

INSTITUTO DE CARDIOLOGIA Y CIRUGIA CARDIOVASCULAR

Efectos hemodinámicos del flunitrazepán en cardiópatas

*Dr. Humberto Sainz Cabrera, Dr. José Arango Casado, Dr. Blas Hernández Suárez,
Dr. José Santos Gracia*

Sainz Cabrera, H. y otros: *Efectos hemodinámicos del flunitrazepán en cardiópatas.*

El flunitrazepán (Rohypnol-Roche) es un ansiolítico e hipnótico potente que ha sido introducido recientemente en la práctica anestésica por su efecto potencializador de los analgésicos. Sus efectos cardiovasculares en los cardiópatas han sido poco estudiados, por tanto, se analizaron sus efectos hemodinámicos en un grupo de pacientes con estenosis mitral. Se estudian 16 pacientes de ambos sexos entre 16 y 45 años, con un peso medio de 55 kg en ritmo sinusal. Todos fueron premedicados 1 hora antes con fentanyl 2,5 $\mu\text{g/kg}$, droperidol 0,12 mg/kg y atropina 0,005 mg/kg por vía intramuscular. En posición horizontal y en un ambiente libre de estímulos audiovisuales y nociceptivos, se les inyectó, por una vena periférica, 0,03 mg/kg de flunitrazepán en 30 segundos. El sueño anestésico sobrevino en 30-60 segundos con aparición de miosis, pero sin pérdida de los reflejos pupilares y oculopalpebrales. Los parámetros electrocardiográficos (ECG), tensión arterial sistólica, diastólica y media (TA_{s} , TA_{d} , TA_{m}) presión venosa central (PVC), frecuencia cardíaca (FC), gasto cardíaco (GC), y doble producto TA_{s} por FC, fueron medidos antes y a los 5 y 10 minutos de la inyección de la droga. Los datos obtenidos fueron sometidos a análisis matemáticos simples y a la prueba de la t de Student pareada. Se observó un descenso significativo ($p < 0,02$) de la TA_{s} y del consumo de oxígeno miocárdico ($p < 0,05$) sin modificaciones significativas de las TA_{d} y TA_{m} . La FC disminuyó ligeramente en forma no significativa y no se observaron modificaciones electrocardiográficas. La PVC mostró variaciones insignificantes y el GC se mostró estable. En vista de los resultados obtenidos, se concluye que el flunitrazepán es una buena droga para la inducción anestésica en cardiópatas.

INTRODUCCION

En nuestra búsqueda constante de métodos y técnicas superiores de anestesia para la cirugía de corazón, hemos abandonado paulatinamente las técnicas ortodoxas de anestesia general y sus agentes convencionales, por sus efectos deletéreos sobre la circulación.

Especialista de II Grado en Anestesiología y Reanimación. Servicio de Anestesia y Reanimación.
Especialista de II Grado en Cirugía. Subdirector Docente.
Especialista de I Grado en Anestesiología y Reanimación.

Desde inicios de la década de los años 70, sustituimos los barbitúricos por las benzodiazepinas como agentes de inducción anestésica y potencializador de los morfínicos en las técnicas de ataranalgesia, anestesia analgésica potencializada y otras. A finales de esa década se popularizó en Europa una nueva benzodiazepina para inducción anestésica: el flunitrazepán (Rohypnol-Roche) que se considera por *De Castro, Dundee y otros* muy superior al diazepam por poseer un mayor efecto hipnótico, anticonvulsivante y potencializador de los analgésicos.¹⁻³ Sus efectos hemodinámicos, estudiados por *Gemperle y Rifat*, no mostraron ser importantes.⁴ No obstante, sus efectos en cardiopatas no han sido investigados ampliamente.

Por este motivo, realizamos este estudio con el objetivo de analizar sus posibles alteraciones hemodinámicas al ser administrado a cardiopatas que necesitan tratamiento quirúrgico.

MATERIAL Y METODO

Se estudiaron 16 pacientes de ambos sexos, entre 16 y 45 años de edad, con un peso mediano de 55 kg, que presentaban estenosis de la...válvula mitral de causa reumática, en ritmo sinusal, con una fracción de eyección > 45 % según análisis ecocardiográfico, a quienes se les debía practicar valvulotomía bajo anestesia general.

Los pacientes así seleccionados fueron premedicados, 60 minutos antes de la investigación, con fentanyl, 2,5 µg/kg; droperidol, 0,12 mg/kg y sulfato de atropina, 0,005 mg/kg.

Los efectos hemodinámicos del flunitrazepán fueron registrados y medidos con los parámetros siguientes:

- La frecuencia cardíaca, por el intervalo R-R de 2 derivaciones electrocardiográficas periféricas.
- Las tensiones arteriales sistólicas, diastólicas y medias, por un catéter intraarterial introducido en una arteria radial por punción percutánea y acoplado a un transductor de presión Statham P 23 db conectado a un polígrafo de 8 canales, modelo Cardiopan 8R, Phillips.
- La presión venosa central, por un catéter colocado en la aurícula derecha a través de una vena subclavia y conectado a un transductor Statham P 23 db del polígrafo mencionado.
- El consumo de oxígeno miocárdico, por el doble producto TA_s por FC.⁵
- El gasto cardíaco, por el método de Fick, empleando la tabla de consumo de oxígeno de La Farge y Mettinen.⁶
- Los gases en sangre arterial y venosa, por electrodos de PO_2 , PCO_2 y pH de un analizador Astrup-Modelo BMS 3-MK2 de la firma Radiometer.

A todos los pacientes ya preparados y cateterizados, se les dejó reposar 10 minutos en posición horizontal en un ambiente silencioso, libres de todo estímulo.

Durante este período se les registraron los diferentes parámetros de estudio, que representaron los valores de control.

La inducción anestésica se realizó a continuación con la inyección ert- dovenosa de 0,03 *mg/kg* de peso corporal de flunitrazepán por una vena periférica en 30 segundos.

El electrocardiograma y los valores de las presiones se registraron continuamente en papel milimetrado a una velocidad de 0,5 *mm/seg*, pero todas las mediciones se realizaron a los 5 y 10 minutos de la inyección de la droga a una velocidad de 0,25 *mm/seg*.

Durante el período de estudio los pacientes respiraron espontáneamente aire ambiental; terminado el mismo se continuó el proceder anestésico en la forma normada.

Todos los datos obtenidos fueron sometidos a la prueba de significación estadística de la prueba t de Student pareada.

RESULTADOS

El sueño anestésico de inducción se produjo entre los 30 y 60 segundos siguientes a la inyección de la droga, con miosis, pero sin abolición de los reflejos oculopalpebrales y pupilares.

Tres de los pacientes mostraron movimientos espontáneos ligeros entre los 7 y 10 minutos de la inyección.

Uno de los pacientes presentó apnea que requirió de asistencia ventilatoria manual con aire. Ninguno presentó náuseas, vómitos o ambos, y la amnesia fue completa. Varios pacientes se quejaron de dolor en la vena de la inyección.

La inyección de flunitrazepán fue seguida de un descenso inmediato y progresivo de la presión arterial sistólica que a los 5 minutos fue de 13 *mmHg* (11,3 %) y de 14 *mmHg* (12,4 %) a los 10 minutos, para una $p < 0,02$ y $p < 0,01$ respectivamente, lo cual es altamente significativo (figura 1).

Las presiones arterial, diastólica y media mostraron un descenso no significativo de sus valores de control.

La frecuencia cardíaca mostró un descenso del 5,7 % y 7,6 %, que en comparación con los valores de control, no tuvo significación estadística; no se observó además, ninguna alteración electrocardiográfica (figura 2).

La presión venosa central se mantuvo notablemente estable al igual que el gasto cardíaco durante los 10 minutos del estudio (figuras 3 y 4).

Sin embargo, el consumo de oxígeno miocárdico a través del doble producto TA_{a} , por FC, mostró un significativo descenso del 15,5% y 18,7% de sus valores de control para una $p < 0,05$ en ambos momentos (figura 5).

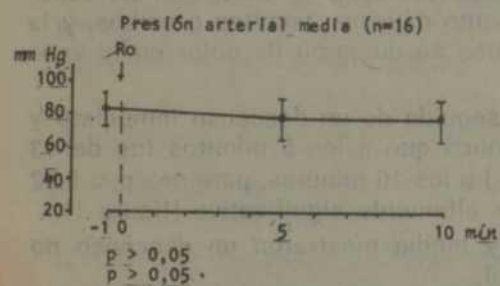
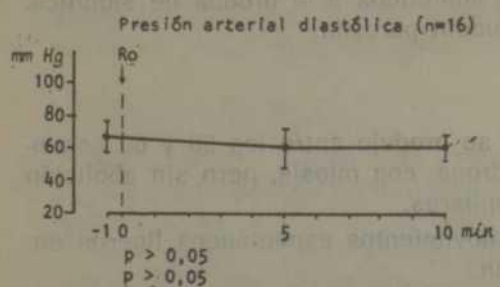
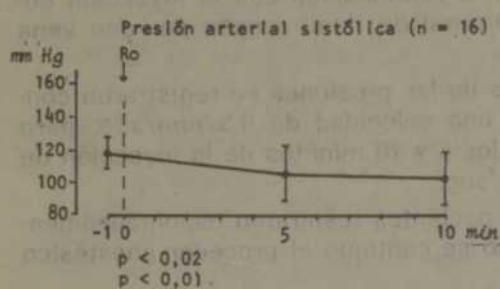


Figura 1. Valores medios de presión sistólica, diastólica y media después de la inducción con flunitrazepán.

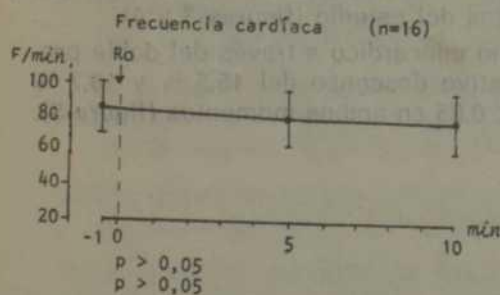


Figura 2. Valores medios de frecuencia cardíaca después de la inducción con flunitrazepán.

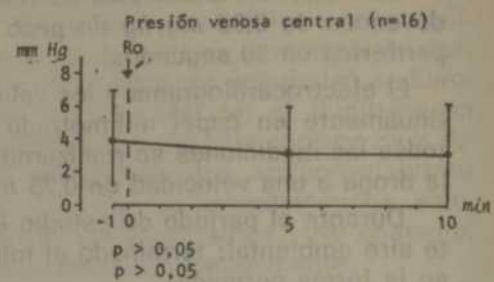


Figura 3. Valores medios de presión venosa central después de la inducción con flunitrazepán.

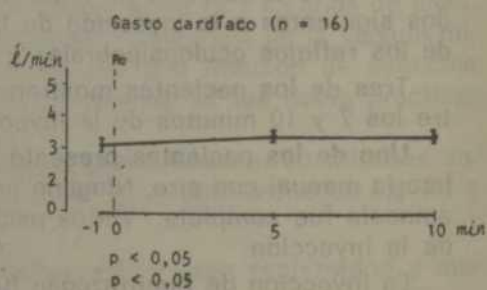


Figura 4. Valores medios de gasto cardíaco después de la inducción con flunitrazepán.

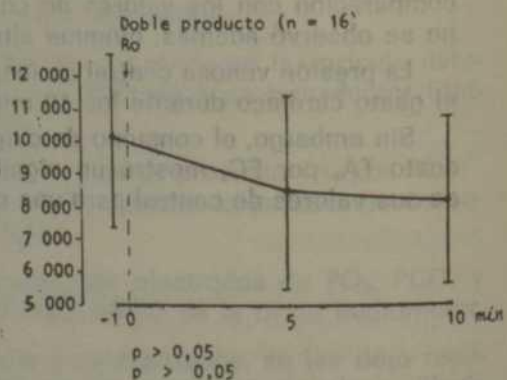


Figura 5. Valores medios de consumo de oxígeno miocárdico después de la inducción con flunitrazepán.

DISCUSION

En vista de los resultados obtenidos en este estudio (tabla), con la inducción anestésica utilizando flunitrazepán a una dosis de 0,03 mg/kg de peso corporal en pacientes premedicados que presentan estenosis mitral, debemos señalar que esta benzodiazepina posee un efecto hipnótico similar al diazepam en dosis equivalentes, suficiente para inducir un sueño anestésico adecuado en forma rápida, lo que coincide con lo planteado por *Rifat y Gemperle, Kurka, Lecron y Ungerer*.^{4,7-9}

Tabla. Efectos hemodinámicos del flunitrazepán en mitrales

Observaciones n = 16	Control	Minutos después del flunitrazepán + 5	+ 10
TA _s (mmHg)	118,2 ± 13,4	105 ± 17,43** ↓ 11,3 %	103,6 ± 16,01*** ↓ 12,41 %
TA _d (mmHg)	67,2 ± 11,5	61,2 ± 12,2 8,81 %	61,8 ± 8,4 ↓ 8,04 %
TA _m (mmHg)	82,7 ± 10,8	76,8 ± 13,6	75,9 ± 12,3
FC (1/min)	85,5 ± 15,6	80,6 ± 16,1	79,1 ± 16,4
PVC (mmHg)	3,95 ± 3,36	3,28 ± 3,26	3,28 ± 3,8
Gasto cardíaco (l/min)	3,15 ± 0,67	3,41 ± 1,12	3,40 ± 1,26
TA _s por FC	10 143 ± 2 688,8	8 569 ± 2 901,7* ↓ 15,5	8 248 ± 2 497,6* ↓ 18,7

*** p < 0,01; ** p < 0,02; * p < 0,05.
Nota: Valores expresados en media y desviación estándar.

↑ Rohypnol

En nuestro estudio, los efectos hemodinámicos en pacientes con gasto cardíaco bajo y fijo condicionado por la valvulopatía, fueron ligeros y beneficiosos, caracterizados fundamentalmente por un descenso de la presión arterial sistólica que reflejó una caída de la poscarga y provocó una reducción significativa del consumo de oxígeno miocárdico.

Se puede especular que el descenso tensional sistólico se debe a un efecto vascular periférico por disminución del tono simpático, al pasar los pacientes al estado de sueño hipnótico inducido por el flunitrazepán.

Es interesante señalar que nuestros pacientes, a pesar de su valvulopatía, no mostraron taquicardia como han informado *Coleman, Ungerer y Lecron*⁸⁻¹⁰ en pacientes no cardíopatas premedicados.

Por otra parte, el gasto cardíaco se mantuvo estable al pasar al estado de sueño. Este hecho se puede explicar por la ausencia de cambios significativos en la frecuencia cardíaca y de la presión venosa central, ya que ambas no se modificaron a lo largo del estudio.

La estabilidad de la PVC en nuestros pacientes, opuesta al descenso señalado por *Ungerer y De Castro* (en pacientes no premedicados),¹⁹ niega

una acción vasodilatadora del flunitrazepán en la circulación venosa de nuestros pacientes.

CONCLUSIONES

1. El flunitrazepán (Rohypnol-Roche) posee buena calidad hipnótica en la dosis utilizada en este estudio. Sus efectos hemodinámicos, en vista de nuestros resultados en pacientes premedicados que presentan estenosis mitral, son beneficiosos al reducir la poscarga y el consumo de oxígeno miocárdico y no modificar el gasto cardíaco, la presión arterial media y diastólica, así como no provocar cambios en la distribución del volumen sanguíneo circulante.
2. Por estas características hemodinámicas, consideramos que el flunitrazepán (Rohypnol) es una droga de inducción anestésica segura en los cardiopatas y, en particular, en aquellos que sufran de gasto cardíaco bajo y fijo, en los cuales la reducción del consumo de oxígeno miocárdico y la estabilidad circulatoria son los objetivos fundamentales de la conducción anestésica.

SUMMARY

Sainz Cabrera, H. et al.: *Hemodynamic effects of flunitrazepam in cardiopaths.*

Flunitrazepam (Rohypnol-Roche) is a potent anxiolytic and hypnotic agent that has been recently introduced in anesthetic practice by its analgesic potentiator effect. The study of its cardiovascular effects in cardiopaths has been limited, therefore, its hemodynamic effects were analyzed in a group of patients with mitral stenosis. Sixteen patients, both sexes and aged 16-45 years, with 55 kg mean weight in sinus rhythm, are studied. All of them were pre-treated one hour before with 2,5 $\mu\text{g/kg}$ of fentanyl, 0,12 mg/kg of droperidol and 0,05 mg/kg of atropine, intramuscularly administered. In horizontal position and in a medium free of audiovisual and nociceptive stimuli, 0,03 mg/kg of flunitrazepam was injected to them by a peripheral vein in 30 seconds. Anesthetic drowsiness took place at 30-60 seconds, coming in sight miosis, but without privation of pupillary and oculopalpebral stimuli. Some parameters, such as electrocardiography (ECG), systolic, diastolic and mean arterial tension (AT_s , AT_d , AT_m), central venous pressure (CVP), heart rate (HR), cardiac waste (CW) and double product AT_s per HR, were measured before and at 5 and 10 minutes of the drug injection. Data obtained was submitted to simple mathematical analysis and paired Student's t test. A significant decrement of AT_s ($p < 0,02$) and myocardial oxygen consumption ($p < 0,05$) was observed, without significant modifications of AT_m and AT_d . Heart rate decreased slightly in nonsignificant way and non electrocardiographic modifications were observed. Central venous pressure showed unimportant variations and CW was stable. In view of the results obtained, it is concluded that flunitrazepam is a good drug for anesthetic induction in cardiopaths.

RÉSUMÉ

Sainz Cabrera, H. et al.: *Effets hémodynamiques du flunitrazépam chez des cardiaques.*

Le flunitrazépam (Rohypnol-Roche) est un anxiolytique et un hypnotique puissant; étant donné son effet potentialisateur des analgésiques, il a été récemment introduit dans la pratique anesthésique. Ses effets cardio-vasculaires chez les sujets souffrant d'une maladie cardiaque ont été peu étudiés; pour cette raison, il a été analysé ici ses effets hémodynamiques sur un groupe de malades porteurs d'une sténose mitrale. L'étude a compris 16 malades des deux sexes, âgés entre 16 et 45 ans, avec un poids moyen de 55 kg en rythme sinusal. Une heure avant ils ont reçu une prémédication par fentanyl (2,5 $\mu\text{g/kg}$),

dropéridol (0,12 mg/kg) et atropine (0,005 mg/kg) par voie intramusculaire. En position horizontale et dans un milieu libre de stimulus audio-visuels et nociceptifs, ils ont reçu 0,03 mg/kg de flunitrazépam en 30 secondes par injection dans une veine périphérique. Le sommeil anesthésique est survenu en 30-60 secondes avec apparition de myosis, mais sans perte des réflexes pupillaires et oculo-palpébraux. Les paramètres électrocardiographiques (ECG), la tension artérielle systolique, diastolique et moyenne (TA_s , TA_d , TA_m), la pression veineuse centrale (PVC), la fréquence cardiaque (FC), le débit cardiaque (DC) et le double produit TA_m par FC, ont été mesurés avant et au bout de 5 et de 10 minutes de l'injection de la drogue. Les données obtenues ont été soumises à des analyses mathématiques simples et au test du t de Student couplé. Il a été observé une chute significative ($p < 0,02$) de la TA_s et de la consommation d'oxygène myocardique ($p < 0,05$) sans modifications significatives des TA_m et TA_d . La FC a légèrement diminué, de façon non significative, et il n'a pas été observé de modifications électrocardiographiques. La PVC a montré de variations non significatives et le DC s'est montré stable. Étant donné les résultats obtenus, les auteurs concluent que le flunitrazépam est une drogue efficace pour l'induction anesthésique chez les sujets atteints d'une cardiopathie.

BIBLIOGRAFIA

1. *De Castro, J.*: L'utilisation en anesthésiologie du Ro-5-4200. Premières observations cliniques. *Ars Medici* 8: 1233-1268, 1972.
2. *Dundee, J. IV.*; *H. K. Haslett*: The benzodiazépines: a review of their actions and uses relative to anaesthetic practice. *J Anaesth* 42: 217-234, 1970.
3. *Gestin, Y.*: Introduction d'une nouvelle benzodiazépine en anesthésiologie. le Ro-5- 4200. *Ann Anesth Franc* XII: 541-547, 1972.
4. *Rifat, K.*; *Me. Gernperle*: Effects cardiocirculatoires du Flunitrazépam utilisé pour l'induction anesthésique. *Vie Congrès Mondial d Anesthésiologie de México*. Avril 24-30, 1976.
5. *Copel, F. L. et al.*: The rate-pressure product as an index of myocardial oxygen consumption during exercise in patients with angina pectoris. *Circulation* 57: 549-556, 1978.
6. *La Farge, C. G.*; *O. S. Mettinen*: The estimation of oxygen consumption. *Cardiovasc*
7. *Kurfca, S'*: S'w'lnische Erfahrungen mit Ro-5-4200 in der Anesthesic. *Der Anaesthesit* 23 375-301 1974
8. *Lecron, L. et al.*: Etude clinique préliminaire d'une nouvelle benzodiazépine, le Ro-5- 4200. *En: Anesthesic* (literatura comercial Roche).
9. *Ungerer, M. J.*: Evaluation of a new benzodiazepine, Flunitrazépam (Ro-5-4200) anaesthetic induction agent. *SA Med J*: 787-790, 1973.
10. *Coleman. A. J. et al.*: The acute cardiovascular effects of Ro-5-4200^A A new anaesthetic induction agent. *Anesthetic Congress, Johannesburg, 5>ept., 1974*.

Recibido: 8 de abril de 1985

Aprobado: 3 de noviembre de 1985

Dr. *Humberto Sainz Cabrera*
Instituto de Cardiología y Cirugía Cardiovascular
16 No. 702, esquina A, Vedado, municipio Plaza de la Revolución
Ciudad de La Habana
Cuba