

## Flumazenil como Antagonista del Midazolam en Pacientes Sometidas a Legrado Uterino por Aborto Incompleto

Miguel Angel Lucio Leyva\*, Celina Trujillo Esteves<sup>§</sup>, Graciela González Cruz\*, Bernardo Soto Rivera\*, Rolando Meraz Suárez<sup>‡</sup>

### RESUMEN

Se investigó el efecto antagónico del flumazenil en relación al uso de midazolam como inductor. Se estudiaron 20 pacientes a las cuales se les practicó LUI mediante anestesia general endovenosa. Clasificadas ASA I - II, edad promedio  $27.1 \pm 3.4$ . La inducción fue con midazolam  $300 \mu\text{g/kg IV}$ ; al término del procedimiento se administró flumazenil  $200 \mu\text{g IV}$  y dosis subsecuentes de  $100 \mu\text{g}$  según el grado de sedación, la dosis promedio fue  $330 \mu\text{g}$ . La dosis promedio de midazolam fue  $22.7 \pm 4.2 \text{ mg}$ . El 15% de las pacientes respondió con  $200 \mu\text{g}$ , 50% con  $300 \mu\text{g}$ , 25% mejoró con  $400 \mu\text{g}$  y sólo 10% requirió  $500 \mu\text{g}$ . No encontramos diferencia significativa en los parámetros respiratorios y hemodinámicos basales y los registrados a los 15, 30 y 60 minutos de seguimiento. La acción clínica del flumazenil se observó a los 5 minutos posteriores a su administración. Concluimos que el flumazenil resulta efectivo para antagonizar el efecto sedante del midazolam cuando se ha utilizado como inductor en procedimientos de corta duración.

**Palabras clave:** Benzodiazepinas: midazolam; antagonistas: flumazenil; sedación.

### SUMMARY

#### FLUMAZENIL AS ANTAGONIST OF MIDAZOLAM IN D&C INCOMPLETE ABORTION

This investigation evaluated the antagonist effect of flumazenil in relation of midazolam as an inductor. We studied 20 patients in which were practice intrauterine D&C with endovenous general anaesthesia. The patients were classified as ASA I - II, mean age  $27.1 \pm 3.4$ . Induction was made with midazolam  $300 \mu\text{g/kg IV}$ ; after procedure completion we administered flumazenil  $200 \mu\text{g IV}$  and we gave subsequent dose of  $100 \mu\text{g}$  according to the grade of sedation, the mean dose was  $330 \mu\text{g}$ . The average dose of midazolam were  $22.7 \pm 4.2 \text{ mg}$ . 15% of patients responded with  $200 \mu\text{g}$ , 50% with  $300 \mu\text{g}$ , 25% improved with  $400 \mu\text{g}$  and only 10% required  $500 \mu\text{g}$  to flumazenil. We did not found significant difference between basal respiratory and hemodynamic parameters and the registered at 15, 30 or 60 minutes of following. The clinical action of flumazenil was into the first 5 minutes after their administration. We conclude that flumazenil is effective to antagonize the sedative effect of midazolam when it is used as inductor in short term procedures.

**Key words:** Benzodiazepines: midazolam; antagonists: flumazenil; sedation.

Departamento de Anestesiología. Hospital Regional "1° de Octubre". Instituto de Seguridad Social al Servicio de los Trabajadores de Estado (ISSSTE), México. \*Médico Anestesiólogo Adscrito. <sup>§</sup>Médico Anestesiólogo y Algólogo Adscrito. <sup>‡</sup>Médico Anestesiólogo Jefe de servicio. Correspondencia: Miguel Angel Lucio Leyva. Camino Campestre No. 108. Col. Campestre Aragón. C.P. 07530. México D.F.

Las benzodiazepinas son utilizadas frecuentemente para sedación o como inductores en anestesia general en pacientes sometidos a procedimientos de corta duración o cirugía ambulatoria en asociación con opioides para proveer analgesia<sup>1-3</sup>. El inconveniente del uso de benzodiazepinas como inductores podría ser somnolencia

prolongada, lo que retarda el egreso hospitalario de los pacientes<sup>4</sup>.

Desde 1970 se emprendió la búsqueda de derivados de benzodiacepinas que conservaran su actividad ansiolítica y anticonvulsiva pero que tuvieran propiedades miorelajantes y sedantes menores. Esto debido a la importancia actual de mantener el menor tiempo hospitalizado a los pacientes como consecuencia del procedimiento anestésico y su más pronta incorporación a sus actividades cotidianas<sup>5-7</sup>.

La eficacia del flumazenil para antagonizar los efectos agonistas de las benzodiacepinas (sedación, amnesia), ha sido documentado en humanos sin presentar efectos secundarios adversos<sup>8</sup>. Se ha propuesto que la dosis adecuada del flumazenil está en relación a la dosis administrada de benzodiacepina sin que exista actualmente un algoritmo para determinar esta dosis. Actualmente se reportan dosis desde 0.2 mg hasta 10 mg, siendo esta administrada en base a la evaluación clínica del paciente<sup>9</sup>.

No todos los pacientes reaccionan de manera completa al flumazenil, el índice de respuesta en caso de reversión de sedación con midazolam ha sido en promedio del 80% en forma total y 90% mejoría<sup>10</sup>. Esto puede ser atribuido al uso de otros fármacos durante la anestesia por lo que se sugeriría en términos de evaluación realizar antagonismo de los fármacos posibles, como en el caso de los opioides.

El objetivo del estudio fue valorar clínicamente el efecto antagonístico del flumazenil en relación al uso de midazolam como inductor de la anestesia en pacientes sometidas a legrado uterino instrumental por aborto incompleto.

**Cuadro I**  
**Escala de sedación**

|                       |                                                                                                           |
|-----------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Niveles 1 a 3:</b> | <b>Paciente despierto.</b>                                                                                |
| Nivel 1:              | Ansioso y agitado o inquieto, o ambas.                                                                    |
| Nivel 2:              | Cooperativo, orientado y tranquilo.                                                                       |
| Nivel 3:              | Responde solo a órdenes.                                                                                  |
| <b>Niveles 4 a 6:</b> | <b>Paciente dormido. Responde a un pequeño golpecito en el entrecejo o a estímulos auditivos fuertes.</b> |
| Nivel 4:              | Respuesta vivaz a estímulos auditivos.                                                                    |
| Nivel 5:              | Respuesta lenta a estímulos fuertes.                                                                      |
| Nivel 6:              | Ausencia total de respuesta.                                                                              |

**Cuadro II**  
**Nivel de sedación y tiempo de recuperación**

| Nivel | 5 min |    | 15 min |    | 30 min |     | 60 min |     |
|-------|-------|----|--------|----|--------|-----|--------|-----|
|       | n     | %  | n      | %  | n      | %   | n      | %   |
| 1     | -     | -  | -      | -  | -      | -   | -      | -   |
| 2     | 3     | 15 | 14     | 70 | 20     | 100 | 20     | 100 |
| 3     | 14    | 70 | 6      | 30 | -      | -   | -      | -   |
| 4     | 3     | 15 | -      | -  | -      | -   | -      | -   |
| 5-6   | -     | -  | -      | -  | -      | -   | -      | -   |

## MATERIAL Y METODOS

Este estudio, se efectuó en el servicio de anestesiología del Hospital Regional 1o. de Octubre del Instituto de Seguridad Social al Servicio de los Trabajadores del Estado. El estudio es prospectivo, abierto, longitudinal y controlado.

Se estudiaron 20 pacientes del servicio de Gineco-Obstetricia a las cuales se les practicó legrado uterino instrumental y que recibieron anestesia general endovenosa y que otorgaran su consentimiento informado para ingresar al protocolo. Las características de las pacientes fueron; diagnóstico de aborto incompleto, edad comprendida entre 15 y 40 años y con un estado físico I - II según la clasificación de ASA. A su llegada a la sala de toco quirúrgica se registraron frecuencia cardíaca, tensión arterial y frecuencia respiratoria.

La medicación preanestésica fue con midazolam 70 µg/kg IV y atropina 10 µg/kg IV, si se consideraba necesario. La inducción fue con midazolam 300 µg/kg IV y el mantenimiento fue con fentanyl 2 µg/kg IV.

Una vez terminada la intervención se antagonizó el opioide con naloxona 1 µg/kg IV; a los 3 minutos se administró un bolo de flumazenil de 200 µg IV, y dosis subsecuentes de 100 µg cada 3 minutos, si se requerían, según el grado de sedación de las paciente. Las dosis subsecuentes del flumazenil se administraron con base al grado de sedación utilizando la escala de Ramsay (Cuadro I).

Se monitorizó en forma continua frecuencia cardíaca (FC) con cardioscopio en DII, tensión arterial (TA) con baumanómetro no invasivo y frecuencia respiratoria (FR) por observación y conteo de los movimientos ventilatorios, durante el procedimiento, así como a los 15, 30 y 60 minutos posteriores a la administración del flumazenil.

Al salir de quirófano a cada paciente se le realizó la valoración de Aldrete así como a los 15, 30 y 60 minutos posteriores.

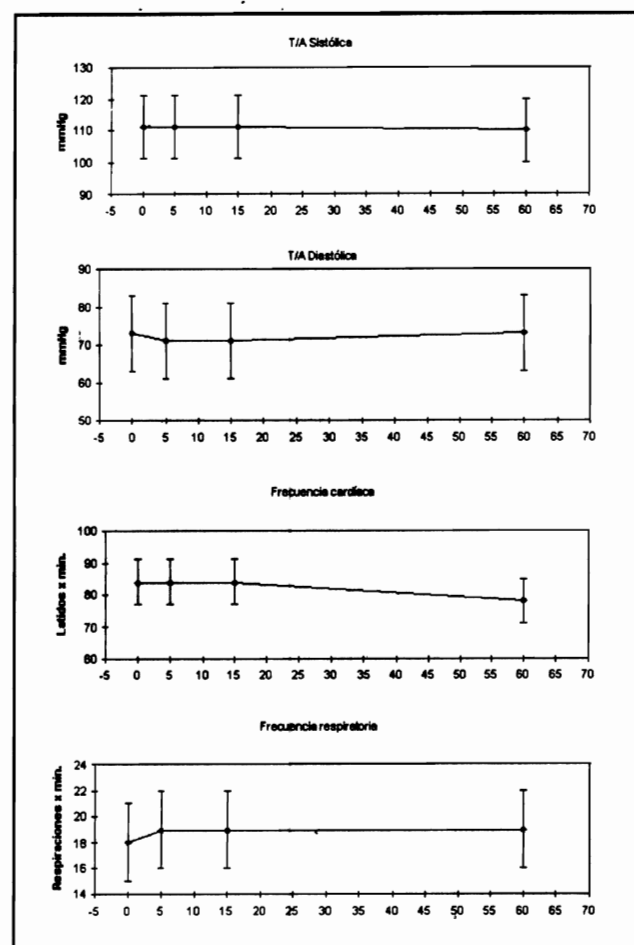


Figura 1. Cambios hemodinámicos y respiratorios posteriores a la administración de flumazenil

Para el análisis estadístico se utilizaron porcentajes, medidas de tendencia central, desviación estándar y *t* de student.

## RESULTADOS

Se estudiaron 20 pacientes a quienes se les realizó legrado uterino instrumental por haber presentado aborto incompleto, con estado físico ASA I (70%) y II (30%), a quienes se les aplicó flumazenil para antagonizar el efecto sedante del midazolam, el cual fue utilizado como inductor.

El promedio de edad fue  $27.1 \pm 3.4$  con rango 22 - 34 años, el peso promedio fue  $61.7 \pm 11.3$  con rango 48 - 85 kg.

Se encontró que la dosis promedio total requerida de flumazenil fue 330  $\mu$ g, 3 pacientes respondieron a la administración de 200  $\mu$ g (15%), 10 pacientes necesitaron 300  $\mu$ g (50%), 5 pacientes

mejoraron su nivel de sedación con 400  $\mu$ g (25%) y solo 2 requirieron 500  $\mu$ g (10%).

La dosis utilizada de midazolam fue en promedio de  $22.7 \pm 4.2$  mg con rango 18.5 - 31.5. A todas las pacientes se les aplicó naloxona para antagonizar el efecto de fentanyl utilizado para proveer analgesia transoperatoria.

La puntuación obtenida con la valoración de Aldrete a los 5 minutos posteriores al flumazenil fue en promedio  $9.2 \pm .52$  con rango 8 - 10 y a los 15, 30 y 60 minutos se obtuvo puntuación de 10.

El nivel de sedación de acuerdo a la escala de Ramsay y la puntuación obtenida según el número de dosis administradas de flumazenil se muestra en el Cuadro II, en donde observamos que la mejor respuesta (Nivel 2) se observa a los 15 minutos y posteriores a una segunda dosis.

Se encontró una relación entre la dosis utilizada de midazolam, y la necesidad de dosis subsecuentes de flumazenil, Cuadro III.

En cuanto a los parámetros hemodinámicos no se encontró diferencia significativa entre los valores basales de la frecuencia respiratoria, frecuencia cardíaca, así como la presión arterial sistólica y diastólica; y los valores registrados a los 5, 15, 30 y 60 minutos posteriores al flumazenil, como se observa en la figura 1.

No encontramos ningún caso de re-sedación hasta los 60 minutos de seguimiento. Ningún paciente tuvo que ser excluido del estudio.

## DISCUSION

El objetivo del estudio fue evaluar el efecto antagónico del flumazenil, en relación al uso del midazolam como inductor de la anestesia en procedimientos de corta duración, en base a sus efectos sobre el estado de conciencia, el tiempo de recuperación y la respuesta hemodinámica.

El flumazenil ha demostrado antagonizar el efecto ansiolítico, sedante, amnésico, anestésico y de depresión respiratoria de las benzodiazepinas, en humanos y en algunas especies animales<sup>3</sup>. De los

Cuadro III  
Correlación de dosis Midazolam-Flumazenil

| Midazolam | Flumazenil  |
|-----------|-------------|
| 26.2 mg   | 500 $\mu$ g |
| 24.0 mg   | 400 $\mu$ g |
| 22.2 mg   | 300 $\mu$ g |
| 19.5 mg   | 200 $\mu$ g |

resultados obtenidos el flumazenil resultó efectivo para antagonizar el efecto sedante del midazolam.

La acción clínica del flumazenil ocurrió dentro de los 5 minutos posteriores a su administración. La dosis necesaria para obtener un estado de cooperación, orientación y tranquilidad en el paciente (Nivel 2 de Ramsay) se encontró entre 200 y 500 µg.

La dosis promedio que utilizamos (330 µg) fue menor a la que se ha utilizado en otros trabajos, y consideramos haber obtenido adecuada respuesta. Contrario a lo que menciona Flögel et. al.<sup>7</sup> que utiliza dosis desde 1 - 10 µg y refiere obtener respuesta clínica más rápida y evidente además de prolongar el efecto antagónico. Pero se ha demostrado que la aplicación de dosis mayores de 1 mg no produce efectos más intensos<sup>9</sup>.

El efecto clínico del flumazenil es dependiente de la dosis de midazolam, la dosis inicial de flumazenil y la farmacocinética de ambas drogas<sup>4</sup>.

Para evaluar el efecto del flumazenil sobre el estado de conciencia elegimos la valoración de Aldrete y la escala del nivel de sedación de Ramsay por considerarlos de uso práctico y directo en la valoración de la recuperación anestésica.

No encontramos efectos significativos en las cifras de frecuencia cardíaca, frecuencia respiratoria, así como la tensión arterial sistólica y diastólica de forma similar a lo reportado por Forster<sup>6</sup> además no se presentaron efectos adversos<sup>2</sup>. El seguimiento se realizó sólo hasta 60 minutos puesto que ya se ha referido<sup>3</sup> que posterior a la reversión eficaz con flumazenil los pacientes al término de la acción de este reanudan su restablecimiento propio de la dosis de midazolam; la resedación significativa no es común después de la anestesia pero puede ser tratada con incrementos de hasta 1 mg cada 20 minutos<sup>3,5</sup>.

Concluimos que el flumazenil resulta efectivo para antagonizar el efecto sedante del midazolam

cuando se ha utilizado como inductor en procedimientos de corta duración; en base a que el efecto antagónico se presenta en forma rápida, y existe la posibilidad de administrarlo lentamente permitiendo con dosis bajas revertir el efecto hipnótico profundo dejando al paciente en un estado de sedación leve y tranquilo o bien utilizando dosis más altas lograr un estado de conciencia total. Se recomienda tomar precauciones para evitar un egreso hospitalario prematuro de los pacientes ambulatorios después de utilizar midazolam como inductor debido a la farmacocinética ya conocida de ambos fármacos.

## REFERENCIAS

1. Collins S, Carter JA. Resedation after bolus administration of midazolam to an infant and its reversal by flumazenil. *Anaesthesia* 1991; 46:471-472.
2. Weinbrum A, Geller E. The respiratory effects of reversing midazolam sedation with flumazenil in the presence or absence of narcotics. *Acta Anaesthesiol Scand*. 1990;34:65-69.
3. Philip BK, Simpson TH, Hauch MA, Mallampati SR. Flumazenil reverses sedation after midazolam-induced general anesthesia in ambulatory surgery patients. *Anesth Analg* 1990;71:371-376.
4. Jones RDM, Chan K, Roulson CJ, Brown AG, Smith ID, Mya GH. Pharmacokinetics of flumazenil and midazolam. *Br J Anaesth* 1993;70:286-292.
5. Amrein R, Hetzel W. Pharmacology of dromicum (midazolam) and anaxate (flumazenil). *Acta Anaesthesiol Scand* 1990;34:6-15.
6. Forster A, Juge O, Louis M, Nahory A. Effects of a specific benzodiazepine antagonist (RO 15-1788) on cerebral blood flow. *Anesth Analg* 1987;66:309-313.
7. Flögel CM, Ward DS, Wada R, Ritter JW. The effects of large dose flumazenil on midazolam-induced ventilatory depression. *Anesth Analg* 1993;77:1207-1214.
8. Blovin RT, Conard PF, Perreault S, Gross JB. The effect of flumazenil on midazolam-induced depression of the ventilatory response to hypoxia during isohypercapnia. *Anesthesiology* 1993;78:635-641.
9. Clínicas de anestesiología de norteamérica 1993;4:831-847.
10. Ghoneim MM, Block RI, Sum Ping ST, El Zahaby H, Hinrichs JV. The interactions of midazolam and flumazenil on human memory and cognition. *Anesthesiology* 1993;79:1183-1192.
11. Ramsay MA, Savege TM, Simpson BR, Goodwin R. Controlled sedation with alphaxalone-alphalodone. *Br MedJ* 1974;2:656-659.