

FLUMAZENIL COMO ANTAGONISTA DE LAS BENZODIAZEPINAS EN EL POSTOPERATORIO INMEDIATO

*JAIME ORTEGA-GARCÍA
 **CARLOS PEÓN-LOMELÍN
 **HILARIO GENOVÉS-GÓMEZ
 *JUAN C. RAMÍREZ-RUVALCABA
 ***JOSÉ J. ELIZALDE-GONZÁLEZ
 ****JESÚS MARTÍNEZ-SÁNCHEZ

RESUMEN

Para estudiar los efectos, del flumazenil como antagonista de las benzodiazepinas en el postoperatorio inmediato, se estudió prospectivamente un grupo de 40 pacientes, veinte de ellos manejados con midazolam y el resto con flunitrazepam.

Para el análisis estadístico se empleó la T de student con una significancia menor a 0.001.

En cuanto a los resultados encontramos que hubo una clara ventaja para el grupo de pacientes que recibió flumazenil en el postoperatorio inmediato principalmente en lo que concierne al tiempo en que despertaron, orientación, comprensión y cooperación.

Por lo tanto concluimos que los pacientes sometidos a cirugía en A.S.A. I, que recibieron flumazenil, se encontraron en mejores condiciones de ser autosuficientes en la sala de recuperación.

Palabras clave: Antagonista de benzodiazepinas: Flumazenil.

SUMMARY

In order to better understand the effects of flumazenil as an antagonist of the benzodiazepines in the immediate postoperative period a prospective study was undertaken in a group of 40 patients, 20 of which received midazolam and the remainder flunitrazepam, during general anesthesia.

The t student method was used for statistical analysis with p less than 0.001.

The results clearly demonstrated a substantial advantage for the group which received flumazenil in the immediate postoperative period, especially in what concerns wake-up time, orientation, comprehension and cooperation.

We concluded that the patients who received flumazenil after general anesthesia with benzodiazepines, were found able to be self-sufficient in the recovery room.

Key words: Benzodiazepine antagonists: Flumazenil.

*Médico Residente Unidad de Terapia Intensiva "Dr. Mario Shapiro".

**Médico Anestesiólogo.

***Médico Sub-Jefe de la Unidad de Terapia Intensiva "Dr. Mario Shapiro".

****Médico Jefe Unidad de Terapia Intensiva "Dr. Mario Shapiro".

Trabajo elaborado en la Unidad de Terapia Intensiva y el Departamento de Anestesiología del Hospital A.B.C. México, D.F.

Recibido: 7 de julio de 1989. Aceptado: 18 de septiembre de 1989.

Sobretiros: Jaime Ortega García. Departamento de Terapia Intensiva. Hospital A.B.C. Sur 136 esquina Observatorio, Alvaro Obregón, D.F. 01120.

El flumazenil es un derivado de las imidazobenzodiazepinas descrito por primera vez en 1981 por Hunkeler.¹

Diversos estudios, realizados tanto en animales como en humanos voluntarios han demostrado que es un efectivo antagonista de los efectos centrales de las benzodiazepinas y que al mismo tiempo producen mínimos efectos colaterales.²⁻⁵

El objetivo del presente trabajo fue evaluar en el postoperatorio inmediato, la respuesta a la administración de flumazenil en pacientes sometidos a cirugía general que previamente habían recibido midazolam o flunitrazepam en la medicación preoperatoria y en la inducción.

MATERIAL Y METODOS

El presente trabajo es un ensayo prospectivo, abierto, comparativo, realizado en un grupo de 40 pacientes de ambos sexos, entre 18-60 años, que fueron sometidos a cirugía bajo anestesia general. Todos en A.S.A. I. 20 pacientes fueron manejados en la medicación e inducción con midazolam a razón de 0.10 a 0.15 mg/kg. Los otros 20 sujetos recibieron flunitrazepam a dosis de 15-30 mcgr/kg, ambas benzodiazepinas fueron asociadas a anticolinérgicos y fentanyl.

Diez pacientes que fueron tratados con midazolam y diez que recibieron flunitrazepam se les administró flumazenil de la siguiente manera: cuando existió miorelajación, después de su regresión total se administraron lentamente por vía intravenosa una dosis inicial de 0.2 mg de flumazenil en 20 segundos, en caso de no haber obtenido el grado de conciencia deseado dentro de los 60 segundos siguientes se aplicaron nuevas dosis de 0.1 mg a intervalos de 60 segundos hasta llegar a una dosis total de 1 mg.

Se tomó en cuenta para su evaluación el tipo de anestesia y cirugía, la benzodiazepina usada en la medicación e inducción. Inmediatamente después de finalizar la cirugía, se calificó el efecto del flumazenil que comprendió los siguientes puntos: orientación, comprensión y cooperación del enfermo antes de la administración y posteriormente a los 5', 30' y 2 horas posterior a su aplicación otorgándoles una calificación que fluctuó de 0, cuando se encontró pobre respuesta, hasta 2 ó 3, según el caso cuando la respuesta fue satisfactoria. Así mismo se evaluaron los efectos secundarios, calificándolos con 1 cuando fueron leves hasta 3 cuando fueron catalogados como severos. La acción y tolerancia al medicamento, la importancia de su uso, la opinión del médico y del paciente fue calificado con 1 cuando la respuesta fue muy ventajosa hasta 3 ó 4 cuando ésta fue muy pobre o no la hubo.

RESULTADOS

Tanto el grupo de pacientes que recibió flumazenil

como al que no se le administró, fueron de 20 pacientes cada uno. La distribución por sexo, edad y peso corporal no mostró diferencia significativa.

Las intervenciones fueron de tipo semejante, en su mayoría cirugía mayor, las benzodiazepinas utilizadas fueron el midazolam y el flunitrazepam en ambos grupos (Cuadro I).

CUADRO I
COMPARABILIDAD DEL ESTUDIO

	S/Flumazenil "t"	C/Flumazenil	"t"	"p"
Sexo:				
Masculino	5	12		N.S.
Femenino	15	8		N.S.
Edad	40.5 ± 10	43.9 ± 10.1	1,075	N.S.
Peso	57.3 ± 7.8	61.3 ± 6.6	1,075	N.S.
Medicación utilizada: premed. e inducción				
Midazolam	10	10		igual
Flunitrazepam	10	10		igual
Tipo de anestesia				
Intubación	20	20		igual
Tipo de operación				
Otorrino	1	8	(importancia	
Abdominal	6	5	de cirugía	
Extremidades	6	4	semejante)	
Urogenital	1	1		
De otro tipo	6	2		
Benzodiazepina utilizada				
premedicación e inducción				
Flunitrazepam	10	10		igual
Midazolam	10	10		igual

En la evolución pos-operatoria fue muy clara el contraste, en aspectos tan importantes como fue el considerar despierto al paciente a partir del momento de la administración del flumazenil, encontramos que a los 5 minutos se establece ya una diferencia, misma que a los 30 minutos resulta muy clara para el grupo que recibieron el fármaco, a las 2 horas ambos grupos se encontraban despiertos. (Fig. 1).

En cuanto a la orientación encontramos que hay una leve ventaja a los 5 minutos para el grupo de flumazenil que se hace más evidente a los 30 minutos en el que el grupo del antagonista se consideró orientado casi en su totalidad, a las 2 horas los dos grupos se encontraban completamente orientados (Fig. 2).

Al momento de evaluar el tiempo de comprensión encontramos que es muy similar en su resultado respecto a los previos, hay ventaja para el fármaco empleado a los 5 minutos, ésta se hace notoria a los 30' para finalmente igualarse a las 2 horas (Fig. 3).

Finalmente en lo que respecta a la autosuficiencia en recuperación podemos observar que el grupo que recibió revertidor presentó una autosuficiencia total que contrasta con el grupo que no recibió el antagonista, este último quedó en su mayoría clasificado en el grupo

denominado como "parcialmente suficiente" (Fig. 4).

Un solo paciente presentó náusea atribuible al medicamento, manifestándose en una forma muy leve. Otras ventajas detectadas fueron que ofrece una sedación más segura, no hubo intolerancia al fármaco, la opinión tanto del médico como del paciente fue bastante favorable para el uso del flumazenil.

Finalmente podemos decir que no se complicó el acto quirúrgico y que el despertar del grupo de pacientes en el que se empleó el medicamento requirió menos vigilancia.

DISCUSION

El presente trabajo demostró la efectividad de flumazenil para revertir los efectos de las benzodiazepinas usadas, en ambos grupos de pacientes, tales efectos comprendieron principalmente, el tiempo que transcurrió en despertar, orientarse, comprender y cooperar,

con casi nulos efectos colaterales, todo esto coincide con algunas series reportadas.^{6, 8}

La decisión de aplicar antagonistas de las benzodiazepinas que previamente habían recibido nuestros pacientes, para la medicación e inducción en procedimientos quirúrgicos de corta duración, resulta de gran utilidad para evitar sedación prolongada innecesaria, sin embargo debe ser lo más selectivo posible y producir menos efectos colaterales.⁹⁻¹²

El flumazenil es un producto resultado de una larga búsqueda por revertir los efectos centrales que se presentan con la administración de benzodiazepinas,¹³⁻¹⁶ a través de receptores específicos.^{13, 17} Hay autores como Ricou,^{19, 20} que han evaluado esta acción específica del antagonista, concluyendo acerca de su gran selectividad por dichos receptores. Otros artículos hacen énfasis en sus escasos efectos colaterales entre los cuales se encuentra el de Marja y cols.²¹⁻²³

Finalmente otras publicaciones subrayan los efectos

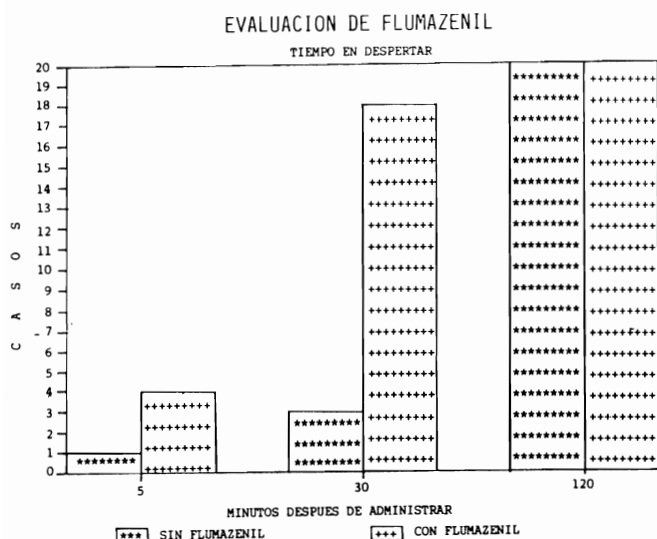


Figura 1

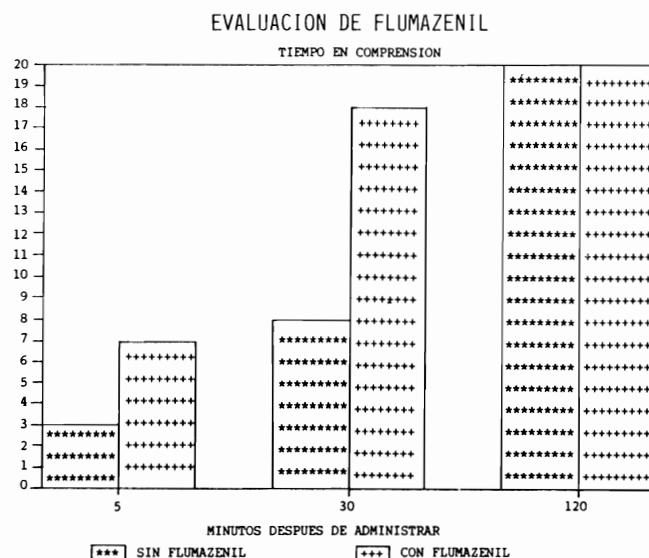


Figura 3.

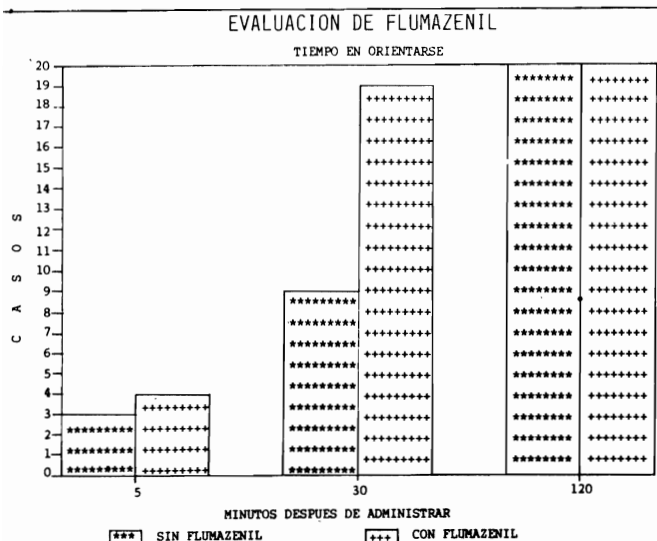


Figura 2.

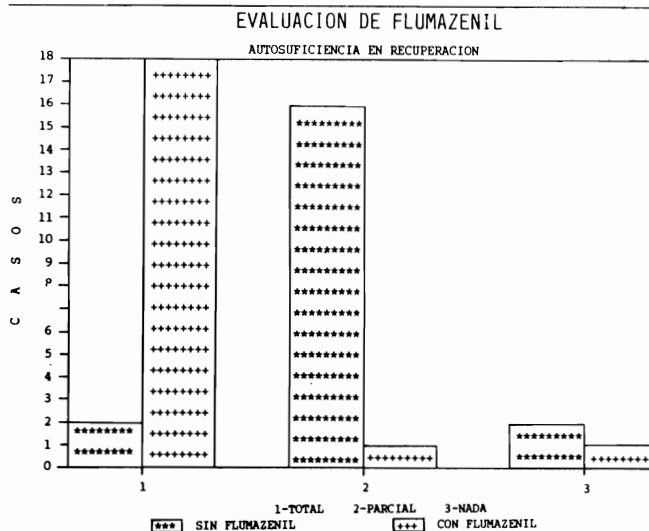


Figura 4.

del flumazenil a nivel conductual y neurológico.²⁴⁻²⁶

Básicamente podemos decir que se ha estudiado ampliamente los efectos del antagonista a nivel central y hemodinámico, así como sus efectos colaterales, sin embargo son escasas las publicaciones aún a nivel interna-

cional cuando se trata de pacientes sometidos a cirugía de breve duración.

Podemos concluir que el flumazenil es de gran utilidad cuando es usado en pacientes A.S.A. I, programados para cirugía de corta duración.

REFERENCIAS

1. HUNKELER W, MOHLER H, PIERI L, POLC P, BONETTI E P, CUMMIN P, SCHAFFNER R. *Selective antagonists of benzodiazepines*. Nature 1981; 290:514-516.
2. KUKARNI S K, METHA A K. *Benzodiazepine receptor antagonist and inverse antagonist*. Drug of today 1985; 21:145-153.
3. 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.
4. 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.
5. JENSEN S, KIRKGAARD L, ANDERSON N. *Randomized clinical investigation of RO 15-1788 a benzodiazepine antagonist in reversing the central effects of flunitrazepam*. Eur J Anaesth 1987; 4:113-118.
6. SAGE D, CLOSE A, BOAS A. *Reversal of midazolam sedation with anexate*. Br J Anaesth 1987; 59:459-464.
7. GATH I, WEIDERFIELD J, COLLINS G, HADDAD H. *Electrophysiological aspects of clin. Pharm* 1984; 18:541-547.
8. HENNIS P, VAN HAASSTERT F, MULDER A. *Efficacy of RO 15-1788 a benzodiazepine antagonist, after midazolam*. Ac Pharmacol Toxicol 1986; 59 (suppl): 5.
9. DARRAGH A, LAMBE R, SCULLY H, BRICK I. *Investigation in man of the efficacy of a benzodiazepine antagonist, RO 15-1788*. Lancet 1981; 11:8-10.
10. ALON E, BAITELLA L, HOSSI G. *Double-blind study of the reversal of midazolam supplemented general anaesthesia with RO 15-1788*. Br J Anaesth 1987; 59:455-458.
11. FORSTER A, ROVILLER M, MOREL D, GEMPERLE M. *Double blind study evaluating a specific benzodiazepine antagonist*. Anesthesiol 1983; 59 (suppl): 375.
12. FILE S, LISTER R, NUH D. *The anxiogenic action of benzodiazepine antagonist*. Neuropharmacol 1984; 21:1033-1037.
13. FORSTER A, JUGE O, MOREL D. *Effects of a specific benzodiazepines antagonist RO 15-1788 on cerebral blood flow*. Anesth Analg 1979; 66:309-313.
14. FORSTER A, JUGE O, MOREL D. *Effects of midazolam on cerebral blood flow in human volunteers*. Anesthesiol 1982; 56:453-455.
15. BERGEL D, LITTLE H, PETROS J. *The effect of diazepam on cerebral blood flow in the hypercapnic rat and the action of the benzodiazepine antagonist RO 15-1788*. J Physiol 1985; 18:52.
16. HOFFMAN W, ALBRETCH R, MILETICH D, HAGEN T, COOK J. *Cerebrovascular and cerebral metabolic effects of physostigmine, midazolam and a benzodiazepine antagonist*. Anesth Analg 1986; 65: 639-644.
17. LUKAS E, GRIFFITHS R. *Precipitated withdrawal by a benzodiazepine receptor antagonist RO 15-1788 after 7 days of diazepam*. Science 1982; 217:1161-1163.
18. DOENICKE A, SUTTMAN H, KUGLER J, KAPP W, WOLF R. *Pilot study of a benzodiazepine antagonist*. Br J Anaesth 1982; 54:1131-1132.
19. RICOUB, FORSTER A, BRUCKAER A. *Clinical Evaluation of a specific benzodiazepine antagonist*. Br J Anaesth 1986; 58:1105-1011.
20. ROVILLER M, FORSTER A, GEMPERLE M. *Evaluation de l'efficacité et de la tolerance d'un antagoniste des benzodiazepines*. Ann Fran d'Anesthesie et rean. 1987; 6:1-6.
21. MARJA H, SALOMEN M, MANNER T, KANTO J. *The efficacy and safety of a benzodiazepine antagonist RO 15-1788 in reversal of flunitrazepam sedation*. Anesthesiol 1987; 31 (Suppl):31.
22. DARRAGH A, LAMBE R, KENNY M, BRICK I. *Tolerance of healthy volunteers to intravenous administration of the benzodiazepines antagonist RO 15-1788*. Eur J Clin Pharma 1983; 24:569-570.
23. O'BOYLE C, LAMBE R, DARRAGH R. *RO 15-1788 antagonists the effects of diazepam in man without affecting its bioavailability*. Anaesth 1983; 55:349.
24. BONETTI E, PIERI L, CONIN R. *Benzodiazepine antagonist RO 15-1788 neurological and behavioral effects*. Psychopharm 1982; 78: 8-18.
25. MOHLER H, BURKARD W, KELLER H, RICHARDS J. *Benzodiazepine antagonist RO 15-1788 binding characteristics and interaction with drug induces changes in dopamine turnover and cerebellar GMP levels*. J Neurochem 1987; 37:714-722.
26. FREYE E, FOURNELL A. *The benzodiazepine antagonist RO 15-1788 reverses midazolam-induced EEG-changes postoperatively*. Anesth Analg 1987; 66:51-59.