

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES MÉDICAS
BERNARDO SEPULVEDA
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI

**“ANALISIS DEL DEFICIT COGNITIVO EN PACIENTES
BAJO SEDACION CON MIDAZOLAM SOMETIDOS A
BLOQUEO PERIDURAL”**

Profesor: Dr. Antonio Castellanos Olivares
Jefe de Servicio de Anestesiología Hospital de Especialidades CMNSXXI

Dra. Isidora Vázquez
Coordinador De Residentes del Servicio De Anestesia Hospital de Especialidades
Medicas CMNSXXI Servicio de Anestesia Centro Médico Nacional Siglo XXI

Alumno:

Dr. Carlos Alberto Núñez Colli
Residente de Tercer Año en Anestesiología

Febrero 2011



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.

Contenido

ANTECEDENTES.....	3
Planteamiento del problema.....	7
Hipótesis.....	7
Hipótesis nula.....	7
Hipótesis alternativa.....	8
Objetivos.....	8
Objetivo general.....	8
Objetivo específico.....	8
MATERIAL Y METODO.....	8
DISEÑO DE ESTUDIO.....	8
UNIVERSO DE TRABAJO.....	8
SELECCIÓN DE PACIENTES.....	9
Criterios de inclusión.....	9
Criterios de exclusión.....	9
IDENTIFICACION DE VARIABLES.....	9
INSTRUMENTOS DE MEDICION.....	9
Procedimientos.....	10
Consideraciones Éticas.....	10
Presupuesto.....	11
Cronograma de Actividades.....	11
Resultados.....	12
Análisis de Resultados.....	15
Conclusiones.....	19
Bibliografía.....	23
Anexos.....	25
Anexo 1 Mini estado mental de Folstein.....	26
Anexo 2 ESCALA DE SEDACION DE RAMSAY.....	28

ANTECEDENTES

Para muchos pacientes el no tener recuerdos de su estancia en quirófano es algo que se desea ya sea por anteriores experiencias desagradables o por miedo a lo desconocido. Existen fármacos que pueden ser utilizados para evitar estos recuerdos, produciendo amnesia y sedación favoreciendo optimas condiciones quirúrgicas tanto al cirujano y su equipo como para el paciente , dentro de los fármacos mas utilizados se encuentra el midazolam ya sea administrado por sus diferentes vías.

El efecto hipnosedante de las benzodiazepinas se descubrió accidentalmente.

Tras sintetizarse el clordiazepóxido por Sternbach en 1955, se descubrió su efecto letárgico en el ratón en 1957, comercializándose ya en 1960 por sus propiedades hipnóticas y amnésicas.

Fueron creándose nuevas benzodiazepinas, pero no fue hasta 1976 cuando Fryer y Walser sintetizaron el midazolam, la primera benzodiazepina hidrosoluble y producida fundamentalmente para ser empleada durante el manejo anestésico .

El receptor benzodiazepínico se describió por primera vez en 1971, y hasta 1977 se describieron receptores específicos para las benzodiazepinas cuando se descubrió que los ligandos interactuaban con un receptor central el receptor GABA.

Se sabe actualmente que las benzodiazepinas se unen selectivamente a las subunidades alfa. La unión de la benzodiazepina hace que se potencie la actividad inhibitoria del GABA pero sin alterar su estructura , lo hace como un regulador alosterico dentro del mismo receptor GABA y los canales iónicos del cloro favoreciendo su entrada volviendo a la célula mas electronegativa y por lo mismo menos reactiva ante los impulsos nerviosos . Este tipo de actividad quedo demostrada por trabajos realizados por Schofield y cols quienes mediante técnicas de clonación de receptores demostraron esta afinidad.

Estos receptores los encontramos en las terminaciones nerviosas postsinapticas en el sistema nervioso central .

Las benzodiazepinas tienen efectos en distintos niveles por ejemplo a nivel de sistema nervioso central encontramos efecto amnésico , anticonvulsivante , hipnotico , relajante muscular y efectos sedantes dependiendo de la dosis . También reducen el consumo de oxígeno cerebral el flujo sanguíneo cerebral y la presión intracraneal . A nivel cardiovascular se ha encontrado vasodilatación sistémica leve y reducción del gasto cardiaco manteniendo una frecuencia

cardiaca inalterada .A nivel respiratorio puede causar disminución en la frecuencia respiratoria y volumen corriente así como depresión respiratoria dependiendo de la dosis .

El midazolam es una benzodiazepina hidrosoluble que al entrar en contacto con el Ph sanguíneo se va a modificar su estructura convirtiéndola en una forma liposoluble lo cual hace que sea posible su difusión sin la necesidad de agregar vehículos como el propilenglicol que se agrega en otras benzodiazepinas .

La acción farmacológica del midazolam se caracteriza por un rápido inicio de efecto y, debido a su rápida transformación metabólica, una acción de corta duración. Debido a su baja toxicidad, tiene un amplio rango terapéutico. Tiene un efecto inductor del sueño y sedante muy rápidos, con intensidad pronunciada.

Su absorción en el tejido muscular es rápida y completa. Las concentraciones máximas en plasma se alcanzan dentro de 30 minutos. La biodisponibilidad absoluta posterior a la administración intramuscular es mayor del 90%.

Del 96 al 98% del fármaco administrado se une a las proteínas plasmáticas. La principal proteína plasmática a la que se une es la albúmina y además existe un paso lento e insignificante al líquido cefalorraquídeo.

El midazolam se elimina casi completamente por biotransformación. Menos del 1% de la dosis se recupera en la orina en forma inalterada. La vida media de eliminación del metabolito es menor de 1 hora. El alfa-hidroimidazolam es farmacológicamente activo y contribuye sólo en forma mínima (alrededor del 10%) a los efectos del midazolam intravenoso.

Se ha reportado que durante la administración de se producen reacciones paradójicas como agitación, movimientos involuntarios (consistentes en convulsiones tónico/clónicas y tremor muscular), hiperactividad, hostilidad, reacciones de violencia, agresividad, excitación paradójica y crisis de violencia física y verbal. La incidencia más elevada de sensibilidad a esas reacciones, ha sido reportada en niños y en los ancianos.

Se han reportado reacciones secundarias como Trastornos en el sistema nervioso central

y periférico, y psiquiátricos: Somnolencia y sedación prolongada, disminución del estado de alerta, confusión, euforia, alucinaciones, fatiga, cefalea, vértigo, ataxia, sedación en el postoperatorio, amnesia anterógrada, la duración de los cuales está directamente relacionada a la dosis administrada. La amnesia anterógrada puede continuar estando presente al final del procedimiento y en casos aislados se ha reportado amnesia prolongada.

Se ha utilizado una dosis individualizada ya que es un agente sedante potente que requiere de individualización de la dosis y administración lenta. La dosis debe ser individualizada y fraccionada de acuerdo al nivel deseado de sedación, dependiendo de las necesidades físicas, el estado clínico, la edad y el uso de medicamentos concomitantes. En adultos mayores de 60 años, así como en pacientes debilitados o crónicamente enfermos, la dosis debe ser determinada con precaución, tomándose en consideración los factores especiales relacionados a cada paciente.

Para poder dar sedación basal (del estado de conciencia) previo a intervenciones diagnósticas o quirúrgicas, se administra por vía I.V. La dosis debe ser individualizada y fraccionada, no debiéndose administrar en forma rápida o en inyección única en bolo. El inicio de la sedación puede variar individualmente, dependiendo del estado físico del paciente y de las circunstancias detalladas de la dosis (como la velocidad de administración, la cantidad de dosis). De ser necesario, las dosis subsecuentes pueden administrarse de acuerdo a las necesidades individuales.

El fármaco inicia su efecto en aproximadamente 2 minutos después de que la inyección ha sido administrada. El promedio del tiempo en alcanzarse el efecto máximo es de 2.4 minutos. Generalmente se usa una inyección I.V. administrada lentamente, a una velocidad de aproximadamente 1 mg en 30 segundos. La dosis inicial es de 2.5 mg administrada 5 a 10 minutos antes del inicio del procedimiento. Puede ser necesaria la administración de dosis adicionales de 1 mg. El promedio de la dosis total ha sido encontrado en el rango de 3.5 a 7.5 mg. Usualmente no es necesaria una dosis total mayor de 5.0 mg. En adultos mayores de 60 años y en pacientes debilitados o crónicamente enfermos, la dosis inicial debe disminuirse hasta 1.0 mg y administrarse 5 ó 10 minutos antes del inicio del procedimiento. Puede ser necesaria la administración de dosis adicionales de 0.5 ó 1 mg. Debido a que en estos pacientes el efecto máximo puede alcanzarse menos rápidamente, las dosis adicionales deben fraccionarse muy lentamente y con cuidado.

En particular el efecto amnésico se ha estudiado y se sabe que las clasificaciones actuales de memoria incluyen a la memoria implícita o inconsciente y a la memoria explícita o consciente .

La memoria explícita se refiere a los recuerdos conscientes intraoperatorios también llamada recuperación de la consciencia transanestésica o despertar intraoperatorio estos recuerdos pueden producirse con o sin dolor y varía desde experiencias vividas hasta recuerdos vagos .La memoria implícita en contraste refleja cambios en el comportamiento o en las actuaciones secundarias a una experiencia intraanestésica , pero sin la capacidad de recordar específicamente el evento.

Al ofrecer anestesia regional como el bloqueo peridural encontramos a los pacientes bajo el efecto anestésico en todo un segmento corporal , sin embargo todas sus capacidades cognitivas se encuentran conservadas y por lo mismo tenemos un paciente que va a estar consciente y alerta durante todo el procedimiento , y en ocasiones se puede desarrollar una mala experiencia quirúrgica al ignorar como se desarrolla el tiempo quirúrgico .

Para poder contrarrestar esto, se ha intentado ofrecer sedación a los pacientes que se someten a cirugías bajo bloqueo peridural reportando en la literatura una disminución en la ansiedad, minimizando recuerdos desagradables mediante el uso de distintos fármacos con resultados variables .

Es importante señalar que el grado en que altera otras funciones mentales superiores no se encuentra muy bien documentado ya que principalmente se ha descrito su efecto amnésico es por ello el interés de valorar su efecto sobre las funciones mentales superiores .

El instrumento clínico que se utiliza para valorar el déficit cognitivo valorando las funciones mentales superiores es el test de Folstein en 1975 el cual fue diseñado específicamente para poder valorar de una forma mas objetiva algo subjetivo.

A pesar de de el tiempo que ha transcurrido desde su introducción a la clínica su validez sigue siendo vigente

El Mini-Exámen Cognoscitivo (*MEC*) es un instrumento de tamizaje. El *MMS* fue desarrollado por Folstein et al. (1975) como un método práctico para facilitar al clínico el graduar el estado cognoscitivo del paciente y poder detectar demencia o delirium. El *MMS* evalúa la orientación espacial y temporal, el recuerdo inmediato (fijación), la memoria a medio término y habilidades de sustracción serial o el deletreo hacia atrás. También mide capacidades constructivas (la habilidad de copiar una figura de Bender), y el uso del lenguaje. La puntuación total se obtiene sumando los puntos alcanzados en cada tarea y puede ir de 0 a 30.

El estudio de fiabilidad del *MMS* se llevó a cabo en muestras de pacientes psiquiátricos y neurológicos. La fiabilidad test-retest no baja de 0.89, y la fiabilidad inter-examinador de 0.82 (Folstein et al. 1975; Folstein & McHugh, 1 979).

En 1979 Lobo desarrolló una versión adaptada y estandarizada de este instrumento en población española (*MEC*). Dicha adaptación conllevó algunas modificaciones en el test original, añadiendo 2 nuevos items (repetición de frases y similitudes) y aumentando el puntaje total de 30 a 35 puntos. El estudio de fiabilidad mediante un procedimiento de test-retest ciego, ha demostrado, tanto en pacientes médicos ($r=0,86$) como en pacientes psiquiátricos ($r= 0,87$), la buena correlación, estadísticamente significativa ($p<0,001$), entre la primera administración del *MEC* y otra posterior, 24 horas más tarde. Respecto a la validez concurrente. En cuanto a su validez predictiva también se ha documentado la

presencia de más bajos puntajes en pacientes con demostrado déficit cognoscitivo que en controles sanos. Asimismo, se obtienen puntajes más bajos en demencias o en psicosis exógenas por disfunción cerebral que en controles sanos. Por último, el *MEC* ha demostrado su sensibilidad, especificidad y bajo índice de mal clasificados, con cifras adecuadas según el consenso internacional, esto es, son valores comparables con los valores utilizados en los estudios en psiquiatría.

Planteamiento del problema

El midazolam es una benzodiacepina de uso cotidiano para el anesthesiólogo, se ha usado en la clínica tanto en anestesia general como en procedimientos ambulatorios, Al utilizar midazolam para dar sedación durante anestesia regional se ha documentado que se afecta la memoria en grado variable dependiendo de la dosis aunque se han reportado estudios como los realizados por Quinlan (1) en los que se reporta sus efectos amnésicos, otros autores como Morillo (2) reportan los efectos como medicación preanestésica, aunque hay pocos estudios que reportan el grado en que causa déficit cognitivo, razón por la cual surge una interrogante interesante la cual es objeto del presente trabajo señalando como problema principal el siguiente: ¿la sedación con midazolam causa déficit cognitivo en pacientes sometidos a bloqueo peridural?

Hipótesis

Al paso del tiempo se ha reportado que existen alteraciones causadas por el uso de benzodiacepinas, alguno de estos estudios son los realizados por Gutiérrez y cols. donde se describe alteraciones en la memoria causadas por el uso de midazolam en la sedación de paciente, derivado de lo anterior se pretende probar que no solo existen cambios en la memoria, sino que también sufren variaciones otras funciones mentales superiores como son la orientación, el lenguaje, recuerdos y atención y calculo.

Hipótesis nula

Para este caso de estudio se toma como hipótesis nula que la sedación con midazolam no causa cambios cognitivos en pacientes sometidos a bloqueo peridural

Hipótesis alternativa

La hipótesis alternativa que se considera para la prueba de hipótesis es que la sedación con midazolam causa cambios cognitivos en pacientes sometidos a bloqueo peridural

Objetivos

Objetivo general

El objetivo de este trabajo es determinar que la sedación con midazolam además de causar alteraciones en la memoria también provoca variaciones en otras funciones cognitivas en pacientes manejados con bloqueo peridural

Objetivo específico

Como objetivo específico se planea que existen cambios en la percepción del paciente en cuanto a lo ocurrido en su cirugía derivado de una modificación en sus diferentes funciones mentales superiores, lo cual no implica que la función de memoria sea la afectada principalmente, sin importar la edad o el sexo del paciente.

MATERIAL Y METODO

DISEÑO DE ESTUDIO

Al intentar probar nuestra hipótesis se decidió realizar un estudio observacional prospectivo de tipo cohorte ya que nos interesa probar la asociación causa / efecto, en este caso la sedación con midazolam /déficit cognitivo también es factible evaluar múltiples efectos de una misma exposición además de que existe información previa sobre el tema de estudio hace factible realizar este tipo de estudio

UNIVERSO DE TRABAJO

Este estudio se desarrolló en el hospital de IMSS-Oportunidades de Guadalupe Tepeyac ubicado en el estado de Chiapas municipio de las Margaritas.

El periodo en el que se realizó fue durante los meses de septiembre de 2010 a noviembre de 2010.

SELECCIÓN DE PACIENTES

Se seleccionaron pacientes programados de forma electiva para realizar oclusión tubaria bilateral y también pacientes programados para realizar hernioplastia

Criterios de inclusión

Para realizar este estudio fue necesario incluir pacientes con los siguientes criterios:

1. Pacientes cuya valoración preanestésica sea ASA I y ASA II
2. Pacientes sin patología psiquiátrica conocida o documentada
3. Pacientes que sepan leer y escribir
4. Pacientes mayores de 18 años

Criterios de exclusión

1. Pacientes con patología psiquiátrica
2. Menores de edad
3. Pacientes analfabetas

IDENTIFICACION DE VARIABLES

Como variables de estudio tenemos las siguientes:

Variable independiente: se considera a la sedación con midazolam ya que puede ser modificado el grado de sedación al regular la dosificación del medicamento que se está analizando en el presente trabajo.

Variable dependiente: se identifica como tal a las variaciones cognitivas que se presenta a través de los test de mini estado mental efectuados.

INSTRUMENTOS DE MEDICION

El instrumento que va a servir para cuantificar las alteraciones cognitivas que manifiesten los pacientes es el test de mini estado mental de Folstein el cual es la prueba breve más usada, tanto en la clínica como en los estudios de investigación.

Es un test sencillo, que puede ser aplicado por el personal médico o de enfermería en un corto espacio de tiempo y que muestra un buen rendimiento a nivel de screening o valoración inicial del deterioro cognitivo. Presenta, sin embargo, la dificultad de estar muy cargado de aspectos del lenguaje mostrando un rendimiento diferente en función del nivel cultural y estudios.

Tales condiciones las reúne el "Mini Mental State" (prueba reducida del estado mental, MMSE, Folstein et al, 1975) (47) y su versión adaptada y validada en nuestro medio, el "Mini-Examen Cognoscitivo" (MEC; Lobo et al, 1979) (48), que explora las principales áreas cognitivas (orientación, concentración, cálculo, memoria, lenguaje y construcción), y suministra información sobre cada área, además de un puntaje global; la puntuación máxima es de 35 puntos, y ofrece dos puntos de corte en función de la edad, que delimitan un déficit global de funciones cognitivas: 27/28 en adultos no geriátricos (< de 65 años) y 23/24 en geriátricos (2 de 65 años).

El instrumento que nos sirve para medir sedación nos lo va a dar la escala de Ramsay la cual va a medir de forma cuantitativa algo subjetivo como lo es sedación ya que visualmente podemos medir de forma cuantitativa ya que a través de 6 niveles evalúa el grado de sedación del paciente siendo valor de 1 un paciente ansioso o agitado hasta un valor de 6 un paciente sin respuesta alguna . Esta escala se incluye en el apéndice

Procedimientos

En este caso de estudio junto con la valoración preanestésica se realiza el primer mini examen de estado mental para evaluar las funciones mentales superiores antes de efectuar cualquier maniobra.

Posteriormente, se procederá a dar anestesia regional tipo bloqueo peridural mas sedación con midazolam cuya dosis se administra basada en la literatura que oscila entre 3 y 5 mg administrada via intravenosa en pacientes sometidos de forma electiva para realizar hernioplastias u oclusión tubaria bilateral.

Al concluir la cirugía se realizara otra prueba de mini estado mental al ingresar el paciente al área de cuidados postanestésicos y se compararan ambas pruebas buscando alteración en algún rubro de dicha prueba.

Consideraciones Éticas

Al realizar este estudio se considero la literatura previa en la cual se establece los márgenes terapéuticos del midazolam , además de sus efectos tanto deseables

como indeseables los cuales se informaron al paciente para obtener un consentimiento informado ,además el estudio cuenta con el comité de ética local del hospital de Guadalupe Tepeyac .

Presupuesto

En el caso particular de este trabajo no se requirió de un presupuesto especial, debido a que todos los materiales necesarios fueron proporcionados por el hospital donde se realizó el mismo derivado de que los insumos ya estaban contemplados dentro de las cirugías de los pacientes a los cuales se les practicaron los mini tests antes y después de aplicar el midazolam.

Cronograma de Actividades

Para la realización de este proyecto fue necesario planear diversas etapas para obtener mejores resultados y poder optimizar los recursos necesarios.

Las actividades que se realizaron durante el periodo de Septiembre 2010 a Enero 2011 son las siguientes:

- Planteamiento del problema
- Análisis documental preeliminar
- Planteamiento de hipótesis
- Temario tentativo
- Diseño de instrumentos
- Diseño de la muestra
- Prueba de los instrumentos
- Levantamiento de los datos
- Tabulación y procesamiento de datos
- Análisis de información
- Redacción inicial
- Mecanografía
- Impresión y presentación

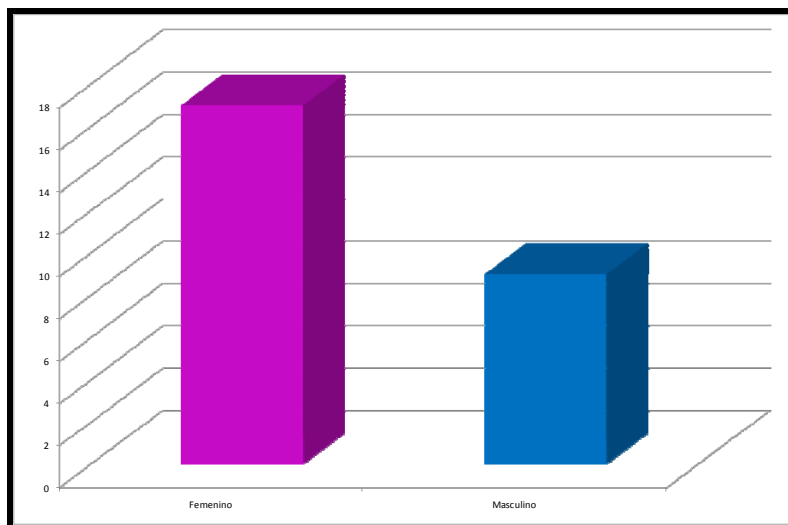
Las cuales fueron planificadas de la siguiente manera:

GRAFICA DE GANTT O CRONOGRAMA									
Num. o letra	ACTIVIDAD	TIEMPO	CONTROL	Septiembre	Octubre	Noviembre	Diciembre	Enero	
A	PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	2	E	█					
			R	█					
B	ANÁLISIS DOCUMENTAL PRELIMINAR	4	E	█	█	█			
			R	█	█	█			
C	PLANTEAMIENTO DE HIPÓTESIS	1	E			█			
			R			█			
D	TEMARIO TENTATIVO	1	E			█			
			R			█			
E	DISEÑO DE INSTRUMENTOS	2	E			█	█		
			R			█	█		
F	DISEÑO DE LA MUESTRA	1	E				█		
			R				█		
G	PRUEBA DE LOS INSTRUMENTOS	1	E				█	█	
			R				█	█	
H	LEVANTAMIENTO DE LOS DATOS	3	E				█	█	█
			R				█	█	█
I	TABULACIÓN Y PROCESAMIENTO DE DATOS	2	E					█	█
			R					█	█
J	ANÁLISIS DE INFORMACIÓN	3	E					█	█
			R					█	█
K	REDACCIÓN INICIAL	18	E	█	█	█	█	█	█
			R	█	█	█	█	█	█
L	MECANOGRAFÍA	17	E	█	█	█	█	█	█
			R	█	█	█	█	█	█
M	IMPRESIÓN Y PRESENTACIÓN	2	E						█
			R						█
NOTA: E = estimado R= real									

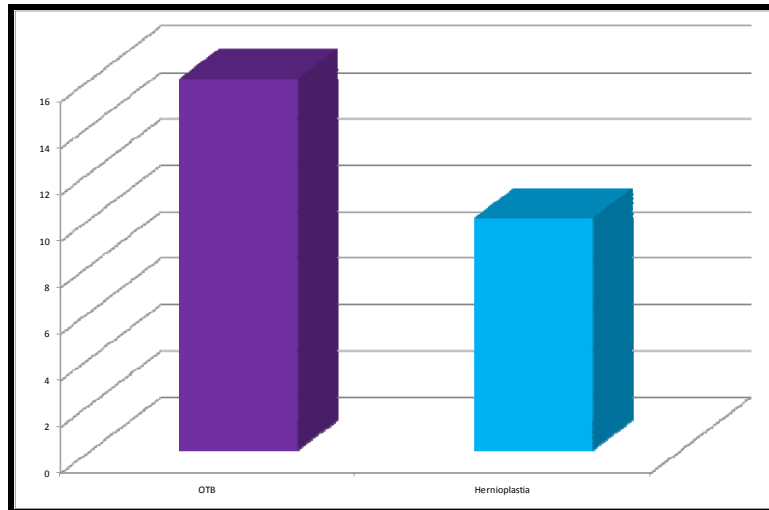
Resultados

Durante el periodo de realización de este trabajo se evaluaron las funciones mentales superiores de 26 pacientes que fueron sometidos a procedimientos de hernioplastias u oclusión tubaría bilateral (OTB).

De los pacientes observados tenemos que 17 son de sexo femenino



16 de ellos fueron sometidos a procedimiento de OTB



Los resultados del primer mini test son los siguientes:

No	Valoración ASA	Test de Folstein Basal					Total
		Orientación	Memoria y Cálculo	Atención	Recuerdos	Lenguaje	
1	1	8	3	3	3	7	24
2	1	10	3	4	3	8	28
3	1	10	3	4	3	9	29
4	1	10	3	3	3	8	27
5	1	10	3	5	3	9	30
6	1	10	3	3	3	9	28
7	1	10	3	4	3	9	29
8	1	10	3	3	3	9	28
9	1	10	3	5	3	9	30
10	1	10	3	5	2	8	28
11	2	10	3	3	3	9	28
12	2	10	3	4	3	9	29
13	1	10	3	3	3	9	28
14	1	10	3	5	3	9	30
15	1	10	3	5	3	9	30
16	1	10	3	5	3	9	30
17	1	10	3	5	3	9	30
18	1	10	3	5	3	8	29
19	1	10	3	5	3	9	30
20	1	10	3	5	3	9	30
21	2	10	3	5	2	9	29

Análisis del Déficit Cognitivo en Pacientes bajo Sedación con Midazolam Sometidos a Bloqueo Peridural

22	2	10	3	3	3	9	28
23	1	10	3	5	3	9	30
24	1	10	3	5	5	9	32
25	1	10	3	5	3	9	30
26	1	10	3	5	3	9	30
<input type="checkbox"/>	1.15	9.92	3.00	4.31	3.00	8.77	29.00
<input type="checkbox"/>	0.37	0.39	-	0.88	0.49	0.51	1.50

Después de haber efectuado el procedimiento correspondiente utilizando la sedación con midazolam se obtuvieron los siguientes resultados:

Test de Folstein Post Cirugia						
No	Atención			Recuerdos	Lenguaje	Total
	Orientación	Memoria	y Calculo			
1	8	3	2	2	8	23
2	9	3	2	2	9	25
3	9	3	3	2	9	26
4	9	3	1	1	8	22
5	10	3	2	1	8	24
6	10	3	1	2	9	25
7	10	3	1	2	9	25
8	10	3	1	2	9	25
9	10	3	4	3	9	29
10	10	2	4	2	9	27
11	9	2	3	2	9	25
12	9	3	2	2	9	25
13	9	3	2	2	9	25
14	10	3	4	3	9	29
15	10	3	4	3	9	29
16	10	3	5	3	9	30
17	10	2	3	2	9	26
18	10	2	3	2	7	24
19	10	3	5	3	9	30
20	8	3	4	2	8	25
21	9	3	3	2	9	26
22	9	3	3	2	8	25
23	10	3	4	3	8	28
24	10	3	3	2	9	27
25	9	2	2	2	9	24
26	10	3	4	3	9	29
<input type="checkbox"/>	9.50	2.81	2.88	2.19	8.69	26.08
<input type="checkbox"/>	0.65	0.40	1.21	0.57	0.55	2.19

Análisis de Resultados

Para la comprobación de la existencia de alteraciones en las funciones mentales superiores ocasionada como consecuencia del uso de midazolam en la sedación de pacientes, se apoyara con la técnica estadística de pruebas de hipótesis para aceptar o rechazar la hipótesis nula.

Como primer paso se procedió a calcular el tamaño de la muestra requerida para que el estudio se considere de validez, para lo cual se utilizo la siguiente formula, tomada de la bibliografía consultada.

$$Muestra = 2 * \frac{(Z_{\alpha} + Z_{\beta}) * \sigma^2}{\Delta^2}$$

Se toma un nivel de significancia de 0.05 y un poder de la prueba de 0.90, una magnitud de cambio de 2.92 y una desviación estándar de 1.79.

Al sustituir los datos anteriores en la formula tenemos como resultado que se considera como una muestra mínima para este trabajo el observar a 7 pacientes, por lo cual se considero analizar los datos obtenidos de los 26 pacientes que para obtener un mejor resultado.

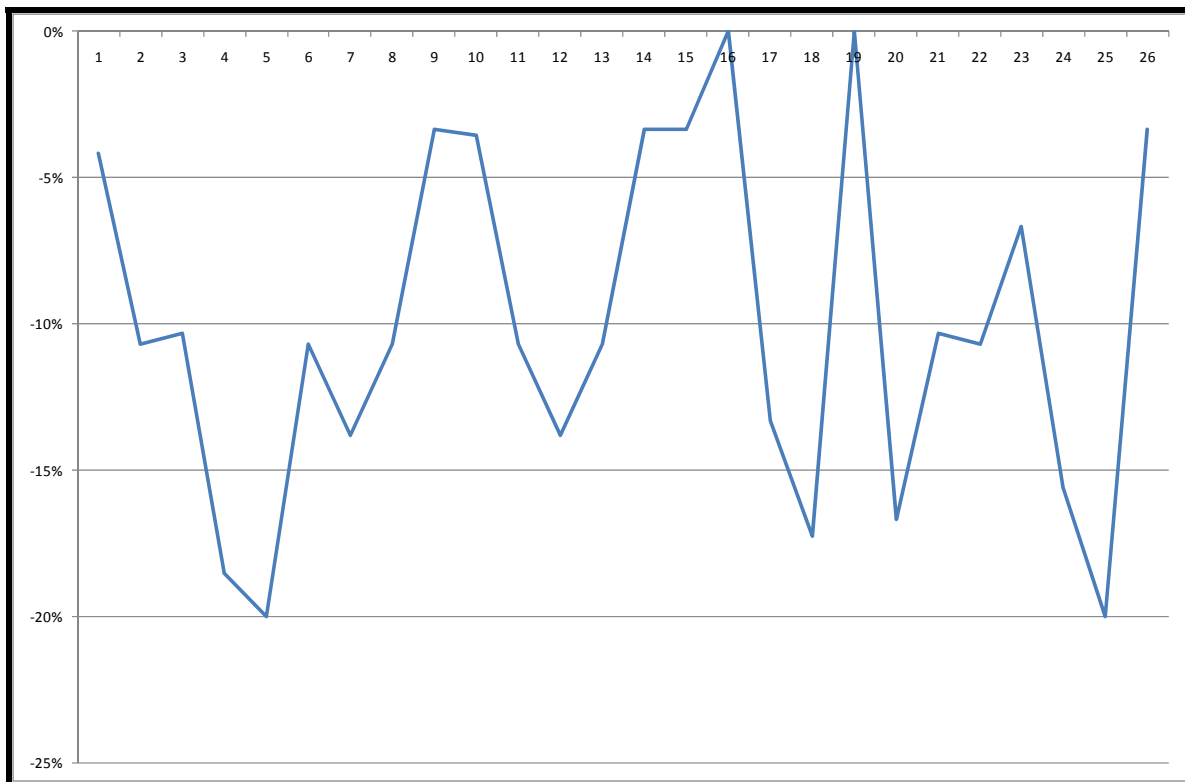
Se procedió a calcular las variaciones tanto porcentuales como en puntos que se obtuvieron de los mini test antes y después del procedimiento los cuales se presentan a continuación:

Consecutivo	Edad	Test de Folstein Variación %					
		Orientación	Memoria y Calculo	Atención	Recuerdos	Lenguaje	Total
1	21	0%	0%	-33%	-33%	14%	-4%
2	32	-10%	0%	-50%	-33%	13%	-11%
3	25	-10%	0%	-25%	-33%	0%	-10%
4	41	-10%	0%	-67%	-67%	0%	-19%
5	38	0%	0%	-60%	-67%	-11%	-20%
6	42	0%	0%	-67%	-33%	0%	-11%
7	36	0%	0%	-75%	-33%	0%	-14%
8	42	0%	0%	-67%	-33%	0%	-11%
9	38	0%	0%	-20%	0%	0%	-3%
10	47	0%	-33%	-20%	0%	13%	-4%
11	56	-10%	-33%	0%	-33%	0%	-11%
12	53	-10%	0%	-50%	-33%	0%	-14%
13	37	-10%	0%	-33%	-33%	0%	-11%
14	33	0%	0%	-20%	0%	0%	-3%
15	27	0%	0%	-20%	0%	0%	-3%

Análisis del Déficit Cognitivo en Pacientes bajo Sedación con Midazolam Sometidos a Bloqueo Peridural

16	31	0%	0%	0%	0%	0%	0%
17	56	0%	-33%	-40%	-33%	0%	-13%
18	38	0%	-33%	-40%	-33%	-13%	-17%
19	42	0%	0%	0%	0%	0%	0%
20	35	-20%	0%	-20%	-33%	-11%	-17%
21	58	-10%	0%	-40%	0%	0%	-10%
22	63	-10%	0%	0%	-33%	-11%	-11%
23	55	0%	0%	-20%	0%	-11%	-7%
24	43	0%	0%	-40%	-60%	0%	-16%
25	27	-10%	-33%	-60%	-33%	0%	-20%
26	29	0%	0%	-20%	0%	0%	-3%
Promedio		-4%	-6%	-34%	-25%	-1%	-10%
Desviación Estandar		6%	13%	23%	21%	7%	6%

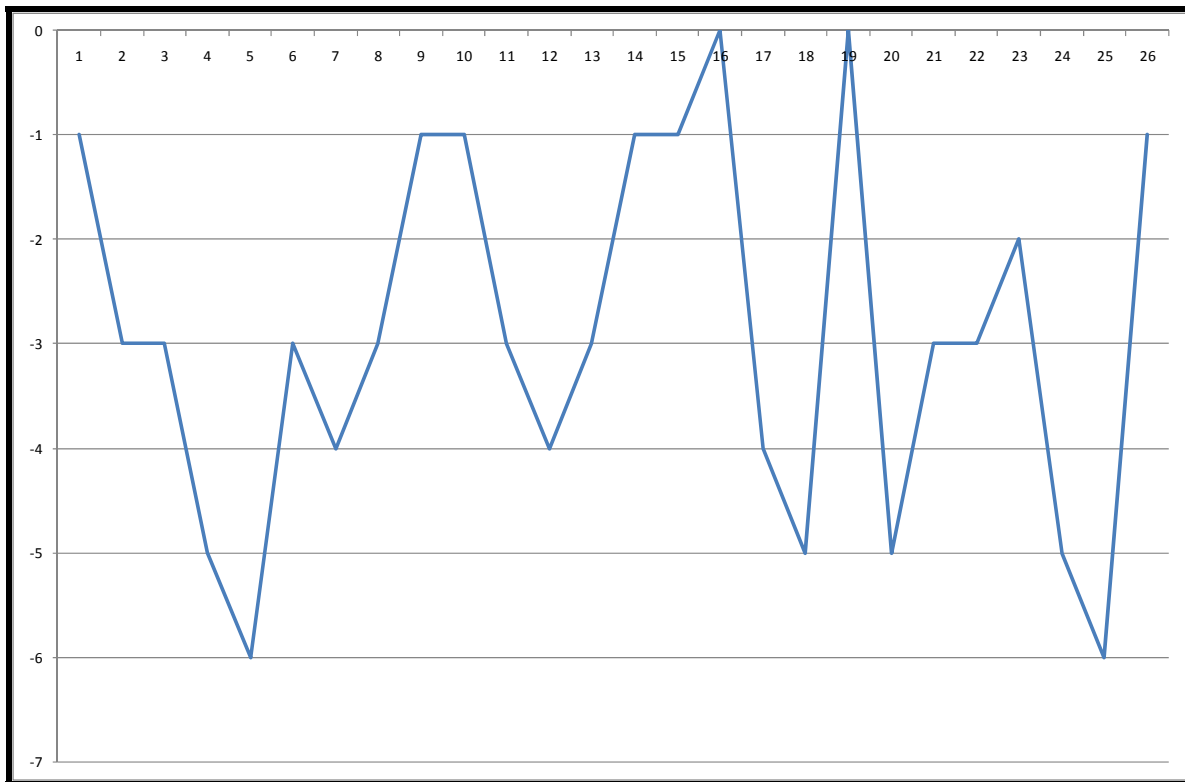
Como se puede apreciar existe una disminución del 34% en las funciones de atención y cálculo seguida de la de recuerdos mostrando un 25%, mostrando que la memoria no es alterada como se esperaba.



Las variaciones en términos de puntos obtenidas antes y después de las cirugías efectuadas a la muestra son:

Consecutivo	Edad	Test de Folstein Variación Puntos					Total
		Orientación	Memoria	Atención y Cálculo	Recuerdos	Lenguaje	
1	21	0	0	1	1	-1	1
2	32	1	0	2	1	-1	3
3	25	1	0	1	1	0	3
4	41	1	0	2	2	0	5
5	38	0	0	3	2	1	6
6	42	0	0	2	1	0	3
7	36	0	0	3	1	0	4
8	42	0	0	2	1	0	3
9	38	0	0	1	0	0	1
10	47	0	1	1	0	-1	1
11	56	1	1	0	1	0	3
12	53	1	0	2	1	0	4
13	37	1	0	1	1	0	3
14	33	0	0	1	0	0	1
15	27	0	0	1	0	0	1
16	31	0	0	0	0	0	0
17	56	0	1	2	1	0	4
18	38	0	1	2	1	1	5
19	42	0	0	0	0	0	0
20	35	2	0	1	1	1	5
21	58	1	0	2	0	0	3
22	63	1	0	0	1	1	3
23	55	0	0	1	0	1	2
24	43	0	0	2	3	0	5
25	27	1	1	3	1	0	6
26	29	0	0	1	0	0	1
Promedio		0.42	0.19	1.42	0.81	0.08	2.92
Desviación Estandar		0.58	0.40	0.90	0.75	0.56	1.79

Confirmando que efectivamente existen alteraciones cognitivas por el uso de midazolam.



A continuación se procederá a la comprobación de la hipótesis anteriormente planteada:

H_0 : El uso de Midazolam no provoca cambio cognitivo

$$H_0: \mu = \chi$$

vs.

H_1 : El uso de Midazolam provoca cambio cognitivo

vs.

$$H_1: \mu \neq \chi$$

De las observaciones realizadas a los pacientes se tienen los siguientes datos:

μ	29.00
σ	1.50
N	26
X	26.08

Como se desea validar la existencia de cambios cognitivos causados por el uso de midazolam en la sedación de paciente, se considera que estos se puedan como un decremento o incremento en las funciones mentales superiores por lo cual se utilizará como estadístico de prueba una normal de dos colas.

Al tener un nivel de significancia de 0.05 se tiene lo siguiente

- Si $1.969 \leq Z \leq 1.969$ no se rechaza H_0 .
- Si $Z > 1.969$ o $Z < -1.969$ se rechaza H_0 .

Se procede a calcular el estadístico Z de la siguiente manera:

$$Z = \frac{x - \mu}{\frac{\sigma}{\sqrt{n}}}$$

Sustituyendo los datos obtenidos

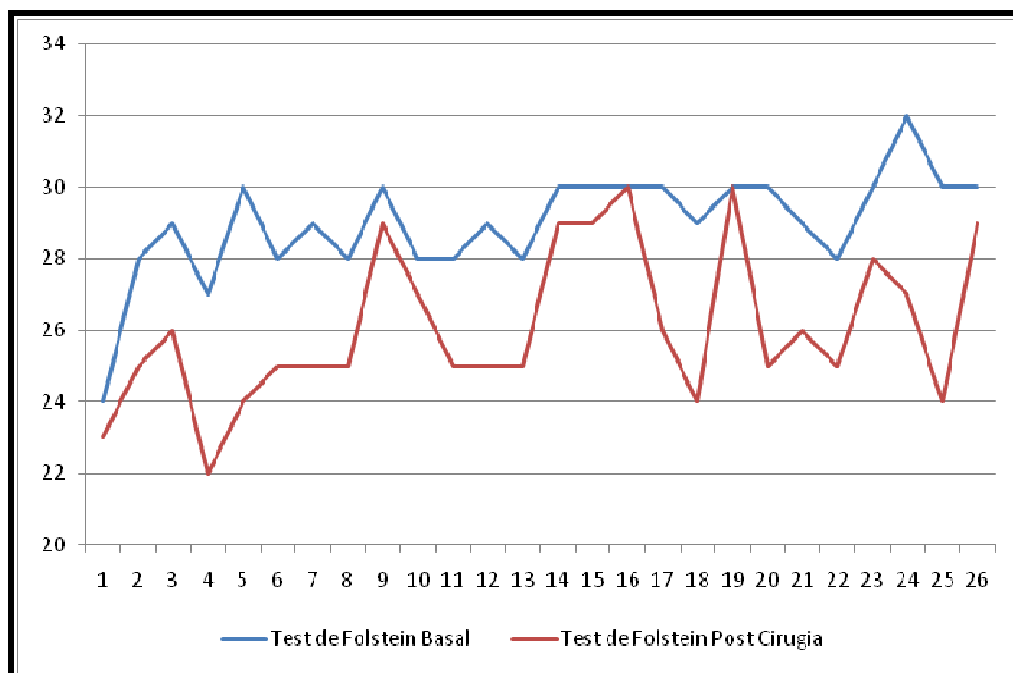
$$Z = \frac{26.08 - 29}{\frac{1.50}{\sqrt{26}}} = -9.96$$

Con lo cual se rechaza la hipótesis nula, teniendo como resultado que existen alteraciones cognitivas por el uso del midazolam.

Conclusiones

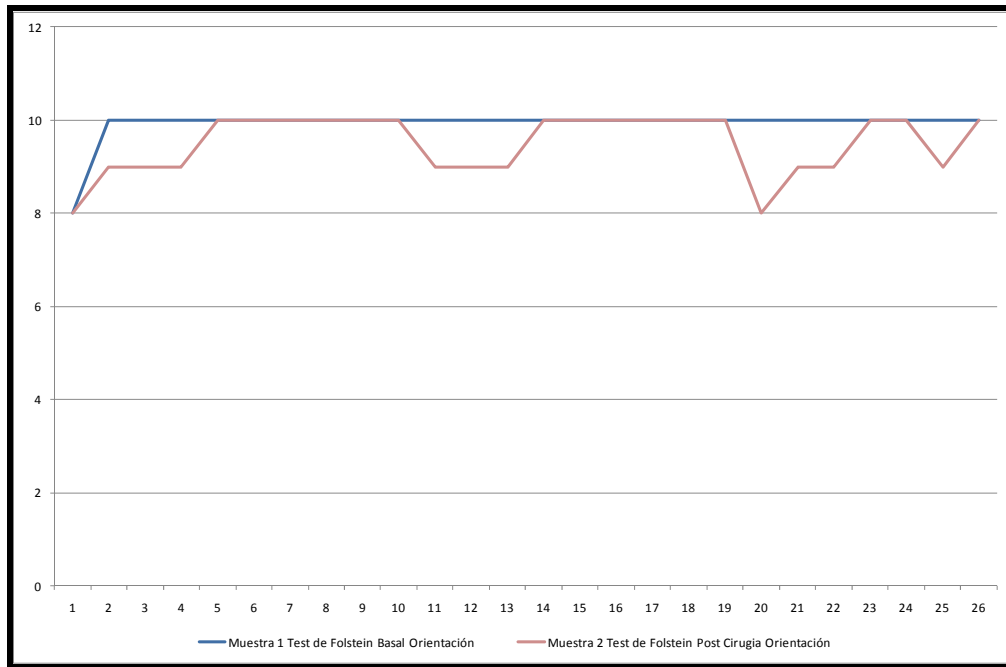
Derivado de los resultados anteriores se puede concluir que al utilizar midazolam para la sedación de pacientes existe alteraciones cognitivas, las cuales tienden a la baja como a continuación se muestra en los siguientes gráficos que comparan la disminución tanto en el resultado del mini test de forma global como por cada uno de sus rubros.

Resultado Global del Test

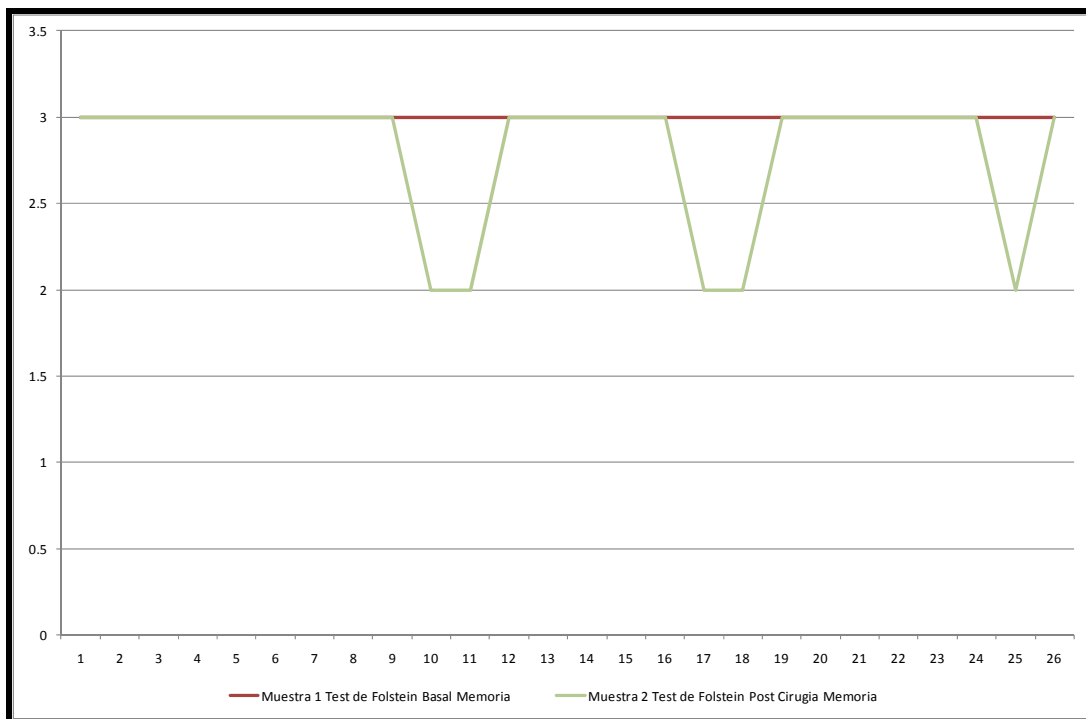


Resultados por categoría del test

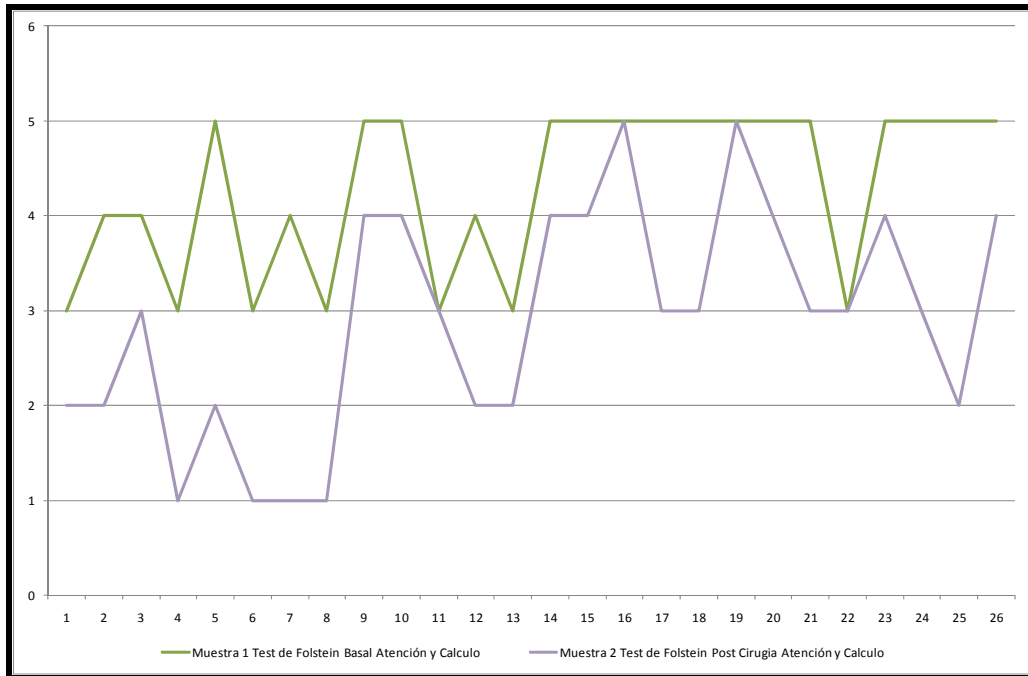
Orientación



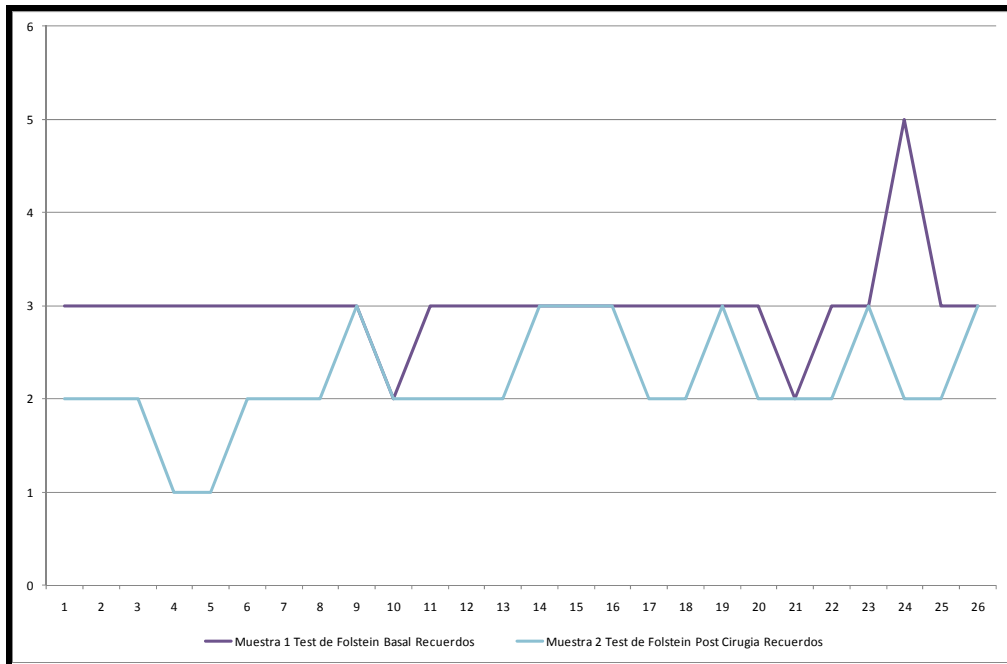
Memoria



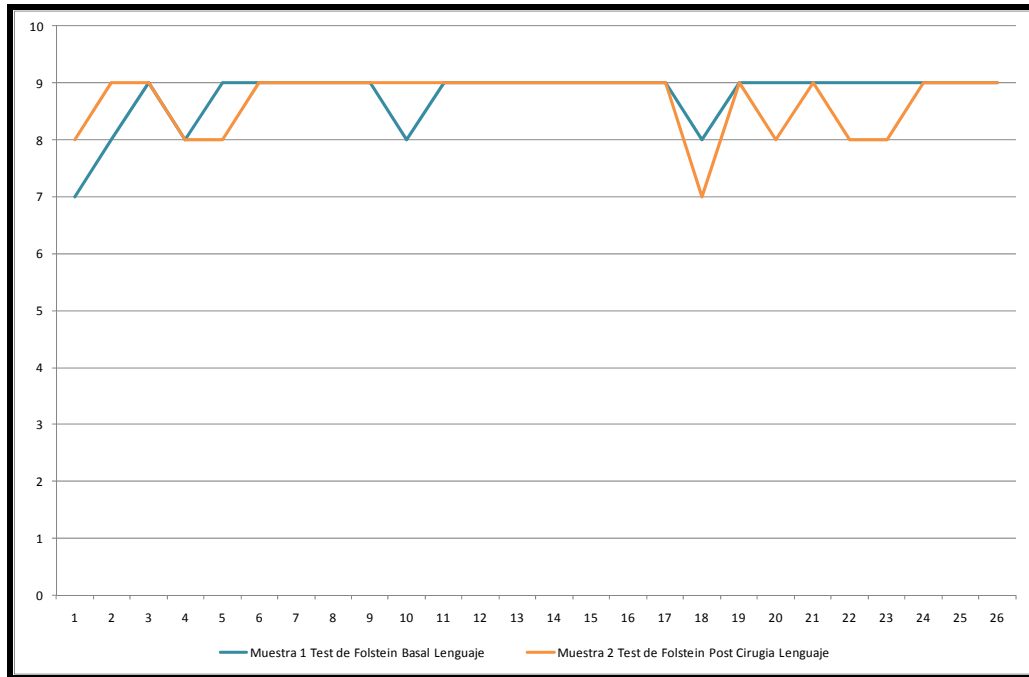
Atención y Cálculo



Recuerdos



Lenguaje



También se puede concluir que la edad y el sexo no son factores que intervengan en que medida se alteren las funciones mentales superiores, ya que el rango de edad de los pacientes fue de 21 a 63 observándose que el decremento fue más pronunciado en el paciente de 27 años. Mientras que el decremento de funciones en promedio para las mujeres fue de 3.05 puntos y para los hombres de 2.66 existiendo una variación de 0.39 la cual no se considera significativa.

Bibliografía

1. Goodman & Gilman. "Las Bases Farmacológicas De La Terapéutica", Editorial: McGraw-Hill / Interamericana de España, S.A. (Madrid) pag 385-398
2. Vesallis R, Reinser R, "*Drug-induced Amnesia Is a Separate Phenomenon from Sedation*", *Anesthesiology* 2001; 95:896–907
3. Park H , Quinlan J, "The effect of midazolam on visual search: Implications for understanding amnesia", *PNAS* , December 21, 2004 vol. 101 no. 51 _17879–17883
4. Knowlton, B. J. & Squire, L. R. (1994) *J. Exp. Psychol. Learn. Mem. Cognit.* 20,79–91.
5. Roode,, Joop M. A. van Gerven, "A Comparison of the Effects of Propofol and Midazolam on Memory During Two Levels of Sedation by Using Target-Controlled Infusion" (*Anesth Analg* 2000;91:1056 –61)
6. Ghoneim MM, "Mewaldt SP: Benzodiazepines and human memory: A review". *ANESTHESIOLOGY* 1990; 72:926–38
7. Dixon NF. "Unconscious perception and general anaesthesia", *Balliere's Clin Anaesthesiol* 1989;3:473– 86
8. O'Boyle CA, Barry H, Fox E, et al., "Benzodiazepine-induced event amnesia following a stressful surgical procedure". *Psychopharmacology* 1987;91:244–7.
9. Liu J, Singh H, White PF. "Electroencephalographic bispectral index correlates with intraoperative recall and depth of propofol-induced sedation". *Anesth Analg* 1997;84:185–9.
10. Reves JG, Fragen RJ, Vinik R, Greenblatt DJ., "Midazolam: pharmacology and uses". *Anesthesiology* 1985;62:310 –24.
11. Honarmand* and M. R. Safavi, "Comparison of prophylactic use of midazolam, ketamine, and ketamine plus midazolam for prevention of shivering during regional anaesthesia: a randomized double-blind placebo controlled trial", *British Journal of Anaesthesia* 101 (4): 557–62 (2008)

12. Wilson E, David A, MacKenzie N, Grant IS. "Sedation during spinal anaesthesia: comparison of propofol and midazolam". Br J Anaesth 1990; 64: 48–52
13. Curran HV: "Benzodiazepines, memory and mood: A review". Psychopharmacology 1991; 105:1–8
14. Ungerleider LG: "Functional brain imaging studies of cortical mechanisms for memory". Science 1995; 270:769–75
15. Ghoneim MM, Hinrichs JV: "Drugs, memory and sedation: Specificity of effects". ANESTHESIOLOGY 1997; 87:734–6
16. Cervera Enguix Salvador y cols , "Manual del residente de psiquiatría" ,smithkline beecham 2002
17. Capponi M, Ricardo, "Psicopatología Y Semiología Psiquiátrica", Escuela de Psicología Universidad Católica de Chile
18. Autores Varios, "Manual Diagnostico y Estadístico de los Trastornos Mentales", DSM-IV

Anexos

Anexo 1 Mini estado mental de Folstein

MINI MENTAL STATE EXAMINATION (MMSE)

Basado en Folstein et al. (1975), Lobo et al. (1979)

Nombre: Varón []
Mujer []
Fecha: F. nacimiento: Edad:
Estudios/Profesión: :

Observaciones:

ORIENTACIÓN TEMPORAL (Máx.5)

¿En qué año estamos? 0-1
¿En qué estación? 0-1
¿En qué día (fecha)? 0-1
¿En qué mes? 0-1
¿En qué día de la semana? 0-1

ORIENTACIÓN ESPACIAL (Máx.5)

¿En qué hospital (o lugar) estamos? 0-1
¿En qué piso (o planta, sala, servicio)? 0-1
¿En qué pueblo (ciudad)? 0-1
¿En qué provincia estamos? 0-1
¿En qué país (o nación, autonomía)? 0-1

FIJACIÓN-Recuerdo Inmediato (Máx.3)

Nombre tres palabras Peseta-Caballo-Manzana (o Balón- Bandera-Arbol) a razón de 1 por segundo. Luego se pide al paciente que las repita. Esta primera repetición otorga la puntuación. Otorgue 1 punto por cada palabra correcta, pero continúe diciéndolas hasta que el sujeto repita las 3, hasta un máximo de 6 veces.

Peseta 0-1 Caballo 0-1 Manzana 0-1
(Balón 0-1 Bandera 0-1 Árbol 0-1)
Nº de repeticiones necesarias

ATENCIÓN CÁLCULO(Máx.5)

Si tiene 30 pesetas y me va dando de tres en tres, ¿Cuántas le van quedando?
Detenga la prueba tras 5 sustracciones. Si el sujeto no puede realizar esta prueba, pídale que deletree la palabra MUNDO al revés.

30 0-1 27 0-1 24 0-1 21 0-1 18 0-1
(O 0-1 D 0-1 N 0-1 U 0-1 M0-1)

RECUERDO diferido(Máx.3)

Preguntar por las tres palabras mencionadas anteriormente.

Peseta 0-1 Caballo 0-1 Manzana 0-1

(Balón 0-1 Bandera 0-1 Árbol 0-1)

LENGUAJE (Máx.9)

- *DENOMINACIÓN*. Mostrarle un lápiz o un bolígrafo y preguntar ¿qué es esto?. Hacer lo mismo con un reloj de pulsera. Lápiz 0-1 Reloj 0-1
- *REPETICIÓN*. Pedirle que repita la frase: "*ni sí, ni no, ni pero*" (o "*En un trigal había 5 perros*") 0 1
- *ÓRDENES*. Pedirle que siga la orden: "*coja un papel con la mano derecha, dóblelo por la mitad, y póngalo en el suelo*".
- Coje con mano d. 0-1 dobla por mitad 0-1 pone en suelo 0-1
- *LECTURA*. Escriba legiblemente en un papel "*Cierre los ojos*". Pídale que lo lea y haga lo que dice la frase 0-1
- *ESCRITURA*. Que escriba una frase (con sujeto y predicado) 0-1
- *COPIA*. Dibuje 2 pentágonos intersectados y pida al sujeto que los copie tal cual. Para otorgar un punto deben estar presentes los 10 ángulos y la intersección. 0-1

Puntuaciones de referencia 27 ó más: normal

24 ó menos: sospecha patológica 12-24: deterioro

9-12 : demencia

Puntuación Total

(Máx.: 30 puntos)

Anexo 2 ESCALA DE SEDACION DE RAMSAY

Nivel	Descripción
1	Ansioso y/o agitado.
2	Cooperador, orientado y tranquilo.
3	Responde a la llamada.
4	Dormido, con rápida respuesta a la luz o al sonido.
5	Respuesta lenta a la luz o al sonido.
6	No hay respuesta.