

11202

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO  
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO  
FACULTAD DE MEDICINA

53  
29.

HOSPITAL REGIONAL "1o. DE OCTUBRE"

I.S.S.S.T.E.

USO DEL FLUMAZENIL COMO ANTAGONISTA ESPECIFICO  
DEL MIDAZOLAM EN PACIENTES SOMETIDAS A LEGRADO  
UTERINO INSTRUMENTAL POR ABORTO INCOMPLETO.

TESIS

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE ESPECIALISTA EN

ANESTESIOLOGIA

PRESENTA

DR. MIGUEL ANGEL LUCIO LEYVA

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

1998

268844



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**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 esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

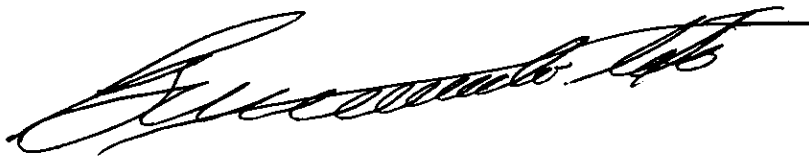
El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición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

**PAGINACIÓN**

**DISCONTINUA**



**DR. ROLANDO MERAZ SUAREZ**  
**JEFE DEL SERVICIO DE ANESTESIOLOGIA**  
**ASESOR DE TESIS**  
**HOSPITAL REGIONAL "1o. DE OCTUBRE"**



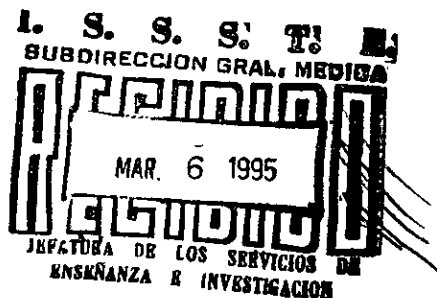
**DR. BERNARDO SOTO RIVERA**  
**JEFE DE SECCION DEL SERVICIO DE ANESTESIOLOGIA**  
**ASESOR DE TESIS**  
**HOSPITAL REGIONAL "1o. DE OCTUBRE"**



**I. S. S. S. T. E.**  
**SUBDIRECCION MEDICA**  
FEB. 21 1995  
**HOSP. G. 1o. DE OCTUBRE**  
**JEFATURA DE ENSEÑANZA**  
**E INVESTIGACION**



**DR. HORACIO OLVERA HERNANDEZ**  
**COORDINADOR DE ENSEÑANZA E INVESTIGACION**  
**HOSPITAL REGIONAL "1o. DE OCTUBRE"**



**I. S. S. S. T. E.**  
**SUBDIRECCION GRAL. MEDICA**  
**REGISTRO**  
MAR. 6 1995  
**JEFATURA DE LOS SERVICIOS DE**  
**ENSEÑANZA E INVESTIGACION**

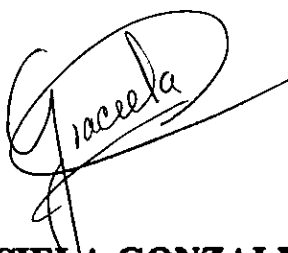


**DRA. CELINA TRUJILLO ESTEVEZ**

**ASESOR DE TESIS**

**SERVICIO DE ANESTESIOLOGIA**

**HOSPITAL REGIONAL "1o. DE OCTUBRE"**

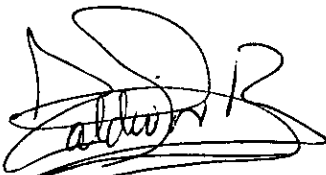


**DRA. GRACIELA GONZALEZ CRUZ**

**ASESOR DE TESIS**

**SERVICIO DE ANESTESIOLOGIA**

**HOSPITAL REGIONAL "1o. DE OCTUBRE"**



**DR. VICTOR M. ZALDIVAR ROVEGLIA**

**ASESOR DE ESTADISTICA**

**SERVICIO DE ANESTESIOLOGIA**

**HOSPITAL REGIONAL "1o. DE OCTUBRE"**

**A MI ESPOSA,  
POR EL AMOR Y EL APOYO  
INCONDICIONAL QUE SIEMPRE  
ME HA MANIFESTADO.**

**A MIGUEL ANGEL,  
POR SER LA BENDICION  
Y EL AMOR DE DIOS  
REPRESENTADO EN MI HIJO.**

**A MIS PADRES,  
COMO UN TRIBUTO A SUS  
ESFUERZOS Y COMO UN  
AGRADECIMIENTO POR LA  
CONFIANZA BRINDADA.**

**A MIS HERMANOS,  
CON RESPETO Y CON LA  
SEGURIDAD DE QUE TAMBIEN  
COMPARTEN ESTA SATISFACCION.**

**A LA DRA. CELINA TRUJILLO E.  
POR AQUELLAS PALABRAS DE  
ESTIMULO Y POR SU VALIOSA  
COLABORACION.**

**" A LOS MEDICOS ANESTESIOLOGOS ADSCRITOS AL  
SERVICIO DE ANESTESIOLOGIA DEL HOSPITAL REGIONAL  
"1o. DE OCTUBRE" POR LA ENSEÑANZA, EL EJEMPLO, LA  
MOTIVACION Y EL DESEO DE SUPERACION CONSTANTE "**

**"A LOS QUE VIENEN DETRAS . . . "**

## INDICE

<b>RESUMEN .....</b>	<b>1</b>
<b>ABSTRACT .....</b>	<b>2</b>
<b>INTRODUCCION .....</b>	<b>3</b>
<b>MATERIAL Y METODO .....</b>	<b>5</b>
<b>RESULTADOS .....</b>	<b>7</b>
<b>DISCUSION .....</b>	<b>9</b>
<b>BIBLIOGRAFIA .....</b>	<b>11</b>



## 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 mcg/kg I.V.; al término del procedimiento se administró flumazenil 200 mcg I.V. y dosis subsecuentes de 100 mcg según el grado de sedación, la dosis promedio fue 330 mcg. La dosis promedio de midazolam fue  $22.7 \pm 4.2$ .

El 15% de las pacientes respondió con 200 mcg, 50 % con 300 mcg, 25% mejoró con 400 mcg y sólo 10% requirió 500 mcg.

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: midazolam, sedación, antagonismo, flumazenil.

## ABSTRACT

The investigation evaluated the antagonist effect of flumazenil in relation of midazolam as an inductor.

We studied 20 patients in wich were practice intrauterine legrade with endovenous general anaesthesia. They were clasified as ASA I-II, with promedium age  $27.1 \pm 3.4$ .

Induction was made with midazolam 300 mcg/kg I.V.; after procedure we administered flumazenil 200 mcg I.V. and we given subsecuent dose of 100 mcg according to the grade of sedation, the media dose was 330 mcg. The average dose of midazolam were  $22.7 \pm 4.2$  mg/kg.

15% of the patients responded with 200 mcg, 50% with 300 mcg, 25% improved with 400 mcg and only 10% required 500 mcg to flumazenil.

We didn't find significant diference between basal respiratory and hemodynamic parameters and the registered at 15, 30 or 60 minutes of following.

The clinical action of flumazenil was observed in to 5 minutes after his administration. We conclude that flumazenil is efective to antagonize the sedant effect of midazolam when is used an inductor in short term procedures.

Key words: midazolam, sedation, antagonism, flumazenil.

## INTRODUCCIÓN

Las benzodiazepinas son frecuentemente utilizadas 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>1,2,3</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 benzodiazepinas 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>5,6,7</sup>

La eficacia del flumazenil para antagonizar los efectos agonistas de las benzodiazepinas ( 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 benzodiazepina 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 farmacos posibles, como en el caso de los opioides.

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

## MATERIAL Y MÉTODO

Este estudio, se efectuó en el servicio de anestesiología del Hospital Regional 1o. de Octubre del I.S.S.S.T.E. 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. A las pacientes se les informó amplia y satisfactoriamente sobre el procedimiento, obteniéndose el consentimiento por escrito para participar en la investigación. 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 mcg/kg I.V. y atropina 10 mcg/kg I.V. si se consideraba necesario. La inducción fue con midazolam 300 mcg/kg I.V. y el mantenimiento fue con fentanil 2 mcg/kg I.V. Una vez terminada la intervención se revirtió el narcótico con naloxona 1 mcg/kg I.V. ; a los 3 minutos se administró un bolo de flumazenil 200 mcg I.V. y dosis subsecuentes cada 3 minutos de 100 mcg si se requerían según el grado de sedación de la paciente. Las dosis subsecuentes del flumazenil se administraron en base al grado de sedación utilizando la escala de Ramsay (Cuadro I).

Se monitorizó en forma continua frecuencia cardíaca (F.C.) con cardioscopio en D-II marca cardiodata, tensión arterial (T.A.) con baumanómetro convencional y frecuencia respiratoria (F.R.) 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 (Cuadro II) así como a los 15, 30 y 60 minutos.

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, el peso promedio fue  $61.7 \pm 11.3$  con rango 48-85.

Se encontró que la dosis promedio total requerida de flumazenil fue 330 mcg. 3 pacientes respondieron a la aplicación de 200 mcg (15%), 10 pacientes necesitaron 300 mcg (50%), 5 pacientes mejoraron su nivel de sedación con 400 mcg (25%) y solo 2 requirieron 500 mcg (10%) el número de dosis requeridas se observa en la Gráfica 1.

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 fentanil 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 III, en donde observamos que la mejor respuesta (Nivel 2) se observa a los 15 minutos y posteriores a una segunda dosis. Encontramos coorelación entre la dosis utilizada de midazolam, y la necesidad de dosis subsecuentes de flumazenil, Cuadro IV.

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 las Gráficas 2, 3, 4 y 5.

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



## ESCALA DE SEDACION

NIVELES 1 A 3	PACIENTE DESPIERTO
NIVEL 1:	ANSIOSO Y AGITADO O INQUIETO, O AMBAS.
NIVEL 2:	COOPERATIVO, ORIENTADO Y TRANQUILO.
NIVEL 3:	RESPONDE SOLO A ORDENES.
NIVEL 4 A 6	PACIENTE DORMIDO. RESPONDE A UN LIGERO GOLPECITO EN EL ENTRECEJO O A ESTIMULOS AUDITIVOS FUERTES.
NIVEL 4:	RESPUESTA VIVAZ A ESTIMULOS AUDITIVOS.
NIVEL 5:	RESPUESTA LENTA A ESTIMULOS FUERTES.
NIVEL 6:	AUSENCIA TOTAL DE RESPUESTA.

CUADRO I  
BASADO EN RAMSAY H.A.E.

# VALORACION DE ALDRETE

ACTIVIDAD MUSCULAR:	MOVIMIENTOS VOLUNTARIOS	(4 EXTREMIDADES)	2 PUNTOS
	MOVIMIENTOS VOLUNTARIOS COMPLETAMENTE INMOVIL	(2 EXTREMIDADES)	1 PUNTO
RESPIRACION	RESPIRACIONES AMPLIAS Y CAPAZ DE TOSER		0 PUNTOS
	RESPIRACIONES LIMITADAS Y TOS DEBIL		2 PUNTOS
	APNEA		1 PUNTO
CIRCULACION:	TENSION ARTERIAL $\pm 20\%$ DE CIFRAS CONTROL		0 PUNTOS
	TENSION ARTERIAL $\pm 20\%$ - $50\%$ CIFRAS CONTROL		2 PUNTOS
	TENSION ARTERIAL $\pm 50\%$ DE CIFRAS CONTROL		1 PUNTO
ESTADO DE CONCIENCIA:	COMPLETAMENTE DESPIERTO		0 PUNTOS
	RESPONDE AL SER LLAMADO		2 PUNTOS
	NO RESPONDE		1 PUNTO
COLORACION	MUCOSAS ROSADAS		0 PUNTOS
	PALIDAS		2 PUNTOS
	CIANOSIS		1 PUNTO
			0 PUNTOS

# NIVEL DE SEDACION Y TIEMPO DE RECUPERACION

NIVEL	n					%												
	1	2	3	4	5 ó más	-	14	70	-	15	70	-	20	100	-	20	100	-
1	-	3	15	-	-	-	14	70	-	15	70	-	20	100	-	20	100	-
2	14	70	-	-	-	6	30	-	3	15	-	-	-	-	-	-	-	-
3	3	15	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
4	3	15	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
5 ó más	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
TIEMPO	5'	15'	30'	60'														

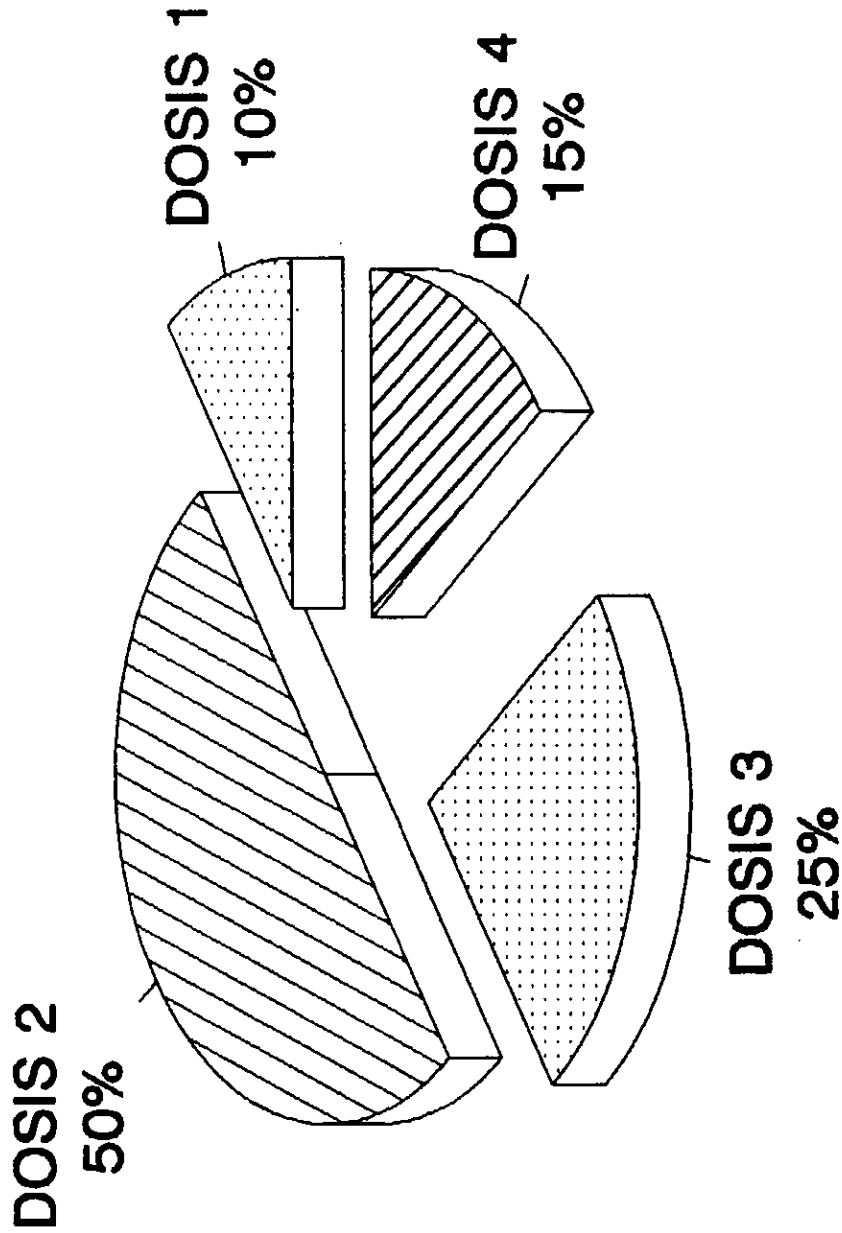
CUADRO III  
BASADO EN RAMSAY H.A.E.

# CORRELACION MIDAZOLAM - FLUMAZENIL

MIDAZOLAM	FLUMAZENIL
26.2 mg	500 mcg
24 mg	400 mcg
22.2 mg	300 mcg
19.5 mg	200 mcg

CUADRO IV  
CORRELACION ENTRE DOSIS DE MIDAZOLAM  
Y DOSIS NECESARIA DE FLUMAZENIL

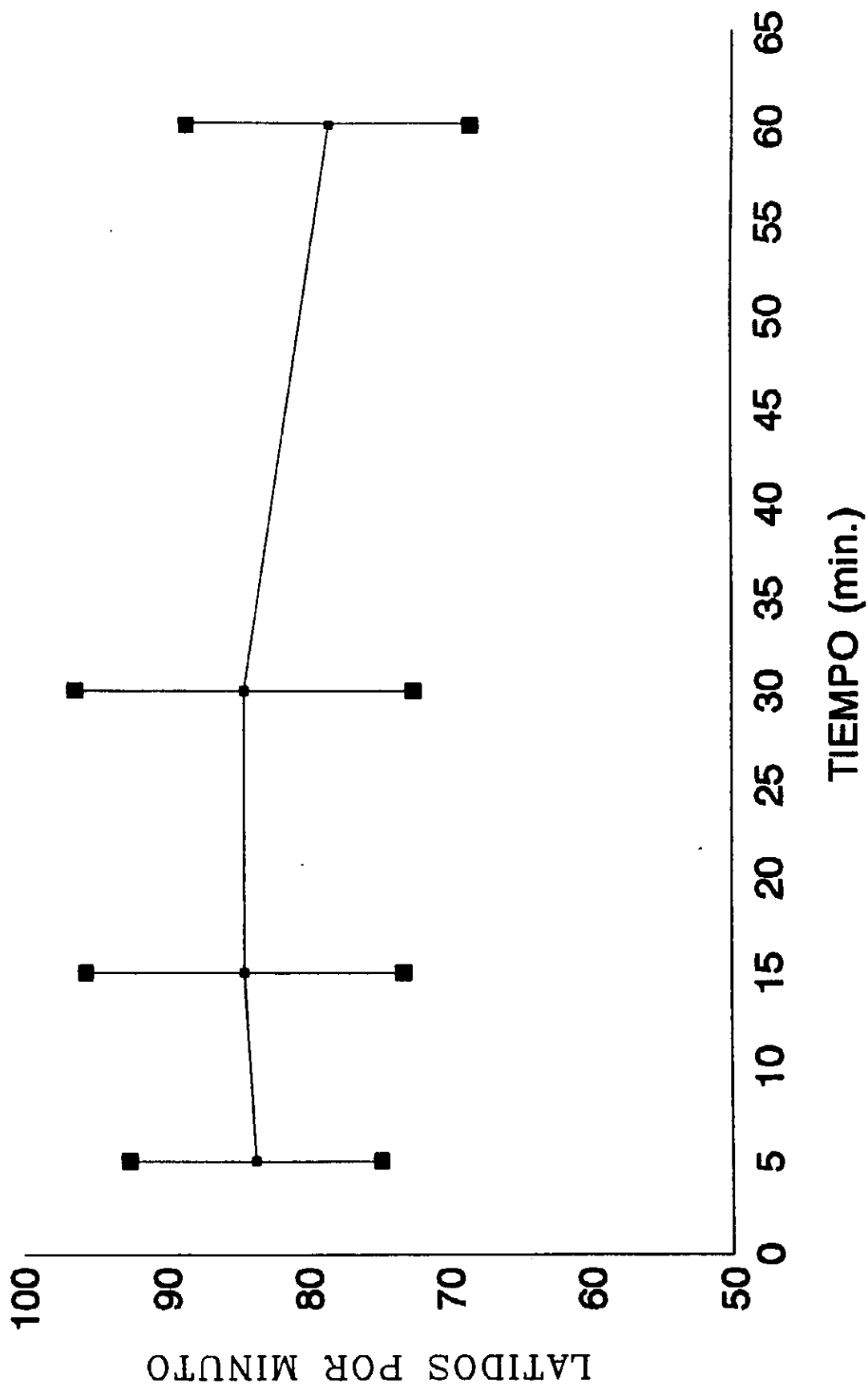
# NUMERO DE DOSIS REQUERIDAS DE FLUMAZENIL



GRAFICA 1  
PRIMERA DOSIS 200 mcg  
DOSIS SUBSECUENTES 100 mcg

# FRECUENCIA CARDIACA

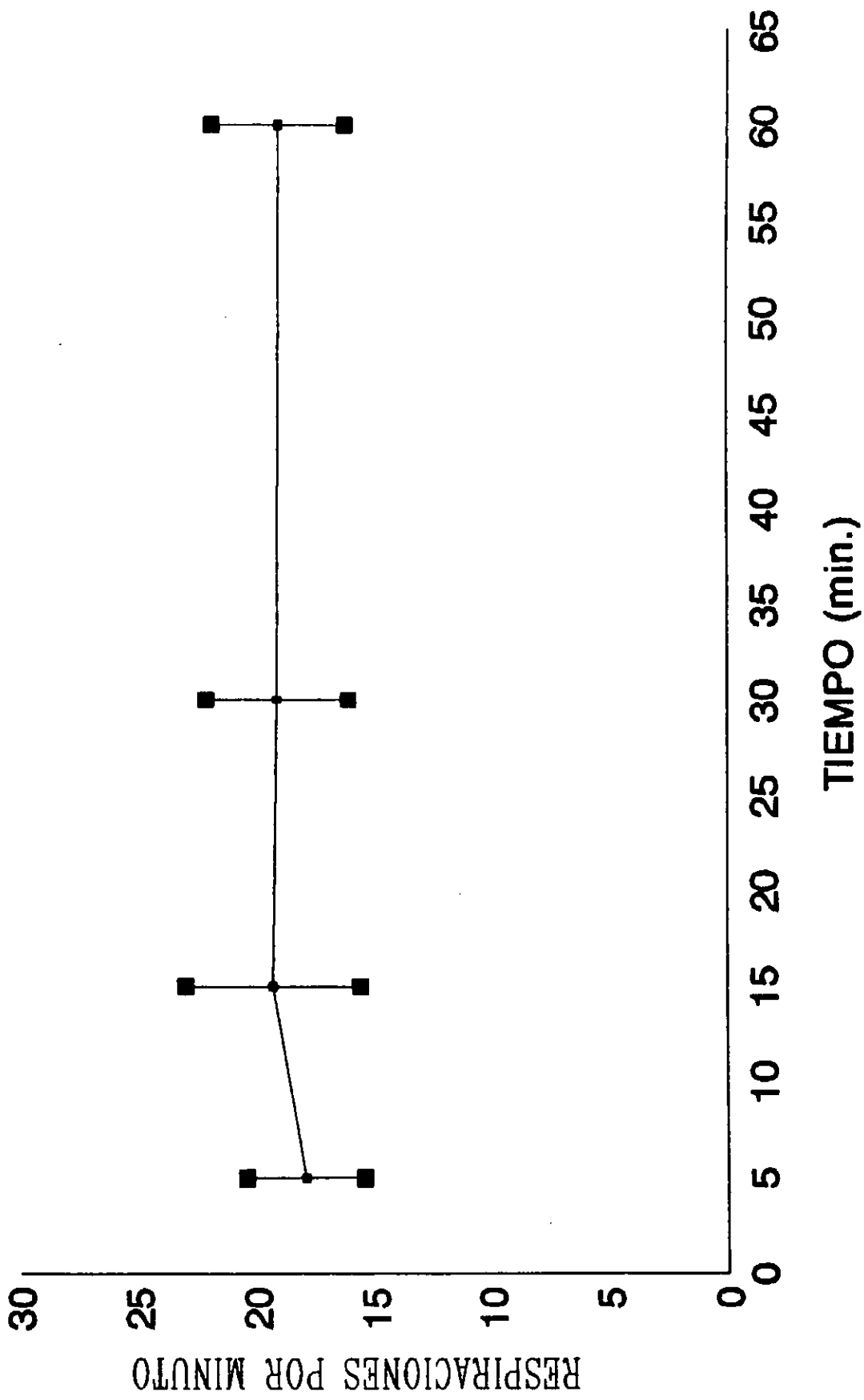
P=ns



GRAFICA 2

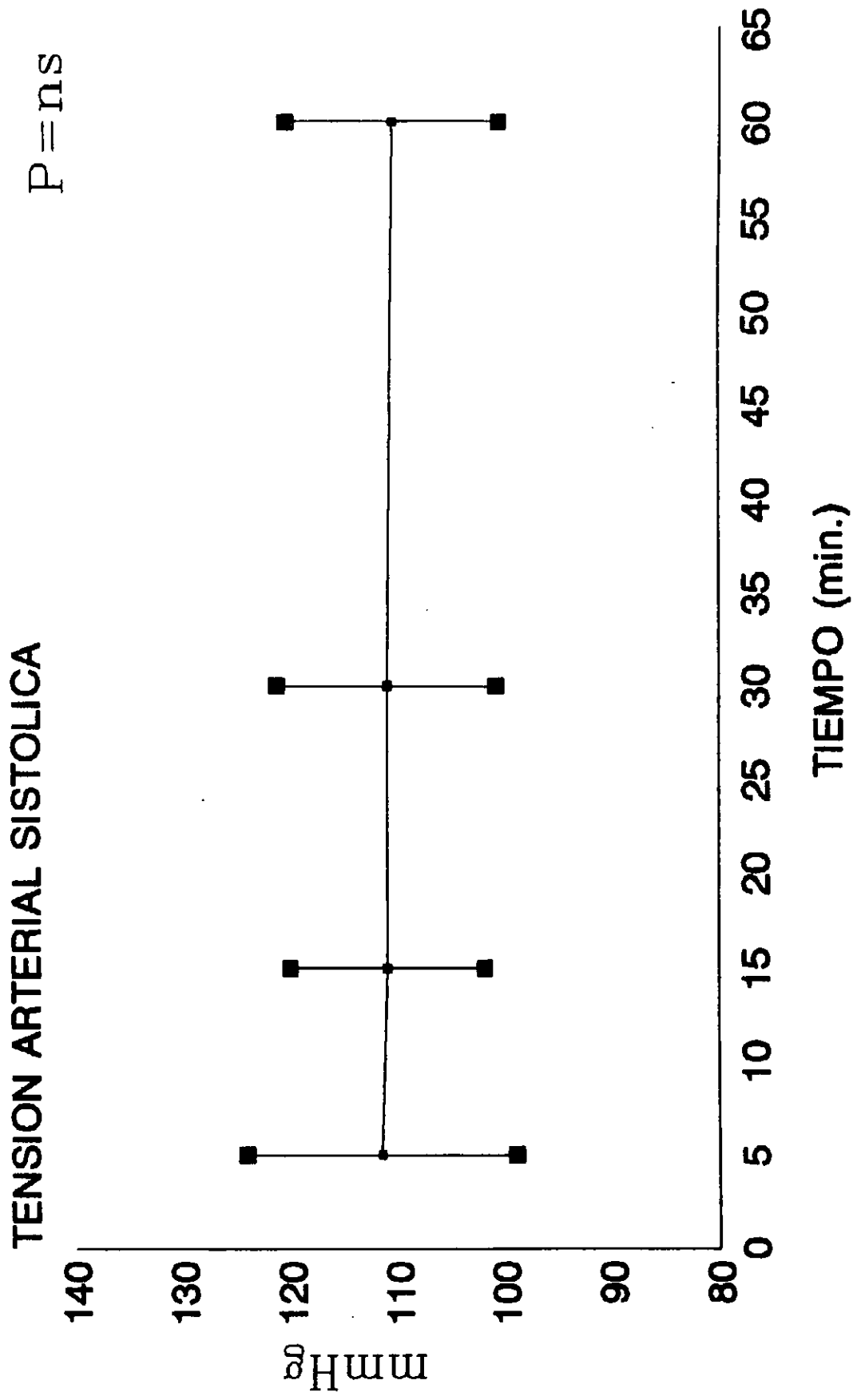
# FRECUENCIA RESPIRATORIA

P = ns



GRAFICA 3

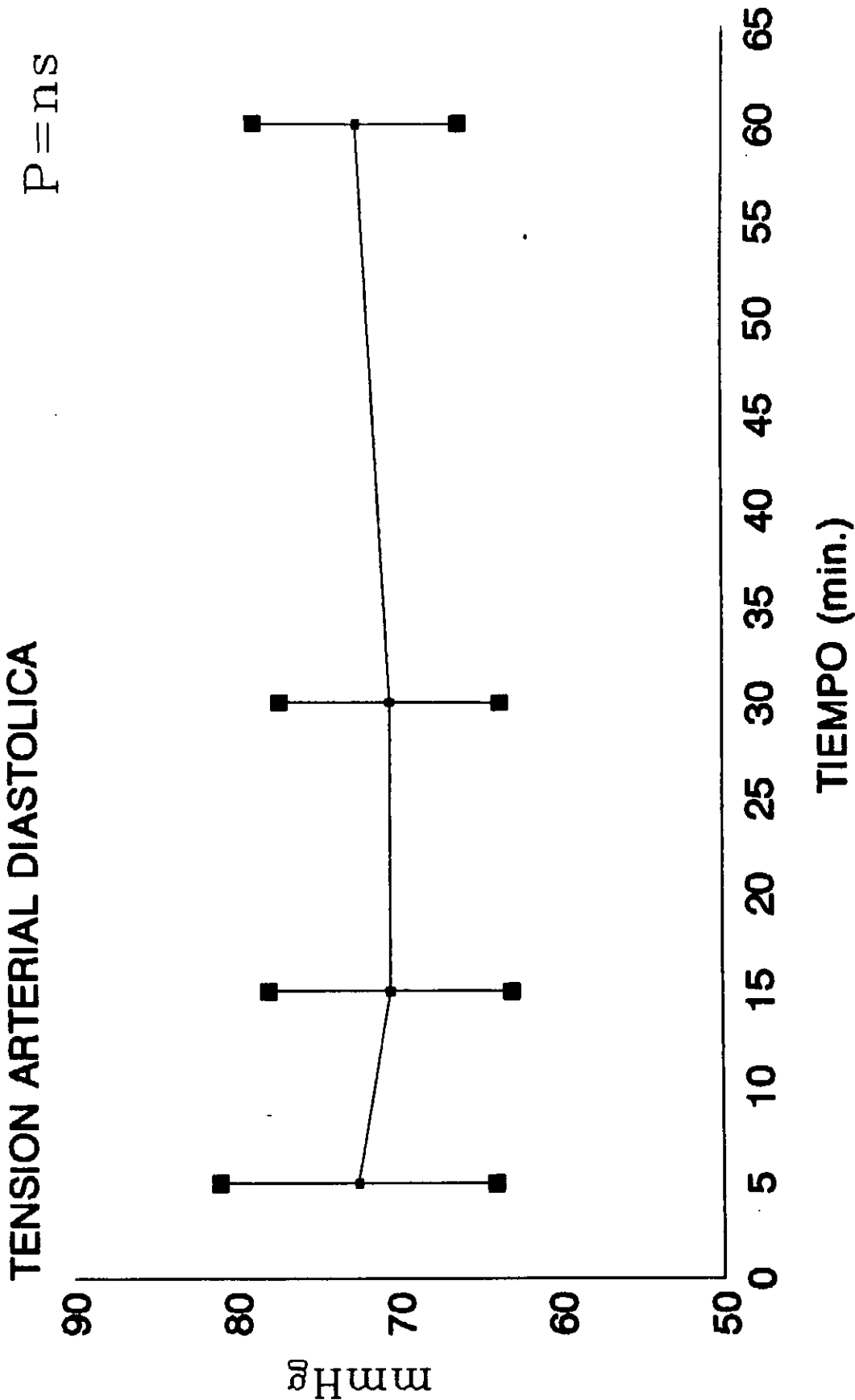
# EFFECTOS HEMODINAMICOS



GRAFICA 4



# EFFECTOS HEMODINAMICOS



GRAFICA 5

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 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 mcg.

La dosis promedio que utilizamos (330 mcg) 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 mcg 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.

## BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Collins S. , Carter J. A. Resedation after bolus administration of midazolam to an infant and its reversal by flumazenil. *Anaesthesia* 1991; 46: 471-2.
- 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 B.K., Simpson T.H., Hauch M.A. , Mallampati S.R. Flumazenil reverses sedation after midazolam-induced general anesthesia in ambulatory surgery patients. *Anesth-Analg* 1990; 71: 371-6.
- 4.- Jones R. D. M. , Chan K., Roulson C. J., Brown A. G., Smith I. D. and Mya G. H. Pharmacokinetics of flumazenil and midazolam. *British Journal of Anaesthesia* 1993; 70: 286-292.
- 5.- Amrein R., Hetzel W. Pharmacology of dormicum (midazolam) and anexate (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: 309-13.
- 7.- Flögel C. M., Ward D. S., Wada R., Ritter J. W. The effects of large dose flumazenil on midazolam-induced ventilatory depression. *Anesth-Analg* 1993; 77: 1207-14.

8.- Blovin R. T., Conard P.F., Perreault S., Gross J. B. The effect of flumazenil on midazolam-induced depression of the ventilatory response to hypoxia during isohypercambia. *Anesthesiology* 1993; 78: 635-641.

9.- *Clínicas de anestesiología de norteamérica* 1993; 4: 831-847.

10.- Ghoneim M. M., Block R. I., Sum Ping S. T., El Zahaby H., Hinrichs J. V. The interactions of midazolam and flumazenil on human memory and cognition. *Anesthesiology* 1993; 79: 1183-1192.

11.- Ramsay H. A. E. *Br. Medical Journal* 1974; 2: 656.