



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADOS E INVESTIGACIÓN

**INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN
SALVADOR ZUBIRÁN**

Administración coadyuvante de Midazolam en sedación de pacientes cirróticos con un plano anestésico similar. ¿Se aumenta la encefalopatía hepática en procedimientos endoscópicos terapéuticos y/o diagnósticos?

TESIS DE POSGRADO
PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN:
ANESTESIOLOGÍA

PRESENTA:

DR. DIEGO ALFREDO MENDOZA JÁCOME

TUTOR:

DR. RAFAEL PAULINO LEAL VILLALPANDO

Ciudad de México, 2017.



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.

Tabla de Contenido

Resumen	4
Introducción	9
1. Administración coadyuvante de Midazolam en sedación de pacientes cirróticos con un plano anestésico similar. ¿Se aumenta la encefalopatía hepática en procedimientos endoscópicos terapéuticos y/o diagnósticos?	10
1.1. Planteamiento del Problema	10
1.2. Pregunta de Investigación	11
1.3. Objetivos	11
1.3.1. General.	11
1.3.2. Específicos	11
1.4. Justificación	12
1.5. Delimitaciones	14
1.5.1. Geográficas.	14
1.5.2. Temporales.	14
1.6. Hipótesis	14
1.6.1. Hipótesis Nula.	14
1.6.2. Hipótesis Alterna.	14
2. Marco Teórico	15
3. Descripción de la Metodología Utilizada	24

<u>3.1. Población de Referencia y de Estudio</u>	24
<u>3.2. Criterios de Inclusión</u>	24
<u>3.3. Criterios de Exclusión</u>	24
<u>3.4. Criterios de eliminación</u>	25
<u>3.5. Tamaño Muestral y Procedimiento de Muestreo</u>	25
<u>3.6. Diseño del Estudio</u>	25
<u>3.7. Planeación del Estudio</u>	25
<u>3.8. Variables</u>	28
<u>3.8.1. Conceptuales</u>	30
<u>3.8.2. Operacionales</u>	32
<u>3.9. Recolección de Información</u>	33
<u>3.10. Análisis De Datos</u>	33
<u>3.11. Limitaciones del Estudio</u>	33
<u>4. Presentación de Resultados</u>	34
<u>5. Discusión</u>	40
<u>6. Conclusiones</u>	43
<u>Bibliografía</u>	44
<u>Anexos</u>	46

Resumen

Título: Administración coadyuvante de Midazolam en sedación de pacientes cirróticos con un plano anestésico similar. ¿Se aumenta la encefalopatía hepática en procedimientos endoscópicos terapéuticos y/o diagnósticos? (Estudio Preliminar)

Objetivo: Determinar si se incrementa el grado de encefalopatía hepática en pacientes cirróticos, que se someten a procedimientos endoscópicos terapéuticos y/o diagnósticos (ligadura de varices esofágicas y colonoscopia) de larga duración (mayor a 30 minutos) cuando se usa midazolam como coadyuvante.

Metodología: después de haber sido autorizado el protocolo de investigación por el comité de ética del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, con clave de protocolo número: ANE-2116-16/17-1 y una vez firmado el consentimiento informado por parte del paciente, evaluamos la presencia y el grado de encefalopatía basal mediante la escala clínica de West Haven y mediante TCN A [14].

Estando el paciente en la sala de gastro – endoscopia llevamos a cabo monitorización no invasiva de presión arterial, saturación de oxígeno, trazo de electrocardiograma y frecuencia cardíaca. Se les colocó el monitor PSI (Patient State Index), se les administró oxígeno por cánula nasal y se preoxigenó por 3–5 minutos previo a la administración de medicamentos. Se posicionó el paciente con la cabecera mayor a 20 grados.

Después de haber identificado la presencia y grado de encefalopatía basal, aleatorizamos los pacientes de forma individual de acuerdo a Child Pugh, mediante sobres cerrados en dos grupos,

distribuyendo los pacientes Child Pugh B y C en la misma proporción con el fin de obtener la misma cantidad de estos pacientes en cada grupo, estos dos grupos a la vez los dividimos en 4 bloques. Cada bloque tenía 34 pacientes, divididos estos a la vez en 17 para cada grupo de estudio. Dividimos los pacientes en bloques con el objetivo de observar si había diferencias en los resultados, para analizar si continuábamos o suspendíamos el estudio al completar el 50 % de la muestra. Los sobres fueron abiertos por el servicio de enfermería ajeno a la investigación quien preparó los medicamentos de la siguiente manera: Fentanyl en una jeringa de 10 ml (50 mcg/ml), Propofol en una jeringa de 20 ml y en infusión continua (10 mg/ml). Luego en una jeringa de 10 ml cargó midazolam o agua inyectable y las marcó como, medicamento estudio a razón de 1 mg/1 ml. El anestesiólogo que dio la sedación fue parte del estudio y estuvo cegado a si administraba midazolam o agua inyectable. El medidor de los resultados estuvo también cegado.

Los dos grupos de estudio fueron: Grupo PF: Propofol dosis de 1 mg/kg en bolo IV + Fentanyl dosis de 1 mcg/kg en bolo IV. Continuamos la sedación con infusión de propofol en dosis que dependía del rango de PSI objetivo (50 – 70). Grupo PFM: Propofol dosis de 1 mg/Kg en bolo IV + Fentanyl dosis de 1 mcg/Kg en bolo IV + Midazolam dosis de 0.05 mg/Kg en bolo IV. Continuamos la sedación con infusión de propofol en dosis que dependía del rango de PSI objetivo (50 – 70). El estado de la sedación se evaluó con el rango de PSI. Cuando no se alcanzaba el rango objetivo de PSI administramos dosis de propofol en bolo IV de 200 mcg/kg.

Terminado el procedimiento endoscópico, suspendimos la infusión de propofol cuando se inició el retiro del endoscopio o colonoscopio en ambos grupos y de acá tomamos el tiempo cero. El tiempo de despertar fue desde el momento que se apagó la infusión de propofol hasta que hubo respuesta ocular, verbal y motora voluntaria al llamado. Ya despierto el paciente se pasó a

sala de recuperación donde se vigiló y se evaluó que pacientes desarrollaron encefalopatía de novo y quienes aumentaron el grado de la misma mediante la escala TCN A y mediante la escala clínica de West Haven a los 15 minutos, 30 minutos y 45 minutos.

Se recogieron los datos con respecto a eventos como hipotensión, bradicardia, apnea, tiempo de recuperación al estado neurológico basal, requerimientos totales de medicamentos, comodidad del endoscopista a la hora de realizar el procedimiento y comodidad del paciente. Cuando el paciente fue dado de alta, a las 24 horas se siguió con una llamada telefónica a su familiar o responsable titular, para evaluar si se presentó alguna complicación, dentro de ellas, encefalopatía, o si esta empeoró durante ese periodo de tiempo. Durante la llamada telefónica se pidió al familiar o encargado que trasladara la llamada al paciente para evaluar la capacidad de respuesta a la llamada.

Resultados: Se recolectaron en total de forma preliminar 36 pacientes, 18 pacientes por grupo. La edad media de los pacientes fue de 57.5 años, la distribución según género fue igual en los dos grupos. La media de MELD en general fue de 10. Child Pugh A: 22 pacientes y Child Pugh B: 14 pacientes, Child Pugh C: 0 pacientes. La principal causa de cirrosis fue criptogénica 36%. Los procedimientos realizados fueron ligadura de varices 58.3% y colonoscopia 41.7%. De acuerdo con los resultados de PSI se observa que en ambos grupos, independientemente de si se usa o no midazolam, el tiempo necesario para alcanzar una sedación adecuada en estos pacientes para este tipo de procedimientos es de 3 minutos posterior a la inducción. El PSI no varió de forma significativa usando o no usando midazolam como adyuvante. Al observar la recuperación de los parámetros electroencefalograficos por PSI a los 3, 15 y 30 minutos, no se observa ninguna diferencia significativa entre los dos grupos. El tiempo para seguir órdenes verbales en

los dos grupos no tuvo diferencia significativa, media de 4.8 minutos para el grupo PFM y media de 4.2 minutos para el grupo PF. Sin embargo el tiempo para la recuperación del estado neurológico basal fue más prolongado en el grupo PFM con una media de 9.2 minutos comparado con la media en el grupo PF que fue de 7.5 minutos. Todos los pacientes ingresaron con encefalopatía subclínica de forma basal, aunque clínicamente esta no era significativa. A los 15 minutos post sedación, ambos grupos aumentaron el tiempo de realización del TCNA A, grupo PFM media de 81 segundos y grupo PF media de 75 segundos con respecto al basal. Sin embargo a los 30 y 45 minutos los puntajes de ambos grupos se asemejan al basal. Esto demuestra que los pacientes en los dos grupos de estudio no aumentaron el déficit subclínico neurológico basal después de la sedación, usando o no usando midazolam como adyuvante. En ninguno de los dos grupos hubo encefalopatía clínicamente significativa. La dosis media de propofol fue de 258 mg. La dosis media de fentanyl fue de 63 mcg. El requerimiento de propofol tanto en dosis total como en infusión fue menor en el grupo PFM. No se encontró diferencia significativa en los dos grupos con respecto a hipotensión, bradicardia y apnea.

Conclusiones: Podemos concluir que los pacientes cirróticos que reciben midazolam como coadyuvante, en sedación de procedimientos endoscópicos de larga duración, no empeoran su estado neurológico basal, en este caso no se empeoró la encefalopatía subclínica de ingreso y no se produjo encefalopatía hepática clínicamente significativa. El requerimiento de propofol es menor en los pacientes en los que se usa midazolam como coadyuvante. El tiempo que demoran en recibir órdenes verbales es igual si se usa o no se usa midazolam como coadyuvante, sin embargo la recuperación al estado neurológico basal fue un poco más lenta en el grupo que usó

midazolam. No hay diferencias en cuanto a los episodios cardiovasculares y respiratorios cuando se usa o no midazolam como coadyuvante.

Introducción

Este proyecto de investigación tiene como objetivo determinar si se incrementa el grado de encefalopatía hepática en pacientes cirróticos, que son sometidos a procedimientos endoscópicos terapéuticos y/o diagnósticos de larga duración (mayor a 30 minutos), cuando se usa midazolam como coadyuvante. La base para realizar este trabajo de investigación, nace debido a que todos los estudios actualmente publicados que usan midazolam, han evaluado esta complicación solo en procedimientos de corta duración (menor a 30 minutos) y en ninguno de ellos se ha medido la profundidad anestésica en la sedación de estos pacientes.

Los pacientes cirróticos por su alteración hepática de base, pueden llegar a ser un reto a la hora de proporcionarles algún tipo de anestesia, sumando esto a que los estudios publicados hasta el momento con el uso de midazolam, refieren que estos pacientes tienden a empeorar su estado neurológico, específicamente al desarrollo o empeoramiento de encefalopatía hepática. No ha sido publicado hasta el momento ningún estudio en procedimientos de larga duración con monitorización de la sedación en pacientes cirróticos que usen como medicamento adyuvante midazolam.

En nuestro instituto desconocemos qué porcentaje de nuestros pacientes sometidos a estos procedimientos, llegan a desarrollar encefalopatía, motivo por el cual, se cree necesario realizar este trabajo de investigación en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán.

1. Administración coadyuvante de Midazolam en sedación de pacientes cirróticos con un plano anestésico similar. ¿Se aumenta la encefalopatía hepática en procedimientos endoscópicos terapéuticos y/o diagnósticos?

(Estudio Preliminar)

1.1. Planteamiento del Problema

Es muy común que los pacientes cirróticos sean llevados a estudios endoscópicos para diagnóstico y tratamiento de complicaciones secundarias a la misma enfermedad hepática. Para realizar estos estudios, es necesario proporcionarles una adecuada sedación, ya que muy comúnmente los pacientes le temen a estos procedimientos por el hecho de causarles náuseas, vómitos y sensación de ahogo. Actualmente, la sedación en pacientes cirróticos es muy debatida, y una de las preocupaciones más temibles es el desarrollo o empeoramiento de encefalopatía hepática. En los estudios actualmente publicados ninguno demuestra el desarrollo de encefalopatía hepática en procedimientos de larga duración con el uso de midazolam como coadyuvante y en ninguno ha sido medida la profundidad anestésica.

Hoy en día no existen guías específicas para sedación de pacientes con enfermedad hepática avanzada y la mayoría de los centros de América del Norte y Europa utilizan una combinación de benzodiazepinas, opiodes y anestésicos intravenosos. En nuestro instituto al igual que en el resto del mundo, no existen protocolos o guías de sedación en este tipo de pacientes, lo que lleva a que este procedimiento se maneje de forma variable entre los diferentes anestesiólogos en nuestra institución. Así mismo, desconocemos qué porcentaje de nuestros pacientes llegan a desarrollar encefalopatía. Se cree entonces necesario realizar este trabajo de investigación en el

Instituto Nacional De Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, en el área de gastro – endoscopia, en el periodo comprendido entre marzo de 2017 a noviembre del 2017.

1.2. Pregunta de Investigación

¿Se incrementa el grado de encefalopatía hepática en pacientes cirróticos, que se someten a procedimientos endoscópicos terapéuticos de larga duración (mayor a 30 minutos), cuando se usa midazolam como coadyuvante?

1.3. Objetivos

1.3.1. General. Determinar si se incrementa el grado de encefalopatía hepática en pacientes cirróticos, que se someten a procedimientos endoscópicos terapéuticos y/o diagnósticos (ligadura de varices esofágicas y colonoscopia) de larga duración (mayor a 30 minutos) cuando se usa midazolam como coadyuvante.

1.3.2. Específicos. Determinar el tiempo de despertar al finalizar el procedimiento en los grupos de estudio.

Determinar el tiempo de recuperación al estado neurológico basal en ambos grupos de estudio.

Cuantificar los requerimientos totales de medicamentos usados tanto en carga como en infusión, en los dos grupos de estudio al finalizar el procedimiento.

Determinar si el grado de cirrosis (diferenciadas mediante Child Pugh y MELD) influye en el requerimiento total de medicamentos y en el desarrollo de encefalopatía hepática en cada grupo de estudio.

Evaluar cambios de la presión arterial (hipotensión: presión arterial media menor a 60 por más de 5 min, o disminución de la presión arterial de más del 20% la presión basal, o el uso de dos o más dosis de efedrina) en los dos grupos de estudio.

Comparar variaciones en la frecuencia cardiaca (bradicardia: frecuencia cardíaca menor a 55 latidos por minuto) entre los dos grupos de estudio.

Valorar patrón ventilatorio (presencia de apnea) entre los dos grupos de estudio.

De acuerdo al rango de PSI (Patient State Index) entre 50 - 70, determinar dosis de carga y de infusión seguras en sedación de pacientes cirróticos.

Determinar con cual combinación de medicamentos, el endoscopista se sintió más cómodo a la hora de realizar el procedimiento.

1.4. Justificación

Actualmente, el número de pacientes con enfermedad hepática terminal está creciendo en todo el mundo, y muchos de estos pacientes requerirán cuidados anestésicos en algún momento [1]. El papel de la endoscopia en la enfermedad hepática es a la vez diagnóstico y terapéutico, pero estos pacientes pueden llegar a ser un reto al momento de la sedación [2]. El método de sedación o de selección del agente farmacológico es muy dependiente del centro y del médico. Actualmente, no hay directrices específicas de sedación para pacientes con enfermedad hepática avanzada [11].

Partimos de la pregunta: ¿Qué se usa en nuestro Instituto? Y encontramos que existen diferentes manejos entre los anestesiólogos adscritos, (Anexo). Todos los estudios publicados hasta el momento con respecto a la sedación de pacientes cirróticos, combinan opiodes, benzodiazepinas, anestésicos intravenosos [11], se han realizado en procedimientos de corta duración (menos de 30 minutos) y en ninguno de ellos monitorizaron la profundidad de la

misma. Partiendo de esto queremos evaluar si con el uso del Midazolam en procedimientos de larga duración y con medida de la profundidad anestésica se aumenta o se produce la encefalopatía hepática, y que no sea una sedación muy profunda lo que este predisponiendo el desarrollo de más complicaciones.

¿Por qué usar Midazolam si en los estudios se ha visto que aumentan la encefalopatía? Queremos usar el Midazolam partiendo de tres puntos relevantes: 1. En ninguno de los estudios publicados se ha usado midazolam en procedimientos de larga duración. 2. En ninguno de estos estudios se ha medido la profundidad de la sedación. 3. En la actualidad se usa el midazolam debido a que favorece ventajas hemodinámicas (menor incidencia de hipotensión y bradicardia) al compararlo y al usarlo junto con el propofol, lo que nos permite disminuir la cantidad de propofol usado en el paciente y así disminuir los efectos hemodinámicos que produce este último (hipotensión y bradicardia).

Debido a que no se tienen protocolos de sedación en estos pacientes, creemos relevante el estudio en nuestro instituto, ya que no sabemos a ciencia cierta que tanto repercute nuestro manejo no protocolizado en los mismos, principalmente en el aumento de encefalopatía hepática. De acuerdo a los resultados hallados, se cree que en el caso de encontrar datos positivos, se podría crear en nuestro instituto un protocolo de manejo ajustado a la enfermedad, y así obtener mejores resultados en nuestros pacientes e incluso impactar en el consumo y gastos hospitalarios.

1.5. Delimitaciones

1.5.1. Geográficas. La obtención de la información requerida para la realización de este protocolo de investigación, se llevará a cabo en las instalaciones del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, en el área de gastro - endoscopia, en Ciudad de México.

1.5.2. Temporales. El tiempo estimado para la realización del presente trabajo de investigación será comprendido entre marzo de 2017 a noviembre de 2017.

1.6. Hipótesis

Si el uso de Midazolam como coadyuvante en sedación en pacientes cirróticos, sometidos a procedimientos endoscópicos terapéuticos y/o diagnósticos de larga duración (mayor a 30 minutos), alcanzando un nivel de sedación similar vigilada por PSI (Patient State Index), aumenta la encefalopatía hepática en el grupo de estudio en el cual se use, con respecto al grupo en el que no se utilice.

1.6.1. Hipótesis Nula.

El uso de Midazolam como coadyuvante en sedación en pacientes cirróticos, sometidos a procedimientos endoscópicos terapéuticos y/o diagnósticos de larga duración, no aumenta la encefalopatía hepática.

1.6.2. Hipótesis Alterna.

El uso de Midazolam como coadyuvante en sedación en pacientes cirróticos, sometidos a procedimientos endoscópicos terapéuticos y/o diagnósticos de larga duración, no influye en el aumento de la encefalopatía hepática post sedación y esta complicación está más relacionada por la falla hepática propia del paciente.

2. Marco Teórico

Los pacientes con cirrosis hepática son comúnmente llevados a endoscopia gastrointestinal para cribado y tratamiento de complicaciones secundarias a la hipertensión portal, pero a menudo no están dispuestos a someterse a un examen endoscópico sin una adecuada sedación debido a varias razones dentro de las cuales se encuentran náuseas, vómitos y sensación de ahogo. Aunque la sedación en endoscopia es ahora una práctica común, la seguridad del procedimiento en pacientes con cirrosis hepática es actualmente un debate. Una de las preocupaciones más frecuentes dentro los anesthesiólogos es el desarrollo de encefalopatía hepática [13]. Actualmente, no hay directrices específicas de sedación para pacientes con enfermedad hepática avanzada, y por lo tanto no se tienen protocolos de sedación para estos pacientes. La mayoría de los centros de América del Norte y Europa utilizan una combinación de benzodiazepinas, opioides y anestésicos intravenosos [11].

El hígado es considerado el órgano sólido más grande del cuerpo humano, recibe 25% del gasto cardiaco; de este, 75% proviene de la vena porta y 25% de la arteria hepática [1]. Juega un papel central en la absorción, distribución, metabolismo y eliminación de la mayoría de medicamentos. Factores tales como el flujo sanguíneo hepático, unión a proteínas plasmáticas y la excreción biliar, puede potencialmente influir en la farmacocinética de los mismos, por tanto, el ajuste de las dosis en pacientes con disfunción hepática es esencial para evitar la acumulación excesiva de un fármaco y de sus metabolitos activos. Dentro de algunas funciones del hígado encontramos, producción de bilis, gluconeogénesis, glucogenólisis, glucogénesis, metabolismo de toxinas, fármacos y hemoglobina, síntesis de una amplia gama de proteínas (albumina) y

factores de coagulación, por lo general, el 70% del hígado necesita ser dañado antes de que se observe una disminución de la función sintética de estos. El metabolismo hepático consta de dos fases: reacciones de fase I que incluye: oxidación, reducción, hidroxilación, desalquilación, desacetilación, deshalogenación. Reacciones catalizadas en gran parte por el citocromo P-450. Reacción de fase II que incluye: conjugación con sustratos (por ejemplo, ácido glucuronido) para crear compuestos más polares y solubles en agua.

La cirrosis, es la vía final común de muchas enfermedades del hígado, cuando las células hepáticas se lesionan, se empieza un proceso de destrucción y regeneración de las mismas que resulta en la formación de tejido cicatrizal y fibrosis lo cual altera tanto la estructura como la función hepática. En el paciente cirrótico, las tres fases farmacocinéticas se ven afectadas, absorción, distribución, y eliminación [1]. Según la OMS, mueren anualmente 27.000 personas a causa de cirrosis hepática en los países desarrollados, y dentro de las causas se incluyen, virus de hepatitis C, consumo de alcohol, consumo de acetaminofen, metales tóxicos como hierro-cobre, hepatitis autoinmune, cirrosis biliar primaria. La fibrosis final obstruye el flujo sanguíneo a través del parénquima hepático resultando en una acumulación de la presión dentro de la vena porta, condición denominada hipertensión portal. No solo hay obstrucción sanguínea, si no también obstrucción de la excreción biliar por la fibrosis que afecta a los canalículos biliares [1].

Dentro de las complicaciones de la cirrosis encontramos:

Hipertensión portal: complicación más frecuente de la cirrosis hepática. Se define por el aumento en el gradiente porto-cava por encima de valores normales (1–5 mmHg)

considerándose clínicamente significativa cuando el valor del gradiente supera los 10 mmHg, umbral a partir del cual se desarrollan las complicaciones de la hipertensión portal. La hemorragia por varices esofágicas se presenta en la mayoría de los casos cuando este gradiente es mayor a 12 mmHg.

Encefalopatía hepática: Síndrome neuropsiquiátrico en donde se altera el estado mental del paciente con enfermedad hepática, como consecuencia del desarrollo de una derivación portosistémica de la sangre asociado a la presencia de hipertensión portal.

Síndrome hepatopulmonar: Se define por la coexistencia de disnea, cianosis, platipnea (disnea que aumenta en posición erecta), ortodeoxia (desaturación > 5% o caída > 4 mmHg de PO₂ al pasar desde posición supina a erecta) y posible hipocratismo digital; todos a consecuencia de la hipertensión portal y el shunt porto sistémico. Definido anteriormente como: la tríada de enfermedad hepática avanzada, vasodilatación intrapulmonar localizada o difusa, e hipoxemia con aumento de la diferencia alvéolo arterial de oxígeno (PA-aO₂) respirando aire ambiental (> 15 mm Hg en los menores de 64 años y > 20 mmHg en los mayores de 64 años).

Hipertensión porto pulmonar: Caracterizado por la presencia de hipertensión pulmonar, definida por aumento de la resistencia vascular pulmonar (RVP) en el territorio arteriolar, asociada a hipertensión portal, generalmente en el contexto de un paciente con enfermedad hepática subyacente. La hipertensión porto pulmonar (HPP) afecta entre un 2-5% de los pacientes con cirrosis hepática.

Sangrado por varices esofágicas: Si bien las vrices se pueden formar a cualquier nivel del tubo digestivo, lo más frecuente es que aparezcan en los últimos centímetros distales del esófago. Aproximadamente 50% de los pacientes con cirrosis presentan vrices gastroesofágicas. Las vrices gástricas se encuentran presentes en 5–33%. Dentro de las múltiples opciones de tratamiento la ligadura con bandas se considera la mejor terapia. La hemorragia por vrices esofágicas tiene una alta mortalidad, superior al 20%.

Los agentes comúnmente usados para la sedación de pacientes cirróticos en endoscopia son discutidos, así como se discuten las dosis de estos ya que no puede recomendarse dosis específicas porque estas son dependientes de factores del paciente [2].

¿Cuáles son las patologías más diagnosticadas con endoscopias en pacientes cirróticos?

Enfermedad úlcera péptica: Su correlación con cirrosis está bien descrita, tanto úlceras duodenales como gástricas son más comunes en la cirrosis, la prevalencia es de 24,1%. Se relaciona con los cambios en el gradiente de la presión venosa hepática. Se ha encontrado una alta prevalencia de *Helicobacter pylori* (*H. pylori*), hasta el 89%, en pacientes con cirrosis. La prueba del aliento con urea y la histología de cuerpo gástrico son de alta precisión en la detección de *H. pylori* en la cirrosis, mientras que las pruebas de ureasa rápida y serología son menos fiables [2].

Varices gastroesofágicas: Están presentes en > 50% de pacientes con hipertensión portal [2]. La Asociación Americana para el Estudio del Hígado (AASLD) recomienda que, si no hay

várices en la endoscopia, debe repetirse la misma a los 2-3 años en la cirrosis compensada y anualmente en la descompensada [6]. La Sociedad Británica de Gastroenterología recomienda cribado anual si las varices son de grado 1 en el cribado inicial y un intervalo de 3 años si no hay evidencia de várices en la endoscopia [7]. El sangrado por várices esofágicas se produce en un 5% -15% por año en los pacientes no tratados [2]. El sangrado por várices tiene una tasa de mortalidad de aproximadamente el 20% a las 6 semanas, y una tasa de recurrencia de hasta el 60% a los 2 años si la profilaxis secundaria no se inicia [8].

Varices ectópicas: Se encuentran en sitios distintos de la región gastroesofágica y son más comunes de lo que se pensaba anteriormente: duodenal o colónicas. Las várices se ven en la angiografía o colonoscopia en un 40% de los pacientes con hipertensión portal intrahepática [5]. La prevalencia de colopatía hipertensiva portal es del 24%. La característica más significativa de la hipertensión portal en el colon es la presencia de varices rectales. Estas pueden estar presentes hasta en el 44% de los pacientes con cirrosis en la colonoscopia.

La farmacodinamia y la farmacocinética se alteran en la enfermedad hepática avanzada como un resultado de cambios en conjugación hepática y oxidación, disminución de unión a proteínas y un aumento de volumen de la distribución. Los agentes comunes que se utilizan para la sedación en endoscopia se discuten, sin embargo, las dosis específicas no puede recomendarse porque son dependientes del paciente, del anestesiólogo y del centro hospitalario [2].

Propofol, hipnótico usado tanto para la inducción como para el mantenimiento de la anestesia debido a su previsible perfil farmacocinético en pacientes sanos y aquellos con cirrosis

hepática. La farmacocinética del propofol ha demostrado ser inalterada en pacientes cirróticos, aunque en algunos estudios se ha visto que por su alta unión a proteínas (las cuales están disminuidas en el paciente cirrótico) el volumen de distribución es mayor con respecto a los pacientes no cirróticos. Se metaboliza en el hígado por conjugación [1]. Algunos estudios refieren que el uso de propofol en lugar de midazolam en pacientes con cirrosis facilita un tiempo de recuperación más rápido con menos exacerbaciones de encefalopatía subclínica [2].

Fentanyl, opiáceo sintético de acción rápida, es 100 veces más potente que la morfina y es predominantemente un agonista μ . Se metaboliza casi completamente por el hígado, menos de 8% se excreta por los riñones. Los efectos de la enfermedad hepática en la farmacocinética del Fentanyl han tenido conclusiones discordantes, Haberer, no encontró cambios significativos en la concentración plasmática de fentanilo cuando se compararon pacientes sanos con pacientes cirróticos [1]. El fentanilo es el narcótico preferido en presencia de cirrosis porque es de acción corta [11].

Midazolam, benzodiazepina de elección en la mayoría las unidades de endoscopia, se metaboliza en el hígado por el citocromo P3A4. En la cirrosis, el metabolismo del midazolam se deteriora y la vida media de eliminación se duplica. Como resultado, el midazolam se debe utilizar con precaución en pacientes con cirrosis [2]. Las benzodiazepinas pueden precipitar el empeoramiento de la encefalopatía hepática [12].

Antecedentes.

En un metanálisis publicado, se comparó propofol versus midazolam. El objetivo de ese estudio fue evaluar la eficacia y la seguridad al comparar propofol y midazolam en pacientes cirróticos sometidos a endoscopia. Se incluyeron cinco estudios entre 2003 y 2012, 433 pacientes. El propofol proporcionó un tiempo más corto para el inicio de la sedación y un menor tiempo de recuperación. El midazolam se asoció más con el deterioro de las puntuaciones psicométricas en comparación con el propofol [10].

Lucianna Motta Correia, realizó un estudio simple ciego, prospectivo, aleatorizado, controlado, febrero 2008 a febrero 2009 en el Hospital de San Pablo de la Universidad Federal de São Paulo, Brasil. El objetivo era estudiar pacientes cirróticos ambulatorios que eran llevados a endoscopia gastrointestinal superior, y comparar eficacia, seguridad y tiempo de recuperación con 2 esquemas de sedación: midazolam + fentanilo vs propofol + fentanilo. Se tomaron 210 pacientes que fueron asignados al azar, 110 en el grupo de midazolam y 100 en el grupo de propofol. Lo que se encontró fue que el esquema propofol + fentanilo fue más eficaz que el esquema midazolam + fentanilo. El grupo de propofol + fentanilo brindó mayor eficacia, mayor seguridad y una recuperación más rápida [12].

En un estudio coreano se usó propofol para sedación de pacientes cirróticos en endoscopia gastrointestinal alta. El objetivo del estudio era evaluar la seguridad y eficacia del propofol durante la endoscopia en pacientes con cirrosis. Se realizaron endoscopias digestivas altas bajo sedación con propofol en 20 pacientes con cirrosis hepática y 20 pacientes control sin cirrosis

hepática. La recuperación postsedación a los 5 y 10 minutos después del procedimiento se retrasó en los pacientes cirróticos, sin embargo, a los 30 minutos, la recuperación postsedación fue similar en ambos grupos. El propofol no se asoció con el deterioro de la función psicomotora. No se observó la encefalopatía hepática de novo [13].

Iyad Khamaysi [14] en su estudio en el 2011 quiere determinar si el uso de propofol, para endoscopia digestiva alta en pacientes con cirrosis, precipita la encefalopatía subclínica. Toma 61 pacientes con cirrosis (Child-Pugh A, B, o C) que estaban en endoscopia del tracto gastrointestinal superior. Fueron seleccionados al azar y se dividieron en dos grupos. Primer grupo: recibió propofol. Segundo grupo: recibió midazolam. Todos los pacientes completaron la prueba de conexión serie (NCT). Los resultados: si el paciente completó la prueba menor a 15 segundos, no encefalopatía. Dentro de 15-30 segundos leve; dentro de 31-50 segundos, moderada; dentro de 51-80 segundos, severo. 58/61 pacientes cirróticos (95%) tuvieron encefalopatía subclínica antes de la endoscopia (NCT: 77 s, normal <30 s). El propofol no exacerbó la encefalopatía si se compara con midazolam. Hubo mayor deterioro cognitivo con midazolam. Los resultados de este estudio indican que la sedación con midazolam exagera la encefalopatía subclínica y deja a los pacientes más encefalopáticos en el momento del alta. El tiempo de recuperación hasta el alta fue más corto con propofol.

El índice de estado del paciente (PSI) es una medida clínicamente validada para medir el efecto de la anestesia y la sedación. La PSI se calcula a través de un algoritmo a través de 4 canales del electroencefalógrafo (EEG). La PSI ha sido diseñada específicamente para el uso intra-operatorio y de cuidados intensivos para monitorear la sedación del paciente y efecto del

medicamento. El algoritmo se basa en el electroencefalograma de potencia, frecuencia y fase de la información anterior - posterior del cerebro, así como la coherencia entre las regiones cerebrales bilaterales. Entre los parámetros que nos proporciona este monitor destacan: EEG, permitiendo la visualización en tiempo real de los cuatro canales de señal; PSI, con valores entre 0 – 100 (despierto entre 71-100; sedación leve-moderada entre 50-70; sedación moderada entre 25-50; y sedación profunda o supresión completa entre 0-25) [18].

3. Descripción de la Metodología Utilizada

3.1. Población de Referencia y de Estudio

Pacientes cirróticos del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, que serán sometidos a procedimientos endoscópicos terapéuticos y/o diagnósticos de tubo digestivo alto y bajo, con una duración mayor a 30 minutos, en el servicio de gastroendoscopia.

3.2. Criterios de Inclusión.

Pacientes con cirrosis hepática Child Pugh A, B y C (diagnosticada mediante un examen físico, pruebas bioquímicas, estudios por imágenes, y/o evidencia histológica) que ingresen de manera ambulatoria a un procedimiento endoscópico de tipo terapéutico y/o diagnóstico (ligadura de varices esofágicas o colonoscopia) mayores de 18 años de edad y que vaya a durar mínimo 30 minutos.

Pacientes que hayan firmado el consentimiento informado.

3.3. Criterios de Exclusión.

Pacientes en los cuales el procedimiento endoscópico sea de urgencia.

Pacientes que requieran intubación orotraqueal.

Pacientes que lleguen al procedimiento con intubación endotraqueal o con alguna incapacidad para autorizar el procedimiento.

Pacientes que tengan reacción alérgica a midazolam, propofol o fentanyl.

Pacientes que usen alcohol, drogas ilegales o fármacos como benzodiazepinas, narcóticos, o neurolépticos.

Pacientes embarazadas y menores de edad.

3.4. Criterios de eliminación

Todos los procedimientos que duren menos de 30 minutos.

Sedación en la cual se usen otros medicamentos anestésicos.

Cambio de procedimiento anestésico por alguna causa.

3.5. Tamaño Muestral y Procedimiento de Muestreo

Tomando en cuenta los estudios donde se comparan Propofol + Midazolam en procedimientos de corta duración, se ha observado que el 96 % de los pacientes volvieron al estado neurológico basal en el grupo del Propofol, contra el 76 % en el grupo del Midazolam [12], [14]. Calculamos entonces, una tasa de eventos de encefalopatía hepática del 7 % en el grupo del Propofol, contra el 24% en el grupo de Midazolam. Tomando un objetivo potencia (1 Beta 80 %), con un error tipo 1 Alfa del 0.05, nos da un tamaño de muestra aproximadamente de 68 pacientes por grupo, con un reclutamiento blanco de 136 pacientes [15].

3.6. Diseño del Estudio

Prospectivo, triple ciego, experimental y aleatorizado.

3.7. Planeación del Estudio.

Una vez autorizado el protocolo de investigación por el comité de ética del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán y al momento de ser firmado el consentimiento informado por parte del paciente, se evalúa la presencia y el grado de encefalopatía basal mediante la escala clínica de West Haven en grado 0, 1, 2, 3, 4 y mediante TCN A de la siguiente manera: 0 (ninguno) si el paciente completó la prueba dentro de 15-30

segundos, leve: dentro de 31-50 segundos, moderada: dentro de 51-80 segundos, severo: dentro de 81-120 segundos [14].

Estando el paciente en la sala de gastro – endoscopia se llevará a cabo monitorización no invasiva de presión arterial, saturación de oxígeno (pulsioximetría), trazo de electrocardiograma y frecuencia cardiaca. Se les colocará el monitor de PSI (Patient State Index), se les administrará oxígeno por cánula nasal y se preoxigenará por 3–5 minutos previo a la administración de medicamentos. Se posicionará el paciente dependiendo del procedimiento, se preferirá la elevación de la cabeza mayor a 20 grados.

En el momento en que se haya identificado la presencia y grado de encefalopatía basal, se aleatorizarán los pacientes de forma individual de acuerdo a Child Pugh, mediante sobres cerrados en dos grupos, distribuyendo los pacientes Child Pugh B y C en la misma proporción con el fin de obtener la misma cantidad de estos pacientes en cada grupo, estos dos grupos a la vez se dividirán en 4 bloques. Cada bloque tendrá 34 pacientes, divididos estos a la vez en 17 para cada grupo de estudio. Se dividieron los pacientes en bloques con el objetivo de observar si hay diferencias en los resultados, para analizar si se continúa o se suspende el estudio al completar el 50 % de la muestra. Los sobres serán abiertos por el servicio de enfermería ajeno a la investigación quien preparará los medicamentos de la siguiente manera: Fentanyl en una jeringa de 10 ml (concentración de 50 mcg/ml), Propofol en una jeringa de 20 ml y en infusión continua a una concentración de 10 mg/ml. Luego en una jeringa de 10 ml cargará Midazolam o agua inyectable y las marcará como, medicamento estudio a razón de 1 mg/1 ml. El anestesiólogo que dará la sedación será parte del estudio y estará cegado a si administra Midazolam o agua inyectable. El medidor de los resultados estará también cegado.

Los dos grupos de estudio serán: Grupo PF: Propofol dosis de 1 mg/kg en bolo IV + Fentanyl dosis de 1 mcg/kg en bolo IV. Se continuará la sedación con infusión de Propofol en dosis que dependerá del rango de PSI (Patient State Index) objetivo, en este caso entre 50 – 70. Grupo PFM: Propofol dosis de 1 mg/Kg en bolo IV + Fentanyl dosis de 1 mcg/Kg en bolo IV + Midazolam dosis de 0.05 mg/Kg en bolo IV. Se continuará la sedación con infusión de Propofol en dosis que dependerá del rango de PSI (Patient State Index) objetivo, en este caso entre 50 – 70. El estado de sedación se evaluará con el rango de PSI. Cuando no se alcance el rango objetivo de PSI se administrará dosis de propofol en bolo IV de 200 mcg/kg.

Terminado el procedimiento endoscópico, se suspenderá la infusión de Propofol cuando se inicie el retiro del endoscopio o colonoscopio en ambos grupos de estudio y de acá tomaremos el tiempo cero. El tiempo de despertar será desde el momento que se apague la infusión de propofol hasta que haya respuesta ocular, verbal y motora voluntaria al llamado. Ya despierto el paciente pasará a la sala de recuperación donde se vigilará y se evaluará que pacientes desarrollan encefalopatía de novo y en quienes aumenta el grado de la misma mediante la escala de seguimiento de números TCN A y mediante la escala clínica de West Haven a los 15 minutos, 30 minutos y 45 minutos.

Se recogerán los datos con respecto a eventos como hipotensión, bradicardia, apnea, tiempo de recuperación al estado neurológico basal, requerimientos totales de medicamentos, comodidad del endoscopista a la hora de realizar el procedimiento y comodidad del paciente. Cuando el paciente sea dado de alta, a las 24 horas se le dará seguimiento con una llamada telefónica a su familiar o responsable titular, para evaluar si se presentó alguna complicación, dentro de ellas, encefalopatía, o si esta empeoró durante ese periodo de tiempo. Durante la llamada telefónica se

pedirá al familiar o encargado que traslade la llamada al paciente para evaluar la capacidad de respuesta a la llamada y evaluar la orientación del mismo.

3.8. Variables

Tabla 1

Tabla de Variables

Variable	Cualitativa	Cuantitativa		Unidad de Medición
		Discreta	Continua	
Clasificación Child Pugh		X		Puntaje A, B, C
Grado EH - TCN A		X		En Segundos
Grado EH clínica West Haven	X			Grado 0, 1, 2, 3, 4
Tiempo en despertar		X		Minutos
Tiempo de recuperación al estado neurológico basal		X		Minutos
Dosis total de medicamentos		X		Miligramos
Hipotensión		X		mmHg
Bradycardia		X		Latidos por minuto
PSI al iniciar y al		X		Rangos de PSI

terminar a los 3, 15 y 30			
minutos			
PSI más bajo y alto alcanzado		X	Rangos de PSI
Apnea	X		Observación subjetiva
Desaturación		X	%
Necesidad de apoyo ventilatorio	X		Especificar: Bain, Guedel y otros
Comodidad del endoscopista	X		Pregunta al endoscopista
Comodidad del paciente	X		Pregunta al paciente
Meld		X	Puntaje
Edad		X	Años
Sexo	X		Masculino o Femenino
Causa de cirrosis	X		Nombre de etiología
Tipo de procedimiento	X		Nombre de procedimiento
Duración del procedimiento		X	Minutos

Grado EH. West	X	X	En segundos y
Haven- TCN A, 15,30 y			grados 0,1,2,3,4
45 min en sala de recuperación.			

3.8.1. Conceptuales. Clasificación de Child Pugh (Dependiente). Es una clasificación de severidad de enfermedad hepática que se realiza de acuerdo al grado de ascitis, concentraciones plasmáticas de bilirrubina y albúmina, el tiempo de protrombina, y el grado de encefalopatía.

Grado de encefalopatía por TCN A (Dependiente). Grado de afectación neurológica del paciente con enfermedad hepática avanzada.

Grado de encefalopatía por clínica (Dependiente). Grado de afectación neurológica del paciente con enfermedad hepática avanzada.

Tiempo en despertar (Dependiente). Tiempo desde que se apaga la infusión de propofol hasta que haya respuesta verbal, ocular y motora voluntaria del paciente.

Tiempo de recuperación al estado neurológico basal (Dependiente). Es el tiempo en minutos que demora el paciente en recobrar el estado neurológico basal con el que ingresó desde que se apaga la infusión de propofol.

Dosis total de medicamentos (Independiente). Es la dosis total en mg de los medicamentos usados.

Hipotensión (Dependiente). Se define como presión arterial media menor a 60 mmHg por más de 5 minutos o disminución de la presión arterial de más del 20% la presión basal o el uso de dos o más dosis de efedrina.

Bradycardia (Dependiente). Definida como una frecuencia cardíaca menor a 55 latidos por minuto.

PSI (Patient State Index) (Dependiente). Parámetro de monitorización neurológica que mide la profundidad anestésica.

Apnea (Dependiente). Interrupción de la respiración por al menos 10 segundos.

Desaturación de oxígeno (Dependiente). Pulsioximetría menor a 90 %.

Necesidad de apoyo ventilatorio (Dependiente). Necesidad de apoyo al paciente en su ventilación con Bain, Guedel u otro instrumento de asistencia ventilatoria.

Comodidad del endoscopista (Dependiente). Que tan satisfecho se sintió el endoscopista con la sedación al realizar el procedimiento.

Comodidad del paciente (Dependiente). Que tan satisfecho se sintió con la sedación administrada.

MELD (Dependiente). Sistema de puntuación para medir severidad y determinar pronóstico en una enfermedad hepática crónica (cirrosis).

Edad (Independiente). Se define como el tiempo que ha vivido una persona.

Sexo (Independiente). Condición orgánica que distingue entre masculino o femenino.

Causa de cirrosis (Independiente). Etiología que lleva a la enfermedad hepática avanzada.

Tipo de procedimiento realizado (Dependiente). Procedimiento realizado de forma terapéutica y/o diagnóstica en el paciente cirrótico.

Duración del procedimiento (Dependiente). Tiempo que dura el procedimiento desde que ingresa el endoscopio o colonoscopio al paciente hasta el retiro de mismo del paciente.

Grado de encefalopatía en sala de recuperación a los 15, 30 y 45 minutos (Dependiente).
Grado de afectación neurológica del paciente con enfermedad hepática avanzada.

3.8.2. Operacionales. Clasificación de Child Pugh. Se medirá según valores de ascitis, concentraciones plasmáticas de bilirrubina, albúmina, el tiempo de protrombina, y el grado de encefalopatía

Grado de encefalopatía por TCN A. Mediante la escala de seguimiento de números TCN A: 0 (ninguno): si el paciente completó la prueba dentro de 15-30 segundos. Leve: si la completa entre 31-50 segundos. Moderada: si la completa entre 51-80 segundos y Severo: si la completa entre 81-120 segundos [14].

Grado de encefalopatía clínica. Escala de West Haven en grados 0,1 ,2 ,3 ,4.

Tiempo de despertar. Se medirá en minutos.

Tiempo de recuperación del estado neurológico basal. Se medirá en minutos.

Dosis total de medicamentos. Se medirá en miligramos.

Hipotensión. Se medirá en mmHg.

Bradycardia. Se medirá mediante el valor de la frecuencia cardiaca.

PSI (Patient State Index). Se medirán los rangos usando los electrodos del PSI.

Apnea. Se medirá por clínica o impedancia o capnografía.

Desaturación. Se medirá con porcentaje de la pulsioximetría.

Necesidad de apoyo ventilatorio. Se medirá mediante el uso o no de apoyo.

Comodidad del endoscopista. Cómodo o incómodo.

Comodidad del paciente. Cómodo o incómodo.

MELD. Se medirá mediante los puntajes de MELD (Bilirrubina, INR y Creatinina).

Edad. Se medirá en años.

Sexo. Se medirá en género masculino o femenino.

Causa de cirrosis. Etiología de la cirrosis.

Tipo de procedimiento realizado. Se informará que procedimiento se realizó.

Duración del procedimiento. Se medirá en minutos.

Grado de encefalopatía en sala de recuperación a los 15, 30 y 45 minutos. Se medirá por TCN A y West Haven (grados de encefalopatía clínica).

3.9. Recolección de Información.

Para la recolección de la información requerida, se utilizó la hoja de registro anexada en donde se obtienen los datos de las variables. El estudio fue sometido al comité de ética quien autoriza el protocolo con número de registro. (Ver anexos)

3.10. Análisis De Datos.

Mediante SPSS versión 21 y/o STATA, se tomaran en cuenta lo promedios de desviación estándar de cada variable en ambos grupos. Las variables cualitativas se analizarán mediante Chi cuadrada y las variables cuantitativas por T de Student. Se considerará estadísticamente significativa una P menor de 0.05.

3.11. Limitaciones del Estudio.

Que no haya disponibilidad de medicamentos y/o personal para realizar este estudio.

4. Presentación de Resultados

Se recolectaron en total de forma preliminar 36 pacientes cirróticos que ingresaron de forma ambulatoria al servicio de gastro endoscopia, para la realización de procedimientos endoscópicos terapéuticos y/o diagnósticos, con una duración mínima de 30 minutos. La edad media de los pacientes fue de 57.5 años con una desviación estándar de 12.5. La distribución de los pacientes según el género fue igual en los dos grupos de estudio. La media de MELD en general fue de 10 con una desviación estándar de 4.5. Pacientes Child Pugh A: 22 pacientes y Child Pugh B: 14 pacientes, no hubo ningún paciente Child Pugh C. Al observar las variables generales en la siguiente tabla no se encuentran diferencias significativas entre los dos grupos de estudio.

Tabla 2.
Descripción general.

Parámetro	Grupo PFM	Grupo PF	Valor de P
Edad (media)	56 años (12.5)	59 años	1
Genero (M/F)	7/11	7/11	1
MELD (media)	11 (4.5)	10	0.015
Child Pugh A	9	13	1
Child Pugh B	9	5	1

Se dividieron los pacientes de forma homogénea en 18 pacientes por grupo. La principal causa de la cirrosis fue criptogénica 36% seguida de VHC 22%. Los procedimientos realizados fueron ligadura de varices 58.3 % y colonoscopia 41.7%. Los residentes realizaron 34

procedimientos en total y los adscritos realizaron solo 2 procedimientos en total. Las dos principales indicaciones de los procedimientos fueron la presencia de varices esofágicas 58.3% y tamizaje para protocolo de trasplante hepático 30.6%.

De acuerdo con los resultados de PSI se observa que en ambos grupos, independientemente de si se usa o no midazolam, el tiempo necesario para alcanzar una sedación adecuada en estos pacientes para este tipo de procedimientos es de 3 minutos posterior a la inducción, sin diferencia significativa entre los dos grupos. El PSI más elevado no tuvo ninguna diferencia significativa entre los dos grupos, así como con el PSI más bajo, lo que quiere decir, que los rangos de PSI no varían de forma significativa usando o no usando midazolam como adyuvante en este tipo de pacientes.

Tabla 3.
PSI a los 3 minutos de inducción y valores del mismo.

	Grupo	N	Media	Desviación estándar	Media de error estándar
PSI 3 min inducción	Midazolam	18	60,4444	16,97480	4,00100
	Control	18	67,8333	14,76582	3,48034
PSI mayor	Midazolam	18	71,1667	12,01102	2,83103
	Control	18	75,2222	6,43113	1,51583
PSI menor	Midazolam	18	35,0000	10,19804	2,40370
	Control	18	38,1111	10,87300	2,56279

Al observar del mismo modo la recuperación de los parámetros electroencefalograficos por PSI a los 3, 15 y 30 minutos, no se observa ninguna diferencia significativa entre los dos grupos de estudio.

Tabla 4.
Valores del PSI al finalizar procedimiento y en recuperación.

	Grupo	N	Media	Desviación estándar	Media de error estándar
PSI finalizar	Midazolam	18	46,8333	12,12799	2,85860
	Control	18	60,0000	14,53191	3,42520
PSI 3 m de terminado	Midazolam	18	60,7222	17,54592	4,13561
	Control	18	67,8889	14,23702	3,35570
PSI 15 m de terminado	Midazolam	18	82,0556	9,36497	2,20734
	Control	17	84,7647	8,72159	2,11530
PSI 30 m de terminado	Midazolam	18	88,1111	6,28620	1,48167
	Control	17	90,4706	5,59149	1,35613

El tiempo para seguir órdenes verbales en los dos grupos de estudio no tuvo diferencia significativa, media de 4.8 minutos para el grupo PFM y media de 4.2 minutos para el grupo PF. Sin embargo el tiempo para la recuperación del estado neurológico basal fue más prolongado en el grupo PFM con una media de 9.2 minutos con una desviación estándar de 2.6 comparado con la media en el grupo PF que fue de 7.5 minutos con una desviación estándar de 1.7. La duración mínima de los procedimientos fue de 15 minutos, con una duración máxima de 90 minutos, con una media de 34 minutos con una desviación estándar de 12.1.

Tabla 5.
Tiempo en seguir órdenes y recuperación del estado neurológico basal.

	Grupo	N	Media	Desviación estándar	Media de error estándar
Tiempo en seg órdenes verbales (min)	Midazolam	18	4,8089	5,47206	1,28978
	Control	18	4,2778	2,67462	,63041
Tiempo de recuperación al estado neurológico basal (min)	Midazolam	18	9,2383	11,05308	2,60524
	Control	18	7,5111	7,23853	1,70614

Los resultados del TCN A muestran que en los dos grupos de estudio, todos los pacientes ingresaron con encefalopatía subclínica de forma basal, aunque clínicamente esta no era

significativa. A los 15 minutos de post sedación, ambos grupos aumentan el tiempo de realización del TCNA A, grupo PFM media de 81 segundos y grupo PF media de 75 segundos con respecto al basal. Sin embargo a los 30 y 45 minutos los puntajes de ambos grupos se asemejan al basal e incluso tienden a ser mejor a este. Esto demuestra que los pacientes en los dos grupos de estudio no aumentaron el déficit subclínico neurológico basal después de la sedación, usando o no usando midazolam como adyuvante. Así mismo en ninguno de los dos grupos hubo encefalopatía clínicamente significativa.

Tabla 6.
Comparación del TCN A basal y a los 15, 30, 45 minutos al terminar la sedación.

	Grupo	N	Media	Desviación estándar	Media de error estándar
TCN A basal (seg)	Midazolam	18	60,9444	41,96003	9,89007
	Control	18	58,5000	20,47739	4,82657
TCN A 15 min terminado (seg)	Midazolam	16	81,1250	87,21076	21,80269
	Control	17	75,7059	30,55071	7,40963
TCN A 30 min terminado (seg)	Midazolam	17	61,4706	62,02229	15,04262
	Control	17	53,8824	19,69734	4,77731
TCN A 45 min terminado (seg)	Midazolam	18	59,6667	49,61499	11,69436
	Control	17	47,6176	18,44038	4,47245

La dosis máxima de propofol en general fue 1300 mg y la dosis mínima fue de 130 mg, con una dosis media de 258 mg con una desviación estándar de 191. La dosis máxima de fentanyl fue de 90 mcg y la dosis mínima fue de 40 mcg con una dosis media de 63 mcg con una desviación estándar de 12. Los requerimiento de propofol tanto en dosis total como en infusión en el grupo PFM fue menor de forma significativa al compararlo con el grupo PF, la dosis media de fentanyl fue similar en los dos grupos de estudio y la dosis media del medicamento estudio fue igual en los dos grupos de estudio.

Tabla 7.
Dosis total de los medicamentos usados.

	Grupo	N	Media	Desviación estándar	Media de error estándar
Propofol (mg)	Midazolam	18	218,89	58,096	13,693
	Control	18	297,22	262,136	61,786
Propofol (mcg/kg/min)	Midazolam	18	102,207623	38,6060792	9,0995401
	Control	18	137,441951	47,7042692	11,2440041
Fentanyl (mcg)	Midazolam	18	65,28	14,800	3,488
	Control	18	61,83	10,199	2,404
Fentanyl (mcg/kg)	Midazolam	18	,968633	,0518590	,0122233
	Control	18	1,006936	,0480843	,0113336
Dosis ml de medicamento estudio	Midazolam	18	3,1667	,66421	,15656
	Control	18	3,0556	,48169	,11354
Med ciego(mg/kg)	Midazolam	18	,0474	,00481	,00113
	Control	18	,0498	,00151	,00035

En cuanto a eventos cardiovasculares y respiratorios, no se encontró diferencia significativa en los dos grupos de estudio con respecto a hipotensión, bradicardia y apnea. Los eventos de hipotensión y bradicardia fueron similares en los dos grupos de estudio y no hubo ningún episodio de apnea con los medicamentos usados y con las dosis usadas.

Tabla 8.
Eventos de hipotensión por grupo de estudio.

Hipotensión

		Grupo		Total
		Midazolam	Control	
Hipotensión	Si	8	6	14
	No	10	12	22
Total		18	18	36

p=0.454

Tabla 9.
Eventos de bradicardia por grupo de estudio.
 Bradicardia

	Grupo		Total
	Midazolam	Control	
Bradicardia Si	4	5	9
No	14	13	27
Total	18	18	36

p 0.5

Tabla 10.
Eventos de apnea por grupo de estudio.
 Apnea

	Grupo		Total
	Midazolam	Control	
Apnea No	18	18	36
Total	18	18	36

p = 1

5. Discusión

En la actualidad es muy común que los pacientes cirróticos sean sometidos a estudios endoscópicos para diagnóstico o tratamiento de complicaciones secundarias a su propia enfermedad. Pero la sedación en estos pacientes es debatida y temida por los resultados publicados hasta el momento donde se concluye el posible desarrollo o empeoramiento de encefalopatía hepática. No existen guías para la sedación de estos pacientes y en general se usa benzodiacepinas, opiodes y anestésicos intravenosos. El número de pacientes con enfermedad hepática está creciendo en todo el mundo, y muchos de estos pacientes requerirán cuidados anestésicos en algún momento. El método de sedación o de selección del agente farmacológico es dependiente del centro y del médico.

Todos los estudios publicados hasta el momento en sedación de pacientes cirróticos, se han realizado en procedimientos de corta duración (menos de 30 minutos) y en ninguno de ellos han monitorizado la profundidad de la misma. Hsiao-chien tsai, en su metanálisis, comparó propofol versus midazolam en pacientes cirróticos sometidos a endoscopia. El encontró que el propofol proporciono un tiempo más corto para el inicio de la sedación y un menor tiempo de recuperación. El midazolam se asoció más con el deterioro de las puntuaciones psicométricas en comparación con el propofol [10]. Así mismo Lucianna Motta Correia, en su estudio en el Hospital de Sao Paulo, Brasil, estudió pacientes cirróticos ambulatorios llevados a endoscopia y comparó midazolam + fentanilo vs propofol + fentanilo. Encontró que el esquema propofol + fentanilo fue más eficaz que el esquema midazolam + fentanilo y este brindó mayor eficacia, seguridad y una recuperación más rápida [12].

Sang Jun suh, usó propofol para sedación de pacientes cirróticos en endoscopia gastrointestinal Alta. Él quería evaluar la seguridad y eficacia del propofol en estos pacientes. La recuperación post sedación a los 5 y 10 minutos después del procedimiento se retrasó en los pacientes cirróticos y el propofol no se asoció con el deterioro de la función psicomotora. No se observó la encefalopatía hepática de novo [13]. En este estudio encuentran que la recuperación del paciente posterior a la sedación en los pacientes cirróticos se retrasó, lo que iría en contra de lo que teóricamente está publicado con respecto a que en el paciente cirrótico la farmacocinética del propofol no está alterada.

Estos resultados se observan en los estudios en donde los procedimientos fueron de corta duración y no hubo una monitorización de la profundidad de la sedación tal como ocurrió en el estudio de Iyad Khamaysi, donde se quería determinar si el uso de propofol, para endoscopia digestiva alta en pacientes con cirrosis, precipita la encefalopatía subclínica. Todos los pacientes completaron la prueba de conexión serie (NCT). El propofol no exacerbó la encefalopatía si se compara con midazolam. Hubo mayor deterioro cognitivo con midazolam. Los resultados de este estudio indican que la sedación con midazolam exagera la encefalopatía subclínica y deja a los pacientes más encefalopáticos en el momento del alta. Pero este estudio fue realizado en procedimientos de corta duración y no fue monitorizada la profundidad de la sedación.

Partiendo de este enfoque decidimos evaluar el uso de midazolam como coadyuvante en sedación de pacientes cirróticos que se sometían a procedimientos endoscópicos de larga duración fueran terapéuticos y/o diagnósticos. Se encontró en este estudio que todos los pacientes ingresaron con encefalopatía subclínica medida con TCN A y que a pesar de este

hallazgo ningún paciente ingreso con encefalopatía clínicamente significativa. Al terminar el estudio se encontró que los pacientes no empeoraron su estado neurológico basal, egresaron con la misma afectación subclínica de ingreso medida mediante test de seguimiento de números. Las dosis usadas de propofol en el grupo que usó midazolam fueron menores. El tiempo de despertar de los pacientes fue similar en los grupos de estudio.

En muchos estudios publicados han reportado que con el uso de propofol se obtiene mayor inestabilidad hemodinámica, así como mayor riesgo respiratorio dado por el riesgo de apnea. En este estudio se encontró que no había diferencias en el estado hemodinámico de los pacientes que usaron solamente propofol o a aquellos a quienes se les añadió como coadyuvante midazolam. Así mismo no se observó diferencia con respecto a la producción de apnea en los grupos de estudio. Esto se da debido a que las dosis usadas tanto en bolo IV como en infusión pudieron ser tituladas adecuadamente según el resultado de PSI (rango objetivo 50 – 70), que nos permitía llevar un mejor control de dosificación.

6. Conclusiones

Nosotros podemos concluir que los pacientes cirróticos que reciben midazolam como coadyuvante, en sedación de procedimientos endoscópicos de larga duración, no empeoran su estado neurológico basal, en este caso no se empeoró la encefalopatía subclínica de ingreso y no se produjo encefalopatía hepática clínicamente significativa. El requerimiento de propofol es menor en los pacientes en los que se usa midazolam como coadyuvante. El tiempo que demoran en recibir órdenes verbales es igual si se usa o no se usa midazolam como coadyuvante, sin embargo la recuperación al estado neurológico basal fue un poco más lenta en el grupo que usó midazolam. No hay diferencias en cuanto a los episodios cardiovasculares y respiratorios cuando se usa o no midazolam como coadyuvante.

Bibliografia

[1]. Robert L, (2015) 35-46, Anesthetic Pharmacology and Perioperative Considerations for the End Stage Liver Disease Patient, Department of Anesthesiology, Mayo Clinic, Jacksonville, FL, USA, Current Clinical Pharmacology.

[2]. Christoforos Krystallis, (2012) 401-411, Update of endoscopy in liver disease: More than just treating varices, World J Gastroenterol.

[3]. Groszmann RJ, (2005) 2254-2261, Beta-blockers to Prevent gastroesophageal varices in patients with cirrhosis, N Engl J Med.

[4]. Moitinho E, (1999), 626-631, Prognostic value of early measurements of portal pressure in acute variceal bleeding, Gastroenterology.

[5]. Norton ID, (1998), 1154-1158 Management of ectopic varices, Hepatology.

[6]. Garcia-Tsao G, (2007), 922-938. Prevention and management of gastroesophageal varices and variceal hemorrhage in cirrhosis, Hepatology.

[7]. Jalan R, (2000), III1-III15. UK guidelines on the management of variceal haemorrhage in cirrhotic patients, British Society of Gastroenterology.

[8]. Garcia-Tsao G, (2010), 823-832. Management of varices and variceal hemorrhage in cirrhosis, N Engl J Med.

[9]. Liebler JM, (1991), 1152-1157. Respiratory complications in critically ill medical patients with acute upper gastrointestinal bleeding, Crit Care Med.

[10]. Hsiao-chien tsai, (2015), propofol versus midazolam for upper gastrointestinal endoscopy in cirrhotic patients: a meta-analysis of randomized controlled trials, plos one | doi:10.1371/journal.pone.0117585.

- [11]. Paul J, (2009), safer sedation in patients with cirrhosis: have we done enough?,
Gastrointestinal endoscopy, Volume 70, No. 2
- [12]. Lucianna Motta Correia, (2011), Sedation during upper GI endoscopy in cirrhotic
outpatients: a randomized, controlled trial comparing propofol and fentanyl with midazolam and
Fentanyl, Volume 73, No. 1, Gastrointestinal Endoscopy.
- [13]. Sang Jun Suh, (2014), 57-65, Is propofol safe when administered to cirrhotic patients
during sedative endoscopy? Korean J Intern Med.
- [14]. Ferenci P, (2002), 716-21, Hepatic encephalopathy-definition, nomenclature,
diagnosis, and quantification: World Congresses of Gastroenterology.
- [15]. Schulz KF Lancet (2005), abril 9 a abril 15, 365 (94-67: pág 1348 - 1353)
- [16]. Su-Wen, (2013), 14; 19(46): 8745-8751, Psychometric hepatic encephalopathy score
for diagnosis of minimal hepatic encephalopathy, World J Gastroenterol.
- [17]. Kowalski, (2007), 26 – 27, Validity of the modified observer's assessment of
alertness/sedation scale (MOAA/S) during low dose propofol sedation, European Journal of
Anaesthesiology.
- [18]. David Drover, (2006), No. 1, pp. 121–128, Patient State Index, Clinical
Anaesthesiology.

Anexos

Anexo A. Hoja de registro

Administración coadyuvante de Midazolam en sedación de pacientes cirróticos con un plano anestésico similar. ¿Se aumenta la encefalopatía hepática en procedimientos endoscópicos terapéuticos y/o diagnósticos?

Numero de paciente: ____

Sexo: ____ . Edad: ____ . Peso: ____ Kg. Talla: ____ cm. ASA: ____

Etiología de la cirrosis: _____

Chil Pugh: ____ .Meld: ____ . Meld Na: ____ . HTPH: Si ____ No ____ . Ascitis: Si ____ No ____

Propranolol: Si ____ No ____ Dosis: ____ mg. Encefalopatías: Si ____ No ____

INR ingreso: ____ .Recuento plaquetario de ingreso: ____ . Hb de ingreso: ____

Albumina de ingreso: _____

Indicación de procedimiento: _____

Enfermedades asociadas: _____

Procedimiento realizado: _____

Diagnostico al final del procedimiento: _____

Experiencia del endoscopista (realizado por): Residente: ____ Adscrito: ____

Duración del procedimiento: ____ minutos

Encefalopatía basa: Si ____ No ____ . West Haven: ____ TCN A: ____ Segundos.

Tiempo en seguir órdenes verbales: ____ Minutos.

Tiempo de recuperación del estado neurológico basal: ____ Minutos.

Dosis total de medicamentos: Propofol: _____ Fentanyl: _____

Medicamento estudio (Midazolam o agua inyectable): _____

Hipotensión: Si __. No __. TAM más baja: _____ mmHg.

Numero de eventos que se requirió efedrina u otro medicamento como tratamiento de la hipotensión: _____

Bradycardia: Si __. No __. FC más baja: _____ latidos/ min. Manejo: _____

PSI a los 3 minutos de la inducción: _____.

PSI más alto alcanzado en el procedimiento: _____

PSI más bajo alcanzado en el procedimiento: _____.

PSI al terminar la infusión: _____.

PSI a los 3 minutos de terminada la infusión: _____

PSI a los 15 minutos de terminada la infusión: _____

PSI a los 30 minutos de terminada la infusión: _____

Apnea: Si __ No __. Numero de eventos de apnea: _____.Asistencia: Si __ No ____.

Qué tipo de asistencia: _____

Requirió intubación orotraqueal: Si __ No __

Desaturación: Si __ No __. Numero de eventos de desaturación: _____.

% de saturación más baja: _____

Comodidad del endoscopista: Cómodo: Si __ No __ Incómodo: Si __ No __

Comodidad del paciente: Cómodo: Si __ No __ Incómodo: Si __ No __

Encefalopatía de Novo en recuperación: Si __ No __

Grado de encefalopatía en recuperación:

15 minutos West Haven _____ TCN A: _____ segundos

30 minutos West Haven _____ TCN A: _____ segundos

45 minutos West Haven _____ TCN A: _____ segundos

Anexo B. Consentimiento informado.

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPAR EN EL PROYECTO:

Administración Coadyuvante de Midazolam en Sedación de Pacientes Cirróticos con un Plano Anestésico Similar. ¿Se Aumenta la Encefalopatía Hepática en Procedimientos Endoscópicos Terapéuticos y/o diagnósticos?

MARZO DE 2017 – NOVIEMBRE DE 2017

Investigador principal: Paulino Leal Villalpando, Víctor Acosta Nava, Diego Alfredo Mendoza Jácome

Dirección del investigador: Avenida Vasco de Quiroga No.15, Colonia Belisario Domínguez Sección XVI, Delegación Tlalpan C.P.14080, México Distrito Federal.

Teléfono de contacto del investigador: 5525244547 - 5512958163 - 5552150419

Clave de Protocolo: ANE-2116-16/17-1

INTRODUCCIÓN:

Usted tiene el derecho a decidir si quiere participar o no como paciente en este proyecto. El investigador le debe explicar los beneficios y riesgos sin que usted sienta ninguna presión y usted tendrá todo el tiempo que requiera para pensar, solo o con un familiar o con quien usted decida consultarlo antes de decidir si acepta participar. Este documento sirve para que usted entienda todo acerca del estudio, y pueda comentarlo con quien usted quiera, un familiar, médico tratante, investigador principal del estudio. Al final, después de que entienda esta información, se le invitará a formar parte del proyecto y si usted acepta sin sentir que lo presionan o lo intimidan, se le invitará a firmar este consentimiento informado.

Este consentimiento cumple con los lineamientos establecidos en el Reglamento de Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, la Declaración de Helsinki, y a las Buenas Prácticas Clínicas emitidas por la Comisión Nacional de Bioética.

Al final de la explicación, usted debe entender: La justificación y los objetivos de la investigación.

- I. Los procedimientos que se utilizarán y su propósito.
- II. Los riesgos o molestias previstos.
- III. Los beneficios que se pueden observar.

- IV. Los procedimientos alternativos que pueden ser beneficiosos para usted.
- V. Garantía para que le aclaren cualquier duda sobre los procedimientos, riesgos, beneficios y cualquier otro asuntos relacionado con la investigación.
- VI. Es libre de retirar su consentimiento en cualquier momento y dejar de participar en el estudio, sin que se afecte su atención y tratamiento en el Instituto.
- VII. No será identificado de forma particular y se mantendrá su privacidad.
- VIII. Tendrá tratamiento médico y compensación, en el caso de que ocurran daños por la investigación.

Puede solicitar más tiempo o llevarse a casa este formulario antes de tomar una decisión de si participa o no en la investigación.

INVITACION A PARTICIPAR COMO SUJETO DE INVESTIGACION Y DESCRIPCIÓN DEL PROYECTO

Estimado(a) Sr(a). _____

El Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán (INCMNSZ), a través del grupo de investigación, lo invitan a participar como paciente en este estudio que busca determinar si se aumenta el grado de encefalopatía hepática en pacientes cirróticos, que se someten a procedimientos endoscópicos terapéuticos de larga duración (mayor a 30 minutos) cuando se usa midazolam como coadyuvante. Su participación en el estudio tendrá una duración de: aproximadamente 2 horas y el número aproximado de participantes será: 136. Se le invita a usted al estudio debido a que padece una enfermedad hepática crónica (cirrosis) que es la población requerida para el estudio.

PROCEDIMIENTOS DEL ESTUDIO

Las intervenciones del estudio son las mismas que se hacen de forma habitual en los pacientes cirróticos en el servicio de endoscopia cuando requieren sedación. En el manejo habitual se administra sedación con opiode, anestésicos intravenosos y en algunas ocasiones benzodicepinas (Midazolam) en procedimientos de corta duración. A diferencia de ese manejo, en este proyecto se quiere aplicar opiode, anestésico intravenoso y añadir la benzodicepina como dosis única, pero solo en procedimientos de más de 30 minutos. (No se administrará de forma ocasional la benzodicepina (Midazolam), si no en todos los pacientes del grupo donde se deba administrar).

RIESGOS E INCONVENIENTES

Los riesgos son desarrollo o empeoramiento de encefalopatía hepática, hipotensión, bradicardia, nauseas, vómitos, desaturación, apnea. Su identidad y su información no serán reveladas en

ningún momento.

BENEFICIOS POTENCIALES

Encontrar mejores protocolos de manejo en sedación de pacientes cirróticos. Además, gracias a su participación, los pacientes con cirrosis se pueden beneficiar significativamente al encontrar nuevas formas de atender esta complicación médica.

CONSIDERACIONES ECONÓMICAS

No se generaran gastos ni costos adicionales para a usted. Estos costos y gastos son los mismos que se generarían en su sedación, haga parte o no del proyecto. No se cobrará ninguna tarifa por participar en el estudio ni se le hará pago alguno.

COMPENSACION

Si llega a presentar alguna complicación secundaria al estudio, se le dará el tratamiento inmediato o lo referiremos, si lo amerita, al especialista médico que requiera.

ALTERNATIVAS A SU PARTICIPACIÓN:

Su participación es voluntaria. Usted puede elegir no participar en el estudio. En caso de decidir no participar, usted seguirá recibiendo el tratamiento o manejo habitual (estándar) para su enfermedad.

POSIBLES PRODUCTOS COMERCIALES DERIVABLES DEL ESTUDIO:

Los resultados o materiales obtenidos en el estudio serán propiedad del INCMNSZ.

ACCIONES A SEGUIR DESPUÉS DEL TÉRMINO DEL ESTUDIO:

Durante la realización del estudio se llevará seguimiento del participante hasta que este sea dado de alta del servicio de gastro – endoscopia del Instituto. Posteriormente se le hará una llamada a las 24 horas después del procedimiento para descartar que no tenga ninguna complicación.

PARTICIPACIÓN Y RETIRO DEL ESTUDIO:

Su participación es VOLUNTARIA. Si decide no participar, su derecho a recibir atención médica no se verá afectado. Si decide participar, tiene la libertad para retirarse en cualquier momento del estudio sin perjudicar su atención en el instituto. El investigador puede retirarlo del estudio si se pone en riesgo su vida. El estudio puede darse por terminado en forma prematura si

los resultados están arriesgando la vida de los participantes o si los resultados están siendo negativos en el bienestar del paciente.

CONFIDENCIALIDAD Y MANEJO DE SU INFORMACIÓN

Su nombre no será usado en ninguno de los reporte públicos del estudio. Sólo los investigadores tendrán acceso a sus datos. Su confidencialidad será protegida como lo marca la ley asignando códigos a su información. El código es un número de identificación que no incluye datos personales. Ninguna información sobre usted será compartida con otros sin su autorización, excepto: si es necesario proteger sus derechos y bienestar o si es solicitado por la ley. Si usted decide retirarse del estudio, podrá solicitarlo. Toda la información será guardada con las mismas medidas de confidencialidad, y solo los investigadores tendrán acceso a sus datos.

El Comité de Ética del INCMNSZ aprobó la realización de este estudio. Este comité es quien revisa, aprueba y supervisa los estudios de investigación en humanos en el Instituto. En el futuro, si identificamos información que consideremos importante para su salud, consultaremos con el Comité de Ética para decidir la mejor forma de darle esta información a usted y a su médico. Además, le solicitamos que nos autorice contactarlo, en caso de ser necesario, para solicitarle información que podría ser relevante para el desarrollo de este proyecto.

Los datos científicos obtenidos como parte de este estudio podrían ser utilizados en publicaciones o presentaciones médicas. Su nombre y otra información personal serán eliminados antes de usar los datos.

Si usted lo solicita su médico de cabecera será informado sobre su participación en el estudio.

IDENTIFICACIÓN DE LOS INVESTIGADORES:

En caso de que usted sufra un daño relacionado al estudio, póngase en contacto con Diego Alfredo Mendoza Jácome en el INCMNSZ (teléfono: 5525244547). Si tiene preguntas sobre el estudio, puede ponerse en contacto con Rafael Paulino Leal Villalpando en el INCMNSZ (teléfono: 5512958163). Si usted tiene preguntas acerca de sus derechos como participante en el estudio, puede hablar con el Presidente del Comité de Ética en Investigación del INCMNSZ. Teléfono: 54870900 ext. 6101.

DECLARACIÓN DEL CONSENTIMIENTO INFORMADO

He leído este consentimiento informado, he hecho todas las preguntas que he tenido y todas han sido respondidas satisfactoriamente. Estoy de acuerdo en participar en el estudio descrito anteriormente. Los objetivos y los posibles daños se me han explicado. Estoy de acuerdo, en caso

de ser necesario, se me contacte en el futuro si el proyecto requiere coleccionar información adicional o si encuentran información relevante para mi salud.

Por favor responda las siguientes preguntas:

	SÍ (marque por favor)	NO (marque por favor)
a. <u>¿Ha leído y entendido el consentimiento informado en su mismo idioma?</u>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
b. <u>¿Pudo hacer preguntas y discutir este estudio?</u>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
c. <u>¿Le respondieron todas sus preguntas?</u>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
d. <u>¿Recibió suficiente información acerca del estudio?</u>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
e. <u>¿Entiende usted que su participación es voluntaria y que es libre de retirarse del estudio en cualquier momento sin que esto afecte su atención médica?</u>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
g. <u>¿Entiende los posibles riesgos, algunos de los cuales son aún desconocidos?</u>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
h. <u>¿Entiende que puede no recibir algún beneficio directo al participar?</u>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
i. <u>¿Le informaron otras opciones de tratamiento y entiende usted que estas están a su disposición?</u>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
j. <u>¿Entiende que no está renunciando a ninguno de sus derechos?</u>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
k. <u>¿Entiende que el médico participante puede retirarlo del estudio sin su consentimiento, ya sea porque usted no siguió los requerimientos o si se considera que su retiro es necesario?</u>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
l. <u>¿Entiende que el estudio puede ser suspendido por el investigador en cualquier momento?</u>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Yo, _____ declaro que es mi decisión participar como paciente de investigación en este estudio. Mi participación es voluntaria. Se me ha informado que puedo negarme a participar o terminar mi participación en cualquier momento sin que sufra penalidad alguna o pérdida de beneficios. Si suspendo mi participación, recibiré el tratamiento médico habitual al que tengo derecho y no sufriré perjuicio en mi atención ni en futuros estudios de investigación. Puedo solicitar información adicional de riesgos o beneficios de este estudio. Si

tengo preguntas sobre el estudio, puedo ponerme en contacto con Diego Alfredo Mendoza Jácome, tel. 5525244547 o con el Dr. Paulino Leal Villalpando, tel. 5512958163.

Debo informar a los investigadores de cualquier cambio en mi estado de salud o en la ciudad donde resido, tan pronto como sea posible. He leído y entendido toda la información que me han dado, he tenido la oportunidad para pensarlo y hacer preguntas. Todas las preguntas han sido respondidas a mi satisfacción.

Tengo claro que en caso de tener preguntas sobre mis derechos, problemas, preocupaciones, dudas o deseo obtener información adicional, tengo la libertad de hablar con el presidente del Comité de Ética en Investigación del INCMNSZ tel: 54870900. Ext. 6101.

Nombre del / de la Participante
Fecha _____

Firma del / de la Participante

Nombre del representante legal (si aplica)
Fecha _____

Firma del representante legal

Nombre del Investigador
Fecha _____

Firma del Investigador

Nombre del Testigo 1
Fecha _____

Firma del Testigo 1

Relación con el participante

Dirección:

Nombre del Testigo 2

Fecha

Firma del Testigo 2

Relación con el participante

Dirección:

Anexo C. Test TCN A.

Ingreso – basal.

Resultado: _____ segundos.

West Haven: _____

TCN A



A los 15 minutos en recuperación.

Resultado: _____ segundos.

West Haven: _____

TCN A



A los 30 minutos en recuperación.

Resultado: _____ segundos.

West Haven: _____

TCN A



A los 45 minutos en recuperación.

Resultado: _____ segundos.

West Haven: _____

TCN A



Anexo D. Manejo de los diferentes adscritos en pacientes cirróticos en el instituto.

Adscritos	Fentanyl, Bolo	Midazolam Dosis	Infusión De Propofol
1	1 mcg/k	NO USA	80 – 100 mcg/k/minuto
2	1 mcg/k	2 mg IV	60 – 80 mcg/k/minuto
3	1 mcg/k	1 ml IV	Bolos de 30 mcg dosis respuesta
4	1 mcg/k	1 – 2 mg	130 mcg/k/minuto
5	2 mcg/k	NO USA	60 – 90 mcg/k/minuto
6	1 mcg/k	NO USA	80 – 120 mcg/k/minuto
7	1.5 mcg/k	NO USA	60 – 100 mcg/k/minuto

Anexo E. Clasificación de la encefalopatía hepática.

Escala de West Haven para la gradación semicuantitativa de la encefalopatía hepática

Grado 0

Normal

Grado 1

Trastorno leve de la conciencia

Euforia o ansiedad

Disminución de la atención

Dificultad para realizar sumas simples

Grado 2

Letargia o apatía

Mínima desorientación temporal y/o espacial

Discretos cambios de la personalidad

Comportamiento inapropiado

Dificultad para realizar restas simples

Grado 3

Somnolencia/semistupor con respuesta a estímulos verbales

Intensa desorientación

Confusión

Grado 4

Coma
