

HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO O.D

**“Mantenimiento anestésico con
midazolam y bloqueo peridural en
cirugía oncológica
(Panhisterectomías)”**

TESIS

Dr. Carlos Bermúdez Cortés
Residente de tercer año de la especialidad de anestesiología

Diciembre de 2010

Tesis propuesta como cumplimiento parcial de los requisitos para La especialidad
en ANESTSIOLOGIA. / UNAM



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

INVESTIGADOR REPOSABLE:

Dr. Carlos Bermúdez Cortés

NO. DE CUENTA:

508220683

ADSCRIPCIÓN:

Residente de tercer año de la especialidad de anestesiología Hospital General de México.

DOMICILIO:

Dr. Balmis No.148, Col. Doctores, Delegación Cuauhtémoc, C. P. 06726, México, D. F.

TELEFONO: 55 2789 -2000-

GRADO A OBTENER:

CERTIFICADO DE POSTGRADO DE ANESTESIOLOGIA

CENTRO EDUCATIVO:

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO

FIRMA

ASESORES DE TESIS

Nombre: **Dr. Joaquín Sánchez Vergara.**

Médico anesthesiólogo, algólogo e intensivista

Adscrito a la unidad de Oncología del Hospital General de México.

Nombre: **Dr. Arturo Navarro Ferrer.**

Médico Anesthesiólogo

Adscrito a la unidad de Oncología del Hospital General de México.

DR. YAÑEZ CORTES ERASMO FRANCISCO XAVIER

JEFE DEL SERVICIO DE ANESTESIOLOGIA

DEDICATORIA

A mi Dios y a mi Señor Jesucristo por darme luz en la oscuridad, por no abandonarme aun cuando yo te he abandonado a ti, por persistir en mí como nadie lo ha hecho, por brindarme una y otra oportunidad y aún otra más para continuar en este viaje llamado vida, y mi vida es tuya. No solo son estos tres años sino toda mi vida has estado a mi lado, sin ti nada es posible. Y en ti todo lo es. Gracias por mi hermana. ¡Gracias!

A mi esposa Erika, quien de todos ha tenido la mayor fuerza estos tres años. has tendido la feurza para mantener esta nuestra familia unida, has sabido estar cuando nadie, ni aún yo he estado, te admiro y respeto como a nadie, tu sacrificio diario por todo esto es invaluable. Aún debemos muchas estrellas ¿recuerdas?; Te debo tanto, te amo y te pido una vez más que unidos envejecas junto a mí, que ten por seguro yo lo haré junto a ti. Y perdóname porque estos tres años he estado muy ausente de nosotros, pero ten por seguro que tú siempre has estado aquí conmigo en todos mis caminos. ¡Gracias!

A mis hijos, Diego y Matías ustedes son toda mi razón para que todos los días pueda enfrentar y superar cualquier reto, son mi motivo de sonreír, de trabajar, de estudiar, de ser mejor, son el motor de mi determinación. Los amo y por ustedes siempre daré lo mejor. ¡Gracias!

A mi madre y padre su apoyo es incondicional y permanente, gracias por su confianza en mí. Este ciclo no hubiera empezado y no hubiera terminado sin ustedes, espero poder algún día devolverles algo de lo que ustedes han dado por mí, y aunque no hay palabras o acciones que puedan demostrarlo saben que son la base de todo esto que soy. ¡Gracias!

A quienes sin pedir nada a cambio y que noblemente me han formado como médico y anestesiólogo; a este mi Hospital, a mis maestros y amigos y sobre todo a los pacientes que poniendo su vida y confianza en nosotros no sabiendo lo invaluable del conocimiento que otorgan ¡Gracias!

ÍNDICE

I.	Resumen	6
II.	Introducción	8
III.	Antecedentes	10
IV.	Planteamiento del Problema	17
V.	Justificación	17
VI.	Hipótesis	18
VII.	Objetivo General	19
VIII.	Objetivos secundarios	19
IX.	Metodología	20
	a) Tipo y Diseño de Estudio	
	b) Universo	
	c) Tamaño de la Muestra	
X.	Criterios de Inclusión -----	21
XI.	Criterios de Exclusión -----	22
XII.	Criterios de Eliminación -----	23
XIII.	Variables a Evaluar y Formas de Medirlas -----	23
XIV.	Procedimiento -----	24
XV.	Cronograma de actividades	
XVI.	Resultados	
XVII.	Discusión	
XVIII.	Conclusión	
XIX.	Anexos	

- a) Hoja de Recolección de Datos
 - b) Consentimiento informado
 - c) Aspectos de bioética y seguridad
- XX. Bibliografía

ÍNDICE DE TABLAS

- Tabla 1: número de procedimientos anestésicos realizados en los últimos 5 años en el Hospital General de México O.D.

ÍNDICE DE GRÁFICOS

- Grafico 1.

I. RESUMEN

La hipnosis para la anestesia en cirugía oncológica se obtiene tradicionalmente con la administración pulmonar de vapores halogenados. La utilización de estos compuestos conlleva riesgos para el paciente oncológico así como para el personal médico y de enfermería expuestos a la contaminación ambiental producida con estos agentes, así mismo se conoce de la inmunosupresión provocada por los halogenados y por los Opiodes por lo que se estudia un técnica anestésica alternativa para la hipnosis y mantenimiento anestésico mediante midazolam y bloqueo peridural (anestesia combinada).

Objetivo: Determinar el rango de dosis de midazolam expresado en mcg/kg/min para mantener hipnosis con anestesia combinada en pacientes sometidas a cirugía abdominal gineco-oncológica.

Determinar el tiempo requerido para extubación determinado en minutos después de suspender la perfusión del midazolam.

Determinar el grado de sedación residual postoperatoria a la llegada a recuperación y a la hora medida con la escala de sedación de Ramsay.

Determinar la recuperación anestésica postoperatoria a la llegada a recuperación y a la hora medida con la valoración de Aldrete.

Evaluación de recuerdo postoperatorio y grado de satisfacción con la anestesia a las 24 hrs.

Hipótesis: Llevar a cabo la hipnosis mediante midazolam en la cirugía gineco-oncológica, específicamente en las panhisterectomías, en sustitución de los halogenados. Dar el mantenimiento anestésico mediante bloqueo regional en sustitución del uso tradicional de Opiodes.

II. INTRODUCCIÓN

La hipnosis es uno de los componentes clásicos y fundamentales del estado anestésico. En la anestesia general, la hipnosis se obtiene utilizando fármacos que actúan en el sistema nervioso central y que se administran por vía pulmonar (anestésicos inhalados) y/o intravenosa (anestésicos endovenosos). La anestesia inhalada ha sido por mucho tiempo la más utilizada por la familiaridad que tiene el anesthesiólogo para la administración de estos fármacos; a través de vaporizadores preinstalados en las máquinas de anestesia, por la facilidad de administración, a través de los circuitos de ventilación de la máquina de anestesia y actualmente por la facilidad de titulación de la dosis administrada; ya que disponemos de dispositivos llamados analizadores de gases expirados que además de medir la fracción inspirada y espirada de oxígeno y dióxido de carbono también miden lo hacen con los vapores anestésicos que administramos. También proporcionan el valor CAM (concentración alveolar mínima) del vapor anestésico que se esté utilizando.

Sin embargo, son bien conocidos los efectos indeseables de este tipo de anestesia. Su mecanismo de acción es inespecífico y aun hasta el día de hoy no bien dilucidado. Están bien documentados los riesgos de hipertermia maligna y hepatotoxicidad así como los posibles efectos teratogénicos en el feto. Pero posiblemente el efecto adverso de más impacto es la contaminación ambiental que se origina con el uso de estos compuestos, ya que su administración obliga a la utilización de circuitos de “drenaje” de los que prácticamente se carece en todos los hospitales, originando una contaminación con vapores anestésicos y sus residuos en las salas de quirófano, exponiendo no solo a los anesthesiólogos, también al personal de enfermería y quirúrgico. Los efectos indeseables de la exposición crónica a vapores anestésicos también es un tema ya bien documentado.

Uno de los efectos adversos al que se le ha dado poca importancia y que sin embargo es de gran peso, especialmente en los pacientes oncológicos es la inmunodepresión postoperatoria. Los vapores anestésicos disminuyen la actividad de la inmunidad celular, específicamente los macrófagos pulmonares y las células NK (natural Miller). Estas últimas son indispensables para la vigilancia celular contra la diseminación metastásica. La

influencia que tiene la técnica anestésica en el pronóstico de los pacientes oncológicos es un hecho que está siendo explorado en estos años en población humana y ya demostrado en modelos animales.

De modo que la utilización de agentes endovenosos hipnóticos sean una alternativa a la utilización de agentes inhalados. De estos, el Propofol es un agente endovenoso que ha sido ampliamente investigado como agente hipnótico en perfusión endovenosa continua. Sus propiedades farmacológicas lo convierten en un agente excelente para este fin. Sin embargo el coste económico de su uso lo convierte casi en prohibitivo como agente hipnótico de uso diario.

La utilización de midazolam como agente hipnótico ha sido menos explorado en comparación con el Propofol. Sus propiedades farmacológicas también lo convierten en un buen agente para proporcionar hipnosis en perfusión endovenosa continua. Su utilización para este fin es de coste económico bajo en comparación con el Propofol y requiere dosis menores, lo que conlleva menos gasto de fármaco. Además del impacto benéfico desde el punto de vista económico, la utilización de este agente elimina los efectos indeseables de la utilización de agentes inhalados expuestas anteriormente. Y los efectos inmunomoduladores negativos son menores en comparación con estos agentes.

III. ANTECEDENTES

El bloqueo de nervios periféricos provoca analgesia; como comprobaron Martin F. et al₃; el uso de lidocaína tiene también efectos antiinflamatorios, los que no solamente evaluaron mediante una evaluación clínica sino también mediante la medición de Citocinas, IL-10, IL-6 y FNT α y aunque no se demostró un cambio significativo en las mismas, también hay que considerar que en dicho estudio se usó morfina, la cual dentro de los Opioides es considerada como la de mayor inmunosupresión en el paciente al ser administrada por cualquier vía.

¿Por qué la anestesia regional?

Las técnicas de anestesia regional proveen de una analgesia postoperatoria más eficiente_{1,2}. El dolor posoperatorio es causado por la inflamación del tejido, los mediadores de la inflamación son entre otros, las bradicininas, serotoninas, prostaglandinas, histaminas, leucotrienos e histaminas. Las Citocinas son importantes mediadores sistémicos y locales de la respuesta inflamatoria postquirúrgica, además están involucradas en la nocicepción y desarrollo de la hiperalgesia⁴ estudios recientes sugieren que la medición de interleucinas pro-inflamatorias IL-6, IL-1 β , IL -2, son de ayuda para correlacionar la respuesta inflamatoria y de una forma asignar un valor predictivo a la recuperación quirúrgica. Especialmente IL-6^{5 6}.

Muchos experimentos en modelos animales, demuestran que bloqueando las fibras C se limita el desarrollo la inflamación periférica en el área inervada de dicha fibra, hecho demostrado en la transección de un nervio⁷ tras la aplicación de anestésico local. Este fenómeno parece estar relacionado a la duración del bloqueo de la fibra c. Este modelo de la inhibición de la respuesta inflamatoria periférica mediante el bloqueo de la fibra C con lidocaína ha sido reproducido en humanos⁸. Así mismo tanto la lidocaína como la Bupivacaína han demostrado tener un efecto antiinflamatorio sistémico⁹. Además de que

la Bupivacaína puede reducir la producción de Citocinas a través de un efecto periférico y sistémico *ex vivo*.¹⁰

En pacientes Postoperados el bloqueo peridural con anestésico local limita *ex vivo* la producción de Citocinas después de la cirugía visceral.¹¹ Por lo que se puso a prueba también la hipótesis sobre el beneficio del bloqueo peridural en pacientes oncológicos sometidos a cirugía.

Diversos estudios en animales sugieren que la anestesia regional y un adecuado control de la analgesia postoperatoria independientemente, disminuyen la metástasis del cáncer. Estudios clínicos retrospectivos sugieren una reducción de la recurrencia de varios tipos de cáncer en pacientes que recibieron analgesia perioperatoria neuraxial.¹²

Los tumores primarios sólidos pueden ser removidos pero las metástasis permanecen como el 90% de la causa de muerte.¹³ y aunque la cirugía puede ser potencialmente curativa también contribuir a metástasis mediante supresión de la inmunidad favoreciendo el crecimiento de micro metástasis pre-existentes, y permite la diseminación de células malignas durante la manipulación del tumor.¹⁴ Los anestésicos inhalados y los Opiodes intravenosos pueden contribuir a la metástasis disminuyendo la actividad de las células "natural killer" (NK). La morfina en concentraciones clínicamente demostrables estimula la supervivencia de la célula cancerígena, progresión del ciclo celular y proliferación endotelial y angiogénesis. Además la morfina induce la neovascularización del tumor e incrementa la progresión del tumor.^{15, 16}

La anestesia o analgesia epidural atenúan la respuesta de estrés quirúrgico y previenen la inhibición del sistema inmunológico. Además disminuyen los requerimientos de anestésicos inhalados y de Opiodes, cuando se administran de forma intratecal en pequeñas dosis los Opiodes disminuyen su actividad inmunodepresora a diferencia de cuando se administran de forma sistémica, por lo tanto la analgesia epidural puede ser beneficiosa en pacientes oncológicos sometidos a cirugía.¹⁷

Tres estudios retrospectivos sugieren un decremento en la recurrencia de metástasis en los pacientes que reciben analgesia neuraxial perioperatoria.¹⁸ Sin embargo el estudio de Gottschalk *et al.* del 2010 concluyen que no existe una relación aparente entre la recurrencia de metástasis en cáncer de colon, próstata y seno y el uso de analgesia neuraxial perioperatoria sin embargo encontraron que la analgesia neuraxial es beneficiosa para el paciente senil sometido a cirugía oncológica, además de que tampoco

se descarta que la relación que existe entre la anestesia neuraxial y la recurrencia de metástasis se deba de otra forma al tipo de tumor.

Autores como Bar-Yosef ¹⁹ han demostrado en el modelo animal que la anestesia con bloqueo espinal marcadamente atenúa la promoción de metástasis por la cirugía. Otros factores que este mismo autor señala como desencadenantes de dicho estado inmunosupresivo y que no se consideran en este estudio a la salvedad de tomarlos como criterios de exclusión, antes, durante y después de la cirugía, estos son: transfusión sanguínea, hipotermia y la respuesta neuroendocrina que acompaña la cirugía.

Al respecto de sí la analgesia neuroaxial mediante anestésicos locales ya se peridural o intratecal es o no es un factor importante en la recurrencia de metástasis de los tumores en el momento quirúrgico, la mayor parte de los análisis retrospectivos consultados en la literatura señalan una relación entre este tipo de anestesia y la disminución de la recurrencia de metástasis. Autores como **Exadaktilos et al²⁰**. Establecen la posibilidad de que el desarrollo de la recurrencia de cáncer pueda ser análogo al desarrollo de infección postoperatoria de la herida. Dado que todas las heridas quirúrgicas llegan a contaminarse con alguna bacteria perioperatoriamente si la contaminación progresa a una infección de la herida, nos habla de manera indirecta del estado inmunológico del paciente.

Halogenados.-

La modulación de los halogenados de los mecanismo de defensa inmunológica durante la anestesia general pueden comprometer la competencia inmunológica postoperatoria y las reacción de cicatrización y afectar el rango de infección así como de metástasis diseminadas durante el acto quirúrgico²², los mecanismos para que esto suceda aún no están bien determinados, **Loop Torsten et al.** Estudiaron los efecto del sevoflorano, isoflorano y desflorano sobre linfocitos T humanos, CD3 in vitro, descubrieron que le sevoflorano inhibe la activación de la transcripción del factor AP1²¹. Existen dos estudios que demuestran que la combinación de halotano y oxido nitroso provocan linfocitopenia en histerectomía²³

En otro estudio se demostró que el halotano a >1 vol % administrado por ventilación mecánica abatió la inflamación pulmonar temprana inducida por lipopolisacáridos en

ratas²⁴. De manera similar el isoflurano administrado de forma preventiva disminuye el aumento del factor de necrosis tumoral alfa asociado con la inflamación inducida por lipo polisacáridos^{25, 26}

En contraste con los efectos clínicos que se conocen bien de los anestésicos inhalados, el mecanismo molecular de su acción inmunosupresora aún está por identificarse. Los estudios *in vitro* dan evidencia de que los halogenados pueden alterar la respuesta inmune. El halotano, enflurano y sevoflurano inhiben la respiración, de la misma forma sevoflurano, isoflurano y enflurano inhiben la liberación de IL 1- β y el FNT α , así como la quimiotaxis de las células mononucleares humanas y la adhesión de neutrofilos a las células endoteliales^{27, 28}. Se conocen aún menos los efectos de los anestésicos inhalados sobre los linfocitos.

Mantenimiento anestésico con midazolam

Introducción a los hipnosedantes.-

El hombre ha tenido necesidad desde tiempos antiguos de quitar el dolor agudo y el crónico en todas las culturas, en todos los tiempos; y de acuerdo a sus creencias utilizaron diversos métodos para disminuirlo o quitarlo, hasta llegar a los tiempos actuales en los que la fisiología, anatomía, el conocimiento de fármacos específicos y el gran avance de la anestesiología como ciencia son bases para aplicar los conocimientos científicos a la práctica clínica actual, para ser mas precisos en el manejo del dolor, la hipnosis, la amnesia, la protección neurovegetativa y la relajación neuromuscular, en el manejo integral del paciente que se va a someter a un procedimiento quirúrgico.

El objetivo de este tema es conocer los fármacos hipnosedantes, parte importante del manejo anestésico, siendo su importancia tal que, a pesar de no contar con el ideal de tener un monitor que nos mida o cuantifique la concentración terapéutica adecuada del fármaco hipnótico en la **biofase**, hay monitores que ya miden el grado de hipnosis, y que se están usando en algunos hospitales como parte importante del monitoreo, para evitar el despertar transanestésico. *Hipnos* es el dios griego del sueño; *hipnoo*, adormecer; fármacos hipnosedantes aquellos que producen sedación, sueño o inconsciencia según el

grado de acción farmacológica. La acción de los hipnosedantes es dosis-dependiente, la cantidad de dosis administrada puede producir una sedación o hipnosis.

Actualmente el médico anesthesiólogo tiene que tener conocimientos sobre medicina general muy bien fundamentados en sus aspectos anatómicos, fisiológicos, farmacológicos, y en este punto, el conocer las bases farmacocinéticas (lo que le hace el organismo al fármaco) y farmacodinámicas (lo que le hace el fármaco al organismo) de cada agente intravenoso usado en la clínica.

Como sabemos, aun no contamos con el agente intravenoso ideal, que entre otras características debe tener tiempos de inicio y terminación de acción rápida y corta, sin efectos depresores cardiovasculares, que no tenga efectos colaterales, que nos de un suave inicio y despertar sin efectos acumulativos ni metabolitos activos, que sea estable y que no cause dolor en el sitio de inyección. Por lo que es necesario conocer la farmacodinamia y farmacocinética de cada agente intravenoso hipnosedante particular para adecuarlo a las necesidades del efecto farmacológico deseable.

Es fundamental tener presente que durante la infusión de agentes intravenosos en períodos cortos, la redistribución, y no la eliminación, finalizan el efecto principal de los anestésicos intravenosos.

En infusiones prolongadas, el **tiempo medio sensible al contexto** debe ser tomado en cuenta para calcular la eliminación de una sustancia administrada en forma continua. Es el tiempo que transcurre desde la finalización de la infusión de un agente intravenoso hasta alcanzar el 50% de la concentración plasmática. Es necesario conocer los efectos acumulativos del fármaco específico en tiempos prolongados de infusión, ya que a mayor tiempo de infusión, al dejar de administrar ésta, va a haber un *tiempo variable*, de acuerdo a la farmacocinética del hipnótico (**redistribución y eliminación**), de que caiga la concentración un 50%, particularidad que es importante conocerla en la práctica anestésica.

En anestesia se emplean agentes intravenosos para inducir o mantener la anestesia: barbitúricos como el tiopental, benzodiazepinas como el midazolam, ketamina, propofol y etomidato entre otros.

El Midazolam por su característica lipofílica tiene una acción rápida, la desaparición de su efecto clínico se da por la distribución del fármaco, aumenta el umbral a las convulsiones, y al combinarse con opioides aumenta su efecto hipotensor y depresor respiratorio;

comparados con otros agentes, las benzodiazepinas tienen ciertas ventajas cuando se usan como agentes de inducción: Una baja incidencia de depresión respiratoria y cardiovascular, un índice terapéutico alto, amnesia anterógrada; baja incidencia de tos, laringoespasma y movimientos musculares; baja frecuencia de náuseas, vómitos y baja incidencia de reacciones de hipersensibilidad.

Las Benzodiazepinas causan menor depresión CV y respiratoria que los barbitúricos, pero pueden producir mayor depresión respiratoria en EPOC y acentuar los efectos respiratorios de los narcóticos.

Anestesia y Analgesia Combinada

Algunos estudios demuestran que la Anestesia y Analgesia combinada (equilibrada) con la administración de AINES potentes antes de la incisión quirúrgica asociada a la administración de opioides parenterales y anestésicos locales, pero en especial por vía peridural para mantener la anestesia transquirúrgica y analgesia peridural postquirúrgica abaten mejor que otras técnicas las respuestas fisiológicas perioperatorias secundarias a la activación de eferentes simpáticas y evitan estados de hiperalgesia postoperatoria inducida por la liberación de citocinas locales y centrales. ^{29, 34.}

Aunque no existen aparentemente estudios que evalúen la influencia de la selección de la técnica anestésica con el pronóstico del paciente sometido a cirugía torácica y/o abdominal alta, podemos sugerir que la técnica anestésica con bloqueo peridural y anestesia general con intubación disminuye los requerimientos de hipnóticos, relajantes musculares, así como de opioides y puede ser una gran alternativa. Además es importante mencionar que con esta técnica al emplear menores dosis de drogas anestésicas, tiene la ventaja de que el paciente tiene una emersión rápida de la anestesia general, comúnmente no se requiere revertir fármacos; el bloqueo motor es mínimo y se tiene analgesia adecuada; por lo tanto el tiempo de recuperación en sala de quirófano se acorta. Debido a que el paciente deambula más rápido se disminuye el riesgo de complicaciones postoperatorias y por lo tanto se acortan los días de estancia hospitalaria.

Especialmente el uso de anestesia y analgesia peridural con anestésicos locales, así como la administración parenteral de AINES también **disminuyen la depresión inmune post-quirúrgica preservando la función inmune celular y humoral**; de tal manera que los AINES siempre deben administrarse con horario estricto durante las primeras 48 – 72 principalmente, nunca por razón necesaria³⁸.

En el paciente sometido a cirugía mayor, la hiperalgesia es parte de un conjunto de cambios adaptativos que son mediados por citocinas y ocurren después de lesión tisular, inflamación o infección. La cantidad de citocinas liberadas depende de la extensión y duración del daño tisular; modulando la amplitud y duración de la respuesta inflamatoria. La prevención de hiperalgesia post-quirúrgica en estos pacientes con la administración de anestesia y analgesia combinada con la administración de fármacos por vía espinal y AINES potentes tiene como objetivos primordiales disminuir la respuesta simpática secundaria al trauma quirúrgico, aliviar el dolor atenuando la producción de citocinas pro-inflamatorias, disminuir la morbilidad y mortalidad postquirúrgica, acortar el tiempo en sala de recuperación e intrahospitalaria^{35,36, 37}.

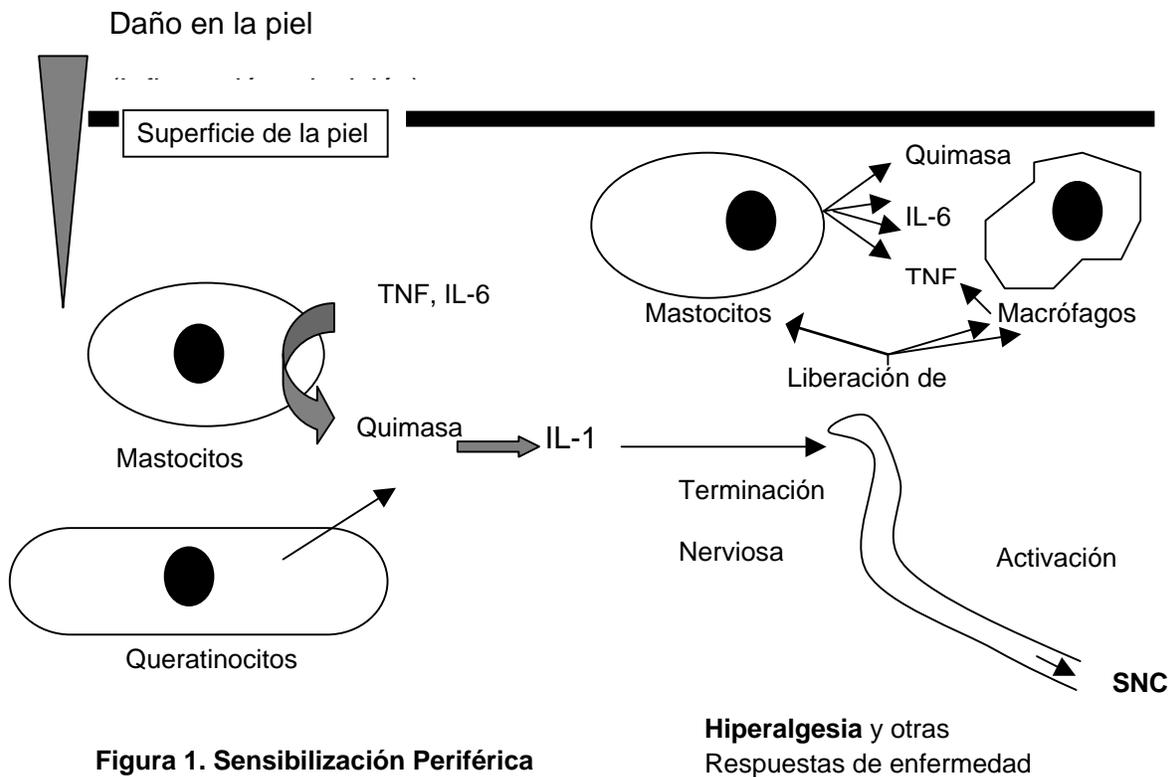


Figura 1. Sensibilización Periférica

IV. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La hipnosis para la anestesia en cirugía oncológica se obtiene tradicionalmente con la administración pulmonar de vapores halogenados. La utilización de estos compuestos conlleva riesgos para el paciente oncológico así como para el personal médico y de enfermería expuestos a la contaminación ambiental producida con estos agentes.

V. JUSTIFICACIÓN

La hipnosis es uno del componente clásico y fundamental del estado anestésico. En la anestesia general, la hipnosis se obtiene utilizando fármacos que actúan en el sistema nervioso central y que se administran por vía pulmonar (anestésicos inhalados) y/o intravenosa (anestésicos endovenosos). La anestesia inhalada ha sido por mucho tiempo la más utilizada por la familiaridad que tiene el anestesiólogo para la administración de estos fármacos; a través de vaporizadores preinstalados en las máquinas de anestesia, por la facilidad de administración, a través de los circuitos de ventilación de la máquina de anestesia y actualmente por la facilidad de titulación de la dosis administrada; ya que disponemos de dispositivos llamados analizadores de gases expirados que además de medir la fracción inspirada y espirada de oxígeno y dióxido de carbono también miden lo hacen con los vapores anestésicos que administramos. También proporcionan el valor CAM (concentración alveolar mínima) del vapor anestésico que se está utilizando.

Sin embargo, son bien conocidos los efectos indeseables de este tipo de anestesia. Su mecanismo de acción es inespecífico y aun hasta el día de hoy no bien dilucidado. Están bien documentados los riesgos de hipertermia maligna y hepatotoxicidad así como los posibles efectos teratogénicos en el feto. Pero posiblemente el efecto adverso de más impacto es la contaminación ambiental que se origina con el uso de estos compuestos, ya que su administración obliga a la utilización de circuitos de “drenaje” de los que prácticamente se carece en todos los hospitales, originando una contaminación con vapores anestésicos y sus residuos en las salas de quirófano, exponiendo no solo a los anestesiólogos, también al personal de enfermería y quirúrgico. Los efectos indeseables de la exposición crónica a vapores anestésicos también es un tema ya bien documentado.

Uno de los efectos adversos al que se le ha dado poca importancia y que sin embargo es de gran peso, especialmente en los pacientes oncológicos es la inmunodepresión postoperatoria. Los vapores anestésicos disminuyen la actividad de la inmunidad celular, específicamente los macrófagos pulmonares y las células NK (natural Miller). Estas últimas son indispensables para la vigilancia celular contra la diseminación metastásica. La influencia que tiene la técnica anestésica en el pronóstico de los pacientes oncológicos es un hecho que está siendo explorado en estos años en población humana y ya demostrado en modelos animales.

De modo que la utilización de agentes endovenosos hipnóticos sean una alternativa a la utilización de agentes inhalados. De estos, el Propofol es un agente endovenoso que ha sido ampliamente investigado como agente hipnótico en perfusión endovenosa continua. Sus propiedades farmacológicas lo convierten en un agente excelente para este fin. Sin

embargo el coste económico de su uso lo convierte casi en prohibitivo como agente hipnótico de uso diario.

La utilización de midazolam como agente hipnótico ha sido menos explorada en comparación con el Propofol. Sus propiedades farmacológicas también lo convierten en un buen agente para proporcionar hipnosis en perfusión endovenosa continua. Su utilización para este fin es de coste económico bajo en comparación con el Propofol y requiere dosis menores, lo que conlleva menos gasto de fármaco. Además del impacto benéfico desde el punto de vista económico, la utilización de este agente elimina los efectos indeseables de la utilización de agentes inhalados expuestas anteriormente. Y los efectos inmunomoduladores negativos son menores en comparación con estos agentes.

VI. HIPÓTESIS

Llevar a cabo la hipnosis mediante midazolam en la cirugía gineco-oncológica, específicamente en las panhisterectomías, en sustitución de los halogenados. Dar el mantenimiento anestésico mediante bloqueo regional en sustitución del uso tradicional de Opiodes.

VII. OBJETIVO GENERAL

Observar, demostrar y realizar el mantenimiento anestésico con midazolam intravenoso y bloqueo peridural de pan histerectomías en pacientes femeninos con diagnóstico de cáncer cervico uterino y/o tumor de ovario. A fin de evitar lo posibles efectos deletéreos en el sistema inmunológico del paciente oncológico sometido a cirugía con el fin de evitar la posible recurrencia de metástasis debido a esto.

VIII. OBJETIVOS SECUNDARIOS

1. Determinar el rango de dosis de midazolam expresado en mg./kg/min para mantener hipnosis con anestesia combinada en pacientes sometidas a cirugía abdominal gineco-oncológica.
2. Determinar el tiempo requerido para extubación determinado en minutos después de suspender la perfusión del midazolam.
3. Determinar el grado de sedación residual postoperatoria a la llegada a recuperación y a la hora medida con la escala de sedación de Ramsay.
4. Determinar la recuperación anestésica postoperatoria a la llegada a recuperación y a la hora medida con la valoración de Aldrete.
5. Evaluación de recuerdo postoperatorio y grado de satisfacción con la anestesia a las 24 hrs.

IX. METODOLOGÍA

a) Tipo de estudio

Previa autorización del comité local de investigación del Hospital general de México, se realizó un estudio: observacional, prospectivo, descriptivo y longitudinal.

b) Universo

Pacientes mujeres mayores 18 años y menores de 65 años con los diagnósticos de Cáncer cervico uterino y/o tumoración unilateral o bilateral de ovario que se sometieron a LAPE, Pan Histerectomía, ETO y Omenctomia en los quirófanos de oncología ginecológica del Hospital General de México O.D. y que aceptaron bajo consentimiento informado la administración de la técnica anestésica probada.

c) Tamaño de la muestra

Se hizo el cálculo de la muestra por conveniencia, considerando el número de procedimientos que se realizan en la unidad de oncología ginecología , tomando como tiempo de recolección 2 meses para factibilidad del estudio.

X. CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Serán incluidos todos los pacientes en estado físico definido por la ASA (American Society Anaesthesiologist) I, II y III, que corresponden respectivamente a:

- I Paciente normal o con un proceso localizado sin afección sistémica
- II Paciente con enfermedad sistémica leve
- III Paciente con enfermedad sistémica grave pero no incapacitante
- IV Paciente con enfermedad sistémica grave e incapacitante lo que constituye una amenaza permanente para su vida.
- V Enfermo moribundo cuya expectativa de vida no excede las 24 horas, se le efectúe o no el tratamiento quirúrgico indicado.
- Edad 20-60 años.
- Cirugía abdominal gineco-oncológica.
- Anestesia combinada.

XI. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Edad menor de 20 o mayor de 60 años
- Alergia a benzodiazepinas
- No se puede realizar bloqueo peridural o bloqueo peridural fallido.
- Que no acepten la técnica de anestesia combinada.
- Punción advertida de duramadre.
- Nivel 5 y 6 de la escala de Ramsay en la prueba de sensibilidad a la Midazolam.

XI. CRITERIOS DE ELIMINACIÓN

Fueron eliminados pacientes que fallecieron durante el periodo trans o posoperatorio.

XIII. VARIABLES A EVALUAR

VARIABLES INDEPENDIENTES

Variable	Tipo de escala	Definición	Medición
Edad	Cuantitativa discontinua	Tiempo de vida transcurrido en años	Interrogatorio directo
Diagnóstico	Cuantitativa nominal	Diagnóstico dado por el servicio tratante	Revisión de expediente
Genero	Cualitativa Nominal	Identificación del sexo	Interrogatorio directo
Dosis de inducción de midazolam	Cuantitativa continua	La cantidad de midazolam a la que se expone una persona durante un período de tiempo.	miligramos
Tasa de infusión de midazolam	Cuantitativa continua	Velocidad y cantidad de fármaco que se infunde por kg de peso del paciente por minuto	Microgramos kilogramo minuto

VARIABLES DEPENDIENTES

Variable	Tipo de escala	Definición	Medición
Escala de ramsay	Cualitativa ordinal	Calificación otorgada al	Interrogatorio directo

		paciente		directo	
Recuerdo transoperatorio		Cualitativa ordinal	Imagen mental....	Interrogatorio directo	

XIV. PROCEDIMIENTO

Se realizaron 17 anestias combinadas llevadas a cabo de la siguiente manera: se monitorizó a los pacientes con oximetría de pulso, frecuencia cardiaca, cardioscopio de tres derivaciones, frecuencia respiratoria, y presión arterial no invasiva. Se administró midazolam 30 microgramos por kilogramo de peso ideal, seguido de la administración del

fármaco se realizó bloqueo peridural mediante la técnica de pérdida de la resistencia se usaron equipos de bloqueo desechables marca Dural™ el nivel de bloqueo se realizó en el espacio intervertebral de T11 y T12; se utilizó lidocaína con epinefrina al 2%, sin ningún adyuvante extra, la dosis se calculó de la siguiente manera: 3 miligramos de lidocaína por kilogramo de peso ideal. Se instaló catéter peridural de forma indiferente en todos los casos, La dosis calculada se administró a través del catéter peridural.

Prueba de sensibilidad al midazolam para cálculo de la dosis de inducción.-

Se evaluó el estado de sedación de cada paciente a través de la escala de Ramsay, de acuerdo al resultado en la escala de Ramsay se calculó la dosis de inducción con midazolam para cada paciente de la siguiente forma:

NIVEL	CARACTERÍSTICAS
1	paciente despierto, ansioso, agitado o inquieto
2	paciente despierto, cooperador, orientado y tranquilo
3	paciente dormido con respuesta a ordenes
4	paciente dormido con respuestas breves a la luz y el sonido
5	paciente dormido responde solo al dolor
6	el paciente no responde a ningún estímulo (luz, sonido o dolor).

Nivel 1 corresponde a dosis de inducción = 250 microgramos x Kg de peso ideal.

Nivel 2 corresponde a dosis de inducción = 200 microgramos x Kg de peso ideal.

Nivel 3 corresponde a dosis de inducción = 150 microgramos x Kg de peso ideal.

Nivel 4 corresponde a dosis de inducción = 100 microgramos x Kg de peso ideal.

Niveles 5 y 6 se tomaron como criterio de exclusión para el estudio.

I

INTUBACIÓN.-

La intubación se realizó en todos los casos mediante laringoscopia directa y sonda endotraqueales tipo Murphy. Se usaron calibres 7.0fr en los 17 casos.

Se administró la siguiente dosis de sufentanilo calculado de la siguiente manera:

0.3 microgramos x kilogramo de peso ideal. La dosis calculada se administró vía venosa periférica en bolo.

Se intubo a las pacientes a los 7 minutos de haber administrado la dosis de sufentanilo.

Para la relajación neuromuscular se uso un relajante despolarizante; succinilcolina calculado de la siguiente manera:

1 miligramo por kilogramo de peso ideal. Se administró vía venosa, periférica en bolo.

Se intubo a las pacientes al minuto de haber administrado la dosis calculada de succinilcolina.

A los 9 minutos de haberse administrado la dosis calculada de acuerdo a la prueba de sensibilización de midazolam en bolo vía intravenosa periférica, se intubó a las pacientes.

Se corroboró la intubación mediante capnografía y capnometría, y a través de auscultar campos pulmonares corroborando así una adecuada colocación de la sonda endotraqueal en todos los casos

MANTENIMIENTO:

Ventilación: mecánica; por volumen, el cálculo de volumen se realizó con 8 litros por kilogramo de peso ideal.

Infusión de Midazolam:

La infusión de Midazolam se realizó con 1 bomba de infusión medex, con equipos de infusión medex, 1 por cada paciente. Que se conectaron a casa paciente a través de la venoclisis mediante una llave de tres vías. La dilución del midazolam fue de 1mg por 1ml en jeringas de 25ml. La velocidad y cálculo de la tasa de la infusión se hizo a partir del piso de la ventana terapéutica del midazolam que es de .05 microgramos por mililitro de Cp. Hasta 1 microgramo por mililitro de Cp.

evaluándose estadísticamente por medio de media, promedio y graficas.

XV. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

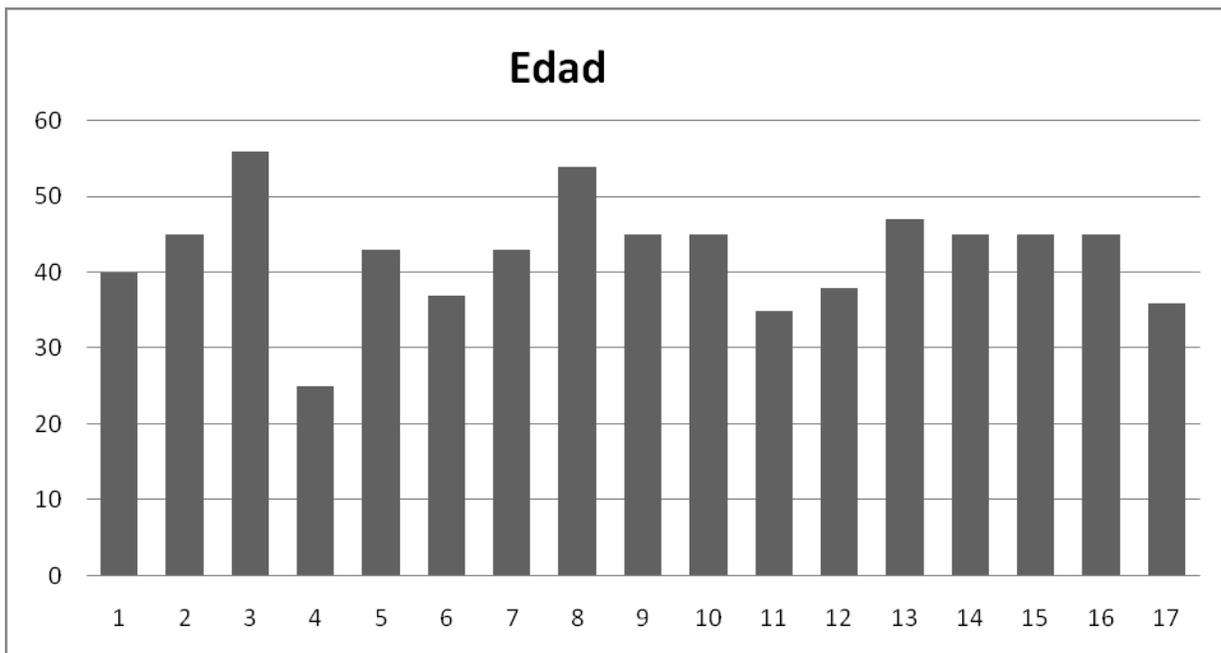
Evento	Fecha probable
Búsqueda bibliográfica	Abril - Mayo 2010
Elaboración de marco teórico	Junio - Septiembre 2010
Presentación de proyecto	Octubre 2010
Elaboración y presentación de tesis	Noviembre 2010

XVI. RESULTADOS

Se realizaron 17 anestesia combinadas (n = 17). La distribución por sexos fue 17 mujeres que corresponde al 100%. La media de la edad fue de 40,6 años.

EDAD EN AÑOS

	N	Mínimo	Máximo	media	Desv. estandar
Edad	17	25	56	40.6	62,4
N	17				



XVII. DISCUSIÓN

Mala relación medico paciente tolerancia al error pero no al engaño pero no a la negación propiciado por el cambio de pensamiento social que aumenta la tolerancia de los pacientes....

XVIII. CONCLUSIONES

XIX. ANEXOS

b) Consentimiento informado:

HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO O.D.

SERVICIO DE ANESTESIOLOGÍA

Protocolo

CONSENTIMIENTO INFORMADO

- I. Se me ha informado que se está evaluando la técnica anestésica de infusión de midazolam I.V para mantenimiento de la anestesia de la cirugía a la que seré sometido (a) así como por el servicio de anestesiología con el objetivo de conocer la evaluación dada por el paciente.
- II. Se me ha informado que me será aplicada una encuesta de 10 preguntas cerradas en el periodo posoperatorio (entre las 24 y 48 hrs posteriores al procedimiento perioperatorio), que evalúa la calidad de la atención anestésica.
- III. Se me ha informado que al participar en este estudio, existe el riesgo de presentar reacciones adversas a la administración de los fármacos utilizados. Que van desde una reacción
- IV. Se me ha garantizado la explicación clara a cualquier duda que surja durante la realización de este estudio.

V. Se me ha informado que tengo la total libertad de retirar mi consentimiento en cualquier momento y dejar de participar en este estudio, sin que esto intervenga en mi tratamiento.

VI. Se me ha informado la entera confidencialidad de este estudio.

PACIENTE

INVESTIGADOR

Dr. Carlos Bermúdez Cortés.

TESTIGO _____

1/1

c) Aspectos éticos y de bioseguridad

Relevancia y expectativas:

La aplicación de la técnica anestésica a estudiar permitirá la mejora de los factores médicos y económicos que intervienen en este tipo de cirugías.

Conclusión de los trámites de elaboración de la tesis.

Recursos disponibles:

- Se cuenta con los recursos Monitor con ardioscopio, tres derivaciones, frecuencia cardiaca, frecuencia respiratoria, electrodos desechables. oxímetro de pulso, capnógrafo.
- Equipo de bloqueo desechable (1 por cada paciente)

- 1 Laptop
- Lidocaína con epinefrina al 2% (1 frasco por cada paciente)
- Bupivacaína al .5% (1 frasco por cada paciente)
- Lidocaína simple al 2% (1 frasco por cada paciente)
- Sufentanyl ampollitas de .25mg/5ml. (1 caja)
- Midazolam ampollitas de 15mg/3ml.(3 cajas)
- Succinilcolina ampollitas de 40mg/2ml.(4 cajas)
- Equipos para infusión de bombas medex. (20)
- 1 bomba para infusión tipo medex
- Jeringas de 20ml, 10ml, 5ml. (1 juego por cada paciente)
- Tubos endotraqueales tipo Murphy de calibres 6.0 a 8.5 fr.
- 1 cronometro
- Hojas de registro anestésico (1 por cada paciente).

Recursos a solicitar

Ninguno.

XX. BIBLIOGRAFÍA

1. Richman JM, Liu SS, Courpas G, Wong R, Rowlingson AJ, McGready J, Cohen SR, Wu CL: ***Does continuous peripheral nerve block provide superior pain control to opioids? A meta-analysis.*** *Anesth Analg* 2006; 102:248–57
2. Block BM, Liu SS, Rowlingson AJ, Cowan AR, Cowan JA Jr, Wu CL: ***Efficacy of postoperative epidural analgesia: A meta-analysis.*** *JAMA* 2003; 290:2455–63
3. Martin F; Martinez V. ***“Antiinflammatory Effect of peripheral Nerve Blocks after Knee surgery”*** *Anesthesiology*; 2008; 109: 482-90
4. Bartfai T: ***Immunology: Telling the brain about pain.*** *Nature* 2001; 410:425, 427
5. Cruickshank AM, Fraser WD, Burns HJ, Van Damme J, Shenkin A: ***Response of serum interleukin-in patients undergoing elective surgery of varying severity.*** *Clin Sci (Lond)* 1990; 79:161–5
6. Hall GM, Peerbhoy D, Shenkin A, Parker CJ, Salmon P: ***Hip and knee arthroplasty: A comparison and the endocrine, metabolic and inflammatory responses.*** *Clin Sci (Lond)* 2000; 98:71–9
7. Gentili ME, Mazoit JX, Samii KK, Fletcher D: ***The effect of a sciatic nerve block on the development of inflammation in carrageenan injected rats.*** *Anesth Analg* 1999; 89:979–84
8. Pedersen JL, Crawford ME, Dahl JB, Brennum J, Kehlet H: ***Effect of preemptive nerve block on inflammation and hyperalgesia after human thermal injury.*** *ANESTHESIOLOGY* 1996; 84:1020–6
9. Leduc C, Gentili ME, Estebe JP, Le Corre P, Moulinoux JP, Ecoffey C: ***The effect of local anesthetics and amitriptyline on peroxidation in vivo in an inflammatory rat model: Preliminary reports.*** *Anesth Analg* 2002; 95:992–6
10. Beloeil H, Ji RR, Berde CB: ***Effects of bupivacaine and tetrodotoxin on carrageenan-induced hind paw inflammation in rats (part 2): Cytokines and p38 mitogen-activated protein kinases in dorsal root ganglia and spinal cord.*** *ANESTHESIOLOGY* 2006; 105:139–45

11. Beilin B, Bessler H, Mayburd E, Smirnov G, Dekel A, Yardeni I, Shavit Y: ***Effects of preemptive analgesia on pain and cytokine production in the postoperative period.*** ANESTHESIOLOGY 2003; 98:151–5.
12. Gottschalk A, M.D.,*. Ford J, M.D.,† ***Association between Epidural Analgesia and Cancer Recurrence after Colorectal Cancer Surgery.*** Anesthesiology 2010; 113:27–34
13. Gupta GP, Massague J: ***Cancer metastasis: Building a framework.*** Cell 2006; 127:679 – 95
14. Ben-Eliyahu S: ***The promotion of tumor metastasis by surgery and stress: Immunological basis and implications for psychoneuroimmunology.*** Brain Behav Immun 2003; 17(suppl 1):S27–36
15. Farooqui M, Li Y, Rogers T, Poonawala T, Griffin RJ, Song CW, Gupta K: ***COX-2 inhibitor celecoxib prevents chronic morphine-induced promotion of angiogenesis, tumour growth, metastasis and mortality, without compromising analgesia.*** Br J Cancer 2007; 97:1523–31
16. Gupta K, Kshirsagar S, Chang L, Schwartz R, Law P-Y, Yee D, Hebbel RP: ***Morphine stimulates angiogenesis by activating proangiogenic and survival-promoting signaling and promotes breast tumor growth.*** Cancer Res 2002; 62:4491– 8
17. Hong J-Y, Lim KT: ***Effect of preemptive epidural analgesia on cytokine response and postoperative pain in laparoscopic radical hysterectomy for cervical cancer.*** Reg Anesth Pain Med 2008; 33:44 –51.
18. Biki B, Mascha E, Moriarty DC, Fitzpatrick JM, Sessler DI, Buggy DJ: ***Anesthetic technique for radical prostatectomy surgery affects cancer recurrence: A retrospective analysis.*** ANESTHESIOLOGY 2008; 109:180 –7.
19. Bar Yosef S. et al: ***Attenuation of the tumor-promoting effect of surgery by spinal Blockade in rat.*** Anesthesiology 2001; 94: 1066-73
20. Aristomenis K. Exadaktylos, M.D ***Can Anesthetic for primary Breast cancer Surgery affect Recurrence or Metastasis*** Anesthesiology 2006; 105:660–4
21. Loop Torsten et al. ***Sevoflurane Inhibits Phorbol–Myristate–Acetate-induced Activator Protein-1 Activation in Human T Lymphocytes in Vitro : Potential Role of the p38-Stress Kinase Pathway*** Anesthesiology 2004; 101:710–21.

22. Rodgers A, Walker N, Schug S, McKee A, Kehlet H, van Zundert A, Sage D, Futter M, Saville G, Clark T, MacMahon S: ***Reduction of postoperative mortality and morbidity with epidural or spinal anaesthesia: Results from overview of randomised trials.*** BMJ 2000; 321:1–12
23. eric M, Vranes Z, Marusic M: ***Immunological disturbances in anaesthetic personnel chronically exposed to high occupational concentrations of nitrous oxide and halothane.*** Anaesthesia 1991; 46:531–7
24. Giraud O, Seince PF, Rolland C, Lecon-Malas V, Desmonts JM, Aubier M, Dehoux M: ***Halothane reduces the early lipopolysaccharide-induced lung inflammation in mechanically ventilated rats.*** Am J Respir Crit Care Med 2000; 162: 2278–86
25. 4. Rem J, Brandt MR, Kehlet H: ***Prevention of postoperative lymphopenia and granulocytosis by epidural analgesia.*** Lancet 1980; 1:283–4
26. Brune IB, Wilke W, Hensler T, Holzmann B, Siewert JR: ***Downregulation of T helper type 1 immune response and altered pro-inflammatory and anti-inflammatory T cell cytokine balance following conventional but not laparoscopic surgery.*** Am J Surg 1999; 177:55–60
27. Frohlich D, Rothe G, Schwall B, Schmid P, Schmitz G, Taeger K, Hobbhahn J: ***Effects of volatile anaesthetics on human neutrophil oxidative response to the bacterial peptide FMLP.*** Br J Anaesth 1997; 78:718–23
28. Mobert J, Zahler S, Becker BF, Conzen PF: ***Inhibition of neutrophil activation by volatile anesthetics decreases adhesion to cultured human endothelial cells.*** ANESTHESIOLOGY 1999; 90:1372–81
29. 4.- Spencer L,MD; Randall L; Carpenter RL. ***Epidural Anesthesia and Analgesia Their Role in Postoperative Outcome.*** Anesthesiology Jun 1995; 82 (6):1474-1506
29. Watkins LR; Maier SF; and Goehler LE. ***Immune activation: the role of pro-inflammatory cytokines in inflammation, illness responses and pathological pain states.*** Pain 1995; (63): 289-302
30. De Leo JA; Yeziarski RP. ***The role of neuroinflammation and neuroimmune activation in persistent pain.*** Pain 2001; (90): 1-6
31. Watkins LR; Milligan ED; Maier SF. ***Spinal cord glia: new players in pain.*** Pain 2001; (93): 201-205
32. Kissin Igor MD; PhD. ***Preemptive Analgesia.*** Anesthesiology 2000; 93 (4): 1138-43

33. Beilin B, MD; Bessler H; Mayburd E, MD et al. **Effects of Preemptive Analgesia on Pain and Cytokine Production in the Postoperative Period.** Pain and Regional anesthesia. Anesthesiology January 2003; 98 (1):
34. Norman PH; Daley MD; Linsey RW. ***Preemptive Analgesic Effects of Ketorolaco in Surgery.*** Anesthesiology 2001;94: 59
- 35.. Eisenach JC. ***Epidural and Spinal opioids.*** The American Society of Anesthesiologists, Inc. 1993; Chapter 6 (21): 65-79
36. Yaksh TL. ***Pharmacology and mechanisms of opioid analgesic activity.*** Acta Anaesthesiol. Scand 1997;41: 94-111
37. Koltun WA; Bloomer MM; Tilberg AF; Seaton JF; Ilahi O; Rung G; Kauffman GL. **Awake epidural anesthesia is associated with improved natural Killer cell cytotoxicity and a reduced stress response.** Am. J. Surg. 1996; 171(1): 68-73
38. Varassi G; Panella L; Piroli A; et al. ***The Effects of Perioperative Ketorolaco Infusion on Postoperative Pain and Endocrine Response.*** Anesth Analg 1994; (78):