

11237
24
205

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO



FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

HOSPITAL DE PEDIATRIA, CMN SXXI,
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

EFFECTO DEL MIDAZOLAM ORAL SOBRE EL
ESTADO DE ANSIEDAD EN NIÑOS CON LEUCEMIA
LINFOBLASTICA AGUDA SOMETIDOS A PUNCION
LUMBAR O ASPIRADO DE MEDULA OSEA

TESIS DE POSTGRADO
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:
ESPECIALISTA EN:
PEDIATRIA MEDICA
PRESENTA
INES CEBALLOS MARTINEZ

TESIS DE POSTGRADO
FACULTAD DE MEDICINA
AGO. 10 1995
MONTAÑA RESERVATORIO
FARMACIA
MEXICO

TUTOR
LUIS JUAN SHUM

ASESORES METODOLOGICOS
BLANCA ELSA RIVERA GARCIA
MARISELA RUBIO ANDRADE

COLABORADORES
JUAN MANUEL SAUCEDA GARCIA
JEFE DEL SERVICIO DE SALUD MENTAL

SERVICIO DE HEMATOLOGIA
DR. JOSE M. FARFAN C.,
HERMINIA BENITEZ A.,
ROBERTO BERNALDEZ R.,
M. CARMEN RODRIGUEZ Z.

ENFERMERAS DEL SERVICIO DE QUIMIOTERAPIA
MA. TERESA S. GARCIA GONZALEZ
ISAURA FLORES ROBLES



IMSS

MEXICO, D. F. JUN. 12 1995 MAYO DE 1995

DEPTO. DE ENSEÑANZA
E INVESTIGACION



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 está 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.

INDICE

<i>Indice</i>	2
<i>Resumen.</i>	3
<i>Introducción.</i>	5
<i>Material y Métodos.</i>	7
<i>Pacientes.</i>	7
<i>Análisis.</i>	9
<i>Resultados.</i>	10
<i>Discusión.</i>	11
<i>Bibliografía.</i>	9

DEDICADA A : Una gran familia por ayudarme y permitirme ser.

Mis padres : Por su amor y paciencia.

A mis hermanos : Por su apoyo.

A mis sobrinos : Motivo de alegría y esperanza.

A Dahyna por su amor fuente de inspiración.

A Cande, Lulu por estar.

A Silvia ,Chivis,Caro ,Buli y Karen por su apoyo.

A la Dra Blanca por su amistad..

A DIOS por quien puedo ser.

A LOS TUTORES Y COLABORADORES :

Gracias a ellos este trabajo es una realidad hoy.

Resumen.

Objetivo. Determinar el efecto del midazolam oral sobre el estado de ansiedad en los niños con leucemia linfoblástica aguda, durante la realización de la punción lumbar o aspirado de médula ósea.

Diseño: Ensayo Clínico Controlado.

Material y Métodos. Se incluyeron 28 pacientes subsecuentes con diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda, pertenecientes a la consulta externa de hematología de un hospital de tercer nivel de atención médica, en los cuales el procedimiento a realizar en esa ocasión fuera por lo menos la segunda vez, en forma aleatoria se les asignó pertenecer al grupo A (a los cuales se les administró midazolam a 0.5 mg/kg de peso, máximo 11mg) o al grupo B (a los cuales se les administró un placebo), en ambos grupos la administración del midazolam o del placebo se realizó entre 25-30 minutos antes de realizar el procedimiento.

Para la evaluación del estado de ansiedad, se utilizó la escala observacional de distres conductual (OSBD). Las mediciones se llevaron a cabo en cuatro períodos de tiempo diferentes, el primero se realizó al momento de la llegada del paciente a la sala de quimioterapia, el segundo al momento de la administración del fármaco, el tercero al momento de la realización del procedimiento y el cuarto al momento previo al egreso del paciente.

Análisis estadístico. Para comparar el efecto del midazolam y del placebo en el estado de ansiedad durante la realización de aspirado de médula ósea (aMO) o de la punción lumbar (PL), se comparó la puntuación obtenida en la escala OSBD de cada grupo; Para determinar diferencias entre las 4 fases del estudio se analizaron los resultados de cada fase. Considerando que los resultados tuvieron una curva de distribución no paramétrica, la escala de medición que es cuantitativa discontinua y el tamaño de la muestra mayor de 15 se utilizó la prueba exacta de Fisher, procesándola con el programa Number Cruncher Statistical System versión 4.21 con un nivel de confianza de 95 %.

Resultados. Cuando se compararon los grupos en forma global se obtuvo una $p = 0.05$, al analizar las diferencias por fases se encontró que en la fase 3 del estudio se presenta la mayor diferencia obteniéndose una $p = 0.007$. Cuando se analizaron los grupos por separado, no se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas, pero fue consistente cuando se compararon en forma aislada ya sea durante la PL o el aMO la diferencia en la fase 3 se conserva, no hubo diferencias en relación al sexo.

Conclusión. La diferencia estadísticamente significativa que se presenta es en la fase 3 en la cual se está realizando el procedimiento, pero llama la atención que dicho efecto no se conserve durante la fase 4 del estudio, lo que sugiere que sea mayor el efecto del midazolam sobre el dolor y menor sobre el estado de ansiedad considerando a la ansiedad como un fenómeno independiente que amerita un instrumento de evaluación diferente o complementario.

Introducción.

El estado de ansiedad se presenta como una reacción ante una situación de amenaza interna o externa; en niños que van a ser sometidos a diferentes procedimientos dolorosos se ha identificado la ansiedad ⁽¹⁾, los niños con cáncer requieren la realización de procedimientos dolorosos como Punción Lumbar (PL) y aspirado de Médula Osea (aMO) en su seguimiento, durante la realización de estos procedimientos se ha identificado la presencia de dolor y de ansiedad ^(2,3) para el control del dolor se ha utilizado la aplicación local de anestésicos, para disminuir el estado de ansiedad se han propuesto diferentes medidas a seguir, entre ellas el uso de ansiolíticos administrados por diversas vías . La ansiedad se define como aprensión, tensión o inquietud derivada de la anticipación de un peligro externo o interno; las manifestaciones de la ansiedad incluyen tensión muscular hiperactividad autonómica,expectación agresiva,vigilancia e investigación atenta del entorno; puede experimentarse durante periodos breves de inicio súbito acompañado de síntomas físicos. Para investigar el grado o intensidad de la ansiedad en los niños se ha utilizado diferentes escalas; la escala observacional de distres conductual (OSBD), una escala validada en pacientes pediátricos con diagnóstico de cancer con edades comprendidas entre 3 y 13 años a los cuales se les realizó punción lumbar y aspirado de médula ósea(14). El midazolam fue sintetizado en 1976 por Frierer y Nalser, es un derivado imidazobenzodiazepínico que tiene unido un anillo imidazólico que lo hace diferente de las benzodiazepinas clásicas; el grupo imidazol le confiere base más solubilidad y un rápido metabolismo, es una de las benzodiazepinas mas liposolubles, la alta lipoafinidad le permite una rápida absorción por el tracto gastrointestinal y una rápida penetración al tejido cerebral. Se ha utilizado como ansiolítico, hipnótico, anticonvulsivante, relajante muscular e inductor de anestesia; uno de sus efectos más importantes es que produce amnesia anterogra; se ha utilizado ampliamente, su uso mas común es como premedicación anestésica en niños para disminuir la angustia de separación de los padres, inductor de la anestesia. Su inicio de acción es rápida, de corta duración se metaboliza en el hígado, la vida media es de 106 a 113 minutos, con un período de lavado máximo de 18 horas, en pacientes con falla hepática la vida media se prolonga hasta 7.37 horas.

La dosis máxima utilizada por vía oral reportada sin causar efectos secundarios es de 0.6 mg/kg/día, y como dosis máxima hasta 16 mg en total. El midazolam se ha utilizado con buenos resultados.⁴⁾ en éste estudio se quiso demostrar su utilidad aplicado mediante esta vía durante la realización de AMO y de PL en niños con leucemia linfoblástica aguda.

Los efectos secundarios que se han presentado son mínimos en intensidad y en frecuencia, dando esto un margen de seguridad para su uso⁽²⁻⁵⁾ los estudios realizados previamente han mostrado que esta vía de administración del midazolam es segura y efectiva, para disminuir el estado de ansiedad y dolor que se presenta durante la realización de los procedimientos mencionados, la escala de medición que se ha utilizado se sugiere que identifica tanto el dolor como el estado de ansiedad que se presenta como una consecuencia de la situación estresante⁽¹¹⁻¹³⁾, esta escala OSBD ha sido controvertida en cuanto a si efectivamente mide ambos, dolor o ansiedad, llegándose a la conclusión que mide ambos estados.⁽⁶⁻¹³⁾

Material y Métodos.

Pacientes.

Se incluyeron 28 niños de 6-15 años de edad, de ambos sexos, con diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda que requerían la realización de punción lumbar o aspirado de médula ósea, con antecedente de por lo menos un procedimiento previo semejante al que se le realizó en esa ocasión, los pacientes fueron seleccionados de la consulta externa de hematología previo consentimiento informado de los padres, en forma aleatoria se les asignó pertenecer al grupo A (a los cuales se les administró midazolam por vía oral a dosis de 0.5 mg/kgdosis única. máximo 11 mg) o al grupo B (a los cuales se les administró placebo), la administración del medicamento fue administrada en la sala de espera por una enfermera diferente a la que realizaba la evaluación y el médico se encontraba segado al tipo de fármaco administrado, a los pacientes se les aplicó como norma del servicio anestesia local. La evaluación del estado de ansiedad se realizó mediante la escala OSBD (Observational Scale of Behavioral Distress) durante 4 períodos diferentes para el desarrollo del procedimiento, los períodos de tiempo se dividieron de la siguiente forma: Fase 1.- El momento de la llegada del paciente a la sala de quimioterapia; Fase 2.- El momento de la administración del fármaco; Fase 3.- Momento de la realización del procedimiento; Fase 4.- Momento previo al egreso del paciente; La evaluación se realizó por dos enfermeras del servicio, realizándose previamente estandarización del procedimiento.

La asignación del procedimiento se realizó en forma aleatoria y doble ciego tanto en la aplicación de la maniobra como en la recolección de la información. Previo al desarrollo del estudio se estandarizó el tiempo necesario para la realización de cada procedimiento de acuerdo a los lineamientos señalados en la literatura se consideró que el médico encargado de realizar los procedimientos ya estaban estandarizado cuando lograron realizar en el tiempo señalado 5 procedimientos en forma subsecuente dentro de los límites de tiempo estipulado.

Durante todo el estudio se valoró la FC, la desaturación de oxígeno por un lapso mínimo de 2 minutos y la presencia de alguna otra signología o sintomatología de alarma. Los pacientes que presentaran bradicardia o la desaturación por un lapso mínimo de 2 minutos de duración se consideraron fracasos terapéuticos, con apertura del código de información. El cálculo del tamaño de la muestra se realizó considerando los reportes de la literatura de midazolam intravenoso sobre las conductas de ansiedad de los pacientes pediátricos, que se ha reportado mejoría en el 70% contra placebo 12%. En nuestro diseño con midazolam oral, y con un nivel de confianza de 95% y un error beta de 0-20 se determinó que se incluirían 26 sujetos.

El estudio fue aprobado por el comité de Bioética del hospital.

Análisis.

Para determinar las diferencias en el grado de ansiedad entre ambos grupos se analizaron mediante la prueba exacta de Fisher, para determinar diferencias entre las cuatro fases del estudio se utilizó una prueba de ANOVA, en una segunda fase para evaluar si hubo diferencias en relación al procedimiento realizado se compararon de cada grupo los resultados de los pacientes sometidos a PL y los sometidos a aMO, todos con un nivel de significancia de 0.05.

**ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA**

Resultados.

En el grupo A hubo 6 niñas, 9 niños, 6 sometidos a aMO, 9 a PL, con edad promedio de 8.7 años y promedio de procedimientos 7.6, en el grupo B hubo 5 niñas, 8 niños, 7 sometidos a aMO, 6 sometidos a PL, el promedio de edad fue de 9.4 y el promedio de procedimientos de 8 no habiendo diferencias entre los grupos.

Cuando se compararon ambos grupos se obtuvo una $p = 0.05$, cuando se analizan los resultados por fases se encuentran diferencias estadísticamente significativas en la fase 3 con una $p = 0.007$ gráfica 1, la cual es consistente en ambos procedimientos con una $p = 0.01$ para el aMO y una $p = 0.05$ para la PL (Gráfica 2 y 3), no hubo diferencias por sexos así como tampoco hubo pérdidas o fracasos terapéuticos.

Discusión.

En los estudios realizados para evaluar la presencia de ansiedad y de dolor durante la realización de los procedimientos tales como aMO, PL, biopsia y otros se ha demostrado que se presentan ambos fenómenos, para el control del dolor se ha utilizado la aplicación de anestésico local, y para la disminución del estado de ansiedad se han utilizado benzodiazepinas y sus derivados, actualmente se ha utilizado midazolam administrado por diversas vías y en este estudio se utilizó administrado en forma oral, observándose que su máximo efecto se produce durante la realización propiamente del procedimiento sugiriendo con esto que su efecto principal es analgésico mas que ansiolítico, esto también apoyado por el hecho de que la mayor diferencia se presentó durante la fase tres y aunque se mantuvo una diferencia en la fase cuatro esta ya no fue estadísticamente significativa, pero las diferencias biológicas son lo suficientemente importantes ya que en el grupo A hubo 8 niños con una puntuación menor de 2, mientras que en el grupo B sólo hubo un niño con una puntuación de 0 en las cuatro fases y uno con una puntuación de 2 durante la fase 3, estas diferencias si bien como se mencionó previamente no tienen significancia estadística tiene una gran relevancia biológica la cual debe ser considerada, además de la ausencia de efectos secundarios, es posible que se deba incrementar el tamaño de muestra para demostrar las diferencias estadísticamente significativas.

Bibliografia.

1. Zeltzer L, Altaman A, Cohen D, Lefkowitz E, Munuksela L, Schechter L, Report of the subcommittee on the management of pain associated with procedures in children with cancer. *Pediatrics*. 1990; 88:5: 826-31.
2. Friedman A, Raymond K, Midazolam premedication for pediatric bone marrow aspiration and lumbar puncture. *Med. Ped. Oncol*. 1991; 19:499-504.
3. Sievers T, Yee J, Foley M, Blanding P, Midazolam for conscious sedation during pediatric oncology procedures: Safety and recovery parameters. *Pediatrics*. 1991; 88:6: 1172-8.
4. Pentikainen P, Valisalami J, Crevoisier C. Pharmacokinetics of midazolam following intravenous and oral administration in patients with chronic liver disease and in healthy subjects. *J. Clin Pharmacol*. 1989; 29: 272-7.
5. Theroux M, West D, Corrdry D, Hyde P, et.al. Efficacy of intranasal midazolam in facilitating suturing of lacerations in preschool children in the emergency department. *Pediatrics*; 1993;91:3:624-7.
6. Shacham S, Daut R. Anxiety or pain: What does the scale measure?. *J. Consult. Clin. Psych*. 1981;49:3:468-9
7. Gallety D, Forrest P, Purdie G. Comparison of the recovery characteristics of diazepam and midazolam. *Br. J. Anaesth*. 1988; 60:520-4.
8. Saarnivaara L, Lindgren L, Klemola J. Comparison of chloral hydrate and midazolam by mouth as premedicants in children undergoing otolaryngology surgery. *Br. J. Anaesth*. 1988;61:390-6.
9. Hargreaves J. Benzodiazepine premedication in minor day-case surgery: comparison of oral midazolam and temazepam with placebo. *Br. J. Anaesth*. 1988;61:611-6.
10. Kendall P. Anxiety: States, Traits-Situations? *J Consult Clin Surg*. 1978;46:2:280-7.
11. Elliot C, Jay S, Woody P. An observation scale for measuring children's distress during. *J Pmedical proceeded Psychol*. 1987;12:4:543-8.

12. Jay S, Elliott C. Behavioral observation scales for measuring children's distress: The effects of increased methodological rigor. 1984;52:6:1106-7.
13. Katz E, Kellerman J, Siegel S. Anxiety as an focus in the clinical study of acute behavioral distress: Reply to Shachm and Daut. J Consul Clin Psychol. 1981;49:3:470-1
14. Elliot, Jay, Woody. An Observation Scale for Measuring Children's Distress During Medical Procedures.1987;12(4):543-551.
15. Eiser ch.The nature of pain. in: Chronic Childhood Disease.Cambrige: Cambrige University Press 1990:28-41.

Figura 1. El estudio de los grupos son parecidos, no existen diferencias significativas, las diferencias se aprecian en la fase 3 en donde el grupo de midazolam sufre una disminución significativa durante la realización del procedimiento en comparación con el grupo placebo, sin embargo la puntuación se incrementa en ambos grupos siendo menor en el grupo de midazolam.

Figura 2. Cuando se analizan por separado los grupos se aprecia que durante la realización del AMO si existe una disminución de la puntuación en la fase 3 del estudio en el grupo de midazolam y que esta se mantiene incluso disminuye en la fase 4 mientras que en el grupo placebo, durante la fase 3 se incrementa en forma importante la puntuación.

Figura 3. Aquí se observa como durante la realización de PL no existen diferencias entre los grupos de midazolam y del placebo.

Figura 1. Midazolam Vs. Placebo durante las 4 fases

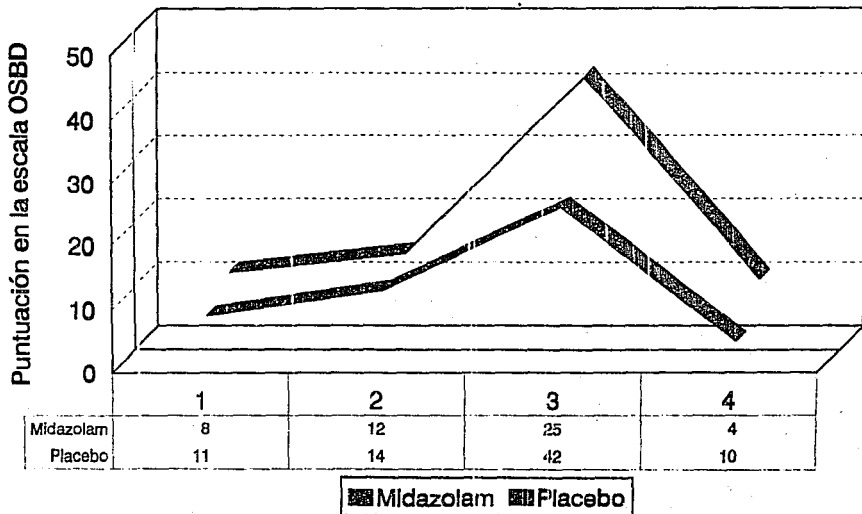


Figura 2 Midazolam Vs. Placebo en las 4 fases durante el aMO

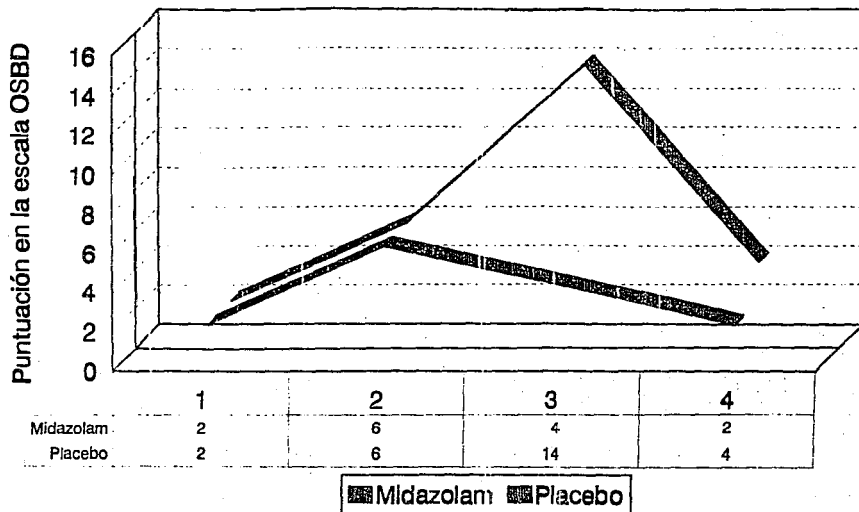


Figura 3. Midazolam Vs. Placebo durante la PL en las 4 fases.

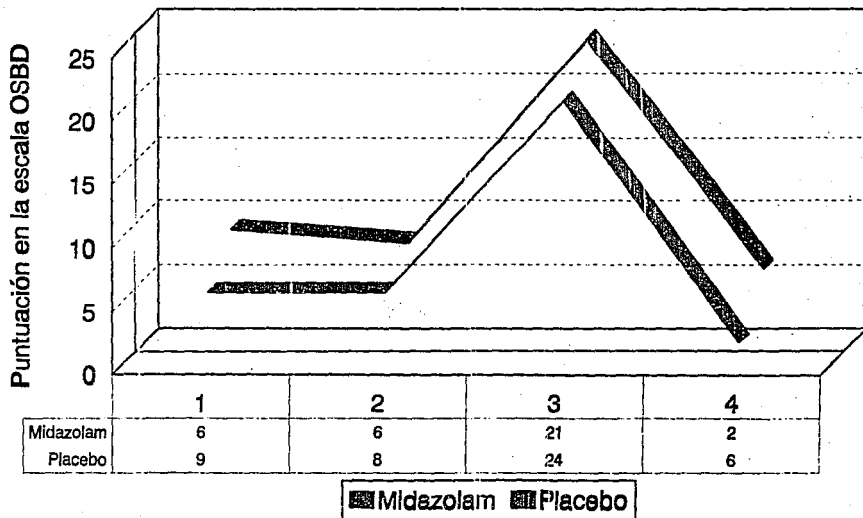


Figura 1
Midazolam Vs Placebo en la Fase 1

	A		B	
	PL	MO	PL	MO
BUSQUEDA DE INFORMACION	3	1	4	2
LLANTO	2		1	
GRITOS			1	
RESISTENCIA FISICA			1	
RESISTENCIA VERBAL	1		1	
BUSQUEDA DE APOYO		1	1	
DOLOR VERBAL				
MOVIMIENTOS				
TOTAL	6	2	9	2

Figura 2
Midazolam Vs Placebo en la Fase 2

	A		B	
	PL	MO	PL	MO
BUSQUEDA DE INFORMACION	2	2	3	4
LLANTO	2	2	1	1
GRITO	1		1	
RESISTENCIA FISICA			1	
RESISTENCIA VERBAL	1	1	1	
BUSQUEDA DE APOYO			1	1
DOLOR VERBAL		1		
MOVIMIENTOS				
TOTAL	6	6	8	6

Figura 3
Midazolam Vs Placebo en la Fase 3

	A		B	
	PL	MO	PL	MO
BUSQUEDA DE INFORMACION	3		3	3
LLANTO	6		3	6
GRITOS	2	2	1	5
RESISTENCIA FISICA	1	1	2	
RESISTENCIA VERBAL	2		3	1
BUSQUEDA DE APOYO	3		3	3
DOLOR VERBAL	4		3	6
MOVIMIENTOS	1			
TOTAL	22	3	18	24

Figura 4
Midazolam Vs Placebo en la Fase 4

	A		B	
	PL	MO	PL	MO
BUSQUEDA DE INFORMACION	1	1	1	1
LLANTO	1		1	2
GRITOS				
RESISTENCIA FISICA				
RESISTENCIA VERBAL				
BUSQUEDA DE APOYO		1	2	2
DOLOR VERBAL				
MOVIMIENTOS				
TOTAL	2	2	5	5

Figura 5
 Midazolam Vs Placebo en las Fases 1 y 2.

	FASE 1		FASE 2	
	A	B	A	B
BUSQUEDA DE INFORMACION	4	6	4	7
LLANTO	2	1	4	2
GRITOS		1	1	1
RESISTENCIA FISICA		1		1
RESISTENCIA VERBAL	1	1	2	1
BUSQUEDA DE APOYO	1	1		2
DOLOR VERBAL			1	
MOVIMIENTOS				
TOTAL	8	11	12	14

Figura 6
Midazolam Vs placebo en las Fases 3 y 4

	FASE 3		FASE 4	
	A	B	A	B
BUSQUEDA DE INFORMACION	3	6	2	2
LLANTO	6	9	1	3
GRITO	4	6		
RESISTENCIA FISICA	2	2		
RESISTENCIA VERBAL	2	4		
BUSQUEDA DE APOYO	3	6	1	4
DOLOR VERBAL	4	9		1
MOVIMIENTOS	1			
TOTAL	25	42	4	10