

EFFECTO HEMODINAMICO DE LA INDUCCION CON MIDAZOLAM EN PACIENTE CARDIOPATA

*PASTOR LUNA-ORTIZ

**JAVIER MOLINA-MÉNDEZ

**MA. DEL CARMEN LESPRÓN-ROBLES

**CARLOS HURTADO-REYES

**JORGE ROMERO-BORJA

**J. ANTONIO ESPINOSA

RESUMEN

Se estudió el efecto hemodinámico de la inducción anestésica con midazolam (0.150 mg/kg) y diazepam (0.150 mg/kg) en 40 pacientes cardiopatas sometidos a cirugía cardíaca con circulación extracorpórea. Se dividieron en cuatro grupos: 1) (N = 10) pacientes con insuficiencia coronaria que recibieron midazolam 0.150 mg/kg IV; 2) (N = 10) pacientes con insuficiencia coronaria que recibieron diazepam 0.150 mg/kg IV; 3) (N = 10) con enfermedad de las válvulas cardíacas (mitral y aórtica) que recibieron midazolam 0.150 mg/kg IV; 4) (N = 10) con enfermedad de las válvulas cardíacas (mitral y aórtica) que recibieron diazepam 0.150 mg/kg IV.

A todos se les instaló catéter de Swan-Ganz en arteria pulmonar, por punción de la yugular interna derecha, bajo anestesia local. Se midió gasto cardíaco por termodilución en computadora Electronics for Medicine, calculándose las variables hemodinámicas con formulas convencionales. Se efectuaron mediciones de los parámetros hemodinámicos de control despierto, a los 2, 3, 5 y 15 minutos de administrado el medicamento.

Se observó estabilidad hemodinámica satisfactoria con ambas drogas; el índice cardíaco en pacientes coronarios con midazolam tuvo un aumento en todas las mediciones con disminución en las RVS. A diferencia de los coronarios, en quienes se usó diazepam, que no tuvieron cambios estadísticos.

Los grupos 3 y 4 (valvulares) presentaron aumento de la PCP y disminución de RVS.

Se concluye que tanto el midazolam como el diazepam son eficaces para la inducción del paciente cardiopata y que el midazolam puede tener un efecto beneficioso en los pacientes que presentan las RVS altas, debidas o secundarias a la cardiopatia.

Palabras clave: Benzodiazepinas: Midazolam. Hemodinamia. Cardioanestesia.

Anestesia Cardíaca: Pacientes con enfermedad coronaria y valvular.

SUMMARY

The hemodynamic effects to induction of anesthesia with midazolam and diazepam, were studied in 40 patients with heart disease. In group 1 (N = 10) patients with ischemic heart disease received midazolam 0.150 mg/kg IV; group 2 (N = 10) patients with ischemic heart disease received diazepam 0.150 mg/kg IV; group 3 (N = 10) patients with valvular heart disease (aortic and mitral) received midazolam 0.150 mg/kg IV; group 4 (N = 10) patients with valvular heart disease (aortic and mitral) received diazepam 0.150 mg/kg IV. In all patients a F thermoflow directed catheter (Swan-Ganz) was introduced to the pulmonary circulation via the right jugular vein. This catheter was used to measuring pulmonary artery pressure and cardiac output was determined utilizing the thermoflow method (Electronic for Medicine computer). Hemodynamic parameter were measured and derived data were calculated at five-periods: baseline, 2, 3, 5 and 15 minutes after the drug was given.

Hemodynamic stability was observed with both drugs, cardiac index in coronary patients following midazolam increased, with decrease in systemic vascular resistance. Compared with diazepam group in coronary patients was found not significantly changes.

Group 3 and 4 with valvular heart disease increased in PCP was observed and decrease in systemic vascular resistance.

We conclude that midazolam like diazepam, provided rapid, hemodynamically stable induction in cardiac surgical patients, and midazolam may be beneficial in patients with an increase in systemic vascular resistance secondary to heart disease.

Key words: Benzodiazepines: Midazolam, hemodynamics. Cardiac anesthesia.

Cardiac anesthesia: Patients with coronary artery and valvular disease.

*Médico Jefe.

**Médico Anestesiólogo.

Trabajo realizado en el Departamento de Anestesiología. Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez", México, D.F.

Recibido: 13 de abril de 1989. Aceptado: 16 de mayo de 1989.

Sobretiros: Pastor Luna-Ortiz. Depto. de Anestesiología. INC. "Ignacio Chávez", Juan Badiano No. 1, Iztapalapa, D.F. 14080

Las benzodiacepinas se han empleado para la inducción de la anestesia de cardiopatas en cirugía cardíaca, siendo el diacepam la de uso más frecuente tanto por su estabilidad hemodinámica cardiovascular como por su profunda amnesia;¹ se emplea como inductor único o asociado con butirofenoas.² Su actividad se ha comparado con flunitracepam, ketamina y midazolam,^{4,6} por el efecto vasodilatador coronario que se le ha conferido.⁶

El midazolam, un derivado imidazobenzodiacepínico a menudo se usa para premedicación, sedación o agente inductor durante el acto anestésico, siendo ésta una benzodiacepina con estructura química propia, soluble en agua, diferenciable de otras benzodiacepinas en términos de farmacología y farmacocinética.⁷

Los cambios hemodinámicos a la administración de midazolam han sido ampliamente estudiados en voluntarios sanos,^{8, 9} así como en pacientes quirúrgicos no cardíacos y en pacientes con enfermedad de las arterias coronarias donde muestran mínimas alteraciones en la hemodinámica cardiovascular.¹⁰⁻¹⁴

En el presente trabajo se muestran los efectos hemodinámicos de la anestesia con midazolam, comparado con el diacepam de pacientes con patología valvular y enfermedad de las arterias coronarias.

MATERIAL Y METODO

Se estudiaron prospectivamente 40 pacientes que estaban programados para cirugía cardíaca abierta en el Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez", los cuales fueron divididos en cuatro grupos de 10 cada uno; al grupo 1 lo formaron 10 varones con coronariopatía, edad media de 50.5 ± 2.7 años, peso de 68 ± 1.8 kg, que recibieron midazolam .150 mg/kg; el grupo 2 estuvo formado por tres mujeres y siete varones enfermos de las arterias coronarias, edad media de 51.2 ± 1.8 años, peso de 67.4 ± 1.7 kg, que recibieron diacepam .150 mg/kg; el grupo 3 se formó de siete mujeres y tres varones con valvulopatía (mitral, aórtica), edad de 40.3 ± 3 años y peso de 58 ± 3 kg, que recibieron .150 mg/kg de midazolam; y por último el grupo 4 estuvo constituido por ocho mujeres y dos varones con enfermedad valvular (mitral o aórtica), edad media de 41.7 ± 2.8 años y peso de 56 ± 5 kg, que recibieron .150 mg/kg de diacepam. El tiempo de administración de midazolam y diacepam fue de 20 seg. directo por catéter central. Los enfermos de insuficiencia coronaria recibían nitratos beta bloqueadores en dosis variables, además 12 pacientes (60%) recibían nifedipina y 13 (65%) tenían antecedentes de infarto al miocardio. De los 20 con valvulopatía 14 (70%) eran de estenosis mitral, 4 (20%) de estenosis aórtica y 2 (10%) de insuficiencia aórtica; los pacientes con estenosis mitral recibían digoxina y diuréticos.

Todos los pacientes tanto coronarios como valvulares fueron clasificados en riesgos anestésicos ASA III y IV y NYHA III y IV.

La medicación preanestésica consistió en diacepam .150 mg/kg de peso en general; además, a los insuficientes coronarios se les agregó meperidina a dosis de 1 mg/kg de peso IM, media hora antes de la inducción anestésica. No se suspendió ninguna droga antes de la cirugía. A todos los pacientes les fueron canalizadas las venas periféricas bajo anestesia local; en la sala de operaciones se colocó ECG con osciloscopio continuo para trazo de D₂-V₅; se instaló línea arterial por arteriopunción, para trazo de presión arterial, así como toma de gases arteriales. A todos los pacientes se les colocó catéter de flotación en arteria pulmonar por punción percutánea de la vena yugular interna derecha con técnica de Seldinger modificada y catéter para medición de la presión venosa central (PVC). Se efectuaron mediciones del gasto cardíaco por el método de termodilución en una computadora para gasto cardíaco modelo DTG-CO-07 Electronics for Medicine, para calcular variables hemodinámicas (frecuencia cardíaca, FC, presión arterial media PAM, presión capilar pulmonar PCP, índice cardíaco IC, resistencias vasculares sistémicas RVS, producto presión frecuencia PPF) durante los siguientes tiempos: 1) basal, 2) al minuto, 3) a los tres, cinco y 15 minutos de administrar ya sea el diacepam .150 mg/kg o midazolam .150 mg/kg tanto en el coronario como en el enfermo valvular; aproximadamente 6 ± 3 min. de administrar y oxigenar al paciente con O₂ al 100% se procedió a administrar dosis de fentanil 17 µg/kg de peso, así como de pancuronio a dosis de 100 µg/kg de peso; después se procedió a la intubación complementada con anestesia local Spray, lidocaína al 10% en la laringe y epiglotis. La ventilación fue controlada con ventilador Mark 4-A para mantener gases arteriales dentro de lo normal con volumen corriente (VC) de 10 ml/kg de peso y una frecuencia de 12 min: la anestesia se complementó con anestésicos halogenados (Enflurano, Isoflurano, Halotano) en dosis que no sobrepasan el 1%.

El análisis estadístico se llevó a cabo con el test de Willcoxon para comprobar datos hemodinámicos en el mismo sujeto. El significado estadístico fue definido como $P < 0.05$ y los valores son referidos como $M \pm D.E$

RESULTADOS

En el grupo 1 coronarios que recibieron midazolam .150 mg/kg la frecuencia cardíaca aumentó de 81.8 ± 19.7 (basal a 91.4 ± 20.9 a los cinco minutos ($P < 0.05$)) la cual retornó a lo normal (79.2 ± 17.34) al administrar 27 µg/kg de fentanil, así como 100 µg/kg de pancuronio; la PAM no se modificó; la PCP de 12.5 ± 5.08 bajó a 11.9 ± 4.97 ($P < 0.05$) a los cinco minutos, retornando a lo normal 12.1 ± 4.99 a los 15 minutos. El

índice cardíaco de 2.05 ± 5.49 aumentó a 2.69 ± 6.28 al minuto ($P < 0.05$) y 2.99 ± 8.12 a los tres minutos ($P < 0.05$) y 2.95 ± 6.96 a los cinco minutos ($P < 0.05$); las RVS de 1237 ± 198 disminuyeron a 1155 ± 723 a los tres minutos ($P < 0.05$), el PPF de 10155 ± 2692 aumentó a 11569 ± 3854 a los cinco minutos, retornando a 9590 ± 2240 al administrar fentanil $27 \mu\text{g/kg}$ y pancuronio $100 \mu\text{g/kg}$ a los siete minutos de iniciada la inducción (figuras 1-6).

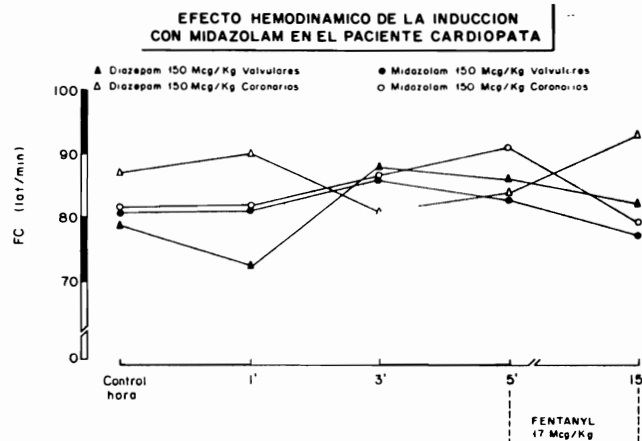


Figura 1.

En el grupo 2 coronarios que recibieron diazepam $150 \mu\text{g/kg}$, la frecuencia cardíaca de 87 ± 16 disminuyó a 83 ± 6 a los cinco minutos (NS); la PAM no se modificó durante las mediciones, la PCP de 12.4 ± 1.4 aumentó a 14.1 los cinco minutos; el índice cardíaco no se modificó, las RVS de 1940 ± 520 disminuyeron a 1746 ± 435 a los cinco minutos ($P < 0.05$) (figuras 1-6).

En el grupo 3, valvulares que recibieron midazolam $150 \mu\text{g/kg}$ de peso la FC de 80.4 ± 17.3 aumento a 86.5 ± 18.26 a los tres minutos ($P < 0.05$), la PAM de 78.2 ± 9.64 disminuyó a 68.5 ± 8.44 ($P < 0.05$) a los

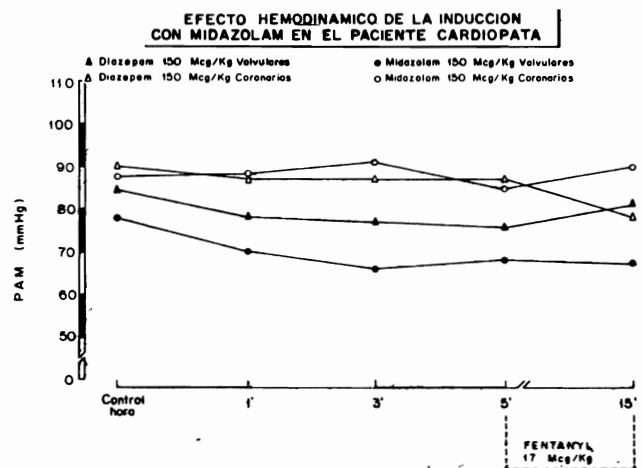


Figura 2.

cinco minutos, la PCP de 17.6 ± 5.71 aumentó a 20 ± 5.50 ($P < 0.05$) a los cinco minutos; el IC de 2.77 ± 8.9 aumentó a 2.85 ± 0.8 sin significado estadístico; las RVS de 1481 ± 579 disminuyeron a 1287 ± 475 ($P < 0.05$), el PPF de 9239 ± 2742 disminuyó a 8140 ± 2196 ($P < 0.05$) (figuras 1-6).

En el grupo 4 valvulares que recibieron diazepam 150 mg/kg , la FC de 79 ± 20 aumentó a 88 ± 10 y 86 ± 13 ($P < 0.05$) a los tres y cinco minutos respectivamente; la PAM de 84 ± 10 disminuyó a 77 ± 12 y 76 ± 13 ($P < 0.05$) a los tres y cinco minutos respectivamente. El IC no se modificó; las RVS de 1793 ± 408 disminuyeron a 1137 ± 590 , 1202 ± 675 y 1047 ± 715 ($P < 0.05$) a los uno, tres y cinco minutos respectivamente; el PPF de 10339 ± 2381 disminuyó a 9486 ± 1917 ($P < 0.05$) (figuras 1-6).

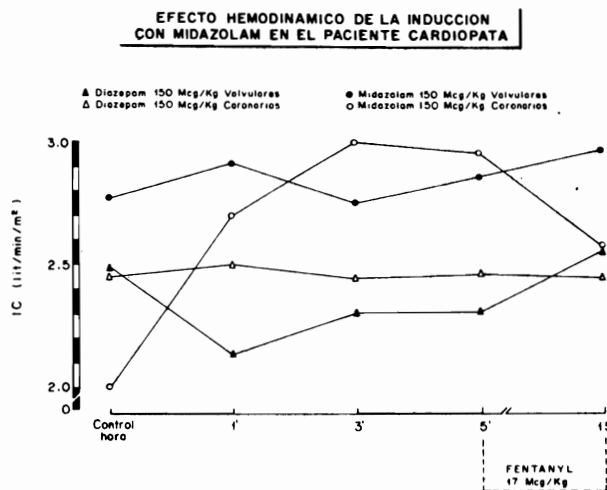


Figura 3.

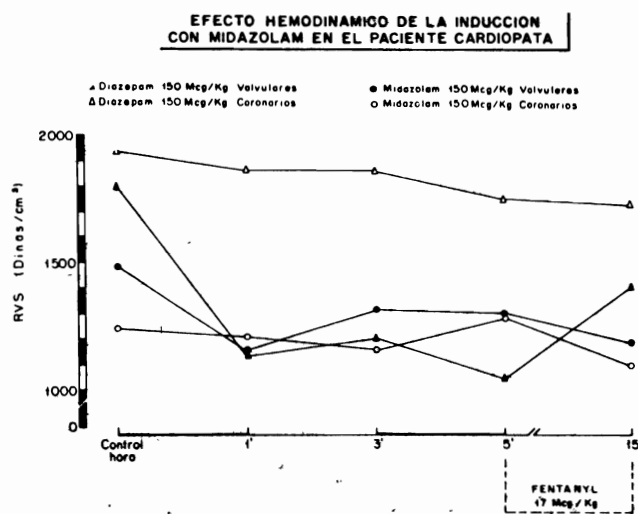


Figura 4.

EFFECTO HEMODINAMICO DE LA INDUCCION CON MIDAZOLAM EN EL PACIENTE CARDIOPATA

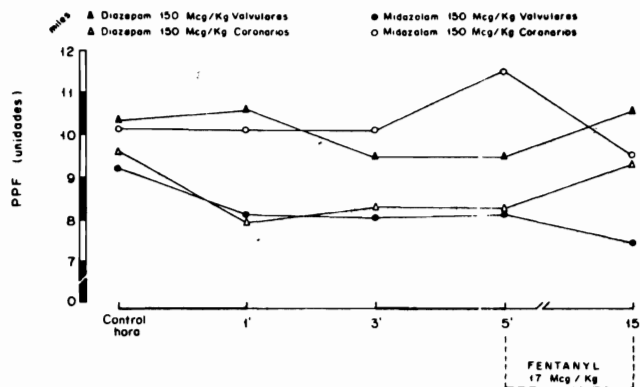


Figura 5.

DISCUSION

Aunque el midazolam se sintetizó en 1976, no fue sino hasta 1979 cuando se introdujo a la práctica clínica.¹⁵ Los primeros estudios informan su uso en premedicación anestésica, siendo satisfactorios los resultados preliminares, lo mismo que su uso como sedante durante anestesia regional.¹⁶⁻¹⁸

En anestesia general es utilizado de diferentes formas, lográndose establecer el medicamento como una droga que cumple los parámetros establecidos para su uso en premedicación o como inductor anestésico o de mantenimiento, siendo regularmente asociado a otros productos del tipo de los analgésicos potentes, donde la respuesta adrenocortical e hiperglucémicas no son significativas en relación a otros anestésicos usados para este fin.^{19, 20}

Aunque el midazolam ha abarcado otras áreas como la terapia intensiva, en la cual lo reportan como satisfactorio, existen otras donde se debe tener cuidado, ya que el paciente en estado crítico (choque séptico) no metaboliza en forma normal el midazolam y la dosis puede ser acumulativa.²¹

El midazolam es usado en anestesia obstétrica con resultados satisfactorios para sedación coadyuvante en anestesia regional después de extraer el producto,^{22, 23} ya que puede atravesar la barrera placentaria y sedar al recién nacido. Otra situación clínica en que se emplea midazolam es durante cirugía bucal,²⁴ con resultados satisfactorios; también se aplica con otros anestésicos como la ketamina, que se sabe produce efectos simpaticomiméticos y de estimulación en el sistema cardiovascular, por lo que se asocia con benzodiazepinas como el diazepam y en ocasiones con midazolam, siendo más efectivo éste último.²⁵

Otra de las situaciones en que el midazolam ha sido eficaz es la sedación durante procesos radiológicos, don-

EFFECTO HEMODINAMICO DE LA INDUCCION CON MIDAZOLAM EN EL PACIENTE CARDIOPATA

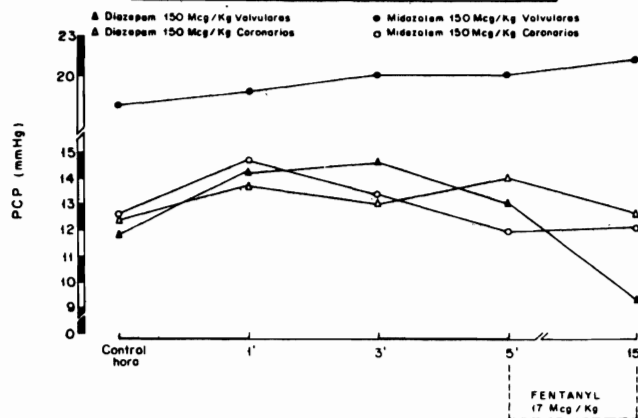


Figura 6.

de los resultados han sido satisfactorios al asociarse con fentanyl.²⁶

Aunque los efectos hemodinámicos del midazolam han sido ampliamente estudiados, tanto en animales de experimentación como en humanos sanos y con insuficiencia coronaria y alteración valvular, todos coinciden en que conservan la estabilidad en forma satisfactoria.^{9, 27} Nuestro trabajo concuerda con lo publicado por V. Schute-Sasse,²⁸ donde hay alteración, tanto en la FC como en la PAM, en el grupo de coronarios y valvulares, al administrar, tanto midazolam como diazepam; haciéndose hincapié que en nuestro trabajo, el paciente coronario (que recibió midazolam) tuvo un aumento significativo en el IC en todas las medicaciones, así como una disminución en RVS, hecho que concuerda con lo establecido por otros autores;²⁸ a diferencia de lo encontrado en el paciente coronario que recibió diazepam, en quien las variables hemodinámicas permanecieron sin cambios estadísticos. Los cambios hemodinámicos observados en los pacientes valvulares, tanto con diazepam como con midazolam no tuvieron significado estadístico importante, a excepción de la PCP de ambos grupos de valvulares, la cual aumentó significativamente a los cinco minutos, esto probablemente por las RVS previas que presentaban los pacientes, sobre todo los estenóticos mitrales, a diferencia de los publicado por otros autores, donde la presión pulmonar disminuyó.²⁸

En conclusión, nuestro trabajo revela datos según los cuales, tanto el midazolam como el diazepam pueden ser usados a dosis que nosotros creemos como segura (.150 mg/kg), tanto en el enfermo coronario como el valvular; siendo más beneficioso, al parecer, el midazolam en el coronario, aunque la estabilidad hemodinámica del valvular no se modifica en forma importante para que contraindique su uso, aún cuando la vasodilatación que se produce al administrarlo puede ser más beneficioso en insuficientes valvulares.

REFERENCIAS

1. COTE P, CAMPEAU L, BOCERASSA M G. *Therapeutic implications of diazepam in patients with elevated left ventricular filling pressure.* Am Heart J 1976; 91:747.
2. STANLEY T H, BENNETT G M, LOESSER E A, KAWAMURA R, SENTKER C R. *Cardiovascular effects of diazepam and droperidol during morphine anesthesia.* Anesthesiol 1976; 44:255.
3. CLARKE R S J, LYONS S M. *Diazepam and flunitrazepam as induction agents for cardiac surgical operations.* Acta Anesth Scand 1977; 21:282.
4. JONES D J, STEHLING L C, ZAUDER H L. *Cardiovascular responses to diazepam and midazolam maleate in the dog.* Anesthesiol 1979; 51:430.
5. TARNOW J, HE B W, SCHMIDT D, EBERLEIN H J. *Induction of anesthesia in patients with coronary artery disease. Flunitrazepam, diazepam, ketamine, fentanyl: A haemodynamic study.* Anesthesiol 1979; 28:9.
6. IKRAM H, RUBIN A P, JEWKES R F. *Effect of diazepam on myocardial blood flow of patients with and without coronary disease.* Br Heart J 1973; 35:626.
7. PIERI L. *Preclinical pharmacology of midazolam.* Br J Clin Pharmacol 1983; 16:175-275.
8. BROWN C R, SARNQUIST F H, CONUP C A, PEDLEY T A. *Clinical electroencephalographic and pharmacokinetic studies of a water-soluble benzodiazepine midazolam maleate.* Anesthesiol 1979; 50:467.
9. FORSTER A, GARDAZ J P, SUTTER P M, GEMPERB M. *I.V. midazolam as an induction agent for anaesthetic: A study in volunteers.* Br J Anaesth 1980; 52:907.
10. CONNER J T, KATZ R L, PAGANO R R, GRAHAM C W. *R 021-3981 for intravenous surgical premedication and induction of anesthesia.* Anesth Analg 1978; 57:1.
11. FRAGEN R J, GAHL F, COLDWELL N. *A water-soluble benzodiazepine R 021 3981 for induction of anesthesia.* Anesthesiol 1978; 49:41.
12. REVES J G, CORSEEM G, HOLCOMB C. *Comparison of two benzodiazepines for anesthesia induction: midazolam and diazepam.* Can Anaesth Soc J 1978; 25:211.
13. REVES, SAMUELSON P M, LEWIS S. *Midazolam maleate induction in patients with ischaemic heart disease: haemodynamics observations.* Can Anaesth Soc J 1979; 26:402.
14. SAMUELSON P N, REVES J G, KOUCHOUKOS N T, SMITH L R, LOLE K M. *Haemodynamic responses to anesthetic induction with midazolam or diazepam in patients with ischemic heart disease.* Anesth Analg 1981; 60:802.
15. WALSR A, BENJAMIN L E, SR., FLYNN T, MASON C, SCHEARTZ R, FRYER R I. *Quinazolines and 1,4-benzodiazepines, 84, synthesis and reaction of imidazol (1, 5-A) (1-4) benzodiazepines.* J Org Chem 1978; 43:936-944.
16. DRIESSEN J J, BOOIJ L H D, VRES T B, CRUL J F. *Midazolam as a sedative on regional anesthesia.* Hrzencin Forh 1981; 31:2445.
17. RAYBOULD D, BRADSHAW E. *Premedication for day case surgery.* Anaesth 1987; 42:591-595.
18. BAKER A B. *Preoperative midazolam.* Clinics in anesthesiology 1986; 4:459-472.
19. NILSSON A, PERSSON M P, HARTVIG P, WIDE L. *Effect of total intravenous anaesthesia with midazolam/ Al fentanyl on the adrenocortical and hiperglycemia response to abdominal surgery.* Acta Anaesth Scand 1988; 32:379-382.
20. SURY M R, COLE P V. *Nalbuphine combined with midazolam for out patient sedation.* Anesth 1988; 43:285-288.
21. SHELLY M P, MENDEL L, PARK G R. *Failure of critically ill patients to metabolise midazolam.* Anaesth 1987; 42:619-626.
22. HEYMAN H J, SALEM M R. *Is midazolam desirable for sedation in parturients? Reply.* Anesthesiol 1987; 66:577.
23. KIRKGAARD N, KLUNDER K, WERNER J, TRIER M. *Paracervical blockade combined with midazolam compared to general anaesthesia for curettage.* Acta Anaesth Scand 1987; 31 (Suppl): 86.
24. VANDER BIJL P, RALOFSE A. *Intravenous midazolam in oral surgery.* International Journal of maxillofacial surgery 1979; 16:325-332.
25. PALLE T, UFFE R F. *Comparison of midazolam and diazepam to supplement total intravenous anaesthesia with ketamine for endoscopy.* Canadian J Anaesth 1987; 34:466-69.
26. GEOFFREY AYRE SMITH. *Fentanyl and midazolam an alternative to diazepam.* Radiology 1987; 164:285.
27. LEBOWITZ P W, COTÉ M E, DANIELS A L. *Comparative cardiovascular effects of midazolam and tiopental in healthy patients.* Anesth Analg 1982; 6:771-775.
28. SCHULTE-SASSE V, HESS W, TORNOW S. *Haemodynamic responses to induction of anesthesia using midazolam in cardiac surgical patient.* Br J Anaesth 1982; 54:1053-1958.