

## \* EL FLUNITRACEPAM COMO MEDICACION PREANESTESICA EN EL NIÑO

\*\* DR. JOSÉ G. ANDRADE BARRAZA

\*\*\* DR. CARLOS R. MORENO ALATORRE

\*\*\*\* DR. SERGIO AYALA SANDOVAL

### RESUMEN

Se efectuó un estudio clínico acerca de la acción del flunitracepam como medicamento preanestésico en el niño.

Se analizaron sus características farmacológicas: hipnosis, ansiolisis y amnesia anterógrada. Por otra parte, se observaron las modificaciones que este medicamento produce en la frecuencia cardíaca, tensión arterial y frecuencia respiratoria.

Se investigaron también los efectos indeseables atribuibles a esta benzodiazepina.

Los resultados se procesaron bioestadísticamente para darles validez. Por último, se hacen comentarios basados en los resultados del estudio y los de otros autores.

### SUMMARY

A clinical study was effected in relation to the flunitracepam as pre-anesthetical drug for children.

Its pharmacological characteristics were analysed: hypnosis, anxiolysis and anterograde amnesia. Additionally, cardiac frequency, arterial pressure (tension) and respiratory frequency, all of them provoked by this drug were also part of the study.

Also the undesirable effects attributed to this benzodiazepine were investigated.

To impress a greater value to the results obtained, they were processed bio-statistically.

Lastly, comments are offered based in the results of this study and other authors' work.

### INTRODUCCIÓN

**C**UANDO Randall empezó a usar en la clínica humana el clorodiazepóxido y el diazepam inauguró, dentro de los medicamentos psicodélicos, un grupo de tranquilizantes menores denominados benzodiazepinas.<sup>1</sup>

Desde entonces, la síntesis farmacológica se dedicó al logro de un compuesto benzodia-

zépico con mayor potencia y duración, además de modificar la acción farmacológica de estos tranquilizantes.

Poco tiempo después, de entre más de 2,000 compuestos benzodiazepínicos, sobresalieron por su poder hipnótico, primero el nitrazepam y después el flunitracepam.<sup>2</sup> Los farmacólogos pronto identificaron en el núcleo benzodiazepínico tres lugares importantes que in-

\*Tesis para obtener el título de médico anesthesiólogo.

\*\* Médico Residente en Anestesiología del Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional, IMSS. México, D.F.

\*\*\* Médico Anesthesiólogo del Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional, IMSS. México, D.F.

\*\*\*\* Jefe del Departamento de Anestesiología del Hospital de Pediatría del Centro Nacional, IMSS. México, D.F.

fluyen en la potencia, el tiempo de acción y el orden prioritario de las propiedades farmacológicas de estas drogas. Estos son: la posición 7, el anillo C y la posición 1 (figura 1). Por otra par-

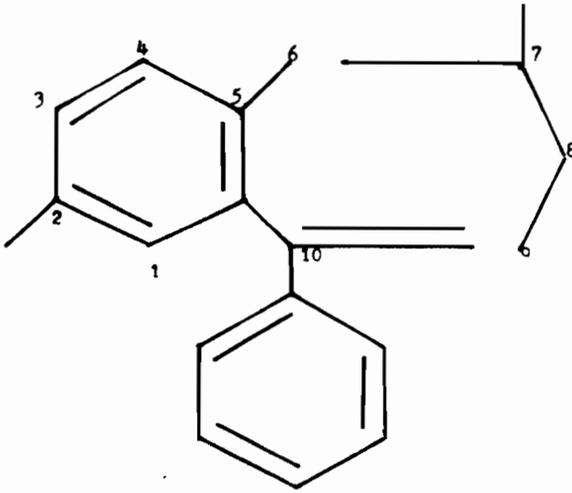


Figura 1

te, la inclusión de elementos halogenados a la molécula de las benzodiazepinas, estableció una acción biodegradativa de mayor duración<sup>3</sup> con su consecuente aumento en el tiempo de acción.

El interés por lograr un compuesto benzodiazepínico cuya propiedad hipnótica fuera importante, destacaron el nitrazepam y al flurazepam por su gran poder hipnótico.

Fue así como se logró la síntesis de una benzodiazepina cuyo origen se reconoce en los dos tranquilizantes mencionados (figura 2), a la cual se le denominó flunitrazepam.

Obsérvese en la figura 2 la inclusión del

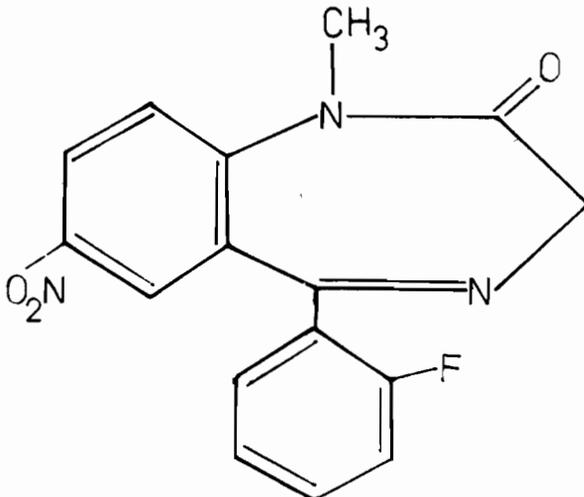


Figura 2

nitrógeno en la posición 7 y del flúor en el anillo C<sup>2</sup>. El resultado, desde el punto de vista clínico, es un hipnótico potente que aplicado por vía endovenosa produce sueño farmacológico en el tiempo brazo-cerebro.<sup>4</sup> Estas características moleculares no privaron al flunitrazepam de las propiedades comunes de las benzodiazepinas, las que mencionaremos a continuación en orden prioritario: hipnosis,<sup>4, 5</sup> ansiolisis,<sup>6</sup> amnesia anterógrada,<sup>3</sup> efecto anticonvulsivante<sup>4</sup> y relajación muscular de tipo central.<sup>3</sup>

Por la conducta farmacológica mencionada, el flunitrazepam tiene interés en anestesiología antes, durante y después de la anestesia.<sup>4, 8, 10, 11</sup>

Numerosos autores coinciden en reconocer utilidad a esta benzodiazepina en el paciente quirúrgico durante el periodo preoperatorio aprovechando su poder hipnótico, ansiolítico y amnésico.<sup>9, 10</sup> Un porcentaje grande de informes valoran este medicamento como agente preanestésico en el paciente adulto. Pocos estudios existen respecto a su utilidad como preanestésico en edades pediátricas.

En este trabajo de investigación clínica, se valora la utilidad del flunitrazepam como medicamento preanestésico en el paciente pediátrico y se comunican los resultados.

#### MATERIAL Y MÉTODO

De la población que se atiende quirúrgicamente en el Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional del IMSS, se tomó una muestra sin selección de 51 pacientes de ambos sexos con edades pediátricas entre seis y 18 años y de 11.1 a 59.1 kilogramos de peso corporal, el riesgo anestésico se encontró entre II y III según clasificación de la Sociedad Americana de Anestesiología en cirugía programada.

Se efectuó visita preoperatoria con fines anestésicos 24 horas antes de la intervención quirúrgica y se valoró clínicamente al paciente y se revisaron los exámenes de laboratorio y gabinete. En esta misma visita, se valoró el estado de ansiedad según la escala de Hamilton (cuadro 1) que explora 13 datos y que en nuestro estudio en especial cada dato se calificó con 0 en caso negativo o con 1 en caso positivo; se sumaron los puntos y se obtuvo una calificación a la ansiedad del 1 al 13.

El día de la intervención se registraron los signos vitales (frecuencia cardíaca, frecuencia respiratoria, temperatura y tensión arterial); se aplicaron flunitrazepam 1. M. 30 microgramos por kilogramo de peso y atropina, sin sobrepasar en el caso del flunitrazepam, dos miligramos y en el de la atropina no más de 0.5 miligra-

CUADRO I. EVALUACION PARA LA ANSIEDAD (ESCALA DE HAMILTON).

1. Disposición ansiosa
2. Tensión
3. Fobias
4. Insomnio
5. Alteraciones cognitivas
6. Disposición deprimida
7. Síntomas somáticos de tipo general
8. Síntomas cardiovasculares
9. Síntomas respiratorios
10. Síntomas gastrointestinales
11. Síntomas genitourinarios
12. Síntomas autónomos
13. Comportamiento en la entrevista

mos. Estos medicamentos fueron aplicados cuando menos 45 minutos antes de la inducción anestésica.

Para investigar el efecto amnésico anterógrado, 45 minutos después de aplicada la benzodiacepina, se proporcionó al paciente información para memorizar, referente a tres de los cinco sentidos (vista: tres láminas ilustrando juegos infantiles; oído: tres palabras corrientes y tacto: tres figuras geométricas). Entonces se evaluó el grado de ansiedad según el método indicado antes, para investigar el efecto ansiolítico del flunitracepam a los 45 minutos de administrado. Se registraron de nuevo los signos vitales y se valoró el estado de la conciencia según el cuadro II, con el fin de evaluar el efecto hipnótico de este fármaco.

CUADRO II. VALORACION DEL ESTADO DE CONCIENCIA.

Grado I:	Consciente
Grado II:	Sedado
Grado III:	Dormido pero despierta fácilmente
Grado IV:	Dormido pero despierta con estímulos importantes
Grado V:	Dormido y no despierta con ningún estímulo

La elección del método y los fármacos usados en la inducción y conservación anestésica, se dejó al criterio del médico anesthesiologo responsable del paciente según la indicación y contraindicación del caso en especial. El mismo anesthesiologo calificó antes de la inducción el estado de la conciencia y registró los signos vitales. Se le pidió que anotara e indicara los datos anormales observados y que pudie-

ran relacionarse con el uso del flunitracepam. Se registró el tiempo de estancia en recuperación y el tiempo transcurrido desde el momento de su alta del servicio de recuperación. Veinticuatro horas después de la cirugía, se efectuó una visita postanestésica en la que se investigó la memoria anterógrada basados en la información proporcionada a los 45 minutos de la aplicación intramuscular del flunitracepam; esto se logró pidiendo al paciente que escogiera de entre cinco datos (cinco palabras, cinco figuras geométricas, cinco láminas) los tres que memorizó. Se realizó una nueva evaluación de la ansiedad según la escala de Hamilton. Se interrogó al paciente acerca del dolor en el lugar de aplicación del medicamento y se examinó el mismo. También se analizó la posibilidad de la presencia de efectos indeseables postoperatorios mediatos.

RESULTADOS

**Efecto hipnótico.** Conforme con los datos obtenidos respecto al estado de conciencia aplicado como se anota en el cuadro II, se logró efectuar el estudio bioestadístico de este efecto a los 45 minutos de aplicado el flunitracepam, en el periodo preinductivo y el momento de ser dado de alta del servicio de recuperación, lográndose el promedio aritmético, la probabilidad, la desviación estándar, el error estándar y su significancia estadística que se detalla en el cuadro III y cuya expresión gráfica se encuentra en la (figura 3).

CUADRO III. ESTUDIO ESTADISTICO DEL EFECTO HIPNOTICO DEL FLUNITRACEPAM.

	45 min.	Recuperación Preinductivo	
Promedio aritmético	2.0588235	1.2549019	1.4313725
Desviación estándar	±0.894685	±0.8188944	±0.5386984
Error estándar	±0.894685	±0.8108263	±0.5333909
Probabilidad	0.01	0.02	0.01
Significancia estadística	Si	Si	

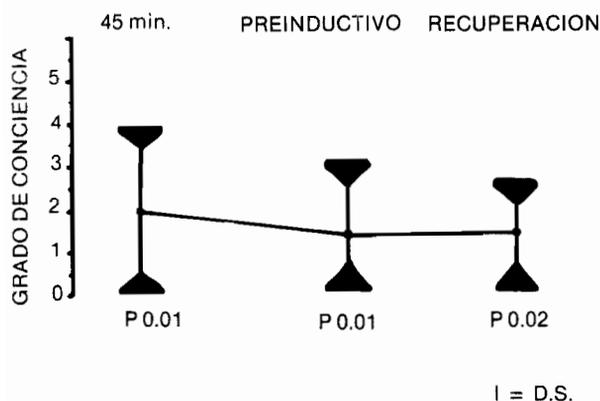


Figura 3

**Efecto ansiolítico.** El estudio bioestadístico de la puntuación para la ansiedad según Hamilton en tres diferentes periodos (24 horas antes de la medicación preanestésica, 45 minutos después de la aplicación intramuscular del flunitracepam y 24 horas después del procedimiento anestésico), permitió elaborar el cuadro IV en el que se comparan los resultados obtenidos y cuya representación gráfica se encuentra en la figura 4.

CUADRO IV. ESTUDIO ESTADISTICO DEL EFECTO ANSIOLITICO DEL FLUNITRACEPAM.

	24 horas antes	45 minutos después I.M.	24 horas después
Promedio aritmético	2.8039215	0.6274509	0.58823252
Desviación estándar	±1.823059	±1.2159075	±0.8525773
Error estándar	±1.805206	±1.2039289	±0.8442763
Probabilidad	0.03	0.03	0.03
Significancia estadística	Si	Si	Si

**Efecto amnésico.** Se valoró el efecto amnésico del flunitracepam 24 horas después de su aplicación intramuscular en pacientes a quienes se hizo memorizar información a tres niveles (visual, táctil, auditiva); se observó que a gran mayoría tenía diferentes grados de amnesia anterógrada sin llegar a ser total. Los resultados se calcularon en por ciento para cada memoria y se colocaron al lado izquierdo los casos con amnesia y al lado derecho los casos que conservaron la memoria (figura 5).

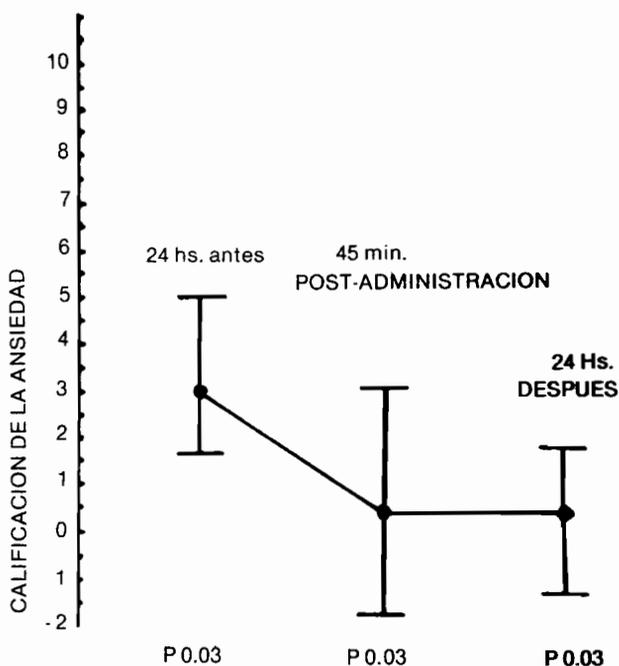


Figura 4

El 83 por ciento de los pacientes tuvo amnesia anterógrada de tipo visual; el 59 por ciento amnesia anterógrada táctil y sólo el 42 por ciento de la muestra tuvo, amnesia anterógrada total.

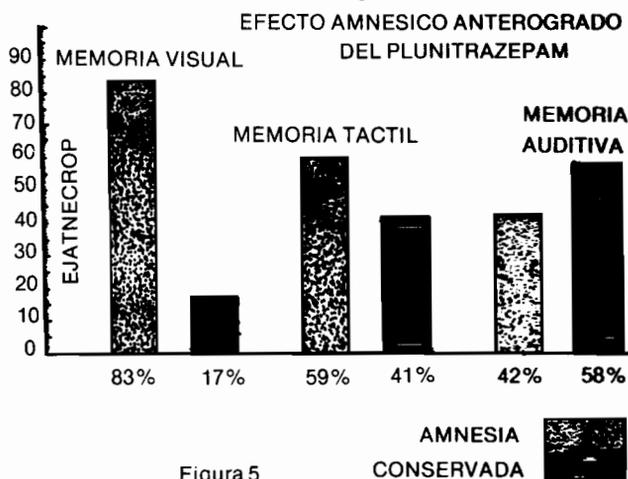


Figura 5

**Signos vitales.** Se procesaron los datos de la frecuencia cardiaca registrados en la visita preanestésica 24 horas antes de la intervención quirúrgica, a los 60 minutos de la aplicación intramuscular e instantes previos a la inducción anestésica (la que fue siempre después de 60

minutos de aplicado el flunitrazepam y siempre antes de 120 minutos).

Se comparó la frecuencia cardiaca de los pacientes durante estas tres etapas y se agrupó en tres posibilidades, la primera cuando la frecuencia cardiaca no se modificó, la segunda cuando aumentó y la tercera cuando disminuyó. Con lo anterior se pudo hacer una gráfica que muestra estas tres posibilidades a los 60 minutos de aplicado el flunitrazepam y en el periodo preinductivo. Obsérvese que a los 60 minutos el 13.74 por ciento conservó la frecuencia cardiaca basal; el 43.13 por ciento tuvo tenden-

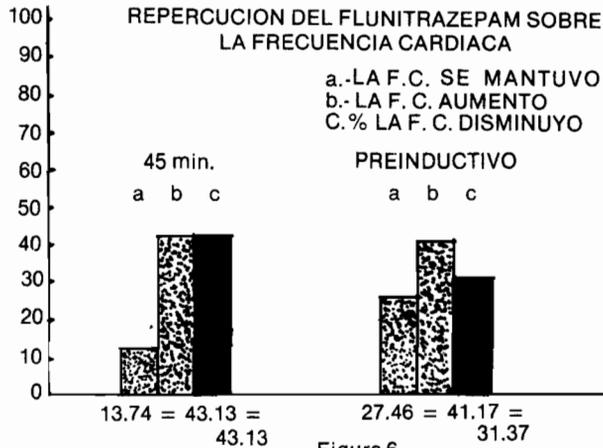


Figura 6

cia a aumentarla y el 43.13 por ciento la disminuyó. En el periodo preinductivo el 25.46 por ciento conservó cifras semejantes a la basal, el 41 por ciento las aumentó y el 31.37 por ciento las disminuyó (figura 6).

Respecto a la tensión arterial, también se registró en dos ocasiones, 60 minutos después de la aplicación del flunitrazepam y durante el periodo preinductivo; se calificó en tres grupos: el primero cuando no se modificó, el segundo cuando aumentó y el tercero cuando disminuyó. A los 60 minutos de la medicación preanestésica el 25.5 por ciento de los pacientes conservaron las cifras semejantes a la basal; el 19.6

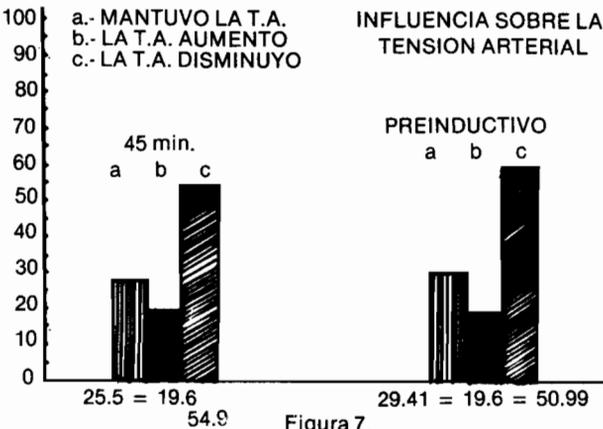


Figura 7.

por ciento, las aumentaron y el 50.99 por ciento las disminuyeron (figura 7).

Respecto al efecto del flunitrazepam en la frecuencia respiratoria, igual que la valoración de los dos signos anteriores (frecuencia cardiaca y tensión arterial), se valoró a los 60 minutos de la medicación preanestésica y durante el periodo preinductivo y también hubo tres posibilidades: cuando se conservó, cuando aumentó y cuando disminuyó (figura 8).

En el primer periodo el 19.6 por ciento conservó la frecuencia respiratoria sin modificación y el 56.88 por ciento aumentó; el 23.52 por

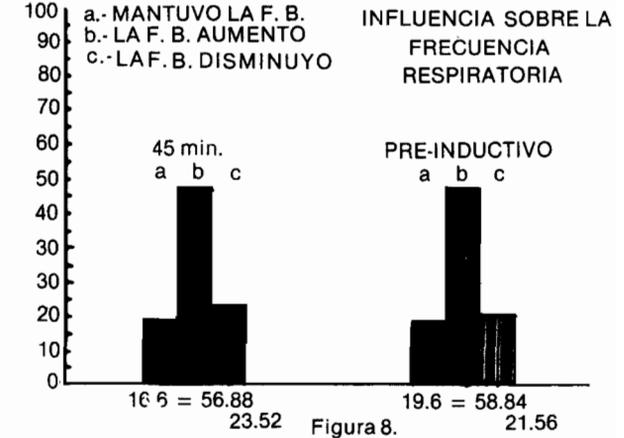


Figura 8.

ciento la disminuyó. En los momentos previos a la inducción, el 19.6 por ciento la conservó, el 58.84 por ciento aumentó la frecuencia respiratoria y el 21.56 por ciento la disminuyó.

Si se comparan las tres últimas gráficas se observa cómo la distribución de los pacientes respecto a la frecuencia cardiaca no tiene diferencia significativa; sin embargo, la repercusión del flunitrazepam en la tensión arterial y la frecuencia respiratoria sí tienen una significancia porcentual que indica, por una parte, la disminución de las cifras porcentuales y, por otra, un aumento de la frecuencia respiratoria.

COMENTARIOS

A pesar de que el flunitrazepam se ha usado en clínica humana como anestésico desde 1971,<sup>12, 13</sup> ya analizando como medicamento preanestésico. Por otra parte, los detallados estudios de los efectos que esta benzodiazepina produce a diferentes niveles del organismo humano se han efectuado casi exclusivamente en pacientes adultos;<sup>14</sup> estos estudios analizan la acción de esta droga preferentemente cuando se aplica por vía endovenosa. Por lo anterior, concluimos que los resultados de nuestro trabajo tienen poca posibilidad de ser comparados con datos de otros autores que hayan he-

cho el análisis clínico del flunitracepam administrado por vía intramuscular en una muestra semejante a la nuestra y con fines preanestésicos.

Nuestros resultados indican que esta benzodiacepina, cuando se aplica por vía intramuscular con fines preanestésicos en pediatría, tiene los efectos siguientes: hipnosis, ansiolisis, amnesia anterógrada y repercusión en los signos vitales.

Es destacado el efecto hipnótico del flunitracepam, motivo por el cual tiene aplicación lógica en la inducción anestésica, pues cuando se aplica por vía endovenosa, la narcosis aparece en pocos segundos;<sup>4, 11</sup> su aplicación intramuscular conserva estas mismas características;<sup>10, 12</sup> sin embargo, en las dosis que usamos (30 microgramos por kilogramo de peso) produce sueño poco profundo que hemos catalogado como un estado de sedación en el que el paciente puede reaccionar fácilmente a estímulos de muy poca intensidad; por otra parte, aparece después de varios minutos logrando su máxima intensidad a los 45 minutos (figura 3); su duración decrece a partir de este periodo y prácticamente no tiene influencia en el estado de la conciencia y durante la recuperación anestésica.

La disminución de la ansiedad es objetivo fundamental de la medicina preanestésica y los tranquilizantes menores, a los que pertenecen las benzodiacepinas, tienen efecto ansiolítico.<sup>6</sup> Estudiamos esta propiedad del flunitracepam, no con el fin de comprobarla, sino para conocer su calidad.

La escala de Hamilton que evalúa la angustia, ayudó a este propósito,<sup>15 a 17</sup> encontrando una disminución útil y duradera de la misma, hasta después de 24 horas de administrado (figura 4).

Debe advertirse el efecto amnésico anterógrado,<sup>3</sup> que este medicamento tiene y que en

nuestro estudio en especial, permite aseverar que los estímulos visuales después de 45 minutos de la aplicación intramuscular del flunitracepam son los que más se olvidan, ya que el 83 por ciento de nuestra muestra tuvo amnesia anterógrada visual; en orden decreciente hubo amnesia anterógrada táctil con el 59 por ciento y sólo el 42 por ciento tuvo amnesia anterógrada auditiva. Se deduce que sólo el 42 por ciento de los pacientes tuvieron los tres tipos investigados de amnesia anterógrada.

Cuando se usa el flunitracepam como medicamento preanestésico, se debe recomendar al equipo quirúrgico que su conversación sea cuidadosa y moderada, ya que ésta, por sí, es un estímulo auditivo que el paciente posiblemente recuerde por completo (figura 5).

Sabemos que la aplicación intravenosa del flunitracepam produce cambios hemodinámicos moderados como<sup>18</sup> aumento de la frecuencia cardíaca, disminución de la tensión arterial y del gasto cardíaco que en ocasiones se compensa con el aumento de la frecuencia cardíaca; lo anterior hace que este medicamento, cuando se usa como inductor, sea preferido entre los demás.

Cuando se usa por vía intramuscular se puede esperar que estos cambios disminuyan su intensidad y se instalen lentamente. Cuando se analiza la repercusión que tuvo este medicamento en nuestra muestra en la frecuencia cardíaca, no se puede concluir una conducta definida, ya en los 45 minutos la misma cantidad de pacientes tuvieron aumento y decremento de la frecuencia cardíaca (figura 6). Sin embargo, existe una influencia definida respecto a las cifras de tensión arterial que concuerda con los resultados de otros autores respecto a que el flunitracepam causa hipotensión.<sup>18</sup>

Respecto a los resultados obtenidos en nuestro estudio acerca de la frecuencia respiratoria, encontramos que existe significancia porcentual ya que hay un aumento de la misma.

## REFERENCIAS

1. RANDALL, L. D.; HEISE, G.A.; SCHALLEK, W. Y COL.: *Pharmacological and clinical studies on valium, a new psychotherapeutic agent of the benzodiazepine clase*. Curr. Terap. Resp. 3:405, 1961.
2. STERNBACH, H.L.: *Chemistry of 1,4 benzodiazepine and some aspects of the structure-activity relationships*. En: The Benzodiazepines. Ed. Raven Press. Nueva York 1973. Pág. 1.
3. VAN DE WALLE, J.; LAUWERS, P.; ADRANNENSEN, H.: *Clinical experimentation with flunitrazepam (Ro 5-4200)*.
4. MARTÍN, V.J.L.; FERRER, L.; NAVARRO, C.B.; ORTS, A.: *El flunitrazepam (Ro 5-4200) como inductor en la anestesia. Nuestra experiencia*.
5. BIXLER, E.D.: *Flunitrazepam an investigational hypnotic drug: sleep laboratory evaluations*.
6. MAC DONALL, A.; DWAN, S.; ROLIN, A.: *A controled comparison of diazepam and amylobarbitone an anxiety satates*. Brit. J. Psych. 112:629, 1966.
7. GASTAUT, H.: *The exceptional antiepileptics proprieties of a new benzodiazepine*. Excerpta Medica, Amsterdam. 1969.
8. FREUCHEN, I.; OSERGAARD, J.; KUHN, J.; BIARD MIKKELSEN: *Reduction of psychotomimetic side effects of ketalar (ketamine) by rohypnol (flunitrazepam)*. Acta. Anaesth. Scand. 20:97, 1976.
9. NIMMO, W.S.: *Premedication for upper gastrointestinal endoscopy; a comparative studies of flunitrazepam, diazepam and neuroleptoanalgesia*. Endoscopy. 10:183, 1976.

10. RUBI, J.: *Premedication with flunitrazepam in gastrointestinal endoscopy*. S. Afr. Med. J. 52:562, 1977.
11. HARE, S.A.: *Anesthetic induction and maintenance with flunitrazepam*. S. Afr. Med. J. 52:562, 1977.
12. DE CASTRO, J.: *L'utilitacion en anesthésiologie du Ro 05-4200. Premieres observations cliniques*. Ars. Med. 27:1273, 1972.
13. STOUNER, J.; ENDRESSEN, R.; OSTERUD, A.: *Intravenous anaesthesia with a new benzodiazepine Ro 05-4200*. Ars. Med. 27:1200, 1972.
14. LECRON, L.; LEVY, D.; COLLARD, C.; DELVILLE, F.; TOPPET, E.: *Etude clinique d'une nouvelle benzodiazepine, le Ro 05-4200, en anesthésic*. Ars. Med. 27:1270, 1972.
15. HAMILTON, M.: *La evaluación de los estados de ansiedad por grados*. Brit. J. of Med. Psychol. 32:50, 1959.
16. TERÁN, H.; TERÁN, C.: *Evaluación del binomio ansiedad depresión en el paciente quirúrgico*. Anaesth. 4:17, 1977.
17. MORENO, A.C.R.: *Evaluación del loracepam como fármaco preanestésico en pediatría*. Rev. Mex. Anest. Epoca II 1:53, 1978.
18. ROLLY, G.; LAMOTE, P.; COSAERT, P.: *Hemodynamic studies of flunitrazepam or Ro 05-4200 injection in man*. Acta Anaesth. Bel. 25:359, 1974.

Sextum Volumen.  
**A R I S T O T E L I S**  
**L I B R I O M N E S**  
Ad Animalium cognitionem  
attinentes,  
C V M  
**A V E R R O I S C O R D V B E N S I S**  
V A R I I S I N E O S D E M  
C O M M E N T A R I I S .

M. A. Zimaræ Contradictionum Solutiones,  
proprijs annexæ locis.

*Quorum titulos, numerum, ac ordinem  
versa pagina narrat.*



*D. A. Fernand  
Escribano*

**V E N E T I I S A P V D I V N T A S .**  
**M. D. LXXIIII.**

Portada del tomo de la edición veneciana de Giunti, que contiene los libros aristotélicos referentes a los animales (Biblioteca Nacional).