

Utilidad en la práctica clínica habitual de la reversión tras sedación en colonoscopia ambulatoria

O. Alarcón Fernández^a, J.S. Baudet Arteaga^{a,b}, A. Sánchez del Río^a, M. Moreno Sanfiel^b, J.M. Martín Martín^b, P. Borque Barrera^b, E. Borja Gutiérrez^b y J. Avilés Ruiz^b

^aServicio de Aparato Digestivo. Red Hospiten Tenerife. Santa Cruz de Tenerife. España. ^bServicio de Aparato Digestivo. Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria. Santa Cruz de Tenerife. España.

RESUMEN

INTRODUCCIÓN: La reversión con flumazenilo ha demostrado, en ensayos clínicos aleatorizados, su eficacia para disminuir el tiempo de estancia de los pacientes en la sala de recuperación tras sedación con midazolam y meperidina. Sin embargo, su efectividad en la práctica clínica diaria no ha sido demostrada, por lo que su uso es muy debatido.

OBJETIVO: Determinar la efectividad de la reversión con flumazenilo tras la sedación consciente con midazolam y petidina en colonoscopia ambulatoria y valorar su relación coste-efectividad.

MATERIAL Y MÉTODO: Se estudió prospectivamente a 200 pacientes ambulatorios remitidos para colonoscopia y sedados con midazolam y meperidina, procedentes de 2 unidades de endoscopia. Siguiendo la práctica habitual de cada una de las unidades, 100 pacientes fueron revertidos con flumazenilo y 100 no. Se recogieron los datos demográficos y médicos, las indicaciones de la colonoscopia, la dosis de fármacos utilizada y los hallazgos de la endoscopia. Tres semanas después se realizó una encuesta telefónica para determinar las molestias y complicaciones asociadas a la endoscopia o la sedación. Se estudió la relación coste-efectividad.

RESULTADOS: No hubo diferencias entre ambos grupos en la edad ($52,9 \pm 15,5$ frente a $52,7 \pm 18,3$ años; $p = NS$), en las indicaciones de la colonoscopia, en los hallazgos de la prueba, en el porcentaje de colonoscopias completas (el 93 frente al 95%; $p = NS$) ni en las dosis de midazolam y meperidina utilizadas. La estancia media en la unidad tras la exploración fue similar ($19,2 \pm 11,7$ frente a $15,5 \pm 10,1$ min; $p = NS$). En el grupo de reversión había menos pacientes con estancias pro-

longadas –estancias de más de 20 min– (el 23 frente al 11%; $p < 0,001$). El número de pacientes que recordaban molestias durante la exploración era significativamente mayor en el grupo de reversión (el 23 frente al 13%; $p < 0,05$). No existían diferencias en el número de pacientes con molestias en días posteriores. La mejor relación coste-efectividad se conseguía cuando se buscaba una estancia media de 25 min.

CONCLUSIÓN: La reversión no disminuyó la estancia media en la unidad de endoscopia, pero bajó el número de estancias prolongadas. Los pacientes revertidos experimentan mayores recuerdos desagradables de la exploración. La efectividad del uso de la reversión con flumazenilo tras la sedación con midazolam y meperidina depende de la relación entre el número de exploraciones diarias de la unidad de endoscopia y la capacidad de su unidad de recuperación.

UTILITY OF ROUTINE USE OF REVERSION AFTER SEDATION IN OUTPATIENT COLONOSCOPY

INTRODUCTION: Randomized clinical trials have demonstrated the effectiveness of flumazenil in reducing recovery time in the endoscopy unit after conscious sedation with midazolam and meperidine. However, its effectiveness in routine clinical practice has not been proved and therefore its use is debated.

AIM: To determine the effectiveness of reversion with flumazenil after conscious sedation with midazolam and pethidine in outpatient colonoscopy and to evaluate its cost-effectiveness.

MATERIAL AND METHOD: Two hundred consecutive outpatients scheduled for colonoscopy with conscious sedation with midazolam and pethidine in 2 endoscopy units were prospectively included. According to routine clinical practice in each unit, 100 patients were reverted with flumazenil and 100 were not. Medical and demographic data, indications for endoscopy, doses of the medications used and endoscopic findings were collected. Three weeks after the colonoscopy each patient was interviewed by telephone to determine discomfort and complications associated with the

Correspondencia: Dr. J.S. Baudet Arteaga.
Servicio de Aparato Digestivo. Hospital Universitario
Nuestra Señora de Candelaria.
Carretera del Rosario, s/n. 38010 Santa Cruz de Tenerife. España.
Correo electrónico: sbaudet@hospiten.es, baudetjs@yahoo.es

Recibido el 24-5-2004; aceptado para su publicación el 31-8-2004.

endoscopy and/or with the use of sedation. The cost-effectiveness of the use of flumazenil was analyzed

RESULTS: There were no differences between the two groups in age (52.9 ± 15.5 vs 52.7 ± 18.3 , $p = \text{NS}$), indications for colonoscopy, findings, percentage of full colonoscopies (93 vs 95%; $p = \text{NS}$) or in the doses of sedatives used. The recovery time in each endoscopy unit was similar (19.2 ± 11.7 vs 15.5 ± 10.1 minutes, $p = \text{NS}$). In the reversion group there were fewer patients with prolonged stays, defined as those > 20 minutes (23 vs 11%, $p < 0.001$). The number of patients who remembered discomfort during the colonoscopy was significantly greater in the reversion group (23 vs 13%; $p < 0.05$). There were no differences in the number of patients who reported discomfort in the days following the endoscopy. The best cost-effectiveness ratio was obtained for a mean stay of 25 min.

CONCLUSION: Routine use of reversion does not decrease the mean stay in the endoscopy unit but does decrease the number of prolonged stays. Unpleasant memories of the colonoscopy were more frequent in reverted patients. The effectiveness of the routine use of reversion with flumazenil after conscious sedation with midazolam and pethidine depends on the ratio between the number of daily colonoscopies and the capacity of the recovery room.

INTRODUCCIÓN

Aunque hasta hace poco se defendía la realización de colonoscopias sin sedación¹, en los últimos años se ha generalizado el uso de sedación para disminuir las molestias del paciente. El método más habitualmente utilizado es la sedación consciente con midazolam y petidina por vía intravenosa aplicado por el personal de la unidad de endoscopia^{2,3}. Esto ha generado nuevos problemas. La sedación aumenta el tiempo que el paciente ha de permanecer en la unidad de endoscopia hasta que puede ser dado de alta y, sobre todo, las complicaciones asociadas a las endoscopias. De hecho, la sedación es el origen de la mayoría de las complicaciones acaecidas durante las exploraciones endoscópicas digestivas en Estados Unidos⁴.

Por esta razón, el flumazenilo, un antagonista de las benzodiacepinas, es utilizado frecuentemente para evitar las complicaciones de la sedación y disminuir el tiempo de recuperación postsedación⁵. El flumazenilo se ha mostrado muy eficaz para disminuir del tiempo de recuperación de los pacientes sedados con midazolam en ensayos clínicos aleatorizados⁵⁻¹¹. Pero para tomar decisiones acerca del uso de un procedimiento en la práctica diaria, como la reversión tras sedación en las unidades de endoscopia, los expertos en calidad recomiendan conocer no sólo la eficacia del procedimiento, sino también su efectividad, es decir, su rendimiento en situaciones de trabajo habituales¹²⁻¹⁴.

Por estos motivos decidimos valorar la efectividad de la reversión comparando los resultados del uso o no de reversión tras una colonoscopia ambulatoria con sedación consciente en 2 unidades de endoscopia, utilizando cada una de ellas su método habitual de trabajo y su coste.

PACIENTES Y MÉTODO

Se realizó un estudio prospectivo en 2 unidades de endoscopia, utilizando cada una de ellas su método habitual de trabajo. En ambas se utilizó sedación consciente con midazolam y petidina. En una de las unidades se revertía sistemáticamente a todos los pacientes con flumazenilo. En la otra no se utilizaba este tipo de medicación, salvo que fuera necesario por la aparición de una complicación durante la sedación.

Se consideraron como objetivos primarios del estudio el tiempo de recuperación necesario para abandonar la unidad de endoscopia y las posibles complicaciones relacionadas con la sedación.

Se incluyó a pacientes ambulatorios remitidos consecutivamente para la realización de una colonoscopia completa. Todos los pacientes firmaron el consentimiento informado. Se excluyó a pacientes menores de 18 años, con un riesgo quirúrgico según la clasificación de la American Society of Anesthesiologists de III o superior, con alergia conocida al midazolam, la petidina o el flumazenilo, con endoscopía previa, con incapacidad para comprender el consentimiento informado y el cuestionario, mujeres embarazadas, consumidores de drogas por vía intravenosa y con resecciones colónicas previas.

Se administró oxígeno con gafas nasales y se monitorizó la oximetría de forma continua con un pulsioxímetro digital (Oxiplet; Novametrix Medical System Inc. Wallingford CT, USA). Se determinó la presión arterial al inicio y final de la exploración y en el momento de ser dado de alta.

El endoscopista administró petidina y midazolam de forma progresiva, en función de la edad y el peso del paciente, valorando la respuesta obtenida.

Se definió como sedación adecuada aquella en la que el paciente estaba relajado con respuesta fácil a las órdenes verbales.

Después de la endoscopia los pacientes eran monitorizados en la sala de recuperación de la unidad de endoscopia, controlados por enfermeros con experiencia en endoscopia y ajenos al estudio. A los pacientes del grupo de reversión se les administraba, en perfusión lenta, 0,1 mg de flumazenilo por cada miligramo de midazolam administrado previamente, diluido en 100 cm³ de suero fisiológico. Se consideraba que el paciente podía ser dado de alta cuando los signos vitales (presión arterial, saturación de oxígeno y frecuencia cardíaca) eran estables, el paciente estaba orientado en persona, tiempo y espacio, y podía caminar sin ayuda. Se definió estancia prolongada como aquella en la que el paciente necesitaba más de 20 min para poder ser dado de alta.

Tres semanas después de la exploración se realizó una entrevista telefónica por personal entrenado en este tipo de entrevistas y ajeno al estudio. En esta entrevista se preguntaba por las posibles molestias y complicaciones que hubieran presentado después de la colonoscopia y el tiempo que había tardado en normalizar su estado de conciencia (valoración subjetiva del paciente).

Estudio estadístico

Los resultados se expresan como media \pm desviación estándar. La comparación de datos categóricos entre grupos se realizó mediante la prueba de la χ^2 . La comparación entre medias de variables cuantitativas se realizó mediante la prueba de la t de Student. Para la comparación de la variable tiempo de recuperación se utilizó la prueba de la U de Mann-Whitney porque esta variable no seguía una distribución normal. Se consideró significativa una $p < 0.05$.

Análisis de coste-efectividad

Se llevó a cabo un análisis simple de coste-efectividad del uso de la reversión. El objetivo fue estimar el coste de la reversión en función del número necesario de pacientes a tratar para disminuir la estancia media a 10, 15, 20, 25, 30, 40 y 60 min.

El coste de cada tratamiento de reversión se calculó como la suma del coste de la dosis media de flumazenilo, una jeringa y una aguja para la carga, 100 cm³ de suero para la dilución y un sistema de suero asociado. Este valor fue de 22 euros.

RESULTADOS

Se incluyó a 237 pacientes consecutivos, 122 en el grupo de reversión y 115 en el grupo sin reversión. Se excluyó a 37 pacientes, 22 del grupo de reversión y 15 del grupo sin reversión, porque no se les pudo pasar el cuestionario te-

TABLA I. Las características de ambos grupos eran similares salvo en el número de pacientes remitidos para cribado de cáncer colorrectal

Factores de estudio	Grupo sin reversión	Grupo con reversión	Significación estadística
Edad	52,9 ± 15,5	52,7 ± 18,3	p = NS
Sexo (varón/mujer)	50/50	42/58	p = NS
Uso de sedantes	31%	32%	p = NS
Consumo > 30 g/día de OH	10%	18%	p = NS
Indicaciones:			
HDB	32	38	p = NS
Dolor abdominal	22	22	p = NS
Cambio del ritmo intestinal	4	2	p = NS
EII	5	12	p = NS
Diarréas	4	6	p = NS
Anemia	7	6	p = NS
Cribado de cáncer colorrectal	20	3	p < 0,05
Estreñimiento	2	5	p = NS
Otros	4	6	p = NS

EII: enfermedad inflamatoria intestinal; HDB: hemorragia digestiva baja; OH: alcohol.

TABLA II. No existían diferencias en las dosis de los fármacos utilizados para la sedación, el porcentaje de colonoscopias completas, los hallazgos endoscópicos entre ambos grupos y el número de actuaciones terapéuticas

Factores de estudio	Grupo sin reversión	Grupo con reversión	Significación estadística
Dosis de fármacos (mg)			
Midazolam	4,22 ± 1,34	3,01 ± 0,90	p = NS
Meperidina	40 ± 1,07	50 ± 5,02	p = NS
Flumazenilo	0	0,3 ± 0,07	—
Colonoscopias completas	93%	95%	p = NS
Hallazgos endoscópicos			
Normal	23	30	p = NS
Pólipos	28	18	p = NS
EII	10	18	p = NS
Divertículos	19	12	p = NS
Angiodisplasias	3	2	p = NS
Hemorroides	9	7	p = NS
Cáncer colorrectal	4	3	p = NS
Otros	4	10	p = NS
Número de endoscopias terapéuticas	12 ^a	15 ^b	p = NS

EII: enfermedad inflamatoria intestinal.

^a12 polipectomías. ^b14 polipectomías y una angiodisplasia tratada con electrocoagulación con argón.

lefónico (no se consiguió contactar con ellos); en cada grupo quedaron 100 pacientes.

Características demográficas, clínicas y endoscópicas

La tabla I muestra las características demográficas de ambos grupos y las indicaciones por las que se realizaba la exploración. Sólo se encontraron diferencias significativas entre ambos grupos en el porcentaje de pacientes a los que se realizó la colonoscopia como cribado de cáncer colorrectal, que era mayor en el grupo de no reversión.

La tabla II muestra la dosis media de midazolam, meperidina y flumazenilo utilizada, el porcentaje de colonoscopias completas, los hallazgos endoscópicos y el número de actuaciones terapéuticas. Como puede apreciarse, no existieron diferencias significativas en ninguna de estas variables entre ambos grupos.

Tiempo de recuperación (minutos)

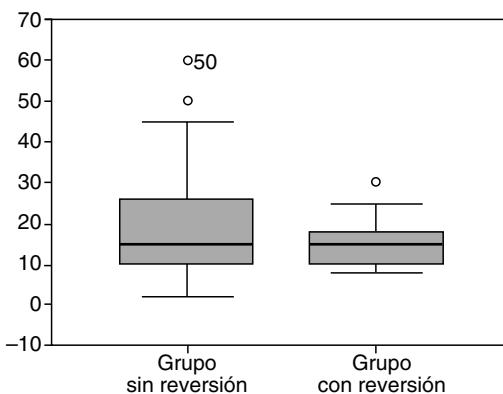


Fig. 1. Tiempo de estancia en la sala de recuperación de la unidad de endoscopia.

TABLA III. Estimación del coste de la reversión en función del número necesario de pacientes a tratar para disminuir el tiempo de recuperación a 10, 15, 20, 25, 30, 40 y 60 min. La mejor relación coste-efectividad se alcanza cuando se pretende disminuir el tiempo de recuperación por debajo de los 25 min

Tiempo medio de recuperación deseado (en min)	Número necesario de pacientes que deben tratarse	Coste de la reversión en euros
< 10	15	320
< 15	4,1	82
< 20	2,8	56
< 25	2,6	52
< 30	3,5	66
< 40	3,8	70
< 60	4,2	84

Estudio del tiempo de recuperación tras la sedación

El tiempo de estancia de los pacientes en la unidad de endoscopia después de la exploración fue de $19,2 \pm 11,7$ min en el grupo de no reversión frente a $15,3 \pm 10,1$ min en el grupo de reversión ($p = NS$). La figura 1 muestra un diagrama de cajas que representa las medianas, los percentiles 25 y 75 y los valores máximo y mínimo de la variable tiempo de recuperación de ambos grupos de pacientes. Como puede observarse, aunque las medianas coinciden, el tiempo de recuperación del grupo de reversión resultó más homogéneo que el de no reversión. Cuando se comparó el número de pacientes con estancias prolongadas, se evidenció que el 23% de los pacientes del grupo de no reversión frente al 11% de los del grupo de reversión permanecían más de 20 min en la sala de recuperación; esta diferencia fue significativa ($p < 0,001$).

Estudio de coste-efectividad de la reversión

La tabla III muestra los resultados del análisis de coste-efectividad. Como puede observarse, la mejor relación coste-efectividad se obtenía cuando se pretendía disminuir la estancia media a 25 min. El coste de la interven-

ción varía en función del coste de la dosis de flumazenilo y del tiempo de recuperación que consideremos que entorpece la labor de la unidad de endoscopia. Esta segunda variable tiene una mayor influencia en el coste por cada estancia prolongada evitada.

Cuestionario telefónico

No se encontraron diferencias en la impresión subjetiva que tenían los pacientes respecto al tiempo que había persistido el efecto de la sedación. El 92% de los pacientes del grupo de reversión y el 90% del grupo de no reversión pensaban que el efecto de la sedación les había durado menos de 1 h ($p = NS$). El 8% de cada grupo pensaba que les había durado entre 1 y 2 h ($p = NS$) y sólo el 2% de los pacientes del grupo de no reversión refirieron haber notado el efecto del sedante durante más de 2 h después de la endoscopia ($p = NS$).

En el grupo de reversión, tras la exploración existía un mayor porcentaje de pacientes que recordaban haber tenido molestias durante la exploración que en el grupo de no reversión (el 23 frente al 13%; $p < 0,05$). Estas molestias consistían en dolor y distensión abdominal.

El 15% de los pacientes del grupo de reversión y el 12% del grupo sin reversión referían molestias leves secundarias a la colonoscopia en los días posteriores ($p = NS$). Estas molestias consistieron en dolor, distensión abdominal y sangrado escaso autolimitado en 2 casos (uno en cada grupo). Ningún paciente precisó atención médica por estas molestias.

Ningún paciente refirió haber presentado efecto secundario alguno atribuible a la sedación (malestar general, pérdidas de conciencia, dificultad respiratoria, etc.) ni complicaciones derivadas de estos efectos secundarios (caídas, accidentes, etc.).

DISCUSIÓN

La reversión con flumazenilo no modificó la estancia media en la unidad de endoscopia de los pacientes sedados con midazolam y petidina ($15,3 \pm 10,1$ min frente a $19,2 \pm 11,7$; $p = NS$). Sin embargo, en el grupo sin reversión existía un mayor número de pacientes con estancias prolongadas (estancias de más de 20 min) y esto sí alcanzaba significación estadística (el 23 frente al 11%; $p < 0,001$). Por lo tanto, aunque la reversión con flumazenilo no alteró el tiempo medio de recuperación de los pacientes tras la sedación, sí disminuyó el número de pacientes con tiempos prolongados de recuperación. Pero, ¿esta reducción puede tener alguna utilidad? Creemos que sí. En las unidades de endoscopia pequeñas, o sin salas de recuperación y que tengan una alta presión asistencial, el uso de reversión con flumazenilo puede ayudar a mantener un alto grado de trabajo a pesar del uso de la sedación. Pero no debemos olvidar que esta mejoría en tiempo sería a costa de aumentar el costo de la exploración.

Por el contrario, en unidades con bajos niveles de trabajo o en aquellas que tengan sala de recuperación con capaci-

dad suficiente para asumir el trabajo diario, el uso de reversión con flumazenilo no se traducirá en ningún beneficio práctico y sí aumentará el costo de la exploración.

La mejor relación coste-efectividad del uso de flumazenilo se alcanzaba cuando se intentaba disminuir la estancia media de los pacientes en la unidad a 25 min. Presuponiendo que la duración media de una colonoscopia pueda estar en torno a los 30 min, una estancia media de 25 min permite mantener una actividad normal en las unidades que tengan una cama de recuperación por cada sala de trabajo. En los trabajos relacionados con el coste de la endoscopia digestiva publicados en nuestro país, el gasto en fármacos representa alrededor del 6% del coste total de la endoscopia^{15,16}. La generalización de la sedación sumada a la reversión podría duplicar este concepto, con la consiguiente repercusión en el coste total de la exploración.

Con el fin de mejorar el coste-efectividad del uso de flumazenilo tras una endoscopia con sedación se podría realizar una reversión selectiva. Es decir, limitar el uso de flumazenilo a aquellos pacientes con un mayor riesgo de tener un tiempo de recuperación prolongado. Aunque aún está por determinar qué factores influyen en el tiempo de recuperación, es probable que los pacientes con mayor riesgo de complicaciones cardíacas o pulmonares, edad avanzada, obesidad o anemia tengan un mayor tiempo de recuperación¹⁷. Se podría pensar que es precisamente en estos pacientes con mayor riesgo de presentar una estancia prolongada tras la sedación en los que la reversión implique mayores complicaciones. La vida media del flumazenilo es menor que la del midazolam. Esto puede conllevar un riesgo de resedación al terminar los efectos del primero. Este fenómeno de resedación podría inducir episodios de hipoxia o disminución de la conciencia que en estos pacientes de alto riesgo implicarían un mayor peligro. Sin embargo, en lo que a la endoscopia gastrointestinal se refiere, la resedación es más una preocupación teórica que un fenómeno real. En 2 estudios comparativos no se pudo demostrar el fenómeno de la resedación^{7,18}. Esto se debe a las dosis bajas de benzodiacepinas que se utilizan para la realización de exploraciones endoscópicas. Nosotros no encontramos efectos secundarios clínicamente relevantes en la entrevista telefónica llevada a cabo a las 3 semanas de la endoscopia. No obstante, dado el pequeño número de pacientes incluidos en el estudio, estos resultados deben ser tomados con cautela. Serán necesarios futuros estudios para valorar el uso selectivo de la reversión en estos pacientes de alto riesgo.

Llama la atención que el número de pacientes que recordaban molestias durante la exploración era mayor en el grupo de reversión que en el grupo sin reversión (el 23 frente al 13%; $p < 0,05$). Creemos que este hecho puede atribuirse a 2 causas. Por un lado, la reversión de las benzodiacepinas con flumazenilo por sí misma es capaz de crear sensación de malestar en el paciente, que lo atribuye a la exploración. Por otro lado, es posible que una reversión temprana de la sedación disminuya la amnesia propia de la sedación con benzodiacepinas, con el consiguiente aumento de los recuerdos.

En el estudio no se valoró el momento de incorporación de los pacientes a sus labores habituales. Se podría pensar que la reversión puede acortar este tiempo, lo que debería tenerse en cuenta como un factor favorable a su uso. Pero, como ya se ha indicado, la vida media del flumazenilo es inferior a la del midazolam. Por esta razón, aunque los pacientes sean revertidos, se les debe prohibir realizar labores de riesgo o responsabilidad hasta por lo menos pasadas 24 h, y por tanto, la reversión no puede ni debe ser utilizada como mecanismo para acelerar la incorporación de los pacientes a su trabajo habitual.

También se podría discutir que los resultados de nuestro estudio se deben a una reversión incompleta de la medicación administrada. Se ha utilizado reversión con flumazenilo para contrarrestar el efecto del midazolam en pacientes que además han recibido meperidina. El antagonista de la meperidina, la naloxona, tiene importantes efectos secundarios (arritmias, hipotensión, edema pulmonar, muerte súbita, náuseas y vómitos) que desaconsejan su uso rutinario^{19,20}. En este estudio se ha valorado la efectividad de la reversión del midazolam con flumazenilo tal y como se utiliza de forma habitual en las unidades de endoscopia, esto es, en pacientes sedados con midazolam y meperidina.

En conclusión, la reversión con flumazenilo tras sedación consciente en colonoscopia ambulatoria no disminuye de forma significativa el tiempo medio de estancia de los pacientes en la unidad de endoscopia, aunque sí reduce el número de pacientes con estancias prolongadas (> 20 min). Por esto pensamos que la reversión podría ser de utilidad en unidades de pequeño tamaño o sin sala de recuperación, que deban responder a una alta presión asistencial, aunque con un importante aumento en el costo de la exploración. Por el contrario, en unidades de endoscopia con salas de recuperación grandes o con poca presión asistencial, el uso de reversión con flumazenilo no aporta beneficio y aumenta el costo. La mejor relación costo-efectividad se alcanza cuando se busca una estancia media menor de 25 min.

BIBLIOGRAFÍA

1. Cacho G, Pérez de las Vacas J, Robledo P, Rosado JL. Viabilidad de la colonoscopia sin analgesia y sedación consciente. *Gastroenterol Hepatol*. 2000;23:407-11.
2. Daneshmend TK, Bell GD, Logan RF. Sedation for upper gastrointestinal endoscopy: results of a nation wide survey. *GUT*. 1991;32:12-5.
3. Keeffe EB, O'Connor KW. 1989 ASGE survey of endoscopic sedation in monitoring practices. *Gastrointest Endosc*. 1990;36 Suppl 3:S13-18.
4. Lazzaroni M, Bianchi Porro G. Preparation, premedication and surveillance. *Endoscopy*. 2003;35:103-11.
5. Macken E, Gevers AM, Hendricks A, Rutgeers P. Midazolam verus diazepam in lipid emulsion as conscious sedation for colonoscopy with or without reversal of sedation with flumazenil. *Gastrointest Endosc*. 1998;47:57-61.
6. Saletin M, Malchow H, Muhlhöfer H, Fischer M, Pilot J, Rohde H. A randomized controlled trial to evaluate the effects of flumazenil after midazolam premedication in outpatient undergoing colonoscopy. *Endoscopy*. 1991;23:331-3.
7. Bertelsman JF, Sars PR, Tytgat GN. Flumazenil used for reversal of midazolam-induced sedation in endoscopy outpatients. *Gastrointest Endosc*. 1990;36 Suppl 3: S9-S12.
8. Kankaria A, Lewis JH, Ginsberg G, Gallagher J, Al-Kawas FH, Nguyen CC, et al. Flumazenil reversal of psychomotor impairment due to midazolam or diazepam for conscious sedation for upper endoscopy. *Gastrointest Endosc*. 1996;4:416-21.
9. Johanson JF. Procedure-specific outcomes assessment for colonoscopy. *Gastrointest Endosc Clin N Am*. 1999;9:625-37.
10. Dunk AA, Norton AC, Hudson M, Dundas CR, Ashley N, Mowat G. The value of flumazenil in the reversal of midazolam-induced sedation for upper gastrointestinal endoscopy. *Aliment Pharmacol Ther*. 1990;4:35-42.
11. Wille RT, Chaffee BW, Ryan ML, Elta GH, Walter V, Banett JL. Pharmacoeconomic evaluation of flumazenil for routine outpatient EGD. *Gastrointest Endosc*. 2000;51:282-7.
12. Cooper GS, Chak A, Way LE, Hammar PJ, Harper DL, Rosenthal GE. Early endoscopy in upper gastrointestinal hemorrhage: associations with recurrent bleeding, surgery, and length of hospital stay. *Gastrointest Endosc*. 1999;49:145-55.
13. Cotton PB, Connor P, McGee D, Jowell P, Nickl N, Schutz S, et al. Colonoscopy: practice variation among 69 hospital-based endoscopists. *Gastrointest Endosc*. 2003;57:352-7.
14. Saturno PJ. Cómo definimos calidad. Opciones y características de los diversos enfoques y su importancia para los programas de gestión de la calidad. Manual del Master en gestión de la calidad en los servicios de salud. Módulo 1: Conceptos Básicos. Unidad temática 1. Murcia: Universidad de Murcia; 1999.
15. Pascual Torres D, Bru Budessa X. Coste de la endoscopia digestiva en un hospital universitario de nivel II. *Gastroenterol Hepatol*. 2003;26:279-87.
16. Cantero Perona J, Valbuena González M, Briz Romero MR, González Moreno L, Mate Jiménez J. Índice de complejidad y análisis de los costes de la endoscopia digestiva en un hospital universitario. *Gastroenterol Hepatol*. 2002;25:71-8.
17. Iber FL, Sutberry M, Gupta R, Kruss D. Evaluation of complications during and after conscious sedation for endoscopy using pulse oximetry. *Gastrointest Endosc*. 1993;39:620-5.
18. Chang AC, Solinger MA, Yang DT, Chen YK. Impact of flumazenil on recovery after outpatients endoscopy: a placebo-controlled trial. *Gastrointest Endosc*. 1999;49:573-9.
19. American Society for Gastrointestinal Endoscopy. Guidelines for clinical application. *Gastrointest Endosc*. 1999;45:842-4.
20. Vicari JJ. Sedation and Analgesia. *Gastrointest Clin N Am*. 2002;12:297-311.