

11202  
59  
24



# UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

División de Estudios de Posgrado

Hospital General Tacuba

## FALLA DE ORIGEN

USO DEL FLUMAZENIL PARA ANTAGONIZAR LA SEDACION  
PRODUCIDA POR EL DIAZEPAM EN PACIENTES QUIRUR-  
GICOS OPERADOS BAJO ANALGESIA REGIONAL.

TESIS DE POSGRADO  
Que para obtener el Título de  
ESPECIALISTA EN ANESTESIOLOGIA  
p r e s e n t a

DRA. MARIA GRISELDA PINEDA ZUÑIGA



Asesor de Tesis: Dr. Francisco G. Butrón López

ISSSTE México, D. F.

Febrero 1995



## **UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso**

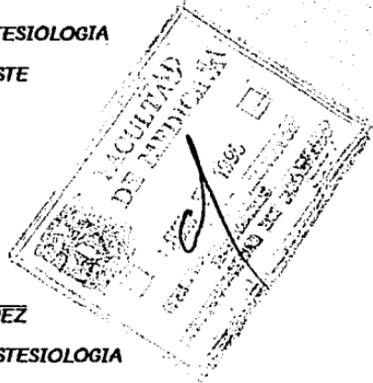
### **DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis está 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.

*Jose Mendoza Feria*  
**DR. JOSE MENDOZA FERIA**

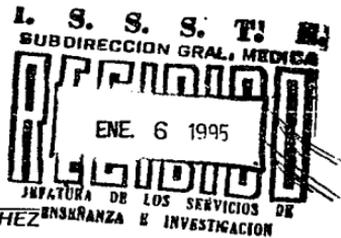
**COORDINADOR DEL SERVICIO DE ANESTESIOLOGIA  
HOSPITAL GENERAL TACUBA ISSSTE**



*Francisco E. Butron Lopez*  
**DR. FRANCISCO E. BUTRON LOPEZ**

**MEDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE ANESTESIOLOGIA  
ASESOR DE TESIS**

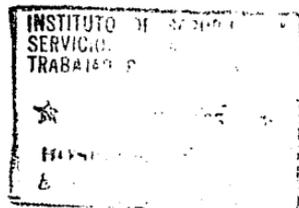
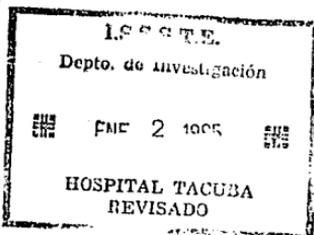
**HOSPITAL GENERAL TACUBA ISSSTE**



*Elvia Reyes Sanchez*  
**DRA. ELVIA REYES SANCHEZ**

**COORDINADORA DE ENSEÑANZA E INVESTIGACION**

**HOSPITAL GENERAL TACUBA ISSSTE**



*A DIOS, por llenarme siempre de bendiciones*

*A mis padres, por darme siempre lo mejor de sí mismos y amarme incondicionalmente*

*A mis hermanos, porque siempre me han significado un ejemplo a seguir y por su nobleza de espíritu*

*A Luis, por ser mi inspiración y por el gran amor y apoyo que me brinda*

*A Adriana, Héctor y Estefanía por la alegría que irradian*

*Al Dr. Butrón, por su sencillez y ayuda invaluable*

*A todos mis maestros, por haber compartido conmigo muchos de sus conocimientos*

*A todos, ... GRACIAS.*

## INDICE

ANTECEDENTES:	1
MARCO TEORICO:	3
JUSTIFICACION:	4
HIPOTESIS:	4
OBJETIVO GENERAL:	5
OBJETIVOS ESPECIFICOS:	5
MATERIAL Y METODOS:	6
CRITERIOS DE INCLUSION:	9
CRITERIOS DE EXCLUSION:	10
CRITERIOS DE ELIMINACION:	10
DEFINICION DE VARIABLES Y UNIDADES DE MEDIDA:	11

<b>RESULTADOS:</b>	<b>12</b>
<b>CONCLUSIONES:</b>	<b>24</b>
<b>DISCUSION:</b>	<b>25</b>
<b>BIBLIOGRAFIA:</b>	<b>27</b>

## ANTECEDENTES

En la práctica moderna de la Anestesiología se incluye el uso de drogas analgésicas narcóticas potentes como el Fentanyl, el Alfentanil y otras menos potentes como la Nalbufina y la Buprenorfina; además como coadyuvantes de la anestesia general se utilizan potentes relajantes musculares como el Pancuronio, Vecuronio y el Atracurio. Tanto para los narcóticos como para los relajantes musculares mencionados, contamos en el país con excelentes antagonistas específicos <sup>1</sup>, 2, 3, 4.

Por otro lado, existe un grupo de drogas de gran aceptación tanto en el campo de la Anestesiología como en las Unidades de Cuidados Intensivos y la sala de Urgencias que son las benzodiazepinas, dentro de las cuales tenemos agentes como lo es el prototipo de estas drogas conocida ampliamente como lo es el Diazepam, así como otras de mayor potencia como el Flunitrazepam o de reciente introducción como el Midazolam, cuya característica principal es inicio de acción rápida, solubilidad en fases acuosas y tiempos de acción relativamente cortos. Las benzodiazepinas en el área de Anestesiología tienen un uso muy amplio y se emplean desde la medicación preanestésica, como parte de la inducción de la anestesia en el transoperatorio, así como también en algunas ocasiones en

el postoperatorio. Otro uso muy difundido de benzodiazepinas en la Anestesiología es para sedar a aquellos pacientes que se encuentran bajo los efectos de una analgesia regional; aunque éste último uso de las benzodiazepinas ayuda a mantener a los pacientes sedados y tranquilos, también es cierto que el uso de estas y otras drogas (como pueden ser los narcóticos o anestésicos endovenosos), pueden aumentar la morbilidad de las técnicas de analgesia regional, y hasta hace poco no se tenían en el país un antagonista específico para las benzodiazepinas. Es verdad que los antagonistas para narcóticos y relajantes musculares con los que contamos son buenos y fiables, sin embargo cuando los efectos de las benzodiazepinas que usamos son exagerados o prolongados, lo único que podríamos hacer, era esperar a que remitiera su efecto por sí mismo.

Hace relativamente poco tiempo se diseñó el primer antagonista específico de las benzodiazepinas, conocido como *FLUMAZENIL*, el cual es una imidazobenzodiazepina, el cual a dosis bajas no ejerce ningún efecto farmacológico propio. Las esperanzas depositadas en él, se han visto cumplidas en su plenitud en la experimentación animal y los estudios clínicos 5, 6, 7, 8.

Geller y cols. estudiaron la antagonización de la sedación inducida por midazolam en 24 pacientes operados bajo analgesia peridural. Las intervenciones fueron resección de

próstata transuretrales, prostatectomías suprapúbicas y además hernioplastias inguinales. Los pacientes habían recibido como medicación preanestésica por vía oral y durante el periodo del transanestésico fueron sedados con Midazolam, hasta el grado que permanecieron dormidos pero que se les pudiera despertar; en la sala de Recuperación se les administró *flumazenil* y se les comparó con un grupo que recibió placebo en el lugar del antagonista de las benzodiazepinas. Todos los pacientes que recibieron el *flumazenil* se encontraron totalmente despiertos, en cambio los pacientes del grupo placebo estaban sedados pero se les podía despertar <sup>9</sup>.

En otra publicación, otra vez Geller y cols.<sup>10</sup>, mostraron sus hallazgos en 50 pacientes sometidos a cirugías similares en el marco de un ensayo análogo y cuyos resultados confirman los del anterior estudio.

### MARCO TEORICO

¿ El prototipo de los antagonistas de las benzodiazepinas conocido como *flumazenil*, acorta de una manera significativa el tiempo de recuperación de la sedación producida por diazepam en pacientes quirúrgicos operados bajo analgesia

regional y sedados en el transoperatorio ?

### JUSTIFICACION

El prototipo de los antagonistas de las benzodiazepinas conocido como *flumazenil*, recientemente acaba de haber sido registrado en el país e introducido en el cuadro básico de medicamentos del I.M.S.S., y es indispensable que los médicos anestesiólogos se familiaricen con el uso de este nuevo medicamento, y una de las áreas que más se prestan para evaluar la eficacia del *flumazenil* es la de los pacientes que se sometieron a cirugía bajo analgesia regional y sedados nada más con benzodiazepinas.

### HIPOTESIS

Hipótesis nula  $H_0$  = El tiempo de recuperación de la sedación producida por el diazepam es igual cuando se usa el *flumazenil*, que cuando se usa un placebo.

Hipótesis alterna  $H_A$  = El tiempo de recuperación de la sedación producida por diazepam es menor con el uso de *flumazenil* que con el uso de un placebo.

### **OBJETIVO GENERAL**

Evaluar el antagonismo de las benzodiazepinas que tiene el *flumazenil* en pacientes operados bajo analgesia regional y sedados con diazepam en el transoperatorio.

### **OBJETIVOS ESPECIFICOS**

\* Medir el tiempo de recuperación de la sedación producida por diazepam en pacientes quirúrgicos operados bajo analgesia regional.

\* Evaluar si el *flumazenil* tiene efectos sobre la presión arterial y la frecuencia cardiaca.

\* Registrar la frecuencia de posibles eventos adversos derivados del *flumazenil*.

## MATERIAL Y METODOS

### DISEÑO.

Se estudiarán 30 pacientes quirúrgicos de ambos sexos con edades de 20 a 50 años con Riesgo Anestésico Quirúrgico (RAQ) ASA I-III que vayan a ser intervenidos por los servicios de Cirugía General, Ginecología, Urología y Ortopedia bajo el efecto de analgesia regional. Una vez determinado el RAQ, los pacientes serán pesados y medidos y una noche antes de la intervención quirúrgica, recibirán una medicación preanestésica con 10 mg de diazepam por vía oral.

Cuando los pacientes lleguen al quirófano, se les canalizará una vena con punzocat no. 17 y se volverá a registrar las presiones arteriales sistólica y diastólica, así como las frecuencias cardiaca y respiratoria, posteriormente se procederá a efectuar la técnica de analgesia regional la cual puede ser bloqueo peridural lumbar o subaracnoideo, o bien un bloqueo de algún plexo; se esperará el tiempo de latencia del anestésico local y se requerirá que la analgesia quirúrgica producida por el mismo sea suficiente para efectuar la intervención quirúrgica; 5 minutos después de iniciada la cirugía, los pacientes serán sedados con diazepam por vía intravenosa (IV) hasta el grado que se encuentren dormidos, pero susceptibles de ser despertados cuando se les hable o se les mueva la

cabeza. Se registrará la cantidad de diazepam total que se requirió en el transoperatorio para alcanzar ese grado de sedación. Durante el transoperatorio, para fines estadísticos, se registrarán las presiones arteriales sistólica y diastólica así como la frecuencia cardiaca y frecuencia respiratoria cada 20 minutos.

Al terminar la intervención quirúrgica, se empleará la siguiente escala visual analógica para conocer el grado de sedación que tengan los pacientes en el quirófano justo antes de ser enviados a la sala de recuperación. Dicha escala será la siguiente:

- 0 = Dormido y no despertable
- 1 = Dormido pero despertable
- 2 = Somnoliento
- 3 = Despierto pero no plenamente conciente o tenso
- 4 = Despierto y plenamente conciente

Al llegar a la sala de recuperación, los pacientes serán vueltos a valorar con dicha escala, y posteriormente serán divididos de una manera aleatoria en 2 grupos de 15 sujetos cada uno. El grupo en estudio recibirá por vía IV el *flumazenil* y el grupo control recibirá un *placebo* en lugar de *flumazenil*.

Uno de los investigadores preparará las jeringas que

contengan el *flumazenil* o el *placebo*, otro investigador será el que lo administre, y un tercero será el que evalúe la recuperación de la sedación. Las ampollitas de *flumazenil* son de 5 ml las cuales contienen por ampollita 0.5 mg de *flumazenil*; una de estas ampollitas será diluida con solución fisiológica al 0.9% hasta completar 20 ml, de tal manera que cada 4 ml de dicha dilución contendrá 0.1 mg de *flumazenil* y el régimen de dosificación que se empleará, será de 0.2 mg de *flumazenil* iniciales, lo cual corresponde a 8 ml de la solución, la administración de esta dosis se hará en 1 minuto y una vez terminada la administración de esta dosis inicial, se esperará 1 minuto más y se volverá a evaluar la recuperación de la sedación; si ésta es total, bastará con esta dosis inicial, si no es así, se administrará una segunda dosis de 4 ml (0.1 mg) administrado durante 30 segundos, después de lo cual se volverá a esperar 1 minuto más y se volverá a evaluar el grado de sedación, el cual si no es completo será indicación para que se emplee una tercera dosis de 4 ml (0.1 mg) después de la cual se volverá a esperar 1 minuto más para volver a valorar el grado de recuperación de la sedación y en caso de que ésta no haya sido completa, se podrá volver a empezar una cuarta y última dosis de *flumazenil* de 4 ml (0.1 mg).

El grupo en el cual se utilice *placebo* consistirá en diluir una ampollita de agua bidestilada de 5 ml con 15 ml de solución fisiológica al 0.9% para hacer un volumen de 20 ml:

la manera de administrar el *placebo* será igual que la del *flumazenil*, o sea una primera dosis de 8 ml y una segunda, tercera y cuarta dosis de 4 ml cada una. En ellos será evaluado el grado de sedación en los mismos tiempos que en el grupo de estudio y en ambos grupos cada vez que se evalúe el grado de sedación, también serán registradas las presiones arteriales y las frecuencias cardiaca y respiratoria.

Por otro lado, se registrará la frecuencia de posibles efectos colaterales que se observen durante los primeros 30 minutos después de haber iniciado la administración, ya sea de *flumazenil* o de *placebo* y en caso de que se presenten se indicará si son leves, moderados o severos, y si piensa el observador que tenga una relación directa con el uso de la droga en estudio.

#### **CRITERIOS DE INCLUSION**

- Pacientes quirúrgicos intervenidos bajo analgesia regional.
- Pacientes de ambos sexos
- Pacientes de 20 a 50 años
- Pacientes en los que la técnica de analgesia

regional ofrezca buena analgesia quirúrgica.

- Pacientes con RAQ I-III

#### **CRITERIOS DE EXCLUSION**

- Pacientes menores de 20 años o mayores de 50 años
- Pacientes con mala analgesia producida por los anestésicos locales empleados
- Pacientes con RAQ mayor de III
- Pacientes con hipersensibilidad conocida a las benzodiazepinas

#### **CRITERIOS DE ELIMINACION**

- Pacientes que durante el transanestésico requieran del empleo de otras drogas, como analgésicos narcóticos además de la benzodiazepina empleada.
- Pacientes que en el transoperatorio presenten alguna complicación severa como hemorragia transoperatoria de más del 25% del volumen circulante calculado, hipotensión

severa o algún trastorno cardiovascular como arritmia cardiaca  
- Pacientes que presenten hipersensibilidad a benzodiazepinas

### DEFINICION DE VARIABLES Y UNIDADES DE MEDIDA

Las presiones arteriales, las frecuencias cardiaca y respiratoria, así como el grado de sedación producido por la benzodiazepina, el tiempo requerido para la recuperación de la sedación y las dosis de flumazenil y diazepam empleadas, serán consideradas como variables continuas y susceptibles de determinárseles los estadísticos como son promedio, desviación y errores estándar.

El tiempo de recuperación de la sedación medido en minutos, será la variable dependiente y la dosis de diazepam empleada será la variable independiente.

Todas las variables continuas registradas en los tiempos indicados serán comparadas entre ambos grupos mediante una prueba de  $T$  para muestras independientes, en donde  $n_1 = n_2$ .

## RESULTADOS

Este es un estudio clínico, aplicado, comparativo, longitudinal, prospectivo, a ciegas.

El grupo tratado con *flumazenil* estuvo formado por 15 pacientes, de los cuales 5 eran hombres y 10 eran mujeres, con una edad promedio de 39.8 años para los hombres y 40.3 años para las mujeres (Figura 1); el peso promedio de los hombres fué de 76.6 kg y el de las mujeres fué de 67.9 kg. De éstos pacientes, 2 fueron intervenidos de apendicectomía, 2 de plastía inguinal, 2 de histerectomía vaginal, 2 de histerectomía total abdominal, 1 de lavado quirúrgico y debridación de muslo derecho, 1 de resección de exostosis de primer orjejo, 1 de uretrotomía, 1 de extracción de cuerpo extraño en rodilla, 1 de prostatectomía hipogástrica, 1 de plastía de pared y 1 de colpoperinoplastía anterior y posterior. Durante el transoperatorio, a estos pacientes se les administró diazepam a una dosis promedio de  $220 \pm 50$   $\mu\text{cg}$  por kg. Al terminar la cirugía, el grado de sedación según nuestra escala visual analógica fué en promedio de 2.4, con un error estándar (E.E.) de 0.68; cuando llegaron a recuperación, este grado de sedación tuvo una profundidad de  $1.56 \pm 0.21$ ; 1 minuto después de haber administrado la primera dosis de *flumazenil* la cual fué de 200  $\mu\text{cg}$

por paciente, el grado de sedación registrado fué de  $2.53 \pm 0.31$  y 1 minuto después de la administración de la segunda dosis (100  $\mu\text{cg}$ ) de *flumazenil* el grado de sedación era solamente de  $3.60 \pm 0.28$ ; después de la administración de la tercera dosis de *flumazenil* (100  $\mu\text{cg}$ ) los pacientes prácticamente estaban despiertos, pues tenían un grado de sedación de  $3.80 \pm 0.5$  y con la cuarta dosis de *flumazenil* (100  $\mu\text{cg}$ ), los pacientes se encontraban totalmente despiertos  $4 \pm 0$  (Figura 2).

En este grupo, los promedios y desviaciones estándar (D.E.) de las presiones arteriales fueron las siguientes:

Al término de la cirugía, la sistólica era de  $115 \pm 10$  mmHg y la diastólica de  $69 \pm 5$  mmHg; al llegar a la sala de recuperación la sistólica era de  $118 \pm 16$  mmHg y la diastólica de  $71 \pm 9$  mmHg; después de la primera dosis de *flumazenil* de 200  $\mu\text{cg}$ , la sistólica era de  $114 \pm 13$  mmHg y la diastólica de  $74 \pm 12$  mmHg; después en la segunda dosis de *flumazenil* la sistólica fué de  $110 \pm 73$  mmHg y la diastólica de  $75 \pm 13$  mmHg. Después de la tercera dosis de *flumazenil* la sistólica fué de  $120 \pm 75$  mmHg y la diastólica de  $75 \pm 7$  mmHg. Después de la cuarta dosis, la sistólica fué de  $120 \pm 0$  mmHg y la diastólica de  $70 \pm 0$  mmHg. En este grupo la frecuencia cardiaca al término de la cirugía fué de  $77 \pm 8$  latidos por minuto. Al llegar a la sala de recuperación fué de  $78 \pm 9$  latidos por minuto; después de la primera dosis de *flumazenil* fué de  $79 \pm 8$  latidos por minuto; después de la segunda dosis fué de  $76 \pm 9$  latidos por minuto; después de la tercera

dosis fué de  $68 \pm 11$  latidos por minuto y después de la cuarta fué de  $70 \pm 10$  latidos por minuto.

En este grupo la frecuencia respiratoria por minuto al término de la cirugía fué de  $15 \pm 1$  respiraciones por minuto; al llegar a la sala de recuperación fué de  $16 \pm 2$  respiraciones por minuto; después de la primera dosis de *flumazenil* fué de  $17 \pm 2$  respiraciones por minuto; después de la segunda dosis fué de  $17 \pm 1$  respiraciones por minuto; después de la tercera dosis fué de  $17 \pm 1$  respiraciones por minuto y después de la cuarta dosis fué de  $18 \pm 1$  respiraciones por minuto (Cuadro 1).

En este grupo tratado con *flumazenil*, como eventos adversos solamente se registró un caso de náusea y vómito después de la administración de la primera dosis del antagonista.

El grupo control estuvo formado por 15 pacientes adultos de los cuales 9 eran hombres y 6 eran mujeres (Gráfica 2, correspondiendo el reporte a distribución por sexo para el grupo estudio la Gráfica 1); la edad promedio de los hombres fué de 37.5 años y la edad promedio de las mujeres fué de 41 años (Figura 3).

De este grupo, 3 pacientes fueron intervenidos de plastía inguinal, 2 pacientes de apendicectomía, 2 de colecis-

tectomía, 2 de reducción abierta y colocación de material de osteosíntesis de tobillo, 1 de retiro de material de osteosíntesis de miembro pélvico derecho, 1 de Halban I, 1 de histerectomía total abdominal, 1 de corrección de hallux valgus y 1 de plastía de pared.

Este grupo también recibió durante el transoperatorio una dosis de diazepam promedio de  $220 \pm 50$   $\mu\text{cg}$  por kg. En este grupo control, el grado de sedación registrado al término de la cirugía según nuestra escala visual analógica fué de  $1.55 \pm 0.18$  (E.E.); al llegar a la sala de recuperación fué de  $1.76 \pm 0.14$ ; al minuto después de haber administrado la primera dosis de placebo, la profundidad de la sedación fué de  $2.27 \pm 0.21$ ; al minuto de haber administrado la segunda dosis de placebo, fué de  $2.40 \pm 0.26$ ; después de la tercera dosis de placebo, el grado de sedación permaneció en  $1.87 \pm 0.15$  y después de la cuarta dosis fué de  $1.60 \pm 0$ . La prueba de T que se empleó para buscar diferencias estadísticamente significativas o no entre el grupo control y el grupo tratado con flumazenil, mostró que después de la segunda dosis de éste, los pacientes se encontraban más despiertos, esta diferencia fué significativa a partir de esa dosis ( $p < 0.001$ ) (Figura 2).

Los promedios y desviaciones estándar de las presiones arteriales sistólica y diastólica fueron los siguientes: al término de la cirugía la sistólica fué de  $115 \pm 13$  mmHg, la

diastólica de  $71 \pm 8$  mmHg; al llegar a la sala de recuperación la sistólica fué de  $114 \pm 16$  mmHg y la diastólica de  $76 \pm 11$  mmHg; después de la primera dosis de placebo, la sistólica fué de  $115 \pm 15$  mmHg y la diastólica de  $77 \pm 11$  mmHg; después de la segunda dosis de placebo, la sistólica era de  $120 \pm 13$  mmHg y la diastólica de  $82 \pm 7$  mmHg. Después de la tercera dosis, la sistólica era de  $110 \pm 5$  mmHg y la diastólica de  $80 \pm 7$  mmHg; después de la cuarta dosis de placebo, la sistólica era de  $112 \pm 6$  mmHg y la diastólica de  $82 \pm 9$  mmHg.

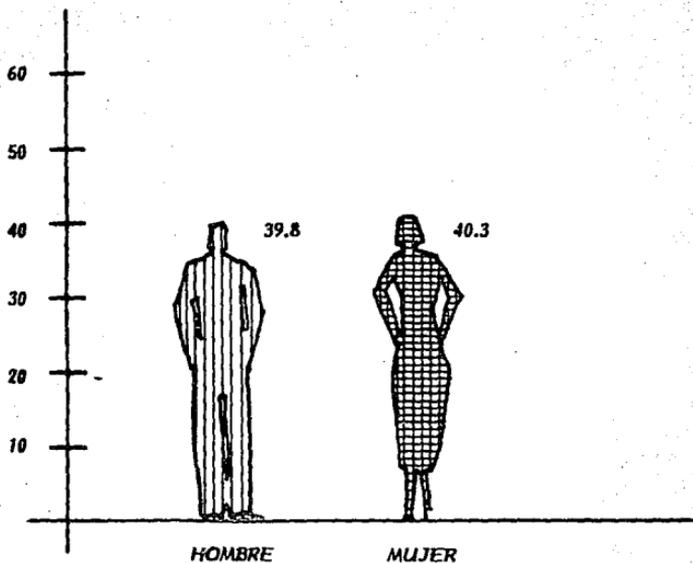
La frecuencia cardíaca al término de la cirugía en este grupo fué de  $79 \pm 9$  latidos por minuto; al llegar a la sala de recuperación fué de  $79 \pm 8$  latidos por minuto; después de la primera dosis de placebo fué de  $80 \pm 8$  latidos por minuto; después de la segunda dosis de placebo, fué de  $80 \pm 9$  latidos por minuto. Después de la tercera dosis de placebo fué de  $73 \pm 13$  latidos por minuto, y después de la cuarta dosis fué de  $86 \pm 7$  latidos por minuto.

En este grupo, la frecuencia respiratoria por minuto al término de la cirugía fué de  $17 \pm 1$  respiraciones por minuto; al llegar a la sala de recuperación fué de  $17 \pm 1$  respiraciones por minuto; después de la primera dosis de placebo permaneció en  $17 \pm 1$  respiraciones por minuto; continuando después de la segunda dosis en  $17 \pm 1$  respiraciones por minuto. Después de la tercera dosis de placebo fué de  $18 \pm 2$  respiraciones por minuto

y después de la cuarta dosis fué de  $20 \pm 2$  respiraciones por minuto (Cuadro 2).

En este grupo, no se observaron eventos adversos por la administración del placebo.

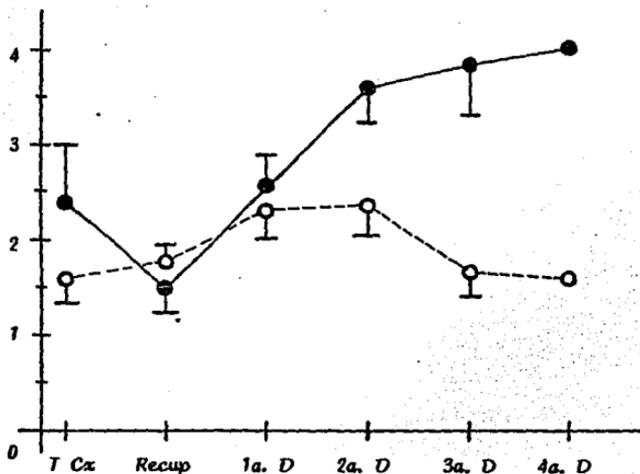
En las páginas siguientes se muestran figuras, cuadros y gráficas antes mencionadas.



EDAD PROMEDIO PARA LOS PACIENTES MANEJADOS CON  
**FLUMAZENIL**

FIGURA 1

ESTA TESIS NO DEBE  
SALIR DE LA BIBLIOTECA



● — ● FLUMAZENIL  
○ - - ○ PLACEBO

T Cx: Término de la  
cirugía

Recup: Llegada a sala de  
recuperación

1a. D: 1a. Dosis

2a. D: 2a. Dosis

3a. D: 3a. Dosis

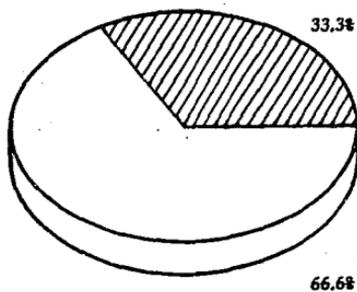
4a. D: 4a. Dosis

RESPUESTA PARA LOS PACIENTES MANEJADOS CON

FLUMAZENIL Y PLACEBO EN LA

RECUPERACIÓN DE LA SEDACIÓN

FIGURA 2



DISTRIBUCION POR SEXO PARA LOS PACIENTES MANEJADOS CON

FLUMAZENIL

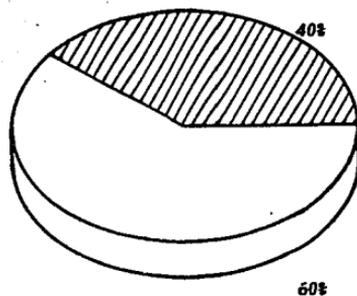


HOMBRES



MUJERES

GRAFICA 1



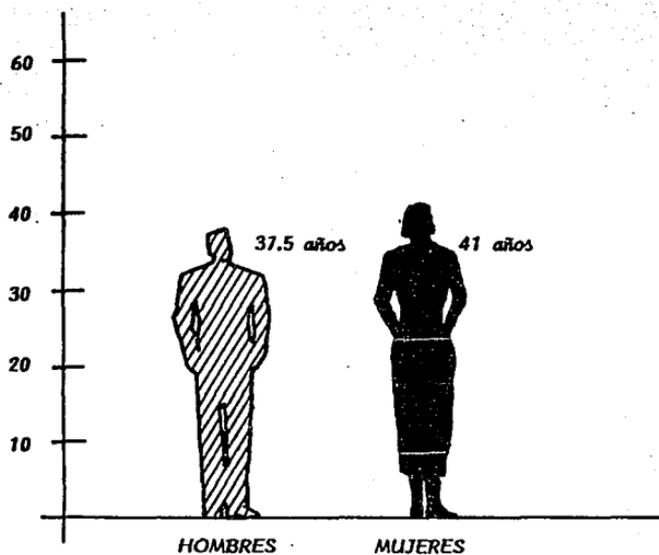
DISTRIBUCION POR SEXO PARA LOS PACIENTES MANEJADOS CON

PLACEBO

 HOMBRES

 MUJERES

GRAFICA 2



EDAD PROMEDIO PARA LOS PACIENTES MANEJADOS CON  
**PLACEBO**

**FIGURA 3**

	T Cx	Recup	1a. D	2a. D	3a. D	4a. D
T/A	115±69	118±71	114±74	110±75	120±75	120±70
FC	77±8	78±9	79±8	76±9	68±11	70±10
FR	15±1	16±2	17±2	17±1	17±1	18±1

**PROMEDIOS Y DESVIACIONES ESTANDAR PARA TENSION ARTERIAL (T/A),  
FRECUENCIA CARDIACA (FC) Y FRECUENCIA RESPIRATORIA (FR) PARA  
LOS PACIENTES DEL GRUPO ESTUDIO (FLUMAZENIL)**

**CUADRO 1**

	T Cx	Recup	1a. D	2a. D	3a. D	4a. D
T/A	115±71	114±76	115±77	120±82	110±80	112±82
FC	79±9	79±8	80±8	80±9	73±13	86±7
FR	17±1	17±1	17±1	17±1	18±2	20±2

**PROMEDIOS Y DESVIACIONES ESTANDAR PARA TENSION ARTERIAL (T/A),  
FRECUENCIA CARDIACA (FC) Y FRECUENCIA RESPIRATORIA (FR) PARA  
LOS PACIENTES DEL GRUPO CONTROL (PLACEBO)**

**CUADRO 2**

## CONCLUSIONES

\* De acuerdo a los resultados presentados, se comprobó la eficacia del *flumazenil* como antagonista específico de benzodiazepinas.

\* El tiempo de recuperación de la sedación producida por diazepam fué menor en los pacientes del grupo de estudio (*flumazenil*), con un promedio de  $2.53 \pm 0.31$  de escala visual analógica, comparado con el grupo control (*placeto*), el cual fué de  $2.40 \pm 0.26$  de la misma escala, a los 2 minutos, siendo la diferencia estadísticamente significativa a partir de esa segunda dosis ( $p < 0.001$ ).

\* Los efectos del *flumazenil* sobre la presión arterial frecuencia cardiaca y frecuencia respiratoria *no* son estadísticamente significativos, ya que no se presentaron variaciones de estos parámetros.

\* De los pacientes del grupo de estudio (*flumazenil*), solamente en uno de ellos se presentaron comb efectos adversos náusea y vómito, lo cual está acorde con lo reportado en la literatura acerca de que el medicamento es bien tolerado, incluso a dosis altas.

## DISCUSION

El presente estudio tuvo como finalidad el demostrar la eficacia del *flumazenil* (una imidazobenzodiazepina), como antagonista de los efectos hipnóticos y sedantes de las benzodiazepinas.

Se pudo constatar que a dosis terapéuticas (en promedio 300  $\mu$ cg) y en la mayoría de los pacientes a los cuales les fué administrado, se observaron sus efectos en la segunda dosis.

Esto representa una enorme importancia, ya que es de gran utilidad para finalizar la sedación producida por benzodiazepinas en pacientes sometidos a procedimientos diagnósticos o terapéuticos cortos o bien para mejorar la depresión respiratoria provocada por una sobredosificación benzodiazepínica.

Además de lo anterior, se puede utilizar para revertir la anestesia general inducida y mantenida con benzodiazepinas, y en la Unidad de Cuidados Intensivos para diagnosticar si un estado de conciencia es debido a benzodiazepinas o a otros fármacos.

En resumen, se comprobó que el fármaco en estudio (*flumazenil*), es un buen coadyuvante en el arsenal de medicamentos anestésicos y que, afortunadamente, ya se cuenta con dicha droga en nuestro país.

**BIBLIOGRAFIA**

1. Patschke D., Eberlein H.J., Hess W: Antagonism of morphine with naloxone in dogs. Cardiovascular effects with special references to the coronary circulation. Br J Anesth 1977; 49: 525.
2. Jaffe J.H., Martin W.R: Opioid analgesics and antagonists. Goodman and Gilman's. The Pharmacological Basis of Therapeutics. 6th. Ed. Edited by Gilman A.G., Goodman L.S., Gilman A.. New York. Mc Millan, 1980, pp. 494-539.
3. Miller R.D., Larson C.P. Jr., Way W.L: Comparative antagonism of d-tubocurarine, gallamine and pancuronium induced neuromuscular blockades by neostigmine. Anesthesiology 1972; 36: 503.
4. Monks S: The reversal of nondepolarizing relaxants. Anesthesia 1972; 27: 313.
5. Bonetti E.P., Pieri L., Cumin R., Schaffner R., Pieri M., Gameu E.R., Müller R.K.M., Haefely W: Benzodiazepine antagonist Ro 15-1788: Neurological and behavioral effects. Psychopharmacology 1982; 78: 8.

6. Darragh, W., Lambe R., Brick I., O'Boyle C: Antagonism of the central effects of 3-methyl-clonazepam. Br J Clin Pharmacol 1982; 14: 871.
7. Darragh A., Lambe R., Kenny M., Brick I., Faffe W., O'Boyle C: Ro 15-1788 antagonises the central effects of diazepam in man without altering diazepam bioavailability. Br J Clin Pharmacol 1982; 14: 677.
8. Darrag A., Scully M., Lambe R., Brick I., O'Boyle C., Downie W.W: Investigation on man of the efficacy of a benzodiazepine antagonist, Ro 15-1788. Lancet 1981/II, 8-10.
9. Geller E., Nir D., Matzkin C., Braf Z: The reversal of midazolam sedation by Ro 15-1788 in patients undergoing surgery under epidural anesthesia. Anaesthesist 1985; 34(Supl): 139.
10. Geller E., Niv D., Matzkin C., Sibiger A., Nevo I., Cohen F., Braf Z: The antagonism of midazolam sedation by Ro 15-1788 in 50 postoperative patients. Anesthesiology 1985; 63(Supl A): 369.