

11202  
172  
UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

HOSPITAL DE ESPECIALIDADES SIGLO XXI C.M.N.  
"BERNARDO SEPULVEDA"

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

COMPARACION DE DOS DOSIS DIFERENTES DE  
FLUMAZENIL PARA REVERTIR EL EFECTO  
RESIDUAL DE MIDAZOLAM EN PACIENTES  
PEDIÁTRICOS EN CIRUGÍA AMBULATORIA

T E S I S

RECEPCIONAL QUE PRESENTA LA DOCTORA

GEORGINA VELASCO PÉREZ

PARA OBTENER EL TITULO DE

ANESTESIOLOGIA



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**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.

COMPARACION DE DOS DOSIS DIFERENTES DE FLUMAZENIL  
PARA REVERTIR EL EFECTO RESIDUAL DE MIDAZOLAM EN  
PACIENTES PEDIATRICOS EN CIRUGIA AMBULATORIA.

DRA. GEORGINA VELASCO PÉREZ  
Residente de Anestesiología del tercer año

DR. MARIO VIDAL PINEDA DIAZ  
Médico Anestesiólogo Pediatra

DRA. ANGELICA CARRILLO SIERRA  
Médico Anestesiólogo Pediatra

DR. GERMAN SÁNCHEZ RODRÍGUEZ  
Médico Anestesiólogo Pediatra

Autor de Tesis  
DRA. GEORGINA VELASCO PEREZ  
Asesor  
ANGELICA CARRILLO SIERRA  
Asesor  
DR. GERMAN SÁNCHEZ RODRÍGUEZ  
Director  
DR. MARIO VIDAL PINEDA DIAZ

Domicilio: Privada de Girasol No. 7 Col. San Marcos, Xochimilco, Distrito  
Federal.

Teléfono: 56 75 08 95

*C. Jiménez*

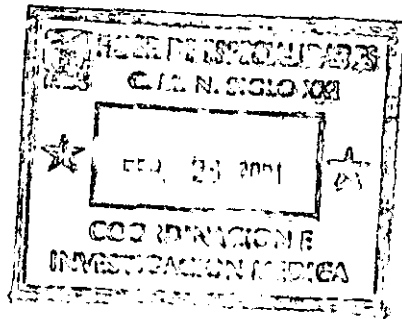
Dr. Tomás Dóctor Jiménez  
Jefe del Curso de Anestesia  
Hospital de Especialidades  
Siglo XXI, CMN. IMSS.

*Mario Pineda Díaz*

Dr. Mario Pineda Díaz  
Director de Tesis  
Jefe de Anestesia  
Hospital de Pediatría, Siglo XXI

*Neil Watcher Rodarte*

Dr. Neils Watcher Rodarte  
Jefe de Enseñanza e Investigación  
Hospital de Especialidades Siglo XXI  
Centro Médico Nacional



## **DEDICATORIAS**

A mis familiares por la paciencia, comprensión y ayuda que me han brindado en toda mi formación, sin pedir nada a cambio.

A Héctor con quién siempre he contado incondicionalmente en todo momento.

Al Dr. Pineda por ser una gran persona y por su enseñanza profesional.

## INDICE

<b>RESUMEN</b> -----	<b>5</b>
<b>INTRODUCCION</b> -----	<b>6</b>
<b>MATERIAL Y METODOS</b> -----	<b>8</b>
<b>RESULTADOS</b> -----	<b>10</b>
<b>DISCUSIÓN</b> -----	<b>11</b>
<b>CONCLUSIONES</b> -----	<b>13</b>
<b>GRAFICAS Y CUIDAROS</b> -----	<b>14</b>
<b>REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS</b> -----	<b>19</b>

## RESUMEN

**TITULO:** Comparación de dos dosis diferentes de flumazenil para revertir el efecto residual de midazolam en pacientes pediátricos en cirugía ambulatoria.

**AUTORES:** Dra. Georgina Velasco Pérez, Tesista; Asesores: Dra. Angélica Carrillo Sierra, Dr. Germán Sánchez Rodríguez; Director de Tesis: Dr. Mario Vidal Pineda Díaz.

**INTRODUCCION:** Las benzodicepinas son frecuentemente usadas en la anestesia general y durante mucho tiempo éstas han sido utilizadas como alternativa para la inducción anestésica, pero una de sus desventajas es la sedación y/o hipnósis prolongada y profunda en el postoperatorio, haciéndose contar con antagonistas. Desde 1970 se emprendió la búsqueda de derivados de las benzodicepinas que conservaran su actividad ansiolítica y anticonvulsiva, pero que tuvieran propiedades relajantes y sedantes menores, ésto debido a la importancia actual de mantener el menor tiempo hospitalizados a los pacientes como consecuencia del procedimiento anestésico. por esta razón de una recuperación más rápida se ha introducido un antagonista específico: el flumazenil. Por lo que el tiempo de recuperación puede ser muy reducido con el uso de este antagonista administrado postoperatoriamente.

**MATERIAL Y MÉTODOS:** Para éste estudio se tomó una muestra de 60 pacientes programados para cirugía ambulatoria con duración entre 30 y 90 minutos, con edades de 2 a 10 años y peso de 12 a 25 kg., con sexo indiferente, ASA I y II con la aprobación del comité de investigación y ética del hospital de acuerdo con los criterios de inclusión y exclusión. A todos se les manejó con anestesia general, con inducción endovenosa de atropina a 10 mcg/kg, fentanyl a 3 mcg/kg, Vecuronio a 100 mcg/kg, y midazolam a 300 mcg/kg de peso. Al término de la cirugía se dividió en dos grupos de 30 pacientes cada uno; el primer grupo recibió 100 mcg .V. y el segundo 200 mcg I.V.

### RESULTADOS:

El universo de trabajo constituido por 60 pacientes pediátricos (divididos en 2 grupos de 30 pacientes cada uno para el manejo de dos dosis diferentes de Flumazenil), programados para cirugía ambulatoria con edades de entre 2 y 10 años con un promedio de  $6 \pm 4$  con peso en promedio de  $18 \pm 5$ , con sexo indiferente femenino 26 y masculino 34. Con ASA I y II, los cuales se manejaron con anestesia general y manejando mismas dosis en ambos grupos

Los resultados obtenidos en esta población fue que de acuerdo a la prueba comparativa de dosis 0.1 mg y 0.2 mg de flumazenil en dosis única para antagonizar, es que las dos dosis antagonizan el efecto del midazolam , pero en menor tiempo con dosis de 0.2 mg según la escala de recuperación de Steward.

**CONCLUSIONES:** El flumazenil como antagonista específico de las benzodicepinas es muy eficaz para revertir los efectos residuales del midazolam, al utilizar este último como inductor en anestesia general. Se logró un mejor antagonismo con dosis de 0.2 mg I.V., con una recuperación más rápida según la escala de recuperación postanestésica de Steward, que con dosis de 0.1 mg I.V. sin embargo ambas dosis son efectivas para antagonizar.

**PALABRAS CLAVE:** PEDIATRIA, MIDAZOLAM, FLUMAZENIL, ANTAGONISMO.

## INTRODUCCION

Dentro de los objetivos más importantes de la anestesia moderna está el poder contar con agentes de inducción para la anestesia general, que además de ser rápidos en su acción sobre las funciones del sistema nervioso central sean agradables al paciente, mantengan estabilidad cardiovascular, estén libres de efectos secundarios indeseables y que no prolonguen el tiempo de recuperación de la anestesia; tales fármacos no deberán ser irritantes ni liberadores de histamina. Para el anestesiólogo es de vital importancia proporcionar al paciente pediátrico una adecuada inducción tormentosa. Existen varios fármacos que pueden inducir la anestesia intravenosa como lo son los barbitúricos, disociativos, esteroides, etc., los cuales han sido reemplazados en gran medida con la aparición de nuevas benzodiazepinas como el midazolam, que ha abierto alternativas para la inducción anestésica 1,2. Los efectos de las benzodiazepinas son originados por incremento en neurotransmisores inhibitorios, como el ácido gamma--aminobutírico y glicina: éstas benzodiazepinas ocupan sitios localizados en el sistema nervioso central. Los efectos terapéuticos de las benzodiazepinas son dependientes del número de receptores que ocupen.3. El midazolam es una benzodiazepina hidrosoluble, droga sintetizada por Hoffman la Roche Company en 1974.4. Tiene propiedades únicas en comparación con otras benzodiazepinas, es hidrosoluble en medio ácido pero es altamente liposoluble in vivo, su acción es relativamente rápida y su depuración metabólica es alta en comparación con otras benzodiazepinas; se metaboliza en el hígado, se conjuga con ácido glucurónico y se elimina por orina. Esta droga produce hipnosis potente, amnesia y efectos ansiolíticos en administración intravenosa, intramuscular y oral. Estos múltiples usos del midazolam en el perioperatorio, incluyen premedicación, inducción anestésica, mantenimiento y sedación para procesos diagnósticos.5. En diversos estudios se ha reportado que la acción del midazolam después de su administración es más rápida en niños que en adultos, siendo esto mismo con otros medicamentos como el tiopental, actúa más rápido en niños; en cuanto a efectos sobre la circulación y respiración, dosis requeridas y producción de amnesia es similar en niños y adultos.

El inconveniente del uso de las benzodiazepinas como inductores es somnolencia residual, lo que retarda el egreso hospitalario de los pacientes.6 por lo que es importante para el anestesiólogo el conocimiento farmacológico de drogas que antagonicen sus efectos y controlen las alteraciones hemodinámicas y de conducta ocasionadas por su empleo, para



que el paciente pueda ser dado de alta a su domicilio en las mejores condiciones físicas y psíquicas.7.

Las dosis excesivas de benzodicepinas raramente se asocian a un alto índice de morbilidad y mortalidad. Mucho de lo documentado sobre reacciones fatales a ocurrido con ingestión a la vez de otras drogas, más notablemente con los antidepresivos triciclicos y alcohol en adultos.8.

El empleo de flumazenil para antagonizar el efecto de las benzodicepinas, ha permitido una recuperación más rápida del paciente ambulatorio.7.

El flumazenil fué aprobado por la Unión Americana Food And Drugs Administration en Diciembre de 1991 para uso en adultos para la completa o parcial reversión de los efectos de sedación por benzodicepinas, posteriormente se han realizado estudios donde se demuestra su seguridad y eficacia de éste en pacientes pediátricos.9. Es un antagonista específico de las benzodicepinas que revierte la hipnosis y sedación inducida por midazolam, por interacción competitiva del sitio receptor benzodicepinico en el complejo receptor ácido gamma aminobutírico y glicina en el SNC bloqueando todos los efectos de las benzodicepinas, incluyendo la sedación profunda y la depresión respiratoria, desprovisto de efectos cardiovasculares significativos. El flumazenil se presenta en ampollitas de 0.5 mg en cinco ml. de solución, la dosis oscila de 0.005-0.15 por kilogramo de peso corporal en adultos, en niños no existe una dosificación segura para las diferentes edades pediátricas 10,11. Este no causa efectos hemodinámicos adversos en pacientes con alto riesgo de sufrir un procedimiento quirúrgico mayor, bajo inducción anestésica con benzodicepinas, se ha demostrado que la infusión de 0.1 mg/min no tiene efectos cardiovasculares significativos. 12. Diversos estudios han demostrado que el flumazenil es un antagonista efectivo de la hipnosis residual y de los efectos de la inducción anestésica del midazolam en niños con dosis de 0.5 a 1.0 mgs.13.

En cuanto a contraindicaciones absolutas y relativas en el uso del flumazenil, se ha encontrado que este agente no debe ser administrado en pacientes que tengan historia de alergia o reacciones de sensibilidad a las benzodicepinas y puede ser cautelosamente usado cuando el niño toma otros medicamentos como teofilina o isoniacida. 9.

## **MATERIAL Y METODOS**

Para la elaboración del presente estudio se tomó una muestra de 60 pacientes, programados para cirugía ambulatoria entre 60 y 90 minutos de duración, con edad de 2 a 10 años, un peso de 12 a 25 kilos, sexo indiferente y estado físico ASA I-II del Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI.

Todos los pacientes recibieron una visita preanestésica, para su evaluación clínica y de laboratorio, ningún paciente recibió medicación preanestésica. Al llegar al quirófano se le hizo una evaluación del estado de conciencia, descartando a todos aquellos pacientes que se encontraron en algún estado de sedación por ingesta de fármacos, patología neuropsiquiátrica, alteraciones metabólicas, hepáticas, renales y antecedentes de hipersensibilidad a las mismas; por otra parte se les colocó monitoreo tipo II (no invasivo), tensión arterial, frecuencia cardíaca, temperatura, oximetría de pulso, por métodos convencionales se les colocó un catéter para canalizar vena periférica con solución Hartmann; se seleccionó anestesia general como técnica, la inducción fue por vía endovenosa con la administración de los siguientes fármacos: atropina a 10 mcg/kg, fentanyl a 3 mcg/kg, la relajación neuromuscular con vecuronio a 100 mcg/kg y midazolam a 300 mcg/kg de peso.

Se colocó la mascarilla facial y se administró oxígeno al 100%, con flujos de 3 lts por minuto, bajo sistema Bain pediátrico, 3 minutos posterior a la administración de los fármacos previamente mencionados; se realizó laringoscopia directa y se intubó por vía orotraqueal y se mantuvo con sevoflurano a 2.5 Vol% y O<sub>2</sub> a 3 lts por minuto, bajo ventilación manual controlada. El registro del monitoreo se tomó cada 5 minutos; 10 minutos antes de finalizar la cirugía se suspendió el anestésico y únicamente se le proporcionó oxígeno al 100%. Antes de iniciar la reversión del midazolam, se corroboró la integración de la función neuromuscular a través de un neuroestimulador de nervios periféricos tipo "Tof Guard". Al término de la cirugía la muestra de la población se dividió en 2 grupos: 30 pacientes recibieron en ese momento flumazenil 100 mcg I.V. y al otro grupo también de 30 pacientes recibieron flumazenil 200 mcg I.V. A partir de este momento se registraron la recuperación del estado de conciencia según la escala de recuperación postanestésica de Steward, la cual cuenta con 3 grados, tomando esta cuenta cada 5 minutos hasta la recuperación total del estado de conciencia.

## **ESCALA DE RECUPERACION POSTANESTESICA DE STEWARD**

### **CONCIENCIA**

Despierto	2
Responde a estímulos	1
No responde	0

### **VIA AEREA**

Domina tos o llanto	2
Mantiene buena ventilación	1
Requiere mantenerse con ventilación	0

### **MOVIMIENTO**

Movimiento determinado de miembros	2
Movimiento no determinado	1
Sin movimiento	0

## RESULTADOS

El universo de trabajo estuvo constituido por 60 pacientes pediátricos, programados para cirugía ambulatoria con duración de esta de entre 60 y 90 minutos, con edad entre 2 y 10 años como promedio  $6 \pm 4$ , el peso manejado fue entre 12 y 25 kilos con peso promedio  $18 \pm 5$ , de sexo indiferente correspondiendo al sexo femenino 26 y al sexo masculino 34. El riesgo anestésico quirúrgico según la sociedad americana de anestesiólogos (ASA) 18 pacientes : ASA I y 42 pacientes: ASA II. (Cuadro I)

Los tiempos de estudio en cuanto a cirugía tuvo como mínimo 55 minutos y como máximo 92 minutos con un promedio de  $80 \pm 12$ . En cuanto al tiempo anestésico hasta la reversión tuvo como mínimo 76 minutos y como máximo 104 minutos con un promedio de  $93 \pm 08$ . (cuadro II)

Como aspectos importantes de la inducción y mantenimiento de los anestésicos fue lo siguiente en misma dosis para los dos grupos, atropina 0.01 mg/kg, fentanyl 0.003 mg/kg, vecuronio 0.1 mg/kg y midazolam a razón de 0.3 mg/kg como inductor, para el mantenimiento en ambos grupos se repitieron dosis de fentanyl en una o dos ocasiones y sevoflurano manejado a 2.5 Vol %. (Cuadro III)

Para el estado de recuperación de la conciencia según la escala de recuperación postanestésica de Steward hasta la puntuación de 6, para la dosis manejada de 0.1 mg se porolongo hasta  $14.26 \pm 3.12$  minutos y para la dosis de flumazenil de 0.2 mg fue menor  $6.36 \pm 2.54$ . Por lo que estadísticamente por prueba comparativa la dosis de 0.2 recupera en menor tiempo la conciencia.

ESTA TESIS NO SALE  
DE LA BIBLIOTECA

CUADRO III  
TECNICA ANESTESICA

---

GRUPO I n = 30	GRUPO II n = 30
<hr/> <b>INDUCCION</b>	
Atropina 0.01 mg/Kg	0.01 mg/Kg
Fentanyl 0.003 mg/Kg	0.003 mg/Kg
Vecuronio 0.1 mg/Kg	0.1 mg/Kg
Midazolam 0.3 mg/Kg	0.3 mg/Kg
 <b>MANTENIMIENTO</b>	
Sevofluorano	Sevofluorano
2.5% + O <sub>2</sub>	2.5% + O <sub>2</sub>

---

n= 60

## **BIBLIOGRAFIA**

- 1.- Pineda D,M, Déctor J,T, Pérez L,L, López F, M. **Midazolam como agente de inducción anestésica en pediatría.** Rev Mex de Anest 1997;20:127-131.
- 2.- Hipnóticos y sedantes. Cap. 17 Theodore W. Rall. Goodman y Gilman. **Las bases farmacológicas de la terapéutica.** 8va edición; México: Panamericana. 1991; 346-356.
- 3.- Chmura B, Lori RN, BSN, CCRN, Robertson, Chamura R P. **Flumazenil (Romazicon) and the patient with Benzodiazepine Overdose: risks versus Benefits.** J Emerg Nurs 1996;22:330-333.
- 4.- Cole W,H. **Midazolam in Pediatric Anaesthesia.** Anaest Intens Care 1982;10:36-39.
- 5.- Reves J,G, Fragen R,J, Vinik R,H, Greenblatt D. **Midazolam: Pharmacology and uses.** Anesthesiology 1985;62: 310-324.
- 6.-Lucio L,M,A, Trujillo E,C, Gonzalez C,G. **Flumazenil como antagonista del Midazolam en pacientes sometidas a legrado uterino por aborto incompleto.** Rev Mex de Anest 1996;19:75-78.
- 7.- Balsa M,O, Bada P,G, Terrones N,J, Calderon M,N, Garcia G,J, Guerrero H,M. **Antagonismo del Midazolam con Flumazenil en pacientes ambulatorios.** Rev Mex de Anest 1994;17:22-26.
- 8.- Haverkos G, Disalvo r, Imhoff T. **Fatal seizures after flumazenil administration in a patient with mixed overdose.** Ann Pharmacother 1994;28:1347-1348.
- 9.- Shannon, Michael M D, Albers, Gary MD, Burkhart, Keith M D, Liebelt **Safety and efficacy of flumazenil in the reversal of benzodiazepine-induced conscious sedation** J of Ped 1997;131:582-586.
- 10.- Flögel M,C, Ward S,D, Wada D,R, **The effects of large-dose Flumazenil on Midazolam-induced ventilatory depression.** Anesth. Analg. 1993;77:1207-1214.

11. Romero C,L Assad G,J Zacacla L,J,C, Malja A,M. **FluMAZENIL Antagonista De benzodicepinas en anestesia generak.** Rev Mex de Anest. 1990; 13: 16-19.
12. Kamjo, Yoshito M,D, Masuda, Takashi, Tsuruta, Harukazu P,D. **Cardiovascular response and stress reaction to flumazenil injection in patients under infusión whit midazolam.** Crit Care Med. 2000; 28:318-323.
13. Jones R,D, Lawson A,D, Andrew L,J, Gunawardene W,M, Bacon S,J, **Antagonism of the hinotic effect of midazolam in children: a randomized, double blind study of placebo and flumazenil administered after midazolam-induced anaesthesia.** Br. J. Of Aaesth. 1991; 66:660-666.
14. Petersen E,J, Jensen L,H, **Proconflic effect of benzodioxepine receptor inverse agonista ad other inhibitors of GABA function.** Europ Jour of Pharm 1984: 103: 91-97.
15. Schwelden H Stoekel R, Lauren P,M, Swohen. **Aplication of benzodicepine antagonist (RO-15-1788) under steady-state conditions of midazolam.** Anesthesiology. 1982 57 A/325-A7326.
16. Lupolover Y, Sdafran A,B, Desenalas D, Weise C, Meyer J,J, **Evaluation of visual function in healing subjets after administration of Ro 15-1788.**Europ J. Clin Pharm. 1984; 11: 505-507.
17. Laurian S, Gaillard J,M, Shopf J, Lee P,K. **Effects of a benzodicepine antagonist on the diacepam induced electrical brain activity modifications.** Neuphysiology. 1984; 11: 55-58.
18. Hunkeler W, Muhler H, Pieri P,L. **Selective antagonist of benzodiacepines.** Nature 1981; 290: 514-519.
19. Bonnety E,P, Pienl L, Cumin R, Gamzo R. **Benzodiacepine antagonist R15-1788. neurologic and Beharvioral effect.** Phisiopharmacology 1986; 78: 8-18.

20. Darragh A, Lambe L,B; **Investigation in man of the efficacy of a benzodiazepine antagonist RO 15-1788.** The Lancet 1981;12: 8-10.
19. Speeg K,V, Wangs S, Avant G,R, Berman M,L, Schneker S. **Antagonism of benzodiazepine binding in brain by anilircum, benzil alcohol and physostigmine.**J.of Neurochimistry 1984; 20: 856.
- 21.Spaulding B,C, Cliol S,D, Gross J,B, Apelbaun J.L. Broderson H. **The effect of fisisostigmine on diacepam induced ventilatory depression, a double blind study.** Anesthesiology 1984; 6: 551-554.
22. AlexanderC,M, Teller L,E, Gross J,B, **Slow injection does not prevent midazolam-induced ventilatory depression.** Anesth Analg 1992; 74:2060-2064.





**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
DIRECCIÓN REGIONAL SIGLO XXI  
DELEGACIÓN 3 SUROESTE DEL DISTRITO FEDERAL  
HOSPITAL DE PEDIATRÍA C.M.N. SIGLO XXI  
DIVISIÓN DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN MÉDICA**

FECHA: 22 FEBRERO DEL 2001

OFICIO: 37B5032500/

**DR. MARIO VIDAL PINEDA DIAZ  
JEFE DE ANESTESIOLOGÍA  
H. PEDIATRÍA C. M. N. SIGLO XXI  
P R E S E N T E**

Por el presente le informo que su protocolo de investigación "COMPARACIÓN DE DOS DOSIS DIFERENTES DE FLUMAZENIL PARA REVERTIR EL EFECTO RESIDUAL DE MIDAZOLAM EN PACIENTES PEDIÁTRICOS EN CIRUGÍA AMBULATORIA", fue aprobado por el Comité Local de Investigación. Número de registro local 99/718/056

Sin más por el momento, aprovecho la ocasión para enviarle un cordial saludo.

**A T E N T A M E N T E  
"SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL"**

**DR. J. AGUSTÍN MERCADO ARELLANO.  
JEFE DE EDUC. E INV. MEDICA**

c.c.p. DRA. GEORGINA VELASCO PÉREZ./Residente de Anestesiología

AMA/dulce\*