

Trabajos Originales

Evaluación del Flumazenil en la Reversión de la Anestesia con Midazolam - Fentanilo para Colonofibroscopia

Dr. Jaime Pogulanik

Servicio de Anestesia, Hospital Privado. Córdoba

Dra. Silvia Bertola

Servicio de Gastroenterología, Hospital Privado. Córdoba

RESUMEN:

Se evaluó la acción antagonista benzodiazepínica específica de flumazenil sobre 21 pacientes que recibieron anestesia i.v. con midazolam-fentanilo en procedimientos diagnósticos de colonofibroscopia. Todos los pacientes eran mayores de 18 años de edad, con un ASA I-II, utilizándose midazolam para la inducción y mantenimiento anestésico en dosis totales que variaron entre 0,1 - 0,6 mg/kg.

El esquema de aplicación de flumazenil fue de 0,2 mg como dosis inicial, y 0,1 mg cada 2 minutos hasta lograr la respuesta deseada (\bar{x} = 0,005 mg/kg).

Se demostró que flumazenil posee las siguientes propiedades: 1) rápido comienzo de acción; 2) ausencia de efectos colaterales sistémicos o locales; 3) simplifica el control post-quirúrgico, llegando el paciente a Sala de Recuperación despierto y en condiciones estables; 4) acorta el período de permanencia hospitalaria del paciente de Cirugía Ambulatoria.

Los autores agradecen la colaboración en el análisis estadístico y redacción del presente trabajo, a los Dres. Alberto Achával y Roberto Paganini.

Nuestro reconocimiento al Laboratorio Roche quien nos facilitó Flumazenil para la elaboración de este trabajo.

INTRODUCCION:

La colonofibroscopia es un procedimiento endoscópico que ocasiona molestias y frecuentemente es causa de dolores moderadamente intensos, provocados por las dificultades en el pasaje del instrumento en los ángulos esplénico y/o hepático, además de espamos en la musculatura lisa intestinal.

Con el fin de mitigar este discomfort, se utiliza habitualmente diazepam, que puede provocar una sedación algunas veces insuficiente y en otras excesiva; esto último asociado con el dolor da como resultado un paciente que no comprende las órdenes e indicaciones, ni colabora.

Ante estos inconvenientes, decidimos utilizar fentanil-midazolam logrando así una adecuada analgesia y previsible sedación.

El objetivo de este trabajo es evaluar la acción antagonista específica de flumazenil, sus posibles efectos adversos y la utilidad práctica que resulta de su administración en pacientes anestesiados con midazolam - fentanilo, que proporcionan una anestesia con resultados consistentes y confiables.

METODO:

Fueron anestesiados 21 pacientes de ambos sexos, mayores de 18 años, ASA I - II, quienes llegaron a nuestro Hospital para colonofibroscopia (Tabla 1).

Los pacientes hallados en alguna de las siguientes situaciones clínicas fueron excluidos:

- Antecedentes de hipersensibilidad a las BZD
- Ingestión crónica de BZD
- Psicopatologías severas
- Embarazadas
- Menores de 12 años
- Patologías orgánicas severas

Ningún paciente fue premedicado. En Sala de Endoscopía se efectuaron los siguientes controles preoperatorios: tensión arterial con esfigmomanómetro, frecuencia cardíaca, frecuencia respiratoria, temperatura axilar.

Se inyectó por vía i.v. midazolam 0,15 - 0,20 mg/kg y fentanilo 1 mg/kg. Se efectuaron reinyecciones de mantenimiento según la necesidad, de un tercio de la dosis inicial.

Al finalizar el procedimiento endoscópico se administró flumazenil 0,2 mg como dosis inicial, reinyectándose 0,1 mg cada 2 minutos si el efecto hubiese sido insuficiente, hasta una dosis máxima de 1 mg.

La evaluación clínica de flumazenil se realizó con referencia al siguiente protocolo:

TABLA 1

Despertar	Puntaje
Paciente dormido, no despertable . .	(0)
Paciente dormido, despertable (estímulo físico)	(1)
Paciente somnoliento (estímulo verbal).	(2)
Paciente despierto espontáneamente	(3)
Orientación temporo - espacial	
Totalmente desorientado.	(0)
Parcialmente orientado	(1)
Completamente orientado.	(2)
Comprensión y cooperación	
No ejecuta órdenes	(0)
Ejecuta órdenes por imitación. . . .	(1)
Sí ejecuta órdenes	(2)

TABLA 2

(Los controles fueron efectuados en la siguiente secuencia: Previo a la administración - a los 5' - a los 15' - a los 30' - y a las 2 hs.)

Los propios pacientes luego de la operación fueron consultados respecto del despertar, calificando a éste como: muy agradable, agradable, aceptable, desagradable. Además, la sensación que percibían luego del despertar era evaluada por ellos del siguiente modo: tranquilo, relajado, intranquilo, excitado, angustiado.

RESULTADOS:

Aproximadamente en el 70o/o de los pacientes se utilizó una dosis de 0,3 - 0,4 mg de flumazenil (Gráfico 1). Pudo observarse que 5 pacientes (23o/o) de la serie, volvieron a sedarse en la Sala de Recuperación, con un Grado 2 de la Calificación de Sedación: es decir despertable con estímulo verbal (Tabla 1).

En el análisis de los resultados sobre sedación, orientación y comprensión fue empleado el método (T) de Student, que valora las diferencias entre los porcentajes. Las respuestas al flumazenil fueron agrupadas en dos categorías.

- A) Sin respuesta evidente o leve mejoría. Fueron incluidos todos los pacientes quienes a los 5 minutos de recibir el antagonista, sólo mostraron un cambio que no superó un punto en la Escala de Evaluación.
- B) Mejoría moderada o marcada. Estos pacientes mostraron un cambio que correspondió a un puntaje superior a uno.

Sedación: 15 pacientes (70o/o) de la serie correspondieron al grupo con moderada o marcada mejoría. Esta tendencia no llegó a tener significado estadístico, por el número reducido de pacientes estudiados. Esta falta de significado estadístico posee relativa importancia si se tiene en cuenta que cinco pacientes de la serie se hallaban en Grado 2 de sedación (somnolientos) antes de recibir flumazenil. En consecuencia 20 de los 21 pacientes se hallaban en Grado 2 ó 3 de la escala de sedación a los 5 minutos de administración de flumazenil.

Orientación temporo-espacial: el porcentaje de pacientes correspondiente a cada grupo fue similar: (A) = 47o/o - (B) = 53o/o.

Comprensión y cooperación: en el Grupo (A) hubo 6 pacientes (28o/o) y en el Grupo (B) 15 pacientes (72o/o), lo que da una diferencia significativa entre los grupos ($p < 0,1$).

Es posible que la Escala de Comprensión y Cooperación sea más sensible que las res-

tantes para la evaluación del efecto farmacológico de la droga.

No se observaron cambios hemodinámicos, ni en la frecuencia respiratoria luego de la inyección de flumazenil. La temperatura axilar permaneció sin cambios.

Ningún paciente presentó efectos secundarios no deseados, reacciones locales o generales tales como náuseas o vómitos.

Diecinueve pacientes (90,50/o) calificaron el despertar como "muy agradable" o "agradable". 2 pacientes (9,50/o) opinaron que fue "aceptable". Todos sin excepción se sintieron luego del despertar tranquilos y relajados.

DISCUSION

Flumazenil es la única de las tres drogas antagonistas de las BZD que por sus mejores propiedades farmacológicas ha superado todas las etapas de investigación (1). Su hallazgo se debió a un hecho fortuito, puesto que los investigadores estaban empeñados en el desarrollo de nuevas BZD (2). Pudo comprobarse que ésta actúa por inhibición competitiva sobre receptores BZD, quienes al estimular el sistema GABA, desencadenan una acción inhibitoria del SNC (3) (1).

A diferencia de otras drogas con supuestas y no siempre aprobadas acciones compe-

titivas, flumazenil se distingue por su alta selectividad sobre los receptores BZD (1) (4).

Su rápido y sorprendente comienzo de acción podría estar relacionado con la ubicación de los receptores BZD en tejidos cerebrales altamente perfundidos.

La vida media de flumazenil de aproximadamente 50', es más corta que la correspondiente a midazolam (5), lo cual explica que el 230/o de nuestros pacientes se resedaron en Sala de Recuperación. Sin embargo, el promedio de estada allí fue inferior a las 2:30 hs., tiempo superado en 30' solamente por dos pacientes. Debe hacerse notar que como rutina, ningún paciente de Consultorio Externo que recibe anestesia general es dado de alta de nuestra Sala de Recuperación antes de las 2 hs.

Más del 700/o de la serie requirió entre 0,3 y 0,4 mg de flumazenil como dosis total, corroborando trabajos anteriores (3), pero en contraposición a las elevadas dosis usadas por Lauven (6) en 1985.

Es destacable la ausencia de cambios hemodinámicos (7) y de reacciones colaterales y secundarias sistémicas o locales.

Del análisis de los resultados obtenidos se pueden extraer las siguientes conclusiones:

- 1) El arribo a Sala de Recuperación de un paciente despierto y en condiciones hemodinámicas y respiratorias estables, simplifica los cuidados de enfermería.

TABLA 2: Datos demográficos

Sexo		Promedio/Rango	
Hombre	Mujer	Edad	Peso
9	12	46 (18/83)	72 (52/97)

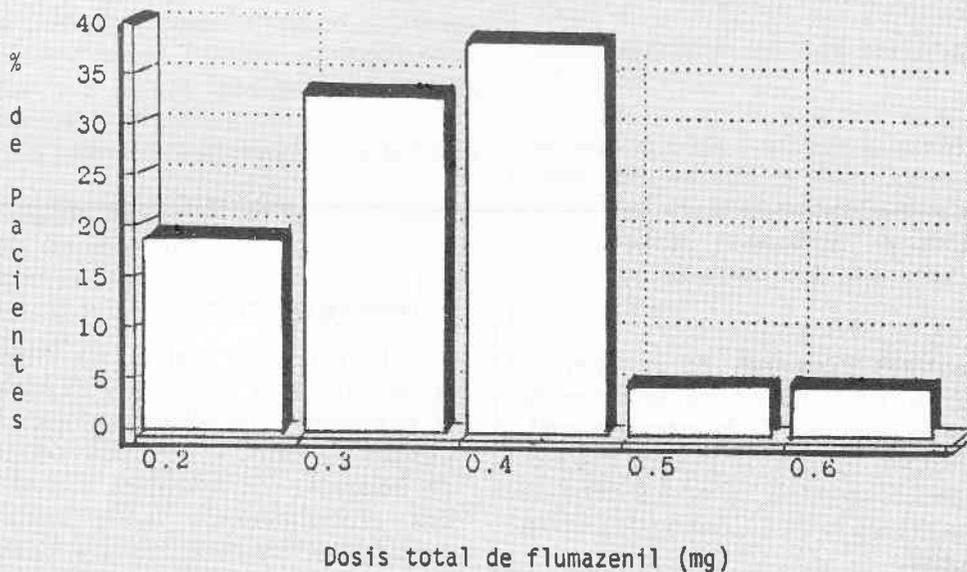
TABLA 3: Dosis drogas - Tiempo promedio

Dosis	Rango	Tiempo procedimiento
mg/kg		Minutos
Fentanyl 0,9 (0,7/2,6)	Midazolam .24(.1/.6)	Flumazenil .005 (002/.007)
		33 (15/70)

- 2) En opinión del endoscopista el procedimiento se vió facilitado por una sedación más profunda y una recuperación más rápida por efecto del flumazenil, en comparación a la que obtenía con diazepam exclusivamente.
- 3) La recuperación fue agradable, tranquila, sin náuseas ni vómitos.



Gráfico 1: Flumazenil - Dosis requeridas



SUMMARY

The specific benzodiazepinic antagonist action of Flumazenil was evaluated. Twenty one colonoscopy patients whom were anesthetized with i.v. midazolam - phentanyl, were tested. Age was more than 18 year old, ASA I/II, and midazolam was used in 0.1 - 0.6 mg/kg doses.

Flumazenil was given 0.2 mg initially and 0.1 mg every 2 minutes until desired response was obtained (\bar{x} = 0.005 mg/kg).

The following properties of the drug were demonstrated: 1) fast initial action; 2) no colateral effects; 3) easier postoperative control, the patient is awake he gets to the Recovery Room and he is stable; 4) in ambulatory patients, the hospital stay is shortened.

BIBLIOGRAFIA

1. Haefely, W.: *Pharmacology of Benzodiazepines Antagonists. Pharmacochiat* 18:163, 1985
2. Hunkeler, W.H. et al: *Selective Antagonist of Benzodiazepine Ro 15-1788. Nature* 290: 514, 1981.
3. Kirkegaard, L. et al: *Benzodiazepine Antagonist Ro 15-1788. Anaesthesia* 41:1184, 1986
4. Jordan, C. et al: *Respiratory depression following Diazepam. Anesthesiology* 53:293, 1980
5. Sage, D.J. et al: *Reversal of Midazolam Sedation with Anexate. Br. J. of Anaesthesia* 59:459, 1987
6. Lauen, P.M. et al: *The Effects of Benzodiazepine Antagonist Ro 15-1788 in the Presence of Stable Concentrations of Midazolam. Anesthesiology* 63:61, 1985
7. Louis, M. et al: *Clinical and hemodynamic effects of a specific Benzodiazepine antagonist after open heart surgery. Anesthesiology* 61: A 61, 1984.
