

FLUMAZENIL. ANTAGONISTA DE BENZODIAZEPINAS EN ANESTESIA GENERAL

*IRMA ROMERO-CASTELAZO
 **JAIME ASSAD-GUTIÉRREZ
 ***J. CARLOS ZACAULA-LÓPEZ
 ***MA. EUGENIA MALJA-AGUIRRE

RESUMEN

El flumazenil, una imidobenzodiazepina, es el antagonista específico de las benzodiazepinas, ya que estudios demostraron la efectividad de su acción competitiva en los receptores del SNC.

El propósito de este trabajo fue demostrar la eficacia y seguridad del flumazenil en el postoperatorio, en pacientes que recibieron alguna benzodiazepina. Después de la aprobación del Comité de Investigación y Ética del Hospital Regional Lic. Adolfo López Mateos ISSSTE, y con la información y consentimiento de los pacientes, fueron distribuidos 40 de ellos al azar, programados para cirugía electiva y divididos en dos grupos de 20 pacientes cada uno.

La premedicación en ambos grupos se realizó 45 minutos antes, administrando flunitrazepam 10 mcgr/kg (grupo I) o midazolam 100 mcgr/kg (grupo II), la inducción fue con flunitrazepam 30 mcgr/kg (g. I) o midazolam 40 mcgr/kg (g. II) y 5 mcgr/kg intravenoso de fentanyl, y para la intubación 80 mcgr/kg intravenoso de pancuronio, siendo el mantenimiento anestésico con agentes inhalatorios halogenados.

Sólo a pacientes del grupo II se les administró flumazenil a razón de 200 mcgr como dosis inicial y en casos de requerirse dosis posteriores de 100 mcgr, sin llegar a exceder una dosis total de 1 mg.

La evaluación fue llevada a cabo en sala de recuperación valorando el estado hipnótico, orientación en tiempo y espacio, comprensión y cooperación a los 5 y 30 minutos respectivamente y una determinación posterior a las 24 horas. No hubo diferencia significativa en cuanto a sexo, edad y peso. La evaluación del efecto en pacientes del grupo II fue un despertar más rápido en relación a los del grupo I. La calidad del efecto fue mejor en los pacientes del grupo II. Al mismo tiempo la evaluación por parte del médico y la opinión del paciente fue notoria para el grupo II.

En el presente estudio la principal conclusión fue que la aplicación intravenosa de flumazenil en pacientes premedicados e inducidos con benzodiazepinas, reportaron resultados satisfactorios, así como un amplio margen de seguridad, sin presentarse alteraciones hemodinámicas ni cardiovasculares.

Palabras clave: Antagonista de benzodiazepinas: Flumazenil.

SUMMARY

Flumazenil an imidobenzodiazepine, is the specific antagonist of the benzodiazepines.

The studies demonstrated the efficiency of the competitive action on the SNC receptors.

The propose of this work was to the demonstrate efficacy and security of the flumazenil in postoperative to the patients that received some benzodiazepine.

After give one's approval, the Investigation and Ethics Committee of the Regional Hospital Lic. Adolfo López Mateos, ISSSTE and the patient's consent, forty of them were designed at radom and divided in two groups of twenty patients each one.

*Médico Jefe.

**Médico Anestesiólogo-Intensivista.

***Médico Anestesiólogo.

Trabajo realizado en el Departamento de Anestesiología. Hospital Regional "Lic. Adolfo López Mateos", ISSSTE.

Recibido: 30 de octubre de 1989. Aceptado para publicación: 2 de diciembre de 1989.

Sobretiros: Irma Romero-Castelazo. Depto. de Anestesiología. H.R. Adolfo López Mateos.

Premedication in both groups were realized 45 minutes before administrating flunitrazepam 10 mcgr/kg (Group I) or midazolam 100 mcgr/kg (Group II), induction was flunitrazepam 30 mcgr/kg (G. I) or midazolam 40 mcgr/K (G. II) and 5 mcgr/kg intravenous of fentanyl and pancuronio 80 mcgr/kg intravenous for the intubation. All the patients received halogenated inhalatory agents for the maintenance anesthetic.

Only to the patients of group II received flumazenil 200 mcgr with inicial dose and 100 mcgr posterior in necessary case, without exceeded total doses of 1 mg.

The assessment was performed on the recovery room, evaluating orientation, comprehension, cooperation and hipnotic condition at 5 and 30 minutes respectively, and a posterior evaluation 24 hours after.

There were no difference in sex, age and weight. The evaluation to the effect in group II was fast awake in comparison with group I.

The effect quality was best in group II patients. At same time the evaluation for the medical group and the point of view of the patients, was best for the group II.

In the present study the principal conclusion was that flumazenil administrated intravenously in premedicates and induced patients satisfactory results and a great security without hemodynamic and cardiovascular alterations.

Key words: Benzodiazepine antagonist: Flumazenil.

En la actualidad las benzodiazepinas son ampliamente usadas durante el período perioperatorio, debido a sus propiedades ansiolíticas, sedantes y amnésicas. Una de sus desventajas es la sedación y/o hipnosis prolongada en el postoperatorio, haciéndose ideal contar con un antagonista específico.¹

Recientemente, 1987, se ha introducido a la práctica clínica un antagonista altamente específico de las benzodiazepinas: Flumazenil (RO 15-1788), una imidazobenzodiazepina que se adhiere competitivamente a los receptores benzodiazepínicos en el sistema nervioso central bloqueando todos los efectos de las benzodiazepinas, incluyendo la sedación profunda y la depresión respiratoria, desprovisto de efectos cardiovasculares significativos.

Estudios previos²⁻⁵ han demostrado la eficacia y seguridad del flumazenil para revertir los efectos de las benzodiazepinas, sugiriendo un amplio campo de utilidad clínica.

El presente estudio fue diseñado para evaluar la calidad, la aceptación por el paciente y el médico, y la seguridad del flumazenil como antagonista de las benzodiazepinas en el período postoperatorio inmediato, después de anestesia general.

MATERIAL Y METODO

El protocolo fue aprobado por el Comité de Investigación y Ética del Hospital Regional "Lic. Adolfo López Mateos" del Instituto de Seguridad y Servicios Sociales para los Trabajadores del Estado, y se obtuvo la autorización por escrito de los pacientes participantes en el estudio.

Se incluyeron 40 pacientes de ambos sexos, con edades comprendidas entre los 18 y los 60 años, estado físico ASA I y II, programados para cirugía electiva con duración entre 60 y 120 minutos. Se excluyeron a quienes tenían historia de ingestión crónica de benzodiazepinas, antecedentes de hipersensibilidad a las mismas y embarazo.

La premedicación anestésica para todos los pacien-

tes se administró por vía intravenosa 45 minutos antes de la inducción y consistió en flunitrazepam (10 mcgr/kg peso) o midazolam (100 mcgr/kg peso) y sulfato de atropina (10 mcgr/kg de peso).

La inducción de la anestesia se realizó con flunitrazepam (30 mcgr/kg peso) o midazolam (40 mcgr/kg peso) y fentanyl (5 mcgr/kg peso). La intubación de la tráquea se facilitó con bromuro de pancuronio (80 mcgr/kg peso). El mantenimiento de la anestesia se llevó a cabo con agentes inhalatorios halogenados, halotano o enflurano y oxígeno.

Al finalizar el acto quirúrgico se antagonizó el bloqueo neuromuscular residual con neostigmina y atropina, así como el efecto residual del fentanyl con naloxona.

Al llegar los pacientes a la sala de recuperación post-anestésica se les asignó, al azar, a uno de dos grupos: Grupo I, testigo y Grupo II, flumazenil. A los pacientes del Grupo I no se les administró ningún medicamento. A los pacientes del Grupo II se les administró, por vía intravenosa 200 mcgr de flumazenil en un lapso de 20 segundos, si al cabo de un minuto no se apreciaba respuesta o si ésta era insuficiente se administraban dosis complementarias de 100 mcgr con intervalos de 1 minuto, sin llegar a exceder de 1 mg, hasta que el paciente hubo despertado.

La evaluación de los pacientes se realizó a los 5 y 30 minutos y a las 24 h. Se valoró el estado de hipnosis con la escala de: paciente no despertable (0), paciente duerme pero despertable (1), paciente somnoliento (2) y paciente despierto (3). La comprensión y cooperación: paciente no ejecuta la orden (0), el paciente ejecuta la orden tras un ejemplo (1), el paciente ejecuta la orden (2). La opinión del médico de acuerdo a la condición del paciente de ayudarse a sí mismo o en caso necesario llamar a la enfermera: totalmente (3), parcialmente (2), de ninguna manera (1). La opinión del paciente al despertar: muy agradable (3), agradable (2), aceptable (1), y desagradable (0); y a su condición: tranquilo y relajado (3), intranquilo (2), angustiado (1). Y finalmente, a las 24 h. si hubo amnesia anterógrada.

Los resultados se expresan como medias, porcentaje y desviación tipo. La comparación entre grupos fue evaluada por la prueba de Chi cuadrada (X^2). se consideró significativo cuando el valor de $P < 0.05$.

RESULTADOS

Al comparar los grupos en cuanto a su distribución por edad, sexo y peso no se encontraron diferencias estadísticamente significativas, $P < 0.05$.

La evaluación del efecto, estado de hipnosis, mostró que los pacientes del Grupo II tuvieron un despertar más rápido que los pacientes del Grupo I, $P < 0.05$. Cuadro II.

En cuanto a la calidad del efecto, comprensión y cooperación, se comprobó que ésta fue mejor en los pacientes del Grupo II, $P < 0.05$. Cuadro III.

La opinión del médico, respecto de la condición del paciente al despertar de ayudarse a sí mismo o en caso necesario llamar a la enfermera, fue significativamente mejor, $P < 0.05$, en los pacientes del Grupo II, Cuadro IV.

La opinión del paciente respecto al despertar fue: "muy agradable" en el 10% de los pacientes del grupo I, en el 70% de los pacientes del Grupo II: "agradable"

CUADRO I
DISTRIBUCION POR EDAD PESO Y SEXO.
DIFERENCIAS NO SIGNIFICATIVAS ($P > 0.05$)

	Grupo I			Grupo II	
Edad	40.5 ± 10	años	43.9 ± 10		
Peso	57.3 ± 8	kg.	61.3 ± 6		
Sexo	1/19	M/F	3/17		

CUADRO II
EVALUACION DEL EFECTO, ESTADO DE HIPNOSIS.
DIFERENCIAS ESTADISTICAMENTE SIGNIFICATIVAS
($P < 0.05$)

Efecto	Grupo I		Grupo II	
	5'	30'	5'	30'
Duerme	17	4	9	1
Despertable	2	14	10	13
Somnoliento	1	2	1	3
Despierto	0	0	0	3

CUADRO III
CALIDAD DEL EFECTO, COMPRENSION Y COOPERACION.
DIFERENCIAS ESTADISTICAMENTE SIGNIFICATIVAS
($P < 0.05$)

	Grupo I		Grupo II	
	5'	30'	5'	30'
comprensión y cooperación				
No ejecuta	0	0	0	0
Ejecuta c/ ejemplo	19	19	12	4
Ejecuta	1	1	8	16

en el 75% de los pacientes del Grupo I y en el 30% de los pacientes del Grupo II; "aceptable" en el 10% y "desagradable" en el 5% de los pacientes del Grupo I, $P < 0.05$. Cuadro V.

En ninguno de los dos grupos se apreciaron efectos secundarios.

DISCUSION

Estudios en animales han demostrado que el flumazenil revierte los efectos bioquímicos, electrofisiológicos y conductuales causados por las benzodiazepinas, actuando sobre los receptores centrales por inhibición competitiva.^{2, 6}

En humanos los estudios clínicos han demostrado que el flumazenil antagoniza los efectos producidos por las benzodiazepinas cuando se administra por vía oral o intravenosa.^{3, 7, 8}

En el presente trabajo el flumazenil se administró por vía intravenosa en pacientes premedicados e inducidos con benzodiazepinas, encontrando resultados ampliamente satisfactorios en la recuperación del paciente sin efectos secundarios y sobre todo sin alteraciones hemodinámicas, a diferencia de lo reportado por Jensen.¹

Los resultados obtenidos en este estudio muestran claramente que los pacientes que recibieron flumazenil tuvieron un despertar más rápido y agradable, lo que coincide con los resultados obtenidos por otros autores.^{1, 2, 7, 8}

Ha sido reportado por alguno autores^{8, 9} una vida media para el flumazenil de 1-2 h, habiendo necesidad de una nueva dosis después de transcurrido este tiempo.

CUADRO IV
OPINION DEL MEDICO RESPECTO A LA CONDICION DEL
PACIENTE DE AYUDARSE A SI MISMO O EN CASO
NECESARIO LLAMAR A LA ENFERMERA.
DIFERENCIAS ESTADISTICAMENTE SIGNIFICATIVAS
($P < 0.05$)

	Grupo I		Grupo II	
	n	(%)	n	(%)
Totalmente	1	(5)	6	(30)
Parcialmente	18	(90)	14	(70)
De ninguna manera	1	(5)	0	(0)

CUADRO V
OPINION DEL PACIENTE RESPECTO AL DESPERTAR.
DIFERENCIAS ESTADISTICAMENTE SIGNIFICATIVAS
($P < 0.05$)

	Grupo I		Grupo II	
	n	(%)	n	(%)
Muy agradable	2	(10)	14	(70)
Agradable	15	(75)	6	(30)
Aceptable	2	(10)	0	(0)
Desagradable	1	(5)	0	(0)

En ninguno de nuestros pacientes hubo necesidad de dosis adicionales.

La evaluación de los efectos del flumazenil por parte del médico y paciente coinciden en su amplia aceptación y seguridad.

Los resultados obtenidos sugieren que el uso de un antagonista de las benzodiazepinas como el flumazenil puede realmente reducir la estancia y la morbilidad

asociada a la recuperación postanestésica con un alto grado de confort para el paciente.

En conclusión el flumazenil es un antagonista específico de las benzodiazepinas utilizadas en la premedicación e inducción de la anestesia general, que facilita la recuperación de la conciencia y permite una rápida orientación, libre de efectos secundarios y una amplia tolerancia.

REFERENCIAS

1. ALON E, BAITELLA L, HOSSELI G. Double-blind study of the reversal of midazolam-supplemented general anaesthesia with RO 15-1788. *Br J Anaesth* 1987; 59:455-58.
1. JENSEN S, KIRKGAARD L, ANDERSON B N. Randomized clinical investigation of RO 15-1788, a benzodiazepine antagonist, in reversing the central effects of flunitrazepam. *European J Anaesthesiol* 1987; 4:113-118.
3. RIISHED L, KROGH B, NIELSEN J L. Reversal of flunitrazepam sedation with flumazenil. A randomized clinical trial. *Acta Anaesthesiol Scand* 1988; 32:433-436.
4. ALVAREZ R J M, BARRERA T E, PÉREZ R H. Las imidodiazepinas, antagonistas centrales de las benzodiazepinas. *Salud Mental* 1986; 9:
5. SAGE D J, CLOSE BOAS R A. Reversal of midazolam with anxate. *Br J Anaesth* 1987; 59:459-464.
6. O'SULLIVAN G FMB, WADE D NMB, PHIL D. Flumazenil in the management of acute drug overdose with benzodiazepines and other agents. *Clinical Pharmacol Therapeutics* 1987; 42:354-359.
7. HENNIS P J, VAN HAASTERT M AJ. Efficacy of RO 15-1788, a benzodiazepine antagonist, after midazolam-alfentanil anesthesia in man. *Pharmaceutisch Weekblad-Scientific Edition* 1986; 8:307.
8. RITZ R. Clinical use of RO 15-1788 in patients receiving benzodiazepines in high therapeutic doses. IV World Congress for Intensive and Critical Care Medicine. Jun 23-28, 1985, Jerusalem/Isr. pp. 10.
9. BURSSTEIN S. Isr, Haifa. Uses of dormicum (midazolam) and anxate (RO 15-1788) in intensive care. Summary of an International Symposium held in St Paul de Vence (France), on October 16, 1986.