

Universidad Nacional Autónoma de México

Facultad de Medicina

División de estudios de postgrado e investigación

INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS SOCIALES DE LOS
TRABAJADORES DEL ESTADO

***“CLONAZEPAM Y MIDAZOLAM COMO PREMEDICACIÓN PARA
DESMINUIR LA PRESENCIA DEL DELIRIUM POST-QUIRÚRGICO
EN PACIENTES DERIÁTRICOS SOMETIDOS A CIRUGÍA
ORTOPÉDICA DE CADERA”***

Trabajo de investigación que presenta:

Diana María Matute Medina

Para obtener el diploma de especialidad

Anestesiología

Asesores de Tesis

Dra. María Cecilia López Mariscal

Dr. Juan Carlos Luna Jiménez

No. De registro de la tesis

092.3012

México D. F. 2013



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.

Agradecimientos:

A Dios, por su gran amor, por darme la fuerza necesaria y levantarme en los peores momentos durante mi residencia y desde siempre.

A mí misma, por demostrarme que es posible vencer cualquier obstáculo para alcanzar la meta deseada, por permitirme la oportunidad de crecer y ser mejor cada día, por la tenacidad y valentía que me han permitido obtener este nuevo logro.

A Eloísa María mi madre, por su apoyo incondicional, por ser el mejor ejemplo de tolerancia, amor y entereza.

A Elizabeth Abigaíl mi hija, por su paciencia y consuelo en los momentos difíciles.

A Victoria Kamilah mi hija, por ser la luz en la oscuridad.

A Víctor Alín, por ser el mejor hermano del mundo, mi compañero en mi niñez y mi mejor amigo el resto de mi existencia.

A Liliana mi hermana, por el cariño y confianza que ha prevalecido entre ambas, por darme importantes lecciones de fortaleza siempre.

A Nereo, por ser simplemente el gran amor de toda mi vida.

A Cynthia Ávila, por su gran amistad, ayuda, consuelo, apoyo, por tantas cosas, que necesitaría mucho más de una hoja para expresarlas.

A Álvaro, Ulises, Aracely y Uriel, por ser mis hermanos de corazón.

A mis compañeros en este viaje de tres años, que aunque fue terriblemente difícil en todo momento, ha sido el mejor viaje de mi vida. Gracias Guillermo Vázquez por tu compañía y amistad, Emma Ríos por ayudarme a iniciar esto con disciplina y cariño, Erika García por tu enseñanza y amistad, Karen por tus consejos, Carolina por tu invaluable amistad, Ugo Olaf por demostrarme que se puede obtener gran apoyo de quien menos imaginé. José Luis y Claudia por la gran amistad que un tiempo fue.

A todos mis maestros que compartieron sus conocimientos y experiencia, quienes me permitieron aplicar cada conocimiento en sus pacientes y también por brindarme su confianza y sus palabras de aliento: Dra. Mejía, Dra. Villafaña, Dr. López, Dra. Calderón, Dra. Duarte, Dra. Santaella, Dr. Rojas Lara y Dra. Zizumbo.

Un agradecimiento especial a la Dra. Rentería, la Dra. Lucía Gutiérrez, al Dr. Javier Castillo y al Dr. Alfredo Zavala, quienes no sólo me brindaron enseñanza académica sino su amistad.

A la Dra. María Cecilia López Mariscal mi confidente, mi apoyo, con esas palabras que parecían trueno y me hacían reaccionar, mil gracias.

Al Dr. Hernández, gracias por esa confianza, por escucharme y secar mis lágrimas en momentos difíciles, por sus sonrisas, por su cariño.

Al Dr. Juan Carlos Luna Jiménez por ser un gran profesor, amigo inolvidable y gran ejemplo en todos los aspectos. Gracias Doctor por cada palabra, cada muestra de apoyo y por permitirme conocer y experimentar su bondad y rectitud. Lo admiro, lo respeto y le tengo un cariño entrañable.

Al Dr. Eduardo Rojas, por hacerme más fuerte, más segura, más madura y sobre todo, por mostrarme y conducirme por el camino de la excelencia en esto que amo. A usted le agradezco que incansablemente luche para formarnos y brindar así, grandes profesionales.

A nuestros pacientes, que depositan su confianza en nosotros, por ser un recurso invaluable para el aprendizaje de todo médico.

Finalmente, a la Honorable Universidad Nacional Autónoma de México, mi *alma mater*, mi hogar. Para ella mi más grande agradecimiento, quien incesantemente me ha dado todo para ser la mujer que soy.

Índice

	Pág.
Resumen.....	4
Summary.....	5
Introducción.....	6
Material y Métodos.....	8
Resultados.....	11
Discusión.....	22
Conclusiones.....	24
Bibliografía.....	25

Resumen

El Midazolam y el Clonazepam pertenecen a la familia de las benzodiazepinas. El Midazolam es utilizado como medicación preanestésica en pacientes geriátricos sometidos a cirugía ortopédica de cadera, sin embargo, se encuentra relacionado con delirium, bradicardia e hipotensión. El Clonazepam no causa bradicardia y genera menos hipotensión en comparación con el Midazolam. El Clonazepam, a pesar de ser de la misma familia, no se ha utilizado como medicación preanestésica. En este estudio de casos y controles evaluamos el Delirium que causa el Midazolam y lo comparamos con el generado por el Clonazepam. Se reclutaron 60 pacientes geriátricos ASA I y II, sometidos a cirugía ortopédica de cadera, de los cuales 30 pacientes recibieron como medicación preanestésica Midazolam y los otros 30 Clonazepam. El análisis de los casos y controles mostró que el Clonazepam, en comparación con el Midazolam, de manera significativa genera menos delirium post-quirúrgico. Además, el 30% de los pacientes que se trataron con Midazolam, también recibieron Atropina como tratamiento de la bradicardia; en cambio, solo el 6.7 % de los pacientes que se medicaron con Clonazepam recibieron Atropina. Concluimos que el Clonazepam es útil para la medicación preanestésica en el paciente geriátrico sometido a cirugía ortopédica de cadera, ya que no altera la estabilidad hemodinámica transoperatoria, disminuye la ansiedad por un periodo de 24 horas y disminuye el riesgo de delirium post-quirúrgico.

Palabras clave: Midazolam, Clonazepam, Delirium.

Summary

Midazolam and Clonazepam belong to the family of benzodiazepines. Midazolam is often used as a preanesthetic medication in elderly patients undergoing orthopedic hip surgery, but it usually causes delirium, bradycardia and hypotension. Clonazepam when used in the same procedure does not cause bradycardia and causes less hypotension compared with Midazolam. Despite being of the same family, clonazepam has not been used as a preanesthetic medication. In this case-control study we evaluated the Delirium caused by Midazolam and Clonazepam. Sixty ASA I and II elderly patients undergoing orthopedic hip surgery were recruited, of which thirty patients received Midazolam as preanesthetic medication and the other thirty patients received Clonazepam. The analysis this case-control study showed that compared to Midazolam, Clonazepam generates significantly less postoperative delirium. Furthermore, 30% of patients treated with Midazolam also received Atropine for bradycardia treatment, whereas only 6.7% of patients that were medicated with Clonazepam received Atropine. We conclude that Clonazepam is useful for premedication in elderly patients undergoing orthopedic hip surgery, and does not alter the intraoperative hemodynamic stability, reduces anxiety for a period of 24 hours and diminishes the risk of post-operative delirium.

Key words: Midazolam, Clonazepam, Delirium.

Introducción:

El delirium, es frecuente durante el postoperatorio en el paciente geriátrico que recibe tratamiento quirúrgico de cadera. Está asociado a estancia hospitalaria prolongada, déficit cognitivo inmediato o a largo plazo y es considerado un trastorno breve de la cognición que parece tener relación directa con la duración y gravedad del proceso quirúrgico.

Las benzodiacepinas, son comúnmente utilizadas durante la medicación pre-anestésica por sus propiedades hipnóticas, rápido inicio de acción y corta duración. Ejercen efectos ansiolítico, anticonvulsivante y relajante muscular y pueden utilizarse para la prevención del delirium post-quirúrgico. La benzodiacepina más utilizada es el Midazolam, su vida media es de 2 horas, cuando el Delirium post-quirúrgico se presenta después de que se ha agotado la vida media del Midazolam. Es posible que debamos elegir una benzodiacepina de mediana duración como el Clonazepam, que tiene vida media más larga y que permitiría reducir este trastorno en las siguientes veinticuatro horas después de la cirugía.

La fisiopatología del delirium, aún no se conoce del todo; la evidencia apoya el papel de la reducción de la neurotransmisión colinérgica, tono excesivo dopaminérgico, citocinas proinflamatorias como la interleucina IL1 y el factor de necrosis tumoral alfa. Todos pueden alterar la neurotransmisión, producir neurotoxicidad y aumentar la permeabilidad de la barrera hematoencefálica. Otros mecanismos fisiopatológicos hipotéticos del delirium post-quirúrgico incluyen la inflamación, estrés, factores genéticos y cambios cuantitativos y cualitativos en los

circuitos neuronales que aparecen en el proceso de envejecimiento del cerebro.^{2,4,10,12,13} En términos generales su etiología es multifactorial.

El delirium tiene dos formas, hiperactivo o hipoactivo y es definido por una alteración aguda caracterizada por alteración del estado mental y se puede desarrollar en horas o días y su curso es fluctuante. Los pacientes con delirium tienen dificultad para poner atención a su medio ambiente, pensamiento desorganizado y en general se caracteriza como un estado de conciencia alterado.^{1,10} En la clínica podemos identificar a los pacientes en riesgo de delirium y diagnosticarlos con instrumentos validados como el

CAM (Confusion Assessment Method) y el CAM para Cuidados Intensivos.¹¹ Los pacientes de riesgo para delirium son mayores de 65 años (15% a 53%). Los factores que contribuyen al delirium en el periodo postoperatorio son dolor, hipoxemia, hipotensión, trastornos metabólicos, sepsis, y abstinencia de drogas o alcohol. El dolor intenso postoperatorio es una causa de delirium hiperactivo con agitación, el dolor que induce delirium causado por retención urinaria es común porque el volumen vesical residual se eleva después de la anestesia y la cirugía.^{14,}
¹⁸ Pacientes adictos a la nicotina, etanol, opiáceos y benzodiazepinas, están en alto riesgo de delirium en el postoperatorio. La incidencia de confusión postoperatoria se incrementa en las personas mayores que toman benzodiazepinas de manera crónica.^{14, 19}

A pesar de que el delirium es considerado como un trastorno de corta duración de la cognición, puede tener secuelas a largo plazo, como persistencia del déficit cognitivo, pérdida de la independencia, deterioro del núcleo familiar, aumento de los costos, y es un factor predictivo de mortalidad a los 6 meses en pacientes que estuvieron en la unidad de cuidados intensivos.^{1, 8} El propósito de este estudio es determinar si una benzodiazepina de acción intermedia como el Clonazepam disminuye el delirium post-quirúrgico en el paciente postoperado de cirugía de cadera.

Material y Método:

Previa autorización del Comité de Investigación y Ética del Hospital Lic. Adolfo López Mateos del ISSSTE. Se estudiaron a 60 pacientes con diagnóstico de artropatía de cadera que fueron sometidos a cirugía ortopédica de cadera y recibieron Midazolam o Clonazepam como medicación preanestésica. El tamaño de la muestra se calculó con una fórmula para comparación de proporciones entre dos grupos, con error alfa de 0.05 y error beta de 0.20, para una hipótesis de una cola. Se determinó en 30 pacientes por grupo. Se incluyeron: Pacientes ASA II, edad 65 años o más, pacientes conscientes, orientados en sus tres esferas, y que previo al procedimiento anestésico quirúrgico no hubieran presentado delirium. Se excluyeron: Pacientes que no aceptaron las condiciones del protocolo, los pacientes con hipersensibilidad a las benzodiazepinas utilizadas, pacientes que utilizaban benzodiazepinas como medicación frecuente, aquellos que habían recibido medicación con benzodiazepinas 48 horas previas al inicio del estudio y pacientes con retención urinaria por un problema ajeno al procedimiento anestésico quirúrgico. Se eliminaron del estudio: Pacientes que solicitaron su alta voluntaria del servicio de ortopedia, pacientes que presentaron inestabilidad

hemodinámica transoperatoria, los que se cambió de anestesia regional a anestesia general y los que decidieron salir del estudio en cualquier momento. Se solicitó consentimiento informado con fundamento en la norma oficial mexicana 168-88^a1-1998. Posterior al enrolamiento, se asignaron aleatoriamente a uno de los dos grupos Grupo M premedicado con Midazolam (20 µg/kg) por vía intravenosa treinta minutos antes del bloqueo neuroaxial; el Grupo C premedicado con Clonazepam (5 µg/kg. Cada gota corresponde a 100 µg) por vía sublingual dos horas antes del bloqueo neuroaxial. A todos los pacientes se les realizó valoración preanestésica el día previo de la cirugía. Se clasificó su riesgo, se identificaron los criterios de inclusión, y se planeó la medicación preanestésica. En la valoración preanestésica se incluyó la valoración del delirium mediante el Método de Evaluación de la Confusión (CAM).¹¹

Cuadro 1. Método de diagnóstico de delirium con la Evaluación de la Confusión (CAM)

Elemento		Características
1	Inicio agudo y curso fluctuante	¿Existe un cambio agudo en el estado mental del paciente? ¿Este cambio fluctúa durante las pasadas 12 horas (viene y va, aumenta y disminuye en su severidad)?
2	Pérdida de la atención	¿El paciente tiene dificultad en enfocar la atención, por ejemplo se distrae con facilidad o tiene dificultad para seguir una conversación?
3	Pensamiento desorganizado	El habla del paciente es desorganizada, incoherente, su conversación es irrelevante, tiene flujo ilógico de

		ideas, cambios impredecibles de tema o sujeto?
4	Nivel de conciencia alterado	¿Cómo califica usted el nivel de conciencia del paciente? Alerta (normal), Vigilante (hiperalerta), Letárgico (somnoliento pero de fácil despertar) Estuporoso (difícil de despertar) En coma

El diagnóstico de delirium requirió de la presencia de los elementos 1 y 2, más el 3 o el 4. Poner completa la referencia (referencia 11).

Al ingreso a la sala de operaciones se colocó monitoreo tipo I con oximetría de pulso, presión arterial no invasiva cada 5 minutos, electrocardiograma continuo en DII y V5, se tomaron los signos vitales basales, frecuencia cardiaca, SpO₂, presión arterial sistólica, media y diastólica, oxígeno suplementario por catéter nasal a tres litros por minuto, posteriormente se colocó al paciente en decúbito lateral izquierdo o derecho según correspondiera a la extremidad a intervenir. Carga de solución de Ringer Lactato a 5 ml/Kg antes del bloqueo neuroaxial. Se realizó asepsia de región lumbar con solución de iodine, se colocó campo estéril, se infiltró piel y tejido celular subcutáneo de espacio L3-L4 o bien L2-L3 con Lidocaína 1% 40mg, se introdujo aguja Tuohy No. 17G hasta espacio peridural por medio de la técnica de la resistencia, se introdujo aguja Whitacre No. 27 G hasta espacio subaracnoideo obteniendo líquido cefalorraquídeo, en este espacio se administró Bupivacaína Hiperbárica 10 mg, se retiró la aguja Whitacre y se introdujo catéter peridural, se retiró posteriormente aguja Tuohy y se fijó catéter a la piel. Al final del procedimiento quirúrgico, se retiró el catéter peridural.

Se registraron las siguientes variables, Tensión arterial, Saturación de oxígeno, Frecuencia cardiaca, Frecuencia respiratoria, Temperatura axilar cada 5 minutos

hasta terminar el procedimiento quirúrgico. El nivel metamérico buscado fue de T10. La valoración del delirium postoperatorio con el método CAM se aplicó de la siguiente manera.

Cuadro 2. Valoración del delirium postoperatorio mediante el Método CAM

Inmediato en las primeras 12 horas
Presencia de delirium sí o no Tiempo en que se presentó el delirio una vez terminada la cirugía. Duración del delirium.
En las primeras 24 horas
Presencia de delirium sí o no Tiempo en que se presentó el delirio una vez terminada la cirugía. Duración del delirium.
A mediano plazo en las primeras 72 horas
Presencia de delirium sí o no Tiempo en que se presentó el delirio una vez terminada la cirugía. Duración del delirium.

Análisis de datos.

Al final de la recolección de datos, se compararon las diferencias entre ambos grupos. Las variables continuas se compararon con una prueba de “t” de student y las nominales con una prueba de Chi cuadrada y una prueba exacta de fisher. Una vez obtenidos los datos temporales se analizaron con las técnicas estadísticas convencionales para este tipo de muestras. La $p < 0.05$ es estadísticamente significativa.

Resultados:

Se estudiaron 60 pacientes, grupo M (n=30), encontramos que el delirium se presentó significativamente con más frecuencia en el grupo (M) de Midazolam en las primeras, 12 y 24 horas, y persistió hasta las 72 horas ($p < 0.05$) (tabla 1) (gráfica 1). Hubo diferencia significativa entre el grupo de M y el grupo Clonazepam (C) en este grupo el delirium se presentó con menor frecuencia y no hubo delirium a las 72 horas. * $p < 0.05$

Los elementos de diagnóstico 1,2,3, de delirium se encontraron con más frecuencia en el grupo M (tabla 2) * $p < 0.05$.

No hubo diferencias significativas entre ambos grupos en la edad, sexo, tipo de intervención quirúrgica y antecedentes patológicos. Los dos grupos recibieron Diclofenaco y Tramadol en el 100% de los casos. Hubo pacientes que presentaron bradicardia y recibieron Atropina como tratamiento, y la presencia de delirium se asoció con la administración de Atropina y resultó estadísticamente más frecuente en el grupo del Midazolam ($p < 0.05$) (tabla 5). La hemotransfusión se realizó en el 16.7% en el grupo de Clonazepam y 20% en el de Midazolam, sin diferencias estadísticas significativas. No se encontraron diferencias estadísticas significativas en los signos vitales y en los exámenes de laboratorio entre los dos grupos.

Tabla 1.- Presencia de delirium en los dos grupos en diferentes momentos.

Grupo	DELIRIUM primeras 12 horas	DELIRIUM primeras 24 horas	DELIRIUM A las 72 horas
CLONAZEPAM (n=30)	20 *	6.7*	0*
MIDAZOLAM (n=30)	36.7*	26.7*	6.7*

Expresado en valores porcentuales (%) *=p< 0.05.

Fuente: Hospital Regional Lic. Adolfo López Mateos, ISSSTE, DF.

Tabla 2.- Elemento de delirium en los dos grupos en las primeras 24 horas.

Grupo	Elemento 1	Elemento 2	Elemento 3	Elemento 4 (hiperalerta)
CLONAZEPAM (n=30)	6.7*	6.7*	6.7*	6.7*
MIDAZOLAM (n=30)	26.7*	26.7*	26.7*	26.7*

Expresado en valores porcentuales (%) *=p< 0.05.

Fuente: Hospital Regional Lic. Adolfo López Mateos, ISSSTE, DF.

Tabla 3.- Datos demográficos que se presentaron en los grupos.

Grupo	Edad en años	Masculino	Femenino	*=p< 0.05
CLONAZEPAM (n=30)	79.60±4.98	56.7*	43.3*	NS
MIDAZOLAM (n=30)	77.87±4.79	46.7*	53.3*	NS

Expresado en valores porcentuales (%) *=p< 0.05.

Fuente: Hospital Regional Lic. Adolfo López Mateos, ISSSTE, DF.

NS: No significativo

Tabla 3.- Procedimientos quirúrgicos realizados en el estudio.

GRUPO		Frecuencia	Porcentaje	*=p< 0.05.
CLONAZEPAM (n=30)	REEMPLAZO TOTAL DE CADERA	10	33.3	NS
	HEMIARTROPLASTÍA CADERA	10	33.3	NS
	RAFI CADERA	10	33.3	NS
	Total	30	100.0	SN
MIDAZOLAM (n=30)	REEMPLAZO TOTAL DE CADERA	10	33.3	NS
	HEMIARTROPLASTÍA CADERA	12	40.0	NS
	RAFI CADERA	8	26.7	NS
	Total	30	100.0	NS

Expresado en valores porcentuales (%) *=p< 0.05.

Fuente: Hospital Regional Lic. Adolfo López Mateos, ISSSTE, DF.

NS: No significativo

Tabla 4.- Antecedentes patológicos en el estudio.

GRUPO		Frecuencia	Porcentaje	
CLONAZEPAM (n=30)	NINGUNO	9	30.0	
	HIPERTENSIÓN	8	26.7	
	HPO	1	3.3	
	NEUMOCONIOSIS	1	3.3	
	ARTRITIS REUMATOIDE	3	10.0	
	DIABETES MELLITUS	3	10.0	
	EPOC	2	6.7	
	HIPOTIROIDISMO	1	3.3	
	IAM	1	3.3	
	CA MAMA	1	3.3	
	Total	30	100.0	
	MIDAZOLAM (n=30)	NINGUNO	11	36.7
		HIPERTENSIÓN	7	23.3
HPO		1	3.3	
ARTRITIS REUMATOIDE		3	10.0	
DIABETES MELLITUS		5	16.7	
IAM		2	6.7	
CA MAMA		1	3.3	
Total		30	100.0	

Expresado en valores porcentuales (%) *=p< 0.05.

Fuente: Hospital Regional Lic. Adolfo López Mateos, ISSSTE, DF.

Tabla 5.- Porcentaje de pacientes que recibieron Atropina, Diclofenaco y Tramadol.

Grupo	Atropina*	Diclofenaco	Tramadol
CLONAZEPAM (n=30)	6.7	100	100
MIDAZOLAM (n=30)	30	100	100

Expresado en valores porcentuales (%) *=p< 0.05.

Fuente: Hospital Regional Lic. Adolfo López Mateos, ISSSTE, DF.

Tabla 6.- Tensión arterial al inicio y al final de los procedimientos quirúrgicos.

Grupo	Tensión arterial sistólica al inicio	Tensión arterial sistólica al final	Tensión arterial diastólica al inicio	Tensión arterial diastólica al final
CLONAZEPAM (n=30)	128.83±6.96	107.87±5.98	76.83±9.31	60.23±5.46
MIDAZOLAM (n=30)	125.23±7.95	105.43±5.86	73.23±10.86	64.43±5.80

Expresado en valores mmHg $*=p < 0.05$.

Fuente: Hospital Regional Lic. Adolfo López Mateos, ISSSTE, DF.

Tabla 7.- Frecuencia cardiaca y respiratoria al inicio y al final de los procedimientos quirúrgicos.

Grupo	FC al inicio	FC al final	FR al inicio	FR al final
CLONAZEPAM (n=30)	73.57±6.14	68.60±9.77	16.83±1.48	13.97±0.17
MIDAZOLAM (n=30)	68.17±12.70	73.53±10.13	16.80±1.62	13.93±0.58

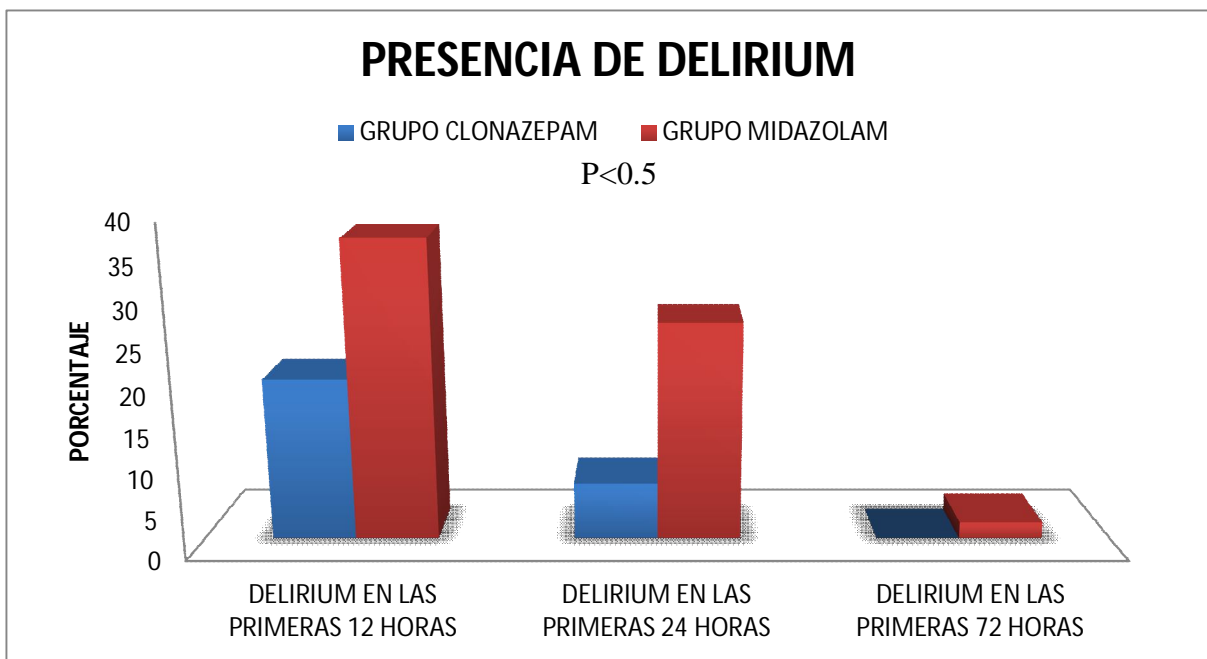
FC: Frecuencia cardiaca.

FR: Frecuencia respiratoria.

Expresado en valores de frecuencia por minuto *=p< 0.05.

Fuente: Hospital Regional Lic. Adolfo López Mateos, ISSSTE, DF.

Gráfica 1.- Presencia de delirium en los dos grupos estudiados. Se encontró una diferencia estadísticamente significativa.



Fuente: Hospital Regional Lic. Adolfo López Mateos, ISSSTE, DF.

Gráfica 2.- Administración de Atropina en los dos grupos. Se encontró una diferencia estadísticamente significativa.



$P < 0.5$

Fuente: Hospital Regional Lic. Adolfo López Mateos, ISSSTE, DF.

Discusión:

El fármaco más utilizado como medicación preanestésica para disminuir la ansiedad en el paciente geriátrico sometido a cirugía ortopédica de cadera, es el Midazolam.

El Midazolam es una benzodiazepina de acción corta con una vida media de dos horas, lo que resulta valioso para su utilización en los procedimientos quirúrgicos, que precisan de fármacos que tengan un tiempo de acción corto. Su rápida

eliminación garantiza el completo retorno al estado neurológico previo al procedimiento quirúrgico, sin embargo, es posible que el paciente geriátrico que será sometido a una cirugía tan cruenta y prolongada como es la cirugía ortopédica de cadera, con alto riesgo de delirium post-quirúrgico, requiera una protección frente a la ansiedad por un periodo mayor, con el fin de disminuir el riesgo de delirium post-quirúrgico.²¹

En el presente estudio se utilizó una benzodiazepina de vida media más larga, comparándola con Midazolam. Dadas las diferencias farmacocinéticas y farmacodinámicas, así como, su posología (Midazolam 20 µg/kg intravenoso contra Clonazepam 5 µg/kg sublingual) de ambos fármacos, fue posible realizar este estudio comparativo, en donde se analizaron sus efectos durante el periodo post-quirúrgico, por medio de evaluaciones con el método CAM a las 12, 24 y 72 horas del periodo post-quirúrgico.

No se encontraron diferencias significativas entre los dos grupos en la edad, sexo, patología, tipo de intervención, así como tampoco para los exámenes de laboratorio ni signos vitales. No hubo relación entre la administración de Tramadol y Diclofenaco y la presencia de Delirium. Esta homogeneidad entre ambos grupos, permitió centrar la atención en el objetivo principal que es la presencia de delirium.

Se encontraron diferencias estadísticas significativas en los grupos, el delirium post-quirúrgico fue más frecuente en el grupo que recibió Midazolam en relación con el grupo que recibió Clonazepam. Esto se observó particularmente en las primeras 12 y 24 horas. Resulta importante destacar, que el grupo que recibió Midazolam, presentó episodios de Delirium que perduraron incluso hasta las 72 horas (6.7%), en contraste con el grupo que recibió Clonazepam en donde no hubo Delirium en este periodo.

Con respecto a la presencia de los elementos analizados, descritos en el método de evaluación CAM, hubo un predominio importante de los 4 elementos en el grupo que recibió Midazolam. Resalta que el tipo de Delirium que fue observado con mayor frecuencia es el hiperalerta, que se presentó en el 26.7% de los casos

del grupo que recibió Midazolam en comparación con el 6.7% de los casos en el grupo de Clonazepam.

Las diferencias en la frecuencia de Delirium post-quirúrgico observadas en los diferentes grupos, podrían ser generadas por el efecto ansiolítico que protege al grupo de Clonazepam durante más tiempo, pues como se ha descrito, la ansiedad es un factor de riesgo importante para la presencia de delirium.²¹ El uso de una benzodiacepina con un efecto de mayor duración, brinda protección neurológica en ese periodo de gran vulnerabilidad de los pacientes, razón por la cual podría ser más apropiada para disminuir el riesgo de delirium.

Un resultado muy importante que arroja este trabajo, es que el grupo de Midazolam presentó bradicardia sinusal que cursó con hipotensión, esto puede explicarse porque algunos datos apuntan, que el reflejo a la hipotensión se altera cuando se utiliza Midazolam, debido a una probable disminución de las catecolaminas, además se encuentra documentado que el Midazolam produce una reducción mayor de la presión arterial que otras benzodiacepinas.²² En esta condición, el fármaco más utilizado es la Atropina con su conocido efecto anticolinérgico. Como es sabido, la evidencia en otros estudios, apoya el papel de la reducción de la neurotransmisión colinérgica como parte importante de la fisiopatología del Delirium.^{2,4,10,12,13} En el grupo que recibió Atropina, la presencia de Delirium fue del 30% de los pacientes, contrario al grupo de Clonazepam con el 6.7% de los pacientes.

Conclusiones:

1. En este estudio se encontró que en el grupo de Clonazepam, el delirium se presenta con menos frecuencia en los pacientes mayores de 65 años sometidos a cirugía ortopédica de cadera. En el estudio del delirium, se presentaron los tres elementos, pero el cuarto elemento más frecuente correspondió al estado de hiperalerta.
2. Los pacientes a quienes se les administra Midazolam, requieren más frecuentemente Atropina durante los procedimientos quirúrgicos.
3. No se encontraron diferencias significativas entre los dos grupos en la edad, sexo, patología, tipo de intervención, así como tampoco para los exámenes de laboratorio ni signos vitales.
4. La principal limitante en el estudio, fue el reducido tamaño de la muestra. Es necesario realizar estudios en poblaciones más grandes para apoyar la consistencia de los resultados.
5. Concluimos que el Clonazepam es útil para la medicación preanestésica en el paciente geriátrico sometido a cirugía ortopédica de cadera, ya que no altera la estabilidad hemodinámica transoperatoria, disminuye la ansiedad por un periodo de 24 horas y disminuye el riesgo de delirium post-quirúrgico.

Bibliografía:

1. Rathier MO, Baker WL. A review of recent clinical trials and guidelines on the prevention and management of delirium in hospitalized older patients. *Hospital Practice* 2011; 39(4): 96 – 106.
2. Hshieh TT, Fong TG, Marcantonio ER, Inouye SK. Cholinergic Deficiency Hypothesis in Delirium: A Synthesis of Current Evidence. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2008; 63(7): 764–772.
3. Gilman S. Cerebral disorders after open-heart operations. *N. Engl. J. Med.* 1965; 272: 489 – 498.
4. Fong TG, Tulebaev SR, Inouye SK. Delirium in elderly adults: diagnosis, prevention and treatment. *Nat Rev Neurology* 2009; 5(4): 210–220. doi:10.1038/nrneurol.
5. Sockalingam S, Parekh N, Bogoch II, Sun J, Mahtani R, Beach C, Bollegalla N, Turzanski S, Seto E, Kim J, Dulay P, Scarrow S, Bhalerao S. Delirium in the postoperative cardiac patient: a review. *J Card Surgery*. 2005; 20:560 – 567.
6. Franco K, Litaker D, Locala J, Bronson D. The cost of delirium in the surgical patient. *Psychosomatics* 200; 42: 68 –73.
7. Marcantonio ER, Flacker JM, Michaels M, Resnick NM. Delirium is independently associated with poor functional recovery after hip fracture. *J. Am. Geriatr. Soc.* 2000; 48: 618–624.
8. Dyer CB, Ashton CM, Teasdale TA. Postoperative delirium: a review of 80 primary data-collection studies. *Arch. Intern. Med.* 1995; 155: 461– 465.
9. Lundstrom M, Edlund A, Karlsson S, Brannstrom B, Bucht G, Gustafson YA. Multifactorial intervention program reduces the duration of delirium, length of hospitalization, and mortality in delirious patients. *J. Am. Geriatr. Soc.* 2005; 53: 622– 628.

10. Gunther ML, Morandini A, Ely EW. Pathophysiology of delirium in the intensive care unit. *Crit. Care Clin.* 2008; 24: 45– 65.
11. Wong CL, Holroyd-Leduc J, Simel DL, Straus SE. Does This Patient Have Delirium? Value of Bedside Instruments. *JAMA* 2010, 304(7): 779 – 786.
12. Bunavendran A, Kroin JS, Berger RA, Hallab NJ, Saha C, Negrescu C, Moric M, Caicedo MS, Tuman KS. Upregulation of prostaglandin E2 and interleukins in the central nervous system and peripheral tissue during and after surgery in humans. *Anesthesiology* 2006, 104: 403–410.
13. Leung JM, Sands LP, Wang Y, Poon A, Kwok P, KaneJP, Pullinger CR. Apolipoprotein E e4 allele increases the risk of early postoperative delirium in older patients undergoing non cardiac surgery. *Anesthesiology* 2007; 107: 406 –411, 2007.
14. Fong HK, Sands LP and Leung, JM. The role of postoperative analgesia in delirium and cognitive decline in elderly patients: A systematic review. *Anesth Analg* 2006; 102: 1255 – 66.
15. Buckner RL. Memory and executive function in aging and AD: Multiple factors that cause decline and reserve factors that compensate. *Neuron* 2004; 44:195–208.
16. Andrews-Hanna JR, Snyder AZ, Vincent JL, Lustig C, Head D, Raichle ME, Buckner RL. Disruption of large-scale brain systems in advanced aging. *Neuron* 2007; 56: 924 –935.
17. Vaurio LE, Sands LP, Wang Y, Mullen EA, Leung J. Postoperative delirium: The importance of pain and pain management. *Anesth Analg* 2006; 102: 167–73.
18. Keita H, Diouf E, Tubach F, Brouwer T, Dahmani S, Mantz J, Desmonts JM. Predictive factors of early postoperative urinary retention in the postanesthesia care unit. *Anesth Analg* 2005; 101: 592– 96.

19. Kudoh A, Takase H, Takahira Y, Takazawa T. Postoperative confusion increases in elderly long term benzodiazepine users. *Anesth Analg* 2004; 99: 1674 – 1678.
20. Brunton L, Lazo J, Lazo JS, Parker KL, Lazo JS, Brunton LL. Goodman & Gilman. *Bases Farmacológicas de la Terapéutica*. 2012; 12^a Ed. McGraw Hill- Interamericana, pp. 410 – 411.
21. Detroyer E, Dobbels F, Verfaillie E, Meyfroidt G, Sergeant P, and Koen M. Is Preoperative Anxiety and Depression Associated with Onset of Delirium After Cardiac Surgery in Older Patients? A Prospective Cohort Study. *JAGS, Journal compilation The American Geriatrics Society* 2008; 56: 2278 – 2284.
22. Miller R. *Miller Anestesia*. 2010; 7^a Ed. Elsevier España, Vol 1: 500 – 507.