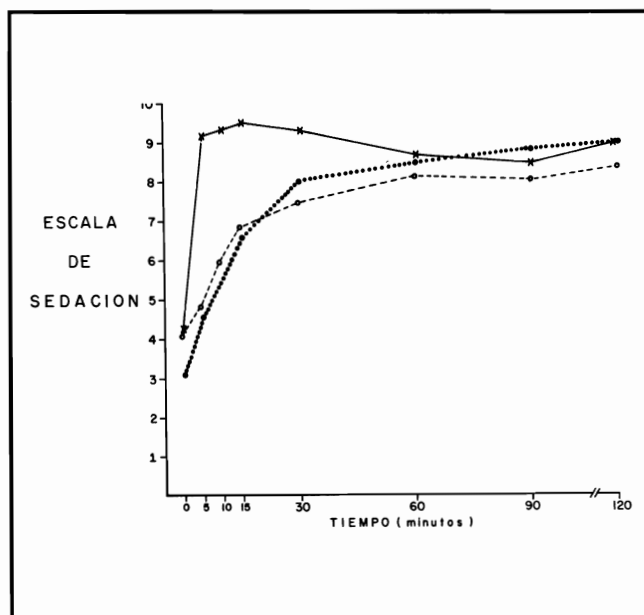


FIGURA 1: Valores promedio de la escala global de sedación después de la inyección de placebo (O), aminofilina (●) y flumazenil (X). No hubo diferencias entre los grupos que recibieron placebo y aminofilina. En cambio después de la aplicación de flumazenil, hubo diferencias significativas al comparar con placebo a los 5 ($p < 0.01$), 10 ($p < 0.05$), 15 ($p < 0.05$) y 30 minutos ($p < 0.05$), y también al comparar con aminofilina a los 5 ($p < 0.05$) y 15 minutos ($p < 0.05$).

REFERENCIAS

1. Way WL., Trevor A.: Pharmacology of intravenous nonnarcotic anesthetics. En: Miller R.D. Anesthesia. Churchill Livingstone, 1986, pag. 799-834
2. Reves JG. Midazolam: Pharmacology and uses. *Anesthesiol* 1985; 62:310-324.
3. Brodgen Rex N, Goa KL. Flumazenil: a preliminary review of its benzodiazepine antagonist properties, intrinsic activity and therapeutic use. *Drugs*. 1988;35:448-467.
4. Nilsson E, Himberg JJ.: Physostigmine for postoperative somnolence after diazepam-nitrous oxide anaesthesia. *Acta Anaesthesiol Scand* 1982; 26: 9-14.
5. Christensen KN, Huttel M.: Naloxone does not antagonize diazepam-induced sedation. *Anesthesiol* 1979; 51:187.
6. Stirt JA.: Aminophylline is a diazepam antagonist. *Anesth Analg* 1981; 60:767-768.
7. Arvidsson SB, Ekstrom-Jodal B, Martinell SAG, Niemand D.: Aminophylline antagonises diazepam sedation. *Lancet*. 1982; 2:1467.
8. Meyer BH, Weis OF, Muller FO: Antagonism of diazepam by aminophylline in healthy volunteers. *Anesth Analg* 1984; 63:900-902.
9. Arvidsson S, Niemand D, Martinell S, Ekstrom-Jodal B.: Aminophylline reversal of diazepam sedation. *Anaesth* 1984; 39:806-809.
10. Hoegholm A, Steptoe P, Fogh B, Caldara A, Pedersen C.: Benzodiazepine antagonism by aminophylline. *Acta Anaesthesiol. Scand* 1989; 33:164-166.
11. Wangler MA, Kilpatrick DS.: Aminophylline is an antagonist of lorazepam. *Anesth Analg* 1985; 64:834-836.
12. Gurel A, Elevli M, Hamulu A.: Aminophylline reversal of flunitrazepam sedation. *Anesth Analg* 1987 1987; 66:333-336.
13. Niemand D, Martinell S, Arvidsson S, Svedmyr N, Ekstrom-Jodal B.: Aminophylline inhibition of diazepam sedation: is adenosine blockade of GABA-receptors the mechanism?. *Lancet*. 1984; 1: 463-464.
14. Sleigh JW.: Failure of aminophylline to antagonize midazolam sedation. *Anesth Analg*. 1986; 65:540.
15. Mathews HML, Carlisle RJT, Fee JPH.: Failure of aminophylline or doxapram to antagonize midazolam induced sedation. *Br J Anaesth* 1986; 58:1333P-1334P.
16. Stoelting RK. Sympathomimetics. En: Pharmacology and physiology in anesthetic practice. Stoelting R.K. J.B. Lippincott, 1987; pag. 251-258.
17. Sibai AN, Sibai AM, Baraka A.: Comparison of flumazenil with aminophylline to antagonize midazolam in elderly patients. *Br J Anaesth*. 1991; 66:591-595.
18. Whitwam JG.: Resedation. *Acta Anaesthesiol Scand* 1990; 34, Supl 92:70-74.