

EFFECTOS DEL MIDAZOLAM EN COMPARACION CON EL FLUNITRAZEPAM EN CIRUGIA GENERAL

*IRMA ROMERO-CASTELAZO

**CARLOS ZACAULA-LÓPEZ

***JAIME ASSAD-GUTIÉRREZ

RESUMEN

El presente estudio tiene por objeto evaluar los efectos de dos benzodiazepinas: midazolam y flunitrazepam.

Se estudiaron 40 pacientes de ambos sexos, con edades comprendidas entre los 18 y los 60 años, ASA I y II, programados para cirugía general. Asignados al azar a uno de dos grupos de 20 pacientes. En el Grupo I la medicación preanestesia incluyeron flunitrazepam, mientras que en el Grupo II incluyeron midazolam; el mantenimiento de la anestesia y la medicación complementaria fue similar en ambos grupos.

No se encontraron diferencias significativas en cuanto a variables antropométricas, sexo, edad, tiempo quirúrgico, somnolencia, relajación, amnesia retrógrada, tolerancia y estabilidad cardiovascular.

Se concluye que el midazolam ofrece además de todas las ventajas de las benzodiazepinas, una vida media más corta y una eliminación más rápida.

Palabras clave: Benzodiazepinas: midazolam, flunitrazepam.

SUMMARY

The objective of the present study is to evaluate the effects of two benzodiazepines: midazolam and flunitrazepam.

The study included 40 patients of both sex, with ages comprise between 18 and 60 years, ASA I-II, undergoing general surgery, assigned to disappointment one of two groups of 20 patients.

In group I, the premedication and anesthetic induction included flunitrazepam, while in the group II included midazolam.

Anesthetic maintenance and the complementary medication was similar in both groups.

There were no significant differences for antropometry variables, sex, age, surgery time, somnolence, relaxation, retrograde amnesia, tolerance and cardiovascular stability.

It's concluded that midazolam offers besides the advantages of the benzodiazepines, half life short and quickly elimination.

Key words: Benzodiazepines: midazolam, flunitrazepam.

El uso de las benzodiazepinas en la medicación preanestésica e inducción anestésica ofrece ventajas en el control de la ansiedad, sedación y amnesia.¹⁻⁴ Tradicionalmente se había buscado este efecto con otras sustancias del tipo de los barbitúricos sin llegar a tener control de la respuesta al stress. Actualmente no sólo buscamos inhibir esta respuesta, sino disminuir la admi-

nistración de analgésicos narcóticos en el post-operatorio.^{2, 3}

El midazolam es una nueva benzodiazepina similar al diazepam, pero con algunas ventajas, como tener pocos efectos colaterales, inicio de acción rápida, permite la colaboración del paciente, relajación y buena tolerancia,³ no produce náusea ni vómito y tiene una vida

*Médico Jefe.

**Médico Anestesiólogo.

***Médico Anestesiólogo Intensivista.

Trabajo realizado en el Servicio de Anestesiología. Hospital Regional "Lic. Adolfo López Mateos", ISSSTE.

Recibido para publicación: 20 de diciembre de 1989. Aceptado para publicación: 3 de mayo de 1989.

Sobretiros: Irma Romero-Castelazo. Depto. de Anestesiología. Hospital Regional "Lic. Adolfo López Mateos", ISSSTE. Ave. Universidad No. México, D.F.

media de 2 horas.^{4, 5} Se caracteriza por ser soluble en agua y eliminarse diez veces más rápido que el diazepam.⁶

Considerando las necesidades del paciente sometido a stress, las características del midazolam lo hacen una droga capaz de proteger al paciente contra la respuesta al stress.⁵⁻¹⁰

El presente estudio tiene por objeto evaluar la eficacia y seguridad del midazolam en la medicación preanestésica e inducción anestésica para procedimientos de cirugía general.

MATERIAL Y METODO

El protocolo fue aprobado por el Comité de Investigación y Ética del Hospital General Regional "Lic. Adolfo López Mateos", del Instituto de Seguridad y Servicios Sociales para los Trabajadores del Estado. Se obtuvo el consentimiento por escrito de los pacientes, previa información de las características del estudio.

Se incluyeron 40 pacientes de ambos sexos, con edades comprendidas entre los 18 y los 60 años, con riesgo anestésico ASA I y II, programados para cirugía electiva con duración no menor de 60 minutos ni mayor de 120, divididos, al azar, en dos grupos: Grupo I, flunitrazepam, y Grupo II, midazolam.

Se efectuó la visita preanestésica 24 horas antes de la cirugía y se aplicaron los criterios de exclusión: antecedentes de ingestión crónica de benzodiazepinas, hipersensibilidad conocida a las mismas y presencia de embarazo.

La medicación preanestésica se efectuó 30 minutos antes de la inducción de la anestesia con 0.5 mg de sulfato de atropina por vía intravenosa. En los pacientes del Grupo I la medicación se complementó con 10 mcg/kg de peso de flunitrazepam y en los pacientes del Grupo II con 150 mcg/kg de peso de midazolam. En ambos grupos se administró Fentanyl a dosis de 5 mcg/kg de peso.

La inducción de la anestesia se realizó en el Grupo I con 30 mcg/kg de peso de flunitrazepam, mientras que en el Grupo II con 400 mcg/kg de peso de midazolam, en ambos casos por vía intravenosa. En los dos grupos la intubación endotraqueal se facilitó mediante la administración de bromuro de pancuronio.

En los dos grupos el mantenimiento de la anestesia

CUADRO I

Grupo	Sexo M/F	Talla cm	Peso kg
I	2/18	160.9 ± 7.9	57.6 ± 7
II	3/17	160.6 ± 4	60.9 ± 7

Distribución de sexo, peso y talla.

Media y desviación tipo, diferencias no significativas.

se llevó a cabo con halotano y oxígeno al 100%, y la monitorización consistió en ECG continuo (derivación II), presión arterial indirecta y frecuencia cardíaca.

Se hizo un registro basal, antes de cualquier medicación, de las variables vitales y posteriormente a los 60 segundos después de la administración de la benzodiazepina según el caso, repitiéndose a los 3 minutos y durante el acto quirúrgico cada 5 minutos.

Los resultados se expresan como porcentaje, media y desviación tipo.

RESULTADOS

Se estudiaron 40 pacientes, en dos grupos de 20.

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas, al comparar los dos grupos, en cuanto a peso, talla y sexo.

La edad fue mayor en el Grupo I (46.9 ± 10) años que en el Grupo II (37.5 ± 8), $p < 0.003$.

El tiempo quirúrgico fue similar en ambos grupos; Grupo I, 115 ± 3.1 minutos, Grupo II, 118 ± 1 .

Los efectos específicos de ambos hipnóticos son esencialmente iguales, dado que las diferencias encontradas no fueron estadísticamente significativas (cuadros II a VIII).

No se encontraron diferencias en las variables vitales estudiadas, ni al comparar grupos, ni al comparar cada grupo con los valores basales.

DISCUSION

La seguridad que proporcionan las benzodiazepinas

CUADRO II

	INDUCCION				A LAS 24 HRS.			
	G n	I %	G n	II %	G n	I %	G n	II %
Excelente	8	40	11	55	12	60	11	55
Bueno	9	45	5	25	1	5	6	30
Regular	2	10	4	20	6	30	3	15
No satisfactorio	1	5	0	0	1	5	0	0

*Somnolencia. Valoración al momento de la Inducción y 24 horas después. Diferencias no significativas.

CUADRO III

	INDUCCION				A LAS 24 HORAS			
	G n	I %	G n	II %	G n	I %	G n	II %
Excelente	9	45	8	40	11	55	9	45
Buena	7	35	5	25	1	5	6	30
Regular	4	20	6	30	5	25	5	25
No satisfactorio	0	0	1	5	3	15	0	0

§Análisis. Valoración al momento de la inducción y 24 horas después. Diferencias no significativas.

ha hecho que encuentren un amplio uso en la práctica anestésica actual, ya sea en la medicación preanestésica y/o inducción de la anestesia general, o como suplemento de técnicas de anestesia regional;² lo mismo en procedimientos de cirugía general⁷ que de cirugía cardiovascular.⁹

De acuerdo con Nilsson,⁷ quien afirma que el trauma quirúrgico induce una respuesta endócrina mediada por cortisol y catecolaminas caracterizada por inestabilidad hemodinámica, pudimos apreciar que el midazolam favorece el control de dicha respuesta.

Se pudo apreciar en el presente estudio que además de la estabilidad hemodinámica, el midazolam produce ventajosamente, ansiolisis, relajación e hipnosis, lo cual también coincide con los resultados de otros investigadores.^{4, 7, 8}

Destacan como características exclusivas del midazolam la solubilidad en agua y una vida media corta,¹¹⁻¹⁴ lo que clínicamente se traduce en una mejor tolerancia y una mejor colaboración del paciente en la sala de recuperación por un pronto restablecimiento de la conciencia y de la orientación.

Nuestros resultados coinciden con Roberts¹³ en el sentido de que a los 5 minutos de la administración intravenosa del midazolam los pacientes se encontraban tranquilos y relajados, al igual que los pacientes a los que se les administró flunitrazepam. A los 30 minutos después de la administración del fármaco en estudio se pudo comprobar que los pacientes permanecían relajados, somnolientos y libres de ansiedad, en general, en un estado idóneo para facilitar la inducción de la anestesia.

CUADRO IV

	INDUCCION				A LAS 24 HORAS			
	G	I	G	II	G	I	G	II
	n	%	n	%	n	%	n	%
Excelente	7	35	5	25	3	15	5	25
Bueno	6	30	8	40	9	45	9	45
Regular	7	35	6	30	5	25	5	25
No satisfactorio	0	0	1	5	3	15	1	15

Relajación. Valoración al momento de la inducción y 24 horas después. Diferencias no significativas.

CUADRO V

	INDUCCION				A LAS 24 HORAS			
	G	I	G	II	G	I	G	II
	n	%	n	%	n	%	n	%
Excelente	1	15	2	10	10	50	6	30
Buena	8	40	2	10	3	15	4	20
Regular	7	35	12	60	4	20	7	35
No satisfactorio	4	20	4	20	3	15	3	15

Amnesia anterógrada. Valoración al momento de la inducción y 24 hrs. después. Diferencias no significativas.

A diferencia de otros investigadores¹⁴⁻¹⁸ nosotros no encontramos amnesia anterógrada de una manera consistente.

Pudo ser demostrado, 24 horas después, que la administración de midazolam para el paciente no dejó experiencias desagradables, sino que por el contrario, fue referido como un estado de "confort" en el 90% de los casos, lo que coincide con otros.^{2, 13}

A las dosis utilizadas de midazolam y fentanyl, no encontramos reacciones adversas.

A diferencia de lo que se ha referido para el midazolam como inductor potencial de arritmias ventriculares,²¹ nosotros no encontramos ningún tipo de alteraciones del ritmo cardíaco, comprobables electrocardiográficamente.

Concluimos que midazolam es una nueva benzodiazepina con características comunes a su grupo farmacológico y características exclusivas, las que aunadas, lo hacen un fármaco muy útil en la práctica anestesiológica actual.

CUADRO VI

	INDUCCION				A LAS 24 HORAS			
	G	I	G	II	G	I	G	II
	n	%	n	%	n	%	n	%
Excelente	19	25	14	70	18	90	17	85
Bueno	0		2	10	1	15	3	15
Regular	1	15	3	15	1	5	0	
No satisfactorio	0		1	5	0		0	

Tolerancia local. Valoración al momento de la inducción y 24 horas después. Diferencias no significativas.

CUADRO VII

	INDUCCION				A LAS 24 HORAS			
	G	I	G	II	G	I	G	II
	n	%	n	%	n	%	n	%
Excelente	8	40	5	25	10	50	8	40
Bueno	9	45	8	40	5	25	8	40
Regular	3	15	7	35	4	20	4	20
No satisfactorio	0		0		1	5	0	

Valoración global. Diferencias no significativas.

CUADRO VIII

Grupo	I		II	
	n	%	n	%
Excelente	14	70	18	90
Bueno	6	30	2	10
Regular	0		0	
No satisfactorio	0		0	

Opinión del paciente. Valoración a las 24 horas. Diferencia no significativa.

REFERENCIAS

1. REVES J C. *Midazolam, new short-acting benzodiazepine, shows promise as an im or iv premedication.* Gastroenterol endoscopy news. 1986; 37:24.
2. BAKER A B. *Preoperative medication.* Clinics in anesthesiol 1986; 4:
3. AYRE-SMITH G. *Fentanyl and midazolam: An alternative to diazepam.* Radiol 1987; 164:
4. CREVAT P P, DRAGNA S, GRANTHIL C. *Plasma concentrations and pharmacokinetics of midazolam during anesthesia.* J of Pharmacy and Pharmacol 1986; 38:578-582.
5. NILSSON A, TAMSEN A. *Midazolam in total intravenous anesthesia.* Acta Anaesthesiol Scand 1985; 80 (suppl): 89.
6. LAUVEN P M, STOECKEL H. *Clinical pharmacokinetics of midazolam and flumazenil.* Societe internationale de chirurgie orthopedique et de traumatologie. 17th World Congress, Aug 1987, Munich/ Ger, 263 abstr No. 534.
7. NILSSON A, PERSSON M P, HARTVIG P. *Effect of total intravenous anaesthesia with midazolam/alfentanil on the adrenocortical and hyperglycaemic response to abdominal surgery.* Acta Anaesthesiol Scand 1988; 32:379-382.
8. VAN DER PIJL P, ROELOFSE A J, DE V, JOUBERT J J. *Intravenous midazolam in oral surgery.* International J Oral Maxillofacial Surgery 1987; 16:325-332.
9. MAITRE P O, FUNK B, HA H R. *Prolonged elimination of midazolam in patients recovering from cardiac surgery.* Anesthesiol 1987; 63 (suppl): 3.
10. WHITE P F, SHAFER A, BOYLE A W. *Stress response following reversal of benzodiazepine-induced sedation.* Anesthesiol 1987; 67 (suppl)
11. REVES J G, FRAGEN R J, VINIK H R. *Midazolam: Pharmacology and uses.* Anesthesiol 1985; 62:310-324.
12. URQUHART M L, WHITE P F. *Comparison of infusion techniques for sedation during regional anesthesia.* Anesthesiol 1987; 67 (suppl): 3.
13. FRAGEN R J. *Parenteral premedication with midazolam.* Anesthesiol 1985; 12 (suppl): 37.
14. RAYBOULD D, BRADSHAW E G. *Premedication for day case surgery.* Anaesthesia vol 1987; 42:591-595.
15. GREENBLATT D J, ABERNETHY D R, LOCKNISKAR A. *Effect of age gender and obesity on midazolam kinetics.* Anesthesiology 1984; 61:27-35.
16. MILLER R, EISENKRAFT J B, COHEN M. *Midazolam as an adjunct to meperidine analgesia for postoperative pain.* The Clinical Journal of Pain 1986; 2:37-43.
17. BOYLE W, WHITE P F, RENDIG S V. *In vitro myocardial effect of benzodiazepine agonists and antagonists.* Anesthesiol 1987; 67 (suppl): 3.
18. GALUS C, POHORECKI R, FRENCH J. *Neurocognitive profile of midazolam induced amnesia.* Anesthesiol 1987; 67 (Suppl):
19. SURY M R J, COLE P V. *Nalbuphine combined with midazolam for outpatient sedation.* Anaesth 1988; 43:285-288.
20. SHELLY M P, MENDEL L, PARK G R. *Failure of critically ill patients to metabolize midazolam.* Anaesth 1987; 42:619-626.
21. ARCOS G J. *Midazolam-induced ventricular irritability.* Anesthesiol 1987; 67:612.