

Efectos del flunitrazepam vs midazolam en la frecuencia cardiaca de niños cardiopatas sometidos a cateterismo cardiaco

José Luis Jahuey González*, Socorro Córdoba Juárez**

RESUMEN

Objetivo: Comparar efectos del flunitrazepam *versus* midazolam en la frecuencia cardiaca durante cateterismo cardiaco en niños cardiopatas. **Tipo de diseño:** Ensayo clínico. **Material y métodos:** Se estudiaron 2 grupos de 20 pacientes cada uno, con estado físico II y III sometidos a cateterismo cardiaco. El grupo I recibió Flunitrazepam intravenoso 12.5 µg/kg, el grupo II Midazolam intravenoso 125 µg/kg en bolo como dosis única. Se monitorizó la frecuencia cardiaca (FC) al ingreso y posterior a la medicación, al inicio y final del procedimiento quirúrgico. Se analizaron los resultados con el método de varianza y t de Student. **Resultados:** En el grupo I la FC basal fue de 143 ± 33 y al término del procedimiento 117 ± latidos por minuto ($p > 0.7413$). En el grupo II la FC basal fue de 133 ± 11 y al término 115 ± 7 latidos por minuto. ($p > 0.9862$). **Conclusiones:** Con el midazolam la FC durante el cateterismo cardiaco en niños cardiopatas se mantiene más estable (*Rev Mex Anest* 2000;23:25-28).

Palabras Clave: flunitrazepam, midazolam, cardiopatías, cateterismo cardiaco.

ABSTRACT

Effects of flunitrazepam versus midazolam in the heart rate of children with cardiac diseases scheduled to cardiac catheterism. **Objective:** To compare the effects of flunitrazepam *versus* midazolam on the heart rate during cardiac catheterization in children with cardiac diseases. **Type of design:** Clinical Trial. **Material and methods:** We studied two groups of 20 patients each one scheduled to cardiac catheterism. The group I received intravenous flunitrazepam (12.5 µg/kg), and the group II patients received intravenous midazolam (125 µg/kg) as only dose. Heart rate was monitored during the procedure and was statistically evaluated with ANOVA and t student test. **Results:** In the group I the initial HR was of 143 ± 33 and to the end of the procedure 117 ± 8 beats minute. ($p > 0.7413$). In the group II the base line HR was of 133 ± 11 and to the end 115 ± 7 beats minute ($p > 0.9862$). **Conclusions:** Midazolam used for sedation in children with cardiac catheterism is a useful tool to maintain a stable heart rate during the procedure (*Rev Mex Anest* 2000;23:25-28).

Key Words: flunitrazepam, midazolam, cardiac diseases, cardiac catheterism

CON EL AVANCE de la cardiología, actualmente se están realizando estudios invasivos que permiten realizar un diagnóstico preciso y en algunos casos, llevar a cabo correcciones de anomalías congénitas mediante el cateterismo cardiaco para ofrecer una

alternativa de solución al paciente que las presente¹. El cateterismo cardiaco es un estudio diagnóstico invasivo. Se realiza por medio de la introducción de catéteres en venas y arterias periféricas, conduciéndolos hasta los grandes vasos y cavidades del corazón, así se obtiene información hemodinámica y/o angiográfica para determinar el diagnóstico, tratamiento y pronóstico de los pacientes.

El primer cateterismo cardiaco se realizó en animales en 1844. El primero realizado en humanos fue en 1929, cuando Frossman auto cateterizó su

*Residente del tercer año de la especialidad de Anestesiología. **Anestesióloga adscrita al Departamento de Hemodinamia del Hospital de Especialidades No. 14 del Centro Médico Nacional "Adolfo Ruiz Cortines" del Instituto Mexicano del Seguro Social. Veracruz, Ver. México. Correspondencia: José Luis Jahuey González. Andador Miguel Hidalgo No. 11 Unidad Habitacional "Proquina", CP 94740, Cd. Mendoza, Ver.

corazón a través de su brazo. En 1941, el profesor A. Cournard condujo su resurgimiento, lo que le valió el premio Nobel. En la actualidad, el estudio puede ser resolutivo, efectuando angioplastias y valvuloplastias. Para su realización se debe contar con una sala de hemodinamia con equipo de fluoroscopia, Rayos X y medio de contraste^{3,4}.

Con el deseo de que el paciente cardíopata sometido a cateterismo cardiaco tenga una mayor estabilidad cardiovascular, que permita la menor aparición de cambios hemodinámicos y el menor consumo de oxígeno posible para no interferir con el resultado final del estudio, se ha propuesto el uso de flunitrazepam, comparándolo con midazolam².

El objetivo de este trabajo fue evaluar cual de las dos benzodiazepinas (midazolam, flunitrazepam), ofrece mayor estabilidad en la frecuencia cardiaca en niños cardíopatas sometidos a cateterismo cardiaco.

MATERIAL Y METODOS

En el Centro Médico Nacional "Adolfo Ruiz Cortines" del Instituto Mexicano del Seguro Social, en el servicio de hemodinamia se realizó un ensayo clínico en 40 pacientes pediátricos portadores de alguna cardiopatía a los que se sometió a cateterismo cardiaco, en el período comprendido del 1° de junio al 30 de noviembre de 1998.

La muestra fue dividida en dos grupos de 20 pacientes cada uno, asignando a los sujetos de manera aleatoria. Las edades de los pacientes variaron desde los 2 meses hasta los 12 años de edad, ambos sexos, con estado físico según la Sociedad Americana de Anestesiología (ASA) grados II y III.

Todos los pacientes tenían exámenes de laboratorio y valoración preanestésica para evaluar el estado físico y no recibieron medicación preanestésica. Una vez en la sala de hemodinamia se canalizó una vena periférica con solución mixta para la administración de los medicamentos y se monitorizó la frecuencia cardiaca con estetoscopio precordial. El monitoreo transanestésico y transprocedimiento se realizó con un cardioscopio marca Toshiba.

A los pacientes del grupo I se le administró flunitrazepam IV a dosis de 12.5 µg/kg como dosis única. Al grupo II se le administró midazolam IV a dosis de 125 µg/kg como dosis única. A todos se les administró ketamina IV a dosis de 2 mg/kg, y fentanyl IV a dosis de 3 µg/kg para mantenimiento anestésico. La frecuencia cardiaca se registró cada 5 minutos. La ventilación se mantuvo en forma espontánea, sin ser necesario el apoyo con oxígeno mediante mascarilla facial. Se analizaron los resultados con métodos de Varianza y t de student.

RESULTADOS

Se incluyeron pacientes de ambos sexos, correspondiendo el 50% a femeninos y 50% masculinos para ambos grupos. El rango de edad para el grupo de midazolam, fue de 2 meses a 12 años con una media de 7 ± 5 años, y para el grupo de flunitrazepam fue de 3 meses a 11 años con una media de 7 ± 4 años. El rango de peso para el grupo I fue 3.450 a 40 kg (22 ± 18 kg), y para el grupo II fue de 5.500 a 38 kg (22 ± 16 kg).

La clasificación del estado físico por el ASA para los pacientes de los grupos de muestra fue: Gru-

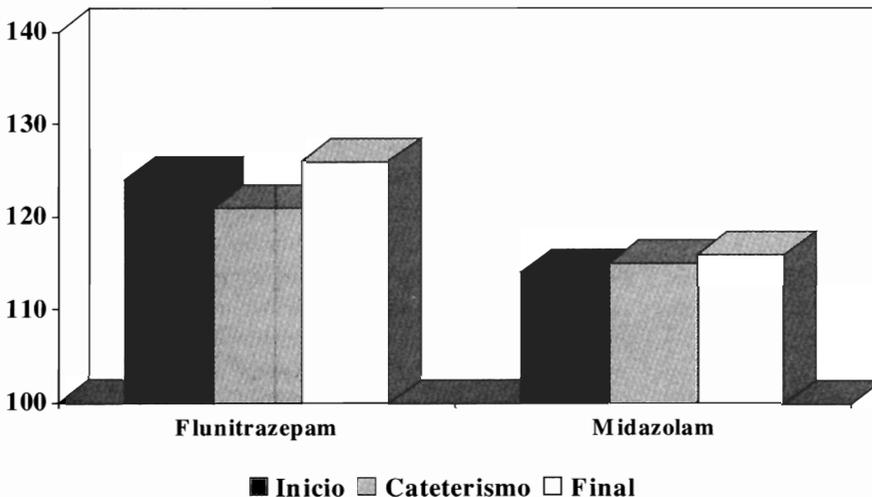


Figura 1. Variaciones en la frecuencia cardiaca en ambos grupos de pacientes durante todas las fases del estudio. Las diferencias no son significativas ($p > 0.9862$)

po I, grado II, 9 pacientes; grado III, 11 pacientes. Grupo II, grado II, 7 pacientes; grado III, 13 pacientes.

El comportamiento de la variable cardiovascular (FC) al inicio de la sedación fue de 124 ± 26 latidos por minuto, al inicio del cateterismo fue de 121 ± 30 y al final fue de 126 ± 36 para el grupo I ($p > 0.7413$); y para el grupo II al inicio de la sedación fue de 114 ± 16 latidos por minutos, al inicio del cateterismo de 115 ± 25 latidos por minuto, y al final del estudio de 116 ± 26 latidos por minuto ($p > 0.9862$ (figura 1).

A las dosis utilizadas, se encontró intranquilidad y angustia en los pacientes manejados con midazolam, que no se presentaron con el uso del flunitrazepam.

DISCUSION

En 1960, Mushin definió el objetivo de la medicación preanestésica como disminuir la ansiedad, que sigue siendo un objetivo primordial. Esto se logra la mayor parte de las veces con fármacos específicos. En los niños, el temor y la falta de información hacen que se incremente la ansiedad y aumente la probabilidad de complicaciones, dentro de las que se incluyen trastornos de conducta, por ello, el anesthesiólogo debe conocer las características del desarrollo en las diferentes edades pediátricas. Con el empleo de las benzodiazepinas se ha logrado disminuir la ansiedad en el paciente pediátrico, utilizando sus diversas formas de administración y teniendo como alternativas, la vía nasal y la oral para el midazolam^{5,6}. Para realizar el cateterismo cardiaco en niños, es necesario mantenerlos completamente inmóviles, por lo que generalmente se realiza bajo anestesia general. Una de las metas más importantes de la anestesiología, es contar con numerosos medicamentos que se utilicen en la medicación preanestésica, como inductores para la anestesia general o como agentes de base, que además de ser rápidos en su acción sobre el SNC, sean agradables al enfermo y estén libres de efectos colaterales indeseables y que su administración por cualquier vía, induzca una hipnosis suave, tranquila y progresiva, con un despertar de la misma forma.

Las benzodiazepinas constituyen un grupo versátil de fármacos que se emplean extensamente en la práctica anestésica. Estos fármacos difieren en su estructura bioquímica, que determina diferencias importantes en sus propiedades farmacodinámicas, farmacocinéticas y fisicoquímicas que se han descrito con amplitud⁷⁻¹⁰ y comparten propiedades farmaco-

dinámicas comunes. Los miembros individuales del grupo difieren mucho más en potencia que en su espectro farmacológico. La principal diferencia entre benzodiazepinas administradas a dosis equipotentes reside en la duración de su efecto. El midazolam es una benzodiazepina de acción corta con una vida media de distribución de 6 a 15 min. Su vida media de eliminación varía entre 1.7 y 2.6 hrs, que es significativamente más corta que en otras benzodiazepinas. Se absorbe rápidamente después de su administración por vía intramuscular y más lentamente por vía oral. Actual como potente ansiolítico, con efecto amnésico en la medicación preanestésica en pacientes geriátricos, las dosis administradas por vía oral van desde 0.07 hasta 0.05 mg/kg de peso y en dosis única desde 750 µg hasta 15 mg por vía oral¹¹⁻¹⁵. Por otro lado, el flunitrazepam es una benzodiazepina de acción intermedia empleada también en la medicación preanestésica, que tiene una fase de distribución relativamente rápida por lo que dos terceras partes desaparecen del plasma en 60 min. La vida media de eliminación en sujetos sanos es de 14 a 19 hrs después de su administración oral. La unión a proteínas (80%) se produce en el hígado y sus metabolitos son probablemente inactivos; sus vidas medias de duración fluctúan entre las 23 y 32 hrs. En diferentes estudios, las dosis empleadas para vía de administración oral han sido de 5 µg/kg y en dosis única de 2 a 2.5 mg¹⁶⁻²⁰.

Los resultados del presente trabajo, indican que el midazolam proporciona una mayor estabilidad de la frecuencia cardiaca, aunque la diferencia no es muy grande. Los dos fármacos son eficaces para mantener la variable a niveles aceptables. Sin embargo, el aumento o disminución de la frecuencia cardiaca pueden deberse a accidentes como el toque accidental del sistema de nodos del corazón, reacciones al medio de contraste y otros factores que no se pueden controlar ni práctica ni estadísticamente por el pequeño tamaño de la muestra. En un estudio posterior podría tomarse una muestra mayor que permita controlar mejor los errores estadísticos que se presentan y generalizar con mayor aproximación a la población total.

Audenaert y cols en sus estudios en niños con cardiopatías congénitas encontraron que la pre medicación y medicación con midazolam asociado a Ketamina y/o fentanyl producen efectos cardiorrespiratorios significantes dependiendo de la dosificación de dichos fármacos². En este trabajo, no encontramos efectos cardiorrespiratorios significativos, además de que a las dosis utilizadas, se presentaron efectos colate-

rales indeseables, como temores o intranquilidad en los pacientes que recibieron midazolam. Con el flunitrazepam, todos los pacientes estuvieron tranquilos, ya sea despiertos o dormidos. En cambio, con el midazolam 6 pacientes siguieron intranquilos y manifestaron temor después de la primera dosis, lo que hizo necesaria la administración de una dosis adicional de anestésico para producir el efecto deseado, el uso de flunitrazepam en la medicación preanestésica de pacientes pediátricos, puede ser recomendable.

Concluyendo, el midazolam permite una mayor estabilidad que el flunitrazepam en la frecuencia cardíaca de niños cardiópatas sometidos a cateterismo cardíaco, sin embargo, el midazolam produce efectos colaterales indeseables (intranquilidad, angustia) que no se presentaron con el uso de flunitrazepam. El flunitrazepam representa también una buena opción en la medicación preanestésica de paciente pediátricos.

REFERENCIAS

1. Ballal RS, Eisenberg MJ, Ellis SG. Training in cardiac catheterization at high-volume and low-volume centers. *Am Heart J* 1996;132:460-2.
2. Audenaert SM, Wagner Y, Montgomery CL, Lock RL, Colchoug G, Kuhn RJ, Johnson GL, Pedigo NW Jr. Cardiorespiratory effects of premedication for children. *Anesth Analg* 1995;80:506-10.
3. Allada V, Aramajant JM, Day RW, Galido A, Jones JB. Selective anterograde coronary arteriography in neonates with transposition of the great arteries: accuracy and safety. *J Am Coll Card* 1993;21(2):458.
4. Davison CJ, Peteper KS, Kisslo KB. Trombotic and cardiovascular complications related to no ionic contrast media during cardiac catheterization: analysis of 8,517 patients. *Am J Card* 1990;65:1481.
5. Forster MD, Gamuldin MD. Respiratory Depression following orally administered flunitrazepam for pre-anesthetic medication in children. *Anesthesiology* 1984;61:97-601.
6. Lawrence HF, Jean BN, Paul FW. Oral Midazolam pre-anesthetic medication in pediatric outpatients. *Anesthesiology* 1990;14:831-34.
7. Ayala SS, González GM, Esper CO. Medicación pre-anestésica con midazolam oral en pacientes escolares y preescolares. **Rev Mex Anest** 1991;14: 63.
8. Gutiérrez MM, y Bada PG. Efecto ansiolítico y amnésico del midazolam comparado con diazepam en la medicación pre-anestésica. **Rev Mex Anes** 1994;17:126.
9. Pineda DM, y Dector JT. Premedicación oral en niños, una comparación de dos dosificaciones de midazolam en cirugía ambulatoria. **Rev Mex Anes** 1994;17:177-82.
10. Wedel C, Brocker R. Midazolam is metabolized by various human cytochromes. *Anesthesiology*. 1993;73:793A.
11. Lee TS, Xie Y, Hou X. Flumazenil does not antagonize the myocardial depression effects for midazolam. *Anesthesiology* 1993;78:885-91.
12. Cueto BJ. Uso de anestesia local combinada con sedación y analgesia intravenosa en procedimientos arteriales y venosos diagnósticos. *Rev Mex Ang* 1996; 65:492.
13. Richards A, Griffiths M, Scully C. Wide variation in patient response to midazolam sedation for outpatient oral surgery. *Oral Surg, Oral Pathol, Oral Med*. 1993;76:404.
14. Grofory DP, Koesther JA, Tobias JD. Stability of midazolam prepared for oral administration. *South Med J* 1993;86:771.
15. Yip AS, McCuire MA, Davis L, Ho DS, Richards DA, Uther JB, Ross DL. Effects of midazolam on inductibility of arrhythmias at electrophysiological study. *Am J Card* 1992;70:593.
16. Ingum J. Effects of flunitrazepam on inductibility of arrhythmias. *Eu J Clin Phar* 1993;45: 235-40.
17. Douret C, Iliadis A, Anatonni M, Cano JP. Pharmacokinetics of flunitrazepam following single dose oral administration in cardiac disease patients compared with healthy volunteers. *Fund Clin Pharm* 1995;4:643.
18. Ott H, Rolhoff A, Aufdembrinke B, Fichte K. Anterograde and retrograde amnesia after midazolam and flunitrazepam. *Psychopharm Ser* 1988;6:180.
19. Lepage Y, Jean MD. Hemodynamic effects of diazepam, flunitrazepam and midazolam in patients with ischemic heart disease. *Anesthesiology* 1986;65:678-83.
20. Vatashsky E, Beilin B. Mechanism of antagonism by physostigmine of acute flunitrazepam intoxication. *Anesthesiology* 1986;64:248-52.