

32
24 11202



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
HOSPITAL REGIONAL "20 DE NOVIEMBRE"
I. S. S. S. T. E.

REVERSION DE EFECTOS SEDANTES DEL DIACEPAM, FLUNITRAZEPAM Y MIDAZOLAM POR DOSIS BAJAS DE AMINOFILINA

FALLA DE ORIGEN

TESIS DE POSTGRADO
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:
ANESTESIOLOGIA
P R E S E N T A :

DRA. CARLOTA ROSALIA RAMIREZ OVANDO

ASESOR DE TESIS:
DRA. MARIA DE LOURDES LOYOLA MARTINEZ



ISSSTE

MEXICO, D. F.

1991



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

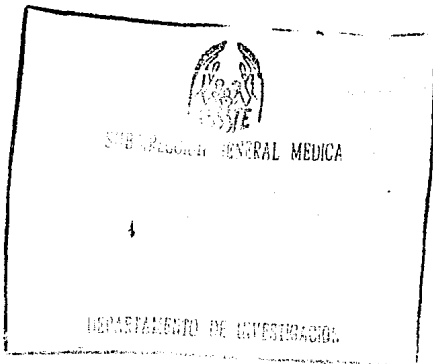
Yolanda Munguía
DRA. YOLANDA MUNGUÍA FAJARDO.
PROFESOR TITULAR DEL CURSO.

Dr. María de Lourdes Loyola Martínez
DRA. MARIA DE LOURDES LOYOLA MARTINEZ.
ASESOR DE TESIS

Dr. Salvador Gavino Serrín
DR. SALVADOR GAVINO SERRÍN.
COORDINADOR DE ENSEÑANZA.

Dr. Luis Ángel Terán Ortíz
DR. LUIS ANGEL TERAN ORTIZ.
JEFE DE INVESTIGACION.

SECRETARÍA DE SALUD
JEFATURA DE ENSEÑANZA



INDICE

	pag.
Dedicatoria	I
Agradecimientos	II
Resumen	III
Introducción	1
Hipótesis	5
Objetivos	6
Sujetos, Material y Métodos	8
Resultados	13
Conclusiones	28
Bibliografía	29

R E S U M E N

.. III

El presente estudio se realizó en sesenta pacientes de sexo femenino, sin patologías agregadas a la quirúrgica, - fué prospectivo, experimental, ciego simple y comparativo. Se valoró la reversión de la sedación clínica producida - por las benzodiazepinas midazolam, flunitrazepam y diacepam con dosis bajas de aminofilina 2 mg/Kg. Ninguna de las pacientes elegidas necesitó de alivio de dolor post-operatorio por la presencia de la anestesia regional o por el - tipo de cirugía, para evitar la influencia del analgésico sobre los resultados. Se incluyeron únicamente las pacientes que permanecieron más sedadas en el post operatorio in mediato. Se eligieron 20 pacientes para la administración de la benzodiazepina estudiada, hasta producir sedación -- profunda transquirúrgica, posteriormente 10 pacientes de - cada grupo se revirtieron con aminofilina 2 mg/Kg, las 10 pacientes restantes se les administró un placebo, ambos -- grupos se valoraron por las Escalas de Glasgow Modificada, y Grados Clínicos de Sedación. Se concluye que la aminofilina revierte los efectos sedantes de las benzodiazepinas usadas, en corto tiempo, sin complicaciones. Pareciendo tener mayor efectividad sobre la benzodiazepina midazolam, y posteriormente sobre el flunitrazepam y el diacepam. Así el midazolam estaría mejor indicado en la cirugía de - corta estancia o en procedimientos diagnósticos en los que sea necesario que el paciente se retire a su domicilio.

I N T R O D U C C I O N

En la práctica médica las benzodiazepinas han ganado amplia aceptación como drogas relativamente seguras, con limitados efectos cardiovasculares y respiratorios, combinados con excelentes propiedades amnésicas ya que tienen - efectos profundos y específicos sobre la memoria impidiendo aprender nueva información, la amnesia producida es anterógrada con acciones ansiolíticas y causan hipnosis. La acción sedante de éstas drogas sin embargo es larga lo que es particularmente inconveniente para pacientes que no se hospitalizan después de cirugía o investigación diagnóstica. Además debido a la amplia variación en la respuesta a las benzodiazepinas, ocasionalmente los pacientes reciben una sobredosis relativa de éstas drogas.

En pacientes hospitalizados la excesiva sedación y amnesia después de cirugía o procedimientos diagnósticos son indeseables e interfieren con la cooperación del paciente en sus regímenes terapéuticos (1). Por otra parte, las benzodiazepinas cruzan fácilmente la barrera placentaria y el uso de grandes dosis en la madre (durante el tratamiento de convulsiones eclámpicas), pueden deprimir profundamente al neonato y dificultar seriamente su manejo, requiriendo cuidados intensivos neonatales y ventilación asistida, porque producen el síndrome del neonato sedado caracterizado por hipotonía, letargia, depresión respiratoria, hi

potermia y alimentación pobre. Esto es debido a que la droga y sus metabolitos activos pueden persistir en cantida - des plasmáticas significativas durante una semana (2,3).

El uso de un antagonista de las benzodiazepinas po - dría por lo tanto ser usado en muchas situaciones dónde la sedación, somnolencia y amnesia necesitan antagonizarse - (4).

En 1980 Phillis y colaboradores demostraron que el - diacepám aumentaba la liberación de adenosina y sus metabo litos, deprimiendo la liberación de acetilcolina de la cor teza cerebral de ratas (5). La adenosina en el cerebro es una potente sustancia depresora. El efecto del diacepám causa un bloqueo en el reingreso de adenosina a las neuro - nas y deprime la liberación de acetilcolina, potencializando el efecto depresor de adenosina sobre el sistema nervio so central, igual al producido por el ácido gamma aminobu - térico (GABA), que a su vez causa inhibición neural a to-- dos los niveles del neuroeje, y éstos dos sistemas interac tuando juntos potencializan la depresión sobre el sistema nervioso central (6).

Hay íntima asociación entre los sitios de acción del GABA y de las benzodiazepinas, aunque la hipótesis de la - potenciación del GABA todavía no ofrece una explicación - completa para las acciones terapéuticas de las benzodiazep-

pinas para liberar conductas reprimidas, como para producir sedación es atribuida en parte a la potenciación de las vías GABAérgicas, que sirven para regular las descargas de neuronas que contienen diversas monoaminas (7).

En 1981 Stirt y colaboradores (8) reportaron un caso donde la aminofilina en dosis bajas revirtió la sedación profunda por el diacepám e impidió que el paciente presentara somnolencia recurrente. En 1984 Arvidsson y colaboradores (9) reportaron la reversión de la sedación producida por diacepám en 32 pacientes, con dosis bajas de aminofilina, quienes se recuperaron rápidamente sin recidivas, durante un período de observación de dos horas. El mecanismo de acción se debe al antagonismo de adenosina, porque las metilxantinas naturales se comportan como antagonistas competitivos de ésta. La aminofilina es un derivado de las xantinas cuya solubilidad es baja y aumenta con la formación de complejos, la unión de la teofilina y la etilendiamina resulta en aminofilina. Así, la teofilina elimina el efecto del diacepám sobre la liberación de acetilcolina porque es un antagonista de la adenosina (4).

En 1984 Bernhardt (10) y colaboradores encontraron una ausencia significativa en la correlación entre el efecto de la aminofilina sobre el despertar y las concentraciones plasmáticas de aminofilina. Ya que las concentraciones

nes plasmáticas a menudo no reflejan la concentración de aminofilina en el tejido cerebral. Es imposible juzgar -- hasta dónde el aumento del despertar producido por la aminofilina fué debido al antagonismo del diacepám por la aminofilina que es relacionada con el antagonismo de la adenosina a múltiples niveles del eje neural, o a la estimulación de los centros medulares de la respiración (efecto -- analéptico general). Las dosis bajas de aminofilina 1 a 2 mg/Kg causan una reversión rápida de la sedación producida por diacepam sin recaídas, o algún efecto colateral indeseable, además que no influyen en su farmacocinética debido a que su interacción es a nivel de receptores (1,2,3,5)

La aminofilina es un antagonista de la adenosina general (11). Pero no es un inhibidor específico de los receptores de las benzodiazepinas (12), y por lo que en ningún caso se ha reportado que la aminofilina haya precipitado -- síntomas indeseables, en pacientes tratados crónicamente -- con benzodiazepinas (13). En 1985 Wangler y colaboradores (14), reportaron la reversión de la sedación causada por -- el lorazepam, una benzodiazepina de relativa larga acción con dosis bajas de aminofilina, sin que los pacientes nuevamente presentaran sedación.

En 1987 Gürel y colaboradores y Gallen en 1989, reportaron que la aminofilina en dosis bajas antagonizaba los --

efectos sedantes y psicomotores del flunitrazepam, que es una potente benzodiazepina de larga acción, pero -- era inefectiva para revertir la amnesia anterógrada producida por ésta droga (9, 15).

En 1989, se reportaron casos donde la aminofilina en dosis bajas revirtió los efectos sedantes del midazolam, - una benzodiazepina nueva, de corta acción, en poco tiempo y sin que los pacientes nuevamente presentaran sedación -- (16,17).

¿ Existen diferencia en el tiempo necesario para la reversión de la sedación clínica producida por las benzodiazepinas midazolam, flunitrazepam y diazepam con dosis bajas de aminofilina ?

H I P O T E S I S :

¿ Existe alguna diferencia en la eficacia de la reversión de los efectos sedantes causados por las benzodiazepinas - tipo midazolam, flunitrazepam y diazepam a nivel del sistema nervioso central por la administración de aminofilina - en dosis bajas ?

O B J E T I V O S

OBJETIVOS GENERALES:

Se quiere comparar los efectos clínicos en la reversión de la sedación producida por la aminofilina sobre las benzodiazepinas; midazolam, flunitrazepam y diazepam.

OBJETIVOS ESPECIFICOS:

- Valorar el efecto clínico de la reversión de la sedación por dosis bajas de aminofilina sobre el midazolam.
- Valorar el efecto clínico de la reversión de la sedación por dosis bajas de aminofilina sobre el flunitrazepam.
- Valorar el efecto clínico de la reversión de la sedación por dosis bajas de aminofilina sobre el diazepam.
- Comparar los resultados y valorar si existe alguna rapidez en el tiempo de reversión de la sedación - por dosis bajas de aminofilina sobre alguna de las benzodiazepinas usadas.

Existen pacientes que durante el transanestésico presentan datos de intoxicación por benzodicepinas, aún con dosis normales, en especial los pacientes geriátricos y pediátricos, en quienes es necesario contar con una sustancia que revierta éstos efectos, con seguridad y menor costo.

- Los pacientes de cirugía de corta estancia y los pacientes de estudios diagnósticos, en los que se administran éstos medicamentos, debido al escaso tiempo de estancia hospitalaria y vigilancia postoperatoria, es necesario que se retiren a su domicilio totalmente despiertos, orientados y sin peligro de recurrencia en la sedación.

- Pacientes que en el postoperatorio inmediato permanecen sedados por largo tiempo e impiden: su movilización a su habitación, su cooperación para evaluaciones postoperatorias, el cumplimiento con los regímenes terpeúticos, es necesario la reversión de la sedación de manera confiable y segura.

SUJETOS, MATERIAL Y METODOS

Sesenta pacientes voluntarias de sexo femenino, con edad de 20 a 40 años, programadas para cirugía electiva, de colpoperineoplastia, salpingoclasia bilateral y laparoscopia ginecológica, dieron su consentimiento para participar en el estudio al azar, ciego simple, prospectivo. Ninguna de las pacientes presentaba patologías intercurrentes con la quirúrgica, no recibían medicamentos sedantes, psicotropos, derivados de las metilxantinas, o de algún otro tipo, no tenían antecedentes de hipersensibilidad a los medicamentos, de alcoholismo o tabaquismo. La duración quirúrgica fué menor o igual a una hora. A todas las pacientes se les aplicó la técnica de bloqueo peridural y sedación profunda con benzodiazepinas.

A cada paciente se le canalizó con punzocat venoso, en el brazo, se infundió solución Hartman a frecuencia constante, con control de signos vitales preanestésicos, en la posición de decúbito lateral se localizó el espacio intervertebral lumbar 2-3, previa asepsia y antisepsia de región dorsolumbar, se insertó en el espacio peridural con dirección cefálica, retirándose la aguja Tuohy, fijando el catéter a piel con tela adhesiva. Se colocó a la paciente en decúbito dorsal, administrándose por el catéter xilocaina 2% con epinefrina 1:200 000 en dosis de 5 mg/Kg.

Los signos vitales: ritmo y frecuencia cardiaca, frecuencia respiratoria y presión arterial, se evaluaron cada 5 minutos hasta el establecimiento de la anestesia, permitiendo una latencia de 15 minutos. Una vez establecidos los signos vitales y establecida la anestesia, al azar se eligieron 20 pacientes para administrarles la benzodiazepina elegida en dosis de: diazepam 100 a 300 mcg/Kg, flunitrazepam 20 a 50 mcg/Kg, midazolam 50 a 100 mcg/Kg, vía intravenosa, diluida con 10 cc de solución fisiológica, administrada lentamente, evaluando al paciente hasta obtener sedación profunda valorada con la escala de Glasgow Modificada en 4 a 6 y la Escala de Grados Clínicos de Sedación en 4 a 6 (Tabla I).

TABLA I. ESCALAS DE SEDACION

A) ESCALA DE GLASGOW MODIFICADA

OJOS DEL PACIENTE:

- 5 ABIERTOS
- 4 LOS ABRE CUANDO LE HABLAN
- 3 LOS ABRE CUANDO LE GRITAN
- 2 LOS ABRE CUANDO LO TOCAN O SACUDEN EL BRAZO
- 1 LOS ABRE CON ESTIMULOS DOLOROSOS

RESPUESTA DEL PACIENTE: NOMBRE, EDAD, LUGAR, FECHA

- 5 CORRECTAMENTE
- 4 INCORRECTAMENTE
- 3 INCOHERENTE
- 2 INCOHERENTE DESPUES DE SACUDIRLE EL BRAZO
- 1 NO DESPUES DE ESTIMULOS DOLOROSOS

REACCION DEL PACIENTE (MOVIMIENTOS)

- 5 CORRECTAMENTE CUANDO SE SOLICITA
- 4 CORRECTAMENTE DESPUES DE REPETIRLE
- 3 CORRECTAMENTE DESPUES DE SACUDIRLE POR LOS BRAZOS
- 2 AL TOCARLO VIGOROSAMENTE
- 1 SOLO CON ESTIMULOS DOLOROSOS

B) ESCALA DE GRADOS CLINICOS DE SEDACION

- 1 COMPLETAMENTE DESPIERTO
- 2 ADORMILADO, RESPUESTA VERBAL ADECUADA
- 3 ADORMILADO, RESPUESTA VERBAL INADECUADA
- 4 REQUIERE ESTIMULACION, NO HAY COMUNICACION VERBAL
- 5 DORMIDO, RESPUESTA MOTORA CON ESTIMULOS LIGEROS
- 6 REACTIVO SOLAMENTE AL DOLOR

Se conservó en éstos grados de sedación a los pacientes durante el transoperatorio, suministrando dosis complementarias de la benzodiacepina a razón de: diacepam 100mcg por Kg., flunitrazepam 10 mcg/Kg y midazolam 20 mcg/Kg.

Los signos vitales continuaron monitorizados cada 10 minutos. Al término del acto quirúrgico, el paciente fué trasladado a la sala de recuperación de operaciones donde se evaluaron con las escalas mencionadas, excluyéndose las pacientes que ostentaron valor de 7 o más por la Escala de Glasgow Modificada y valor de 3 o menos por la Escala de Grados Clínicos de Sedación, considerando éste el tiempo - cero. Posteriormente al azar se administró aminofilina 2 - mg/Kg a 10 pacientes de cada grupo de benzodiacepina, diluida en 30 cc de solución fisiológica , suministrada en 5 minutos. A los 10 pacientes restantes se administró la misma cantidad de solución fisiológica pero sin aminofilina, suministrada en el mismo tiempo. Se monitorizaron los signos vitales cada 10 minutos durante el período de observación de dos horas. Al finalizar la administración de la - solución fisiológica con y sin aminofilina (primeros 5 minutos) se evaluaron a las pacientes, realizando lo mismo a los 15, 30, 45, 60 y 120 minutos con las escalas antes mencionada, anotando los valores en la hoja de recolección de datos, por la enfermera encargada del servicio de recupera

ción de operaciones, para el análisis de resultados.

R E S U L T A D O S

Las sesenta pacientes elegidas para el estudio pertenecían al sexo femenino. La edad promedio fué de 30.7 ± 6.49 . El peso promedio fué de 55.6 ± 6.16 (TABLA II).

TABLA II. DATOS DEMOGRAFICOS

GRUPO		PACIENTES	EDAD(AÑOS)	PESO (Kg)
MIDAZOLAM	A	10	32.6 ± 4.15	58.5 ± 6.13
MIDAZOLAM	B	10	28.6 ± 6.68	57.8 ± 6.44
FLUNITRAZEPAM	A	10	28.8 ± 5.97	53.4 ± 6.06
FLUNITRAZEPAM	B	10	30.5 ± 6.21	52.6 ± 3.82
DIAZEPAM	A	10	32.5 ± 7.07	56.8 ± 4.93
DIAZEPAM	B	10	31.3 ± 7.05	54.4 ± 6.52

La duración del procedimiento quirúrgico fué en promedio 47.0 ± 11.2 minutos y la duración del tiempo de anestesia hasta su recuperación fué en promedio 101.2 ± 8.6 min. (TABLA III)

TABLA III. DURACION DE CIRUGIA - ANESTESIA

GRUPO		DURACION QUIRURGICA (minutos)	DURACION ANESTESIA (minutos)
MIDAZOLAM	A	53.5 ± 5.5	98 ± 8.4
MIDAZOLAM	B	51.5 ± 8.0	102 ± 7.4
FLUNITRAZEPAM	A	40.5 ± 12.1	104 ± 8.0
FLUNITRAZEPAM	B	38.8 ± 14.1	105 ± 10.2
DIAZEPAM	A	47.0 ± 8.7	100 ± 6.8
DIAZEPAM	B	50.8 ± 7.0	98 ± 7.4

El tiempo entre la última dosis administrada de benzodiazepina al inicio de la reversión de la sedación con dosis de 2 mg/Kg de aminofilina fué en promedio de 20.7 ± 8.9. (TABLA IV)

TABLA IV. TIEMPO ENTRE LA ULTIMA DOSIS DE BENZODIAZEPINA AL INICIO DE LA REVERSION CON AMINOFILINA.

GRUPO	T I E M P O (min)
MIDAZOLAM A *	21.6 ± 6.95
MIDAZOLAM B **	18.8 ± 7.22
FLUNITRAZEPAM A	23.3 ± 11.79
FLUNITRAZEPAM B	19.3 ± 8.90
DIAZEPAM A	17.9 ± 8.67
DIAZEPAM B	20.1 ± 7.13

A* Pacientes con administración de aminofilina

B** Pacientes sin administración de aminofilina

En ningún grupo se presentó alteraciones significativas en la presión arterial media o frecuencia cardiaca con la administración de las benzodiacepinas, respecto al valor inicial. Posterior a la administración de aminofilina no se registraron cambios significativos en la presión arterial media o frecuencia cardiaca respecto al valor inicial en ninguno de los grupos (TABLA V)

TABLA V. PRESION ARTERIAL MEDIA Y FRECUENCIA CARDIACA

GRUPO		MIDAZOLAM		FLUNITRAZEPAM		DIACEPAM	
		PAM*	FCB	PAM	FC	PAM	FC
VALOR BASAL	A	91.6	86.3	91.9	83.8	92.3	84.7
	B	91.0	86.1	93.0	84.3	89.5	84.8
DESPUES DE LA							
BENZODIACEPINA	A	90.3	86.2	90.3	82.3	92.6	83.1
	B	91.5	85.3	92.7	83.1	87.2	82.4
DESPUES DE LA							
AMINOFILINA	A	91.3	86.0	91.2	83.1	92.8	84.1
DESPUES DE SOL.							
FISIOLOGICA	B	91.1	84.8	91.3	83.3	88.0	83.2

En el grupo de pacientes en quienes se administró la benzodiacepina midazolam se requirieron un promedio de -- 4.35 mg para inducción de la sedación en ambos grupos. Para el mantenimiento se usaron en el grupo con administrac-- ción de aminofilina 1.17 mg , en el grupo sin aminofilina 1.15, lo que no difirió significativamente (TABLA VI).

TABLA VI. DOSIS DE MIDAZOLAM

GRUPO	INDUCCION(mg)	MANTENIMIENTO (mg)
MIDAZOLAM A	4.35 \pm 1.07	1.17 \pm 0.11
MIDAZOLAM B	4.35 \pm 0.91	1.15 \pm 0.13

En el grupo de pacientes en quienes se administró la benzodiazepina flunitrazepam se requirieron un promedio de 2.21 mg para inducción de la sedación en el grupo con aminofilina, en el grupo sin aminofilina se requirieron 2.32 mg. Para el mantenimiento se requirieron 0.53 mg y 0.52 mg respectivamente, lo que no difirió significativamente.

(TABLA VII)

TABLA VII. DOSIS DE FLUNITRAZEPAM

Grupo		INDUCCION (mg)	MANTENIMIENTO(mg)
FLUNITRAZEPAM	A	2.21 \pm 0.44	0.53 \pm 0.06
FLUNITRAZEPAM	B	2.32 \pm 0.42	0.62 \pm 0.03

En el grupo de pacientes en quienes se administró la benzodiazepina diacepam se requirieron un promedio de - - 14.69 mg para inducción de la sedación en el grupo con aminofilina, en el grupo sin aminofilina se requirieron 14.63 mg. Para el mantenimiento en el grupo con aminofilina se requirieron 5.68 mg , en el grupo sin aminofilina 5.44 mg, lo que no difirió significativamente. (TABLA VIII)

TABLA VIII. DOSIS DE DIACEPAM

=====			
GRUPO		INDUCCION (mg)	MANTENIMIENTO (mg)
=====			
DIACEPAM	A	14.69 \pm 2.71	5.68 \pm 0.49
DIACEPAM	B	14.63 \pm 2.20	5.44 \pm 0.65
=====			

M I D A Z O L A M

En los pacientes del grupo A que se les administró solución con aminofilina fueron menos sedados a los; 5 min. (p 0.001), 15 min. (p 0.001), 30 min. (p 0.001), 45 min. (p 0.001), y 60 min. (p 0.001), que los pacientes a los que se les administró únicamente solución fisiológica

A los pacientes de ambos grupos a los 120 minutos se encontraban despiertos, por lo que no difirió significativamente (p =1). (TABLAS IX y X)

TABLA IX. COMPARACION ENTRE LOS VALORES PROMEDIO DE SEDACION ENTRE EL GRUPO CONTROL Y EL GRUPO AMINOFILINA.
M I D A Z O L A M

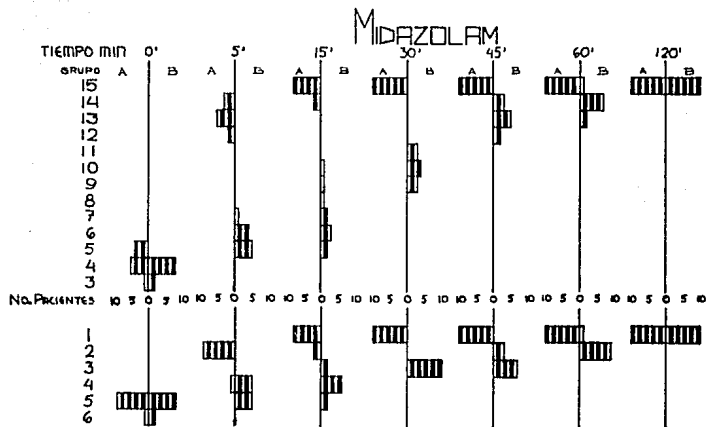
ESCALA DE GLASGOW MODIFICADA			
TIEMPO	GRADOS DE SEDACION		NIVEL DE SIGNIFICANCIA
	GRUPO A**	GRUPO B**	
0'	4.3	3.8	NDS*
5'	13.1	5.6	p 0.001
15'	14.8	6.9	p 0.001
30'	15.0	10.0	p 0.001
45'	15.0	13.1	p 0.001
60'	15.0	13.9	p 0.001
120'	15.0	15.0	NDS

ESCALA DE GRADOS CLINICOS DE SEDACION			
TIEMPO	GRADOS DE SEDACION		NIVEL DE SIGNIFICANCIA
	GRUPO A	GRUPO B	
0'	5.1	5.2	NDS
5'	2.2	4.5	p 0.001
15'	1.2	4.0	p 0.001
30'	1.0	3.0	p 0.001
45'	1.0	2.7	p 0.001
60'	1.0	1.9	p 0.001
120'	1.0	1.0	NDS

*NDS NO HAY diferencia significativa.

** Puntos

ESCALA DE GLASGOW MODIFICADA



ESCALA DE GRADOS CLINICOS DE SEDACION

E L U N I T R A Z E P A M

En los pacientes del grupo A que se les administró so
lución con aminofilina fueron menos sedados a los:

5 min (p 0.001), 15 min (p 0.001), 30 min (p 0.001),
45 min (p 0.001) y 60 min (p 0.001), que los pacientes a -
los que se les administró únicamente solución fisiológica.

A los 120 minutos después de administrada la aminofi-
lina o la solución fisiológica el grado de sedación no di-
firió entre ambos grupos (p=1). Los cuales fueron iguales
en ambas escalas. (TABLAS XI y XII)

TABLA XI. COMPARACION ENTRE LOS VALORES PROMEDIO DE SEDA--
CION ENTRE EL GRUPO CONTROL Y EL GRUPO AMINOFILINA.

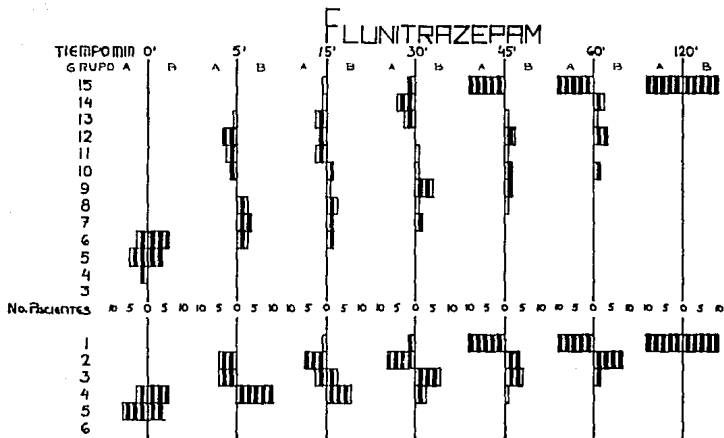
ESCALA DE GLASGOW MODIFICADA			
TIEMPO	GRADOS DE SEDACION		NIVEL DE SIGNIFICANCIA
	GRUPO A **	GRUPO B **	
0'	5.1	5.6	NDS*
5'	11.4	7.0	p 0.001
15'	12.5	7.9	p 0.001
30'	13.9	8.8	p 0.001
45'	15.0	10.6	p 0.001
60'	15.0	12.3	p 0.001
120'	15.0	15.0	NDS

ESCALA DE GRADOS CLINICOS DE SEDACION			
TIEMPO	GRADOS DE SEDACION		NIVEL DE SIGNIFICANCIA
	GRUPO A	GRUPO B	
0'	4.7	4.4	NDS
5'	2.5	4.0	p 0.001
15'	2.2	3.7	p 0.001
30'	1.8	3.3	p 0.001
45'	1.0	2.7	p 0.001
60'	1.0	2.2	p 0.001
120'	1.0	1.0	p 0.001

* NDS no hay diferencia significativa

** Puntos

ESCALA DE GLASGOW MODIFICADA



ESCALA DE GRADOS CLINICOS DE SEDACION

D I A C E P A M

En los pacientes del grupo A que se les administró -
solución con aminofilina fueron menos sedados a los;
5 min (p 0.001), 15 min (p 0.001), 30 min (p 0.001),
45 min (p 0.001), 60min (p 0.001) y 120 min (p 0.04),
que los pacientes a los que se les administró únicamente
solución fisiológica. En este grupo los pacientes a los
120 minutos continuaban sedados (p 0.04). (TABLAS XIII y
XIV).

D I A C E P A M

TABLA XIII. COMPARACION ENTRE LOS VALORES PROMEDIO DE SEDACION ENTRE EL GRUPO CONTROL Y EL GRUPO AMINOFILINA.

=====

ESCALA DE GLASGOW MODIFICADA

=====

TIEMPO	GRADOS DE SEDACION GRUPO A**	GRUPO B**	NIVEL DE SIGNIFICANCIA
0'	5.1	5.5	NDS*
5'	12.6	7.5	p 0.001
15'	14.3	9.1	p 0.001
30'	14.6	11.1	p 0.001
45'	15.0	12.4	p 0.001
60'	15.0	13.3	p 0.001
120'	15.0	14.5	p 0.04

=====

=====

ESCALA DE GRADOS CLINICOS DE SEDACION

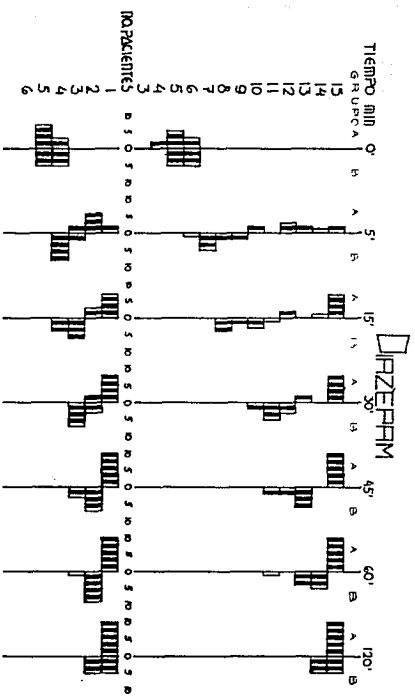
=====

TIEMPO	GRADOS DE SEDACION GRUPO A	GRUPO B	NIVEL DE SIGNIFICANCIA
0'	4.7	4.5	NDS
5'	2.0	3.8	p 0.001
15'	1.3	3.4	p 0.001
30'	1.2	2.7	p 0.001
45'	1.0	2.3	p 0.001
60'	1.0	2.1	p 0.001
120'	1.0	1.5	p 0.06

=====

NDS* no haya diferencia significativa.
** puntos

ESCALA DE GRADOS MODIFICADA



ESCALA DE GRADOS CLINICOS DE SEDACION

C O N C L U S I O N E S

Las benzodiazepinas son medicamentos ampliamente usados en Medicina, pero ocasionalmente pueden producir efectos indeseables en los pacientes aún con las dosis terapéuticas indicadas y esto hace necesario contar con algún medicamento que revierta sus efectos. La aminofilina administrada en dosis bajas, ha probado en múltiples estudios ser efectiva para éste fin. Por lo que se quiso establecer la seguridad de éste uso sobre las benzodiazepinas más utilizadas en Anestesiología. Además que por las condiciones actuales en el manejo del paciente quirúrgico en unidades de corta estancia, es necesario ofrecer al paciente la máxima seguridad para su retorno a su domicilio, con el beneficio que dichos medicamentos pueden ofrecerle durante su ingreso a la unidad. Por lo cual se intentó establecer el nivel de confiabilidad en cada uno de los medicamentos usados, y si alguno de ellos nos ofrece mayores ventajas en dicho manejo. La aminofilina es una substancia que se dispone fácilmente en las unidades donde se manejan pacientes quirúrgicos y el costo es bajo. Actualmente se cuentan con revertidores específicos de las benzodiazepinas (flumazenil) pero el costo de dicho medicamento es muy alto, por lo que en un momento dado podría ser difícil su obtención.

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

- 29 -

B I B L I O G R A F I A

1. Harvey SC. Hipnóticos y Sedantes. En: Goodman LS, Gilman A.,(ed). BASES FARMACOLOGICAS DE LA TERAPEUTICA MEDICA, México, D.F., Ed. Interamericana, 1986: 334-363.
2. Rathi, S.K., AMINOPHYLLINE AS DIAZEPAM ANTAGONIST IN A PRETERM INFANT, Indian Pediatr 1988, 25 (8) 803-804.
3. Kumar A., Mohan M., Anand N.K., AMINOPHYLLINE IN NEONATAL DIAZEPAM INTOXICATION, Indian Pediatr 1987; 24 (7) 602-604.
4. Phillis J., Siemens R., Wu F.H., EFFECTS OF DIAZEPAM ON ADENOSINE AND ACETYLCHOLINE RELEASE FROM RAT CEREBRAL CORTEX: FURTHER EVIDENCE FOR A PURINERGIC MECHANISM IN ACTION OF DIAZEPAM. Br. J. Pharmacol 1980; 70: 341-348.
5. Niemand D., Martinell S., Arvidsson S., Ekström-Jodal B., Svedmyr N., ADENOSINE IN THE INHIBITION OF DIAZEPAM SEDATION BY AMINOPHYLLINE, Acta Anaesthesiol Scand 1986: 30; 493-495.
6. Stirt J.A. AMINOPHYLLINE IS A DIAZEPAM ANTAGONIST, Anaesth Analg, 1981: 60; 767-768.
7. Twyman R E., Rogers C J., Macdonal R.L., DIFFERENTIAL REGULATION OF - AMINO BUTYRIC ACID RECEPTOR CHANNELS BY DIAZEPAM AND PHENOBARBITAL, Annals of Neurology, 1989, 25: 3, 213-220.
8. Arvidsson S., Niemand D., Martinell, S., Ekström-Jodal B., Sjukhuset O., Göteborg S. FORUM AMINOPHYLLINE REVERSAL OF DIAZEPAM SEDATION, Anaesthesia, 1984; 39: 806 809.
9. Meyer B.H., Weis O.P., Müller P.O., ANTAGONISM OF DIAZEPAM

- PAM BY AMINOPHYLLINE IN HEALTHY VOLUNTEERS, *Anesth Analg.*, 1984; 63: 900-902.
10. Gürel A., Elevli M., Hamulu A., AMINOPHYLLINE REVERSAL OF FLUNITRAZEPAM SEDATION, *Anesth Analg* 1987; 66: 333-336.
 11. Foster P.N., Molea E.J., Sheard C., Herbert M., Atkinson M., LOW DOSE AMINOPHYLLINE ACCELERATES RECOVERY -- FROM DIAZEPAM PREMEDICATION FOR DIGESTIVE ENDOSCOPY, *Gastrointestinal Endoscopy*, 1987; 33: 421-424.
 12. Hoegholm A., Steptoe P., Fogh B., Caldara A., Pedersen C., BENZODIAZEPINE ANTAGONISM BY AMINOPHYLLINE, *Acta Anaesthesiol Scand* 1989; 33: 164-166.
 13. Appel y Cole., AMINOPHYLLINE REVERSAL OF DIAZEPAM INTOXICATION., *The Lancet*, 1989; 22: 900-901.
 14. Jensen S., Knudsen L., Kirkegaard L., Kruse A., Knudsen E.E., FLUMAZENIL USED FOR ANTAGONIZING THE CENTRAL EFFECTS OF MIDAZOLAM AND DIAZEPAM IN OUTPATIENTS, *Acta Anaesthesiol Scand*, 1989, 33: 26-28.
 15. Gentil V., Gorenstein C., Bello C.N. REVERSAL OF FLUNITRAZEPAM AMNESTIC EFFECTS BY AMINOPHYLLINE, *Anesth Analg*, 1988, 67: 482-490.
 16. Wangler, Mark A., Kilpatrick D.S., AMINOPHYLLINE IS AN ANTAGONIST OF LORAZEPAM. *Anesth Analg*: 1985, 64: 834-6.
 17. Gallen J.S. AMINOPHYLLINE REVERSAL OF MIDAZOLAM SEDATION, *Anesth Analg* 1989, 69: 268.