

EVALUACION COMPARATIVA ENTRE MIDAZOLAM Y FLUNITRAZEPAM EN MEDICACION PREANESTESICA E INDUCCION ANESTESICA

*JAIME ORTEGA-GARCÍA
 **CARLOS PEÓN-LOMELÍN
 **HILARIO GENOVÉS-GÓMEZ
 *JUAN C. RAMÍREZ-RUVALCABA
 ***JOSÉ J. ELIZALDE-GONZÁLEZ
 ****JESÚS MARTÍNEZ-SÁNCHEZ

RESUMEN

Se realizó un estudio comparativo entre dos benzodiazepinas para ser usadas en medicación preanestésica e inducción de la anestesia, la primera de ellas es el midazolam con una vida media biológica de 2.5 horas, por otro lado el flunitrazepam de vida media biológica de 6 horas.

El trabajo se realizó en cuarenta pacientes entre 18 y 60 años, en ASA I, que fueron sometidos a cirugía bajo anestesia general. Veinte pacientes fueron manejados con midazolam y los otros veinte con flunitrazepam. El análisis estadístico fue a través de T de Student con una significancia menor a .001.

Nuestros resultados mostraron que tanto en la medicación preanestésica como en la inducción, el comportamiento de ambas drogas fue muy similar, tampoco hubo diferencia al evaluar, la sedación en distintos momentos posterior a la cirugía.

Por lo tanto, concluimos que no hay diferencia significativa por lo menos en el uso de estas dos benzodiazepinas, cuando se usan en medicación preanestésica e inducción en pacientes ASA I.

Palabras clave: Benzodiazepinas, Midazolam, Flunitrazepam, Medicación preanestésica, Inducción.

SUMMARY

A comparative study was done for two benzodiazepines so that these could be utilized in premedication and induction of anesthesia. The first of these midazolam, has a biological half life of 2.5 hours, while the second, flunitrazepam has a biological half-life of 6 hours.

The study included 40 patients between the ages of 18 and 60, ASA I who underwent surgery with general anesthesia. Twenty patients received midazolam and twenty patients received flunitrazepam. The T Student method was used for statistical analysis with p less than .001.

Our results demonstrated that in both premedication or induction, these two drugs had very similar pharmacological behaviors.

Consequently, we concluded that there wasn't any significant difference, at least in these two drugs when they are used in premedication and induction in patients with ASA I score.

Key words: Benzodiazepines, Midazolam, Flunitrazepam, Premedication, Induction.

*Médico Residente Unidad de Terapia Intensiva "Dr. Mario Shapiro".

**Médico Anestesiólogo.

***Sub-Jefe de la Unidad de Terapia Intensiva "Dr. Mario Shapiro".

****Jefe de la Unidad de Terapia Intensiva "Dr. Mario Shapiro".

Trabajo elaborado en la Unidad de Terapia Intensiva y el Departamento de Anestesiología del Hospital A.B.C. México, D.F.

Recibido: 12 de julio de 1989. Aceptado: 18 de septiembre de 1989.

Sobretiros: Jaime Ortega García. Departamento de Terapia Intensiva. Hospital A.B.C. Sur 136 esquina Observatorio, Alvaro Obregón, D.F. 01120.

En la búsqueda de drogas más seguras y adecuadas para su uso en la medicación preanestésica e inducción, se han ensayado diversos tipos de fármacos, uno de los grupos con mayor éxito para este fin, es el de las benzodiazepinas.¹⁻³ Se encuentra bien documentado que cubren los propósitos primarios de la medicación preanestésica e inducción, ansiólisis relajación, amnesia, estabilidad cardiovascular, etc.,^{3, 4} al mismo tiempo producen algunos efectos colaterales en nuestro paciente, uno de los problemas que se presentan con su uso es la sedación prolongada cuando el enfermo es sometido a intervenciones quirúrgicas de corta duración,⁵ el midazolam tiene una vida media biológica más corta cuando se le compara a otras benzodiazepinas, además es soluble en agua lo que facilita y hace relativamente indolora su administración.^{5, 8}

Nuestro estudio compara el midazolam con el flunitrazepam en la medicación preanestésica e inducción de la anestesia, así como sus efectos inmediatos posterior a la cirugía.

MATERIAL Y METODOS

Se trata de un ensayo abierto comparativo realizado en un grupo de 40 pacientes de ambos sexos, entre 18 a 60 años que fueron sometidos a cirugía bajo anestesia general. Los criterios de exclusión fueron: pacientes con reacciones de hipersensibilidad al fármaco, ingestión crónica de benzodiazepinas, embarazadas y menores de 18 años. Veinte pacientes fueron manejados con midazolam y veinte con flunitrazepam, cada paciente otorgó su consentimiento por escrito para participar en el estudio, y éste se ajustó en todo momento a las recomendaciones que sobre ensayos clínicos en humanos hace la asociación médica mundial.

La medicación preanestésica se manejó de la siguiente manera: 40 a 50 minutos antes de comenzar la anestesia general, se administró por vía intravenosa la benzodiazepina sola o asociada a anticolinérgicos y analgésicos. Recibieron de 10-15 mg. (0.10-0.15 mg/kg) de midazolam, según la edad y el estado general. El flunitrazepam se administró en dosis convencionales de 15 a 30 mcgrs/kg. Para la inducción se aplicó por vía intravenosa 10-15 mg de midazolam en combinación con analgésicos, que en el caso de todos nuestros pacientes se asoció a fentanyl a dosis de 1.5 mcgrs/kg, el flunitrazepam se utilizó a razón de 30 mcgrs/kg.

En cada caso se consignó, las iniciales del nombre de cada paciente, sexo, edad, talla, peso, riesgo anestésico quirúrgico (ASA), tipo de anestesia que se utilizó y la manera en que se administró, el tipo de intervención quirúrgica realizada, benzodiazepina y dosis utilizada, se monitorizó presión arterial sistémica, pulso y frecuencia respiratoria, durante la medicación, inducción y 24 horas después del evento quirúrgico. Se analizaron los principales efectos de los fármacos sobre el sistema ner-

vioso central como son ansiólisis amnesia anterograda, somnolencia, tolerancia local y relajación muscular, calificando con un punto en caso de haber obtenido un resultado excelente, 2 si fue bueno, 3 en caso de haber sido regular y 4 insatisfactoria. Estas calificaciones también fueron efectuadas durante, medicación, inducción y 24 horas posterior a la cirugía.

Durante la inducción fue medido el tiempo transcurrido en segundos desde la administración de la droga al cierre espontáneo de los ojos, a la desaparición de respuesta a estímulos auditivos, a la desaparición del reflejo palpebral y finalmente a la presencia de apnea en caso de haberse presentado.

El análisis estadístico fue realizado por T de student con una significancia menor a .001.

RESULTADOS

Los resultados para el grupo en general de 40 pacientes, mostraron que no había diferencia significativa en la distribución por sexo, estatura, peso, edad y duración del acto quirúrgico.

Tampoco la hubo en el análisis de las constantes vitales (TA, FC, FR), en los distintos momentos de la medicación e inducción en que fueron tomadas. Desde el punto de vista estadístico sucedió lo mismo cuando se analizó el tiempo de respuesta a estímulos auditivos, visuales, desaparición del reflejo palpebral, constantes vitales y efectos hipnóticos a las 24 horas de transcurrido el acto quirúrgico.

El cuadro I resume el total de los resultados obtenidos cuando se calificó a ambos grupos constantes vitales, efectos hipnóticos y variables de tipo general.

En la comparación desglosada de ambos grupos de pacientes se encontró que no hubo diferencia significativa, al analizar variables de tipo general como: edad, sexo, talla, etc., sucedió lo mismo para constantes vitales y efectos hipnóticos como: ansiólisis, somnolencia, relajación, amnesia y tolerancia local, estos últimos fueron calificados en su totalidad como excelentes durante la medicación, posteriormente en la inducción y 24 horas después de la cirugía.

Cuando hicimos un análisis gráfico de la presión arterial sistólica tomada en diferentes momentos observamos una disminución de ésta de una manera más marcada con midazolam durante la medicación, pero sin llegar a ser significativo estadísticamente (Fig. 1).

La presión arterial diastólica tomada en distintos momentos tampoco hubo diferencias significativas al comparar ambos fármacos (fig. 2).

La frecuencia cardíaca tendió a incrementarse con flunitrazepam durante la inducción, en el resto del análisis ambas drogas tuvieron un comportamiento muy similar (fig. No. 3). Finalmente en lo que respecta a la frecuencia respiratoria podemos decir que en términos generales transcurrió muy estable durante las distintas etapas en que fue evaluada (fig. 4).

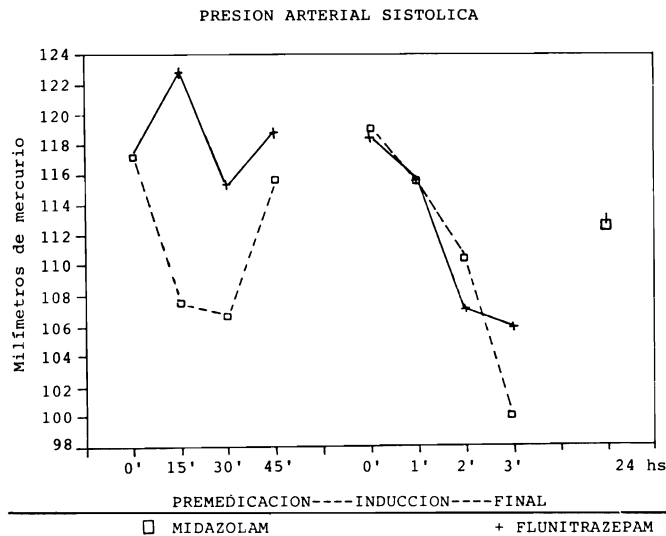


Figura 1.

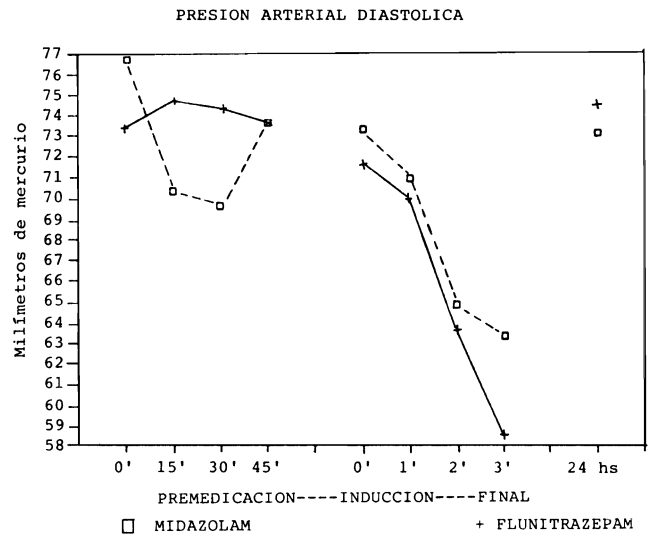


Figura 2.

CUADRO I

COMPARABILIDAD DE LOS GRUPOS SEGUN EL HIPNOTICO
(media, desv. std. y recuentos)

	MIDAZOLAM	FLUMITRAZEPAM	"t"	"p"
	Masc. 12	5		N.S.
	Fem. 8	15		
Edad	31.4+-8.6	31.3+-11.8	0.374	N.S.
Talla	167.1+-15.1	162.5+-8.4	0.24	N.S.
Peso	66.6+-9.5	60.1+-11.1	0.53	N.S.
Tiempo Oper.	93.0+-29.8	105.0+-32.8	.0926	N.S.

EFFECTO EN LAS CONSTANTES VITALES

PRESION SISTOLICA		N.S.
PRESION DIASTOLICA		N.S.
FRECUENCIA CARDIACA		N.S.
RESPIRACIONES POR MINUTO		N.S.

EFFECTOS ESPECIFICOS HIPNOTICOS

	MIDAZOLAM	FLUMITRAZEPAM	MIDAZOLAM	FLUMITRAZEPAM
	INDUCCION		A LAS 24 HS.	
ANSIOLISIS				
Excelente	+++++	+++++	+++++	+++++
Bueno	/	/	/	/
Regular	/	/	/	/
Insatisfactorio	/	/	/	/
SOMNOLENCIA				
Excelente	+++++	+++++	+++++	+++++
Bueno	/	/	/	/
Regular	/	/	/	/
Insatisfactorio	/	/	/	/
RELAJACION				
Excelente	+++++	+++++	+++++	+++++
Bueno	/	+	+	++
Regular	/	/	/	/
Insatisfactorio	/	/	/	/
AMNESIA ANTEROGRADA				
Excelente	+++++	+++++	+++++	+++++
Bueno	/	/	++	/
Regular	/	/	/	/
Insatisfactorio	/	/	+++	+++
TOLERANCIA LOCAL				
Excelente	+++++	+++++	+++++	+++++
Bueno	/	/	/	/
Regular	/	/	/	/
Insatisfactorio	/	/	/	/
VALORACION GLOBAL				
Excelente	+++++	+++++	+++++	+++++
Bueno	/	/	++	/
Regular	/	/	/	/
Insatisfactorio	/	/	+	/
OPINION DEL PACIENTE				
Excelente			+++++	+++++
Bueno			++	/

FRECUENCIA CARDIACA

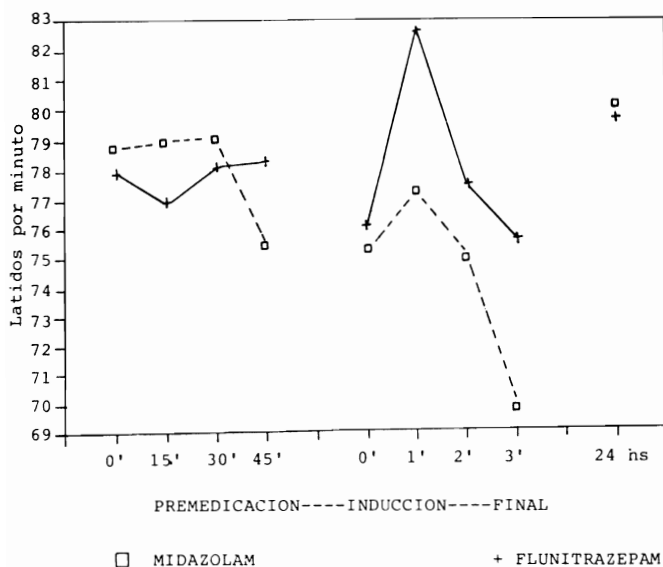


Figura 3.

Los resultados de ambos hipnóticos, desde diferentes puntos de vista se mostraron esencialmente iguales, las variaciones observadas en los distintos parámetros medidos no mostraron diferencia significativa considerando el valor de significancia de p menor a 0.001 o no la tiene desde el punto de vista clínico. Sencillamente fueron muy similares.

DISCUSION

La premedicación, constituye una etapa importante de preparación para el acto quirúrgico. El manejo preoperatorio, se inicia con la visita del anestesiólogo al paciente para explicar el plan anestésico de la intervención quirúrgica preferentemente el día previo a la cirugía.

La utilidad de esta entrevista con el paciente está perfectamente documentada en distintas publicaciones como la de Egbert.⁹

El uso de drogas, tanto en la premedicación como en la inducción deben llenar varios requisitos como son el de la ansiólisis, hipnosis, relajación, amnesia, estabilidad cardiovascular, etc., de ahí que revista gran importancia la elección de medicamentos que ejerzan su acción lo más selectivamente posible, produciendo mínimos efectos colaterales y que eviten sedación prolongada en actos quirúrgicos de corta duración. El midazolam es un producto que se ha empleado, buscando lo enunciado anteriormente. Hay autores como Grote¹⁰ que afirman que la sedación de ésta, depende únicamente de la dosis empleada, otros como Mattila y cols.¹¹ concluyen que es superior en efectos ansiolíticos, hipnóticos, amnésicos y sedantes con respecto a otras benzodiazepinas, lo

FRECUENCIA RESPIRATORIA

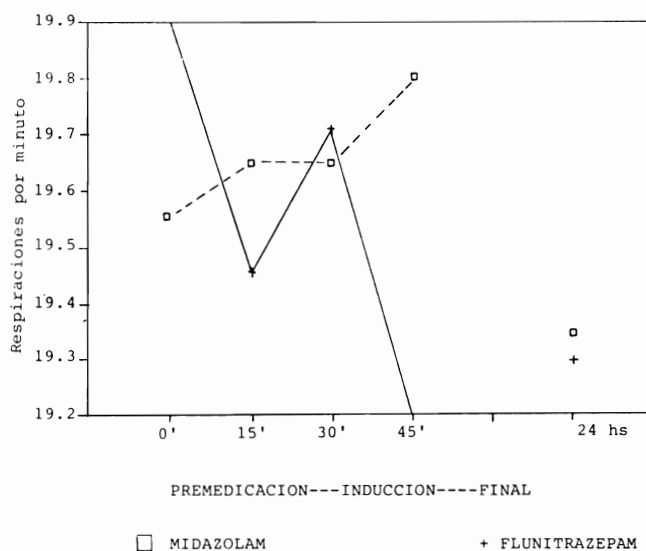


Figura 4.

que contrasta con lo que hemos observado en nuestro trabajo, donde hemos encontrado que sus efectos son muy similares por lo menos con los del flunitrazepam. Forster y cols.^{12, 13} hablan acerca de sus efectos hemodinámicos, pero se enfocan principalmente a la inducción, nosotros en las variables hemodinámicas estudiadas, tanto en premedicación como en la inducción, también encontramos una gran similitud entre los 2 fármacos que comparamos.

El empleo de midazolam como inductor de la anestesia se ha estudiado en una forma más exhaustiva, múltiples trabajos como el de Reves,¹⁴ afirman que el éxito de la inducción se relaciona directamente a la dosis usada, otros como Forster,^{12, 13} hablan de los efectos hemodinámicos y respiratorios como inductor y comparan sus efectos con los producidos por el diazepam, concluyendo que existe una superioridad del midazolam en este campo.

Hay poca información sin embargo, cuando se le compara con flunitrazepam, los resultados de nuestro trabajo concuerdan con lo encontrado en trabajos como el de Morel y Forster,¹⁵ en los que reportan respuestas similares, durante la inducción, aunque vale la pena mencionar que dicho trabajo fue llevado a cabo en pacientes sometidos a cirugía cardíaca.

En la bibliografía nacional hay poca información en la que se compare a estos dos tipos de benzodiazepinas, hay publicaciones como la de Luna y cols.¹⁶ en que se compara midazolam y diazepam en pacientes con cardiopatías y que en términos generales concuerdan con las reportadas por V. Schute-Sasse.¹⁷

En forma concreta podemos decir que las respuestas obtenidas en nuestro trabajo son similares a las reportadas por diversos autores en la literatura.

REFERENCIAS

1. GOODMAN L S. *The pharmacological Basis of Therapeutics*. Fifth Edition. Macmillan Publishing. E.U.A. 1975.
2. GOTH A. *Farmacología Médica*. Séptima Edición. Editorial Interamericana. México 1975.
3. GOTZ E. *Midazolam in anesthesiology. International symposium*. Darmstadt 28 y 29 Oct. 1983. Ed. Roche Basilea, Suiza. 1986.
4. KATOKA. *The Mamillary body is a potencial site of antianxiety action of benzodiazepines*. Brain Res 1982; 2:241.
5. HOLMES C. *Midazolam/fentanyl a total intravenous, technique for short procedures*. Anaesth 1982; 37:761.
6. REVES J G. *Midazolam: Pharmacology and uses*. Anesthesiol 1985; 3:62.
7. PIERI L. *Preclinical pharmacology of midazolam*. Br J Clin Pharmacol 1983; 16:175-275.
8. GAMBLE J A. *Evaluation of midazolam as an intravenous induction agent*. Anaesth 1981; 36:868.
9. EGBERT D D. *The value of the preoperative visit by anaesthesiste*. JAMA 1960; 185:553.
10. GROTE B, DOERICKE A, KUGLER J. *Midazolam dosis finding mit hilfe des encephalograms*. Anesthesist 1980; 29:635.
11. MATTILA M A. *Midazolam and fat-emulsion diazepam as intramuscular premedication a double-blind clinical trial*. Ac Anaesth Scand 1983; 27:345.
12. FORSTER A, GARDAZ J P, SUTTER P M. *Midazolam as an induction agent for anesthesia*. Br J Anaesth 1980; 52:907.
13. FFORSTER A, JUGE O, MOREL D. *Effects of midazolam on cerebral blood flow in human volunteers*. Anesthesiol 1982; 56:453.
14. REVES J G, SAMUELSON P M, LEWIS S. *Midazolam maleate induction in patients with ischemic heart disease: haemodynamics observations*. Can Anaesth Soc J 1978; 25:211.
15. MOREL D, FORSTER A, GORDAZ J. *Comparative haemodynamic and respiratory effects of midazolam and flunitrazepam as induction agents in cardiac surgery*. A F Drug Resp 1981; 31:226.
16. LUNA O P, MOLINA M J, LESPRÓN R H, HURTADO R C, ROMERO B J, ESPINOSA J A. *Efecto hemodinámico de la inducción con midazolam en paciente cardíopata*. Rev Mex Anest 1989; 12:139-143.
17. 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.