

Antagonismo del Midazolam con Flumazenil en Pacientes Ambulatorios

Ofelia Balsa-Mellado*, Guadalupe Bada-Pérez[†], Juan A. Terrones-Nila[§], Mario Calderon-Mancera[†], Jorge García-Garduño[‡], Margarita Guerrero-Hernández[‡], María Teresa Velasco M[£]

RESUMEN

El objetivo fue comprobar la efectividad de flumazenil para la reversion de los efectos de midazolam, mejorar las condiciones psicomotoras del paciente ambulatorio y disminuir el tiempo de estancia hospitalario.

Se estudiaron 60 pacientes divididos en 3 grupos de 20 cada uno, siendo 18 del sexo femenino y 42 del sexo masculino. El grupo I solamente recibió anestésico tópico a base de lidocaína spray. El grupo II recibió midazolam + flumazenil y el grupo III recibió únicamente midazolam.

A los 3 grupos se les aplicó la Prueba Gestaltica visomotora de Bender. La primera prueba antes de administrar medicamento; la segunda prueba a los 30 min de administrar medicamento y la tercera prueba a los 45 min de la última dosis.

Los cambios se que encontraron en las pruebas psicométricas después de las endoscopias gástricas en los grupos II y III nos indican que hubo disminución de la función psicomotora y percepción, sin embargo se mantuvo la estabilidad cardiovascular y respiratoria.

El flumazenil revierte los efectos del midazolam en una forma inmediata por lo que es favorable para pacientes externos que requieren de una pronta recuperación tanto hemodinámica como psicomotora, y así disminuir el tiempo de estancia hospitalaria.

Palabras Clave: Benzodiazepinas: midazolam; antagonistas: flumazenil; efectos: cambios psicomotrices, pacientes ambulatorios

SUMMARY

FLUMAZENIL ANTAGONISM OF MIDAZOLAM IN AMBULATORY PATIENTS

This study was designed to prove the action of flumazenil to revert midazolam effects, improve psychomotor conditions and decrease of inpatients time of ambulatory patients. At Endoscopy section of the Raza Medical Center we studied 60 patients (18 female, 42 male), randomly assigned in three groups (n=20 in each).

Group I just received only topic anesthetic spray (lidocaine), group II midazolam plus flumazenil and group III only midazolam.

All patients were evaluated by Bender visuomotor Gestalt test, the one before of medication, second at 30 min after medication and third at 45 min of the last dose.

Changes in psychometric tests after gastric endoscopies in Groups II and III are indicative of psychomotor and perception decreased functions, with no alterations in cardiovascular and respiratory functions.

Flumazenil reverts midazolam effects immediately, thus it is good to decrease the inpatient time and for outpatients that need rapid hemodynamic and psychomotor recuperation.

* Médico Residente del 3er. Año de Anestesiología, Hospital Especialidades Centro Médico La Raza. [†] Médico Adscrito, Departamento de Anestesiología, Hospital Especialidades Centro Médico La Raza. [§] Médico Adscrito Departamento de Anestesiología, Hospital Especialidades Centro Médico La Raza. [‡] Médico Jefe de Servicio de Anestesiología, Hospital Especialidades Centro Médico La Raza. [‡] Médico Jefe del Servicio de Endoscopia, Hospital Especialidades Centro Médico La Raza. [‡] Médico Adscrito Departamento de Endoscopia, Hospital Especialidades Centro Médico La Raza. [£] Psicóloga Adscrita Departamento de Psicología, Hospital Especialidades Centro Médico La Raza. Instituto Mexicano del Seguro Social, IMSS. Correspondencia: Ofelia Balsa-Mellado.

Key Words: Benzodiazepines: midazolam; antagonists: flumazenil; ambulatory patients, psychomotor changes.

La panendoscopia es un procedimiento de diagnóstico que se realiza mediante la introducción de un fibroscopio flexible a través de la cavidad oral para explorar esófago, estómago y duodeno, el cual resulta ser molesto y desagradable cuando se administra como único medicamento lidocaína al 10% pulverizada en orofaringe, en ocasiones imposible de efectuar por falta de cooperación del paciente.

El manejo de pacientes sometidos a procedimientos endoscópicos, requieren vigilancia y cuidados por parte del anestesiólogo, ya que estudios anteriores, en este tipo de pacientes han demostrado que las maniobras para llevar a cabo estas exploraciones producen reflejos vagales que influyen en el funcionamiento cardíaco y pueden poner en peligro la vida del paciente¹.

Es importante para el anestesiólogo el conocimiento farmacológico, de las alteraciones hemodinámicas y de conducta ocasionadas por el empleo de medicamentos para lograr una técnica anestésica segura, cómoda y adecuada para este tipo de procedimientos y al finalizar la endoscopia pueda el paciente ser dado de alta a su domicilio en las mejores condiciones físicas y psíquicas.

En la última década se han sintetizado medicamentos como el midazolam y el flumazenil, para mejorar las condiciones clínicas en pacientes a los cuales es necesario administrar una benzodiazepina o un antagonista de ellas^{2,3}. Se recomienda la administración de midazolam para los procedimientos endoscópicos por el poco detrimento de la capacidad de cooperación del paciente y por la acción ansiolítica, sedante y amnésica que produce el medicamento, lo que facilita la exploración endoscópica, así como la pronta recuperación por la breve duración de su efecto. Los pacientes externos programados para estudios endoscópicos requieren de una adecuada sedación, de corta duración y desprovista de efectos secundarios, el midazolam tiene estas condiciones⁴.

El flumazenil es una imidazo benzodiazepina con efecto antagonista de las benzodiazepinas y carece de actividad farmacológica, antagoniza los efectos hipnóticos y sedantes y la duración de este efecto es variable⁵. El derivado imidazodiazepina se describió por primera vez por Hunkeler y Cools. en 1981. Los estudios en animales y voluntarios humanos han demostrado que este compuesto es un antagonista efectivo en los efectos neurológicos, conductuales y electrofisiológicos de las benzodiazepinas⁶.

El empleo de flumazenil para acortar la duración del efecto de las benzodiazepinas, como el midazolam, ha permitido la recuperación rápida del paciente ambulatorio sometido a procedimientos diagnósticos o terapéuticos cortos, así como diagnosticar si un estado de inconciencia es debido a benzodiazepinas, a otros fármacos o a lesión cerebral.

El presente trabajo se diseñó con objeto de comprobar la efectividad de flumazenil para la reversión de los efectos de midazolam, mejorar las condiciones psicomotoras del paciente ambulatorio y disminuir el tiempo de estancia en paciente ambulatorio.

MATERIAL Y METODOS

El estudio se efectuó en el Departamento de Endoscopias del Hospital de Especialidades del Centro Médico la Raza del Instituto Mexicano del Seguro Social con autorización del protocolo por el consejo de revisión institucional.

Se estudiaron 60 pacientes externos, de 18 a 60 años de edad, con RAQ 1 y 2 de la Sociedad Americana de Anestesiología, programados para endoscopias gastrointestinales con fines de diagnóstico.

A su llegada a la sala de endoscopias, a todos los pacientes se les canalizó una vena periférica del antebrazo izquierdo con solución glucosada al 5%. Se monitorizaron las siguientes funciones vitales: presión arterial con esfigmomanómetro por el método convencional, frecuencia cardíaca y frecuencia respiratoria cada cinco minutos, así como ECG con cardioscopio "MENNEN" y se procedió a la aplicación de la Primera Prueba Gestáltica de Bender. Esta prueba consiste en que el paciente reproduzca una serie de 9 figuras sencillas impresas en tarjetas que le son mostradas en forma secuencial por el examinador. Las pruebas fueron aplicadas en tres fases: Fase 1 o basal previa a la administración de midazolam, Fase 2: a los 30 minutos después de administrar el medicamento y Fase 3 a los 45 minutos de la última dosis.

Se integraron tres grupos, de 20 pacientes cada uno, y se consideró como Grupo I al grupo con anestésico tópico, Grupo II al grupo problema (midazolam + flumazenil) y Grupo III el grupo control (midazolam).

A los pacientes del Grupo I solo se les administró lidocaína spray al 10% en orofaringe y se realizaron las pruebas de Bender, a los 30 y 45 minutos. A los pacientes del Grupo II, se les administró midazolam a razón de 50 µg/Kg por vía endovenosa; posteriormente a los 5 minutos

se inició el procedimiento endoscópico, terminado éste se realizó la segunda valoración de Prueba de Bender; y se administró flumazenil a dosis de 3 µg/Kg por vía endovenosa en un lapso de 15 segundos efectuándose a los 45 minutos de haber administrado el midazolam se aplicó la tercera Prueba de Bender. A los pacientes del Grupo III se administró midazolam a razón de 50 µg/Kg por vía endovenosa, se esperó 5 minutos y se procedió a efectuar la endoscopia, al término del estudio se efectuó la segunda valoración de Bender y a los 120 minutos se aplicó la tercera prueba de Bender.

Las pruebas fueron interpretadas por una Psicóloga (MTVM), del Departamento de Psicología del Hospital de Especialidades, Centro Médico la Raza, IMSS. La interpretación de la Prueba Gestaltica Visomotora de Bender emite un diagnóstico de la capacidad de percepción, integración y destreza psicomotora de un paciente.

La Prueba de Bender valora 9 figuras, para que una figura sea calificada como buena necesita haber sido dibujada igual que la muestra que se presentó al sujeto; si existe alguna desviación, esto se toma como un punto malo, se califica como fallas: desintegración, desproporción, constricción, distorsión, perseveración, rotación, dificultad al cierre de figuras, omisión de figuras, trazos primitivos y amontonamiento, esto nos determina la coordinación psicomotora y percepción del paciente. Tomando como base el número de figuras (errores) realizadas en la primera prueba, para valorar la segunda y tercera ejecución de la Prueba de Bender.

RESULTADOS

Se estudiaron 60 pacientes divididos en tres grupos de 20 cada uno siendo 18 del sexo femenino y 42 del sexo masculino. La edad promedio para el Grupo I fue de 43 ± 5 años, para el Grupo II de 65 ± 11 años y para el Grupo III 38 ± 12 años. El peso promedio para el Grupo I fue de 62 ± 10 kg, el Grupo II de 65 ± 11.1 kg y el Grupo III 65 ± 10 kg. La talla para el Grupo I fue de 159 ± 6 cm. El Grupo II de 159 ± 7 cm. y el Grupo III de 161 ± 5 cm. Los resultados en relación a la edad, peso y talla se observan en el cuadro I. Los diagnósticos con los que ingresaron los pacientes se observan en el cuadro II.

Los resultados obtenidos a través de la Prueba Gestaltica Visomotora de Bender son: en el Grupo I que solamente recibió anestésico tópico a base de lidocaína spray la primera aplicación de la Prueba de Bender fue de 142 aciertos, con un rendimiento de 88%; en la segunda aplicación de Bender fue de 84 aciertos con un rendimiento de 55% y en la tercera aplicación con 126 aciertos con un

Cuadro I

	Grupo I	Grupo II	Grupo III
Edad (años)	43 ± 5	40 ± 11	38 ± 12
Peso (kg)	62 ± 10	65 ± 11	65 ± 10
Talla (cm)	159 ± 6	159 ± 7	161 ± 5

rendimiento del 77%. En el Grupo II que recibió midazolam + flumazenil la primera aplicación de la Prueba de Bender fue de 138 aciertos con un rendimiento de 77%. En la segunda aplicación se obtuvo 96 aciertos que nos da 55% de rendimiento. En la tercera Prueba de Bender se obtuvo 146 aciertos con un rendimiento de 88%. En el Grupo III que únicamente recibió midazolam en la primera aplicación de la Prueba de Bender se obtuvo 139 aciertos, con un rendimiento de 77%, en la segunda aplicación con 112 aciertos nos dio 55% de rendimiento, y en la tercera aplicación 126 aciertos con un rendimiento de 77%.

Los pacientes del Grupo I que únicamente recibieron lidocaína spray al 10% por pulverizaciones en orofaringe se observó recuperación de la coordinación motora y la percepción a los 20 minutos con una media de 6 ± 1.8 . En el Grupo II que recibió midazolam y flumazenil; la recuperación de la coordinación motora y percepción fue a los 45 minutos con una media de 22 ± 2.5 . Para el Grupo III que únicamente recibió midazolam la recuperación de la coordinación motora y de la percepción fue de 120 minutos con una media de 82 ± 16.7 observándose significancia estadística en el tiempo de recuperación para los grupos II y III (p de 0.0005).

Otros parámetros que se valoraron fueron: El grupo I la PAM en el pre-endoscópico fue de 96.1 ± 7.0 , en el trans-endoscópico 106 ± 10.5 , en el post-endoscópico de 9.9 ± 11.1 . El grupo II la PAM en el pre-endoscópico de

Cuadro II

Diagnósticos	
Enf. Acido Péptica	26
Sangrado de Tubo Digestivo Alto	6
Úlcera Gástrica	6
Hernia Hiatal	8
Gastritis	10
Ca. Gástrico	4

87.6 $\pm$ 10.2, en trans-endoscópico 78.2 $\pm$ 8.1, en el post-endoscópico de 85.3 $\pm$ 6.7. El grupo III la PAM en el pre-endoscópico 91.5 $\pm$ 8.5, en el trans-endoscópico 77.8 $\pm$ 10.4 en el post-endoscópico 85.1 $\pm$ 9.3. La frecuencia cardíaca en el Grupo I se obtuvo en el pre-endoscópico de 75.8 $\pm$ 6.5 - en el trans-endoscópico 83.2 $\pm$ 3.5 en el post-endoscópico 77.0 $\pm$ 2.9. El grupo II, la frecuencia cardíaca en el pre-endoscópico fue de 75.0 $\pm$ 8.5, en el trans-endoscópico 77.3 $\pm$ 7.2 y en el post-endoscópico 73.3 $\pm$ 6.8. En el grupo III la frecuencia cardíaca en el pre-endoscópico fue de 77.0 $\pm$ 6.8, en el trans-endoscópico 77.3 $\pm$ 8.2, en el post-endoscópico 77.0 $\pm$ 5.9.

La frecuencia respiratoria en el grupo I se obtuvo en el pre-endoscópico 17.4 $\pm$ 1.3, en el trans-endoscópico 21.8 $\pm$ 1.4, en el post-endoscópico 17.6 $\pm$ 1.2. En el grupo II la frecuencia respiratoria en el pre-endoscópico fue de 17 $\pm$ 1.0, en el trans-endoscópico 19.9 $\pm$ 2.4, en el post-endoscópico 18.3 $\pm$ 1.9. En el grupo III en el pre-endoscópico 15.9 $\pm$ 2.7 en el trans-endoscópico 15.0 $\pm$ 3.4 y en el post-endoscópico 15.1 $\pm$ 3.6.

Estos parámetros de PAM, frecuencia cardíaca y frecuencia respiratoria fueron analizados mediante la prueba estadística de la t de student, obteniendo significancia estadística en el trans-endoscópico y post-endoscópico de los tres grupos.

DISCUSION

Los cambios que se encontraron en las pruebas psicométricas después de las endoscopías gástricas en los grupos II y III nos indican que hubo disminución de la función psicomotora y percepción; sin embargo se mantuvo la estabilidad cardiovascular y respiratoria, presentándose en ambos grupos amnesia para el procedimiento endoscópico por efecto del midazolam; al igual que refiere Patterson y cols, en donde mencionan que los pacientes externos para endoscopia requieren de una adecuada sedación de corta duración y desprovistos de efectos secundarios. El midazolam es utilizado frecuentemente por su vida media corta de eliminación, carencia de metabolitos activos y propiedades amnesicas potentes, por lo que se recomienda este fármaco para endoscopia gastrointestinal por sus efectos de amnesia y cambios cardio-respiratorios mínimos²

En el grupo II hemodinámicamente se mantuvo estable, no hubo una mayor alteración de la función cardiovascular como refiere Nitenberg⁷ en su estudio con pacientes con enfermedad arterio-coronario.

Los tiempos de recuperación de la coordinación motora y percepción después de la ministración de

flumazenil fueron más cortos que aquellos reportados durante la recuperación espontánea como la observada en el grupo III de nuestra casuística, no observando evidencia de resedación al igual que lo observado por Griffiths and Watson³. También se refiere alguna propiedad protectora anticonvulsivante al flumazenil por lo que se puede emplear en pacientes con antecedentes de crisis convulsivas⁴

La técnica de sedación en los procedimientos endoscópicos gastrointestinales es necesaria; ya que los pacientes no pueden encontrar los estudios lo suficientemente simples ni agradables de realizar, y debido a que se llegan a realizar endoscopías de repetición al mismo paciente en un corto periodo de tiempo es importante que estén preparados para regresar en varias ocasiones con menor aprehensión y angustia⁵.

La mayoría de los endoscopistas administran sedación endovenosa de rutina utilizando generalmente diazepam para la endoscopia ambulatoria, no obstante aun cuando es un procedimiento breve, la farmacocinética del diazepam es incompatible con los procedimientos endoscópicos ya que carece de analgesia y únicamente proporciona sedación en grado variable con el riesgo de ocasionar una descompensación en pacientes con insuficiencia hepática.

El flumazenil revirtió en forma rápida y segura la sedación ocasionada por el midazolam, permitiendo el efecto amnésico a la gastroscopia como lo observado por Pearson y cols⁵.

Las calificaciones de la prueba Gestáltica Psicomotora de Bender nos demostraron que para el grupo I la coordinación motora y la percepción disminuyó hasta un 55% posterior al estudio endoscópico por lo desagradable del procedimiento y la angustia aprehensión se acentuaron, ocasionando fallas en la ejecución de los dibujos mas no en la percepción.

En el grupo II (midazolam/flumazenil) la coordinación motora fue mas rápida posterior a la administración de flumazenil comparada con el grupo III en donde la percepción y coordinación motora se presentaron después de la vida media del midazolam (1.5 a 2.5 hrs) por lo que podemos concluir que los tiempos en que los pacientes fueron menores para el grupo I y II, que para el grupo III, esto nos demuestra que la recuperación de la función motora y perceptora se presentaron en el grupo II en donde se dio además estabilidad cardiovascular y amnesia para el estudio endoscópico sin dejar angustia inherentes al procedimiento.

CONCLUSIONES

1.-El flumazenil revierte los efectos del midazolam en una forma inmediata, por lo que es favorable para pacientes externos, que requieren de una pronta recuperación tanto hemodinámica como psicomotora, y así disminuir el tiempo de estancia hospitalaria.

2.- El comportamiento hemodinámico fue más estable cuando se emplearon midazolam mas flumazenil, por lo que se puede recomendar en pacientes con patología cardiovascular.

3.- La coordinación motora y de percepción del sujeto fue mas evidente al administrar flumazenil.

REFERENCIAS

- 1.-Montiel V. Alteraciones electrocardiográficas durante la endoscopia. Tesis Centro Médico la Raza; 1983.
- 2.-Prys-Roberts C. Farmacocinética de los anestésicos. Editor: Cedric Prys-Roberts. Editorial el Manual Moderno, S.A. de C.V. México, D.F. 1984; 139-162.
- 3.-Goodman A, Goodman I .Las Bases farmacológicas de la terapeutica. Editor: Alfred Goodman. Editorial Medical Panamericana S.A. México D.F. 1986; 335-361.
- 4.-Patterson K ,Casey P , Murray J, O'Boyle C , Cunningham A. Propofol sedation for outpatient upper gastrointestinal endoscopy: comparison with midazolam *Br J Anaesth* 1991; 67: 108-111.
- 5.-Carter A, Bell G, Coady T, Lee J, Morden A. Spread of reversal of midazolam induced respiratory depression by flumazenil a study in patients undergoing upper G.I.endoscopy *Acta Anesthesiol Scand* 1990; 34: 59-64.
- 6.-Sage D, Close A, Boas R. Reversal of midazolam sedation with anaxate *Br J Anaesth* 1987; 59: 459-464.
- 7.-Marty J, Nitenberg A, Philio I, Foulst J, Joyon D, Mesmonsts J. Coronary and Left Ventricular Hemodynamic Responses Following reversal of flunitrazepam-induced sedation with flumazenil in patients with Coronary artery disease. *Anesthesiology* 1991; 74: 71-76.
- 8.-Harrop-Griffiths A, Watson N, Jewkes D. Midazolam and flumazenil in the anesthetic management of trigeminal nerve thermocoagulation. *Br J Anaesth* 1990; 64: 586-89.
- 9.-Savic I, Widen L, Stone-Elander S. Feasibility of reversing benzodiazepine tolerance with flumazenil. *Lancet* 1991; 337: 133-137.
- 10.-Pearson R, McCloy R, Morris P, Bardhan K. Midazolam and flumazenil in gastroenterology *Acta Anaesthesiol Scand* 1990; 34: 2—24.