



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**



**SECRETARÍA DE SALUD DE MICHOACÁN
HOSPITAL DE LA MUJER**

TESIS

**“EFICACIA DE MIDAZOLAM DE 25 MCG/KG VS 50 MCG/KG PARA OBTENER AMNESIA
INTERQUIRÚRGICA EN PACIENTES SOMETIDAS A LEGRADO UTERINO BAJO ANESTESIA
REGIONAL”**

**PARA OBTENER EL GRADO DE
ESPECIALISTA EN ANESTESIOLOGÍA**

PRESENTA

DR. JAVIER EDUARDO HERNANDEZ SANTOYO

ASESOR DE TESIS

DR. HÉCTOR AGUILAR AMBRIZ

MORELIA, MICHOACÁN A 27 DE JULIO DE 2015



Universidad Nacional
Autónoma de México



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.

SECRETARIA DE SALUD DE MICHOACÁN

**DR. CARLOS ARANZA DONIZ
SECRETARIO DE SALUD**

**DR. MARIO ALBERTO MARTINEZ ALCAZAR
JEFE DE ENSEÑANZA ESTATAL**

**DRA. LILIANA OLIVERA ROMERO
DIRECTORA DEL HOSPITAL DE LA MUJER**

**DRA. JULIA ISABEL LOPEZ BENITEZ
JEFE DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN**

**DRA BRENDA CLAUDIA MENDOZA SALGADO
JEFE DEL SERVICIO DE ANESTESIOLOGÍA**

**DR HECTOR AGUILAR AMBRIZ
ASESOR DE TESIS**

**DR. RIGOBERTO DE JESÚS GALINDO AGUILAR
PROFESOR TITULAR DE LA RESIDENCIA EN ANESTESIOLOGÍA**

**Este trabajo se realizó en las aulas del Hospital de la Mujer de la Secretaria de Salud de Michoacán
en la ciudad de Morelia, Michoacán México.**

**DR. HÉCTOR AGUILAR AMBRIZ
ASESOR DE TESIS**

**DRA. GABRIELA ACOSTA GARCIA
COASESOR**

**M. EN C. ALEJANDRO MENDOZA AMARO
ASESOR METODOLÓGICO Y ESTADÍSTICO**

COLABORADORES

DRA. GABRIELA ACOSTA GARCÍA
MEDICO ADSCRITO DEL SERVICIO DE ANESTESIOLOGÍA DEL HOSPITAL DE LA MUJER

DRA. MA. LUISA BARRERA AYALA
RESIDENTE DE SEGUNDO AÑO DE ANESTESIOLOGÍA

DRA. ANA LUISA MACIAS GUZMAN
RESIDENTE DE SEGUNDO AÑO DE ANESTESIOLOGÍA

DRA. ZAIRA ROCÍO PEREZ VILLAGOMEZ
RESIDENTE DE SEGUNDO AÑO DE ANESTESIOLOGÍA

AGRADECIMIENTOS

Primeramente a Dios por permitirme llegar hasta este punto, por guiarme por el buen camino, darme salud tanto a mí como a mi familia.

A mi madre que me ha apoyado desde que decidí estudiar medicina ya que sin su apoyo no habría podido hacer una carrera y mucho menos una especialidad, por cada esfuerzo que ha hecho por mí desde siempre, se lo dedico con mucho cariño.

A mi futura esposa Rosy Mejía por acompañarme desde hace ya 4 años, por su infinito amor, por darme el sí, por estar conmigo en cualquier situación y ayudarme a solucionarla, todo lo que he hecho ha sido mejor con su apoyo incondicional, gracias por ser la alegría de mi vida y mi razón para seguir adelante ahora en nuestra nueva etapa, a mis suegros pues desde que los conocí han sido un apoyo muy importante y me han dado una gran muestra de aprecio.

A mi familia por esperarme con tanto gusto cada que podía visitarlos durante mi ausencia de la ciudad y sus buenos deseos cada despedida tan difícil esperando con mucho anhelo que regresara, también para ellos es este logro.

Al Dr. Héctor Aguilar al que considero un gran amigo, un ejemplo a seguir y un verdadero maestro pues me enseñó con su ejemplo a desempeñarme durante la residencia, que el trabajo debe hacerse con gusto y mucha dedicación.

A la Dra. Gabriela Acosta por ayudarme desde el inicio de este trabajo, por su paciencia y dedicación al proyecto de investigación y en general durante la residencia pues desde el primer momento que llegue me ha motivado a dedicarme con gusto a mi especialidad.

A mis adscritos, aunque no pueda mencionar a todos pues son muchos los que día a día me enseñaban algo nuevo, desde la sede así como de las rotaciones, al Dr. Molina del Instituto Nacional de Cardiología “Ignacio Chavez”, a la Dra. Arely Osorio del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía, al Dr. Parra del Hospital Infantil, al Dr. Muñoz del IMSS Lomas Verdes, pues siempre hubo gran respeto, enseñanza, lograron motivarme, hicieron que el estar fuera de casa valiera la pena.

A mis residentes Ana Luisa Macías Guzmán, Ma. Luisa Barrera Ayala, Zayra Rocío Pérez Villagomez y Julio César Govea Herrera por que también aprendí mucho de ellos, por ser tan buenos compañeros, les deseo éxito en su último año de residencia.

A todos los amigos que hice durante mi estancia en el hospital, imposible mencionar a todos pero ya saben quiénes son, pues me llevo lo mejor de todos ellos.

Índice

	Contenido	Páginas
I	Índice de figuras y cuadros.....	7
II	Resumen.....	8
III	Abstract.....	9
IV	Abreviaturas.....	10
V	Glosario.....	11
VI	Introducción.....	13
VII	Antecedentes.....	14
VIII	Justificación.....	16
IX	Planteamiento del problema.....	17
X	Pregunta de investigación.....	18
XI	Hipótesis.....	19
XII	Objetivos.....	20
XIII	Material y métodos.....	21
XIV	Criterios de selección.....	22
XV	Descripción de variables.....	23
XVI	Metodología.....	24
XVII	Análisis estadístico.....	25
XVIII	Consideraciones éticas.....	26
XIX	Resultados.....	27
XX	Discusión.....	29
XXI	Conclusiones.....	30
XXII	Limitaciones.....	31
XXIII	Bibliografía.....	32
XXIV	Anexos.....	35

Total de Páginas: 37

I. Índice de figuras y cuadros

	Contenido	Páginas
Figura 1	Gráfica del total de pacientes que presentaron amnesia adecuada contra los que no la presentaron	27
Cuadro 1	Tabla de contingencia dosis efecto terapéutico deseado	28

II. Resumen

Objetivo: Conocer la dosis mínima efectiva para lograr amnesia interquirúrgica en pacientes sometidas a legrado uterino instrumentado o legrado por aspiración bajo anestesia regional con la utilización de midazolam intravenoso como parte de la premedicación anestésica; así como la estabilidad del efecto posterior al evento quirúrgico.

Material y métodos: Se incluyeron 100 pacientes divididos en 2 grupos, uno comprendido por la administración de midazolam a dosis de 25 mcg/kg y otro con dosis de 50 mcg/kg ambas manejadas bajo bloqueo subaracnoideo o peridural, utilizando el Test de Brice al momento del postoperatorio inmediato, a las 4 y 8 horas.

Resultados: Un total de 100 pacientes que presentaron diagnósticos de aborto incompleto 76 de ellas, aborto diferido 20 y huevo muerto retenido 4 pacientes. La dosis de 25 mcg/kg produjo amnesia en 6 de 50 pacientes, representando un 6% del total y un 12% de su grupo. La dosis de 50 mcg/kg produjo amnesia en 41 de 50 pacientes, representando un 41% del total y un 82% de su grupo. Se obtuvo un valor de Chi² de 49.17, Razón de Momios de 33.4 y Razón de Verosimilitudes de 54.43, todos con valores $p < 0.001$ resultados con alto grado de asociación.

En ambos grupos se obtuvieron ansiolisis y sedación consciente, sin la pérdida del control ventilatorio y sin recurrir al cambio de técnica anestésica o dosis de mantenimiento para estos efectos. La evolución de las pacientes fue satisfactoria durante el periodo transanestésico y postanestésico.

Conclusiones: La dosis mínima efectiva para lograr amnesia interquirúrgica en las pacientes sometidas a legrado es de 50 mcg/kg de peso sin tener efectos adversos ni pérdida de la ventilación espontánea, por lo que utilizarla disminuye 33 veces el riesgo de recordar el evento quirúrgico en comparación con la dosis de 25mcg/kg.

Palabras clave: Amnesia, Midazolam, subaracnoideo, peridural, Brice.

III. Abstract

Objective: Meet the minimum effective dose to achieve intersurgical amnesia in patients undergoing uterine curettage or suction curettage implemented under regional anesthesia with the use of intravenous midazolam as part of premedication; stability and aftereffect the surgical procedure.

Materials and methods: 100 patients divided into 2 groups, one comprised of the administration of midazolam at doses of 25 mcg / kg and at doses of 50 mcg / kg both managed under subarachnoid or epidural block were included, using the Test of Brice at the time of immediate postoperative at 4 and 8 hours.

Results: A total of 100 patients which were administered as premedication midazolam and subsequently with regional anesthesia, who presented diagnosis of incomplete abortion 76 of them, 20 missed abortion and retained died egg 4 patients. The dose of 25 mcg / kg produced amnesia in 6 of 50 patients, representing 6% of the total and 12% of their group. The dose of 50 mcg / kg produced amnesia in 41 of 50 patients, representing 41% of the total and 82% of its group. Was obtained a Chi2 value of 49.17, odds ratio 33.4 and likelihood ratio of 54.43, all p values <0.001 results with a high degree of association.

In both groups anxiolysis and conscious sedation was obtained, without loss of ventilatory control without resorting to changing anesthetic technique or maintenance dose for these effects. The evolution of patients was satisfactory during the transanesthetic and postanesthetic period.

Conclusions: The lowest effective dose to achieve intersurgical amnesia in patients undergoing curettage is 50 mcg / kg without adverse effects or loss of spontaneous ventilation, so use decreases 33 times the risk of remember the surgical event compared to the dose of 25 mcg/kg.

Keyword: Amnesia, Midazolam, subarachnoid, epidural, Brice

IV. Abreviaturas

ASA: Por sus siglas en inglés *American Society of Anesthesiologist*, Sociedad Americana de Anestesiología

FC: Frecuencia cardiaca

FR: Frecuencia respiratoria

GABA: Acido Gamma Aminobutírico

EVA: Escala Visual Análoga

TA: Tensión arterial

pH: Potencial hidrógeno

pka: Constante de disociación

IV: Intravenoso

mmHg: Milímetros de mercurio

mcg/kg: Microgramos por kilo

V. Glosario

Amnesia: Es un trastorno del funcionamiento de la memoria, durante el cual el individuo es incapaz de conservar o recuperar información almacenada.

Interquirúrgica: Es un tipo de amnesia en la que los nuevos eventos no son transferidos a la memoria a largo plazo, así que el que la sufre no será capaz de recordar nada que haya ocurrido después del inicio de este tipo de amnesia.

Anestesia: Se refiere a la eliminación total de la sensibilidad en una determinada zona de terminaciones nerviosas. Es generalmente inducida y controlada por fármacos

Epidural: Es un espacio real y virtual comprendido entre el hueso y la duramadre, se extiende desde la bóveda craneal (virtual) hasta la última vértebra lumbar (real).

Postoperatorio: Período de tiempo comprendido entre el término de una intervención quirúrgica y la completa recuperación del paciente.

Subaracnoideo: Espacio que se encuentra delimitado por las dos primeras membranas de protección del sistema nervioso o meninges, aracnoides y piamadre, a través de este espacio fluye el líquido cefalorraquídeo.

Premedicación: utilización de fármacos antes de bajar a quirófano con los siguientes objetivos: sedación, suprimir la ansiedad, angustia, estrés, miedo a la intervención, además de producir amnesia y analgesia.

Sedación: es el estado de transición entre el individuo consciente y la pérdida de consciencia.

Escala de Ramsay: valora el estado de conciencia de un paciente que se encuentra bajo efectos de sedación farmacológica.

Retrograda: Es un tipo de amnesia en la que no se recuerdan eventos que hayan ocurrido antes.

Precarga: La carga de volumen intravenoso de soluciones cristaloides y/o coloides ocasionan hemodilución hipervolémica. Este efecto diluye la masa eritrocitaria, y reduce las resistencias periféricas totales, incrementa el retorno venoso y el gasto cardiaco, que mantiene el equilibrio entre aporte y demanda de oxígeno.

Efedrina: Es un alcaloide sintético con efecto de amina simpaticomimética de origen vegetal, principio activo aislado originalmente de *Ephedra distachya*, conocida en extremo oriente como *Ma huang*, hierba ampliamente utilizada en la medicina tradicional china.

Transanestésico: Periodo que cursa desde la entrada del paciente al quirófano hasta la salida del mismo, durante el cual se registra la técnica anestésica de inicio a fin, el mantenimiento, monitoreo, administración de soluciones, medicamentos, así como los eventos tanto incidentes como accidentes que se presenten durante el mismo.

Postanestésico: Periodo en el cual el paciente ha salido del quirófano ya sea a una unidad de recuperación, piso de la especialidad, terapia intensiva o en el caso de cirugía ambulatoria a su domicilio, en esta etapa se puede observar la evolución del paciente, efectos de medicamentos utilizados durante el procedimiento, necesidad de analgésicos, entre otros.

VI. Introducción

El midazolam es una benzodiazepina de acción corta hidrosoluble, tiene un inicio rápido y el tiempo de recuperación es corto debido a sus propiedades farmacológicas es uno de los sedantes más ampliamente utilizados en anestesia espinal, haciendo su uso muy adecuado y más seguro para las técnicas de sedación consciente ambulatoria.¹

El quirófano suele ser un ambiente que provoca ansiedad e intranquilidad, por lo que el uso de los sedantes intravenosos es útil tanto para el posicionamiento de los pacientes para la técnica anestésica así como para la intervención quirúrgica.^{1,2}

La sedación consciente es un nivel de conciencia deprimido mínimamente donde el paciente tiene la capacidad de mantener la vía aérea de forma independiente, continua, respondiendo adecuadamente a la estimulación física y a órdenes verbales lo cual va proporcional a la dosis administrada del fármaco.^{1,2}

El midazolam se sabe que perjudica la capacidad de memoria explícita de los pacientes adultos sometidos a sedación consciente, dejando sus habilidades de memoria implícita intacta.^{1,2}

El midazolam como las benzodiazepinas en general, promueve la amnesia anterógrada transitoria y, como tal, ofrece una herramienta prometedora para el estudio de la memoria humana.³

Las benzodiazepinas son GABA agonistas que se han utilizado de forma segura en la investigación sobre la memoria. GABA es el neurotransmisor inhibitorio principal en el sistema nervioso central de los mamíferos y los receptores GABA_A se expresan en la corteza cerebral, el hipocampo, los ganglios basales, tálamo, cerebelo y el tronco cerebral.⁴

Se ha sugerido que los efectos de memoria inducida por midazolam se producen mediante la inhibición de la formación de nuevas asociaciones, el papel del hipocampo en la relación vinculante es la explicación de la amnesia anterógrada debido a que es una de las regiones afectadas por las benzodiazepinas, debido a la alta densidad de los receptores GABA_A en esta región. En consecuencia, existe una razón para creer que el midazolam perjudica la formación de asociaciones, ya que afecta el funcionamiento del hipocampo.⁴

VII. Antecedentes

Sternbach sintetizó el diazepam en 1959, cuando se buscaba un nuevo compuesto mejorado. Fue descrito por primera vez como fármaco intravenoso para la inducción de la anestesia en 1965. El oxazepam, un metabolito del diazepam, fue sintetizado en 1961 por Bell. El lorazepam, un producto de la sustitución cloro 2' del oxazepam, fue sintetizado en 1971 en un intento por obtener una benzodiazepina más potente.⁴

El siguiente gran avance lo consiguieron Fryer y Walser en 1976, al sintetizar el midazolam, la primera benzodiazepina hidrosoluble para uso clínico, fue la primera benzodiazepina que se produjo para ser usada en anestesia.⁴

Las benzodiazepinas tienen muchas propiedades que buscan los anesthesiólogos, se describieron receptores específicos cuando se encontraron ligandos que interactuaban con receptor central, el descubrimiento y el entendimiento del mecanismo ha permitido que se desarrollen muchos compuestos agonistas e incluso antagonistas para su uso clínico.⁵

La molécula del midazolam es pequeña y liposoluble a un pH fisiológico, la solución del midazolam contiene 1-5 mg/ml de midazolam, más cloruro sódico al 0.8% y edetato disódico al 0.01% con alcohol bencílico al 1% como conservante, el pH se ajusta a 3 con ácido clorhídrico e hidróxido sódico, el midazolam es el más liposoluble, pero como su pH depende de la solubilidad, es hidrosoluble cuando se formula en un medio ácido tamponado (pH 3.5).⁵

Su peso molecular es de 362 daltons, un pKa 6.2, el anillo imidazólico es responsable de la estabilidad en solución y metabolismo rápido, su biotransformación se produce en el hígado por 2 vías fundamentales la oxidación microsomal hepática (N-desalquilación o hidroxilación alifática) y la conjugación con glucorónido, la oxidación se ve afectada por factores externos como la edad, la cirrosis hepática, la administración simultánea de otros fármacos como la cimetidina, la conjugación es menos sensible a dichos factores.⁶

El midazolam se biotransforma a hidroximidazolanes que tienen actividad escasa pero tienden a acumularse si se administran de forma continua los cuales se conjugan rápidamente y son eliminados por orina, el α -hidroximidazolam posee una potencia clínica del 20-30% del midazolam.⁶

En cuanto a su farmacocinética se clasifica como una benzodiazepina de corta duración debido a su metabolismo y aclaramiento plasmático el cual es de 6-11 mg/kg/min, los factores que influyen en la farmacocinética están la edad, sexo, raza, obesidad, las enfermedades hepáticas y renales.⁷

Para hablar de la farmacología del midazolam cabe destacar sus propiedades hipnóticas, sedantes, ansiolíticas, amnésicas, anticonvulsivantes y relajantes musculares centrales, el midazolam es 3-6 veces más potente que el diazepam, mediante estudios recientes de los subtipos GABA_A se ha encontrado explicación de los distintos efectos.⁷

La sedación, amnesia anterógrada y las propiedades anticonvulsivantes se encuentran mediadas por receptores $GABA_{A\alpha1}$ mientras que las propiedades ansiolíticas y de relajación muscular se ven mediadas por el $GABA_{A\alpha2}$.⁸

El efecto del fármaco depende del nivel sanguíneo, se ha estimado que una ocupación del receptor de menos del 20% basta para producir el efecto ansiolítico, del 30-50% para sedación y para la pérdida de la consciencia de un 60% o más. El mecanismo de acción es debido al alterar la conformación del receptor $GABA_A$ de modo que aumenta su afinidad y por tanto la abertura del canal de cloro.⁹

El receptor de las benzodiazepinas se encuentra más concentrado en el bulbo olfatorio, la corteza cerebral, cerebelo, hipocampo, sustancia negra y el colículo inferior y a menor densidad en el núcleo estriado, la zona inferior del tronco encefálico y médula espinal.¹⁰

El midazolam reduce el consumo metabólico cerebral de oxígeno y el flujo sanguíneo en función de la dosis, además de incrementar la $PaCO_2$ de 34-39mmHg, producen depresión respiratoria central, disminución de la frecuencia respiratoria, su máxima depresión se observa a los 3 minutos, mientras sea más rápida la administración del fármaco mayor su depresión respiratoria, la edad avanzada, enfermedades concomitantes y el uso de otros fármacos depresores también aumentan la incidencia y el grado de depresión respiratoria y apnea.¹¹

En cuanto a los cambios hemodinámicos del midazolam se destaca la disminución de la presión arterial ligera consecuencia de la disminución de las resistencias vasculares periféricas, la frecuencia cardiaca, la presión de llenado ventricular y el gasto cardiaco se mantienen después de la inducción con midazolam.¹²

Las benzodiazepinas se utilizan para sedación, como premedicación preoperatoria, durante la intervención de la anestesia regional o local y también en el postoperatorio, el inicio de efecto del midazolam se ve a los 2-3 minutos, la duración depende de la dosis empleada, así como la recuperación.¹²

Con las tres benzodiazepinas a menudo se observa una discordancia entre el nivel de sedación y la presencia de amnesia, con respecto a la duración de la sedación y la amnesia el lorazepam es impredecible lo que puede ser un problema para pacientes que necesiten recordar justo después de la intervención, en el caso del midazolam este es más seguro por su rápido efecto.¹³

Este grado de sedación, amnesia, la conservación de las constantes respiratorias y hemodinámicas son en conjunto mejores con el uso de benzodiazepinas que con otros fármacos, a pesar de los amplios márgenes de seguridad se debe monitorizar la función respiratoria con el fin de evitar que se produzcan efectos indeseables.¹³

Puede haber un pequeño efecto sinérgico en la depresión respiratoria cuando se utiliza midazolam y anestesia espinal, por tanto el uso durante la anestesia peridural o subaracnoidea requiere vigilancia.¹⁴

VIII. Justificación

Debido a la elevada incidencia de legrados instrumentados a nivel mundial y que la mayoría se llevan a cabo bajo anestesia regional con fármacos coadyuvantes para protección gástrica, prevención de la náusea, vómito y sedación, la gran mayoría de los medicamentos se utilizan sin utilizar las dosis mínimas efectivas.

Entre los beneficios que se pueden obtener usando dosis mínimas efectivas de cualquier medicamento se encuentran: Menores efectos adversos, ahorro en el consumo de medicamentos y costos para la institución, adecuado control de los fármacos al utilizarlos con dosis ponderal, razones por los cuales motivaron la realización de este estudio.

IX. Planteamiento del problema

En el Hospital de la Mujer de Morelia se llevan a cabo a diario procedimientos quirúrgicos como son el legrado uterino instrumentado y legrado por aspiración, el Departamento de Estadística del hospital reporta poco más de 1,000 procedimientos de este tipo al año. En el hospital se practican los legrados uterinos instrumentados bajo técnicas anestésicas como son la anestesia regional, la cual incluye bloqueo subaracnoideo o peridural con y sin sedación más la anestesia general endovenosa, dentro de las cuales la anestesia regional le provee a la paciente menor morbimortalidad, debido a que se facilita la recuperación postoperatoria, el problema es que no se ha encontrado una dosis mínima de midazolam para lograr el efecto deseado de amnesia anterógrada combinado a la anestesia regional, además de que se le pone poca atención a los diferentes efectos clínicos de dicho medicamento.

En el presente trabajo se busca, no solo brindarles ansiolisis, sino también sedación, amnesia interquirúrgica, control propio de la ventilación y en las dosis estudiadas se logra también un efecto antiemético, por lo que al utilizar esta técnica anestésica tenemos seguridad, se evita la manipulación de la vía aérea con menor número de complicaciones, se ofrece a los pacientes mejor analgesia postoperatoria, con adecuada satisfacción del paciente lo que nos permite ofrecer una mejor calidad anestésica.

X. Pregunta de Investigación

¿Cuál es la dosis mínima efectiva de Midazolam para lograr amnesia interquirúrgica adecuada?

XI. Hipótesis

El midazolam ofrece amnesia interquirúrgica en legrado uterino instrumental.

Hipótesis nula

H_0 = Ambas dosis son efectivas

Hipótesis alterna

H_a = Existe una dosis mínima efectiva

XII. Objetivos

Objetivo general: Conocer la dosis mínima efectiva de Midazolam para lograr el efecto de amnesia interquirúrgica.

Objetivos específicos:

- Conocer la estabilidad de la duración de la amnesia interquirúrgica, en el posquirúrgico inmediato, a las 4 horas y a las 8 horas.

XIII. Material y métodos

Tipo de estudio: Cuasiexperimental, cohorte, aleatorio y ciego

Población de estudio: Pacientes que serán sometidas de urgencia a legrado uterino por aspiración e instrumentado en el Hospital de la Mujer de Morelia

Tamaño de la muestra: 100 pacientes que cumplan los criterios de inclusión

Muestreo: No probabilístico

XIV. Criterios de selección

Criterios de inclusión:

- De 18 a 35 años de edad
- Clasificación ASA I y II
- Ayuno igual o mayor de 8 horas
- Diagnóstico de embarazo no viable con edad gestacional menor o igual a 13 semanas, ya sean intervenidas con aspiración manual endouterina o legrado instrumentado
- IMC de 21-29
- Primigesta o multigesta

Criterios de exclusión:

- Inestabilidad hemodinámica.
- Antecedente de reacción adversa a alguno de los medicamentos utilizados.
- Obesidad mórbida
- Alteraciones renales, hepáticas, respiratorias, hematológicas
- Que no acepten anestesia regional como parte del manejo anestésico

Criterios de eliminación:

- Necesidad de cambio de técnica anestésica.
- Aparición de reacción anafiláctica.
- Deseo de no continuar en el estudio.

XV. Descripción de variables

Variables independientes:

- Talla
- Peso
- Edad
- Dosis de Midazolam 25 mcg/kg o 50 mcg/kg

Variables dependientes:

- Calidad de la amnesia interquirúrgica

Operacionalización de las variables:

1. ¿Qué fue lo último que recuerda antes de quedar dormido?
2. ¿Qué fue lo primero que recuerda al despertar?
3. ¿Recuerda algo entre el dormirse y el despertar?
4. ¿Tuvo algún sueño durante el procedimiento?
5. ¿Cuál fue el peor episodio durante su operación?

De acuerdo al Test de Brice se operacionalizan las variables como:

A) No hay percepción intraoperatoria

B) Posible percepción intraoperatoria

C) Percepción intraoperatoria

XVI. Metodología

Este estudio se realizó en el Departamento de Anestesiología del Hospital de la Mujer de Morelia, previo consentimiento del comité de ética del hospital, así como el consentimiento informado y por escrito de los pacientes que se incluirán en el estudio, un total de 100 pacientes divididos en 2 grupos: grupo A= dosis de midazolam 25 mcg/kg B= dosis de midazolam de 50 mcg/kg

Se iniciará con un interrogatorio directo dirigido como parte de la valoración preanestésica en tococirugía al solicitar el procedimiento anestésico, con premedicación, precarga con 10 ml/kg de solución cristaloide 15 minutos previos al ingreso a sala de quirófano y firma de consentimiento informado para entrar al estudio.

Una vez ingresadas las pacientes se iniciará monitoreo continuo no invasivo el cual incluye presión arterial, pulsioximetría y electrocardiograma, se inicia administración de oxígeno a 3 lpm con puntas nasales, Midazolam a dosis de 25 mcg/kg ó 50 mcg/kg vía intravenosa. Posterior a ello se aplicará técnica de anestesia neuroaxial.

Una vez terminado el procedimiento al egresar la paciente a unidad de cuidados postanestésicos se realizará el Test de Brice inmediatamente, a las 4 y a las 8 horas. Lo registrará el residente que realizó el procedimiento anestésico.

XVII. Análisis estadístico

Los estudios de casos-controles pueden detectar la ausencia o presencia de una variable y describen los antecedentes de cada sujeto con el fin de considerar uno o más de estos antecedentes como variables de riesgo. Si el sujeto de estudio presenta la variable de interés en el presente (por ejemplo, una enfermedad específica) se le denomina “caso”; si, por el contrario, no presenta la variable de interés, se le considera “control”.

La estrategia de este diseño consiste en establecer una relación significativa entre dos grupos similares que sólo difieren por una variable. Así se establece una relación causal entre un antecedente de importancia, como riesgo o protección contra una enfermedad. Los estudios de casos-controles suelen ser exploratorios o descriptivos y se aplican para determinar factores etiológicos o de riesgo, y a pesar de que la mayor parte de ellos están orientados al pasado (denominados retrospectivos), también pueden efectuarse mediante una encuesta en el presente (transversales).

Se elaboró una base de datos incluyendo las variables anteriormente enumerada utilizando una hoja de cálculo de Excel Microsoft 2013, utilizando la estadística descriptiva (media, moda, mediana y desviación estándar) según aplique a cada caso.

La comparación con otras variables numéricas consideradas en el estudio se compararon con la prueba Chi² y razón de momios. Los datos fueron analizados con el software Statistical Product and Service Solutions antes denominado Statistical Package for the Social Sciences (SPSS), versión 19, con un nivel de significancia de $\alpha=0.05$.

XVII. Consideraciones éticas

La presente investigación se rige por las declaraciones de la Asociación Médica Mundial de Helsinki, con las modificaciones de Tokio, Venecia, Hong Kong, Somerset West y de acuerdo a las Normas Internacionales para la Investigación Biomédica en Sujetos Humanos en Ginebra del Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas perteneciente a la Organización Mundial de la Salud. Por lo que apegado a los documentos previos se mantuvo total discreción con respecto a los datos generales y los resultados obtenidos en este trabajo así como durante todo el tiempo de la investigación se contemplaron las normas del Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud.

Por lo que ningún participante hasta el término del estudio sufrirá daño físico ni moral durante el desarrollo de la investigación. Y en caso de ser publicados los resultados se mantendrá el anonimato.

XIX. Resultados

Un total de 100 pacientes con un promedio de edades de 26.35 años, con un peso promedio de 63.77 kg y una talla de 158 cm que acudieron al servicio de Urgencias Tococirugía del Hospital de la Mujer de Morelia, a las cuales se les aplicó un bloqueo subaracnoideo como técnica anestésica y se realizó aspiración manual endouterina como técnica quirúrgica, con diagnósticos de aborto incompleto 76 de ellas, aborto diferido 20 y huevo muerto retenido 4 pacientes.

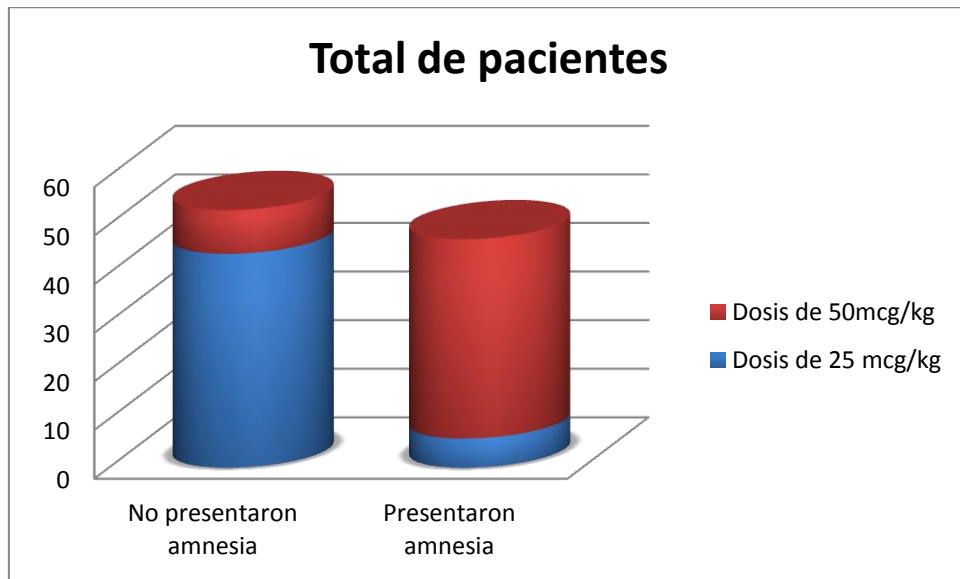


Fig. 1 Gráfica del total de pacientes que presentaron amnesia adecuada contra los que no la presentaron

Como se muestra en la Figura 1 del total de las 100 pacientes se observa que las pacientes que presentaron amnesia fueron las que recibieron la dosis de 50 mcg/kg en mayor proporción a las que recibieron 25 mcg/kg.

Se observó que la dosis de 25 mcg/kg de Midazolam carece del efecto clínico de amnesia interquirúrgica adecuada y se vio reflejada al compararla con la dosis de 50 mcg/kg con la cual si se observó de forma satisfactoria y sin efectos adversos.

Para la dosis de 25 mcg/kg solo presentaron amnesia 6 de 50 pacientes, representando un 6% del total y un 12% de su grupo.

Para la dosis de 50 mcg/kg presentaron amnesia 41 de 50 pacientes, representando un 41% del total y un 82% de su grupo.

En ambas se obtuvieron ansiólisis y sedación consciente, sin la pérdida del control ventilatorio y sin recurrir al cambio de técnica anestésica o dosis de mantenimiento para estos efectos. Se obtuvo también la adecuada cooperación de las pacientes al momento del bloqueo, no se observó hipotensión significativa que no respondiera al uso de efedrina.

La presencia de vómito o náuseas fue nula debido a que se premedicó de forma adecuada y las pacientes se encontraban en ayuno mayor a 8 horas.

La evolución de las pacientes fue satisfactoria durante el periodo transanestésico y postanestésico, además de que ninguna paciente fue eliminada del estudio pues todas cumplieron los criterios de inclusión sin pasar al grupo de eliminación, debido a que se tomaron las medidas de seguridad desde el ingreso como fue la valoración, premedicación y precarga.

Como se observa en el Cuadro 1 el total de las pacientes observamos cifras en espejo con relación a los grupos y el efecto terapéutico deseado, es decir la amnesia.

Dosis	Sin amnesia	Con amnesia	Totales
25 mcg/kg	44	6	50
50 mcg/kg	9	41	50
Totales	53	47	100

Cuadro 1. Tabla de contingencia dosis efecto terapéutico deseado.

XX. Discusión

Se encontró una elevada significancia en las pacientes con amnesia interquirúrgica con 50 mcg/kg, con un valor de Chi2 de 49.17, Razón de Momios de 33.4 y Razón de Verosimilitudes de 54.43, todos con valores $p < 0.001$. Nos indica que utilizar una dosis de 50mcg/kg disminuye en 33 veces el riesgo de recordar el evento quirúrgico durante el procedimiento del legrado, estos resultados con un alto grado de asociación como lo indica Chi2.

XXI. Conclusiones

Se concluye con elevada significancia que la dosis mínima efectiva para lograr amnesia interquirúrgica en las pacientes sometidas a legrado es de 50 mcg/kg de peso, sin tener efectos adversos ni pérdida de la ventilación espontánea.

El Test de Brice mostró ser una herramienta adecuada para medir esta variable a estudiar.

XXII. Limitaciones

Las limitaciones del estudio son principalmente el seguimiento de las pacientes, pues una vez que egresan del hospital es muy difícil contactarlas e interrogarlas, se ha descrito que llegan a tener recuerdos hasta semanas posteriores al evento, lo cual es muy difícil de notificarlo en el expediente.

Ahora que se conoce una dosis mínima efectiva para el desarrollo de amnesia se puede tomar como valor de referencia para evaluar otros efectos, incrementando la dosis y evaluando tanto efectos adversos como deseados, así como incluir pacientes para otros procedimientos no necesariamente legados.

XXIII. Referencias bibliográficas:

1. Abhiruchi P. A Comparison of Equisedative Infusions of Propofol and Midazolam for Conscious Sedation During Spinal Anaesthesia - A Prospective randomized Study J Anaesth Clin Pharmacol 2011; 27(1): 47-53.
2. Smith H, Colson J, Sehgal N. An Update of Evaluation of Intravenous Sedation on Diagnostic Spinal Injection Procedures. Pain Physician 2013; 16:217-228.
3. Güette-Viana A. "AWARENESS" O PERCEPCIÓN INTRAOPERATORIA ISSN: 2215-7840, 3(2), julio-diciembre 2012.
4. Miller R. Anestesia. Séptima edición Elsevier 2010; 500-506.
5. Barr J, Zomorodi K, Bertaccini E, A Double-blind, Randomized Comparison of IV Lorazepam versus Midazolam for Sedation of ICU Patients via a Pharmacologic Model Anesthesiology 2001; 95:286-98.
6. Santos M, Maluf-Filho F, Chaves D, Deep sedation during gastrointestinal endoscopy: Propofol/fentanyl and midazolam-fentanyl regimens World J Gastroenterol 2013 June 14; 19(22): 3439-3446.
7. Riker R, Dexmedetomidine vs Midazolam for Sedation of Critically Ill Patients A Randomized Trial JAMA, February 4, 2009—Vol 301, No. 5.
8. Bulach R, Russnak M, Double-blind randomized controlled trial to determine extent of amnesia with midazolam given immediately before general anaesthesia British Journal of Anaesthesia 2005: 300-305.
9. Veselis R, Reinsel R, Feshchenko V, Drug-induced Amnesia Is a Separate Phenomenon from Sedation Anesthesiology 2001; 95:896-907.
10. Reder L, Oates J, Thornton E, Drug-Induced Amnesia Hurts Recognition, but Only for Memories That Can Be Unitized Psychol Sci. 2006 July ; 17(7): 562-567.
11. Nyhus E, Curran T, Midazolam-induced Amnesia Reduces Memory for Details and Affects the ERP Correlates of Recollection and Familiarity 2011 Massachusetts Institute of Technology Journal of Cognitive Neuroscience 24;416-427.
12. Talebi N, Nasrabadi A, Curran T, Investigation of changes in EEG complexity during memory retrieval: the effect of midazolam Cogn Neurodyn (2012) 6;537-546.

13. Reder L, Oates J, Dickison D, Retrograde facilitation under midazolam: The role of general and specific interference *Psychon Bull Rev.* 2007 April ; 14(2): 261–269.
14. Park H, Quinlan J, Thornton E, The effect of midazolam on visual search: Implications for understanding amnesia *PNAS* December 21, 2004 vol. 101 no. 51; 17879–17883
15. Lianga P, Manelisb A, Liub X, Using Arterial Spin Labeling Perfusion MRI to Explore How Midazolam Produces Anterograde Amnesia *Neurosci Lett.* 2012 August 1; 522(2): 113–117.
16. Shook D, Savage R, Anestesia en el laboratorio cardíaco de hemodinámica y en el laboratorio de electrofisiología *Anesthesiology Clin* 27 (2009) 47–56 2010.
17. McCann M, Soriano S, ¿Es la anestesia perjudicial para el cerebro del neonato? *Anesthesiology Clin* 27 (2009) 269–284 2010.
18. Craigo P, Torsher L, Anestesia obstétrica: fuera del paritorio *Anesthesiology Clin* 26 (2008) 89–108.
19. Goulson D, Fragneto R, Anestesia para procedimientos de endoscopia gastrointestinal *Anesthesiology Clin* 27 (2009) 71–85.
20. Young W, Anestesia para neurocirugía endovascular y neurorradiología Intervencionista *Anesthesiology Clin N Am* 25 (2007) 391 – 412.
21. Erickson K, Cole D, Consideraciones anestésicas en la craneotomía para la epilepsia con el paciente despierto *Anesthesiology Clin N Am* 25 (2007) 535 – 555
22. Bowdle T, Monitorización de la profundidad de la anestesia *Anesthesiology Clin N Am* 24 (2006) 793 – 822.
23. Barnett S, Polifarmacia y fármacos perioperatorios en el anciano *Anesthesiology Clin* 27 (2009) 377–389.
24. Cutter T, Radiólogos y anesthesiólogos *Anesthesiology Clin* 27 (2009) 95–106 2010.
25. Anastasian Z, Ornstein E, Heyer E, Retraso del despertar *Anesthesiology Clin* 27 (2009) 429–450 2010.
26. Diaz L, Jones L, Sedación del niño con enfermedad cardíaca congénita *Anesthesiology Clin* 27 (2009) 301–319 2010.
27. Koh J, Gries H, Tratamiento perioperatorio de los pacientes pediátricos con craneosinostosis *Anesthesiology Clin N Am* 25 (2007) 465 – 481.
28. Hill D, Utilización de remifentanilo en tocología *Anesthesiology Clin* 26 (2008) 169–182.

29. Rincón J "Comparación de 2 técnicas anestésicas para legrado" 2012.
30. Espí C, Vila P, Muñoz S, Estudio comparativo del índice bispectral y la entropía espectral en cirugía ginecológica Rev. Esp. Anesthesiol. Reanim. 2005; 52: 459-465.

XXIV. Anexos

Test de Brice

1. ¿Qué fue lo último que recuerda antes de quedar dormido?
2. ¿Qué fue lo primero que recuerda al despertar?
3. ¿Recuerda algo entre el dormirse y el despertar?
4. ¿Tuvo algún sueño durante el procedimiento?
5. ¿Cuál fue el peor episodio durante su operación?

De acuerdo a los resultados

- A. No hay percepción intraoperatoria.
- B. Posible percepción intraoperatoria.
- C. Presencia de percepción intraoperatoria

HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Fecha _____

Grupo de estudio: Midazolam 25 mcg/kg () Midazolam 50 mcg/kg ()

Diagnóstico _____

Técnica anestésica: _____ Técnica quirúrgica: _____

Peso _____ Talla _____ Edad _____ IMC _____

Test de Brice	Tiempo en horas	Postoperatorio inmediato	4 horas	8 horas
Pregunta 1				
Pregunta 2				
Pregunta 3				
Pregunta 4				
Pregunta 5				

Resultados		
A	B	C

CARTA DE CONSENTIMIENTO

DECLARO EN FORMA LIBRE Y VOLUNTARIA LO SIGUIENTE:

Siendo (fecha) _____ En el Hospital de la Mujer de Morelia.

En ejercicio a mi derecho autorizo a mi médico y acepto participar en el proyecto aleatorizado, ciego de investigación titulado: **“EFICACIA DE MIDAZOLAM DE 25 MCG/KG VS 50 MCG/KG PARA OBTENER AMNESIA INTERQUIRÚRGICA EN PACIENTES SOMETIDAS A LEGRADO UTERINO BAJO ANESTESIA REGIONAL”**

Se me ha informado que mi participación será confidencial y no se me identificará en las presentaciones ni publicaciones que deriven de este estudio.

Mi participación consistirá en la cooperación para todas las instrucciones en el procedimiento anestésico y en contestar de forma veraz en el periodo perioperatorio.

Entiendo que las complicaciones aunque poco probables, son posibles, y pueden ser desde leves, tales como: Dolor de espalda en el sitio de punción, dolor de cabeza, alteraciones asociadas con la posición quirúrgica, dificultad transitoria para orinar; hasta severas como aspiración del contenido gástrico, descompensación de mis enfermedades crónicas, alteraciones cardiacas, renales, de la presión arterial, complicaciones pulmonares, , reacciones medicamentosas, transfusionales, lesiones nerviosas o de médula espinal. Todas ellas pudieran causar secuelas permanentes e incluso llevar al fallecimiento.

Así mismo se me ha informado que esta institución cuenta con equipo electromédico de la más alta calidad para la anestesia.

El anesestesiólogo se ha comprometido a informarme sobre cualquier procedimiento alternativo cuando sea oportuno para mi tratamiento.

Entiendo que conservo el derecho de retirarme del estudio en cualquier momento sin que ello afecte la atención médica que recibo en este hospital.

**Nombre y firma del paciente
y/o representante legal**

Nombre y firma del investigador

Testigo

Testigo