MEDwave

Resúmenes Epistemonikos
Medwave 2017 Nov-Dic;17(9):e7113 doi: 10.5867/medwave.2017.09.7113

¿Es flumazenil una alternativa para el tratamiento de la encefalopatía hepática?

Autores: Diego Reyes[1,2], Francisco Barrera[2,3]

Filiación:
[1] Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile
[2] Proyecto Epistemonikos, Santiago, Chile
[3] Departamento de Gastroenterología, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile
E-mail: fjbarrer@gmail.com

Citación: Reyes D, Barrera F. Is flumazenil an alternative for the treatment of hepatic encephalopathy?. *Medwave* 2017 Nov-Dic;17(9):e7113 doi: 10.5867/medwave.2017.09.7113
Fecha de envío: 18/11/2017
Fecha de aceptación: 4/12/2017
Fecha de publicación: 26/12/2017
Origen: Este artículo es producto del Epistemonikos Evidence Synthesis Project de la Fundación Epistemonikos, en colaboración con Medwave para su publicación.
Tipo de revisión: Con revisión por pares sin ciego por parte del equipo metodológico del Epistemonikos Evidence Synthesis Project

Resumen

INTRODUCCIÓN
El flumazenil es un antagonista del complejo receptor GABA/benzodiacepinas que podría tener un rol en el manejo de la encefalopatía hepática. Sin embargo, existe controversia sobre su eficacia y seguridad.

MÉTODOS
Para responder esta pregunta utilizamos Epistemonikos, la mayor base de datos de revisiones sistemáticas en salud, la cual es mantenida mediante búsquedas en múltiples fuentes de información, incluyendo MEDLINE, EMBASE, Cochrane, entre otras. Extrajimos los datos desde las revisiones identificadas, reanalizamos los datos de los estudios primarios, realizamos un metanálisis y preparamos tablas de resumen de los resultados utilizando el método GRADE.

RESULTADOS Y CONCLUSIONES
Identificamos dos revisiones sistemáticas que en conjunto incluyen catorce estudios aleatorizados. Concluimos que el uso de flumazenil no disminuye la mortalidad en pacientes con encefalopatía hepática, y no está claro si produce alguna mejoría clínica porque la certeza de la evidencia es muy baja.

Problema

Dentro de las distintas complicaciones del daño hepático crónico se encuentra la encefalopatía hepática [1]. Entre los múltiples mecanismos que se plantean dentro de sus causas, se ha propuesto el rol de vías sensorioneurales que involucran a receptores GABA. Por este motivo, se ha planteado como alternativa de tratamiento el uso de flumazenil, un antagonista del complejo receptor GABA/benzodiacepina. Sin embargo, también se han descrito alteraciones gastrointestinales, cardíacas y neurológicas asociadas al uso de este fármaco, por lo que persiste la controversia sobre su real utilidad en el manejo de la encefalopatía hepática.

Metodos

Para responder esta pregunta utilizamos Epistemonikos, la mayor base de datos de revisiones sistemáticas en salud, la cual es mantenida mediante búsquedas en múltiples fuentes de información, incluyendo MEDLINE, EMBASE, Cochrane, entre otras. Extrajimos los datos desde las revisiones identificadas y reanalizamos los datos de los estudios primarios. Con esta información, generamos un resumen estructurado denominado FRISBEE (*Friendly Summaries of Body of Evidence using Epistemonikos*), siguiendo un formato preestablecido, que incluye mensajes clave, un resumen del conjunto de evidencia (presentado como matriz de evidencia en Epistemonikos), metanálisis del total de los estudios cuando sea posible, tablas de resumen de resultados con el método GRADE, y tabla de otras consideraciones para la toma de decisión.

Mensajes clave

- El uso de flumazenil no disminuye la mortalidad en pacientes con encefalopatía hepática, y no está claro si acelera la resolución de la encefalopatía, o si tiene algún beneficio clínico, porque la certeza de la evidencia es muy baja.

Acerca del conjunto de evidencia para esta pregunta

Cuál es la evidencia Véase matriz de evidencia en Epistemónikos más abajo.	Encontramos dos revisiones sistemáticas [2],[3] que incluyen 14 estudios primarios incluídos en 25 referencias [4],[5],[6],[7],[8],[9],[10],[11], [12],[13],[14],[15],[16],[17],[18],[19],[20],[21],[22],[23],[24],[25],[26],[27],[28], de los cuales todos corresponden a ensayos aleatorizados.
Qué tipo de pacientes incluyeron los estudios*	Todos los ensayos incluyeron pacientes con cirrosis hepática [4],[8],[11],[14],[17],[19],[21],[22],[23],[24],[25],[26],[27],[28]. Dos ensayos incluyeron también pacientes con falla hepática aguda [8],[28]. En seis ensayos se evaluaron pacientes con encefalopatía hepática aguda [11],[17],[21],[24],[27],[28] y en dos a pacientes con encefalopatía hepática crónica [4],[22]. En el resto de los ensayos [8],[14],[19],[23],[25],[26] el tiempo de encefalopatía hepática no fue especificado. Respecto a los grados de encefalopatía hepática, cuatro ensayos incluyeron pacientes con encefalopatía hepática mínima [14],[19],[23],[25], dos con encefalopatía hepática grado I [4],[25], cuatro con grado II [4],[11],[25],[26], nueve con grado III [4],[11],[17],[22],[24],[25],[26],[27],[28] y seis con grado IV [11],[17],[21],[24],[26],[28]. Además se incluyeron pacientes con potenciales evocados alterados de tronco en un ensayo [14], potenciales evocados visuales alterados en un ensayo [19], electroencefalografía alterada en dos ensayos [8],[27], Number Connection Test alterado en dos ensayos [14],[19], Digit Symbol Substitution Test alterado en un ensayo [23] y amonemia sobre 30 umol/L en un ensayo [8].
Qué tipo de intervenciones incluyeron los estudios*	En todos los ensayos se utilizó flumazenil por vía endovenosa. En dos de los ensayos [17],[21] se utilizó en conjunto con 20 cc de solución salina, en un ensayo [24] se utilizó en conjunto con 50 cc de solución salina y en un ensayo [26] se utilizó en conjunto con 19 cc de solución salina. Respecto a las dosis, las más utilizadas fueron 1 mg por una vez en cinco ensayos [11],[17],[19],[22],[26] y 2 mg por una vez en tres ensayos [4],[21],[24]. El resto de las dosis utilizadas fueron 6,5 mg al día por tres días y 1 mg en un cuarto día completando un total de 20,5 mg en una primera parte y 1 mg en 10 minutos en una segunda parte en un ensayo [8], 1 mg/hora por cinco horas completando un total de 5 mg en un ensayo [25], 0,2 mg por una vez en un ensayo [23], 0,2 mg/kg por una vez en un ensayo [27], 0,5 mg y posteriormente 1 mg en 30 minutos en un ensayo [28] y 1 mg de carga junto con 0,5 mg cada treinta minutos hasta completar 3 mg en un ensayo [14]. La infusión endovenosa continua se utilizó en cuatro ensayos [4],[8],[25],[28]. En tres de los ensayos [4],[8],[28] se utilizaron dosis de carga endovenosa. Uno de ellos [8] usó 0,5 mg en la primera parte y 1 mg en una segunda parte de la intervención utilizada. El otro ensayo [4] utilizó tres bolos secuenciales de 0,4, 0,8 y 1 mg en un minuto, cada uno previo al uso de la infusión continua. El último de los ensayos [28], utilizó un bolo de 0,5 mg endovenoso. En el resto de los diez ensayos [11],[14],[17],[19],[21],[22],[23],[24],[26],[27] se utilizó infusión endovenosa en bolo. Todos los estudios compararon contra placebo.
Qué tipo de desenlaces midieron	Los principales desenlaces, según los agruparon las revisiones sistemáticas fueron: • Resolución completa de la patología. • Mejoría clínica. • Mortalidad. • Calidad de vida de los pacientes. • Efectos adversos severos y no severos. • Mejoría electroencefalográfica.

* La información sobre los estudios primarios es extraída desde las revisiones sistemáticas identificadas, no directamente desde los estudios, a menos que se especifique lo contrario.

Resumen de los resultados

La información sobre los efectos de flumazenil en la encefalopatía hepática está basada en once ensayos aleatorizados [4],[8],[11],[17],[21],[22],[23],[24],[25],[26],[28] que incluyen 872 pacientes. El resto de los ensayos no reportó los desenlaces de interés, o ninguna revisión identificada logró extraer los datos de manera que pudieran ser incorporados a un metanálisis.
Nueve ensayos midieron el desenlace encefalopatía hepática [4],[8],[11],[17],[21],[24],[25],[26],[28] y once ensayos reportaron la mortalidad [4],[8],[11],[17],[21],[22],[23],[24],[25],[26],[28].
El resumen de los resultados es el siguiente:

- No está claro si el flumazenil acelera la resolución de la encefalopatía hepática, porque la certeza de la evidencia es muy baja.
- El uso de flumazenil no disminuye la mortalidad en pacientes con encefalopatía hepática. La certeza de la evidencia es alta.

Flumazenil en encefalopatía hepática				
Pacientes	Pacientes con encefalopatía hepática			
Intervención	Flumazenil			
Comparación	Placebo			
Desenlaces	Efecto absoluto*		Efecto relativo (IC 95%)	Certeza de la evidencia (GRADE)
	SIN flumazenil	**CON flumazenil**		
	Diferencia: pacientes por 1000			
Encefalopatía hepática	933 por 1000	700 por 1000	RR 0,75 (0,70 a 0,80)	⊕◯◯◯[1,2] Muy baja
	Diferencia: 233 menos por 1000 (Margen de error: de 187 a 280 menos)			
Mortalidad	94 por 1000	71 por 1000	RR 0,75 (0,48 a 1,16)	⊕⊕⊕⊕ Alta
	Diferencia: 23 menos por 1000 (Margen de error: de 49 a 15 más)			
Calidad de vida	Los estudios no reportaron este desenlace		--	--

Margen de error = Intervalo de confianza del 95%.
RR: Riesgo relativo.
GRADE: grados de evidencia del GRADE *Working Group* (ver más adelante).

*Los riesgos **SIN flumazenil** están basados en los riesgos del grupo control en los estudios. El riesgo **CON flumazenil** (y su margen de error) está calculado a partir del efecto relativo (y su margen de error).

[1] Se disminuyó en dos niveles la certeza de la evidencia por alta inconsistencia de los resultados.
[2] Se disminuyó la certeza de la evidencia por sesgo de publicación, lo cual fue estimado a partir del *funnel plot*.

Acerca de la certeza de la evidencia (GRADE)*
⊕⊕⊕⊕
Alta: La investigación entrega una muy buena indicación del efecto probable. La probabilidad de que el efecto sea sustancialmente distinto† es baja.
⊕⊕⊕◯
Moderada: La investigación entrega una buena indicación del efecto probable. La probabilidad de que el efecto sea sustancialmente distinto† es moderada.
⊕⊕◯◯
Baja: La investigación entrega alguna indicación del efecto probable. Sin embargo, la probabilidad de que el efecto sea sustancialmente distinto† es alta.
⊕◯◯◯
Muy baja: La investigación no entrega una estimación confiable del efecto probable. La probabilidad de que el efecto sea sustancialmente distinto† es muy alta.
*Esto es también denominado 'calidad de la evidencia' o 'confianza en los estimadores del efecto'.
†Sustancialmente distinto = una diferencia suficientemente grande como para afectar la decisión

 doi: 10.5867/medwave.2017.09.7113

Otras consideraciones para la toma de decisión

A quién se aplica y a quién no se aplica esta evidencia

- La evidencia presentada en este resumen se aplica a pacientes con daño hepático crónico y encefalopatía hepática en sus distintos grados. Los estudios en general reflejan el espectro de severidad de la encefalopatía hepática.
- No es posible aplicar esta evidencia a pacientes con encefalopatía hepática mínima, ya que solo se especifica la inclusión de estos pacientes en dos de los ensayos revisados [23],[25].

Sobre los desenlaces incluidos en este resumen

- Se seleccionaron los desenlaces críticos para la toma de decisiones basándose en la opinión de los autores de este resumen, lo que coincide con lo analizado en las revisiones sistemáticas [2],[3] y en guías clínicas [1].
- En el caso de la calidad de vida de los pacientes, el cual es considerado un desenlace relevante, no fue analizado por los estudios primarios identificados [3].

Balance riesgo/beneficio y certeza de la evidencia

- Se trataría de una intervención que no tiene beneficios en términos de sobrevida. La evidencia existente no permite estimar si existe o no algún beneficio clínico, por lo que no es posible realizar un adecuado balance riesgo/beneficio.

Consideraciones de recursos

- Si bien flumazenil suele estar disponible para ser utilizado en pacientes con intoxicación por benzodiacepinas, se trata de un recurso relativamente costoso, en especial en comparación con otras alternativas para el manejo de la encefalopatía. Sin embargo, debido a la incertidumbre asociada a los beneficios, no es posible realizar un adecuado balance costo/beneficio.

Qué piensan los pacientes y sus tratantes

- La mayoría de los tratantes debiera inclinarse en contra de la utilización de esta intervención, por ser una alternativa de incierto beneficio y costo relativamente alto.
- El hecho de que sea una terapia rara vez utilizada en el manejo de estos pacientes, y de la existencia de otras alternativas, como lactulosa o antibióticos no absorbibles [1], probablemente refuerce esta conducta.

Diferencias entre este resumen y otras fuentes

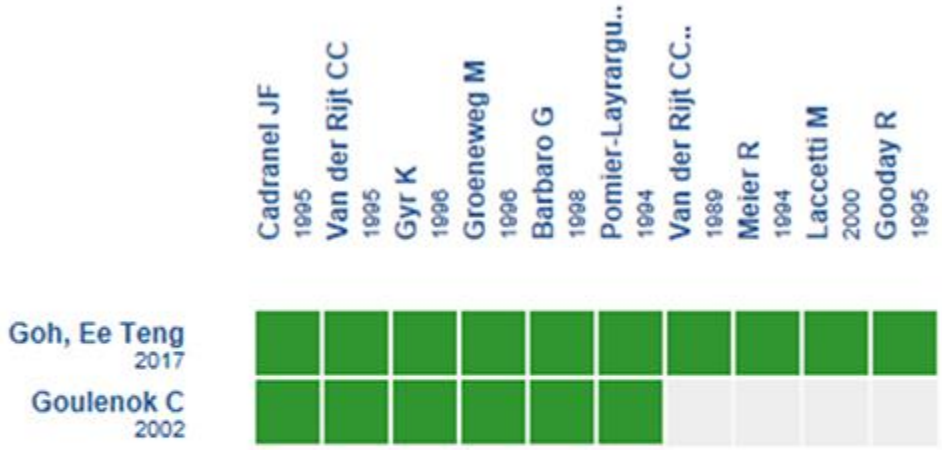
- Las conclusiones de este resumen coinciden con las de las revisiones sistmáticas identificadas.
- Las conclusiones de este resumen coinciden parcialmente con la guía clínica de la *American Association for the Study of Liver Diseases* y *European Association for the Study of the Liver* del 2014 [1]. Si bien la guía clínica menciona que el uso de flumazenil en pacientes con encefalopatía hepática no tendría efectos en mejoría clínica ni sobrevida, plantea que podría ser utilizada en situaciones excepcionales, como evitar ventilación asistida, y para ayudar en situaciones de diagnóstico diferencial dificultoso y como una herramienta diagnóstico en casos complejos.

¿Puede que cambie esta información en el futuro?

- La probabilidad de que las conclusiones sobre el uso de flumazenil en pacientes con encefalopatía hepática cambien con futura evidencia es alta, debido a la baja certeza de la evidencia.
- Según la *International Clinical Trials Registry Platform* de la Organización Mundial de la Salud, hay al menos un estudio en curso [29], el cual podría aportar información relevante.

Cómo realizamos este resumen

Mediante métodos automatizados y colaborativos recopilamos toda la evidencia relevante para la pregunta de interés y la presentamos en una matriz de evidencia.



Una matriz de evidencia es una tabla que compara revisiones sistemáticas que responden una misma pregunta.
Las filas representan las revisiones sistemáticas, y las columnas muestran los estudios primarios.
Los recuadros en verde corresponden a estudios incluidos en las respectivas revisiones.
El sistema detecta automáticamente nuevas revisiones sistemáticas incluyendo cualquiera de los estudios primarios en la matriz, las cuales serán agregadas si efectivamente responden la misma pregunta.

Siga el enlace para acceder a la **versión interactiva:** Flumazenil para el tratamiento de encefalopatía hepática

Notas

Si con posterioridad a la publicación de este resumen se publican nuevas revisiones sistemáticas sobre este tema, en la parte superior de la matriz se mostrará un aviso de "nueva evidencia". Si bien el proyecto contempla la actualización periódica de estos resúmenes, los usuarios están invitados a comentar en la página web de *Medwave* o contactar a los autores mediante correo electrónico si creen que hay evidencia que motive una actualización más precoz.

Luego de crear una cuenta en Epistemonikos, al guardar las matrices recibirá notificaciones automáticas cada vez que exista nueva evidencia que potencialmente responda a esta pregunta.

Este artículo es parte del proyecto síntesis de evidencia de Epistemonikos. Se elabora con una metodología preestablecida, siguiendo rigurosos estándares metodológicos y proceso de revisión por pares interno.

Cada uno de estos artículos corresponde a un resumen, denominado FRISBEE (*Friendly Summary of Body of Evidence using Epistemonikos*), cuyo principal objetivo es sintetizar el conjunto de evidencia de una pregunta específica, en un formato amigable a los profesionales clínicos. Sus principales recursos se basan en la matriz de evidencia de Epistemonikos y análisis de resultados usando metodología GRADE. Mayores detalles de los métodos para elaborar este FRISBEE están descritos aquí (http://dx.doi.org/10.5867/medwave.2014.06.5997)

La Fundación Epistemonikos es una organización que busca acercar la información a quienes toman decisiones en salud, mediante el uso de tecnologías. Su principal desarrollo es la base de datos Epistemonikos (www.epistemonikos.org).

Declaración de conflictos de intereses
Los autores declaran no tener conflictos de intereses con la materia de este artículo.

Referencias

1. Vilstrup H, Amodio P, Bajaj J, Cordoba J, Ferenci P, Mullen KD, et al. Hepatic encephalopathy in chronic liver disease: 2014 Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases and the European Association for the Study of the Liver. Hepatology. 2014 Aug;60(2):715-35. | CrossRef | PubMed |
2. Goulenok C, Bernard B, Cadranel JF, Thabut D, Di Martino V, Opolon P, et al. Flumazenil vs. placebo in hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis: a meta-analysis. Aliment Pharmacol Ther. 2002 Mar;16(3):361-72. | PubMed |
3. Goh ET, Andersen ML, Morgan MY, Gluud LL. Flumazenil versus placebo or no intervention for people with cirrhosis and hepatic encephalopathy. Cochrane Database Syst Rev. 2017 Jul 26;7:CD002798. | CrossRef | PubMed |
4. Gyr K, Meier R, Häussler J, Boulétreau P, Fleig WE, Gatta A, et al. Evaluation of the efficacy and safety of flumazenil in the treatment of portal systemic encephalopathy: a double blind, randomised, placebo controlled multicentre study. Gut. 1996 Aug;39(2):319-24. | PubMed |
5. Lotterer E, Hoppe M, Balzer C, Fleig WE.. Short-term effects of flumazenil in early stage of portosystemic encephalopathy (PSE): a placebo-controlled, prospective, randomized study. Gastroenterology. 2001;120:376-77. | Link |
6. Groeneweg M, Gyr K, Amrein R, Scollo-Lavizzari G, Williams R, Yoo JY, et al. Effect of flumazenil on the electroencephalogram of patients with portosystemic encephalopathy. Results of a double blind, randomised, placebo-controlled multicentre trial. Electroencephalogr Clin Neurophysiol. 1996 Jan;98(1):29-34. | PubMed |
7. Meier R, Gyr K, Häussler R, and the PSE-Study Group. Treatment of portosystemic encephalopathy with the benzodiazepine-receptor antagonist flumazenil (a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter study). Gastroenterology 1994;106 Suppl(4):A942. | Link |
8. Van der Rijt CC, Schalm SW, Meulstee J, Stijnen T. Flumazenil therapy for hepatic encephalopathy. A double-blind cross over study. Gastroenterol Clin Biol. 1995 Jun-Jul;19(6-7):572-80. | PubMed |
9. Van der Rijt CCD, Schalm SW, Meulstee J, Stijnen T.. Flumazenil therapy for hepatic encephalopathy: a double-blind cross-over study. Hepatology (Baltimore, Md.). 1989;10:4. | Link |
10. Van der Rijt CCD.. Hepatic Encephalopathy: Clinical and Experimental Studies. Alblasserdam, Netherlands: Offsetdrukkerij Haveka BV. 1991. | Link |
11. Cadranel JF, el Younsi M, Pidoux B, Zylberberg P, Benhamou Y, Valla D, et al. Flumazenil therapy for hepatic encephalopathy in cirrhotic patients: a double-blind pragmatic randomized, placebo study. Eur J Gastroenterol Hepatol. 1995 Apr;7(4):325-9. | PubMed |
12. Cadranel JF, El Younsi M, Pidoux B, Zylberberg P, Benhamou Y, et al.. Immediate improvement of hepatic encephalopathy (HE) in cirrhotic patients by flumazenil. Journal of Hepatology. 1991;13(Suppl(2)):104. | Link |
13. El Younsi M, Cadranel JF, Pidoux B, Zylberberg P, Valla D, et al. The immediate effect on the clinical grade and electroencephalogram of cirrhotic patients with hepatic encephalopathy [Effets immediats du flumazenil sur le degre clinique et electroencephalographique de l'encephalopathie hepatique chez le cirrhotique [abstract]]. Gastroenterologie Clinique et Biologique 1991; Vol. 15, issue 2:A216. | Link |
14. Amodio P, Marchetti P, Comacchio F, Beghi A, Del Piccolo F, Merkel C, et al. Effects of flumazenil on subclinical hepatic encephalopathy (SHE): preliminary data. Italian Journal of Gastroenterology. 1993;23:179. | Link |
15. Amodio P, Marchetti P, Del Piccolo F, Beghi A, Comacchio F, Carraro P, et al. The effect of flumazenil on subclinical psychometric or neurophysiological alterations in cirrhotic patients: a double-blind placebo-controlled study. Clin Physiol. 1997 Sep;17(5):533-9. | PubMed |
16. Amodio P, Marchetti P, Comacchio F, Beghi A, del Piccolo F, et al. Effects of flumazenil on subclinical hepatic encephalopathy (SHE) [EASL abstract]. Journal of Hepatology 1993;18 Suppl(1):88. | Link |
17. Barbaro G, Di Lorenzo G, Soldini M, Giancaspro G, Bellomo G, Belloni G, et al. Flumazenil for hepatic encephalopathy grade III and IVa in patients with cirrhosis: an Italian multicenter double-blind, placebo-controlled, cross-over study. Hepatology. 1998 Aug;28(2):374-8. | PubMed |
18. Barbaro G, Di Lorenzo G, Soldini M, Marziali M, Bellomo G, Belloni G, et al. Flumazenil for hepatic coma in patients with liver cirrhosis: an Italian multicentre double-blind, placebo-controlled, crossover study. Eur J Emerg Med. 1998 Jun;5(2):213-8. | PubMed |
19. Giger-Mateeva VI, Reits D, Liberov B, Jones EA, Spekreijse H. The effect of flumazenil on visual event-related potentials of clinically non-encephalopathic patients with cirrhosis. Neurosci Lett. 1999 Dec 10;276(3):173-6. | PubMed |
20. Jones EA, Giger-Mateeva VI, Reits D, Riemslag FC, Liberov B, Spekrijse H. Visual event-related potentials in cirrhotic patients without overt encephalopathy: the effects of flumazenil. Metab Brain Dis. 2001 Jun;16(1-2):43-53. | PubMed |
21. Pomier-Layrargues G, Giguère JF, Lavoie J, Perney P, Gagnon S, D'Amour M, et al. Flumazenil in cirrhotic patients in hepatic coma: a randomized double-blind placebo-controlled crossover trial. Hepatology. 1994 Jan;19(1):32-7. | PubMed |
22. Klotz U, Walker S. Flumazenil and hepatic encephalopathy. Lancet. 1989 Jan 21;1(8630):155-6. | PubMed |
23. Gooday R, Hayes PC, Bzeizi K, O'Carroll RE. Benzodiazepine receptor antagonism improves reaction time in latent hepatic encephalopathy. Psychopharmacology (Berl). 1995 Jun;119(3):295-8. | PubMed |
24. Laccetti M, Manes G, Uomo G, Lioniello M, Rabitti PG, Balzano A. Flumazenil in the treatment of acute hepatic encephalopathy in cirrhotic patients: a double blind

randomized placebo controlled study. Dig Liver Dis. 2000 May;32(4):335-8. | PubMed |
25. Dursun M, Caliskan M, Canoruc F, Aluclu U, Canoruc N, Tuzcu A, et al. The efficacy of flumazenil in subclinical to mild hepatic encephalopathic ambulatory patients. A prospective, randomised, double-blind, placebo-controlled study. Swiss Med Wkly. 2003 Feb 22;133(7-8):118-23. | PubMed |
26. Zhu C, Wang J, Liu T. Flumazenil in the treatment of cirrhotic patients with hepatic encephalopathy: A randomized doubled-blind clinical trial. Chinese Journal of Digestion 1998;18:355–8. | Link |
27. Hermant JL, Levacher S, Frenkel AL, Blaise M, Volter F, et al. The clinical and electroencephalographic effects of flumazenil in acute hepatic encephalopathy [Effets cliniques et electroencephalographiques du flumazenil dans l'encephalopathie hepatique aigue]. Annales Francaises d'Anesthesie et de Reanimation 1991;10 Suppl:R172. | Link |
28. Li F, Lei L, Wei L.. Clinical study of flumazenil on severe hepatic encephalopathy. Practical Pharmacy and Clinical Remedies. 2009;12:79-81. | Link |
29. Treatment of Hepatic Encephalopathy with Flumazenil and change in Cortical GABA levels in MRS. NCT02048969. | Link |
30. Cadranel JF, el Younsi M, Pidoux B, Zylberberg P, Benhamou Y, Valla D, et al. Flumazenil therapy for hepatic encephalopathy in cirrhotic patients: a double-blind pragmatic randomized, placebo study. Eur J Gastroenterol Hepatol. 1995 Apr;7(4):325-9. | PubMed |

Correspondencia a:
[1] Centro Evidencia UC
Pontificia Universidad Católica de Chile
Centro de Innovación UC Anacleto Angelini
Avda.Vicuña Mackenna 4860
Macul
Santiago
Chile

Esta obra de Medwave está bajo una licencia Creative Commons Atribución-No Comercial 3.0 Unported. Esta licencia permite el uso, distribución y reproducción del artículo en cualquier medio, siempre y cuando se otorgue el crédito correspondiente al autor del artículo y al medio en que se publica, en este caso, Medwave.