

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



**“Respuesta cardiovascular a la inducción anestésica: Midazolam Vs.  
Etomidato”**

**TESIS**

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

**PRESENTA**

**EL**

**DR. OSCAR DANIEL GUTIERREZ ADAME**

**DIRECTOR DE TESIS: DR. JUAN MANUEL CARREÓN TORRES**

**ACAPULCO, GUERRERO; AGOSTO DEL 2010.**



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**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.

**“Respuesta cardiovascular a la inducción anestésica: Midazolam Vs.  
Etomidato”**

**DR. ANTONIO JAIMES HERRERA  
SECRETARIO DE SALUD DEL ESTADO DE GUERRERO**

**DR. BULFRANO PEREZ ELIZALDE  
DIRECTOR DE ENSEÑANZA E INVESTIGACION DE LA SECRETARIA DE  
SALUD GUERRERO**

**“Respuesta cardiovascular a la inducción anestésica: Midazolam Vs.  
Etomidato”**

DR. JESUS AMBROSIO MOLINA BRAVO  
DIRECTOR DEL HOSPITAL GENERAL DE ACAPULCO

DR. RAFAEL ZAMORA GUZMAN  
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ANESTESIOLOGIA  
HOSPITAL GENERAL DE ACAPULCO

DRA. MARA I. BAZAN GUTIÉRREZ  
JEFE DE ENSEÑANZA E INVESTIGACION DEL HOSPITAL GENERAL DE  
ACAPULCO

**“Respuesta cardiovascular a la inducción anestésica: Midazolam Vs.  
Etomidato”**

DR. JUAN MANUEL CARREON TORRES  
DIRECTOR DE TESIS  
MEDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE ANESTESIOLOGIA  
HOSPITAL GENERAL DE ACAPULCO

## INDICE

1. Introducción.....	7
2. Marco teórico.....	8
3. Antecedentes.....	22
4. Planteamiento del problema.....	22
5. Justificación.....	23
6. Objetivos general y específicos.....	23
7. Hipótesis.....	23
8. Marco metodológico.....	23
9. Tipo de estudio.....	24
10. Criterios de inclusión.....	24
11. Criterios de exclusión.....	24
12. Criterios de eliminación.....	24
13. Procedimiento.....	25
14. Ruta crítica.....	27
15. Análisis estadístico.....	28
16. Definición y operacionalización de variables.....	29
17. Cronograma de actividades.....	32
18. Consideraciones éticas.....	32
19. Presupuesto.....	34
20. Resultados.....	35
16. Discusión y conclusión.....	44
17. Anexos.....	46
18. Bibliografía.....	48

## 1. INTRODUCCIÓN

En los últimos años, estamos asistiendo a una revolución en la anestesiología, siempre en búsqueda de la anestesia ideal: aquella que sea fácil de usar, segura, que no sea tóxica, que no produzca efectos adversos en el paciente ni en el anestesiólogo, que proporcione estabilidad hemodinámica, un despertar agradable, rápido y que esté libre de efectos secundarios. Aunque aún estamos lejos de tener este tipo de anestesia, cada día aparecen en el mercado nuevos medicamentos y técnicas anestésicas que representan un avance importante en esta búsqueda.

La utilización de la vía intravenosa para la administración de agentes anestésicos es más antigua que la vía inhalatoria. El entusiasmo por esta técnica se inició en 1934, con la introducción del tiopental, sin embargo su desarrollo fue entorpecido por la falta de anestésicos intravenosos con una farmacocinética adecuada y las limitaciones tecnológicas de entonces.

Las benzodiazepinas cubren un amplio espectro de acción, dependiendo sobre que neurotransmisor actúan. A dosis bajas provocan sedación y ansiólisis por disminuir la actividad de las células monoaminérgicas, posiblemente noradrenalina y dopamina, a dosis mayores provocan hipnosis por disminución de niveles de acetilcolina cortical.<sup>11</sup>

El Midazolam es una imidobenzodiazepina, de vida media corta, hidrosoluble y muy lipofílica. Introducida en la práctica clínica en 1976, sus propiedades fisicoquímicas le han otorgado un perfil especial en el campo de la anestesia endovenosa. Su asociación a otros anestésicos, en la anestesia intravenosa total permite disminuir los efectos secundarios de los mismos y sinergizar la hipnosis, analgesia y protección neurovegetativa<sup>17</sup>

El Etomidato se acompaña de una estabilidad hemodinámica en el paciente en shock hemorrágico, la inhibición de la secreción corticosuprarrenal sería sólo un efecto secundario obvio, ya que es fácilmente corregible, considerando los problemas hemodinámicos de la inducción anestésica en estos pacientes. Análisis realizados en dosis únicas de etomidato han reportaron gran seguridad ya que no provocan insuficiencia suprarrenal<sup>16</sup>.

Pacientes tratados con Etomidato en el departamento de emergencias mostraron estabilidad hemodinámica incluso en los hipotensos. Esto ha encontrado apoyo en múltiples estudios pequeños que demostraron el efecto beneficioso hemodinámico incluso en pacientes cardíacos que experimentaron cirugía no cardíaca<sup>16</sup>.

## 2. Marco teórico

### Etomidato

El etomidato un anestésico intravenoso no barbitúrico, fue sintetizado en 1964 y se introdujo a la práctica clínica en 1972. Entre sus propiedades se encuentran la estabilidad hemodinámica, una mínima depresión respiratoria, protección cerebral y características farmacocinéticas que permiten una recuperación rápida después de una dosis única y de una infusión continua. En animales, el etomidato ha demostrado tener un margen de seguridad (dosis media eficaz/dosis media letal [DE50/LD50]) más amplio que el tiopental (26,4 frente a 4,6). Estas propiedades provocaron el uso generalizado del etomidato para la inducción y mantenimiento de la anestesia, así como para la sedación prolongada en pacientes críticamente enfermos. El entusiasmo que el etomidato despertó entre los anestesiólogos fue empañado cuando se publicó que el fármaco podía producir una inhibición temporal de la síntesis de esteroides después de una dosis única y de la infusión. Este efecto, junto con otras pequeñas complicaciones (dolor en el sitio de la inyección, tromboflebitis superficial, mioclonías y una incidencia relativamente elevada de náuseas y vómito) hicieron que se escribieran numerosos artículos que cuestionaban el uso del etomidato en la práctica de la anestesia moderna. La utilización de dicho fármaco disminuyó de forma significativa después de estas publicaciones, pero ha vuelto a aumentar debido al redescubrimiento de su perfil fisiológico beneficioso y a que no se ha descrito la presencia de supresión adrenocortical clínicamente significativa tras las dosis de inducción o de infusiones breves<sup>2</sup>.

### Características fisicoquímicas

El etomidato es un derivado imidazólico (pentil-etil-1H-imidazol-5-carboxilato sulfato R-(+)). Su estructura química está representada en la figura 1. El etomidato existe como dos isómeros, pero solo el d-isómero (+) tiene actividad hipnótica. Su peso molecular es de 342,36 kDa. Es insoluble en agua e inestable en una solución neutra. Se ha formulado con distintos solventes. En Estados Unidos se comercializa como una solución a 2mg /ml con propilenglicol (35% del volumen) con un pH de 6,9 y una osmolalidad de 4,640 mOsm/L. al contrario de lo que sucede con el tiopental, el etomidato cuando se mezcla con otros fármacos como los bloqueantes musculares, los fármacos vaso-activos, o la lidocaína, no se precipita<sup>1,2</sup>.

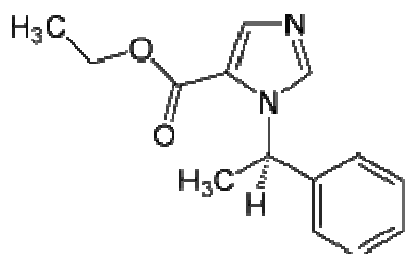


Fig. 1. Estructura química del Etomidato

## Metabolismo, inducción y mantenimiento de la anestesia

El etomidato se metaboliza en el hígado sobre todo mediante hidrólisis del éster, formando el ácido carboxílico (el principal metabolito, inactivo), o por N-dealquilación. Solo el 2% del fármaco se excreta sin modificar, y el resto lo hace como metabolitos por el riñón (85%) y por la bilis (13%). Se ha empleado tanto para la inducción como para el mantenimiento de la anestesia (Tabla 1).

Inducción de Anestesia General (AG)	0.2 a 0.6 mg/kg I.V.
Mantenimiento de AG	10mcg/kg/min con N <sub>2</sub> O o un opiáceo.
Sedación	5-10mcg/kg/min Contraindicado en sedación prolongada debido a la inhibición de la síntesis de corticoides.

La dosis de inducción es de 0.2 a 0.6 mg/kg, y debe reducirse si se usa premedicación con un opiáceo, una benzodiacepina, o barbitúricos. El inicio de la anestesia tras la dosis habitual de inducción de 0.3mg/kg es rápida (la circulación entre el brazo y el cerebro) y equivalente a la obtenida con la inducción con tiopental o metohexital. La duración de la anestesia después de una dosis única se relaciona linealmente con la dosis (cada 0.1mg/kg que se administra consigue unos 100 segundos de pérdida de consciencia). Las dosis repetidas de etomidato, bien como bolo, bien como infusión, prolongan la duración de la hipnosis. La recuperación tras dosis múltiples o una infusión de etomidato suele ser rápida. Si se añade una pequeña dosis de fentanilo al etomidato, a fin de realizar procedimientos quirúrgicos cortos, la dosis requerida de etomidato disminuye y se produce un despertar más precoz. En los niños, se ha logrado la inducción con etomidato rectal de 6,5mg/kg. La hipnosis se produce a los 4 minutos. Con esta dosis del fármaco no se dan alteraciones hemodinámicas, y la recuperación sigue siendo rápida

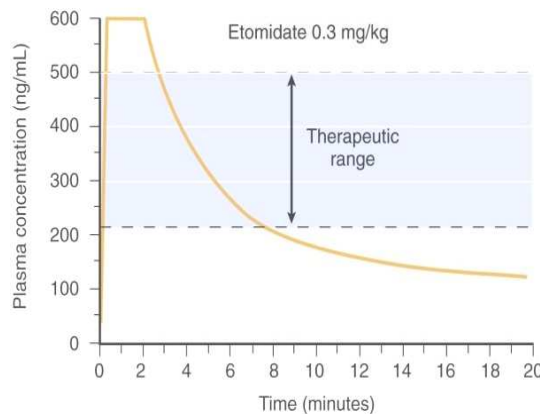
Se han diseñado diversos esquemas de infusión con objeto de utilizar el etomidato como fármaco de mantenimiento para el componente hipnótico de la anestesia. La mayoría de los regímenes intenta alcanzar concentraciones plasmáticas de 300 – 500ng/ml, que es la concentración necesaria para la hipnosis. Se han usado con éxito infusiones de 2 y 3 estadios. Estos regímenes consisten en una infusión inicial rápida de 100mcg/kg/min durante 10 minutos, seguida de 10mcg/kg/min o 100mcg/kg/min durante 3 minutos, 20 mcg/kg/min durante 27 minutos, y después 10 mcg/kg/min. La pérdida de consciencia con estas técnicas tiene lugar en 100 – 120 segundos. La infusión suele detenerse 10 minutos antes del momento en el que se desee el despertar<sup>1,2</sup>.

## Farmacocinética

En la figura 2 se representa la desaparición plasmática en el tiempo después de la administración de un bolo de 0.3mg/kg. La cinética del etomidato se ajusta a un modelo tricompartmental abierto. El fármaco posee una semivida de redistribución inicial de 2.7 minutos, una semivida de redistribución de 2.9 – 5.3 horas. El etomidato tiene un gran aclaramiento hepático (18 a 25 ml/kg/min) con una razón de extracción hepática de 0.5 +- 0.9. Por tanto, los fármacos que afecten el flujo sanguíneo hepático modificarán su semivida de eliminación. La redistribución es el mecanismo en virtud del cual el efecto del bolo de etomidato se disipa, de ahí que la alteración de la función hepática no alterará de forma significativa la recuperación del efecto hipnótico. El volumen de distribución en el estado de equilibrio es de 2.5 – 4.5 l/kg. El 75% del etomidato está unido a proteínas. Las enfermedades que alteren las proteínas séricas (enfermedades renales o hepáticas) modifican la fracción libre y pueden aumentar el efecto farmacodinámico de una dosis determinada. En un modelo de shock hemorrágico en cerdos, con una presión media de 50 mmHg, no se alteró ni la farmacodinámica ni la farmacocinética del etomidato. Este hallazgo contrasta con los llamativos cambios que con este mismo modelo se observan con otros anestésicos intravenosos.

En los pacientes con cirrosis, el volumen de distribución se duplica, pero el aclaramiento es normal. Como resultado se obtiene una semivida de eliminación el doble de lo normal. Es probable que la semivida de distribución inicial y el efecto clínico no se modifiquen. Las edades avanzadas se asocian a un menor volumen de distribución inicial y a una reducción del aclaramiento del etomidato. La semivida de eliminación relativamente corta y el rápido aclaramiento lo hacen apropiado para la administración como dosis única, como múltiples dosis o como infusión continua<sup>2, 1</sup>.

**Figura 2**



## Farmacología. Efectos en el SNC

El principal efecto del etomidato en el SNC es la hipnosis, que se consigue en el tiempo que tarda la circulación entre el brazo y el cerebro, después de una dosis de inducción normal (0.3mg/kg). El etomidato no tiene actividad analgésica. La concentración plasmática que se precisa durante el mantenimiento de la anestesia es de aproximadamente 300 – 500 ng/ml, para la sedación de 150 – 300 ng/ml, y para despertar de 150 – 250 ng/ml. El mecanismo en virtud del cual el etomidato produce la hipnosis no se conoce de forma completa, pero al parecer está relacionado con el sistema GABA-adrenérgico, si bien se cree que existen otros sistemas implicados. Su efecto se puede antagonizar mediante los antagonistas del GABA. En general, se piensa que el mecanismo de acción del etomidato es muy similar al ya descrito para el propofol. Se cree que para el efecto hipnótico del etomidato son más relevantes las subunidades  $\beta_2$  y  $\beta_3$  GABA A, mientras que para el propofol la más significativa es la subunidad  $\alpha_1$ . Incrementa, y existe un beneficio neto en la relación entre el aporte y la demanda de oxígeno cerebral. Cuando se administra a dosis lo suficientemente alta para producir en el EEG un trazado de supresión en ráfagas, el etomidato desciende de forma gradual la PIC en un 50% en los pacientes que con anterioridad presentaban un aumento de la PIC, de manera que esta retoma valores casi normales. La disminución en la PIC se mantiene en el periodo inmediatamente posterior a la intubación. Para mantener el efecto del etomidato de la PIC, hay que mantener una velocidad de infusión alta (60mcg/kg/min). Al contrario de lo que ocurre con otros fármacos neuroprotectores, como el tiopental, la reducción en la PIC y el mantenimiento del trazado del EEG con ráfagas de supresión no se asocian a una caída en la presión arterial media. Después de la administración del etomidato se conserva la reactividad vascular, por lo que la hiperventilación reduciría aun más la PIC si ésta se emplea junto con el etomidato. Las estructuras más profundas como el tronco del encéfalo, parece que no están protegidas de la isquemia con el etomidato.

Una dosis de 0.3mg/kg reduce rápidamente la presión intraocular en un 30 – 60%. La disminución de la presión intraocular después de una única dosis dura 5 minutos, pero se puede mantener mediante una infusión de 20 mcg/kg/min.

La ausencia de ondas beta en la fase inicial de la inducción con el etomidato es la principal diferencia entre los cambios EEG y la inducción con tiopental. Se ha asociado a convulsiones del tipo gran mal, se ha observado que produce un aumento en la actividad electroencefalográfica de los focos epilépticos antes de la ablación quirúrgica. Esto se ha considerado útil en el rastreo intraoperatorio de los focos epilépticos antes de la ablación quirúrgica. Está asociado a una alta incidencia de movimientos mioclónicos, pero estas no están asociadas a actividad convulsiva en el EEG.

Los movimientos mioclónicos se estiman consecuencia de actividad, bien del tronco del encéfalo, bien en sus estructuras cerebrales profundas. En los potenciales evocados auditivos produce un aumento de la latencia y una disminución de la amplitud de los componentes corticales precoces (Pa y Nb) dependiendo de la dosis. Después de una dosis de 0.4mg/kg se afecta la amplitud y la latencia de los potenciales evocados somatosensoriales de los miembros superiores, lo que en teoría podría enmascarar lesiones cuando se evalúa justo después de la inducción de la anestesia. El etomidato produce una menor disminución en la amplitud que el propofol, de ahí que tal vez sea mejor como fármaco de inducción cuando resulte necesario monitorizar las respuestas motoras evocadas para la estimulación transcraneal.

A dosis de 0.2 – 0.3 mg/kg, el etomidato reduce el flujo sanguíneo cerebral (en un 34%) y el consumo metabólico cerebral de oxígeno (en un 45%) sin alterar la presión arterial media<sup>2</sup>.

### **Efectos en el sistema respiratorio**

El etomidato tiene menores efectos sobre la ventilación que otros anestésicos de uso para inducción anestésica. No induce liberación de histamina en pacientes sanos o en pacientes con enfermedad reactiva de la vía aérea. La respuesta al dióxido de carbono es deprimida, pero el esfuerzo ventilatorio a alguna tensión dada de dióxido de carbono es mayor que el desarrollado a dosis equipolente de metohexital. La inducción con etomidato produce un periodo breve de hiperventilación, algunas veces desarrollado por un breve periodo de apnea, con resultado en incremento ligero de PaCO<sub>2</sub> (+-15%), pero sin cambios en la presión parcial arterial de oxígeno (PaO<sub>2</sub>). La incidencia de apnea es alterada por la premedicación. Los hipos o la tos pueden acompañar en la inducción con etomidato, con una incidencia similar posterior a la inducción con metohexital.

### **Efectos sobre el sistema cardiovascular**

Los mínimos efectos del etomidato sobre la función cardiovascular esta dada por su rápido inicio. Una dosis de inducción de etomidato de 0.3mg/kg a pacientes cardiopatas para cirugía no cardiaca da lugar a casi ningún cambio en el ritmo cardiaco, PAM, presión media de la arteria pulmonar, presión en cuña capilar pulmonar, presión venosa central, volumen sistólico, gasto cardiaco y resistencias pulmonares y vasculares sistémicas.

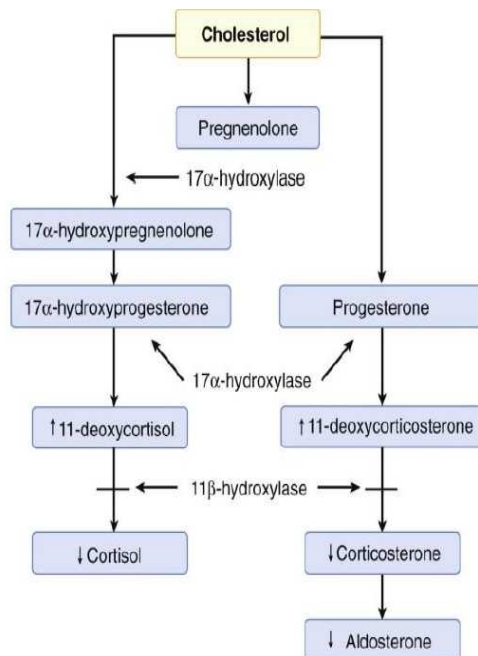
Una dosis alta de etomidato 0.45 mg/kg (que es mas del 50% de una dosis normal), también produce cambios mínimos en las variables cardiovasculares. En pacientes con enfermedad isquémica cardiaca o enfermedad valvular, el etomidato 0.3 mg/kg produce alteraciones similares mínimas en las variables cardiovascular. En pacientes con enfermedad de la válvula mitral o aortica, el etomidato puede producir mayores cambios en la PAM (disminución aproximada del 20%), que en pacientes sin enfermedad valvular cardiaca. Después de la inducción (18 mg) y de la infusión 2.4 mg/min, etomidato produce una disminución del 50% del flujo sanguíneo miocárdico y del consumo de O<sub>2</sub>, e incremento de 20 a 30% en la saturación sanguínea de O<sub>2</sub> del seno coronario. La razón aporte demanda de oxígeno se mantienen adecuadamente, hay mínimos efectos sobre el intervalo QT.

La estabilidad hemodinámica vista con etomidato puede deberse en parte a su falta de singular efecto sobre el sistema nervioso simpático y en función de los barorreceptores. El etomidato carece de eficacia analgésica, sin embargo, debe ser combinado con un opiáceo para evitar alteraciones hemodinámicas durante la laringoscopia e intubación<sup>1,2</sup>.

## Efectos endocrinos

Ledingham y Watt en 1983 se refiere por primera vez a plantearse con respecto a la infusión de etomidato a largo plazo en pacientes críticamente enfermos. Se postula que la supresión suprarrenal secundaria a la infusión de etomidato a largo plazo era la causa del aumento de la mortalidad.

Los efectos endocrinos específicos manifestados por etomidato son una inhibición reversible dependiente de la dosis de la enzima  $11\beta$ -hidroxilasa, que convierte el 11-desoxicortisol al cortisol, y un efecto relativamente menor sobre la  $17\alpha$ -hidroxilasa (Fig.3) Esta actividad resulta en un aumento de los precursores del cortisol, 11-desoxicortisol y 17 hidroxiprogesterona, y un aumento de ACTH. El bloqueo de  $11\beta$ -hidroxilasa y, en menor medida,  $17\alpha$ -hidroxilasa parece estar relacionado con el radical libre imidazol de etomidato vinculante del citocromo P-450. Esto da lugar a la inhibición de la síntesis de ácido ascórbico, que es necesario para la producción de esteroides en los humanos. El bloqueo de la citocromo P-450 dependiente de la enzima  $11\beta$ -hidroxilasa también se traduce en disminución de producción de mineralocorticoides y aumenta los intermediarios (11-desoxicorticosterona). Los suplementos de vitamina C restaura los niveles de cortisol a la normalidad después del uso de etomidato. No hay estudios prospectivos grandes pero se han hecho varios estudios más pequeños y han proporcionado alguna información sobre la naturaleza exacta de la supresión adrenal después de una dosis de inducción.



Duthie y colegas demostraron que en pacientes sanos sometidos a cirugía periférica de menor importancia, los niveles plasmáticos de cortisol habían bajado ligeramente de los niveles preinducción se mantenían hasta durante 1 hora después de la operación. El punto más bajo de los niveles medios de cortisol no cayeron fuera del rango normal. La 11-desoxicorticosterona, sustrato para la 11 $\beta$ -hidroxilasa inhibida por etomidato, alcanzó su punto máximo a niveles muy altos en comparación con el grupo control tiopental. En otro estudio, los pacientes sometidos a cirugía ortopédica se les dio una inducción de etomidato seguido de una infusión de etomidato (dosis media total de 68 mg). La supresión temporal de la corteza suprarrenal, medida por una disminución de la respuesta a la estimulación con ACTH, se documentó durante 6 horas después de la operación y volvió a la normalidad en 20 horas tras la intervención. Los niveles de cortisol postoperatorio en los pacientes estudiados con etomidato no fueron significativamente diferentes de los niveles en los pacientes que recibieron una inducción de midazolam. Al igual que en el estudio de Duthie y colegas, los niveles medios de cortisol en el grupo de etomidato se mantuvo en el rango normal en todo momento después de la operación. Otros estudios han mostrado resultados similares en la evaluación de las dosis de inducción etomidato, ninguno informaron resultados adversos secundarios a la supresión adrenocortical a corto plazo.

Como parte de los programas de garantía de calidad, hemos dirigido un pequeño análisis retrospectivo que analiza el uso de etomidato para inducción en procedimientos que conllevan estrés elevado (cirugía vascular, torácica, intra-abdominal mayor y retroperitoneal) en 1993. Los índices de función adrenocortical y la evolución peri-operatoria en pacientes que recibieron dosis de inducción de etomidato se compararon con un grupo control que recibía tiopental. Se evaluó la incidencia de infección de la herida, infarto de miocardio e hipotensión, y la necesidad de soporte vasopresor/inotrópico peri-operatorio, junto con los niveles séricos de sodio posquirúrgico. No se encontraron diferencias entre los pacientes que recibieron etomidato y aquellos que recibieron otros fármacos de inducción. En 1994 se comparo el nivel de cortisol durante y después de realizar cirugía de derivación de las arterias coronarias en enfermos que recibían anestesia total intravenosa con etomidato/fentanilo (dosis media de etomidato de 87 $\pm$ 3mg) frente a midazolam/fentanilo. Excepto en la primera hora después de la inducción, los niveles de cortisol fueron similares o mayores en el grupo de etomidato que en el de midazolam, un hallazgo que traduce que la capacidad del organismo de responder al estrés quirúrgico estaba intacta incluso tras la administración de dosis relativamente elevadas de etomidato. Dicho estudio constituye una prueba de que el etomidato es un fármaco que podría ser seguro incluso en cirugía mayor.<sup>2</sup>

Tres hechos sugieren que la supresión adrenocortical temporal después de la inducción de etomidato no tiene importancia clínica:

No se conoce ningún trabajo que describa resultados negativos asociados a la inducción con etomidato, y ello a pesar de que se ha utilizado en millones de pacientes.

Después de la inducción con etomidato, el nivel mínimo de cortisol suele mantenerse dentro del rango normal, y la supresión adrenocortical es a menudo un fenómeno de duración corta.

La cirugía que genera mucho estrés se puede realizar con la supresión adrenocortical que genera el etomidato.

## OTROS EFECTOS

Está asociado a números efectos secundarios como es náusea, vómitos (30 – 40%), dolor en el sitio de inyección, movimientos mioclónicos e hipo. Hace poco se ha afirmado que la incidencia de náuseas con el etomidato en emulsión lipídica es similar a la observada con el propofol. Si se añade fentanilo al etomidato aumenta la incidencia de náusea y vomito.

Entre 48 – 72 horas después de la inyección de etomidato puede aparecer tromboflebitis en la vena utilizada para la inyección. La incidencia puede ser de hasta un 20% cuando se administra a través de una vía intravenosa pequeña (de calibre 21). La inyección intraarterial de etomidato no se asocia a alteración local ni vascular. El dolor en el sitio de inyección tiene una incidencia similar que con el propofol, y se puede eliminar inyectando lidocaína (20 – 40mg), justo antes de la inyección de etomidato. El dolor en el sitio de la inyección puede reducirse utilizando una vena grande. Es menos eficaz, pero algunas veces sirve, usar pre-medicación con alguna benzodiacepina más narcótico. La formulación lipídica del etomidato se asocia a una incidencia menor de dolor en el sitio de inyección, tromboflebitis y liberación de histamina. La incidencia de mioclonías con pre-medicación se puede reducir con un narcótico o con una benzodiacepina. Se han recomendado técnicas de inyección lenta y de inyección rápida para reducir las mioclonías<sup>2,4</sup>.

## USOS

Indicado en pacientes con enfermedad cardiovascular, vías respiratorias reactivas, hipertensión intracraneal o cualquier asociación de estas enfermedades que aconseje emplear un fármaco de inducción con efectos fisiológicos escasos o beneficiosos. La estabilidad hemodinámica obtenida con el etomidato es una característica exclusiva de este fármaco si se compara con el resto de los fármacos para inducción de inicio rápido.

En cirugía cardiovascular, en especial en cirugía de aneurismas de aorta, el etomidato es un fármaco de inducción excelente. Cuando se combina con fentanilo, la dosis se ajusta hasta 0,6mg/kg para mantener la presión arterial y la frecuencia cardiaca en un rango estrecho; la presión de perfusión coronaria se puede asegurar en estos pacientes con afectación de las arterias coronarias, con lo que atenúa la respuesta a la intubación y se evita un estrés innecesario al aneurisma. Para las intervenciones de cirugía cardiorádica, en especial para el trasplante de corazón y pulmón, se precisa una secuencia rápida de inducción y una estabilidad hemodinámica, lo que convierte al etomidato en el fármaco de elección.

En los pacientes que tienen afectación de las arterias coronarias y la vía respiratoria reactiva, con la inducción con etomidato no se produce liberación de histamina y se puede alcanzar una dosis relativamente alta (0.6mg/kg) a fin de lograr una anestesia profunda para la intubación sin que haya compromiso hemodinámico ni de la presión de perfusión coronaria.<sup>2</sup>

Debido a la capacidad de reducir la PIC cuando se encuentra aumentada, hay que valorar el momento en que hace falta mantener la presión de perfusión cerebral o coronaria. Si en los pacientes politraumatizados se duda sobre la pérdida de volumen que se ha producido, se puede realizar la inducción con etomidato. No se produce el efecto simpaticomimético observado en la inducción con ketamina, no existe depresión miocárdica directa y no se plantean dudas en el diagnóstico diferencial del delirium posquirúrgico. Esto especialmente significativo en pacientes en los que el traumatismo puede haber sido causado por uso de drogas, alcohol o ambos.

Durante la infusión, se mantienen el estado hemodinámico y la ventilación espontánea. La incidencia de dolor en el sitio de inyección, mioclonías y tromboflebitis disminuye si se usa una infusión.

En pacientes hemodinámicamente inestables, puede darse sedación breve con etomidato, por ejemplo, si se precisa cardioversión, o en pacientes con infarto de miocardio agudo o angina inestable que precisan sedación para ser sometidos a intervenciones de cirugía menor, o en aquellos que precisen intubación en urgencias o en la UCI. Además, el etomidato se ha empleado como sedación durante periodos cortos para realizar bloqueos retrobulbares, o para tratamiento electroconvulsivo. Cuando se utiliza para tratamiento electroconvulsivo, puede causar convulsiones de mayor duración que las que se producen con otros hipnóticos.

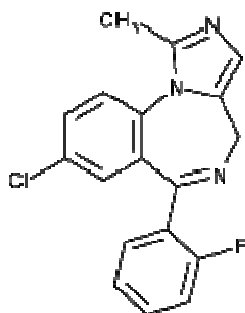
Hoy día está contraindicado el uso del etomidato en la sedación prolongada en la UCI debido a la inhibición en la producción de glucocorticoides y de mineralocorticoides y al consiguiente aumento de la mortalidad.<sup>2</sup>

## MIDAZOLAM

Fryer y Walser (1976) lograron la síntesis de midazolam, la primer benzodiazepina clínicamente usada soluble en agua. El midazolam fue la primer benzodiazepina que fue producida principalmente para su uso en anestesia.

El midazolam es una benzodiazepina que se utiliza normalmente por vía intravenosa para la sedación. El nombre químico es la 8-cloro-6-(2- fluorofenil)-1 metil- 4H- imidizo [1,5- a] [1,4] hidrocliclorato benzodiazepina; la fórmula en la ampolla con un ph de 3 tiene el anillo de la benzodiazepina abierto y la molécula es soluble en agua. Al alcanzar en la sangre un pH de 7.4 el anillo se cierra y es entonces liposoluble.<sup>1,14</sup>

### Estructura química del midazolam



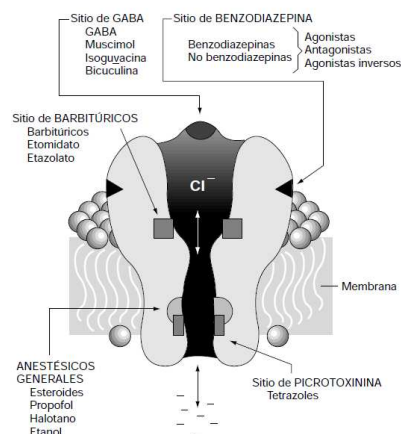
### Mecanismo de acción molecular

La acción molecular de las benzodiazepinas se basa en dos hechos fundamentales: facilitan la transmisión fisiológica de carácter inhibitor mediada por GABA y se fijan en el SNC a sitios específicos con una afinidad que guarda estrecha relación con su potencia ansiolítica. Además, estudios electrofisiológicos demostraron que las benzodiazepinas facilitan la transmisión mediada por GABA, mediante una acción sinérgica ejercida a nivel postsináptico. Del conjunto de los datos electrofisiológicos y autorradiográficos se puede concluir que las benzodiazepinas: a) se fijan de manera específica a sitios estrechamente vinculados con las sinapsis GABA y b) interactúan con un sitio específico localizado en el complejo molecular del receptor GABA; como resultado de esta interacción sobreviene una modulación alostérica en el complejo que permite una mayor influencia del GABA sobre su sitio específico de interacción, aumentando la probabilidad de abertura del canal del Cl<sup>-</sup> en respuesta al GABA.<sup>2,4</sup>

<b>Características fisicoquímicas del midazolam</b>	
Peso molecular	362
pKa	6.2 (20°)
Liposoluble	Si
<b>Hidrosoluble</b>	<b>Si</b>

Además de estos tres elementos constitutivos (ionóforo del Cl<sup>-</sup> y sitios de interacción del GABA y de las benzodiazepinas), el complejo molecular receptor GABA<sub>A</sub> posee otros sitios que fijan moléculas de tipo picrotoxina, moléculas de tipo barbitúrico, esteroides y anestésicos generales. Cada uno de estos elementos interactúan alostéricamente con uno o más de los restantes, modificando en forma facilitadora o inhibidora la abertura del canal del Cl<sup>-</sup> en respuesta al GABA y modificando la afinidad de los restantes elementos por sus sitios respectivos de fijación. Ahora bien, la acción farmacológica de algunos de estos compuestos, como es el caso de los barbitúricos, puede rebasar la estricta interacción con su sitio específico de acción y actuar sobre otros sitios del complejo o, incluso, sobre otros canales. Mientras que las benzodiazepinas aumentan sólo la frecuencia de abertura del canal en respuesta al GABA, los barbitúricos actúan en función de su concentración: a concentraciones bajas prolongan el tiempo que el canal permanece abierto bajo la acción del GABA, mientras que a dosis altas abren directamente el canal. Como consecuencia, la curva dosis-efecto de los cambios de conductancia para el Cl<sup>-</sup> generados por GABA en presencia de benzodiazepinas sufre un desplazamiento hacia la izquierda sin modificaciones en el efecto máximo, mientras que en presencia de barbitúricos el desplazamiento se acompaña de un incremento del efecto máximo. Esto significa que las benzodiazepinas, al contrario que los barbitúricos, no promueven una activación del receptor superior a la que podría ser evocada por el propio GABA; tampoco potencian la acción del GABA en aquellas sinapsis en las que la concentración de GABA es suficiente para promover la abertura de todos los canales existentes. Además, a dosis altas, los barbitúricos pueden interferir en la actividad de otros canales, por ejemplo, los de Ca<sup>2+</sup>. Todo esto explica por qué las benzodiazepinas tienen un índice terapéutico mucho más favorable que los barbitúricos. La picrotoxina, el pentilenoetrazol y diversos insecticidas poseen propiedades convulsivas debido a su acción bloqueante de la abertura de canales de cloro provocada por GABA. Se trata de una modulación alostérica, ya que estos agentes no compiten con el GABA por su sitio de fijación.

Recientemente se ha descubierto que ciertos esteroides se comportan como moduladores alostéricos positivos del complejo receptor GABA<sub>A</sub>. El anestésico sintético esteroideo alfaxalona y algunos esteroides naturales metabolitos de la progesterona y la desoxicorticosterona se comportan de forma similar a los barbitúricos, aunque no compiten por el mismo sitio de fijación; incrementan la afinidad del GABA por su receptor, aumentan el tiempo que el canal permanece abierto en respuesta al GABA y, a concentraciones elevadas, promueven directamente la abertura del canal del Cl<sup>-</sup>. El papel fisiológico regulador de la función inhibitoria del GABA de estas hormonas esteroideas, aunque hasta el momento desconocido, podría ser importante en situaciones como el ciclo reproductivo, el embarazo, el estrés o la ansiedad. Además de la alfaxalona, otros anestésicos generales como el propofol, el etomidato y los anestésicos inhalatorios halogenados se comportan como moduladores alostéricos positivos del receptor GABA-ionóforo cloro. El sitio exacto de fijación y el mecanismo preciso no son bien conocidos, pero se cree que esta acción podría ser la responsable de su efecto anestésico general.



**Receptor GABA-benzodiacepínico** El conocimiento exacto de la estructura que interactúa con las benzodiacepinas de manera específica requiere clarificar la estructura del receptor GABA<sub>A</sub>. El receptor GABA<sub>A</sub> es miembro de una superfamilia genética de canales iónicos asociados a receptores. Es una glucoproteína heterooligomérica compuesta posiblemente por cuatro tipos de subunidades (a, b, g y d), de las cuales se han clonado varios subtipos. Aunque se desconoce la composición exacta del receptor GABA<sub>A</sub> en estado nativo, basándose en los

datos experimentales existentes y por analogía con el receptor nicotínico, se propone que está formado por cinco subunidades: dos a, dos b y una g o d. La fijación del GABA tiene lugar en la interfase entre las subunidades a y b y la de las benzodiacepinas en la interfase entre las subunidades a y g. Dada la variedad de subtipos de subunidades descritos, teóricamente las posibles combinaciones podrían dar lugar a diferentes tipos de receptores e, incluso, a una gran especificidad tisular en cuanto a las propiedades fisiológicas y farmacológicas de las sinapsis GABA, dependiendo de la estructura oligomérica expresada en un tejido determinado. Hasta el momento, entre 12 y 14 isoformas son lo suficientemente abundantes como para desempeñar un papel fisiológico relevante. La subunidad g2 es un componente esencial del complejo receptor GABA<sub>A</sub>-benzodiacepínico<sup>2,4</sup>.

Las técnicas de hibridación *in situ* han demostrado que la subunidad g2 se expresa, junto con la a y la b, en los grupos neuronales ricos en sitios benzodiacepínicos de alta afinidad. En ausencia de esta subunidad, el complejo responde de forma anómala a las benzodiacepinas tanto electrofisiológica como farmacológicamente. La sustitución de g2 por d implica una pérdida total de afinidad del complejo por las benzodiacepinas. Asimismo, la distribución de la subunidad d en el cerebro es similar a la de los receptores GABA<sub>A</sub> no asociados a fijación de benzodiacepinas. El midazolam muestra una afinidad hacia los receptores benzodiacepínicos muy superior a la diazepam y, exalta los efectos del GABA aumentando la afinidad de este hacia los receptores GABAérgicos.

## **Farmacocinética**

El midazolam se puede administrar por múltiples vías (incluyendo la vía intranasal o rectal) sin bien las más utilizadas son la administración oral y la parenteral. Después de una inyección intramuscular, la absorción es muy rápida, con una biodisponibilidad de más del 90%. Por esta vía, los efectos farmacológicos se manifiestan en 5-15 minutos, mientras que tras la inyección i.v., los efectos son ya evidentes a los 1.5-5 minutos. Los efectos máximos aparecen a los 20-60 minutos y luego disminuyen hasta desaparecer en 2 a 6 horas.

Después de su administración oral, el midazolam experimenta un importante metabolismo de primer paso, siendo biodisponible en un 36%. Aunque su absorción oral no es afectada por los alimentos, el midazolam por sus indicaciones clínicas, se suele administrar en ayunas. Los efectos ansiolíticos y sedantes aparecen a los 10-30 minutos y dependen de la dosis y de que se hayan administrado otras medicaciones. Los efectos desaparecen igualmente, entre las 2 y 6 horas<sup>2,3</sup>.

El midazolam se distribuye ampliamente, cruzando tanto la barrera hematoencefálica como la placentaria. No se sabe si se excreta en la leche. El midazolam se une en un 94-97% a las proteínas del plasma y muestra una semi-vida de 1 a 5 horas. A su paso por el hígado, el midazolam se hidroxila a alfa-hidroimidazolam que es equipotente al midazolam y después se conjuga siendo excretado por vía urinaria en forma de glucurónido de alfa-hidroimidazolam. Otros metabolitos, que constituyen el 4% de la dosis son el 1-hidroimidazolam y 1,4-dihidroimidazolam, con una actividad menor que el producto de partida y que también se excretan en la orina en forma de glucurónidos.

### **Acción anestésica general. Sistema nervioso central.**

En las dosis para complementar o inducir la anestesia, las benzodiazepinas producen sedación, reducción de la ansiedad y amnesia en 50% o más de los pacientes. La amnesia puede durar hasta seis horas y es, de manera característica, anterógrada, con poco o ningún efecto retrógrado. La depresión del SNC inducida por las benzodiazepinas se anula con el antagonista específico de éstas llamado flumazenil<sup>4</sup>.

### **Circulación y respiración.**

Por sí mismas, las benzodiazepinas producen sólo depresión moderada de la circulación y la respiración. Las grandes dosis pueden causar una disminución de 15 a 20% de la presión arterial general y de la resistencia vascular. Los cambios en la frecuencia cardíaca varían entre disminución leve e incremento moderado. Si ocurre taquicardia, servirá para compensar una disminución pequeña del volumen por contracción y, con ello, limitar una tendencia modesta a la reducción del gasto cardíaco. La estabilidad del aparato cardiovascular favorece el empleo de estos fármacos para producir anestesia en pacientes con trastornos cardíacos, en particular para los procedimientos diagnósticos. Las benzodiazepinas no son agentes analgésicos, ni producen un estado de anestesia quirúrgica cuando se utilizan solas. Por tanto, es necesario combinar diversos fármacos para lograr niveles quirúrgicos de anestesia con equilibrio de sedación, analgesia, amnesia y relajación, y libertad de la estimulación refleja. Cuando se administran opioides de manera concurrente con benzodiazepinas, la combinación puede causar depresión cardiovascular grave, al parecer por una acción simpaticolítica. Se aplican las mismas consideraciones a los efectos respiratorios de las benzodiazepinas, que son mínimos por sí mismos pero que, en combinación con los efectos de opioides, pueden causar una depresión grave y prolongada de la reacción respiratoria a la hipoxia y al bióxido de carbono. Puede haber apnea transitoria después de la inyección rápida de diazepam y, por tanto, deberán tenerse de inmediato a la mano medios para brindar apoyo a la respiración<sup>4</sup>.

### **Respiración.**

Las dosis hipnóticas de benzodiazepinas carecen de efecto en la respiración en los sujetos normales. En dosis altas, como las empleadas para la medicación preanestésica o para endoscopia, deprimen levemente la ventilación alveolar y causan acidosis respiratoria como resultado de disminución del impulso hipóxico más que del hipercápnico; estos efectos se intensifican en los pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), y pueden producirse hipoxia alveolar, narcosis por CO<sub>2</sub> o ambas cosas. Estos fármacos pueden causar apnea durante la anestesia o cuando se dan con opioides, y los pacientes gravemente intoxicados con benzodiazepina suelen requerir asistencia respiratoria sólo cuando han ingerido también otro fármaco

-depresor del SNC, con mayor frecuencia alcohol. En contraste, las dosis hipnóticas de benzodiazepinas pueden empeorar los trastornos respiratorios relacionados con el sueño, al afectar de manera adversa el control de los músculos de las vías respiratorias superiores, o disminuir la reacción ventilatoria al CO<sub>2</sub>. Este último efecto puede ser suficiente para causar hipoventilación e hipoxemia en algunos pacientes con EPOC grave, aunque las benzodiazepinas pueden mejorar el sueño y su estructura en algunos casos. En pacientes con apnea obstructiva del sueño (AOS), las dosis hipnóticas de benzodiazepinas pueden disminuir el tono muscular en las vías respiratorias superiores e intensificar el impacto de las crisis apneicas en la hipoxia alveolar, la hipertensión pulmonar y la carga ventricular cardiaca. Muchos médicos consideran que la AOS es contraindicación para el consumo de alcohol o el uso de cualquier sedante hipnótico, entre ellos las benzodiazepinas; se debe tener cuidado también en los pacientes que regularmente roncan, porque la obstrucción parcial de las vías respiratorias se puede convertir en AOS bajo la influencia de estos fármacos. Además, las benzodiazepinas pueden promover la aparición de crisis de apnea durante el sueño REM (aunada a disminución de la saturación de oxígeno) en pacientes que se recuperan de infarto de miocardio; sin embargo, no se ha investigado el impacto potencial de estos fármacos en la supervivencia de los cardiopatas.

### **Aplicación en anestesia.**

Las benzodiazepinas resultan útiles como agentes únicos para procedimientos que no requieren analgesia, como endoscopia, cardioversión, cateterismo cardiaco y diversos procedimientos diagnósticos. Para la inducción de anestesia, las benzodiazepinas se dan por vía intravenosa. Una dosis de 0.6 mg/kg de diazepam administrada a un adulto suele dar por resultado una sucesión de somnolencia, amnesia y, por último, pérdida del conocimiento. La administración de midazolam o lorazepam es semejante, pero requiere entre una tercera parte y la mitad de la dosis necesaria de diazepam, y ambos fármacos son menos irritantes para las venas. Una utilidad especial de las benzodiazepinas es el control y la prevención de las convulsiones inducidas por los anestésicos locales durante las técnicas regionales. Las benzodiazepinas suelen usarse también como parte de una técnica de anestesia equilibrada, en combinación con tiopental (para inducción rápida), con relajantes musculares, analgésicos y, a menudo, con un agente anestésico de inhalación. Esta técnica tiene la ventaja de requerir dosis reducidas de cada fármaco, a la vez que se logra un control más rápido y preciso de los efectos adversos.<sup>4,1</sup>

**Estado actual.** Las benzodiazepinas resultan útiles por su contribución a la medicación preanestésica y a la inducción y a la conservación de la anestesia. Se dispone de midazolam como sal hidrosoluble, y su inyección no es dolorosa ni irritante. Más aún, su acción se inicia más pronto que la del diazepam; además, se prefiere para la inducción y la conservación de la anestesia. El lorazepam es útil cuando se desea en particular amnesia anterógrada<sup>4</sup>.

### 3. ANTECEDENTES

En pacientes en estado de shock secundario a urgencias ginecológicas aun a pesar de una resucitación hídrica vigorosa se prefiere el empleo del Etomidato ya que no requiere cambios en la dosis calculada, incluso pudiera ser combinado con el 50% de la dosis típica de fentanilo, ya que la interacción entre hipnóticos y opiodes puede ser más profunda en pacientes en estado de shock que en sanos<sup>12</sup>.

El riesgo aumentado de insuficiencia adrenal posterior a la exposición de Etomidato en pacientes críticamente enfermos, está demostrado que se presenta solo cuando ha sido administrado por más de 24 horas, y es reversible si la exposición es menor de este tiempo<sup>13</sup>.

Las benzodiacepinas se introdujeron por primera vez en medicina para el tratamiento de la ansiedad, y se han sintetizado hasta ahora un gran número de estos compuestos Con propiedades sedantes, contra la ansiedad, anticonvulsivas y relajantes musculares. Pueden producirse hipnosis y pérdida del conocimiento con grandes dosis de benzodiacepinas, y se han empleado con amplitud diazepam, lorazepam y midazolam para la medicación preanestésica y para complementar o inducir y conservar la anestesia.

Se han empleado benzodiacepinas para la inducción anestésica en pacientes con estado de shock, tales como diacepam, flunitracepam y midazolam con poca repercusión hemodinámica y efectos sedativos prolongados, lo que es de utilidad en la unidad de cuidados pos anestésicos en la UCI.

### 4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Sigue siendo un reto encontrar el fármaco ideal para la inducción anestésica, que cuente con las características ideales, capaces de evitar tantas alteraciones hemodinámicas en nuestros pacientes, sobre todo en aquellos que *perse* a su patología, se encuentran en un estado alterado de la homeostasis; en el hospital encontramos un gran numero de pacientes en tal estado clínico, los cuales necesitan ser sometidos a procedimientos quirúrgicos y a los cuales es imposible el uso de anestesia regional u/o local por sí sola. Contamos en nuestro arsenal terapéutico con dos opciones adecuadas para realizar una inducción que produzca estabilidad cardiovascular, por lo que nos planteamos la siguiente pregunta:

¿Qué fármaco, Midazolam o Etomidato, provoca menores efectos cardiovasculares cuando se utiliza como el componente hipnótico durante la inducción de la anestesia general balanceada?

## 5. JUSTIFICACIÓN

En la actualidad en el Hospital General de Acapulco sigue siendo el centro de atención de pacientes que se encuentran críticamente enfermos y que además necesitan manejo quirúrgico como parte de su tratamiento; tomando en cuenta su estado cardiovascular, (alteraciones de los factores de la presión arterial y de la frecuencia cardiaca), así como trastornos de la coagulación y pulmonares los cuales hacen imposible el empleo de técnicas loco-regionales y necesaria la anestesia general como parte del manejo y soporte vital, por lo cual realizamos un estudio comparativo empleando dos fármacos hipnóticos tratando de encontrar entre ellos el que nos provea mejor estabilidad cardiovascular y un adecuado plano anestésico durante la inducción de la anestesia general.

### 6. Objetivo general

Comparar los cambios cardiovasculares secundarios al uso de dos técnicas anestésicas intravenosas para inducción anestésica.

### Objetivos específicos

Comparar el comportamiento de la presión arterial sistólica  
Comparar la presión arterial diastólica  
Comparar la presión arterial media  
Comparar la frecuencia cardiaca  
Comparar la incidencia de efectos adversos

## 7. HIPÓTESIS

**Verdadera** El Etomidato es el medicamento que mantiene la mejor estabilidad cardiovascular en pacientes sometidos a inducción de la anestesia general

**Falsa** El Midazolam es el medicamento que mantiene la mejor estabilidad cardiovascular en pacientes sometidos a inducción de la anestesia general

## 8. METODOLOGÍA

### Diseño del estudio

Ensayo clínico, prospectivo, aleatorizado, doble ciego.

### Ubicación

Servicio de anestesiología, Hospital General de Acapulco

### Características del lugar donde se llevó a cabo el estudio

Hospital de 2º nivel de atención perteneciente a la Secretaría de Salud del Estado de Guerrero.

### Características de los pacientes

Pacientes adultos que fueron sometidos a intervención quirúrgica de cirugía general, cabeza y cuello, de urgencia o electiva, en los quirófanos del Hospital General de Acapulco.

### **Criterios de inclusión**

- Pacientes de 20 a 80 años de edad.
- Estado físico ASA I, II y III
- Pacientes sometidos a cirugía general.
- Pacientes sometidos a cirugía de cabeza y cuello.
- Pacientes que sometidos a cirugía programada ó de urgencia.
- Cualquier género

### **Criterios de exclusión**

- Pacientes obstétricas
- Pacientes con hipertensión arterial descontrolada.
- Pacientes alérgicos a cualquiera de los fármacos.
- Estado físico ASA IV ó mayor.
- Pacientes que se encontraran intubados.
- Pacientes con soporte vasopresor.
- Pacientes que recibieron reanimación hídrica vigorosa previa a la anestesia.
- Pacientes que necesitaron manejo emergente de la vía aérea durante la inducción.

### **Criterios de eliminación**

- Reacción adversa tras la administración de fármacos del protocolo.
- Que necesitaron de otros fármacos anestésicos diferentes a los del estudio durante la inducción.
- Pacientes que presentaron parada cardiaca posterior a inducción.
- Pacientes que fue necesario utilizar otros fármacos para el abordaje de la vía aérea.

## Tamaño de la muestra

El cálculo del tamaño de la muestra se hizo por conveniencia. Se reclutaron 10 pacientes en cada grupo de estudio, su asignación fue mediante aleatorización por bloques balanceados.

## 9. TÉCNICA ANESTÉSICA

1.- Se tomaron en cuenta para el presente estudio a todos los pacientes que fueron sometidos a cirugía general, de cabeza o cuello, electiva o de urgencia, que cumplieron los criterios de inclusión, en los quirófanos del Hospital General de Acapulco.

2.- A su llegada a sala de recuperación, el investigador principal se encargó de hacer la valoración preanestésica del paciente en donde determinó si cumplía con los criterios de inclusión del estudio.

3.- Una vez cumplidos los criterios del protocolo, el investigador principal explicó el mismo y solicitó el consentimiento informado al paciente.

4.- El investigador secundario, asignó al paciente a alguno de los 2 grupos de estudio, mediante aleatorización por bloques balanceados utilizando una tabla de números aleatorios generada por computadora previamente.

5.- El investigador secundario se encargó de la preparación de los fármacos de la siguiente manera:

A ambos grupos se les administró previo al hipnótico:

- Fentanilo a 3 mcg/kg (hasta obtener tiempo de efecto máximo, 5 minutos),
- Vecuronio a 80mcg/kg (hasta obtener tiempo de efecto máximo de 3 minutos)

Grupo 1: Etomidato al 2% a 500 mcg/kg a 50 c.c. con solución de cloruro de sodio 0.9%

Grupo 2: Midazolam al 1% a 150 mcg/kg en 15 c.c. de solución de cloruro de sodio al 0.9%.

Una vez obtenidas las dosis de los fármacos en estudio fueron llevadas a sala de quirófano correspondiente para tenerlas listas en el momento de administración de la dosis.

Únicamente el investigador secundario tuvo conocimiento del contenido de las jeringas de las dosis para la anestesia.

6.- Se canalizó una vena periférica de alguno de los brazos a los pacientes con una solución Hartmann/cloruro de sodio 0.9% según las condiciones de cada paciente.

7.- Se premedicó a todos los pacientes con Ranitidina 50 mg IV y Metoclopramida 10 mg IV antes de su ingreso a sala de quirófano, carga hídrica de 6 a 8 ml por kilogramo de peso.

8.- A su llegada a sala de quirófano, el residente asignado a la sala se encargó de medir y registrar en la hoja diseñada para este estudio la frecuencia cardíaca, presión arterial sistólica, diastólica y media no invasivas, frecuencia respiratoria, saturación periférica de Oxígeno con el monitor Bedside Clinical Monitor modelo BSM 2353K de Nihon Khoden. A esta medición basal se le denominó Tiempo 0.

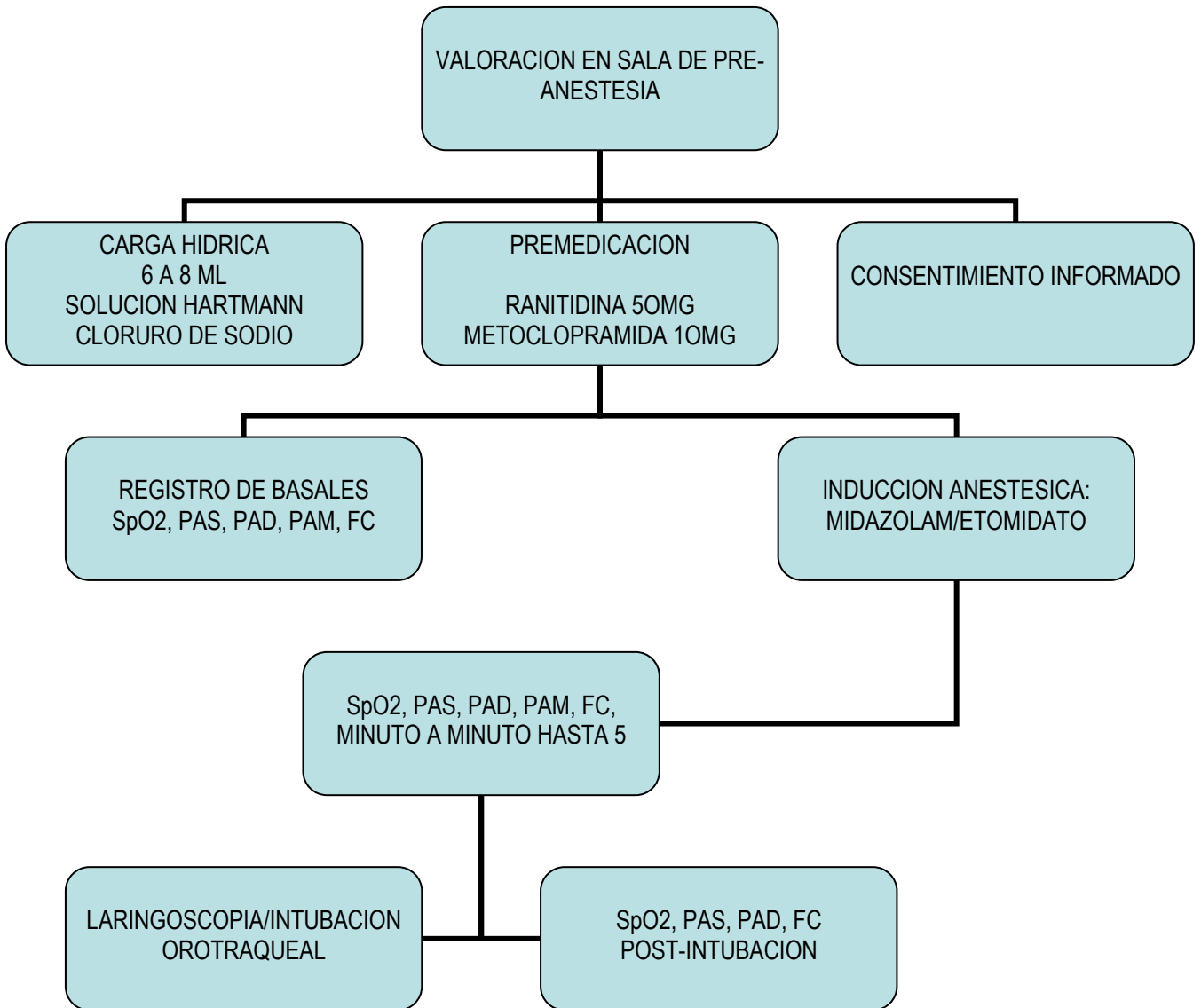
9.- Inicio de la inducción anestésica

10.- Posterior a la inducción y antes de realizar la laringoscopia se midieron y registraron cada minuto hasta los 5 minutos: la frecuencia cardíaca, presión arterial sistólica, presión arterial diastólica, presión arterial media y saturación periférica de O<sub>2</sub> con monitor ya especificado.

11.- Se realizara la laringoscopia e intubación orotraqueal y se determinarían nuevamente las mediciones de frecuencia cardíaca, presión arterial no invasiva sistólica y diastolita, presión arterial media, saturación de O<sub>2</sub> periférica.

12.- Una vez obtenidos estos datos se dio por finalizado el protocolo de estudio y se guardó la hoja de registro en un sobre cerrado para su posterior envío al asesor estadístico, quien estuvo cegado al grupo al cual pertenecía el paciente.

## 10. Ruta critica



## 11. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se capturó la información obtenida en una vista de Epi-Data versión 3.2. El análisis estadístico se realizó con el programa Stata 8. Se inició con la obtención de estadísticas descriptivas de las variables de interés. Este análisis permitió conocer las características de la población de estudio. La descripción de los datos obtenidos se realizó con frecuencias y porcentajes, así como con el cálculo de medidas de tendencia central (media y mediana) y de dispersión (varianza y desviación estándar) de acuerdo con el tipo de variables analizadas.

Se compararon las variables cualitativas mediante la prueba de  $\chi^2$  cuadrada, las variables continuas con distribución normal mediante prueba de t de Student y las variables cuantitativas con distribución diferente a la normal con la prueba no paramétrica de Kruskal-Wallis.

La asociación entre las variables dependientes y la independiente de interés se llevó a cabo mediante cálculos de pruebas de hipótesis. La significancia estadística se midió mediante el cálculo de intervalos de confianza al 95% ( $p < 0.05$ ) y prueba de hipótesis.

## 12. DEFINICIÓN Y OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES

### Variables dependientes:

#### **Estabilidad cardiovascular**

*Definición conceptual:* paciente hemodinámicamente estable.

*Definición operacional:* paciente que no requirió de vasopresores intravenosos durante el transanestésico

*Escala:* si/no

*Tipo:* cualitativo

#### **Frecuencia cardíaca**

*Definición conceptual:* Numero de contracciones cardíacas en un minuto

*Definición operacional:* Frecuencia cardíaca reportada por el monitor obtenida por la cardioscopia.

*Escala:* latido/minuto

*Tipo:* Cuantitativa discontinua.

#### **Presión arterial sistólica**

*Definición conceptual:* presión que ejerce la sangre sobre los vasos sanguíneos durante la sístole cardíaca.

*Definición operacional:* presión arterial sistólica no invasiva reportada por el monitor

*Escala:* milímetros de mercurio.

*Tipo:* cuantitativa discontinua.

#### **Presión arterial diastólica**

*Definición conceptual:* presión que ejerce la sangre sobre los vasos sanguíneos cuando el corazón se encuentra en diástole.

*Definición operacional:* presión arterial diastólica no invasiva reportada por el monitor

*Escala:* milímetros de mercurio

*Tipo:* cuantitativa discontinua

#### **Presión arterial media**

*Definición conceptual:* presión media ejercida por la sangre cuando se mueve por las arterias.

*Definición operacional:* presión arterial media no invasiva reportada por el monitor

*Escala:* milímetros de mercurio.

*Tipo:* cuantitativa discontinua.

#### **Saturación periférica de oxígeno**

*Definición conceptual:* Porcentaje de saturación de la hemoglobina con oxígeno en la sangre capilar.

*Definición operacional:* nivel de saturación de hemoglobina por oxígeno medida por el pulsioxímetro del monitor.

*Escala:* porcentaje.

*Tipo:* cuantitativa discontinua

### **Frecuencia respiratoria**

*Definición conceptual:* numero de respiraciones por minuto.

*Definición operacional:* cantidad de respiraciones contabilizadas por el anestesiólogo responsable del paciente.

*Escala:* ventilaciones/minuto.

*Tipo:* cuantitativa discontinua.

### **Hidroterapia.**

*Definición conceptual:* manejo mediante soluciones cristaloides o coloides para una determinada patología.

*Definición operacional:* cantidad de soluciones intravenosas infundidas durante el transanestésico

*Escala:* mililitros

*Tipo:* cuantitativa discontinua

## **Variables independientes**

### **Sexo**

*Definición conceptual:* Genero al que pertenece una persona

*Definición operacional:* Presencia de caracteres sexuales secundarios en el paciente que se va a someter a cirugía

*Escala:* masculino/femenino

*Tipo:* Cualitativa

### **Edad**

*Definición conceptual:* Tiempo en años que transcurren desde el nacimiento hasta el momento de la medición

*Definición operacional:* Edad reportada por el paciente al momento de la cirugía.

*Escala:* Años

*Tipo:* Cuantitativa discontinúa

### **Diagnóstico preoperatorio.**

*Definición conceptual:* Identificación de la enfermedad que origina la necesidad del procedimiento quirúrgico.

*Definición operacional:* diagnóstico consignado en la nota pre quirúrgica.

*Escala:* *colecistitis agudizada y crónica*, apendicitis, hernia diafragmática, bocio, derivación ventrículo peritoneal, drenajes de hematoma.

*Tipo:* cualitativa.

### **Cirugía proyectada.**

*Definición conceptual:* determinación del tipo de cirugía que se pretende realizar.

*Definición operacional:* tipo de cirugía efectuada consignada en la nota postquirúrgica.

*Escala:* *colecistitis agudizada y crónica*, apendicitis, hernia diafragmática, bocio, derivación ventrículo peritoneal, drenajes de hematoma

*Tipo:* cualitativa.

## **Estado físico de la ASA.**

*Definición conceptual:* escala de la Sociedad Americana de Anestesiología para determinar el estado físico del paciente.

*Definición operacional:* grado de riesgo emitido por el anesthesiólogo de recuperación al momento de la valoración.

*Escala:*

ASA 1: paciente sano, sin alteraciones físicas ni metabólicas.

ASA 2: paciente con alteración leve a moderada de su estado físico que no interfiere con su actividad diaria.

ASA 3: paciente con trastornos físicos o metabólicos severos que interfieren en su actividad diaria.

ASA 4: paciente con trastornos severos, con peligro constante para la vida.

ASA 5: paciente moribundo, con pocas expectativas de vida en las próximas 24 horas sea intervenido o no.

ASA 6: paciente candidato a ser donador de órganos.

*Tipo:* cuantitativa discontinua

## **Índice de masa corporal**

*Definición conceptual:* índice del peso de una persona en relación con su altura.

*Definición operacional:* producto obtenido de la división del peso en Kilogramos entre la talla en metros al cuadrado calculada por el anesthesiólogo responsable de la valoración del paciente.

*Escala:* Kg/m<sup>2</sup>

*Tipo:* cuantitativa continua

## **Talla**

*Definición conceptual:* estatura en centímetros de una persona.

*Definición operacional:* talla obtenida al colocar al paciente en el tallímetro de la báscula.

*Escala:* centímetros

*Tipo:* cuantitativa continúa.

## **Enfermedad concomitante**

*Definición conceptual:* patología existente en el paciente.

*Definición operacional:* enfermedad reportada en la nota de valoración preoperatoria por medicina interna y/o en la nota pre anestésica

*Escala:* diabetes mellitus, hipertensión arterial esencial, anemia, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, asma

*Tipo:* cualitativa

### 13. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

Actividad	Enero	Febrero	Marzo	Abril	Mayo	Junio	Julio	Agosto
Revisión bibliográfica		X	X					
Elaboración del protocolo			X	X				
Revisión del protocolo			X	X	X			
Medición			X	X	X	X		
Análisis de Resultados						X	X	
Presentación de resultados							X	X

### 14. CONSIDERACIONES ÉTICAS.

El presente estudio se llevó a cabo de acuerdo con los principios de la Declaración de Helsinki en investigación biomédica adoptada por la 18ª Asamblea Médica Mundial, Helsinki, Finlandia en junio 1964 y enmendada por la 29ª Asamblea Médica Mundial Tokio, Japón, octubre 1975, la 35ª Asamblea Médica Mundial de Venecia, Italia, Octubre 1983, y la 41ª Asamblea Médica Mundial Hong Kong, Septiembre 1989 y conforme reglamentos y regulaciones de la Secretaría de Salud en materia de investigación clínica.

#### Principios básicos.

- A. - La investigación biomédica que implica a personas debe concordar con los principios científicos aceptados universalmente y debe basarse en una experimentación animal y de laboratorio suficiente y en un conocimiento minucioso de la literatura científica.
- B. - El diseño y la realización de cualquier procedimiento experimental que implique a personas debe formularse claramente en un protocolo experimental que debe presentarse a la consideración, comentario y guía de un comité nombrado especialmente, independientemente del investigador y del promotor, siempre que este comité independiente actué conforme a las leyes y ordenamiento del país en el que se realice el estudio experimental.
- C. - La investigación biomédica que implica a seres humanos debe ser realizada únicamente por personas científicamente cualificadas y bajo la supervisión de un facultativo clínicamente competente. La responsabilidad con respecto a las personas debe recaer siempre en el facultativo médicamente cualificado y

-nunca en las personas que participan en la investigación, por mucho que éstas hayan otorgado su consentimiento.

- D. - La investigación biomédica que implica a personas no puede llevarse a cabo lícitamente a menos que la importancia del objetivo guarde proporción con el riesgo inherente a las personas.
- E. - Todo proyecto de investigación biomédica que implique a personas debe basarse en una evaluación minuciosa de los riesgos y beneficios previsibles tanto para las personas como para terceros. La salvaguardia de los intereses de las personas deberá prevalecer siempre sobre los intereses de la ciencia y la sociedad.
- F. - Debe respetarse siempre el derecho de las personas a salvaguardar su integridad. Deben adoptarse todas las precauciones necesarias para respetar la intimidad de las personas y reducir al mínimo el impacto del estudio sobre su integridad física y mental así como su personalidad.
- G. - Los médicos deben abstenerse de comprometerse en la realización de proyectos de investigación que impliquen a personas a menos que crean fehacientemente que los riesgos involucrados son previsibles. Los médicos deben suspender toda investigación en la que se compruebe que los riesgos superan a los posibles beneficios.
- H. - En toda investigación en personas, cada posible participante debe ser informado suficientemente de los objetivos, métodos, beneficios y posibles riesgos previstos y las molestias que el estudio podría acarrear.
- I. - Las personas deben ser informadas de que son libres de no participar en el estudio y de revocar en todo momento su consentimiento a la participación. Seguidamente, el médico debe obtener el consentimiento informado otorgado libremente por las personas, preferiblemente por escrito.
- J. - En el momento de obtener el consentimiento informado para participar en el proyecto de investigación, el médico debe obrar con especial cautela si las personas mantienen con él una relación de dependencia o si existe la posibilidad de que consientan bajo coacción. En este caso, el consentimiento informado debe ser obtenido por un médico no comprometido en la investigación y completamente independiente con respecto a esta relación oficial.
- K. - El protocolo experimental debe incluir siempre una declaración de las consideraciones éticas implicadas y debe indicar que se cumplen los principios enunciados en la presente declaración.

## **Investigación médica combinada con asistencia profesional. (Investigación clínica)**

1.- En el tratamiento de una persona enferma, el médico debe tener la libertad de utilizar un nuevo procedimiento diagnóstico o terapéutico, si a juicio del mismo ofrece una esperanza de salvar la vida, restablecer la salud o aliviar el sufrimiento.

2.- Los posibles beneficios, riesgos y molestias de un nuevo procedimiento deben sopesarse frente a las ventajas de los mejores procedimientos diagnósticos y terapéuticos disponibles.

3.- La negativa del paciente a participar en un estudio jamás debe perturbar la relación con su médico.

4.- El médico podrá combinar investigación médica con asistencia profesional, con la finalidad de adquirir nuevos conocimientos médicos, únicamente en la medida en que la investigación médica este justificada por su posible utilidad diagnóstica o terapéutica para el paciente.

## **15. PRESUPUESTO**

El costo de la investigación fue el siguiente:

<b>FARMACO</b>	<b>PRECIO C/CAJA</b>	<b>CAJAS/UNIDADES</b>	<b>\$ TOTAL</b>
<b>MIDAZOLAM</b>	\$ 180	2 (10 AMPOLLETAS)	\$ 360.00
<b>ETOMIDATO</b>	\$ 120	4 (20 AMPOLLETAS)	\$ 480.00
<b>FENTANIL</b>	\$ 150	2 (12 AMPOLLETAS)	\$ 300.00
<b>VECURONIO</b>	\$ 850	1 (50 FRASCOS)	\$ 850.00
			\$ 1,990.00

### **Recursos humanos**

La recolección de los datos la realizaron los médicos residentes de anestesiología del Hospital General de Acapulco durante su horario de labores, quienes reciben una beca económica por parte de la Secretaría de Salud por lo que no se generó costo alguno.

### **Recursos materiales:**

- 2 Monitores de constantes vitales Bedside Clinical Monitor modelo BSM 2353K de Nihon Khoden, pertenecientes al servicio de anestesiología del Hospital General de Acapulco.

**TOTAL DE PRESUPUESTO UTILIZADO:** La totalidad del dinero necesario para la investigación fue proporcionada por los investigadores.

## 16. RESULTADOS

Se incluyeron un total de 21 pacientes de los cuales un mayor porcentaje fueron del sexo femenino 17(81%), hombres 4(19%), los grupos de edades similares con una media de 37.6 al de midazolam y 45 al de etomidato, en el peso con media de 70.6 midazolam y 63.6 etomidato, con mayor grado de sobrepeso para el grupo de midazolam, en las cargas hídricas no hubo diferencias significativas.

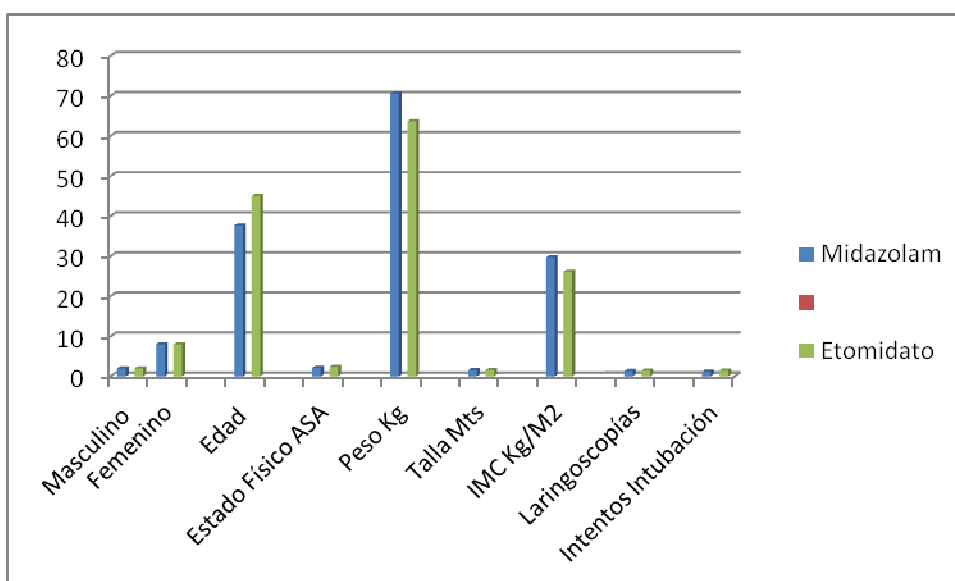
Tabla 1.- Características demográficas y éxito para la intubación

	Midazolam	Etomidato	P
Sexo Masc/Fem	2/8	2/9	0.916
Edad	37.6 ( $\pm$ 14.87)	45 ( $\pm$ 17.96)	0.312
Estado Físico ASA	2.1 ( $\pm$ 0.312)	2.36 ( $\pm$ 0.172)	0.172
Peso Kg	70.6 ( $\pm$ 13.24)	63.63 (19.00)	0.340
Talla Mts	1.54 ( $\pm$ 0.59)	1.55 ( $\pm$ 0.73)	0.064
IMC Kg/M2	29.70 ( $\pm$ 5.79)	26.12 ( $\pm$ 6.01)	0.181
Carga Hídrica mL	600 ( $\pm$ 141.42)	590 (144.59)	0.885
Laringoscopías	1.3 ( $\pm$ 0.483)	1.45 (0.687)	0.562
Intentos Intubación	1.2 ( $\pm$ 0.421)	1.45 (0.687)	0.325
Éxito Intubación Si/No	7/3	8/3	0.019

Fuente: Respuesta hemodinámica a la inducción anestésica

Observamos valor de P (0.019) estadísticamente significativo para la intubación endotraqueal en el grupo de Etomidato con mayor proporción de éxitos.

Gráfica 1.- Características demográficas y éxito para la intubación



Fuente: Respuesta cardiovascular a la inducción anestésica: *midazolam* vs *etomidato*.

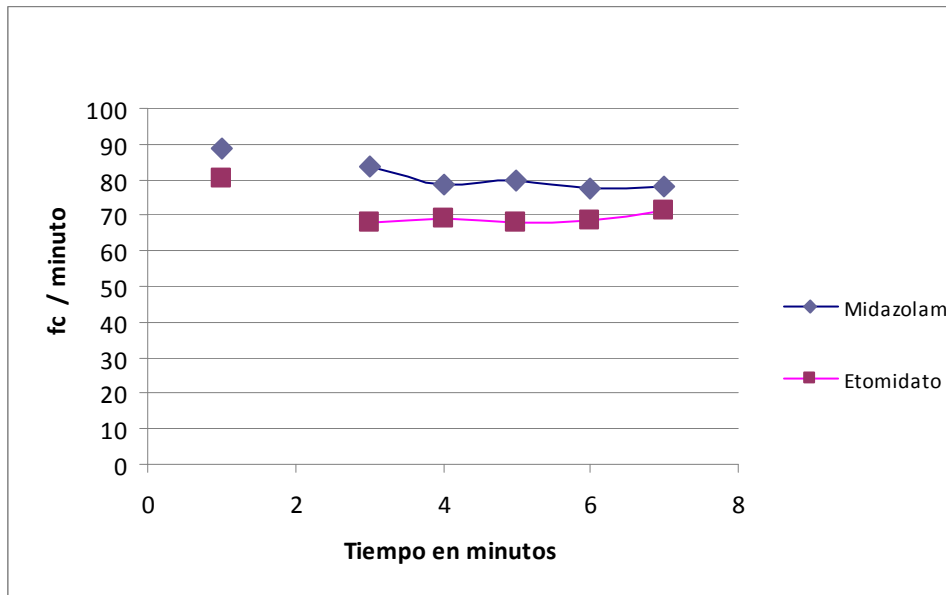
Tabla 2.- Frecuencias cardiacas tras la inducción e intubación

Frecuencia cardiaca	Midazolam	Etomidato	P
FC basal	88.5 (17.67)	80.45 (13.52)	0.253
1ºminuto	83.9 (19.24)	68 (10.96)	0.029
2ºminuto	78.9 (20.67)	69.3(12.01)	0.206
3ºminuto	79.9 (19.64)	68 (12.00)	0.106
4ºminuto	77.5 (19.13)	68.7(11.19)	0.209
5ºminuto	77.9 (18.74)	71.4(11.12)	0.344

Fuente: Respuesta cardiovascular a la inducción anestésica: *midazolam vs etomidato*.

En las frecuencias cardiacas observamos que el grupo de etomidato presento mayor tendencia a la bradicardia, teniendo como valor de P (0.029) con significancia estadística al minuto tras la inducción anestésica.

Grafica 2.- Frecuencia cardiaca tras la inducción e intubación



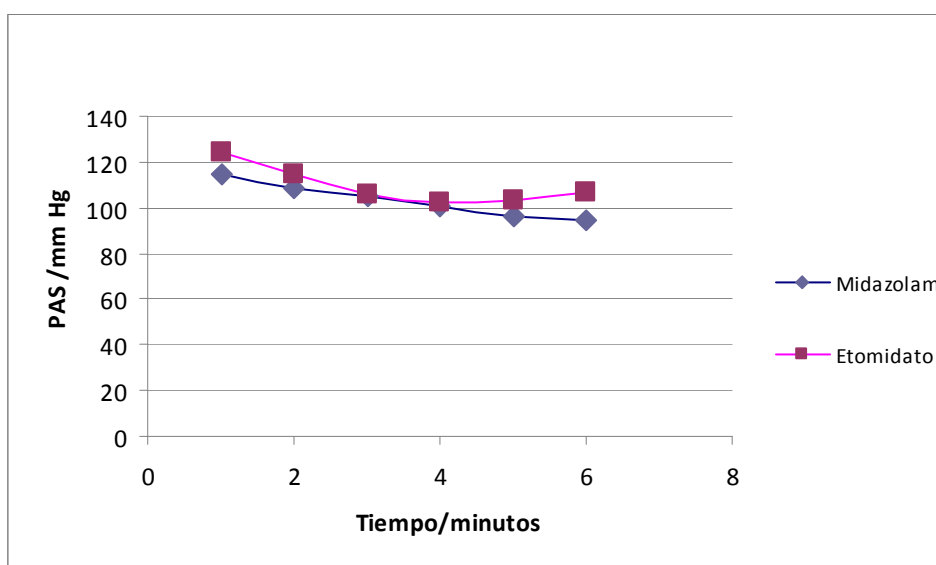
Fuente: Respuesta cardiovascular a la inducción anestésica: *midazolam vs etomidato*.

Tabla 3.- Presión arterial sistólica post-inducción e intubación

Presión sistólica	Midazolam	Etomidato	P
PAS basal	115 (10.83)	124.2(20.05)	0.209
1ºminuto	108.2(9.94)	114.7(18.46)	0.333
2ºminuto	104.7 (9.09)	106 (16.65)	0.829
3ºminuto	100.4 (14.74)	102.5 (14.26)	0.738
4ºminuto	96.4(10.86)	103.2(18.98)	0.328
5ºminuto	94.9(11.21)	106.9(21.59)	0.132

Fuente: Respuesta cardiovascular a la inducción anestésica: *midazolam vs etomidato*.

Grafica 3.- Presión arterial sistólica tras la inducción e intubación.



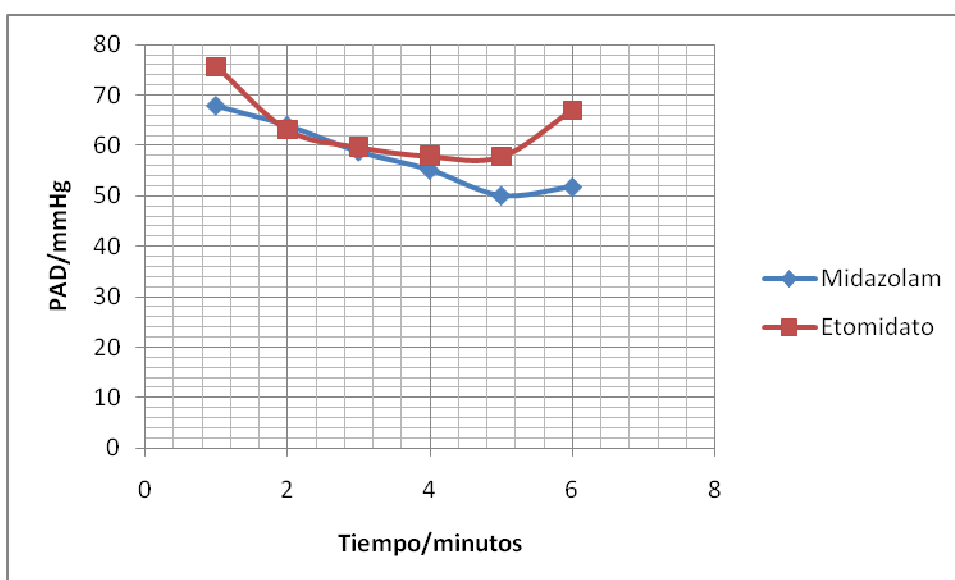
Fuente: Respuesta cardiovascular a la inducción anestésica: *midazolam vs etomidato*.

Tabla 4.- Presión arterial diastólica tras la inducción e intubación

Presión Diastólica	Midazolam	Etomidato	P
PAD basal	67.9(8.90)	75.6(16.11)	0.195
1º minuto	64(4.18)	63.1(9.37)	0.802
2º minuto	58.8(4.93)	59.7(11.43)	0.815
3º minuto	55.2(7.77)	57.9(11.57)	0.540
4º minuto	50.1(5.48)	57.8(13.67)	0.112
5º minuto	51.8(3.55)	67(24.41)	0.066

Fuente. Respuesta cardiovascular a la inducción anestésica: *midazolam vs etomidato*.

Grafica4.- Presión arterial diastólica tras inducción e intubación.



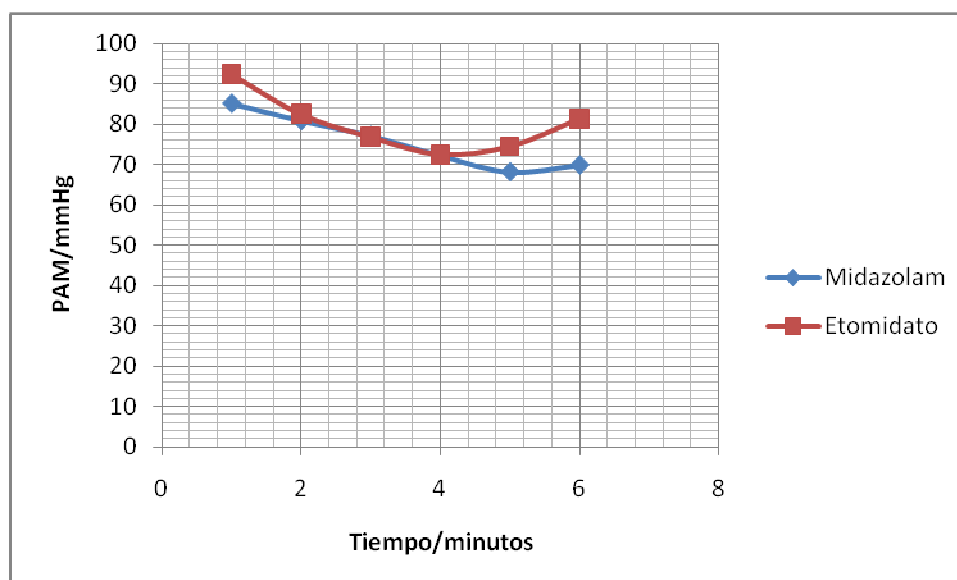
Fuente: Respuesta cardiovascular a la inducción anestésica: *midazolam vs etomidato*.

Tabla 5.- Presión arterial media tras la inducción e intubación

Presión Media	Midazolam	Etomidato	P
PAM basal	85.2(13.01)	92.5(23.04)	0.386
1º minuto	80.9 (7.41)	82.5(13.06)	0.730
2º minuto	77.2(8.18)	76.8(12.47)	0.935
3º minuto	72.3(9.21)	72.5(15.16)	0.965
4º minuto	68.2(7.37)	74.5(17.92)	0.311
5º minuto	69.9(8.13)	81.4(24.02)	0.164

Fuente. Respuesta cardiovascular a la inducción anestésica: *midazolam vs etomidato*.

Grafica 5.- Presión arterial media tras la inducción e intubación



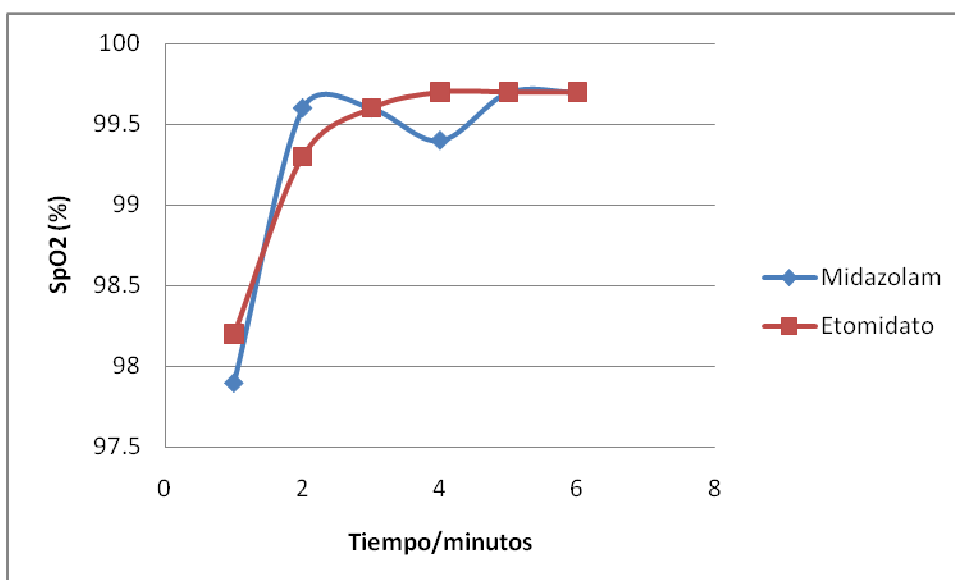
Fuente. Respuesta cardiovascular a la inducción anestésica: *midazolam vs etomidato*.

Tabla 6.- Saturación periférica de oxígeno tras inducción e intubación.

SpO2	Midazolam	Etomidato	P
SpO2 basal	97.9(2.13)	98.2(1.90)	0.676
1º minuto	99.6(0.516)	99.3(0.809)	0.440
2º minuto	99.6(0.966)	99.6(0.152)	0.913
3º minuto	99.4(1.26)	99.7(0.467)	0.432
4º minuto	99.7(0.483)	99.7(0.467)	0.896
5º minuto	99.7(0.483)	99.7(0.467)	0.896

Fuente: Respuesta cardiovascular a la inducción anestésica: *midazolam vs etomidato*.

Grafica 6.- Saturación periférica de oxígeno tras inducción e intubación.



Fuente: Respuesta cardiovascular a la inducción anestésica: *midazolam vs etomidato*.

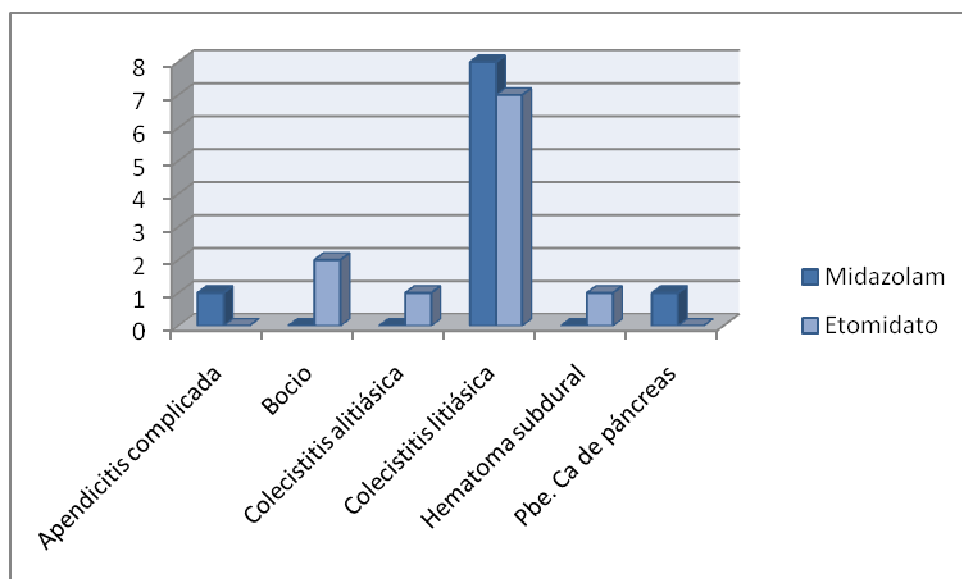
En los registros de las PAS, PAD, PAM, SpO2 no se presentó variaciones importantes entre los grupos de estudio y no hubo relevancia significativa, lo cual se demuestra en los cuadros de tales registros.

Tabla 6.- Diagnósticos pre-quirúrgicos.

	Midazolam	Etomidato	Total
Apendicitis complicada	1	0	1
Bocio	0	2	2
Colecistitis alitiásica	0	1	1
Colecistitis litiásica	8	7	15
Hematoma subdural	0	1	1
Pbe. Ca de páncreas	1	0	1
Total	10	11	21

Fuente: Respuesta cardiovascular a la inducción anestésica: *midazolam vs etomidato*.

Grafica 6.- Diagnósticos pre-quirúrgicos.



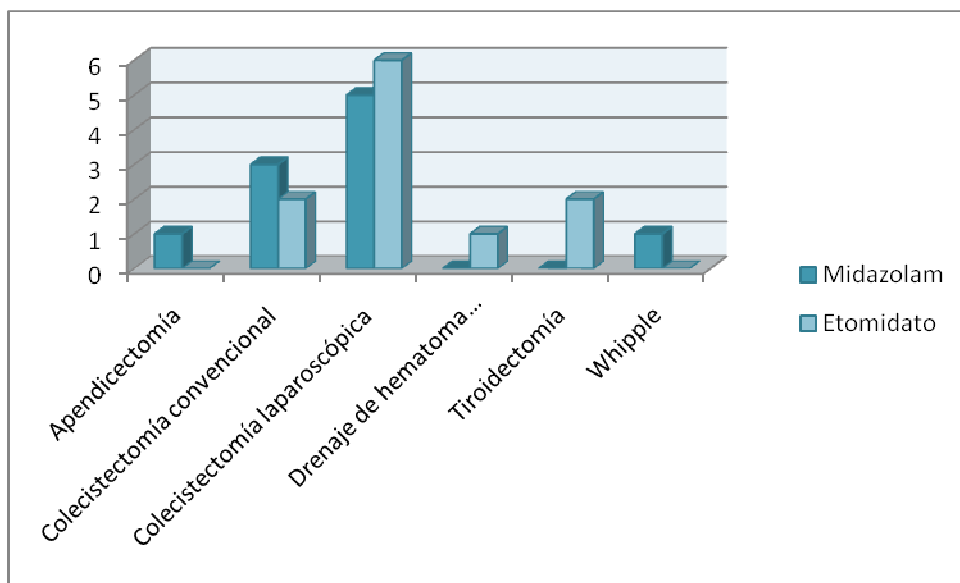
Fuente: Respuesta cardiovascular a la inducción anestésica: *midazolam vs etomidato*.

Tabla 7.- Diagnósticos post-operatorios.

Cirugía proyectada	Midazolam	Etomidato	Total
Apendicectomía	1	0	1
Colecistectomía convencional	3	2	5
Colecistectomía laparoscópica	5	6	11
Drenaje de hematoma subdural	0	1	1
Tiroidectomía	0	2	2
Whipple	1	0	1
Total	10	11	21

Fuente: Respuesta cardiovascular a la inducción anestésica: *midazolam vs etomidato*.

Tabla 7.- Diagnósticos post-operatorios.



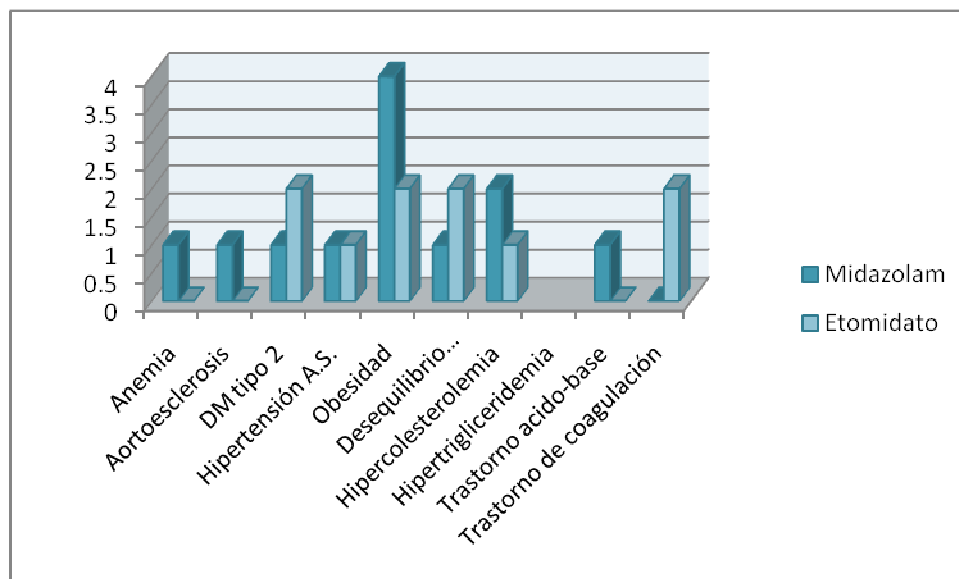
Fuente: Respuesta cardiovascular a la inducción anestésica: *midazolam vs etomidato*.

Tabla 8.- Enfermedades asociadas y/o agregadas.

Enf. Concomitante	Midazolam	Etomidato	Total
Anemia	1	0	1
Aortoesclerosis	1	0	1
DM tipo 2	1	2	3
Hipertensión A.S.	1	1	2
Obesidad	4	2	6
Desequilibrio Hidroelectrolítico	1	2	3
Hipercolesterolemia Hipertrigliceridemia	2	1	3
Trastorno acido- base	1	0	1
Trastorno de coagulación	0	2	2

Fuente: Respuesta cardiovascular a la inducción anestésica: *midazolam vs etomidato*.

Grafica 8.- Enfermedades asociadas y/o agregadas.



Fuente: Respuesta cardiovascular a la inducción anestésica: *midazolam vs etomidato*.

## 17. DISCUSIÓN

Este estudio se realizó para comparar el efecto sobre el estado cardiovascular tras la inducción anestésica de dos medicamentos hipnóticos de distintos grupos, intentando encontrar en uno de ellos el que mejor se adapte a la necesidad de pacientes que se encuentran en estado crítico, conociendo que ambos son los que cuentan con las características ideales para tal fin.

En los resultados, observamos que ambos fármacos mantienen de similar manera el estado cardiovascular con algunas variaciones importantes como son la mayor proporción de éxitos obtenidos para el grupo de Etomidato con respecto a la posibilidad de tener una intubación exitosa, así además, aunque no tan marcada de la tendencia, hacia la bradicardia para el mismo hipnótico. Ambas diferencias alcanzaron significancia estadística. A pesar de todo esto, el Etomidato fue quien mostró mejores condiciones al momento de la intubación, en tanto que Midazolam conservó en mejores promedios el ritmo cardíaco.

El comportamiento cardiovascular en niños sometidos a inducción con Midazolam a dosis de 300mcg por Kg. de peso, ASA I y II, edad promedio de 4 años, fue con una disminución de 4 latidos con respecto a su basal, en comparación al grupo control con una disminución importante de la frecuencia cardíaca.<sup>9</sup>

En la inducción con Etomidato (0.3 – 0.4mg por Kg) más Remifentanil sin bloqueador neuromuscular llevado a cabo en el estudio de Rincón et al. Obtuvieron condiciones satisfactorias para la intubación orotraqueal en un 74 y 80 % de los pacientes, manteniendo la frecuencia cardíaca en rangos aceptables, la modificación fue en la PAM hasta un descenso del 30%, la cual tuvo que tratarse en 3 pacientes, 2 que recibieron 0.3mg y uno que recibió 0.4mg.<sup>7</sup>

Sakles et al informó el uso del etomidato en 491 pacientes con enfermedad aguda en el departamento de emergencias y observo que la estabilidad hemodinámica se mantuvo aun en aquellos con hipotensión, lo cual apoya el hallazgo de múltiples estudios pequeños, que demostraron el perfil hemodinámico beneficioso del Etomidato, incluso en pacientes cardiacos, sometidos a cirugía no cardiaca.<sup>19</sup>

En el estudio de cambios en el índice bi-espectral posterior a inducción de anestesia general con etomidato e intubación orotraqueal a diferentes dosis 0.2mg, 0.3mg y 0.4mg, en los tres grupos se registraron elevaciones de la PAM y FC, siendo similares sin mostrar relevancia significativa.<sup>10</sup>

Plewa y cols. estudiaron el uso del Etomidato (0.3 mg/kg) para la inducción de la intubación en 20 pacientes de trauma y observaron efectos hemodinámicos mínimos, pero 6 pacientes requirieron bloqueo neuromuscular o dosis adicional, y 12 pacientes requirieron intentos múltiples de la intubación. Smith y colaboradores combinaron el uso del Etomidato (0.3 mg/kg) con bloqueadores neuromusculares en 34 pacientes heterogéneos del departamento de emergencias y alcanzaron las buenas condiciones para la intubación con estabilidad hemodinámica en todos los pacientes.<sup>5</sup>

En el estudio de Elena y Acosta (2006) de Midazolam a 0.15mg por Kg mas Remifentanil para inducir a adultos entre 21 y 65 años para colecistectomía laparoscópica, observaron mayor estabilidad cardiovascular con mínimas fluctuaciones en la frecuencia cardíaca y la presión arterial en comparación con el grupo control.<sup>15</sup> En la inducción anestésica a niños de 1 a 15 años de edad con Midazolam a dosis de 0.3 a 0.4 mg. por Kg. de peso no observaron disminución de la frecuencia cardíaca,

hasta la posterior adición del opioide, que en promedio disminuyó hasta 10 latidos; en tanto la PAM, tuvo un descenso paulatino hasta ser de 10 mm Hg.<sup>18</sup>

Fortín pineda, en anestesia total intravenosa, realizó inducción con Midazolam a dosis de 0.3 mg. por Kg. para cirugía mayor en pacientes de 20 a 50 años, observó disminución de la saturación de oxígeno con P significativa de 0.02, se ha reportado que dosis mayores a 0.2mg por Kg. disminuyen la saturación de oxígeno por depresión directa del centro respiratorio y disminución del volumen corriente.<sup>6</sup> Hay que tomar en cuenta que el uso adicional de Fentanilo provoca mayor depresión respiratoria.

No observamos variaciones de la saturación de oxígeno, manteniendo siempre los valores por arriba del 92%, tampoco tuvimos necesidad de tratar a pacientes por bradicardia, taquicardia, hipotensión e hipertensión, y no se presentaron complicaciones mediatas e inmediatas, derivadas del manejo anestésico, creemos necesario e interesante realizar este estudio en pacientes críticos, con un mejor monitoreo tanto de la función cardiovascular, como de la profundidad anestésica en el intento aún de descubrir el fármaco o la técnica anestésica satisfactoria a nuestros pacientes.

## **18.- CONCLUSIONES:**

La presión arterial sistólica se comportó de manera similar en los dos grupos de estudio.

La presión arterial diastólica se mantuvo estable en los dos grupos de estudio.

La presión arterial media no presentó variaciones significativas entre los dos grupos de estudio.

En el grupo de Etomidato hubo mayor tendencia a la bradicardia, sobre todo tras el primer minuto posterior a la inducción en comparación con el Midazolam.

No hubo efectos adversos que comentar en ninguno de los grupos de estudio.

## 22. ANEXOS

### ANEXO 1

#### HOJA DE RECOLECCION DE DATOS "RESPUESTA HEMODINAMICA: ETOMIDATO VS MIDAZOLAM"

Expediente:

Grupo de estudio:           **1**

**2**

Nombre: \_\_\_\_\_

Sexo: \_\_\_\_\_

Edad: \_\_\_\_\_

Diagnóstico Preoperatorio: \_\_\_\_\_

Cirugía proyectada: \_\_\_\_\_

Estado Físico:           **ASA**

**II**

**III**

Enfermedad concomitante: \_\_\_\_\_

Peso: \_\_\_\_\_

Talla/IMC \_\_\_\_\_

	SATURACION PERIFERICA DE OXIGENO (%)	FRECUENCIA CARDIACA (Latidos/min)	PRESION ARTERIAL SISTOLICA (mmHg)	PRESION ARTERIAL DIASTOLICA (mmHg)	PRESION ARTERIAL MEDIA (mmHg)
<b>BASAL</b>					
<b>1° MINUTO</b>					
<b>2° MINUTO</b>					
<b>3° MINUTO</b>					
<b>4° MINUTO</b>					
<b>5° MINUTO</b>					
<b>POST-IOT</b>					

Carga hídrica pre inducción (mililitros) \_\_\_\_\_

Numero de laringoscopias \_\_\_\_\_

Intentos de intubación \_\_\_\_\_

Éxito de intubación \_\_\_\_\_

Firma investigador \_\_\_\_\_

Firma del adscrito \_\_\_\_\_

Firma del residente asignado a sala \_\_\_\_\_

Fecha: \_\_\_\_\_

**ANEXO 2**

**HOJA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO**

**“ESTUDIO COMPARATIVO ENTRE MIDAZOLAM VS ETOMIDATO EN INDUCCION ANESTESICA”**

Usted ha sido invitado a participar en un estudio que busca comparar la calidad anestésica de Etomidato vs Midazolam en pacientes que serán sometidos a cirugía que requiera anestesia general.

Se le dará a usted un buen trato en caso de que participe. Su participación en el estudio es voluntaria y si así lo decide puede retirarse del estudio en cualquier momento sin que esto afecte su atención médica.

Yo \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ años de edad en pleno uso de mis facultades, reconozco que se me explico y entendí satisfactoriamente el procedimiento que se me propone, quedando enterado (a) de los beneficios para mi salud, entendiendo a la vez los riesgos propios del procedimiento así como de los medicamentos que se utilicen, las secuelas y las complicaciones que se puedan presentar con relación a la técnica anestésica así como de los medicamentos utilizados, considerando que el balance entre riesgo y beneficio es positivo para mi salud. En pleno conocimiento de lo anterior, y al estar de acuerdo, doy mi consentimiento en forma voluntaria y por decisión propia para que se realice el procedimiento explicado y los procedimientos de urgencia que pudieran requerirse; de la misma manera puedo desistirme a los procedimientos, haciendo manifiesta mi decisión por escrito sin que esto afecte la calidad de atención que para mi intervención quirúrgica-anestésica se requiera.

Por lo anterior, firmo al margen y al calce para la constancia y efectos legales a que haya lugar.

AUTORIZO

\_\_\_\_\_

TESTIGO

\_\_\_\_\_

## BIBLIOGRAFÍA

1. - Barash PG, Clinical Anesthesia, 6ta. Edición, Wolters Kluwer, 2009: pp445-455
2. - Miller RD, Miller's Anesthesia, 7ma. Edición, Churchill Livingstone, 2009:pp1600-1612; 1627-1635.
3. – Davila E, Anestesiología Clínica, 1ª Ciencias Medicas, 2006:pp169-200
4. – Goodman and Gilman, Bases farmacológicas de la terapeutica, 9ª. Edición, McGraw Hill Interamericana, 2006: pp326-330,389-400.
5. - William L. Jackson, Should we use Etomidate as an induction agent for endotracheal intubation in patients with septic shock? A critical appraisal. Chest journal March 2005;1031-1038
6. – Fortín G, Nuñez R, Anestesia intravenosa total para cirugía mayor asociación midazolam, fentanilo, atracurio. Hospital Mario Rivas. Centro Quirúrgico San Pedro sula, 1985.
7. – Rincón JA, Hernández A, Charris H, Intubación orotraqueal sin relajante muscular: propofol o etomidato en combinación con remifentanilo.
8. – García A, Algunas características farmacológicas del midazolam. Arch Pediatr Urug 2003;74(2):85
9. – Miguez SB, Pineda DM, López FM, Ramírez AL, Anestesia general endovenosa: propofol-fentanilo vs midazolam-fentanilo en el paciente pediátrico. Hospital Pediatría Centro Médico Nacional Siglo XXI. Diciembre 1997
10. – Lallemand MA, Lentschener C, Mazoit JX, Bispectral index changes following Etomidate induction of general anesthesia and orotracheal intubation. British Journal of anesthesia. 2003; 91(3):341-6
11. Alejo PP, Cleves E, Modificaciones de la presión intraocular relacionadas con el uso de midazolam como inductor anestésico. Revista Colombiana de anestesia. 1989;17:263-274
12. Ugalde RM, Urgencias ginecológicas, Hospital Juárez de México. 2004:1-8
13. Cotton BA, et al. Increased Risk of Adrenal Insufficiency Following Etomidate Exposure in Critically Injured Patients. Arch Surg. Jan 2008 ;143(1):62-67
14. García A, Algunas características farmacológicas del midazolam. Arch Pediatr Urug 2003; 74 (2):85-86
15. Elena GA, et al. Estudio comparativo de anestesia total intravenosa con midazolam-ketamina-fentanilo y remifentanilo-midazolam: evaluación de respuesta hemodinámica, leucocitaria y de los marcadores sistémicos de estrés. Revista Española de Anestesiología y reanimación 2006; 53:275-282.

16. Montiel DJ, Anestesia en el paciente con Shock hemorrágico. Servicio de anestesiología. Hospital de urgencia asistencia pública: 1-6.
17. Cuesta PD, Escalona RV, Herrera FJ, et al. Anestesia total intravenosa en cirugía electiva. Correo científico médico Holguín 2008; 12(3).
18. Pineda DM, Jiménez TD, Pérez LL, et al. Midazolam como agente de inducción anestésica en pediatría. Revista mexicana de anestesiología 1997;20:127-131
19. Walls MR, Osborn MT. Should Etomidate be used as an induction agent for patients with sepsis? Journal watch emergency medicine February 2008, 1.