



# Revista Colombiana de Anestesiología

## Colombian Journal of Anesthesiology

www.revcolanest.com.co



### Investigación científica y tecnológica

## El efecto de flumazenil sobre la recuperación de anestesia general con isoflurano: una prueba aleatorizada controlada



Domingos Dias Cicarelli<sup>a,b,\*</sup>, Nora Elizabeth Rojas Álvarez<sup>b</sup>, Priscila Fuller<sup>b</sup>, Marcelo Lacava Pagnocca<sup>a,b</sup>, Elke Frerichs<sup>a</sup> y Fábio Ely Martins Benseñor<sup>a,b</sup>

<sup>a</sup> Departamento de Anestesiología, Hospital Universitario, Universidad de São Paulo, São Paulo, Brasil

<sup>b</sup> Departamento de Anestesiología, Hospital das Clinicas, Faculdade de Medicina, Universidad de São Paulo, São Paulo, Brasil

#### INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

##### Historia del artículo:

Recibido el 25 de abril de 2014

Aceptado el 28 de mayo de 2015

On-line el 11 de agosto de 2015

##### Palabras clave:

Ensayos clínicos controlados aleatorios como asunto  
Isoflurano  
Flumazenil  
Anestesia general  
Receptores GABA

#### R E S U M E N

**Introducción y objetivos:** Isoflurano es un anestésico inhalatorio ampliamente utilizado en anestesia general. Su mecanismo de acción involucra el receptor del ácido gamma-aminobutírico. Dicho receptor es también el sitio de acción de las benzodiazepinas. Flumazenil, antagonista benzodiazepínico, podría revertir los efectos de isoflurano. En la práctica, la extubación y recuperación anestésica tempranas reducen la morbilidad y la incidencia de complicaciones. El objetivo del estudio es determinar la contribución del uso de flumazenil en la recuperación anestésica.

**Métodos:** Se realizó un estudio doble ciego, prospectivo, aleatorizado, de 40 pacientes bajo anestesia general con isoflurano que recibieron flumazenil o placebo según aleatorización previa. La técnica anestésica fue estandarizada. Los parámetros comparados en los 2 grupos fueron frecuencia cardiaca, presión arterial, saturación de oxígeno y niveles del índice bispectral, desde la aplicación de flumazenil y durante los 30 min posteriores. El tiempo transcurrido entre la inyección del medicamento y la extubación, así como el tiempo requerido para alcanzar 10 puntos en la Escala de Aldrete-Kroulik y la Escala de Vigilancia, también fueron contabilizados. El análisis de la varianza fue aplicado para comparar los datos, considerando  $p < 0,05$ .

**Resultados:** Los pacientes que recibieron flumazenil fueron extubados en menor tiempo que los del grupo placebo ( $p = 0,033$ ). No se observaron diferencias entre los valores del índice bispectral y el tiempo necesario para alcanzar 10 puntos en la Escala de Aldrete-Kroulik y la Escala de Vigilancia.

**Conclusiones:** La administración de flumazenil al final de la anestesia general con isoflurano disminuyó el tiempo hasta la extubación.

© 2015 Sociedad Colombiana de Anestesiología y Reanimación. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

\* Autor para correspondencia. Av. Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, n.º 155, 8.º andar, Prédio dos Ambulatórios, Cerqueira César, São Paulo/SP, Brasil, CEP 05403-000.

Correo electrónico: [dcicarelli@uol.com.br](mailto:dcicarelli@uol.com.br) (D. Dias Cicarelli).  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.rca.2015.05.005>

0120-3347/© 2015 Sociedad Colombiana de Anestesiología y Reanimación. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

## Effect of flumazenil on recovery from general anesthesia with isoflurane: A randomized controlled trial

### ABSTRACT

#### Keywords:

Randomized controlled trials as topic  
Isoflurane  
Flumazenil  
Anesthesia, general  
Receptors, GABA.

**Background and objectives:** The inhalational anesthetic isoflurane is widely used in general anesthetics. Its mechanism of action involves interaction with the receptor of gamma-amino butyric acid, which is also the binding site for benzodiazepines. Flumazenil, benzodiazepine antagonist, reverses the effects of these drugs in gamma-amino butyric acid receptors and could therefore also reverse the effect of isoflurane. In anesthesia practice, extubation and early anesthetic recovery reduce morbidity and incidence of complications. The objective of this trial is to determine whether the use of flumazenil may contribute to faster recovery from anesthesia.

**Methods:** Forty patients scheduled to undergo general anesthesia with isoflurane were enrolled in this prospective, double-blind, randomized trial. Patients were randomized to receive, at the end of anesthesia, flumazenil or placebo as allocated into 2 groups. The anesthetic technique was standardized. The groups were compared concerning values of Cerebral State Index, heart rate, blood pressure and oxygen saturation from the application of flumazenil or placebo until 30 min after injection. Data regarding time to extubation, time to reach 10 points in the Aldrete-Kroulik score and Vigilance score was also collected. ANOVA test was applied to analyze the results, considering  $P < .05$ .

**Results:** Patients receiving flumazenil achieved faster extubation than the control ( $P = .033$ ). No differences were observed in values of Cerebral State Index, the time until Aldrete-Kroulik = 10 and until Vigilance score = 10.

**Conclusions:** Administration of flumazenil at the end of isoflurane general anesthesia resulted in earlier extubation in studied patients.

© 2015 Sociedad Colombiana de Anestesiología y Reanimación. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

## Introducción

Los anestésicos volátiles son empleados ampliamente en la práctica clínica de la anestesia<sup>1</sup>. Isoflurano es uno de los anestésicos inhalatorios más empleados y más seguros disponibles en la actualidad. Su mecanismo de acción, así como el de todo anestésico inhalatorio, todavía es objeto de discusión y estudio<sup>2,3</sup>. Varios ensayos experimentales con isoflurano, así como algunos estudios clínicos, han mostrado, entre otras formas de acción, su interacción con el receptor ácido gamma-aminobutírico (GABA)<sup>4-8</sup>. Este receptor, descrito hace un tiempo en la fisiología del cerebro, es el sitio de unión de varios anestésicos, como las benzodiazepinas y los barbitúricos.

Isoflurano es un agente anestésico por inhalación con un coeficiente de partición sangre/gas de alrededor de 1,46, aproximadamente 2 veces mayor que el de sevoflurano. Un anestésico con un coeficiente de partición sangre/gas se difunde fácilmente en la sangre y así disminuye la presión parcial alveolar y resulta en una inducción lenta, con una recuperación lenta también. Para valorar el isoflurano de manera apropiada durante la anestesia general se requiere un analizador de gas para conocer la concentración exacta espirada del mismo. Desafortunadamente, el uso de un analizador de gas no es común en los hospitales de muchos países, y sevoflurano sigue siendo un agente anestésico inhalatorio muy costoso y que no se emplea de manera habitual. Estos 2 factores contribuyen al uso frecuente de isoflurano como agente inhalatorio

en anestesia general, con un tiempo de recuperación más largo en muchos casos.

Flumazenil es un fármaco que actúa como antagonista en contra de las benzodiazepinas a través de una interacción con el receptor GABA-A<sup>9</sup>. Por tanto, podría utilizarse para revertir el efecto hipnótico de isoflurano. La literatura muestra que el uso de flumazenil puede tener beneficios en la reversión de anestesia por sevoflurano, pero, hasta donde sabemos, hay una falta de estudios acerca de isoflurano<sup>10-13</sup>.

La evaluación de la profundidad de la anestesia general se puede realizar a través de la monitorización hemodinámica (presión arterial, frecuencia cardíaca, etc.) y, más precisamente, al usar herramientas para monitorizar el nivel de conciencia del paciente, como el índice bispectral (BIS). Estas herramientas calculan un número adimensional a partir de una única señal electroencefalográfica frontal para medir el nivel de conciencia del paciente. Los valores fluctúan entre 100 y 0 y reflejan que el paciente está despierto o una ausencia de actividad cerebral, respectivamente<sup>14,15</sup>. Al usar los datos proporcionados por los monitores del BIS, es posible determinar la dosis para la administración de los anestésicos a partir de la profundidad de la anestesia, y evaluar su regresión<sup>16</sup>.

Se sabe que la anestesia no es una técnica completamente exenta de riesgos y que una extubación y recuperación temprana de la misma, así como un alta precoz de la Unidad de Recuperación Posanestésica<sup>1</sup> disminuye la incidencia de complicaciones y morbilidad en los pacientes. El objetivo de este estudio fue determinar —a través de monitores del estado cerebral y parámetros hemodinámicos y clínicos— si el uso

de flumazenil podría contribuir a un tiempo de recuperación de la anestesia general más breve.

## Métodos

Se realizó un experimento clínico aleatorizado, controlado por placebo y doble ciego con una población de 40 pacientes que se sometieron a anestesia general balanceada para cirugías menores y medianas. El tamaño de la muestra se determinó para obtener un error de tipo 1 de 5% y un error de tipo 2 de 20%, con base en un estudio piloto<sup>17</sup>.

Los pacientes fueron evaluados por un anestesiólogo en un control preanestésico un día antes de la cirugía. Aquellos que se incluyeron en el estudio tuvieron entre 18 y 70 años y un buen estado de salud o enfermedades leves completamente controladas por el uso regular de medicamentos (ASA I o II, según el esquema de clasificación de la American Society of Anesthesiologists). Los criterios de exclusión fueron: uso crónico de benzodiacepinas y/o drogas ilícitas, convulsiones o trastorno de pánico, y el uso de premedicación.

Inmediatamente antes del inicio de la anestesia, cada paciente se asignó a uno de 2 grupos: P (placebo) o F (flumazenil). La asignación se realizó al retirar al azar pedacitos de un sobre que contenía inicialmente 20 pedazos de papel marcados con la letra «P» y 20 pedazos de papel marcados con la letra «F». La retirada de los papeles fue realizada por una persona que no participaba en los procedimientos anestésico-quirúrgicos y el anestesiólogo fue ciego a esta asignación.

Todos los pacientes se sometieron a anestesia general según lo requerido por el procedimiento quirúrgico, y la anestesia fue inducida con 3-10 mcg/kg de fentanilo, 3 mg/kg de propofol y 0,1 mg/kg de cisatracurio. La anestesia se mantuvo con oxígeno y aire en una relación 1:1 y con isoflurano 1,3 MAC en fracción espirada. Los pacientes fueron monitorizados con un monitor de estado cerebral (Danmeter A/S, Odense, Dinamarca) durante todo el procedimiento para asegurar que el BIS se mantenía entre 40 y 60 (anestesia quirúrgica). Después de la cirugía, se aplicaron analgésicos y antieméticos como de costumbre (ondansetrón, dipirona, ketoprofeno) si los pacientes no tenían alergias y si los medicamentos no estaban contraindicados.

Al final de la cirugía, los pacientes recibieron una infusión intravenosa de una de 2 soluciones, según el grupo al cual habían sido asignados. El grupo P recibió 20 mL de solución salina y el grupo F recibió 1 mg de flumazenil (diluido en 20 mL de solución salina). Ambas soluciones se aplicaron por una infusión intravenosa única y lenta (durante un minuto), inmediatamente después del final de la administración de isoflurano. El anestesiólogo no conocía la identidad de la solución infundida.

Después de la administración del medicamento, el anestesiólogo tomó nota de los siguientes datos: tiempo desde el inicio de la infusión a la extubación; tiempo necesario para alcanzar una puntuación en la Escala de Aldrete-Kroulik de 10 (AK = 10) en la sala de recuperación posanestésica; tiempo necesario para alcanzar una puntuación de 10 en la Escala de Vigilancia (EV = 10)<sup>17</sup> en la sala de recuperación; valores del BIS; frecuencia cardíaca; presión arterial; y la saturación de oxígeno en los siguientes momentos: inmediatamente antes

de la infusión (T0), cada minuto después de la infusión entre el minuto 1 y 5 (T1, T2, T3, T4 y T5), y en los minutos 10, 15, 20 y 30 (T10, T15, T20 y T30).

Los 2 grupos se compararon con base en los diferentes valores del BIS, la frecuencia cardíaca, la presión arterial y la saturación de oxígeno, así como el tiempo hasta la extubación, el tiempo hasta AK = 10 y EV = 10 con un análisis de la varianza, considerando que  $p < 0,05$ . La extubación fue realizada según criterios clínicos y el mismo anestesiólogo realizó el procedimiento sin conocer el grupo al cual el paciente había sido asignado.

Los pacientes fueron observados para detectar la incidencia de posibles efectos secundarios (agitación, ansiedad, convulsiones), aunque estos se presentan raramente en pacientes sin una historia de uso crónico de benzodiacepinas, trastorno de pánico o epilepsia.

El estudio fue aprobado por el Comité de Ética en Investigación del Hospital Universitario de la Universidad de São Paulo, bajo el número de protocolo CEP-HU/USP 984/10, y por el Sistema Nacional de Ética en Investigación bajo el Certificado de Presentación para Consideración Ética número 0011.0.198.000-10. La prueba se llevó a cabo íntegramente en el Hospital Universitario de la Universidad de São Paulo, entre enero de 2011 y febrero de 2012. Después de recibir la invitación de participar en el estudio y la información sobre el mismo, todos los participantes firmaron un documento de consentimiento informado. Registro retrospectivo en ClinicalTrials.gov: NC\* T 02157428.

## Resultados

De los 40 pacientes que fueron incluidos inicialmente en el estudio, se excluyeron 4: 2 debido a una cancelación de la cirugía y 2 porque retiraron su consentimiento antes de iniciar la anestesia. Los otros 36 pacientes siguieron en el estudio hasta el final (alta de la sala de recuperación posanestésica) y sus datos fueron analizados. No hubo diferencias entre los 2 grupos en términos de edad, peso y duración de la cirugía (tabla 1).

El grupo de flumazenil presentó un tiempo desde la inyección hasta la extubación significativamente más bajo que el grupo placebo ( $p = 0,034$ ). Se observaron diferencias en términos de tiempo necesario para alcanzar AK = 10 o lograr EV = 10. La presión arterial media, la frecuencia cardíaca y la saturación también tuvieron valores similares entre los 2 grupos (tabla 2).

Tabla 1 – Comparación biométrica y tiempo de cirugía

	Placebo (n = 18)	Flumazenil (n = 18)	p
Edad (años) <sup>a</sup>	28,8 ± 8,6	31,1 ± 9,3	NS
Peso (kg) <sup>a</sup>	72,5 ± 9,6	72,3 ± 8,7	NS
Tiempo de cirugía (min) <sup>a</sup>	130,4 ± 29,6	115,3 ± 27,6	NS

NS: no significativo.

<sup>a</sup>Datos expresados como media ± desviación estándar.

Fuente: Autores.

Tabla 2 – Comparación de los grupos en términos de los parámetros estudiados

	Placebo	Flumazenil	p
PAM (mmHg) <sup>a</sup>	67,7 ± 15,6	68,8 ± 14,1	NS
FC (lpm) <sup>a</sup>	80,2 ± 19,8	75,32 ± 23,4	NS
Saturación de oxígeno (%) <sup>a</sup>	98,3 ± 1,3	98,15 ± 1,8	NS
Tiempo de inyección a extubación (min) <sup>a</sup>	30,2 ± 12,4	23,11 ± 9,6	0,033746
Tiempo de inyección a EV = 10 (min) <sup>a</sup>	47,7 ± 20,6	40,83 ± 22,5	NS
Tiempo de inyección a AK = 10 (min) <sup>a</sup>	72,6 ± 28,3	65,22 ± 33,8	NS

AK: Escala de Aldrete-Kroulik; EV: Escala de Vigilancia; FC: frecuencia cardiaca; NS: no significativo; PAM: presión arterial media.

<sup>a</sup>Datos expresados como media ± desviación estándar.

Fuente: Autores.

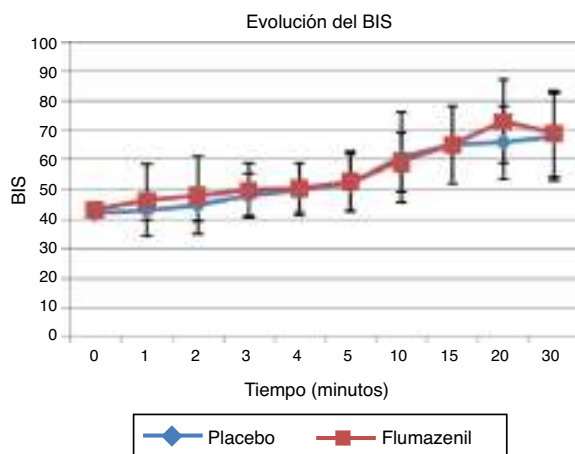


Figura 1 – Evolución del índice biespectral (BIS) en los 2 grupos.

Fuente: Autores.

Ningún paciente demostró signos de efectos secundarios relacionados con flumazenil (convulsiones, agitación, ansiedad).

El cambio en los valores del BIS desde el inicio de la infusión hasta 30 min después (T0 a T30) se observa en la figura 1. Aquellos pacientes que fueron remitidos a la sala de recuperación no tuvieron monitorización del BIS. Como tal, hasta T10, todos los pacientes (36) se encontraban bajo monitorización todavía. Empezando en T15, hubo una disminución en el número de pacientes monitorizados: 17 (grupo P) y 17 (grupo F). En T20, las cifras disminuyeron a 14 (P) y 13 (F), y en T30, a 11 (P) y 8 (F).

Los valores medios del BIS en el grupo P (54,00) y en el grupo F (55,66) no demostraron ninguna diferencia estadística.

## Discusión

El uso de flumazenil al final de la cirugía fue efectivo en reducir el tiempo de extubación de pacientes sometidos a anestesia general por isoflurano. Esta observación no se encontraba previamente en la literatura y está de acuerdo con el mecanismo de acción de isoflurano evidenciado en la literatura: la activación de los receptores GABA-A, de manera similar a lo que ocurre con el uso de benzodiazepinas<sup>4,5,18</sup>.

Otros autores han demostrado que los receptores GABA pueden tener un papel en la hipnosis causada por sevoflurano y que flumazenil proporciona una regresión temprana de la anestesia general por sevoflurano<sup>10-13</sup>.

La falta de diferencia en los valores del BIS puede atribuirse a un sesgo en la evaluación debido a que se observa una tendencia creciente en el grupo F, mayor a la del grupo P, en T20. Esta tendencia no se confirma en T30, lo que puede atribuirse al bajo número de pacientes evaluados en T30 (n = 19) y a un número menor en el grupo P (n = 8) que en el grupo F (n = 11). Estos pacientes excluidos, quienes ya habían ido a la sala de recuperación, tendrían probablemente un BIS más elevado. Además, estudios con más participantes podrían encontrar una diferencia en términos del tiempo necesario para alcanzar AK = 10.

Los criterios de extubación empleados en nuestro estudio fueron clínicos. Para minimizar variaciones relacionadas con la conducta, el mismo anesthesiólogo se encargó de todos los procedimientos anestésicos realizados.

En este estudio intentamos trabajar con pacientes que no estaban afectados por enfermedades graves ni complicaciones clínicas para asegurar una muestra más homogénea y sin interferencia de comorbilidades en el momento de regresión de la anestesia; también, para asegurar un impacto reducido sobre los demás parámetros clínicos y hemodinámicos estudiados. El efecto de flumazenil en el momento de la extubación en pacientes con enfermedades más graves, mal controladas, y/o que ponen la vida en peligro no se puede analizar con base en los resultados obtenidos. Estudios con pacientes ASA III y IV pueden ser necesarios para verificar el efecto de flumazenil en anestesia general por isoflurano en esta población de pacientes.

La ausencia de otros medicamentos con una acción conocida de revertir el efecto hipnótico del isoflurano hace que flumazenil se destaque como un fármaco que podría emplearse en el contexto clínico para este fin. La baja incidencia de efectos secundarios en pacientes sin previo uso de benzodiazepinas y sin epilepsia asegura el uso seguro del medicamento en estos individuos. Estudios con un tamaño de muestra más grande pueden ser requeridos para evaluar la factibilidad y seguridad del uso a gran escala de flumazenil al final de la anestesia por isoflurano.

En conclusión, este estudio muestra que el uso de flumazenil en anestesia general por isoflurano fue beneficioso para acelerar el tiempo a la extubación.

## Responsabilidades éticas

**Protección de personas y animales.** Los autores declaran que los procedimientos seguidos se conformaron a las normas éticas del comité de experimentación humana responsable y de acuerdo con la Asociación Médica Mundial y la Declaración de Helsinki.

**Confidencialidad de los datos.** Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

**Derecho a la privacidad y consentimiento informado.** Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

## Financiamiento

Los autores no recibieron patrocinio para llevar a cabo este artículo.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

## REFERENCIAS

- Gempeler FE, Avellaneda MV. Evaluation of patient satisfaction and recovery time following different anesthetic techniques at the San Ignacio University Hospital. *Rev Colomb Anesthesiol.* 2010;38:178–202.
- Brown EN, Lydic R, Schiff ND. General anesthesia, sleep, and coma. *N Engl J Med.* 2010;363:2638–50.
- Vazey EM, Aston-Jones G. Designer receptor manipulations reveal a role of the locus coeruleus noradrenergic system in isoflurane general anesthesia. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2014;111:3859–64.
- Morgan GE, Mikhail MS, Murray MJ. *Clinical Anesthesiology*. 3rd ed. New York: Lange-McGraw-Hill; 2002. p. 127–50.
- Ebert TJ, Schinid PG. Inhalational anesthesia. En: Barash PG, editor. *Clinical Anesthesia*. 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2001. p. 377–417.
- Weinbroum AA, Geller E. Flumazenil improves cognitive and neuromotor emergence and attenuates shivering after halothane, enflurane and isoflurane based anesthesia. *Can J Anesth.* 2001;48:963–72.
- Gyulai FE, Mintun MA, Firestone LL. Dose-dependent enhancement of in vivo GABA<sub>A</sub>-benzodiazepine receptor binding by isoflurane. *Anesthesiology.* 2001;95:585–93.
- Salmi E, Kaisti KK, Metsähonkala L, Oikonen V, Aalto S, Någren K, et al. Sevoflurane and propofol increase 11C-flumazenil binding to gamma-aminobutyric acidA receptors in humans. *Anesth Analg.* 2004;99:1420–6.
- Rodnick ME, Hockley BG, Sherman P, Quesada C, Battle MR, Jackson A, et al. Novel fluorine-18 PET radiotracers based on flumazenil for GABA<sub>A</sub> imaging in the brain. *Nucl Med Biol.* 2013;40:901–5.
- Kim YJ, Lee H, Kim CH, Lee GY, Baik HJ, Han JI. Effect of flumazenil on recovery from anesthesia and the bispectral index after sevoflurane/fentanyl general anesthesia in unpremedicated patients. *Korean J Anesthesiol.* 2012;62:19–23.
- Liang P, Zhou C, Li KY, Guo LJ, Liu B, Liu J. Effect of flumazenil on sevoflurane requirements for minimum alveolar anesthetic concentration-awake and recovery status. *Int J Clin Exp Med.* 2014;7:673–9.
- Dahaba AA, Bornemann H, Rehak PH, Wang G, Wu XM, Metzler H. Effect of flumazenil on bispectral index monitoring in unpremedicated patients. *Anesthesiology.* 2009;110:1036–40.
- Karakosta A, Andreotti B, Chapsa C, Pouliou A, Anastasiou E. Flumazenil expedites recovery from sevoflurane/remifentanyl anaesthesia when administered to healthy unpremedicated patients. *Eur J Anaesthesiol.* 2010;27:955–9.
- Anderson RE, Barr G, Jakobsson JG. Cerebral state index during anaesthetic induction: A comparative study with propofol or nitrous oxide. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2005;49:750–3.
- Avidan MS, Zhang L, Burnside BA, Finkel KJ, Searleman AC, Selvidge JA, et al. Anesthesia awareness and the bispectral index. *N Engl J Med.* 2008;358:1097–108.
- Recart A, Gasanova I, White PF, Thomas T, Ogunnaike B, Hamza M, et al. The effect of cerebral monitoring on recovery after general anesthesia: A comparison of the auditory evoked potential and bispectral index devices with standard clinical practice. *Anesth Analg.* 2003;97:1667–74.
- Hulley SB, Cummings SR. *Designing clinical research: An epidemiologic approach*. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins; 1988. p. 215. Appendix 13A.
- Geller E, Weinbrum A, Schiff B, Speiser Z, Nero Y, Halpern P, et al. The effect of flumazenil on the process of recovery from halothane anaesthesia. *Eur J Anaesthesiol Suppl.* 1988;2:151–3.