

Rolly, G.; Lamote, P. y Cosaert, P.: ESTUDIO HEMODINÁMICO DE LA INYECCIÓN DE FLUNITRAZEPAM EN EL HOMBRE. *Acta Anaesth. Scand.* 18:359, 1974.

El estudio fue realizado en 22 pacientes (14 del sexo masculino y ocho del femenino), adultos entre 35 y 45 años, con estatura y peso corporal similar y en buenas condiciones generales, sometidos a cirugía ortopédica; desde el punto de vista anestésico, fueron manejados de la manera siguiente: Inducción con flunitrazepam endovenoso a dosis de 0.03 mg. por Kg. de peso, seguida a los cuatro minutos de una aplicación endovenosa de succinil colina a dosis de 1 mg. por Kg. de peso, para relajación muscular y facilitación de intubación endotraqueal. Se instaló circuito semicerrado con mezcla gaseosa de oxígeno y óxido nítrico al 50 por ciento para ventilación controlada. A continuación se ministró una dosis endovenosa de 0.003 mg. de citrato de fentanyl por Kg. de peso. A los 10 minutos de iniciada la inducción se consideró terminado el estudio y los pacientes continuaron su manejo anestésico de manera habitual. La medicación preanestésica fue a base de sulfato de atropina 0.5 mg. y 1.5 a 2 mililitros de una asociación medicamentosa de citrato de fentanyl y dehidrobenzoperidol (conteniendo cada mililitro 50 mcg. de fentanyl y 2.5 mg. de dehidrobenzoperidol), aplicados por vía intramuscular 30 minutos antes de la inducción.

Un segundo grupo formado por 10 pa-

cientes, seis del sexo masculino y cuatro del sexo femenino, con condiciones generales, edad y peso similares a los del primer grupo y sometidos al mismo tipo de cirugía, fueron inducidos con tiopental sódico a razón de 5 mg. por Kg. de peso por vía endovenosa y el resto del procedimiento en idénticas condiciones.

Posteriormente se realizaron mediciones seriadas de la tensión arterial sistólica y diastólica, frecuencia cardiaca, gasto cardiaco y flujo de salida, así como toma continua del trazo electrocardiográfico por medio de impedancia cardiogénica.

Los resultados observados en el presente estudio fueron similares a los reportados en estudios previos, por otros autores. Las cifras de los parámetros antes mencionados, al inicio del procedimiento fueron prácticamente iguales a las encontradas durante los tres primeros minutos de iniciado el procedimiento anestésico, sólo una disminución del gasto cardiaco y del volumen/minuto de salida se detectaron en 15 y 11 por ciento de los casos respectivamente, pero sin significancia clínica; las mayores alteraciones cardiovasculares se presentaron seguidas de la inyección de la succinil colina e intubación endotraqueal, recobrándose y manteniéndose después de inyectar el fentanyl y mantener la ventilación controlada.

El segundo grupo, presentó cambios cardiovasculares mayores que los observados con el grupo en estudio: Hubo un discreto descenso de la tensión arterial sistólica y diastólica y un incremento moderado de la

frecuencia cardiaca. El gasto cardiaco y el volumen minutos disminuyeron de un 27 y un 13 por ciento respectivamente (mayor que para los del primer grupo), durante los tres primeros minutos, estabilizándose a los ocho minutos y con mayores alteraciones con la inyección de succinil colina e intubación endotraqueal.

La influencia del flunitrazepam sobre área cardiovascular es mínima y dentro de los límites de seguridad establecidos; es mayor la influencia del tiopental en este sentido; las mayores alteraciones observadas fueron secundarias a la aplicación de succinil colina y a la intubación endotraqueal.

Van de Walle, J.; Lauwers, P., y Adriaensen, H.: EXPERIMENTACIÓN CLÍNICA CON EL FLUNITRAZEPAN. Acta Anaesth. Scand. 18: 350, 1974.

El flunitrazepam es un medicamento nuevo, del tipo de las benzodiazepinas, con estructura molecular semejante a la de sus precursores: la de nitrazepam y flurazepam; también es parecida a la del diazepam.

Se ha observado que produce una marcada sedación e hipnosis, con tranquilidad y somnolencia, tiene también acciones anti-convulsivantes y un alto grado de sinergismo con otros medicamentos. Sus primeras utilidades han sido como sedante en pacientes con insomnio, en dosis pequeñas y por vía oral, con muy buenos resultados. Como agente inductor de la anestesia ha sido usado sólo en forma experimental.

En el hombre se han encontrado las siguientes acciones farmacológicas:

1. *Hipnosis*: En pacientes con insomnio se ha administrado a dosis pequeñas, produ-

ciendo un sueño tranquilo, sin inhibir los movimientos rotatorios oculares, como lo hacen otros fármacos con acciones similares. Se ha determinado que 1 mg. de este medicamento equivale a 5 mg. de nitrazepam.

Como inductor de la anestesia se administra por vía endovenosa y lentamente, a dosis de 1 a 4 mg. (con dosis media de 2 mg.). Produce somnolencia al minuto de la inyección y pérdida de reflejos musculares de los párpados y faríngeo, más rápidamente que el diazepam. La duración del efecto de la droga posterior a una sola aplicación es entre los 20 y 30 minutos, pudiendo despertarse al paciente con un estímulo doloroso, cayendo nuevamente en estado soporoso por una o dos horas más. La mayor desventaja de la utilización del medicamento, es que la dosis individual es muy variable. Cuando los pacientes ingieren de manera habitual diazepam o clordiazepóxido como tranquilizantes, o bien con alcohólicos crónicos, llegan a requerir dosis endovenosas hasta de 4 mg. para producir somnolencia.

No se han observado efectos adversos del tipo alucinaciones, excitación, convulsiones, etc., durante la emersión.

2. *Analgesia*: Si el medicamento es usado solo, no tiene efecto analgésico por lo que los estímulos dolorosos provocan taquicardia, hipertensión, taquipnea e incluso movimientos de defensa.

3. *Efectos sobre la respiración*: Cuando se administra el medicamento, es evidente la depresión respiratoria, la cual es mayor si la inyección endovenosa del medicamento se hace rápidamente. Determinaciones seriadas de gases arteriales cada tres minutos y du-

rante 15 minutos, en pacientes a los que se les han inyectado por vía endovenosa 1 mg. de flunitrazepam, y permanecen en un sueño tranquilo, sin estimulaciones, ni oxigenación, han dado como resultado cambios significativos del pH (disminución), de la paO_2 (disminución) y de la $paCO_2$ (aumento), en los primeros nueve minutos, cambios menores hasta los 12 minutos, y sin significancia a los 15 minutos. Por lo anterior se deduce que dicho efecto depresor es de corta duración.

4. *Sistema cardiovascular*: Su mayor ventaja es que no se ha observado depresión cardiovascular. Se ha utilizado en pacientes cardiopatas graves, que se sometieron a cirugía de corazón abierto sin presentar complicaciones. Sin embargo, cuando debido a dicha cirugía el paciente presentaba hipovolemia, hipertensión o hipotensión severas, la tensión arterial descende hasta cifras de 10 a 30 mm. de Hg., la frecuencia cardíaca disminuye de cinco a 25 latidos por minuto al administrar nuevas dosis del medicamento.

Cuando los pacientes son estables desde el punto de vista cardiovascular, se ha observado un descenso tensional mínimo, sin significación clínica, probablemente debido al estado de sedación.

Se ha utilizado asociado a ketamina para cirugía cardiovascular mayor, para la inducción de la anestesia con menos efectos indeseables que los que ocurren con la ketamina sola. El flunitrazepam, al parecer, protege a los pacientes de los efectos hipertensores de la ketamina, así como de los convulsivantes y alucinógenos.

5. *Relajación muscular*: Su acción relajante muscular es muy pequeña, mucho

menor que la que se adquiere con el diazepam.

6. *Acción sinergista*: Tiene una marcada acción sinergista con otros medicamentos como barbitúricos, analgésicos y como ya se ha mencionado con la ketamina. Cuando se asocian dichos medicamentos se prolonga la acción hipnótica y el periodo de recuperación del paciente es mayor, por ello puede ser inconveniente para procedimientos de corta duración.

7. *Amnesia postoperatoria*: La amnesia es aparente, pero en grado menor que la observada para el diazepam, recordando el paciente en ocasiones con claridad, por ello la amnesia anterograda es ligera.

8. *Otras acciones*: Durante los experimentos anteriores, no se observaron reacciones alérgicas, cefaleas, exceso de secreciones, náusea y vómito. La inyección endovenosa o intramuscular de la droga no es dolorosa, ni produce reacciones en venas o sitio de la inyección.

Freuchen, I.; Ostergaard, J.; Kühl, J. B., y Mikkelsen, B. O.: REDUCCIÓN DE LOS EFECTOS COLATERALES PSICOMIMÉTICOS DE LA KETAMINA POR FLUNITRAZEPAM. Acta Anaesth. Scand. 20: 97, 1976.

El flunitrazepam es un hipnótico nuevo que ha sido utilizado en algunas investigaciones como agente en la inducción de la anestesia. La ketamina es un anestésico que puede ser administrado por vía endovenosa o intramuscular produciendo anestesia profunda con un estado que se ha descrito como "anestesia disociativa" y que produce bloqueo de la conducción del impulso doloroso

sin deprimir el sistema nervioso central, tiene el inconveniente de producir efectos **colaterales** pricomiméticos indeseables como **son pesadillas**, delirio, alucinaciones o temblores musculares. Dichos efectos se han tratado de contrarrestar por la administración de sedantes e hipnóticos.

Este artículo trata sobre un estudio doble ciego de la asociación de ketamina y flunitrazepam con el objeto de disminuir los efectos colaterales ya mencionados.

Un grupo de 140 mujeres con edad entre los 14 y 48 años, con peso y estatura similares, sometidas a legrado uterino por aborto provocado, fueron divididas en dos grupos: Al grupo A se le administró ketamina a dosis de 2 mg. por Kg. de peso por vía endovenosa, utilizando un complementeo de 1 mg. por Kg. de peso si fuera necesario; se agregó a lo anterior, 2 mg. de flunitrazepam. En el grupo B se empleó ketamina en la misma dosis pero asociada a un placebo. Todas las pacientes fueron medicadas con atropina, inhalando durante el procedimiento aire ambiente. Se registró la tensión arterial, pulso y frecuencia respiratoria cada minuto, y en 70 pacientes el volumen respiratorio/minuto cada 30 minutos.

Cuatro pacientes fueron descartadas, 69 se localizaron en el grupo A y 67 en el grupo B. La duración media de la anestesia fue entre dos y 26 minutos.

Cuando la ketamina fue asociada al flunitrazepam se redujeron sus dosis subsecuentes disminuyendo también la incidencia de confusión, alucinaciones y temblores transanestésicos.

Al ser interrogadas al día siguiente en el grupo A se observó que el 99 por ciento de las pacientes presentaba amnesia a los

fenómenos ocurridos en el transanestésico en contraste con un 45 por ciento del grupo B.

La presión diastólica tuvo cambios significativos en el grupo B y menores en el grupo A. La presión sistólica no se modificó en los pacientes del grupo A, pero mostró un aumento marcado en el grupo B, este mismo fenómeno se observó con el pulso y la frecuencia respiratoria. El volumen respiratorio/minuto después de la anestesia fue significativamente menor en el grupo A que en el grupo B a los tres minutos e insignificante a los doce minutos. El presente estudio de investigación comprueba que asociando flunitrazepam a la anestesia con ketamina disminuyen los efectos psicómiméticos colaterales observados en pacientes adultos utilizando ketamina solamente. Las propiedades analgésicas específicas de la ketamina no se vieron modificadas con el flunitrazepam y sólo en algunas pacientes hubo discreta potencialización de sus efectos sedantes. Durante el estudio en ocho de las pacientes hubo efectos colaterales de tipo *rash*, vómito o tos, sin llegar a ser importantes.

Marti, V. J. L.; Ferrer, L.; Navarro, G. B., y Orts, A.: EL FLUNITRAZEPAM (RO-5-4200) COMO INDUCTOR A LA ANESTESIA. NUESTRA EXPERIENCIA. Rev. Española Anest. Rean. 24: 117, 1977.

Entre los distintos productos utilizados como inductores de la hipnosis, destacan recientemente las benzodiazepinas por vía endovenosa, que actúan inhibiendo las sinapsis en las cuales el ácido gamma-amino-bútrico (GABA) es el mediador químico.

El diazepam carece de algunos efectos cardiodepresores de los barbitúricos, pero tiene el inconveniente de deprimir el centro respiratorio a dosis hipnóticas.

La reciente aparición del flunitrazepam, similar al diazepam, ha provocado su análisis desde distintos puntos de vista. Con respecto a su uso como inductor anestésico, a partir de 1972 existen publicaciones que reportan resultados del empleo del flunitrazepam como inductores.

Realizamos un protocolo para evaluar las repercusiones circulatorias y respiratorias de esta droga.

Se trabajo con 42 pacientes de ambos sexos, con edades entre los 15 y 70 años, sometidos a una intervención quirúrgica de duración entre los 30 y 90 minutos, excluyendo a los pacientes cardiopatas y neumópatas.

Una vez anotada la edad, peso y patología previa se procedía mediante el siguiente método:

1. Monitorización electrocardiográfica.
2. Vigilancia de frecuencia cardiaca, tensión arterial sistólica y diastólica, además de la frecuencia respiratoria.
3. Canalización de una vena periférica.
4. Medicación preanestésica con 1 mg. de meperidina por Kg. de peso y 0.01 mg. de atropina por Kg. de peso.
5. Vigilancia de constantes vitales dos minutos después de aplicada la medicina preanestésica.
6. Administración del flunitrazepam por vía endovenosa a un ritmo de 0.5 mg. por minuto, hasta lograr narcosis óptima.

7. Vigilancia de las constantes vitales dos minutos después de haberse suspendido la administración del flunitrazepam.
8. La relajación muscular se logró con la aplicación de succinil colina a dosis de 1 mg. por Kg. de peso.
9. Introducción de tubo endotraqueal.
10. Vigilancia de las constantes vitales a los 10 minutos.
11. Administración de óxido nitroso al 70 por ciento y oxígeno al 30 por ciento, junto con perfusión continua de succinil colina a la concentración de 1 mg. por ml. Ventilación controlada con respirador mecánico.
12. Comienzo de la intervención quirúrgica.
13. Vigilancia de constantes vitales a los 20 y 30 minutos.
14. Registro del tiempo transcurrido desde la inducción hasta que:
 - a. Se despierta el paciente.
 - b. Contesta preguntas.
 - c. Está perfectamente orientado.

La dosis media de flunitrazepam fue de 1.52 mg. con una relación de 0.022 mg. por Kg. de peso. Con respecto a la edad hay disminución evidente de la dosis por Kg. de peso para mayores de 50 años.

Respecto a la incidencia en la inducción se observó:

- a. Hipo en cuatro pacientes, siempre de corta duración, entre 10 y 30 segundos y la desaparición espontánea.
- b. En cinco casos el sujeto sufrió caída de la base de la lengua, con obstrucción total o parcial de la vía respiratoria, lo que obligó a colocar un tubo de Guedel.

- c. En un caso, un sujeto varón de 33 años presentó apnea, que al durar más de 30 segundos, obligó a la asistencia ventilatoria por tres minutos, después de los cuales ventiló espontáneamente.
- d. En un caso hubo taquipnea superior a 25 respiraciones por minutos, con inspiraciones muy superficiales, que se corrigió espontáneamente en pocos minutos.
- f. No encontramos ningún caso con tos, llanto, agitación psicomotriz, cianosis o arritmia. La inducción siempre ha sido suave y confortable.
- g. Solamente un caso ha referido al día siguiente, que había oído lo que se hablaba en quirófano sobre su patología durante la intervención, no sintió dolor ni molestia alguna.
- h. El despertar es irregular en cuanto a tiempo. Si han pasado más de 30 minutos desde la inducción, los pacientes suelen hacerlo al retirar el óxido nítrico, pero les queda una somnolencia residual de varias horas de duración, en la que permanecen si no se les estimula.

En cuanto a la evolución de la frecuencia respiratoria, solamente se realizó su análisis hasta los 10 minutos siguientes a la administración del flunitrazepam, pues posteriormente el paciente es sometido a respiración controlada.

Hay un ligero descenso en el número de las respiraciones por minutos tras la administración de la medicina preanestésica, dicha disminución puede ser atribuida más a la desaparición de la inquietud que al efecto de la meperidina sobre el centro respiratorio, pero disminuye considerablemente con

la administración del flunitrazepam, aunque el número de respiraciones por minuto suele mantenerse dentro de cifras que podemos considerar normales. Lo que es más característico en este momento, es el incremento considerable de la desviación estándar, debido a la irregularidad en la respuesta del centro respiratorio al producto, pues mientras una mayoría de individuos sufre un descenso significativo del número de respiraciones por minuto, en otros se presenta ascenso o bien no se altera.

Una vez intubado el paciente, siempre antes de los 10 minutos, ha recuperado su respiración espontánea y ha normalizado significativamente la frecuencia respiratoria, así como la desviación estándar. La evolución de la frecuencia cardíaca presenta un ascenso inicial que atribuimos a la atropina. Dicho ascenso se va corrigiendo de manera lenta y regular sin que interfiriera para nada la administración de flunitrazepam. La tensión arterial (sistólica y diastólica) apenas sufre modificación. Solamente hay un descenso mínimo de la sistólica sin valor significativo.

Las variaciones amplias de las desviaciones estándar, tanto en la frecuencia respiratoria como en la cardíaca y en la tensión arterial, se deben a la variabilidad en cuanto a la edad, sexo, etc., de los pacientes, que provoca una gran dispersión de los valores.

El flunitrazepam es un fármaco que por vía endovenosa induce la hipnosis a una dosis que oscila entre 1 y 2 mg. para personas adultas a quienes se les ha administrado medicina preanestésica. La inducción es progresiva, lenta, confortable para el paciente, siempre que no se provoquen fenómenos de irritación venosa.