



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

SECRETARÍA DE SALUD DEL DISTRITO FEDERAL
DIRECCIÓN DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN
SUBDIRECCIÓN DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

CURSO UNIVERSITARIO DE ESPECIALIZACIÓN EN
ANESTESIOLOGÍA

**“EFICACIA DE MELATONINA CONTRA PLACEBO PARA
SEDACION PREOPERATORIA EN PACIENTES
INTERVENIDAS DE HISTERECTOMIA TOTAL ABDOMINAL
BAJO ANESTESIA REGIONAL”**

ENSAYO CLINICO

PRESENTADO POR:
DR. LUIS ENRIQUE ROSAS LUNA

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN
ANESTESIOLOGÍA

DIRECTOR DE LA TESIS:
DRA. LAURA MATILDE UBALDO REYES

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.

“Eficacia de melatonina contra placebo
para sedación preoperatoria en pacientes
intervenidas de histerectomía total
abdominal bajo anestesia regional”

Dr. Luis Enrique Rosas Luna

Vo. Bo.

Dra. Maria Maricela Anguiano García
Titular del Curso de Especialización en
Anestesiología

Vo. Bo.

Dr. Antonio Fraga Mouret
Director de Educación e Investigación.

“Eficacia de melatonina contra placebo
para sedación preoperatoria en pacientes
intervenidas de histerectomía total
abdominal bajo anestesia regional”

Dr. Luis Enrique Rosas Luna

Vo. Bo.

Dra Laura Matilde Ubaldo Reyes Maria
Director de Tesis

Agradecimientos.

A tu amor, paciencia y comprensión, porque preferiste ofrecer tu tiempo para que yo pudiera cumplir con el mío. Por compartir mi sueño, y hacerlo también tu realidad. Por tu bondad y sacrificio, me inspiraste a ser mejor, a no rendirme, a tener serenidad en los momentos más difíciles, jamás podré compensarlo, gracias por estar siempre a mi lado y gracias por todo, **Te Amo Karen.**

Con todo mi cariño y mi amor, para las personas que hicieron todo en la vida para que yo pudiera lograr mis sueños, por motivarme y darme la mano cuando sentía que no podía más, a ustedes por siempre mi corazón y agradecimiento, **Papá y Mamá, Daniela, Alejandro y Carlos, y a toda la familia Castelán, mi otra familia.**

A la **Doctora Anguiano y a la Doctora Ubaldo**, y a mis demás maestros, que en este andar, influyeron con sus lecciones y experiencias en formarme como Anestesiólogo.

Por supuesto a mis hermanos, **Frida, Verónica, Paulina, Teodoro, Diana, Belem, Roberto, Geovanny, Jessica, David, Linda, Genaro y Harlem**, porque sin ustedes, no hubiera sido igual, gracias por todo. Los voy a extrañar. Suerte y éxito.

Índice.

Resumen.....	1
Introducción.....	2
Material y Métodos.....	29
Resultados.....	36
Discusión.....	39
Conclusiones.....	43
Referencias Bibliográficas.....	44
Anexos.....	48

“Eficacia de la melatonina para sedación preoperatoria en pacientes intervenidas de histerectomía total abdominal bajo anestesia regional”

Resumen. Se compararon los efectos de melatonina, mediante administración preoperatoria, para evaluar si el estado de sedación que genera es superior al placebo.

Metodología. Este ensayo clínico incluyó 30 pacientes, con estado físico de la ASA I-II, intervenidas de histerectomía total abdominal bajo anestesia regional. Las pacientes fueron asignadas al azar para recibir 5 mg de Melatonina ($n= 15$) o placebo ($n= 15$) al menos 90 minutos antes de la cirugía. Se evaluó el nivel de sedación de las pacientes mediante la escala OAA/S y se determinaron los niveles de melatonina en muestras de saliva.

Resultados. La eficacia de la melatonina como sedante se observó desde los 30 minutos posteriores a la administración (RR= 4.33 [1.54-12.15]). El efecto se mantuvo a los 60 y 90 minutos (RR= 4.33 [1.54-12.15]; para ambos tiempos).

Conclusiones. La melatonina es un fármaco eficaz para la sedación preoperatoria en mujeres intervenidas de histerectomía total abdominal.

Palabras clave. Sedación preoperatoria, Melatonina, Histerectomía Total Abdominal.

Introducción.

La ansiedad se define como una condición emocional transitoria consistente en sentimientos de tensión, aprehensión, nerviosismo, temor y elevada actividad del sistema nervioso autónomo. El acto anestésico-quirúrgico concibe ansiedad en el paciente, por lo que la atención debe dirigirse, entre otras cosas, a reducirla mediante una apropiada atención hospitalaria que circunscriba consulta preanestésica oportuna y con la debida preparación psicológica o farmacológica del paciente. Influye en el desarrollo de dolor, por tanto, mayores requerimientos de analgésicos, mayor duración de la estancia hospitalaria, incremento de los gastos hospitalarios y la disminución de la satisfacción en la atención hospitalaria y probablemente el momento de toda la hospitalización en el que el paciente la experimenta con mayor intensidad es justo antes de la cirugía. Su control preoperatorio permite disminuir la incidencia de inestabilidad cardiovascular y arritmias cardíacas durante la anestesia y la cirugía, además de favorecer una recuperación más rápida en el postoperatorio al reducir o evitar los trastornos del comportamiento que se observan en algunos pacientes, sobre todo en edades extremas, y que se manifiestan en formas de desorientación, agresividad, requerimientos excesivos de

analgésia, conductas psicóticas, aislamiento e incluso conductas regresivas, lo que produciría un descenso en la morbimortalidad. Es conocido que la visita efectuada por el anestesiólogo es en ocasiones más efectiva que la premedicación farmacológica para aliviarla. También es cierto que llevar a cabo la medicación preoperatoria condiciona sedación y amnesia, lo cual origina mejor cooperación del enfermo, que al final será un paciente más satisfecho con el tratamiento y las atenciones otorgadas por el equipo de salud, pero que igualmente pueden presentarse efectos adversos indeseables asociados al uso de algunos fármacos.¹

Ha sido pobremente explorada como factor contribuyente de complicaciones perioperatorias, a pesar de que es parte de la experiencia de todo paciente quirúrgico. En investigaciones previas se ha mencionado que existe relación directa entre su presencia y la percepción del dolor, demostrando que la experimentan más las mujeres en comparación a los hombres, principalmente en legrados, cirugías de mama, cirugías estéticas, abdominopélvicas, de tórax y en cirugías de otorrinolaringología. El anestesiólogo tiene que utilizar medidas indirectas que le permitan valorar si el paciente se encuentra

ansioso, tales como el aumento en la actividad cardiovascular (taquicardia, hipertensión, arritmias), aumento en el consumo de oxígeno con vasoconstricción de los vasos sanguíneos periféricos, reducción de las funciones digestivas, dilatación de las pupilas, aumento de la actividad de las glándulas sudoríparas, temblor, piloerección, aumento en las secreciones pulmonares, cambios bioquímicos y alteraciones de coagulación de la sangre, que básicamente reflejan una actividad simpática aumentada. Entre los medicamentos para reducirla, las benzodiacepinas son las más comúnmente utilizadas, incluso, aunque se han asociado con diversos efectos adversos en pacientes de todas las edades.¹

En 2002, la Sociedad Americana de Anestesiólogos (ASA) ha desarrollado Directrices para la sedación y Analgesia que ayudan al médico y el paciente en tomar decisiones sobre el cuidado de la salud. El 13 de octubre de 1999, la Cámara de Delegados de la ASA, definió de la siguiente manera a los diferentes estados de sedación:

- Sedación mínima (ansiólisis): Un estado inducido y controlado de manera farmacológica durante el cual los pacientes responden normalmente a las órdenes

verbales. Aunque la función cognitiva y la coordinación puede verse afectada, la función ventilatoria y cardiovascular no se ven afectados.

- Sedación Moderada/Analgesia (sedación consciente): Depresión de la conciencia inducida por medicamentos durante la cual los pacientes responden a órdenes verbales, ya sea de manera espontánea o acompañada de estimulación táctil o luminosa. No se requieren intervenciones para mantener la vía aérea permeable y la ventilación espontánea es adecuada. La función cardiovascular por lo general se mantiene.
- Sedación profunda/Analgesia: Depresión de la conciencia inducida por medicamentos durante la cual los pacientes no pueden ser despertados fácilmente, pero responden a estimulación repetida o dolorosa. La capacidad de mantener de forma independiente la función ventilatoria puede verse afectada. Los pacientes pueden necesitar asistencia en el mantenimiento de la permeabilidad de la vía aérea y la ventilación espontánea puede ser inadecuada. La función cardiovascular por lo general se mantiene.

- Anestesia general: Pérdida de la conciencia inducida por medicamentos durante la cual los pacientes no son excitables, incluso por la estimulación dolorosa. La capacidad de mantener la función ventilatoria de manera independiente se deteriora. Los pacientes en la mayoría de las veces necesitan ayuda en el mantenimiento de una vía aérea permeable y se puede requerir ventilación con presión positiva debido a que ventilación espontánea está deprimida o por la existencia de depresión inducida por medicamentos de la función neuromuscular. La función cardiovascular puede verse afectada.

Tabla 1. Evaluación de la profundidad de Sedación: Definición de anestesia general y niveles de sedación/analgesia

	Sedación mínima (Ansiólisis)	Sedación moderada/analgesia (sedación consciente)	Sedación profunda/analgesia	Anestesia general
Sensibilidad/respuesta	Respuesta normal o al estímulo verbal	Respuesta inmediata o al estímulo verbal o táctil	Respuesta inmediata tras estimulación repetida o dolorosa	Sin respuesta, aún con estímulos dolorosos
Vía aérea	Sin ateción	No requiere intervención	Puede requerir intervención	Frecuentemente requiere intervención
Ventilación espontánea	Sin ateción	Adecuada	Puede ser inadecuada	Frecuentemente inadecuada
Función cardiovascular	Sin ateción	Usualmente mantenida	Usualmente mantenida	Puede estar afectada

Tomada y traducida de: Practice Guidelines for Sedation and Analgesia by Non-Anesthesiologists An Updated Report by the American Society of Anesthesiologists' Anesthesiology 2002

Debido a la sedación es un proceso continuo y dinámico, no siempre es posible predecir cómo un paciente responderá. Por lo tanto, las personas involucradas en la intención de producir algún nivel de sedación, deben ser capaces de rescatar a los pacientes cuyo nivel de sedación se vuelve más profundo de lo previsto inicialmente. Los individuos que proporcionan sedación moderada/analgesia (sedación consciente) deben ser capaz de rescatar a los pacientes que entran en un estado de sedación

profunda/analgesia, mientras los que administran Sedación profunda/analgesia deben ser capaz de rescatar a los pacientes que entran en un estado de anestesia general. La elección adecuada de agentes y técnicas de sedación/analgesia depende de la experiencia y la preferencia de la persona practicante, requisitos o restricciones impuestas por el paciente o procedimiento, y la probabilidad de producir un nivel más profundo de sedación de lo previsto. Esto implica la posibilidad de manejar un peligro de las vías respiratorias o hipoventilación en un paciente que no responde después de la estimulación repetida o dolorosa o la capacidad para manejar la función respiratoria o inestabilidad cardiovascular en un paciente que no responde tras estimulación dolorosa o repetida.²

La respuesta de los pacientes a órdenes durante procedimientos realizados con sedación/analgesia sirve como una guía para evaluar su nivel de conciencia. La respuesta verbal también proporciona una indicación de que los pacientes están respirando. Los pacientes cuya única respuesta fue la retirada ante estímulos dolorosos, orienta a que están profundamente sedados, cercanos a un estado de anestesia general, y deben ser tratados en consecuencia. El monitoreo del nivel de

conciencia reduce riesgos tanto en sedación moderada y sedación profunda. Muchas de las complicaciones asociadas con la sedación y analgesia se pueden evitar si se detectan respuestas adversas y se tratan de manera oportuna, es decir, antes del desarrollo de descompensación cardiovascular o hipoxia cerebral. Los pacientes que recibieron sedantes o analgésicos en entornos no controlados ante un procedimiento posterior pueden estar en mayor riesgo de presentar estas complicaciones.²

La Escala de Observación para la evaluación del estado de alerta/sedación fue desarrollada para medir el nivel de alerta en los sujetos que están sedados. Esta escala fue probada en 18 sujetos en un estudio cruzado de tres periodos para evaluar su fiabilidad y su criterio, de comportamiento, y la validez de su construcción. Después de recibir un placebo o una dosis ajustada de midazolam para producir sedación, a cada sujeto se evaluó en dos escalas de sedación (OAA/S y una escala analógica visual) y dos pruebas de actuación (Prueba Digital de Sustitución Simbólica y Varias Restas de siete). Dos investigadores evaluaron individualmente el nivel del estado de alerta con cada una de las dos escalas de sedación. Los resultados obtenidos en

con la Escala OAA/S son confiables y válidos, medida por las altas correlaciones entre los dos evaluadores y las altas correlaciones entre la Escala OAA/S y dos de las tres pruebas estándar utilizadas en este estudio. La Escala de OAA/S fue sensible para la dosis de midazolam administrada; todas las comparaciones a la par fueron significativas ($p < 0.05$) para los tres niveles de tratamiento en los dos períodos de prueba.³

La anestesia regional deja a los pacientes despiertos y ansiosos y, puede causar molestias y estrés durante el procedimiento quirúrgico. Para reducir al mínimo estas quejas, fármacos con propiedades sedantes tales como el midazolam o propofol se pueden usar solos. Además, la administración en combinación con opioides, incluyendo alfentanilo o remifentanilo, puede ayudar a los pacientes a estar relajado y cooperador. El propofol es comúnmente usado para la sedación consciente durante la anestesia local o regional. Sus desventajas incluyen dolor moderado durante la inyección intravenosa y movimiento involuntario durante la operación, pero produce un excelente efecto sedante en una concentración en sangre de 0,9 g/ml durante la anestesia espinal. Este valor es significativamente menor que 1,8 g/ml durante la anestesia local para sedación

consciente. Por sí misma, la anestesia espinal potencia los efectos sedantes de diferentes fármacos, debido a un mecanismo de desaferentación en la fase temprana a nivel espinal, así como una acción directa de anestésicos locales en el cerebro en la fase tardía.⁴

Se ha sugerido que la melatonina tiene efectos sedantes, analgésicos, entre otros, convirtiéndola en una alternativa para ofrecer sedación a los pacientes. La melatonina es la principal hormona producida por la glándula pineal, actúa como un poderoso cronobiótico, manteniendo el ritmo circadiano normal. Se ha utilizado la melatonina en pacientes con trastornos del sueño y ritmos circadianos alterados, como ocurre en el Síndrome de "Jet Lag", empleos nocturnos, y varios desórdenes neuropsiquiátricos, en el desfasamiento de los ritmos circadianos en los ciegos, e incluso en la supresión de las benzodiazepinas, siendo de utilidad en el restablecimiento del patrón de sueño modificado por estos fármacos, la administración oral de melatonina puede proveer la resincronización necesaria de estos ciclos con rango de dosis desde 0.3-8 mg.⁵

La melatonina se sintetiza sobre todo por la noche, mediada por un mecanismo de activación noradrenérgico nocturno, y es

controlada por la exposición a ciclos de luz-oscuridad independientemente del sueño. A partir del triptófano, la enzima hidroxilasa de triptófano lo transforma a 5-Hidroxitriptofano, el cual es descarboxilado hacia serotonina, la cual alcanza su mayor concentración en las plaquetas y tubo digestivo, en células enterocromafines y en el plexo mientérico y en menores cantidades en cerebro y retina. En la glándula pineal, es transformada por la enzima Serotonina N Transferasa a N-Acetilserotonina, y es a partir de ésta última y a través de la enzima Hidroxi-Indol-O-Metil-Transferasa se obtiene Melatonina (N-Acetil-5-Metoxi-Triptamina). Su síntesis es inhibida por la exposición a la luz y su producción estimulada durante períodos de oscuridad por una red multisináptica que conecta a la glándula pineal con el ambiente externo a través de la retina. Sus niveles séricos son más altos durante el periodo de sueño.⁵

La secreción de Melatonina varía de un individuo a individuo. En pacientes considerados como “Secretores altos” los picos de melatonina pueden ir de 54-75 pg/ml, los “secretores bajos” típicamente tienen niveles de 18-40 pg/ml. Del 50-70% de melatonina endógena se une reversiblemente a la albúmina y a la glucoproteína ácida alfa. Su vida media es de 30-60 minutos y

posee un metabolismo de primer paso a nivel hepático con un aclaramiento del 90%. Diferentes enzimas del sistema de citocromo CYP1A2 la convierten en 6-hidroximelatonina y el 70% de ésta es subsecuentemente transformada a 6-sulfatoximelatonina que se une a glucurónido y se excreta finalmente por riñón. La función de melatonina en humanos parece ser mediada por la activación de 2 receptores de alta afinidad pertenecientes a la familia de receptores acoplados a proteínas G, MT1 y MT2. El receptor MT1 está presente en riñón e intestino, por su parte el receptor MT2 se presenta en retina y en células productoras de melanina. La activación de MT1 modula el disparo neuronal, vasoconstricción arterial, proliferación en células cancerígenas, y en funciones reproductivas y metabólicas. La activación de MT2 inhibe la liberación de dopamina en la retina, induce vasodilatación, inhibe la actividad leucocitaria, mejora la respuesta inmune y cambia la fase de los ritmos circadianos a través del disparo neuronal en el núcleo supraquiasmático.⁵

Su mecanismo de acción no es bien conocido, y es de gran interés terapéutico. Genera hipnosis y sedación con rangos de 0.3-5 mg (acercándose a rangos fisiológicos). Si se toma antes

de la liberación endógena, incluso con dosis bajas, puede inducir sueño. Se piensa que potencia los efectos de ácido gamma amino butírico vía interacción directa con los receptores de GABA. Su administración también puede resultar en una ligera disminución en la temperatura corporal, factor que puede contribuir con el sueño. El mecanismo detrás de este efecto es desconocido, pero puede atribuirse a su efecto en el hipotálamo y en centros termorreguladores. La función del receptor GABA ha sido reconocido como un componente importante de los efectos depresores del SNC de muchos anestésicos intravenosos, incluyendo propofol, barbitúricos, y etomidato. Si el efecto anestésico de la melatonina es debido a un efecto directo sobre los receptores de melatonina es en gran parte incierto. Los receptores de la melatonina no se consideran rutinariamente dianas moleculares para la acción anestésica general. Hay evidencia que sugiere que los efectos centrales de melatonina implica la interacción con el receptor de GABA_A.⁵

La ansiedad preoperatoria también juega un papel fundamental en la cadena de eventos que controlan la respuesta al dolor postoperatorio. La relación entre la ansiedad y el dolor perioperatorio es particularmente importante para el

anestesiólogo, ya que la ansiedad preoperatoria puede reducirse con ciertas intervenciones farmacológicas. Las benzodiazepinas se usan comúnmente para aliviar la ansiedad, a pesar de que pueden alterar el rendimiento psicomotor y disminuir la duración del sueño de movimientos oculares rápidos, afectando la calidad del sueño. La incidencia de dolor moderado después de la cirugía día sigue siendo muy alta, ya que alrededor del 25% de los pacientes lo experimentan. Los opioides son analgésicos potentes ampliamente utilizados para proporcionar analgesia perioperatoria, pero su uso es a veces limitado debido a los efectos adversos, como la sedación y depresión respiratoria. Por otra parte, el uso de opioides en el postoperatorio puede conducir a un aumento de la morbilidad hospitalaria y sus costos. Pruebas experimentales apoyan un importante papel de la melatonina (N-acetil-5-metoxitriptamina) en la ansiólisis y analgesia. La administración oral de 1-5 mg de melatonina se genera un incremento en los niveles plasmáticos de 10 a 100 veces más que los niveles alcanzados en la noche con la liberación endógena.⁶

Tiene un excelente perfil de seguridad, y se cree que la melatonina tiene muy baja toxicidad. Se han utilizado dosis

máximas *in vivo* de 200 mg/kg en ratas preñadas y sin estarlo hasta de 800 mg/kg sin evidencia de toxicidad o muerte. En ratas y ratones de laboratorio, experimentos de DL50 han indicado una muy baja toxicidad para la melatonina, siendo de 3.2 g/kg de peso en ratas y en ratones de 1.3 g/kg de peso. Finalmente en el tratamiento con 1 gramo de melatonina diariamente por un mes otorgado a humanos vía oral no se reportó ningún efecto colateral. Se investigó acerca de los efectos secundarios asociados en el tratamiento con melatonina en insomnio primario y secundario, reportándose que los más comúnmente observados fueron cefaleas, discinecia, náusea y letargo. La mayoría de los efectos secundarios han sido reportados en pacientes con desórdenes psiquiátricos preexistentes. Tiene una biodisponibilidad de 10-56%, y sufre el mismo metabolismo y eliminación que la melatonina endógena, con una vida media de 12-48 minutos.⁶

El impacto clínico de melatonina en el dolor no ha sido suficientemente explorado para justificar su uso de manera rutinaria, y es que en la evidencia actual, existen conflictos de interés. El efecto analgésico de melatonina ha sido demostrado particularmente en subgrupos altamente ansiosos, con

disminución considerable en los requerimientos de analgésicos posoperatorios y aparentemente los regímenes de 3-5 mg de melatonina pueden tener un gran impacto en el dolor con una sola dosis preoperatoria.⁶

Caumo, et al, analizaron a treinta y cinco pacientes fueron asignados al azar a uno de dos grupos. La dosis media utilizada de melatonina por vía oral en las 12 h antes de la cirugía fue de 0,15 - 0,3 mg/kg. En el grupo de intervención, el número necesario a tratar para prevenir que un paciente presente un estado de alta ansiedad hasta el alta posoperatoria a las 24 horas fue de 2,53 (IC 95 %, 1,41-12,22). Los pacientes tratados con melatonina antes de la operación tuvieron una disminución significativa en el dolor y la ansiedad en momentos específicos evaluados durante las primeras 36 h después la cirugía. Además requirieron menos dosis de morfina en el postoperatorio. El beneficio observado en este estudio es clínicamente relevante con respecto a ansiólisis, especialmente en pacientes con dolor moderado a intenso que presenta una alta incidencia de más de dos veces en el grupo que recibió placebo (30,00 % vs 76,90 %). La magnitud del efecto de la melatonina sobre el dolor fue clínicamente relevante, ya que el NNT en relación con placebo

fue de 2,2. Este efecto sobre la respuesta al dolor también se puso de manifiesto por una reducción de las dosis de morfina en el grupo de intervención. Aunque el potencial analgésico de la melatonina no han sido ampliamente explorado, y el mecanismo exacto y el sitio de acción de la para inducir antinocicepción no están claras, la magnitud de su efecto clínico es importante.⁷

Presenta diversos efectos en la inmunomodulación. Es capaz de estimular la producción de citocinas por los linfocitos T1 cooperadores, incluyendo IL-2 e interferón gamma. Puede potenciar las propiedades inmunoestimuladoras de IL-2 por incremento en la cantidad de linfocitos T, Natural Killer y eosinófilos. La depresión de la biosíntesis circadiana de melatonina se ha asociado a inmunosupresión reversible. La Melatonina ha mostrado inhibición directa del crecimiento cancerígeno *in vitro* en el Cáncer de mama con línea celular MCF-7 y en modelos animales. Además ha mostrado inhibición de la división celular mitótica durante la metafase, que interviene en la diferenciación celular del cáncer y disminuye la actividad metastásica de ciertos tipos celulares de cáncer vía cambios en las moléculas de adhesión y comunicaciones intercelulares.

Además induce de manera indirecta la apoptosis en algunos tipos de cáncer.⁷

La melatonina es un poderoso inhibidor de especies reactivas de oxígeno, incluyendo hidroxilos y radicales peróxido, así como óxido nítrico. En suma, estimula a enzimas antioxidantes como superóxido dismutasa, glutatión peroxidasa y catalasa. Reduce la peroxidación lipídica *in vivo* de manera más eficiente que la vitamina C o E. En procedimientos quirúrgicos mayores se facilita la endotoxemia sistémica y formación de radicales libres con los cambios inflamatorios subsecuentes que pueden influenciar el curso posoperatorio. Datos experimentales sugieren que dosis suprafisiológicas de melatonina funciona como potente inmunomodulador y antioxidante y puede disminuir las complicaciones infecciosas y no infecciosas.⁸

Los efectos sedantes, antiinflamatorios, e hipnóticos de la melatonina soportan su posible uso en diferentes etapas de los procedimientos anestésicos, desde la premedicación hasta la inducción de anestesia general o analgesia posquirúrgica. Uno de los usos propuestos es la premedicación antes de la inducción. El uso de melatonina contra midazolam como

premedicación en niños fue estudiado en un diseño aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, que incluía siete grupos de 15 niños quiénes recibieron una de las siguientes premedicaciones: midazolam 0.1-0.25 o 0.5 mg/kg, melatonina 0.1-0.25 o 0.5 mg/kg o placebo. La premedicación con melatonina fue igualmente efectiva en aliviar la ansiedad además de que el uso de melatonina se asoció con una menor incidencia de excitación a los 10 minutos del posoperatorio, y una menor incidencia de alteraciones del sueño a 2 semanas del posoperatorio que las observadas con midazolam. Otro estudio reportó que midazolam 0.5 mg/kg es más efectivo que melatonina 0.05-0.4 mg/kg en la reducción de la ansiedad en niños, pero los individuos que recibieron melatonina desarrollaron menor incidencia de delirium comparados con aquellos que recibieron midazolam. Sin embargo, un estudio comparativo de melatonina 3 mg, 0.50 mg/kg o 0.75 mg/kg, 60 minutos antes del procedimiento contra midazolam 15 mg o placebo realizado en 60 niños bajo sedación para tratamientos dentales reportó que la melatonina fue similar al placebo y no contribuyó en la sedación o ansiedad en los niños. En un estudio de 250 niños (142 hombres y 108 mujeres) quiénes fueron sometidos a estudios de audiometría, la melatonina indujo sueño

y permitió el desarrollo de la exploración completa requerida en los procedimientos diagnósticos en el 74 y 87% de los casos. El uso de melatonina, especialmente en niños pequeños menores de 3 años ha disminuido significativamente la necesidad de anestesia general para éstas exploraciones diagnósticas. Los estudios de imagen por resonancia magnética también requieren de sedación o anestesia general para garantizar la inmovilidad en niños quiénes no cooperan. 40 niños sometidos a examen por resonancia magnética recibieron medicación con Melatonina 10 mg 30 minutos antes del procedimiento. Un subgrupo de estos niños fue privado de su sueño antes de la exploración. Los autores concluyen que la melatonina, especialmente si se asocia con privación del sueño, mejora el éxito del procedimiento.^{8, 9,}

10

Hasta el 65 % de los niños, posiblemente más, experimentan ansiedad intensa a lo largo el periodo perioperatorio, especialmente al ingreso a sala y durante la inducción de la técnica anestésica. Para reducir la ansiedad preoperatoria, el midazolam se utiliza ampliamente para la premedicación en niños, teniendo amplia aceptación debido a su rápida absorción después de su administración endovenosa o tras ingestión oral,

además que también se puede administrar a través de múltiples rutas y confiere una menor incidencia de náuseas en comparación con otros benzodiazepinas. Sin embargo, el midazolam tiene varios inconvenientes, incluyendo reacciones paradójicas, interacciones con los opioides, biodisponibilidad y vida media de eliminación variables. Por otra parte se ha demostrado que los efectos del midazolam varían con la edad y el temperamento del niño. A la luz de estos inconvenientes, una alternativa al midazolam puede ser la melatonina. Varios estudios han informado que la melatonina es tan eficaz como midazolam para reducir la ansiedad preoperatoria en adultos, aunque la evidencia no apoya un papel tan importante en los adultos mayores. ¹¹

A pesar de que las benzodiazepinas proporcionan sueño, sus múltiples efectos adversos limitan su aplicación. Éstos incluyen alteración de la memoria y funciones cognitivas, síndrome de supresión y dependencia. Los fármacos no benzodiazepinas mejoran el sueño de manera efectiva como las benzodiazepinas, sin embargo, su uso prolongado produce efectos adversos de manera similar a aquéllos observados con benzodiazepinas. En comparación con benzodiazepinas, la melatonina no muestra

efectos amnésicos. Se ha visto que el insomnio se asocia a disminución de la secreción nocturna de melatonina, y que la administración endógena de la misma o sus análogos (Ramelteon o Agomelatina) es una estrategia adecuada para su tratamiento, siendo tan efectiva en mejorar el sueño sin los efectos adversos asociados al uso de otros fármacos.¹²

Naguib, et al, Diseñaron un estudio prospectivo, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo para comparar los efectos de diferentes dosis de melatonina y midazolam como premedicación de los pacientes adultos. Demostraron que los pacientes que recibieron premedicación con 0,05, 0,1 o 0,2 mg / kg por vía sublingual midazolam o melatonina tenían una disminución significativa en los niveles de ansiedad y el aumento de los niveles de sedación antes de la intervención en comparación con los que recibieron placebo. Sin embargo, en el período preoperatorio sólo los pacientes en los tres grupos de midazolam experimentaron deterioro psicomotor significativo, según lo indicado por el desempeño en la DSST en relación con la línea de base en comparación con los que recibieron melatonina. La amnesia fue notable sólo en aquellos que recibieron 0,2 mg/kg grupo de midazolam. Las benzodiazepinas

perjudican la adquisición de nueva información sin efecto sobre la retención o recuperación de anterioridad información almacenada. El midazolam genera amnesia significativa en comparación con melatonina y placebo. De acuerdo con este estudio, la melatonina no tuvo efectos amnésicos. Se concluye que la premedicación con 0,05 mg/kg de melatonina se asocia con ansiólisis preoperatoria y sedación sin deterioro de las habilidades cognitivas y psicomotoras y sin prolongar la recuperación. Parece ser una buena opción para los pacientes de cirugía ambulatoria y en situaciones en las que las deficiencias de las funciones cognitivas y psicomotoras podría ser perjudicial para el bienestar del paciente. ¹³

Se han estudiado diferentes efectos de la melatonina, tal como su impacto sobre la presión intraocular y condiciones operatorias durante cirugías de catarata bajo anestesia tópica. En 40 pacientes que recibieron 10 mg de melatonina 90 minutos antes de la cirugía, se registraron test de ansiedad, escalas verbales de dolor, frecuencia cardiaca, presión arterial, y presión intraocular, y en suma, se cuestionó al cirujano las condiciones operatorias, concluyéndose que la premedicación con melatonina es eficaz para causar sedación y mejora las condiciones del campo quirúrgico. La melatonina redujo de

manera significativa la ansiedad después de la premedicación comparada con placebo, así como puntajes de dolor, disminuyendo requerimientos de fentanil, además de disminuir la presión intraocular en 1- 1.1 mmHg y además, de acuerdo con los cirujanos, mejoró las condiciones operatorias. ¹⁴

Se ha comprobado que la premedicación con melatonina 10 mg es eficaz para reducir el dolor asociado al torniquete y proporciona analgesia en pacientes que recibieron anestesia regional intravenosa, disminuyendo las dosis de rescate de fentanil y aumentando el tiempo hasta la primera dosis de analgesia posoperatoria. También ha sido administrada como premedicación (3 mg) a pacientes sometidas a colecistectomía laparoscópica, siendo comparada con midazolam, encontrándose que el nivel de sedación entre ambos no fue diferente de manera significativa y con una recuperación del estado cognitivo más rápida en el posoperatorio. ¹⁴

La anestesia regional intravenosa es una técnica simple y fiable, adecuada para procedimientos breves de las extremidades. Sus limitaciones son el dolor asociado al torniquete y poca o nula analgesia posoperatoria. La premedicación con

dexmedetomidina y gabapentina han demostrado ser útiles para mejorar la calidad de la anestesia, tolerancia al torniquete y analgesia postoperatoria en pacientes que reciben anestesia regional intravenosa. El uso de melatonina como premedicación redujo la ansiedad, disminuyó el dolor asociado al torniquete y mejorar la analgesia intraoperatoria y postoperatoria sin producir efectos secundarios significativos. El nivel de las puntuaciones de ansiedad para los pacientes en el grupo de melatonina fue menor que los del grupo control. El efecto beneficioso de la melatonina sobre el dolor asociado torniquete dolor en este estudio fue clínicamente evidente por las puntuaciones de dolor inferior, un tiempo más largo para el rescate con fentanilo y una reducción en el consumo de fentanilo intraoperatorio. Este malestar puede ser causado a través de múltiples factores, incluyendo el dolor neuropático producido por estimulación compresión de los nervios de las terminaciones nerviosas en tejido cutáneo, isquemia del músculo esquelético y cambios locales. La melatonina deprime significativamente las descargas nociceptivas de las neuronas del asta dorsal de la médula que siguen a la estimulación de fibras C e inhibe la potenciación sináptica. El tiempo a la primera solicitud de la medicación analgésica postoperatoria se prolongó en el grupo de la

melatonina con el menor consumo de analgésicos postoperatorios.¹⁵

Hay relativamente pocos estudios sobre el uso de la melatonina tanto para premedicación como para inducción de la anestesia. Se ha determinado que el efecto sedante, ansiolítico y efectos amnésicos de 3 mg de melatonina en comparación con 3,75 mg de midazolam cuando se administra como premedicación para la colecistectomía laparoscópica no tiene diferencias significativas entre los puntajes en los grupos de melatonina y midazolam. Durante la anestesia, los requisitos de fentanilo en ambos grupos fueron similares y significativamente más bajos que en el grupo con placebo. Sin embargo, los requisitos más bajos fueron en el grupo de la melatonina. Hubo diferencias significativas entre los grupos en el tiempo de recuperación siendo más corta en el grupo de la melatonina con una rápida recuperación y con buena función psicomotriz.¹⁶

Se ha estudiado de manera electroencefalográfica los efectos farmacológicos de las dosis anestésicas intravenosas de la melatonina en comparación con tiopental y propofol en animales. Se llegó a la conclusión de que la melatonina produce efectos sobre las variables electroencefalográficas similares a las de

tiopental y el propofol. Varios estudios han reportado que BIS es un predictor fiable del nivel de sedación, pérdida de la conciencia y la memoria. La administración en bolo de propofol necesita una dosis significativamente más pequeño para abolir el reflejo palpebral que la administración gradual de propofol. Se midió cualitativamente el efecto aditivo de la melatonina sobre las dosis de propofol para la inducción de anestesia en seres humanos reflejada por el monitor BIS. Se encontró que premedicación de melatonina en una dosis oral de 3 o 5 mg redujo la dosis requerida de propofol hasta lograr una puntuación de BIS de 45.¹⁷

La presencia de ansiedad preoperatoria en los pacientes influye en la presencia de ansiedad en el postoperatorio, presencia y mayor intensidad de dolor, mayor necesidad de analgésicos, mayor duración de la estancia hospitalaria y la disminución de la satisfacción con el cuidado perioperatorio. Entre los fármacos que reducen preoperatoria la ansiedad, el midazolam es el más utilizado, incluso a pesar de que se asocia con efectos adversos en pacientes ancianos. Se ha sugerido que la melatonina puede reducir la ansiedad. Se compararon los niveles de ansiedad en pacientes de edad avanzada que reciben melatonina o placebo

como premedicación, mostrando que la melatonina, en comparación con el placebo, no reduce la ansiedad en pacientes ancianos sometidos a cirugía. Todos los pacientes eran mayores de 65 años. Se ha informado que la melatonina ayuda a reducir la aparición la latencia del sueño, pero no para mejorar el sueño en sujetos de edad mayor a 65 años. Esto concuerda con estudios previos, que sugieren que los pacientes de la tercera edad muestran cierta resistencia a los efectos sedantes de la melatonina.¹⁸

Material y Métodos.

Se incluyeron a 30 pacientes del sexo femenino, que cumplían con los siguientes criterios de inclusión: pacientes programadas a Histerectomía Total Abdominal, Edad de 25 años y mayores, Estado físico de la American Society of Anesthesiologists (ASA) I-II, Aceptación del estudio mediante firma en consentimiento bajo información y técnica anestésica de bloqueo mixto adecuada y que ingresaron al área de quirófanos en Hospital General Ticoman en los meses de marzo a mayo del año 2014 y que aceptaron ingresar al estudio.

Se administró, de acuerdo a presentación de casos con el censo interno del Hospital General de Ticoman, de manera doble ciego aleatorizada, a las pacientes que cumplían con los requisitos del universo de estudio, 5 mg de melatonina vía oral o placebo, tras al menos 90 minutos previos a la intervención quirúrgica.

No se incluyeron a pacientes que tuvieran enfermedades hepáticas y/o renales crónicas y agudas, con alergias conocidas a Melatonina, con enfermedades psiquiátricas, aquellas con uso crónico de psicotrópicos y a aquellas con contraindicaciones absolutas para bloqueo neuroaxial. Ninguna paciente fue

excluida y no hubo circunstancias que interrumpieran el estudio en algún caso.

Previa autorización del comité de ética e investigación y previa firma de consentimiento informado se incluyeron a todas las pacientes que cumplían con los criterios de inclusión; se administraron 5 mg de Melatonina vía oral (Cronocaps tabletas de 5 mg) o placebo (Excipiente cloruro de sodio tabletas de 500 mg), previamente preparados en sobres numerados con números cardinales en orden cronológico, de manera que la paciente ni el investigador sabían el contenido de la cápsula que se administró en cada caso, al menos 90 minutos antes del procedimiento quirúrgico. Posteriormente, se evaluó el estado de sedación/alerta de cada una de las pacientes mediante la escala OAA/S a los 0, 30, 60 y 90 minutos y se registró en la hoja de recolección de datos.

Se obtuvieron una muestra de sangre inicial de 5 ml (previo a la ingesta del medicamento) y a las 6 horas de su administración en tubos vacutiner de 10ml que fueron centrifugados en equipo MIKRO 22R Ilettich 2 Zentrifugen, el plasma se separó en alícuota de 100mcl y se almacenó en congelador Torrey con

número de serie 60576627JQ del Laboratorio del Hospital General de Ticoman a $-24\text{ }^{\circ}\text{C}$. Se determinaron las concentraciones séricas de melatonina con un Kit para método de ELISA (IBL) de acuerdo a instrucciones con una sensibilidad analítica de 0.3pg/mL en equipo BIOTEK ELISA.

Se obtuvieron dos muestras de saliva a los 60 y 90 minutos de la administración de 5 mg de melatonina vía oral o placebo mediante una pipeta desechable que permitió colectar las muestras y posteriormente ser colocadas en tubos eppendorf de 2ml, siendo almacenadas en congelador Torrey con número de serie 60576627JQ del Laboratorio del Hospital General de Ticoman a $-24\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Tras la recolección de las muestras sanguíneas y de saliva de todas las pacientes, fueron trasladadas al Laboratorio de Cronobiología Clínica y Experimental de la Facultad de Medicina de la UNAM en termo con hielo seco manteniendo como mínimo una temperatura de -20°C para su procesamiento, sin embargo, 20 muestras de sangre correspondientes a 10 pacientes, fueron inadecuadas para su procesamiento, al presentar contaminación por hemólisis, por lo que los resultados del resto de las muestras

no fueron utilizados para su análisis e inclusión en el estudio por no representar un número adecuado para su análisis y soporte estadístico.

Al ingreso a sala quirúrgica se colocó monitorización con Presión Arterial No Invasiva, electrocardiografía, pulsioximetría, se colocó oxígeno suplementario por puntas nasales con Fracción inspirada de oxígeno del 31%. Se colocó a las pacientes de ambos grupos en decúbito lateral, se realizó antisepsia de columna dorsolumbar y se localizó espacio intervertebral L2-L3, se realizó un habón con lidocaína simple al 2% e infiltró por planos. Se realizó abordaje medial con aguja Weiss modificada de 17G hasta ligamento amarillo y con técnica pérdida de la resistencia con aire se identificó espacio epidural, posteriormente se introdujo aguja espinal Whitacre 27G hasta espacio subaracnoideo, y tras obtener líquido cefalorraquídeo se observó las características macroscópicas, de ser normales se administró bupivacaína al 0.5% hiperbárica a dosis de 100-200mcg/kg de peso, lentamente, se retiró aguja Whitacre, orientando bisel de aguja Weiss en dirección cefálica y se introdujo catéter peridural y se fijó a la espalda mediante cinta adhesiva. Se garantizó una técnica de anestesia regional adecuada, y en la medida de lo

posible, se evitó administrar algún coadyuvante con propiedades depresoras del sistema nervioso central, tal como alguna benzodiacepina, narcótico o inductor, sin que haya existido limitación para su uso en caso de requerirse. Se realizó el procedimiento quirúrgico y otorgó manejo transoperatorio de acuerdo con el escenario clínico presentado en cada caso garantizando el bienestar y seguridad las pacientes. Al final del procedimiento se trasladó a las pacientes a la unidad de cuidados postanestésicos, donde se monitorizaron con PANI, pulsioxímetro y electrocardiografía, y se dio tratamiento de manera integral las posibles complicaciones posoperatorias e indicaciones posoperatorias, decidiendo su egreso a piso por un médico anestesiólogo. Se dejó a permanencia el catéter epidural para otorgar analgesia posoperatoria mediante bolos intermitentes con bupivacaína isobárica al 0.125% en combinación con analgesia sistémica convencional con analgésicos no esteroideos, cuantificando el número de dosis requeridas en cada paciente para mantenerse en una escala analógica visual de al menos 3/10. Todos los datos obtenidos fueron registrados en hoja de recolección de datos (Anexo 1).

Análisis estadístico.

Se realizó mediante estadística descriptiva usando media y desviación estándar para la variable cuantitativa de edad. Mientras que la variable cualitativa de estado físico de la ASA se expresó como frecuencias y porcentajes. Se realizaron pruebas de normalidad para las variables cuantitativas utilizando la prueba de Shapiro-Wilk, se consideró una $p > 0.05$ que significa que las variables presentaban una distribución normal. Para determinar las diferencias entre las variables cuantitativas edad y concentración en saliva de melatonina se utilizó una prueba de t de Student. La diferencia entre el número de dosis subsecuentes recibidas en cada uno de los grupos se determinó utilizando la prueba de U-Mann Para demostrar diferencias para la variable cualitativa ASA entre los grupos de tratamiento se empleó una χ^2 . Para analizar la eficacia se formaron dos grupos dependiendo de la presencia, o no de sedación de acuerdo a cada una de las intervenciones realizadas. La eficacia de la sedación con melatonina fue determinada estimando riesgos relativos con intervalos de confianza del 95% (IC95%). Se consideró como estadísticamente significativo cuando los intervalos de confianza no cruzaron la unidad. Se calcularon RR con IC95% para determinar la asociación del tratamiento con

melatonina la reducción del uso de midazolam y la presencia de náusea y vómito postoperatorio. El cálculo de los riesgos relativos se realizó utilizando la calculadora disponible en http://www.medcalc.org/calc/relative_risk.php. Los demás cálculos se realizaron utilizando el programa estadístico SPSS, versión 20.

Consideraciones éticas.

Este trabajo fue aprobado por el comité de ética del Hospital General de Ticoman, el día 10 de abril de 2014, con número de folio 204 010 04 14. Las 30 pacientes aceptaron su participación en el estudio, tras autorización mediante firma autógrafa en hoja de consentimiento bajo información (Anexo 2).

Resultados.

Treinta pacientes cumplieron con los criterios de inclusión y fueron aleatorizadas en los dos grupos de tratamiento: Melatonina (N=15) y placebo (N=15).

La edad promedio entre los grupos de tratamiento no difirió entre ambos grupos ($p=0.71$). Así mismo, tampoco hubo diferencia en el estado físico de la ASA para ambos grupos ($p=0.642$). Tabla 1.

Tabla 1. Características clínicas basales.

Característica	Melatonina, N=15	Placebo N=15	p
Edad en años, media (DS)	40.9 (4.7)	44.07 (4.8)	0.071*
ASA			
I, N (%)	7 (50)	7 (50)	0.642**
II, N (%)	8 (50)	8 (50)	

*t-student para muestras independientes, ** χ^2

La eficacia de la melatonina como ansiolítico se observó desde los 30 minutos posteriores a la administración (RR= 4.33 [1.54-12.15]). El efecto se mantuvo a los 60 y 90 minutos (RR= 4.33 [1.54-12.15]); para ambos tiempos, aunque el riesgo relativo disminuyó con respecto a lo observado a los treinta minutos, Tabla 2.

Tabla 2. Eficacia de la metionina para alcanzar la sedación preoperatoria según la escala OAAS.

	Melatonina N=15 (%)	Placebo N=15 (%)	RR [IC al 95%], p
OAAS, 30 min			
Sedado	13 (86.7)	3 (20)	4.33 [1.54-12.15], 0.0053
No sedado	2 (13.3)	12 (80)	
OAAS, 60 min			
Sedado	15 (100)	5 (33.3)	2.81 [1.42-5.57], 0.0029
No sedado	0 (0)	10 (66.7)	
OAAS, 90 min			
Sedado	15 (100)	5 (33.3)	2.81 [1.42-5.57], 0.0029
No sedado	0 (0)	10 (66.7)	

Se observó un incremento significativo en los niveles de melatonina en saliva a los 60 minutos, con pico máximo a los 90 minutos, en las pacientes que recibieron melatonina, que se correlaciona con el nivel de sedación alcanzado a los 60 y 90 minutos.

Tabla 3. Niveles de melatonina en saliva.

Tiempo de administración	Melatonina, N=15	Placebo N=15	p*
60, pg/mL, media (DS)	33.6 (2.40)	2.02 (0.78)	0.0001
90, pg/mL, media (DS)	41.1 (1.59)	1.50 (0.61)	0.0001

*t-sudent

La administración de melatonina redujo significativamente el uso de midazolam en el transoperatorio (RR= 0.032 [0.0021-0.494]), tabla 4.

Tabla 4. Reducción del uso de midazolam en el transoperatorio por pre-medicación con melatonina.

	Melatonina N=15 (%)	Placebo N=15 (%)	RR [IC al 95%], p
Con Midazolam	0 (0)	15 (100)	0.032 [0.0021-0.494], 0.0137
Sin Midazolam	15 (0)	0 (0)	

Finalmente, se evaluó si la administración de melatonina previo a la histerectomía aumentaba el riesgo a Nausea y Vomito en el Posoperatorio y se encontró que no aumentaba significativamente el riesgo a presentar esta reacción adversa (1.16 [0.51-2.65]). Tabla 5.

Tabla 5. Nausea y vomito posoperatorio asociado a la sedación con melatonina.

	Melatonina N=15 (%)	Placebo N=15 (%)	RR [IC al 95%], p
NVPO			
Con NVPO	7 (46.7)	6 (40.0)	1.16 [0.51-2.65], 0.713
Sin NVPO	8 (53.3)	9 (60)	

Discusión.

La ansiedad preoperatoria es descrita como un estado desagradable de inquietud o tensión, que es secundario en los pacientes al enterarse de algún padecimiento propio, necesidad de hospitalización, anestesia o cirugía.

En este estudio se demostró la eficacia de la melatonina como intervención farmacológica única de manera preoperatoria al disminuir los niveles de ansiedad en una población homogénea, programada para intervención de histerectomía total abdominal, la cual genera un estado de sedación ligera, de acuerdo con la definición de la ASA, a partir de los 30 minutos (RR= 4.33 [1.54-12.15]), con efecto sostenido, e incluso de incremento a partir de los 60 y 90 minutos de su administración (RR= 4.33 [1.54-12.15]), comparadas con las que recibieron placebo.

Estos hallazgos son consistentes con otros estudios, donde se incluyen a pacientes de entre 28-73 años, entre 60 y 80 kg, intervenidos de colecistectomía, cirugía de mano, catarata, entre otras cirugías. Las técnicas anestésicas referidas incluyeron anestesia general, anestesia regional (epidural, espinal, bloqueo de Bier), y anestesia local con o sin sedación. La administración

exógena de melatonina incluyó rangos desde 3-15 mg y fue administrada de 50-90 minutos preoperatoriamente por vía oral o sublingual. En 3 estudios se refiere una administración dual, con dosis adicional de melatonina en la noche previa a la cirugía. Nueve de diez estudios mostraron reducción estadísticamente significativa de la ansiedad preoperatoria con la premedicación con melatonina comparada con placebo. Sólo un estudio refuta sus efectos ansiolíticos. ⁶

La ansiólisis fue apreciada en diferentes momentos, desde 10 a 90 minutos, tras la administración de melatonina; 2 estudios en 10 minutos, 3 entre 30 y 60 minutos, y 5 estudios tras 90 minutos después de la premedicación, demostrando que la ansiedad fue menor en los grupos con melatonina en comparación al placebo, siendo apreciable el efecto ansiolítico en este estudio a partir de los 30 minutos. ⁶

Durante el periodo perioperatorio, en este estudio, se apreció una reducción significativa en la necesidad de complementación farmacológica con midazolam, una benzodiazepina de corta acción comúnmente usada para ofrecer sedación/ansiólisis (RR= 0.032 [0.0021-0.494]) $p=0.0137$, y aunque no se compararon

directamente uno y otro, se ha demostrado que la melatonina carece de alteraciones cognitivas en comparación con midazolam.¹²

Ningún estudio anterior ha realizado determinaciones de melatonina en algún fluido corporal como plasma, saliva, orina, sudor o líquido cefalorraquídeo. En este estudio se determinaron los niveles de melatonina en saliva a los 60 y 90 minutos tras su administración, con incrementos significativamente elevados en comparación de los niveles apreciados en las pacientes que recibieron placebo, que podría interpretarse con su nivel basal real en el momento de la recolección de muestras, entre las 05:00 y 07:00 am, y que corresponde con lo descrito fisiológicamente para los humanos (54-75 pg/ml para secretores altos y 18-40 pg/ml para secretores bajos) medidos en picos nocturnos, lo que puede claramente explicar la asociación de su efecto sedante/ansiolítico al generar sueño en relación al tiempo tras su administración.

La melatonina tiene un excelente perfil de seguridad, describiéndose dosis máximas *in vivo* de 200 mg/kg en ratas preñadas y sin estarlo hasta de 800 mg/kg sin evidencia de

toxicidad o muerte. Las reacciones adversas asociadas a su uso más comúnmente observadas fueron cefalea, discinecia, náusea y letargo, la mayoría reportados en pacientes con desórdenes psiquiátricos preexistentes. En este estudio se analizó la presencia de náuseas y vómito posoperatorio en ambos grupos, sin encontrar evidencia de que la administración de melatonina incrementara el riesgo de padecerlos (1.16 [0.51-2.65], $p=0.713$), es decir que en ambos grupos la presencia de náuseas o vómitos posoperatorios fue similar, lo que podría explicarse por el tipo de población utilizada para el estudio, que reunían factores de riesgo como el tipo de cirugía y el sexo.

Conclusiones.

La melatonina es un fármaco eficaz para la sedación preoperatoria en mujeres intervenidas de histerectomía total abdominal.

Referencias bibliográficas.

1. Valenzuela, Jaquelyn; et al. "Anxiety in preoperative anesthetic procedures" *Cirugía y Cirujanos* Vol. 78, No. 2, March-April 2010
2. Gross b, Jeffrey, et al. "Practice Guidelines for Sedation and Analgesia by Non-Anesthesiologists An Updated Report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Sedation and Analgesia by Non-Anesthesiologists " *Anesthesiology* 2002; 96:1004–17 American Society of Anesthesiologists, Inc. Lippincott Williams & Wilkins, Inc.
3. Chernik DA; et al. "Validity and reliability of the Observer's Assessment of Awareness/Sedation Scale: Study with intravenous midazolam" *J Clin Psychopharmacol* 1990; 10:244–51
4. Byun, Sung Hye; et al. "Target-controlled infusion of remifentanil for conscious sedation during spinal anesthesia" *Korean J Anesthesiol* 2011 September 61(3): 195-200
5. Naguib, Mohamed, et al. "Melatonin and anesthesia: a clinical perspective" *J. Pineal Res.* 2007; 42:12–21 Doi: 10.1111/j.1600-079X.2006.00384.

6. "Farhanah, Yousaf; et al." Efficacy and Safety of Melatonin as an Anxiolytic and Analgesic in the Perioperative Period *A Qualitative Systematic Review of Randomized Trials*" *Anesthesiology*, V 113 • No 4 • October 2010
7. Calmo, Wonei; et al. The Clinical Impact of Preoperative Melatonin on Postoperative Outcomes in Patients Undergoing Abdominal Hysterectomy" *Anesthesia and Analgesia* Vol. 105, No. 5, November 2007
8. Sánchez-Barceló, Emilio; et al. "Clinical Uses of Melatonin in Pediatrics" *International Journal of Pediatrics* Volume 2011, Article ID 892624, 11 pages doi:10.1155/2011/892624
9. Sury, M.R.J., et al. "The effect of melatonin on sedation of children undergoing magnetic resonance imaging" *British Journal of Anaesthesia* 97 (2): 220–5 (2006) doi:10.1093/bja/ael144 Advance Access publication June 17, 2006
10. Bajaj, Pramila. "Melatonin for Anxiolysis in Children" *Indian Journal of Anaesthesia* 2009;53(4):504-505
11. Kain, Zeev, et al. "*Preoperative Melatonin and Its Effects on Induction and Emergence in Children Undergoing*

Anesthesia and Surgery” *Anesthesiology*, V 111, No 1, Jul 2009

12. Naguib, Mohamed. “Premedication with melatonin a double blind, placebo-controlled comparison with midazolam” *Anesthesiology*, V 111, No 1, Jul 2009

13. Naguib, Mohamed. “The Comparative Dose-Response Effects of Melatonin and Midazolam for Premedication of Adult Patients: A Double-Blinded, Placebo-Controlled Study” *Anesth Analg* 2000;91:473–9)

14. Salah, Ismail, et al. “Melatonin Provides Anxiolysis, Enhances Analgesia, Decreases Intraocular Pressure, and Promotes Better Operating Conditions During Cataract Surgery Under Topical Anesthesia” *Anesthesia Analgesia* Vol. 108, No. 4, April 2009

15. Mowafi, Hany; et al. “Melatonin Improves Tourniquet Tolerance and Enhances Postoperative Analgesia in Patients Receiving Intravenous Regional Anesthesia” *Anesth Analg* 2008;107:1422–6

16. Ionescu, D; et al. “Melatonin as premedication for laparoscopic cholecystectomy: a double-blind, placebo-controlled study” *SAJAA* 2008; 14(4): 08-11

17. Turkistani, A; et al. "Melatonin premedication and the induction dose of propofol" *European Journal of Anaesthesiology* 2007; 24: 399-402 European Society of Anaesthesiology
18. Capuzzo, Maurizzia, et al. "Melatonin Does Not Reduce Anxiety More than Placebo in the Elderly Undergoing Surgery" *Anesthesia and Analgesia* Vol. 103, No. 1, July 2006 International Anesthesia Research Society
19. Abud Soriano, Emilio; et al. "Guía de Práctica Clínica: Diagnóstico y Tratamiento de Miomatosis Uterina" Catálogo Maestro de Guías de Práctica Clínica IMSS-082-08. <http://www.cenetec.salud.gob.mx/interior/gpc.html>

ANEXO I

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

A quien corresponda:

Yo _____ declaro libre y voluntariamente que acepto participar en el estudio de **“EFICACIA DE MELATONINA PARA SEDACIÓN PREOPERATORIA CONTRAPLACEBO EN PACIENTES INTERVENDIDAS DE HISTERECTOMIA TOTAL ABDOMINAL BAJO ANESTESIA REGIONAL”** que se realiza en esta institución y cuyos objetivos consisten en: Comparar si el nivel de sedación generado tras la administración de 5 mg de Melatonina es superior al placebo en pacientes que serán intervenidas de histerectomía total abdominal bajo anestesia regional, comparar el estado de sedación a los 0, 30, 60 y 90 minutos generado tras la administración de 5 mg de melatonina o placebo mediante la escala de sedación OASS, determinar los niveles séricos de melatonina antes de la administración vía oral de 5 mg de melatonina o placebo y otra determinación a las 6 horas de su administración y determinar su presencia en saliva a los 60 y 90 minutos tras la ingesta de 5 mg de melatonina o placebo mediante prueba de ELISA.

Estoy consciente de que los procedimientos, pruebas y tratamientos para lograr los objetivos mencionados consisten en que:

- Se tomará una muestra sanguínea basal para determinar los niveles de melatonina basales y otras a las 6 horas de la administración de melatonina o placebo
- Se administrará vía oral Melatonina 5 mg o placebo al menos 90 minutos antes la intervención quirúrgica
- Se evaluará el estado de sedación generado mediante la escala OAA/S a los 0, 30, 60 y 90 minutos tras su administración
- Se tomarán 2 muestras de saliva para determinar la presencia de melatonina a los 60 y 90 minutos de su administración

También sé que entre los posibles riesgos y efectos para mi persona pueden estar:

- Generación de equimosis (moretones) tras la punción venosa para la recolección de la muestra
- Reacción alérgica al medicamento
- Comezón, enrojecimiento de piel.

Entiendo que del presente estudio se derivarán los siguientes beneficios:

- El uso de melatonina como alternativa para premedicación ante las benzodiazepinas

Es de mi consentimiento que seré libre de retirarme de esta investigación en el momento que yo así lo desee. También que puedo solicitar información adicional acerca de los riesgos y beneficios de mi participación en este estudio.

Entiendo que mi información personal será manejada con las reservas que establece la normatividad vigente en materia de protección de datos personales.

Así mismo, cualquier trastorno temporalmente relacionado con esta investigación podré consultarlo con _____ quien comunicará el evento a la Dirección de Educación e Investigación de la SSDF, en donde se decidirá la necesidad de convocar al investigador principal y al Cuerpo Colegiado competente para su resolución. Cuando el trastorno se identifique como efecto de la intervención, la instancia responsable deberá atender médicamente al paciente hasta la recuperación de su salud o la estabilización

y control de las secuelas y si existen gastos adicionales, serán absorbidos por el presupuesto de la investigación.

En caso de que decidiera retirarme, la atención que como paciente recibo en esta institución no se verá afectada.

Nombre.		Firma:
(En caso necesario, datos del padre, tutor o representante legal)		
Domicilio	Teléfono	
Nombre.y Firma del testigo.		Firma:
(En caso necesario, datos del padre, tutor o representante legal)		
Domicilio	Teléfono	
Nombre. Y firma del Investigador.		Firma:
Domicilio	Teléfono	

ANEXO 2

HOJA DE RECOLECCION DE DATOS
SECRETARIA DE SALUD DEL DISTRITO FEDERAL
HOSPITAL GENERAL TICOMÁN
"EFICACIA DE MELATONINA PARA SEDACIÓN PREOPERATORIA CONTRA PLACEBO EN
PACIENTES INTERVENDIAS DE HISTERECTOMIA TOTAL ABDOMINAL BAJO
ANESTESIA REGIONAL"

Nombre: _____
Edad: _____ Expediente: _____
Diagnóstico: _____
Estado físico de la ASA: _____
Fecha: _____

Escala OAA/S				
<i>Respuesta</i>	<i>Lenguaje</i>	<i>Expresión facial</i>	<i>Ojos</i>	<i>Score</i>
Respuesta rápida al nombre en tono normal	Normal	Normal	Claros, no ptosis	1
Respuesta al nombre en tono normal	Lento o arrastrado	Relajación leve	Entreabiertos o ptosis leve	2
Respuesta al nombre con voz intensa o repetida	Lento o arrastrado (prominente)	Caída de la mandíbula	Casi cerrados	3
Respuesta sólo ante la sacudida o estímulo doloroso	Pocas palabras reconocibles	-	-	4
Sin respuesta	-	-	-	5

Tiempo	0 minutos	30 minutos	60 minutos	90 minutos
Hora:				
Estado de Sedación:				

Resultado de prueba de ELISA en saliva a los 60 minutos de la administración de 5 mg de Melatonina: _____

Resultado de prueba de ELISA en saliva a los 90 minutos de la administración de 5 mg de Melatonina: _____

Uso de Midazolam transoperatorio _____

Náusea o vómito posoperatorio _____

Dosis de analgesia epidural en bolos intermitentes _____