

EFFECTO HEMODINAMICO DEL FLUMAZENIL EN EL PACIENTE POST-CIRUGIA CARDIACA CON CIRCULACION EXTRACORPOREA

*JAVIER MOLINA-MÉNDEZ

*MA. DEL CARMEN LESPRÓN-ROBLES

*CARLOS HURTADO-REYES

*JORGE ROMERO-BORJA

*J. ANTONIO ESPINOSA

**PASTOR LUNA-ORTIZ

RESUMEN

Se estudiaron 40 pacientes ASA III y IV y NYHA III y IV prospectivamente en el periodo post-operatorio en la unidad de cuidados intensivos. Los pacientes fueron divididos en dos grupos de 20 pacientes cada uno; el grupo I recibió diazepam .150 mg/kg y el grupo II recibió midazolam .150 mg/kg para sedación. Todos los pacientes se encontraban con monitorización de línea arterial ECG continua, presión venosa central y catéter de Swan-Ganz para toma de gasto cardíaco por el método de termodilución y calcular sus variables, con el paciente estable hemodinámicamente y completamente despierto en fase de destete de ventilación mandatoria intermitente; los pacientes del grupo I recibieron diazepam y el grupo II recibió midazolam; cinco minutos después se administró flumazenil a dosis de 0.007 mg/kg por catéter central en 20 segundos para revertir la sedación producida por las benzodiazepinas; las variables hemodinámicas se midieron basalmente, a los 30 segundos, al minuto y a los 3, 6, 9, 15, 20 y 30 minutos después de la inyección. No hubo diferencia significativa cuando se compararon los dos grupos. Este estudio confirma la eficacia del flumazenil como antagonista de benzodiazepinas y demuestra la ausencia de efectos cardiovasculares.

Palabras clave: Benzodiazepinas. Midazolam. Antagonistas de Benzodiazepinas: Flumazenil.

SUMMARY

Forty cardiovascular patients ASA class III and IV and NYHA class III and IV were prospectively studied in the postoperative period at the intensive care unit. Patients were randomly allocated to receive diazepam .150 mg/kg (N = 20) group I, or midazolam .150 mg/kg (N = 20) group II for sedation. All patients were with a radial arterial catheter and a triple lumen pulmonary catheter (Swan-Ganz), monitoring of continuous ECG and central venous pressure. Hemodynamic variables and determination of cardiac output using the thermodilution method were calculated. While cardiorespiratory variables were satisfactory and stable, with the patients awake and during the intermittent mandatory ventilation phase. Group I received diazepam and group II received midazolam for sedation. Five minutes after injection flumazenil (0.07 mg/kg) was injected IV by the central catheter over 20 seconds, hemodynamic variables were measured at baseline and 30 seconds, 1, 3, 6, 9, 15, 20 and 30 minutes after injection. There were not significant differences when the two groups were compared nor when comparison was made in either group. This study confirms the efficacy of flumazenil in antagonizing benzodiazepine induced sedation, and demonstrate the absence of cardiovascular effects.

Key words: Benzodiazepines: Midazolam. Benzodiazepines antagonists: Flumazenil.

EL flumazenil (RO15-1788) es una imidazobenzodiazepina que antagoniza en forma selectiva los efectos farmacológicos de las benzodiazepinas, interactuando con los receptores benzodiazepínicos en el siste-

ma nervioso central.^{1, 2} En la última década se han ensayado un sinnúmero de sustancias que actúan, al parecer, en la unión del diazepam y el complejo receptor GABA-benzodiazepina;³ siendo el flumazenil el que

*Médico Adscrito

**Médico Jefe.

Trabajo elaborado en el Departamento de Anestesiología. Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez", México, D.F.

Recibido: 2 de mayo de 1989. Aceptado: 13 de junio de 1989.

Sobretiro: Javier Molina-Méndez. Departamento de Anestesiología. INC "Ignacio Chávez", Juan Badiano No. 1, Tlalpan, 14080, D.F.

ofrece ventaja sobre las demás por su seguridad y eficacia, como lo demuestran los estudios de tolerancia a la dosis en voluntarios sanos.^{4, 5}

El flumazenil ha sido estudiado en diferentes entidades fisiológicas y los resultados demuestran que no afecta los patrones respiratorios y la producción de apnea; a pesar de que se han comunicado casos aislados de alteración de la respuesta al CO₂ después de la administración de flumazenil intravenoso para reversión de la sedación con midazolam.⁶

Ni la respiración, ni el aparato circulatorio se ven afectados por la administración de flumazenil, tanto por vía oral en dosis que varían de 5 a 200 mg a dosis de 2.5 a 100 mg, administrados parenteralmente en bolo a sujetos sanos, los cuales no presentaron cambios en las funciones vitales, temperatura, mediciones pulmonares y respuesta pupilar a la luz;⁴ aunque se ha comunicado aisladamente disminución de la presión arterial y frecuencia cardíaca.

El flumazenil se ha usado para reversión del coma producido por la sobredosificación de benzodiazepinas, con resultados satisfactorios, lo mismo que en anestesiología para revertir la sedación posoperatoria del paciente premedicado con benzodiazepinas.⁷ También se ha usado en terapia intensiva para el diagnóstico diferencial de coma con benzodiazepinas y enfermedad orgánica.^{8, 9}

A pesar de que el flumazenil se ha usado en anestesia para revertir los efectos anestésicos del halotano,¹⁰ sus resultados no son concluyentes hasta ahora como lo son para la sedación con benzodiazepinas y como éstas son empleadas como inductores anestésicos o sedación del paciente de alto riesgo, principalmente en el cardiopata, su efecto puede prolongarse al periodo posoperatorio.

Es de gran importancia conocer los efectos hemodinámicos que se presentan al administrar flumazenil, por lo que el propósito de este estudio es valorar la respuesta hemodinámica del paciente con enfermedad cardiovascular a la inyección intravenosa de flumazenil.

MATERIAL Y METODOS

Se estudiaron prospectivamente 40 pacientes en el post-operatorio inmediato de cirugía cardíaca abierta, los cuales aprobaron el estudio por escrito un día antes de la cirugía. A 18 pacientes se les practicó cirugía de las arterias coronarias, a 12 cambio valvular mitral, a 4 doble cambio valvular (mitral + aórtico) y a 6 cambio valvular aórtico; 24 masculinos y 16 femeninos, cuya edad promedio fue de 49.4 ± 6.1 años y peso de 57.2 ± 8.4 , los cuales se encontraban en terapia intensiva post-quirúrgica con monitorización invasiva (ECG continuo en D II, línea arterial, presión venosa central, catéter en arteria pulmonar) en estado de alerta, conecta-

do a ventilador de volumen en ventilación mandatoria intermitente, concientes, con estabilidad hemodinámica, sin ayuda de inotrópicos.

Los pacientes fueron divididos en dos grupos: el grupo 1) (9 pacientes de revascularización del miocardio, 6 de cambio valvular mitral, 2 de doble cambio valvular mitral + aórtico y 3 de cambio valvular aórtico) e igual distribución para el segundo grupo.

El primer grupo recibió diazepam a dosis de .150 mg/kg y el segundo grupo recibió midazolam a dosis de .150 mg/kg de peso, administrados por el catéter central a un tiempo de 20 seg. Se comprobó el efecto de sedación de ambos medicamentos y cuando fue necesario se controló la ventilación; se tomaron las variables hemodinámicas basales, frecuencia cardíaca (FC), presión arterial media (PAM), presión en cuña pulmonar (PCP), índice cardíaco (IC), resistencias vasculares sistémicas (RVS), resistencias vasculares pulmonares (RVP), producto presión frecuencia (PPF); procediéndose 5 minutos después a la aplicación de flumazenil a dosis de 7 mcg/kg de peso, dosis única, registrando las variables hemodinámicas a los 30 seg., al minuto, a los 3 minutos, 6 minutos, 9, 15, 20 y 30 minutos después de administrado el medicamento; así como el estado de conciencia (alerta, respuesta a órdenes verbales).

El análisis estadístico se llevó a cabo con el test de Wilcoxon para comprobar datos hemodinámicos en el mismo sujeto. El significado estadístico fue definido como $P < 0.05$ y los valores son referidos como $M + D.E.$

RESULTADOS

En los 40 pacientes la FC aumentó desde los 30 seg. hasta los 9 minutos aunque no significativamente, tendiendo a lo basal a los 15 minutos (figura 1). La PAM no presentó ningún cambio porcentual significativo (figura 2). La PCP se encontró en límites normales en todos los pacientes estudiados, a pesar de que su patología era diferente, manteniéndose ésta sin variación durante las mediciones (figura 3). El índice cardíaco permaneció estable (figura 4), al igual que las RVS aunque se modi-

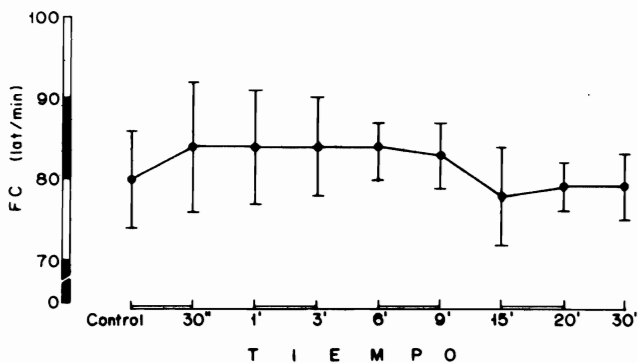


Figura 1.

ficaron en diferentes tiempos no hubo significado estadístico (figura 5). Las RVP se modificaron en todos los tiempos sin significado estadístico (figura 6), al igual que el PPF (figura 7). (Cuadro I).

Todos los pacientes estaban alertas y concientes a los 59 ± 12 segundos después de administrado el flumazenil, lográndose la extubación de los mismos a los 15 ± 4 minutos. Dos pacientes presentaron náusea a los 45 y 59 segundos después de administrado el medicamento cediendo ésta sin tratamiento médico a los 3.4 minutos. Un paciente refirió sensación de ansiedad a la aplicación del flumazenil.

DISCUSION

El flumazenil, un derivado imidazobenzodiazepínico es aceptado como antagonista de los receptores de benzodiazepinas a nivel central como lo demuestran los estudios con metylclorazepam, diazepam, flunitrazepam, midazolam y naloxona;¹¹⁻¹⁷ sin embargo, ha fallado en la antagonización de los efectos por barbitúricos, meprobamatos y GABA-miméticos.^{18, 19}

Aunque varios antagonistas de las benzodiazepinas se han utilizado como la fisostigmina^{20, 21} y aminofilina^{22, 23} sus acciones son inciertas e inespecíficas.

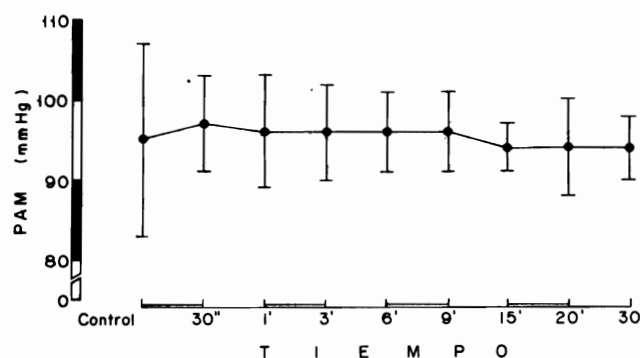


Figura 2.

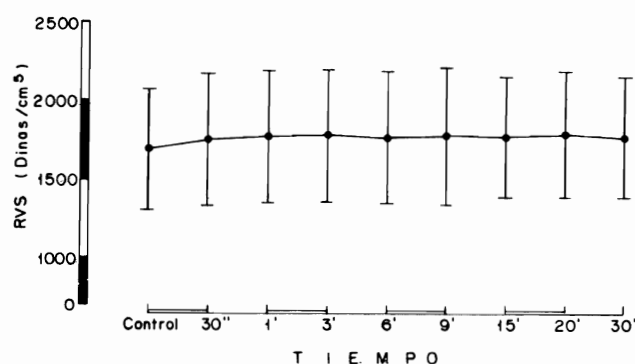


Figura 5.

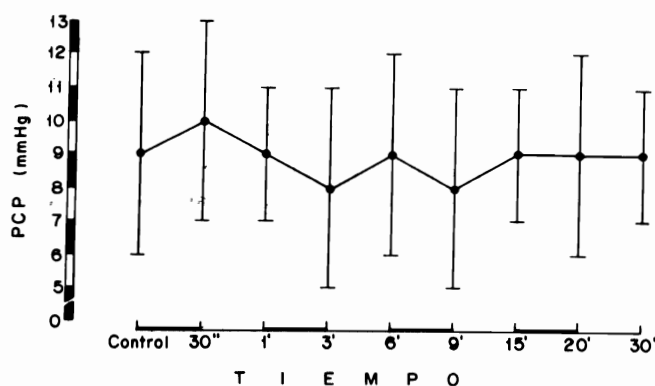


Figura 3.

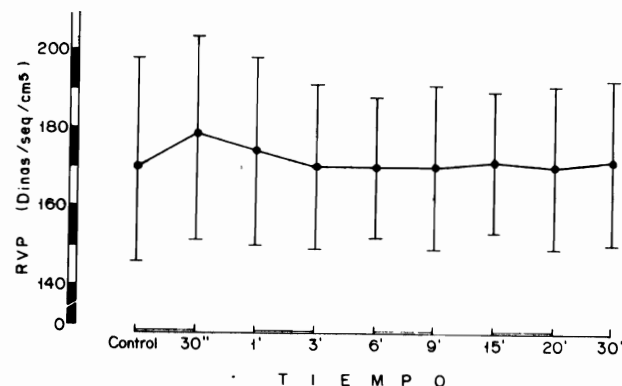


Figura 6.

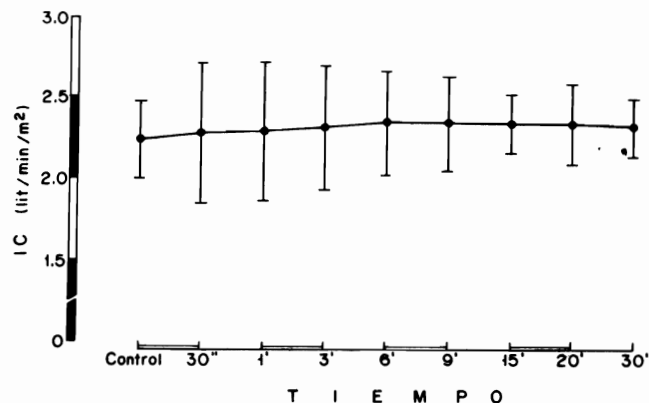


Figura 4.

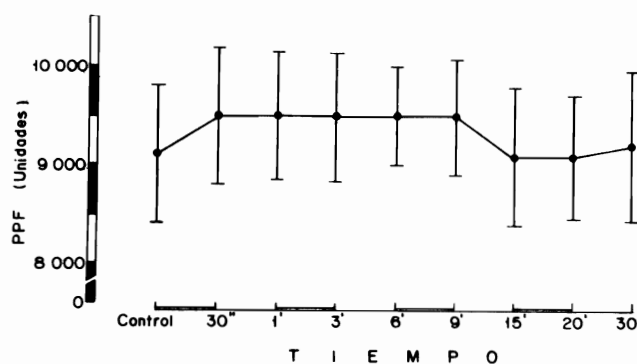


Figura 7.

CUADRO I
EFECTO HEMODINAMICO DEL FLUMAZENIL EN EL PACIENTE POST-CIRUGIA CARDIACA CON
CIRCULACION EXTRACORPOREA

	Control-	30"	1'	3'	6'	9'	15'	20'	30'
FC	80 ± 6	84 ± 8	84 ± 7	84 ± 6	84 ± 3	84 ± 4	78 ± 6	79 ± 3	79 ± 4
PAM	95 ± 12	97 ± 6	96 ± 7	96 ± 6	96 ± 6	96 ± 5	94 ± 5	94 ± 6	94 ± 4
PCP	9 ± 3	10 ± 3	9 ± 2	8 ± 3	9 ± 3	8 ± 3	9 ± 2	9 ± 3	9 ± 2
IC	2.24 ± .23	2.28 ± .43	2.29 ± .43	2.13 ± .38	2.34 ± .32	2.34 ± .29	2.33 ± .18	2.33 ± .28	2.32 ± .18
RVS	1706 ± 380	1765 ± 410	1786 ± 412	1791 ± 410	1784 ± 410	1791 ± 418	1780 ± 395	1784 ± 400	1780 ± 386
RVP	170 ± 24	178 ± 27	174 ± 24	170 ± 21	170 ± 18	170 ± 21	171 ± 18	170 ± 21	171 ± 21
PPF	9280 ± 760	9480 ± 670	9484 ± 655	9482 ± 657	9480 ± 530	9487 ± 613	9120 ± 618	9120 ± 612	9210 ± 762

La dosis de flumazenil efectiva para la reversión de las benzodiazepinas ha sido ampliamente estudiada; aunque éstas varían en relación a la cantidad de benzodiazepina administrada así como a su tipo; la dosis mínima necesaria para revertir el diazepam es de 0.003 mg/kg; y para revertir lorazepam es de 0.014 mg/kg. En general, la dosis de flumazenil de 0.007 y 0.014 mg/kg (aproximadamente 0.5 a 1.0 mg en una persona de 70 kilogramos) es suficiente para revertir los efectos producidos por el diazepam y el lorazepam, siendo por supuesto más efectiva y de mayor duración la dosis alta (0.014 mg/kg); en nuestro trabajo se usó la dosis de 0.007 mg/kg, resultando satisfactoria, sin embargo debe tenerse en cuenta que la dosis administrada para la sedación tanto con diazepam como con midazolam fue baja (.150 mg/kg).

La respuesta hemodinámica del flumazenil administrado a voluntarios sanos fue nula, aunque la administración del flumazenil después de aplicado el midazolam no revirtió los cambios hemodinámicos de éste; la administración del flumazenil antes de la aplicación del midazolam al parecer sí atenúa los cambios hemodinámicos; de donde se deduce que la evaluación de las modificaciones hemodinámicas relacionadas a la reversión del efecto benzodiazepínico en el paciente quirúrgico ha llevado a resultados conflictivos, siendo esto probablemente dependiente del material y método usado en el estudio.

A pesar de lo anterior todos los receptores concuerdan que la administración del flumazenil para la reversión de benzodiazepinas llevan consigo cambios poco significativos en los parámetros hemodinámicos,^{24, 25} tanto en voluntarios sanos como en pacientes cardíopa-

tas;²⁶ sin embargo, existen reportes de modificaciones moderadas pero significativas en la presión sanguínea cuando el flumazenil fue administrado a pacientes post-cirugía caruaca abierta;²⁶ a diferencia de nuestro trabajo donde las variables hemodinámicas permanecieron estables como se puede observar en las gráficas 1, 2, 3, 4, 5, 6 y 7; aunque debe tomarse en consideración que el material y método de nuestro trabajo difiere de lo comunicado por Louis.²⁷

La ansiedad presentada por uno de nuestros pacientes ha sido corroborada por algunos autores y negado por otros,^{24, 25, 28 y 29} donde la dosis juega un papel importante; dosis bajas (1.0mg) se asocian con efecto ansiolítico del midazolam y dosis altas (0.1 mg/kg) presentan incidencias elevadas de ansiedad post-reversión.

La náusea que se presentó en dos de nuestros pacientes es comunicada por otros autores;^{25, 28 y 29} aunque nuestros pacientes tenían cámara gástrica distendida comprobada por Rx antes de iniciar la reversión con flumazenil, probablemente esto influyó a la presentación de la náusea, la cual cedió sin tratamiento médico.

CONCLUSION

Los resultados obtenidos en nuestro trabajo y lo comunicado por otros autores hacen del flumazenil una droga segura para la reversión de la sedación con diazepam y midazolam del paciente post-cirugía cardíaca con circulación extracorpórea; aunque se deben considerar parámetros para su administración como son: dosis, vida media de eliminación, la cual es corta, y la posibilidad de interacción de benzodiazepinas —antidépresivos— flumazenil, dando como resultado convulsiones, así como su valoración para la administración en el paciente epiléptico.

REFERENCIAS

1. HUNKELER W, MOHLER H, PIERI L, POLC P, BONETTI E P, CUMIN P, SCHAFFNER R, HAFELY W. *Selective antagonists of benzodiazepines*. Nature; 1981; Vol. , 514-516.
2. MOHLER H, BURKARD W P, KELLER H H, RICHARDS J G, HAFELY W. *Benzodiazepine antagonist RO 15-1788 binding characteristics*

- and interaction with drug induced changes in dopamine turnover and cerebellar CGMP Levels. J. Neurochem 1908; 51:714-722.
3. KUKARNI S K, MEHTA A K. *Benzodiazepine receptor antagonist and inverse antagonist*. Drug of today 1985; 21:145-153.
4. DARRAGH A, LAMBE R, KENNY M, BRIZK I. *Tolerance of healthy*

- volunteers to intravenous administration of the benzodiazepine antagonist RO 15-1788. *Eur J Clin Pharmacol* 1983; 24:569-570.
5. DARRAGH A, LAMBE R, BROCK I, DOWNIE W W. Reversal of benzodiazepine-induced sedation by intravenous RO 15-1788. *Lancet* 1981; 2:1042.
 6. MORA C T, TORJAM M, DI GIORGIO K. Sedative and ventilatory effect of midazolam and flumazenil. *Anesthesiol* 1987; 67 (Suppl): 534.
 7. DOENICKE A, SUTTAM H, KUGLER J, KAPP W, WOLF R. Pilot study of a benzodiazepine antagonist. *Br J Anaesth* 1982; 54:1131-1132.
 8. GELLER E, NIV D, RUDICK V, VIDNE B. The use of RO 15-1788 a benzodiazepine antagonist in the diagnosis and treatment of benzodiazepine overdose. *Anesthesiol* 1984; 61 (Suppl): 135.
 9. HOFER P, SCOLLO G. Benzodiazepine antagonist RO 15-1788 in self poisoning. *Arch Intern Med* 1985; 145:663-664.
 10. SCHWIEGER M I, SZLAM P, HUG C. Absence of agonistic or antagonistic effect of flumazenil (RO 15-1788) in dogs anesthetized with enflurane, isoflurane or fentanyl-enflurane. *Anesthesiol* 1989; 70: 477-480.
 11. DARRAGH A, LAMBE R, SCULLY M, BRICK I, O'BOYLEC, WILSON D W. Investigation in man of the benzodiazepine antagonist RO 15-1788. *Lancet* 1981; 2:8-10.
 12. GAILLARD J M, BLOISR. Effect of the benzodiazepine antagonist RO 15-1788 on flunitrazepam induced sleep changes. *Br J Clin Pharmacol* 1983; 15:529-539.
 13. LAUVEN P M, SCHWILDEN H, STOECKEL H, GREENBLATT D J. The effect of a benzodiazepine antagonist RO 15-1788 in the presence of stable concentrations of midazolam. *Anesthesiol* 1985; 63:61-64.
 14. FORSTER A, MOREL P, BACHMANN M, GEMPERLE M. Respiratory depressant effects of different doses of midazolam and lack of reversed with naloxone a double blind randomized study. *Anesth Analg* 1983; 62:920-924.
 15. JORDAN C, TECH B, LEHANE J R, JONES J G. Respiratory depression following diazepam: Reversal with high doses naloxone. *Anesthesiol* 1980; 53:293-298.
 16. NIEMAN D, MARTINELL S, ARVIDSSON S, EKSTROM, JODAL B, SVEND-MYR N. Adenosine in the inhibition of diazepam sedation by aminophylline. *Acta Anaesth Scand* 1986; 30:493-495.
 17. SLEIGHT J W. Failure of aminophylline to antagonize midazolam sedation. *Anaesth Analg* 1986; 65:539-547.
 18. PATEL J B, MARTIN C, MALICK J B. Differential antagonism of the anticonflict effects of typical an atypical anxiolytics. *Eur J Pharmacol* 1983; 296-298.
 19. CALDWELL C B, GROSS J B. Physostigmine reversal of midazolam induced sedation. *Anesthesiol* 1982; 57:125-127.
 20. NILSSON E, HIMBERG. Physostigmine for post-operative somnolence after diazepam-nitrous oxide anaesthesia. *Acta Anaesth Scand* 1982; 26:9-14.
 21. STIRT J A. Aminophylline is a diazepam antagonist. *Anesth Analg* 1981; 60:767-768.
 22. ARVIDSSON S, NIEMAN D, MARTINELL S, EKSTROM J B. Aminophylline reversal of diazepam sedation. *Anaesth* 1984; 39:806-809.
 23. HAEFELY W. Pharmacology of benzodiazepine antagonist. *Pharmacopsychiatry* 1984; 18:541-547.
 24. GELLER E, NIV D, MATZKINC, SILBINGER A, NIVO I, COHEN F, BRAF Z. The antagonism of midazolam sedation by RO 15-1788 in 50 post-operative patients. *Anesthesiol* 1985; 63 (Suppl) 69-70.
 25. SAGE D J, CLOSE A, BOAS R A. Reversal of midazolam sedation with anexate. *Br J Anaesth* 1987; 59:459-464.
 26. GELLER E, CHERNILAS J, HALPERN P, NIV D, MILLER H I. Hemodynamics following reversal of benzodiazepine sedation with RO 15-1788 in cardiac patients. *Anesthesiol* 1986; 65 (Suppl): 49-52.
 27. LOUIS M, FORSTER A, SUTER P M, GEMPERLE M. Clinical and hemodynamic effects of a specific benzodiazepine antagonist (RO 15-1788) after open heart surgery. *Anesthesiol* 1984; 61 (Suppl): 6.
 28. GELLER E, SILBINGER A, NIV D, NEVO Y, BELHASSEN B. The reversal of benzodiazepine sedation with RO 15-1788 in brief procedures. *Anesthesiol* 1986; 65: (Suppl): 357.
 29. RIVOC R, FORSTER A, BRUCKNER A, CHASTONAY P, GEMPERLE M. Clinical evaluation of a specific benzodiazepine antagonist (RO 15-1788). Studies in elderly patients of regional anaesthesia under benzodiazepine sedation. *Br J Anaesth* 1986; 58:1005-1011.