



**Facultad de Ciencias Médicas  
Universidad Nacional de Rosario  
Carrera de Especialización en Anestesiología**

---

TÍTULO

---

**Efecto del flumazenil en el tiempo de recuperación de anestesia general con isoflurano**

---

ALUMNA

---

Bucca, María Pía.

Email: pia\_bucca\_20@hotmail.com

---

TUTOR

---

Acosta, Ana Paula

---

CO-TUTOR

---

Perez, Eduardo

---

RADICACIÓN

---

Hospital Provincial del Centenario, Rosario.

---

## RESUMEN

---

Introducción: El GABA es el principal neurotransmisor inhibitor del sistema nervioso central, se les considera un blanco para diferentes fármacos. Los anestésicos interactúan en el receptor GABA. Los agentes inhalatorios potencian la transmisión sináptica inhibitoria postsináptica. Se intentó mostrar la capacidad que tiene el flumazenil para revertir sedación, hipnosis y anestesia provocada por isoflurano, dirigiendo sus hipótesis a las acciones que el halogenado ejerce sobre sitios específicos del receptor actuando como potenciador de la inhibición del GABA<sub>a</sub>, efecto que puede ser antagonizado teóricamente por el flumazenil,

Objetivos: Evaluar el efecto del flumazenil en la disminución del tiempo de recuperación de anestésias con isoflurano.

Métodos: Estudio comparativo, prospectivo, aleatorizado, simple ciego entre dos grupos que recibieron anestesia general balanceada con isoflurano. Se administró 0,2 mg de flumazenil para evaluar una disminución en el tiempo de recuperación y se lo comparo con un grupo control. El análisis se realizó mediante el Test t, Test de Kolmogorov-Smirnov y Test de Mann-Whitney, según correspondiera. Los resultados con una  $p < 0,05$  fueron considerados estadísticamente significativos.

Resultados: Ambos grupos sin diferencias demográficas, ni en tiempo de vaporización, ni en tiempo de duración de cirugías. El grupo del flumazenil presento un tiempo desde la inyección hasta la apertura ocular, extubación y egreso de quirófano significativamente más bajo que el grupo control ( $p < 0,0001$ ).

Conclusión: Este estudio demostró que 0,2 mg de flumazenil aceleran el tiempo de apertura ocular, extubación y egreso de quirófano en pacientes que no fueron premedicados con midazolam y recibieron anestesia general balanceada con isoflurano.

---

## PALABRAS CLAVE

---

Flumazenil - recuperación anestésica-isoflurano-receptores GABA<sub>a</sub>

---

## INDICE

---

RESUMEN.....	2
PALABRAS CLAVE.....	2
ÍNDICE.....	3
INTRODUCCIÓN.....	4
OBJETIVO.....	7
MATERIALES Y MÉTODOS.....	7
RESULTADOS.....	10
DISCUSIÓN.....	13
CONCLUSIÓN.....	15
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	16

---

## INTRODUCCIÓN

---

La anestesiología ha estado revestida de un halo de “misterio y temores”, es frecuente que los pacientes sientan miedo, a caer en un sueño del que tal vez no puedan regresar, es decir existe temor a no despertar. La evolución tecnológica ha permitido que se tenga conocimiento certero acerca de la fisiología cerebral y su relación anestésica, así como la farmacocinética y farmacodinamia de los anestésicos (1).

Para poder comprender el mecanismo de vigilia-sueño debemos considerar: El estado de vigilia, como la condición necesaria para que estímulos sensoriales y sensitivos puedan ser percibidos (2). El nivel de conciencia, representado por estados subjetivos cualitativos internos de percepción (3). El sistema reticular ascendente que se encuentra en el tronco encefálico es el encargado de controlar la vigilia, comienza en el tálamo y tiene su origen en los núcleos de la línea media del tallo cerebral representados por el pedúnculo pontino y el tegmental latero dorsal, activando la corteza cerebral, por otro lado, la segunda rama no tiene conexión con el tálamo, aunque también tiene su origen el tallo cerebral (*Locus coeruleus*, núcleos del rafe, neuronas tubero-mamilar). En contraposición con las vías activadoras descritas anteriormente, se sabe que el núcleo ventrolateral preóptico del tálamo permanece activo durante el sueño, las neuronas localizadas aquí mandan impulsos descendentes al hipotálamo y al tallo que contienen neurotransmisores inhibitorios entre los que se encuentran galanina y ácido aminobutírico (GABA), que impiden la acción de los núcleos encargados de promover la vigilia citados anteriormente (2).

El GABA es el principal neurotransmisor inhibitorio del sistema nervioso central, se encuentra ampliamente distribuido en astrocitos como en neuronas centrales y se le considera como un blanco para los diferentes anestésicos. Se conocen tres subtipos de receptores GABA: a, b y c. Los anestésicos interactúan en GABA<sub>a</sub> principalmente promoviendo un aumento del paso de cloro hacia el interior de la neurona con lo que se produce un estado de hiperpolarización. A su vez el receptor GABA<sub>a</sub> está constituido por cinco subunidades y posee distintas regiones para la unión de ligandos. Estos receptores pueden ser modulados por benzodiazepinas y barbitúricos (4). Los receptores GABA<sub>a</sub> pertenecen a la superfamilia de receptores Cys-Loop, que se caracterizan funcionalmente por ser canales iónicos activados por ligando y se componen por 5 subunidades organizadas en un complejo heteropentamérico que conforman un poro al centro. A la fecha se han clonado 19 subunidades diferentes para el receptor GABA<sub>a</sub> ( $\alpha$ 1-6,  $\beta$ 1-3,  $\gamma$ 1-3,  $\delta$ ,  $\epsilon$ ,  $\pi$ ,  $\theta$  y  $\sigma$ 1-3). Sin

embargo, el 60% de los receptores GABA<sub>a</sub> están compuestos por 2 subunidades  $\alpha$ , 2 subunidades  $\beta$  y 1 subunidad  $\gamma$ , en un orden  $\alpha\beta\alpha\beta$  (5).

La anestesia es un estado que comparte similitudes fenotípicas y rasgos neurobiológicos comunes con el sueño. En estudios de imágenes funcionales del encéfalo durante la inconsciencia inducida por anestesia general se observó que inhibe los núcleos del tálamo y de la formación reticular del mesencéfalo, como sucede en el sueño No REM. (6)

Los anestésicos ejercen acción subcortical responsable de la pérdida de la vigilia, y se expresan en la comunicación fronto-parietal cortical responsable de la conciencia (2).

Los anestésicos inhalatorios estimulan la transmisión sináptica inhibitoria postsináptica potenciando canales iónicos regulados por ligando activados por GABA, a nivel extra sináptico potenciando receptores GABA y corrientes de fuga y a nivel presináptico aumentando la liberación basal de GABA. A su vez suprimen la transmisión sináptica excitadora presináptica reduciendo la liberación de glutamato (anestésicos volátiles), y postsináptica inhibiendo los receptores inotrópicos excitadores activados por glutamato (3).

La sedación/hipnosis y la amnesia implican mecanismos supramedulares que interactúan con la memoria endógena, el sueño y las vías y redes de la conciencia (3). Algunos estudios experimentales han mostrado que los receptores de glicina medulares tampoco son el blanco molecular que da cuenta del efecto inmovilizador de los inhalatorios (5).

El isoflurano (1-cloro-2, 2,2-trifluoroetil difluorometil éter) es un anestésico general inhalatorio usado ampliamente en la práctica anestesiológica, perteneciente al grupo de los líquidos volátiles junto desflurano y sevoflurano. Presenta un coeficiente de partición sangre/gas 1,4 y cerebro/sangre 1,6 (7).

El flumazenil antagonista de benzodiazepinas (BZ) altamente específico perteneciente al grupo de los imidazo-benzodiazepinas. El fármaco se liga ávidamente a sitios específicos del receptor GABA<sub>a</sub>, muestra antagonismo competitivo con la unión y los efectos alostéricos de las benzodiazepinas y otros ligandos. Se antagonizan los efectos tanto electrofisiológicos como del comportamiento del agonista o de las benzodiazepinas agonistas (8). Estudios en animales demostraron acciones farmacológicas intrínsecas del

flumazenil leves, por lo que sus acciones se concentran en antagonizar los efectos de las benzodiazepinas. La ocupación del receptor está determinada por la afinidad de la BZ por el receptor y la concentración libre de BZ cerca del mismo, la dosis mínima efectiva 0,2 mg (9), Su tiempo de acción es de 30 a 60 segundos con una vida media corta de 53 minutos. Los efectos adversos más frecuentes descritos son vértigo, cefalea, agitación, despertar intranquilo, sensación de ansiedad, temblores, boca seca, hiperventilación, trastorno del habla, parestesia, diplopía, estrabismo, aumento del lagrimeo, bradicardia, hipotensión ortostática, tos, disnea (10). La principal utilidad terapéutica en la práctica anestésica es revertir la sedación, hipnosis y anestesia provocada por benzodiazepinas. Así mismo, para el diagnóstico diferencial de la intoxicación por benzodiazepina y para su tratamiento.

Se intenta poner en manifiesto la capacidad del flumazenil para revertir los efectos de sedación, hipnosis y anestesia provocados por los anestésicos inhalatorios; específicamente el isoflurano, donde el halogenado ejerce su acción sobre sitios específicos del receptor GABA<sub>a</sub> actuando como potenciador de la inhibición del GABA, efecto que puede ser antagonizado teóricamente por el flumazenil. Este receptor, es el sitio de unión de varios anestésicos, como las benzodiazepinas y los barbitúricos (1).

Para Safavynia y col el flumazenil puede modular la anestesia con isoflurano. Realizaron un estudio en ratas a las que se les administró flumazenil intravenoso 0,4 mg/kg mostrando despertares más rápidos en relación a los tratados con solución salina al interrumpir la anestesia con isoflurano (11). La recuperación más rápida observada es una consecuencia directa del antagonismo del flumazenil en los receptores GABA con restauración rápida de la actividad cortical (12).

Actualmente no existe fármaco específico capaz de antagonizar los efectos de los halogenados que permita la recuperación rápida y completa de la anestesia general; en este trabajo se pretende demostrar a través de parámetros hemodinámicos y clínicos, si el flumazenil tiene la capacidad para revertir las acciones del isoflurano y permitir el restablecimiento temprano del nivel de conciencia, extubación temprana, menor índice de complicaciones postoperatorias y alta precoz de la Unidad de Cuidados Post anestésicos (1).

---

## OBJETIVO

---

Evaluar el efecto del flumazenil en la disminución del tiempo de recuperación en anestésias con isoflurano.

---

## MATERIALES Y MÉTODOS

---

### DISEÑO

Se trata de un estudio comparativo, prospectivo, aleatorizado, simple ciego.

### POBLACION EN LA QUE SE REALIZO ELESTUDIO

Se incluyeron pacientes de acuerdo a los siguientes criterios.

Criterios de inclusión:

- ASA I Y II, programados para procedimientos ambulatorios o de urgencia.

Criterios de exclusión:

- Pre medicados con midazolam o que consuman benzodiazepinas.
- Diagnóstico de epilepsia o antecedentes de convulsiones.
- Insuficiencia renal, hepática o cardíaca.
- Neurocirugía.
- Inestabilidad hemodinámica.
- Anestesia general combinada en la que se decida realizar analgesia con morfina intratecal o epidural.

### INTERVENCIÓN

El estudio se realizó a simple ciego; los operadores fueron alumnos becarios de la Carrera de Posgrado en Anestesiología supervisados por un especialista con quien antes se acordó realizar el procedimiento. Todos los pacientes firmaron consentimiento informado. Este estudio fue aprobado por el comité de Bioética y Bioseguridad de la Universidad Nacional de Rosario Expediente -UNR N° 2003/2021 de la resolución N° 2830/2021.

### TECNICA ANESTESICA

A través de una lista de aleatorización generada por una persona ajena al estudio se generaron dos grupos:

Grupo Flumazenil: anestesia general balanceada con isoflurano, al que se administró flumazenil.

Grupo Control: anestesia general balanceada con isoflurano, al que se administró placebo.

Todos los pacientes al ingresar a quirófano fueron monitorizados según normas ASA y según la complejidad que requería el procedimiento (saturometría, electrocardioscopio, medida de tensión arterial media (PAM), e índice bispectral (BIS). Se preoxigenó al paciente con oxígeno al 100% a 6 litros-minuto, la inducción anestésica se realizó con fentanilo a 2µg/kg peso real, Propofol a 2 mg/ kg peso real y vecuronio a 0,1 mg/kg. Transcurridas las latencias requeridas, se procedió a la intubación orotraqueal y luego se conectó a un sistema semicerrado de reinhalación parcial, para proseguir de esta manera con la anestesia balanceada, fracción inspirada de oxígeno (FIO<sub>2</sub>) del 50% inhalatoria con isoflurano a 0,8% y endovenosa con remifentanilo a 0,5µ/kg/min. Además, de no existir contraindicaciones se realizó, ranitidina 50 mg como protector gástrico, si el paciente no presentaba diabetes se realizó dexametasona 8 mg, dipirona 1 g y ketorolac 30 mg. Al finalizar la cirugía, con atropina 0.01 mg/kg y neostigmina 0,03 mg/kg se revirtió el bloqueo neuromuscular. Siempre se utilizaron sueros tibios y manta térmica.

Finalizando el procedimiento se cerró el vaporizador de isoflurano y en ese mismo momento el grupo Control recibió 2 ml solución salina 0,9% y el grupo Flumazenil 0,2 mg de flumazenil, siempre en jeringa de 5 ml.

- Se monitorizó la frecuencia cardíaca (lpm) al momento del cierre del vaporizador de isoflurano minuto cero, uno, dos, tres, cuatro, cinco, diez y quince minutos, la

arterial media PAM (en mmHg); al momento del cierre del vaporizador de isoflurano minuto cero, a los cinco y diez minutos y la saturometría (%) al minuto cero y al minuto de ser extubado.

- Se monitorizó en número (cuantitativo) del BIS al momento del cierre del vaporizador de isoflurano minuto cero, uno, dos, tres, cuatro, cinco, diez y quince minutos.
- Se contabilizó el tiempo en despertar y tiempo de extubación en minutos.

El post operatorio, transcurrió en la sala de recuperación anestésica donde se contabilizó el tiempo de estadía en la sala de recuperación (minutos).

Se registró en la planilla de recolección de datos, el tipo de cirugía, ASA, sexo, edad, índice de masa corporal (kg/m<sup>2</sup>), tiempo total de administración de isoflurano (minutos), tiempo de apertura ocular ( minutos) y tiempo de extubación (minutos).

#### Análisis estadístico

Se presenta el promedio acompañado del desvío estándar, o bien la mediana junto con el rango intercuartil (primer cuartil – tercer cuartil) y el rango (valor mínimo – valor máximo), para describir las variables continuas según corresponda de acuerdo a la distribución de los datos. Para las variables categóricas se presentan las frecuencias junto con los porcentajes. En la comparación de las variables continuas se utilizó el Test t de comparación de medias luego de verificarse el supuesto de normalidad mediante el Test de KolmogorovSmirnov. En caso contrario, se utilizó el Test U de Mann-Whitney. En lo que respecta a las variables categóricas se utilizó el Test Chi-cuadrado de independencia o el Test de Fisher para comparar las proporciones entre grupos, según corresponda. Los resultados con una probabilidad asociada menor que 0,05 se consideraron estadísticamente significativos. Para el procesamiento se utilizó R Core Team (2019).

---

## RESULTADOS

---

De los 70 pacientes incluidos inicialmente en el estudio se excluyó 1 del grupo flumazenil debido a la cancelación de la cirugía. Los otros 69 pacientes siguieron el estudio hasta el alta en sala de recuperación posanestésica y sus datos fueron analizados. No hubo diferencias entre los 2 grupos en términos de edad, sexo, IMC y estado de ASA, tampoco hubo diferencias en tiempo de duración de las cirugías y el tiempo de vaporización de isoflurano (Tabla 1).

**Tabla 1 – Datos antropométricos de los pacientes, duración de cirugía y tiempo de vaporización según grupo.**

	<b>Grupo Control (n=35)</b>	<b>Grupo Flumazenil (n=34)</b>	<i>p</i>
<b>Edad (años) <sup>a</sup></b>	39,6 (13,4)	39,1 (14,3)	0,897
<b>IMC (k/cm<sup>2</sup>) <sup>a</sup></b>	25,2 (1,7)	25,6 (2,4)	0,328
<b>Sexo (femenino) <sup>b</sup></b>	21 (60%)	18 (51%)	0,470
<b>Estado ASA (I) <sup>b</sup></b>	20 (57%)	19 (54%)	0,810
<b>Duración de la cirugía(min)</b>	80(60-120)	80(65-110)	0,923
<b>Tiempo de vaporización (min)</b>	79(48-109)	79 (66-110)	0,435

Los datos se presentan como: <sup>a</sup> promedio (desvío estándar) – p: probabilidad asociada al Test t de comparación de promedios. <sup>b</sup>nº (%) – p: probabilidad asociada al Test de Chi-cuadrado de independencia. <sup>c</sup> mediana (1er cuartil – 3er cuartil) – p: probabilidad asociada al Test U de Mann-Whitney.

El grupo flumazenil presentó un tiempo desde la inyección hasta la apertura ocular, extubación y egreso de quirófano significativamente más bajo que el grupo control ( $p < 0,0001$ ). La estadía en sala de recuperación también se vio disminuida en el grupo flumazenil, aunque en ambos grupos el 50% de los pacientes tuvieron una estadía de 20

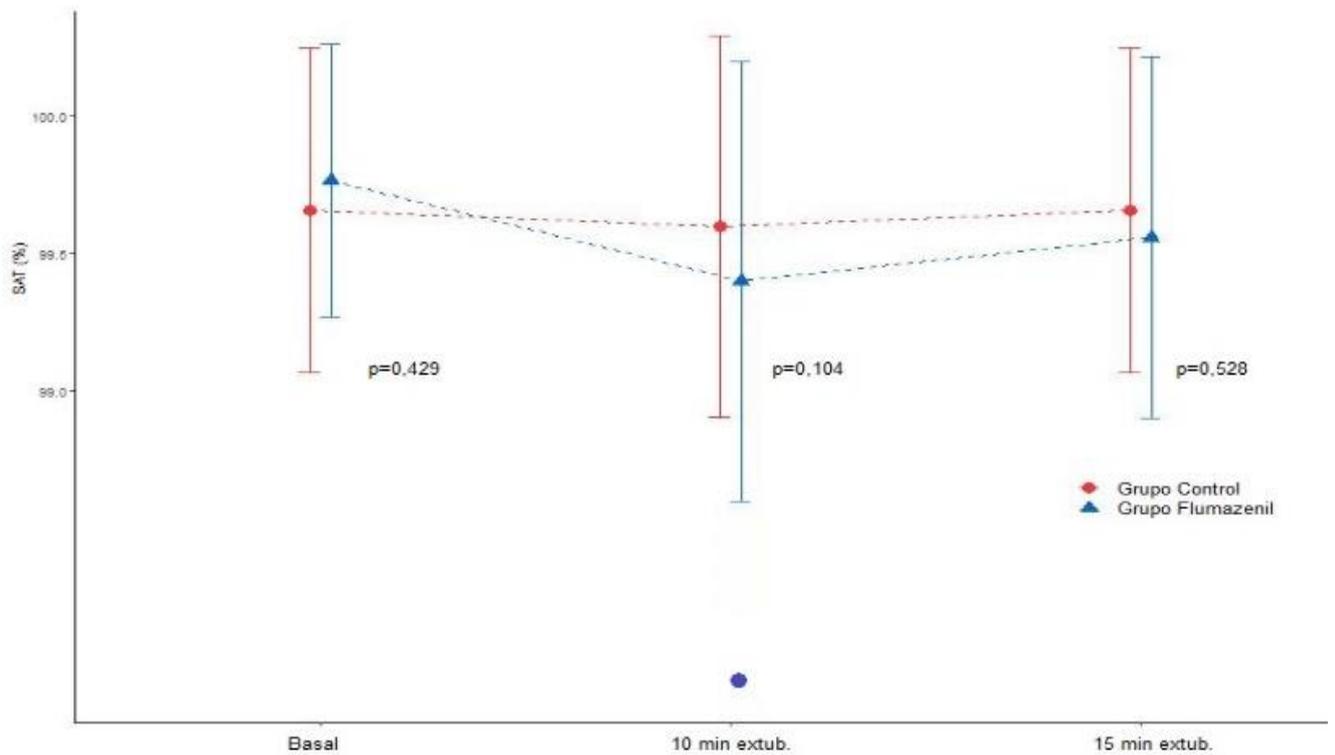
minutos, el grupo control mostro una mayor variación por lo que difirieron significativamente (p= 0,0004) (Tabla 2).

**Tabla 2 – Parámetros estudiados según grupos de comparación. Tiempo de apertura ocular, tiempo de extubación, tiempo de egreso de quirófano y estadía em sala de recuperación.**

	<b>Grupo Control (n=35)</b>	<b>Grupo Flumazenil (n=34)</b>	<b>P</b>
<b>Tiempo de apertura ocular (min)</b>	12 (10 – 12)	9 (8 – 9)	<0,0001
<b>Tiempo de extubación (min)</b>	12 (11 – 13)	9 (9 – 10)	<0,0001
<b>Tiempo de egreso de quirófano (min)</b>	17 (16 – 18)	14 (12 – 16)	<0,0001
<b>Estadía sala recuperación (min)</b>	20 (20 – 23)	20 (20 – 20)	0,0004

Los datos se presentan como mediana (1er cuartil – 3er cuartil) – p: probabilidad asociada al Test U de Mann-Whitney.

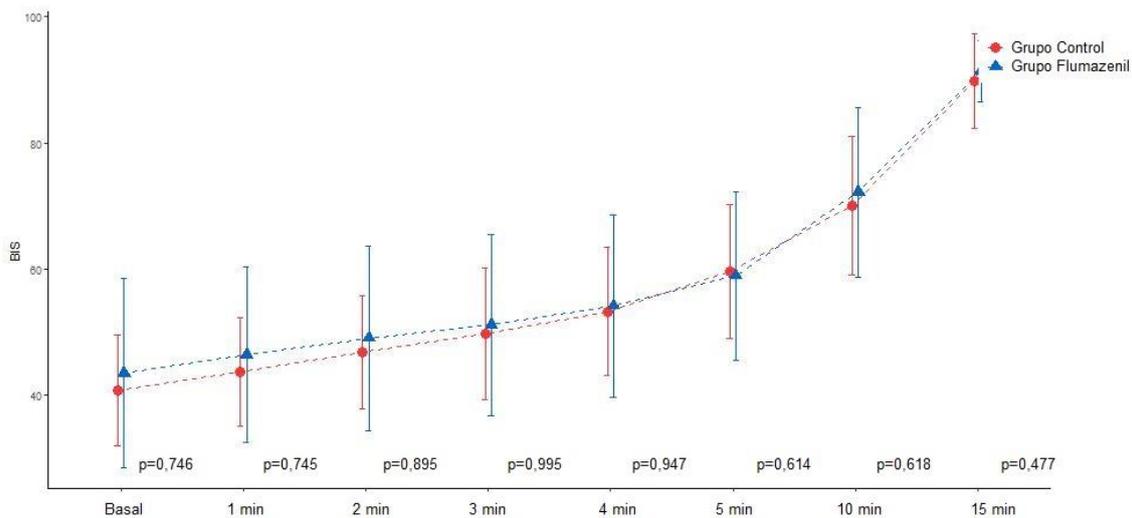
La presión arterial media, la saturometría, y la frecuencia cardiaca obtuvieron valores similares en ambos grupos en cada uno de los momentos de evaluación analizados, sin encontrarse diferencias estadísticamente significativas en ninguno de los casos. Se presentó 1 caso de desaturación, bradicardia y tos, 2 casos de desaturación y tos, todos en el grupo del flumazenil (Figura 1).



**Figura 1– Distribución de la saturación según grupo para cada uno de los momentos de evaluación.**

Se representa gráficamente el promedio y el desvío estándar. No se encuentran diferencias entre los grupos en ninguno de los momentos de evaluación (Test U de Mann-Whitney)

Por último, en cuanto a los valores de Bis no se encontró diferencia significativa entre los grupos para poder demostrar que el flumazenil aumentaría el valor deBIS (Figura2).



**Figura 2— Distribución del valor del BIS según grupo para cada uno de los momentos de evaluación.**

Se representa gráficamente el promedio y el desvío estándar. p: probabilidad asociada al Test U de Mann-Whitney

---

## DISCUSIÓN

---

Este estudio demostró que el uso de flumazenil al finalizar de la cirugía fue efectivo al reducir el tiempo de extubación de pacientes a quienes se realizó anestesia general balanceada con isoflurano. Se puede relacionar con la activación que produce el isoflurano de los receptores GABA<sub>a</sub>, de manera similar a lo ocurre con el uso benzodiazepinas (1-3).

En un estudio realizado por Kim et al. se estudiaron 45 pacientes, fueron grupos comparables sometidos a anestesia general balanceada con sevoflurano, siendo asignados aleatoriamente a grupos de flumazenil o de control. Cada paciente recibió una dosis única de 0,3 mg de flumazenil (n = 24) placebo (n = 21). Después de la administración del fármaco, se compararon varios parámetros de recuperación y BIS. Se obtuvieron como resultado del mismo que el tiempo medio transcurrido hasta la respiración espontánea, la apertura de los ojos con una orden verbal, el apretón de manos con la orden verbal, la extubación y el tiempo hasta la fecha del recuerdo del nacimiento fueron significativamente más cortos en el grupo de flumazenil que en el grupo de control (P = 0,004, 0,007, 0,005, 0,042 y 0,016, respectivamente) (14).

En el año 2010, Karakosta et al, realizaron un estudio aleatorizado, doble ciego, donde incluyeron 25 pacientes, utilizaron 0,3 mg de flumazenil al final procedimiento quirúrgico comparado con placebo, en pacientes sometidos a anestesia general balanceada con sevoflurano. El mismo mostró que el tiempo medio hasta la apertura ocular fue de 3,4 minutos en el grupo flumazenil contra 8,1 minutos en el grupo control ( $P=0,0012$ ). El tiempo de extubación fue de 4 minutos para el grupo del flumazenil y 9 minutos para el grupo placebo ( $P=0,015$ ) (15).

Sin embargo, Peng et al, realizaron un estudio de 49 pacientes, entre 20 y 40 años para cirugías electivas con anestesia general, donde compararon la MAC-Awake (concentración de anestésico que alcanza el 50% de probabilidad de abrir los ojos en respuesta a una orden verbal) realizaron al grupo flumazenil (0,006 mg/kg de flumazenil endovenoso única dosis) y el grupo control (solución salina). Como resultado obtuvieron que el MAC-Awake fue 0,65% en el grupo control y 0,82% en el grupo flumazenil ( $p = 0,34$ ). Después de la extubación, el tiempo de recuperación no mostró diferencias entre el grupo de flumazenil y el grupo de solución salina ( $p > 0,05$ ) (16). En este estudio, resultó favorable el uso de flumazenil y se evidenció una disminución en el tiempo de apertura ocular, extubación y egreso de quirófano.

Kim et al demostraron que los valores de BIS a los cero, dos y cuatro minutos después de la inyección flumazenil o solución salina normal al final de la operación no fueron significativamente diferentes, pero los valores a los seis, ocho, diez y doce minutos fueron significativamente más altos en el ensayo experimental con flumazenil que el grupo control (13). En este estudio se visualiza una leve tendencia al aumento del BIS desde el minuto 1 al minuto 5, que no es significativa para poder demostrar que el flumazenil aumentaría el valor de BIS.

Diaz Cicarelli et al. realizaron un estudio de 40 pacientes, donde utilizaron 1 mg flumazenil versus placebo en cirugías con anestesia general balanceada con isoflurano y demostraron que la presión arterial, la saturación y la frecuencia cardiaca, no mostraron diferencias en ninguno de los grupos (19). En nuestro trabajo tampoco se registraron variaciones en la PAM, y frecuencia cardiaca, actualmente no existe literatura que demuestre que el flumazenil actúa modificando esos parámetros (20). La saturimetría no demostró una diferencia significativa entre grupos, aunque en el grupo del flumazenil, se observó desaturación en 3 pacientes, está demostrado que el flumazenil antagoniza rápidamente la sedación, pero no restablece la ventilación (20).

---

## CONCLUSIÓN

---

Este estudio demostró que 0,2 mg de flumazenil aceleran el tiempo de apertura ocular, extubación y egreso de quirófano en pacientes que no fueron premedicados con midazolam y recibieron anestesia general balanceada con isoflurano.

---

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

---

- 1-Moreno Sánchez, J. E., De Freitas H., J., & Amaro S., M. V. (2020). Efecto antagonista del flumazenil sobre el isoflurano en la emersión de la anestesia general. *Revista Chilena de Anestesia*, 49(5), 668-674. <https://doi.org/10.25237/revchilanestv49n05-09>
- 2- MendozaPopoca, C.U., Suarez-Morales,M.(2016). Retraso en el despertar posanestésico. *Revista mexicana de anestesiología*,39 (2),142-1
- 3-Perouansky, M.,Pearce, R.A.,(2016) .Anestésicos inhalatorios: mecanismos de acción. Miller, R.D.-Miller anestesia. Octava edición. España.Elsevier.614-637.
- 4-Lee, D. K., Albershardt, D. J., & Cantor, R. S. (2015). Exploring the Mechanism of General Anesthesia: Kinetic Analysis of GABAA Receptor Electrophysiology. *Biophysical Journal*, 108(5),1081-1093. <https://doi.org/10.1016/j.bpj.2014.12.052>
- 5-Penna S., A., Gutiérrez R., R. (2017). NEUROCIENCIA Y ANESTESIA. *Revista Médica Clínica Las Condes*, 28(5), 650-660. <https://doi.org/10.1016/j.rmclc.2017.08.002>
- 6- Kelz, M., Mashour, G. (2010) Sueño, memoria y conciencia. Miller, R. D-Miller anestesia. Séptima edición .España.Elsevier 3-26.
- 7-Lopez Timoneda, F., Gasco,M,C.(2008).- Fármacos anestésicos generales. En Velázquez: *Farmacología básica y clínica*. Décimo octava Edición. Editorial Panamericana.230-234.
- 8-Amrein R, Hetzel W, Hartmann D, LorscheidT.Clinical pharmacology of flumazenil. *Eur J Anaesthesiol Suppl*.1988.2:65-80

9-Brunton ,L. Hipnóticos y sedantes. (2007) Goodman&Gilman.Las bases farmacológicas de la terapéutica. Onceava segunda edición. Editorial Mc Graw Hill. Sección III.pág. 401-428.

10-Tarquis,A., Mosqueira ,H,B. (1993) Utilización de flumazenil en el servicio de urgencias. Revista española emergencias.1(5):5-8.

11- Safavynia, S. A., Keating, G., Speigel, I., Fidler, J. A., Kreuzer, M., Rye, D. B., Jenkins, A., & García, P. S. (2016). Effects of  $\gamma$ -Aminobutyric Acid Type A Receptor Modulation by Flumazenil on Emergence from General Anesthesia. *Anesthesiology*, 125(1),147-158.

<https://doi.org/10.1097/aln.0000000000001134>

12-Petrenko, A. B., & Baba, H. (2017). A Rising Tide Lifts All Boats: Increased Ventilation May Be Involved in Accelerated Recovery from Isoflurane Anesthesia after Flumazenil Administration. *Anesthesiology*, 126(2),351-352.

<https://doi.org/10.1097/aln.0000000000001445>

13-R Core Team (2019), R: A language and environment for statistical computing. Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. URL <https://www.R-project.org/>

14- Kim Y., Lee H., Kim c., Lee Y., Hee Jung B., Jong In Han (2012).Efecto del flumazenil sobre la recuperación de la anestesia y el índice bispectral después de la anestesia general con sevoflurano / fentanilo en pacientes no premedicados.Korean J Anesthesiol.62 (1): 19-23.. doi: 10.4097 / kjae.2012.62.1.19

15-Karakosta A, Andreotti B, Chapsa C, Pouliou A, Anastasiou E (2010). Flumazenil expedites recovery from sevoflurane/remifentanil anaesthesia when administered to healthy unpremedicated patients. *Eur J Anaesthesiol.*;27(11):955-9. doi: 10.1097/EJA.0b013e3283398ef9. PMID: 20864893.

16-Peng L, Cheng Z, Li KY, Li k, Liu B, Liu J (2014). Effect of flumazenil on sevoflurane requirements for minimum alveolar anesthetic concentration-awake and recovery status. *Int J Clin Exp Med.* Mar 15;7(3):673-9. PMID: 24753762; PMCID: PMC3992407.

17-Schwartz AE, Maneksha FR, Kanchuger MS, Sidhu US, Poppers PJ (1989). Flumazenil decreases the minimum alveolar concentration isoflurane in dogs. *Anesthesiology*. ;70(5):764-6. doi: 10.1097/00000542-198905000-00010. Erratum in: *Anesthesiology* 1989 Jul;71(1):174. PMID: 2497662.

18-Diaz Cecarelli D; Rojas Alvarez N; Fuller (2016).El efecto de flumazenil sobre la recuperación de anestesia general con isoflurano: una prueba aleatorizada controladaEfecto del flumazenil en la recuperación de la anestesia general con isoflurano: un ensayo controlado aleatorizado;Revista Colombiana de anestesiología; enero-marzo 2016;Volumen 44, Número 1 ;páginas 8-12.<https://doi.org/10.1016/j.rca.2015.05.005>

19- BUNODIÈRE M, TANNIÈRES ML (1992). – Flumazénil (Anexate ®). – *Encycl. Méd. Chir.* (Elsevier, Paris-France), Anesthésie-Réanimation, F. a. 36-369-C-10, 1er ed.