

**EFFECTO ANTIEMÉTICO DEL MIDAZOLAM COMPARADO CON LA
METOCLOPRAMIDA EN EL POSTOPERATORIO DE CIRUGÍAS BAJO
ANESTESIA GENERAL EN EL HOSPITAL UNIVERSITARIO DE NEIVA
DURANTE EL AÑO 2006.**

DANIEL RIVERA TOCANCIPA

**UNIVERSIDAD SURCOLOMBIANA
FACULTAD DE SALUD
ESPECIALIZACIÓN EN EPIDEMIOLOGIA
NEIVA
2007**

**EFFECTO ANTIEMÉTICO DEL MIDAZOLAM COMPARADO CON LA
METOCLOPRAMIDA EN EL POSTOPERATORIO DE CIRUGÍAS BAJO
ANESTESIA GENERAL EN EL HOSPITAL UNIVERSITARIO DE NEIVA
DURANTE EL AÑO 2006.**

DANIEL RIVERA TOCANCIPA

**Trabajo de grado presentado para optar el título de Especialista en
Epidemiología**

**Asesora
Dolly Castro Betancourt
Licenciada Coordinadora Postgrado en Epidemiología.**

**UNIVERSIDAD SURCOLOMBIANA
FACULTAD DE SALUD
ESPECIALIZACIÓN EN EPIDEMIOLOGIA
NEIVA
2007**

Nota de aceptación

Firma del presidente del Jurado

Firma del Jurado

Firma del Jurado

Neiva, abril de 2007.

DEDICATORIA

A Pilar por su amor, paciencia y apoyo.

A Laura Camila y Daniel Andrés, luces de mi vida, razón de ser de los esfuerzos.

Daniel.

AGRADECIMIENTOS

El autor expresa sus agradecimientos a:

A la Coordinadora del Postgrado, Licenciada Dolly Castro Betancourt, quien con su tesón y calidades humanas animó y ayudó a materializar la continuidad de la especialización y la investigación y se convirtió en asesora incondicional y constante de sus estudiantes.

A la profesora Amparo Páramo (q.e.p.d.) quien prematuramente abandonó este mundo, por su orientación en los aspectos éticos del trabajo, a manera personal y desde el comité de ética del Hospital.

A los residentes del postgrado en Anestesiología y los estudiantes de IX semestre de Medicina rotantes por la Especialidad de Anestesia, por su colaboración y entrega en la parte logística del trabajo.

A los colegas anesthesiólogos que destinaron tiempo y aportaron ideas para la materialización de este trabajo.

A los docentes, que dedicaron su tiempo y paciencia para guiarnos en la adquisición de conocimientos.

CONTENIDO

	Pág.
INTRODUCCIÓN	15
1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	16
2. JUSTIFICACIÓN	17
3. OBJETIVOS	19
3.1 OBJETIVO GENERAL	19
3.2 OBJETIVOS SECUNDARIOS	19
4. ANTECEDENTES	20
5. MARCO TEORICO	21
5.1 NAUSEA Y VOMITO POSTOPERATORIOS	21
5.2 CENTRO DEL VOMITO	22
5.3 NEUROFISIOLOGIA DE NVPO	22
5.4 METOCLOPRAMIDA	23
5.5 MIDAZOLAM	24
6. PLANTEAMIENTO DE HIPOTESIS	26
6.1 HIPOTESIS NULA	26
6.2 HIPOTESIS ALTERNA	26
7. METODOLOGÍA	27
7.1 DISEÑO DEL ESTUDIO	27
7.2 PROCEDIMIENTOS	27

	Pág.
7.3 LUGAR Y TIEMPO	28
7.4 POBLACION Y MUESTRA	29
7.5 CRITERIOS DE INCLUSION	30
7.6 CRITERIOS DE EXCLUSION	30
7.7 DESENLACES	30
7.7.1 Nausea o Vómito Postoperatorio NVPO	30
7.7.2 Retardo en el despertar	30
7.7.3 Depresión Respiratoria Postoperatoria Inmediata	30
7.8 OPERACIONALIZACION DE VARIABLES	30
7.8.1 Variables Independientes	30
7.8.2 Variables Dependientes	31
7.8.3 Variables de Confusión	31
7.8.4 Variables de Identificación.	32
7.9 ESTRATEGIAS PARA CONTROLAR SESGOS	32
7.10 ESTRTEGIAS EN MANEJO DE VARIABLES DE CONFUSION	32
7.11 FUENTES DE INFORMACION	33
7.12 INSTRUMENTOS PARA RECOLECCION DE DATOS	33
7.13 CODIFICACION Y TABULACION	33
7.14 TRATAMIENTO ESTADISTICO	34
7.15 CONSIDERACIONES ETICAS	34
7.16 PRESUPUESTO	35

	Pág.
8. RESULTADOS	36
8.1 TIEMPO QUIRURGICO	38
8.2 TIEMPO DE SALIDA DE QUIROFANO	38
8.3 INCIDENCIA DE NAUSEA O VOMITO POSTOPERATORIO	38
8.4 SaO2 AL LLEGAR A LA UNIDAD DE RECUPERACION	41
8.5 VARIABLES DE CONFUSION	41
8.5.1 Mayor Uso de Opioides	42
8.5.2 Uso de Corticoides	43
8.5.3 Reversión de la Relajación Muscular	43
8.5.4 Uso de Tramal	44
8.5.5 Area Quirúrgica Intervenida	47
9. DISCUSION	49
10. CONCLUSIONES	52
11. LIMITACIONES DEL ESTUDIO	53
12. RECOMENDACIONES	54
BIBLIOGRAFIA	55
ANEXOS	58

LISTA DE CUADROS

	Pág.
Cuadro 1 Promedio de las características Generales de los Pacientes que recibieron Midazolam (Grupo M) Vrs Metoclopramida (Grupo P).	37
Cuadro 2 Comportamiento de Nausea o Vómito Postoperatorio (NVPO) por género.	37
Cuadro 3 Promedios de duración de procedimientos quirúrgicos por grupos de comparación y por presencia o ausencia de nausea o Vómito Postoperatorio (NVPO)	38
Cuadro 4 Incidencia y estimadores estadísticos para nausea temprana, tardía y total por grupos de comparación.	40
Cuadro 5 Incidencia y estimadores estadísticos para vómito temprano, tardío y total por grupos de comparación.	40
Cuadro 6 Incidencia y estimadores estadísticos para NVPO temprano, tardío y total por grupos de comparación.	41
Cuadro 7 Distribución de Variables de Confusión por grupos de Comparación.	43
Cuadro 8 Comportamiento de la Variable Mayor uso de Opioides por grupos de comparación.	44
Cuadro 9 Comportamiento de la Variable Uso de Corticoide por grupos de comparación.	45
Cuadro 10 Comportamiento de la Variable Uso de Reversión de la Relajación Muscular por grupos de comparación.	46
Cuadro 11 Comparación de la Variable Uso de Tramal por grupos de comparación.	46
Cuadro 12 Area Quirúrgica intervenida por grupo de comparación	47
Cuadro 13 NVPO por grupos de comparación y área quirúrgica	48

LISTA DE DIAGRAMAS

	Pág.
Diagrama 1 Diseño del Estudio.	28

LISTA DE GRAFICAS

	Pág.
Gráfica 1 Ubicación Geográfica del Departamento del Huila.	29
Gráfica 2 Distribución Porcentual de pacientes por grupos de estudio.	36
Gráfica 3 Distribución Porcentual de Nausea o Vómito Postoperatorio (NVPO) en total por grupos de comparación.	39
Gráfica 4 Distribución Porcentual de Nausea o Vómito Postoperatorio (NVPO) en recuperación (UCPA), durante las 24 horas Postoperatorias y en total por grupos de comparación.	42

LISTA DE ANEXOS

	Pág.
Anexo A Esquema de Recolección de datos.	59
Anexo B Formato A: Consentimiento Informado.	61
Anexo C Formato B: Desenlaces.	63
Anexo D Formato C: Control del Doble Ciego – Seguridad.	65
Anexo E Acta de Aprobación del Proyecto de Investigación por el Comité de Ética del Hospital Universitario de Neiva.	67

RESUMEN

Se evaluó la efectividad del Midazolam como antiemético debido a que reportes de la literatura planteaban que esta propiedad es novedosa para este fármaco, perteneciente al grupo de las benzodiazepinas. Mediante un estudio clínico experimental prospectivo aleatorizado doble ciego con intención de tratar se comparó el midazolam con la metoclopramida que es un antiemético de uso frecuente en la región para prevención y tratamiento de la náusea y vómito postoperatorio. Para tal efecto se escogieron pacientes ASA 1 o 2 que iban a procedimientos quirúrgicos bajo anestesia general y se distribuyeron aleatoriamente a uno de dos grupos: El grupo M recibió durante la inducción 50 mg/k de midazolam y el grupo P recibió 0.2 mg/K de metoclopramida durante la inducción. La conducción de la anestesia quedó libremente a criterio del anesthesiólogo del caso pero se sugirió mantener una inducción con tiopental sódico 3 mg/K, fentanil 3 mcg/k. Se evaluó la presencia de náusea o vómito postoperatorio hasta las 24 horas postquirúrgicas, el tiempo de salida de quirófano y la SaO₂ a la descarga en la unidad de recuperación (UCPA). La SaO₂ a la descarga a la UCPA fue igual para los dos grupos. La presencia de NVPO fue menor para el grupo de metoclopramida en el POP a 24 horas con una reducción del riesgo de 7.7 puntos porcentuales pero sin diferencias estadísticamente significativas. El tiempo de salida de quirófanos no tuvo diferencias ni clínicas ni estadísticamente significativas (Grupo M: 15.5 ± 8 minutos, Grupo P: 14.1 ± 5.4 minutos). Los resultados globales no cambiaron sus tendencias al hacer análisis de sensibilidad para las variables de confusión identificadas a excepción para la asociación midazolam opioide que redujo la incidencia de NVPO comparada con el opioide sólo o asociado a metoclopramida y con la asociación corticoide – metoclopramida que no disminuyó la NVPO al compararla con el uso de corticoide solo. En conclusión no se pudo demostrar que el midazolam tuviese mejores propiedades en la prevención de la Náusea o Vómito Postoperatorios en pacientes ASA 1 y 2 llevados a procedimientos bajo anestesia general.

Palabras Claves: Náusea y vómito postoperatorio – Antiemético – Midazolam.

ABSTRACT

Searching to evaluate the effectivity of Midazolam as an due to some reports of literature, that would stablish this newk by developed property for a drug from the same group as the Bensodizepines we realized a clinical study which was experimental prospective, alleathorized, double blind with infention to treat comparing the Midazolam with the Metoclopramida. We found patients ASA I o II that were going to surgery under general anesthesia, and they were distributed alleathory to one of two groups: the M group recibed during the induction 50 mg/K of Midazolam and the P group recibed 0.2 mg/k othiopf Metoclopramida also during the induction. The anesthetic procedure was determined by the anesthesist encharged, brit it was suggested to mantein induction with Sodic Thiopental 3 mg/K, Fenthanyl 3 mcg/K. It was observed the presence of nausea or vomit during the 24 hours after surgery, the time that the patient stayed in the surgery room, and the SaO2 at the moment of realizing the patient to the recovery room. The SaO2 was the same for both groups. The presence of PONV was less for the P group of metoclopramida in the postoperatory of 24 hours with a reduction of risk of 7.7 Point percent but without significant diferences. The time of release from the surgery rooms had no differences neither clinical nor statistically significant. (M group 15.5 ± 8 minutes. P group 14.1 ± 5.4 minutes). The global results didn't charged the tendencies to do the sensible análisis for the variables to identify confusión to the exception for the association midazolam plus fenthanyl,that reduced the incidence of PONV comparing with fenthanyl alone or associated to metoclopramida, and with the association corticoid plus metoclopramida that didn't decrease the PONV compared to the use of corticoid alone. In conclusion we couldn't demonstrate that the midazolam had better properties that the metoclopramida in the prevention of PONV in patients ASA I and II taking under procedures under general anesthesia.

Key Words: Nausea and vomite postoperatory – Antiemetic - Midazolam

INTRODUCCIÓN

Uno de los medicamentos disponibles en el armamentario farmacológico del anestesiólogo para la anestesia general son las benzodiazepinas, especialmente el midazolam. Por sus efectos benéficos como la ansiólisis, sedación y amnesia es indicado como co-inductor anestésico o como premedicación en quirófanos. En los últimos años se viene documentando un efecto benéfico adicional al midazolam y es la disminución de náuseas y vómitos en el postoperatorio como lo viene demostrando algunos reportes en la literatura universal¹. En nuestro hospital, así como en otros sitios, se ha vuelto rutinario el uso de la metoclopramida como prevención y tratamiento de náuseas y vómitos en el postoperatorio, como por ejemplo lo reporta la encuesta Mexicana de Preferencias en Anestesiología² donde el 46% de los anestesiólogos utilizan metoclopramida superando al ondasetron (41%) considerado el antiemético Gold Estándar. En nuestro medio quizás por no tener disponibilidad de ondasetron (no está dentro del listado de medicamentos del Plan Obligatorio de Salud –POS- y sólo se autoriza para casos de oncología) y quizás argumentando costos, la gran mayoría de veces se utiliza la metoclopramida. Para determinar el grado de beneficio en la prevención de náuseas y vómito en el postoperatorio del Midazolam, se quiso comparar con el antiemético utilizado rutinariamente en la institución, la metoclopramida y a su vez se determinó la presencia o no de posibles efectos secundarios debido a su actividad benzodiazepínica: el retardo en el despertar y la depresión respiratoria postoperatoria.

1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La calidad de la atención por anestesiología es percibida y calificada por los pacientes básicamente por tres aspectos: la presencia de náuseas y vómito postoperatorios (NVPO), la intensidad del dolor y el tiempo de estancia hospitalaria³. La NVPO puede producir complicaciones molestas y graves. Múltiples estudios han demostrado poco impacto de la medicación profiláctica para la NVPO^{4,5}. Se viene proponiendo propiedades antieméticas del midazolam⁶, una benzodiazepina con propiedades de clase ansiolíticas, sedantes y amnésicas; de hecho es frecuentemente usada por los anestesiólogos debido a estos efectos.

Se hace necesario conocer el verdadero efecto del midazolam como antiemético en nuestro medio para tomar decisiones basadas en el balance riesgo – beneficio del uso del medicamento respecto a lo tradicionalmente utilizado en la institución. En tal sentido se plantea el interrogante ¿El midazolam utilizado intravenosamente a 50 mcg/K durante la inducción anestésica tendrá algún efecto sobre la incidencia de náuseas y vómitos postoperatorios en cirugías bajo anestesia general cuando se compara con la metoclorpramida 0.2 mg/K?. Con esta pregunta de investigación se plantea el desarrollo de la presente investigación.

2. JUSTIFICACION

Si bien el Gold Estándar en la prevención de náusea o vómito postoperatorio son fármacos del grupo de los setrones, específicamente el ondasetrón, demostrando mejor perfil como antiemético que la metoclorpramida, en el escenario real de desarrollo de nuestra práctica médica el ondasetrón no es de uso rutinario debido principalmente al costo y a no estar involucrado en el listado de medicamentos del Plan Obligatorio de Salud (POS), lo que implica mayor trámite administrativo para su utilización, haciendo que aún persista el uso casi rutinario de la metoclopramida⁷ tanto en nuestro hospital, así como en otros sitios, aún cuando se sabe que su efecto benéfico en tal sentido es pobre y con un NNT (Número necesario a tratar) de 13 (pobre), como lo reporta la encuesta Mexicana de Preferencias en Anestesiología donde el 46% de los anestesiólogos utilizan metoclopramida superando al ondasetron (41%) y sin datos para el midazolam ya que sus propiedades antieméticas no han sido estudiadas ni en consecuencia consideradas.

De otro lado, las benzodiacepinas y especialmente el midazolam ha sido de amplio uso por parte del anestesiólogo como medicamento en premedicación y en coinducción de la anestesia general debido a sus efectos benéficos como la ansiolisis, sedación y amnesia. En los últimos años se viene documentando un efecto benéfico adicional al midazolam y es la disminución de náuseas y vómitos en el postoperatorio⁸.

No hay estudios en la región que valoren el efecto antiemético del midazolam. Todos estos estudios y opiniones de expertos donde en unos casos se reconoce marcado efecto antiemético del midazolam y en otros casos ni se tiene en cuenta como alternativa en este aspecto, ameritan conocer como se desempeña este fármaco en nuestro medio respecto a su efecto sobre la náusea y vómito postoperatorio.

Para determinar el efecto del midazolam en la prevención de náuseas y vómito en el postoperatorio de pacientes en nuestra región, se ha querido comparar con el fármaco utilizado rutinariamente en la institución, la metoclopramida, toda vez que sus otras propiedades benéficas pudiesen justificar rutinariamente su uso disminuyendo el consumo de fármacos antieméticos de dudosa eficacia, logrando una reducción en costos con mayor efecto. A su vez se desea determinar la presencia o no de posibles efectos secundarios debido a su actividad benzodiacepínica: el retardo en el despertar y la depresión respiratoria postoperatoria.

No hay conocimiento en la región ni estudios que evalúen terapias alternas y novedosas en la disminución de náusea y vómito postoperatorios, de tal manera que lograr precisar una medida terapéutica favorable en este aspecto pudiese además del efecto clínico benéfico, disminuir costos y aumentar el grado de satisfacción de nuestros usuarios.

3. OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO PRINCIPAL

Comparar la incidencia de náuseas y vómitos postoperatorios en los pacientes llevados a intervenciones quirúrgicas bajo anestesia general que han recibido durante la inducción anestésica una dosis intravenosa de midazolam 50 microgramos por kilo de peso (50 mcg/Kg) con aquellos que recibieron durante la inducción anestésica metoclopramida a dosis de 0.2 miligramos por kilo de peso (0.2 mg/Kg).

3.2 OBJETIVOS SECUNDARIOS

- Determinar la incidencia de náusea o vómito postoperatorios en los pacientes llevados a cirugía bajo anestesia general que reciben midazolam 50 mcg/K en la inducción anestésica.
- Identificar la incidencia de náusea o vómito postoperatorios en los pacientes llevados a cirugía bajo anestesia general que reciben metoclopramida 0.2 mg/K en la inducción anestésica.
- Determinar el efecto que sobre la presencia de náusea o vómito postoperatorio ejercen factores de confusión como el uso de opioides, corticoides, reversión de la relajación muscular, propofol y el área quirúrgica intervenida
- Determinar los tiempos de recuperación anestésica en los pacientes que midazolam y en los que recibieron metoclopramida.
- Determinar el promedio de SaO₂ de los pacientes al llegar a la unidad de recuperación postanestésica (UCPA) como medida indirecta del grado de depresión respiratoria postoperatoria tanto para aquellos que recibieron midazolam como para los que recibieron metoclopramida.

4. ANTECEDENTES

Existen algunos reportes en la literatura universal que comparan el midazolam con diferentes antieméticos mostrando aparentes ventajas del midazolam,^{9,10 11}. No hay un estudio regional que compare el efecto antiemético propuesto y menos que simultáneamente cuantifique los efectos potenciales colaterales como son el retardo en el emerger anestésico y la disminución de la ventilación alveolar en el postoperatorio inmediato. Baur y colaboradores en el estudio publicado en JAMA 2004 sobre otros efectos del midazolam en premedicación, encontró un NNT (Numero necesario a tratar) de 4 para náusea y NNT de 8 para vómito en el postoperatorio de cirugías bajo anestesia general, que en principio sería mucho mejor que lo logrado con la metoclopramida en otros estudios con NNT hasta de 13¹²; estos resultados no se han podido volver a reproducir.

Sin embargo, a pesar de la evidencia, no se reconoce aún de manera categórica el midazolam como antiemético. Golembiowski y colaboradores¹³ en una extensa revisión del tema concluyeron que los pacientes de moderado riesgo para NVPO se beneficiaban de la medicación antiemética y los de alto riesgo se beneficiaban de combinación de fármacos antieméticos y dentro de estos no consideran el midazolam. Dentro de las Guías de Consenso para manejo de las náuseas y vómito postoperatorio editadas por Apfel y colaboradores¹⁴ tampoco determina el midazolam como parte del armamentario farmacológico antiemético y rescatan una vez más la importancia de cuantificar el riesgo preoperatorio para NVPO ya que permite predecir probabilidades de NVPO que oscilan desde el 0% y hasta el 80%.

Aún con las recomendaciones para estratificar el riesgo y con la poca efectividad farmacológica para prevención de NVPO, existe resistencia en la práctica anestésica convencional para ajustarse a las recomendaciones de consenso como se demuestra incluso en regiones desarrolladas como el Hospital de Vancouver (Canadá) mostrando alta incidencia de uso de metoclopramida (84% de los pacientes)¹⁵ a pesar que los estudios le reportan un pobre NNT. Igualmente Heidari Sf y colaboradores demostró que los pacientes para colecistectomías electivas que se premedicaron con midazolam 75 mcg por kilo de peso, tenían menos episodios de vómito, menos intensidad de los mismos y menor utilización de antieméticos que al compararlos con grupo placebo¹⁶.

Como se puede determinar, hay estudios y opiniones de expertos contradictorios que no permiten en el momento dictar pautas al respecto y menos en nuestro medio donde los reportes bibliográficos del midazolam como antiemético no se conocen.

5. MARCO TEÓRICO

Las náuseas y los vómitos son una secuela indeseable y desagradable durante la etapa de recuperación anestésica, observándose con una frecuencia de 20 a 50 % en pacientes adultos, sobre todo después de la anestesia general.^{17,18}. Se han identificado factores de riesgo para la presencia de NVPO que se pueden dividir en tres aspectos:

- A. Relacionados con el paciente: sexo, antecedentes de NVPO, no fumador, edad.
- B. Relacionados con la anestesia: anestesia general, opioides, corticoides, oxido nitroso, propofol, neostigmine, tramadol, entre otros.
- C. Relacionados con el procedimiento quirúrgico: laparoscopias, cirugía de estrabismo, cirugía de oído, cirugía pélvica-abdominal, cirugía de testículo.

Las NVPO pueden producir complicaciones severas, haciendo importante su control. Estas complicaciones incluyen deshidratación, desequilibrio electrolítico, hipertensión venosa y dehiscencia de la herida quirúrgica entre otras¹⁹. Hay estudios que demuestran una mayor predisposición del sexo femenino a la NVPO²⁰. Para su prevención y tratamiento se han utilizado diferentes medicamentos con eficacia pobre.

5.1 NAUSEA Y VÓMITO POSTOPERATORIO

Las náuseas se definen como una sensación de malestar, que el sujeto refiere como deseo de vomitar. Se perciben en la parte posterior de la faringe y en el epigastrio; y se acompañan de: pérdida del tono gástrico, contracciones duodenales y reflujo del contenido intestinal al estómago y que puede o no culminar en el vomito.

Las arcadas se definen como las contracciones rítmicas y espasmódicas de los músculos respiratorios torácicos y abdominales, sin expulsión del contenido gástrico.

El vómito o emésis, es la expulsión violenta del contenido gástrico a través de la boca, siendo causado por la contracción fuerte y sostenida de los músculos abdominales, el descenso del diafragma y la apertura del cardias. El acto del vómito implica una secuencia de eventos que pueden dividirse en tres fases: pre-eyectiva, eyectiva y post-eyectiva. La fase pre-eyectiva se caracteriza por náuseas, acompañadas de signos autonómicos como salivación, deglución, palidez, taquicardia. La fase eyectiva comprende al vómito, caracterizado por contracciones fuertes y sostenidas en la porción proximal del intestino, del esfínter

pilórico y de la porción pilórica del estómago. Estas tres respuestas llenan el cuerpo y el fondo del estómago, dilatándolo; a continuación hay relajación de los esfínteres superior e inferior del esófago, inspiración y cierre de la glotis. La contracción de los músculos abdominales y del diafragma ocasiona que el estómago expulse su contenido. La fase post-eyectiva consiste en respuestas autonómicas y viscerales que devuelven al organismo a un estado de reposo, con o sin náuseas residuales.

5.2 CENTRO DEL VÓMITO

El vómito es un acto de naturaleza refleja, integrado en el bulbo raquídeo. El centro del vómito está situado en la sustancia reticular del bulbo y es activado por el área postrema que a su vez, recibe los impulsos aferentes capaces de originar el reflejo del vómito. Los impulsos aferentes provienen principalmente del aparato digestivo, sin embargo, los impulsos aferentes originados en un infarto del miocardio, un cólico renal, una pleuritis, etc., pueden desencadenar el vómito. La zona desencadenante quimiorreceptora (ZDQ) se localiza en el área postrema del bulbo raquídeo, en la parte inferior del cuarto ventrículo. El bulbo raquídeo tiene gran diversidad de neurotransmisores, entre los que figuran los receptores de dopamina, serotonina, histamina, acetilcolina y de opiáceos. Los distintos estímulos del vómito pueden tener relación con varios de estos receptores por lo que el bloqueo de éstos es un mecanismo de acción de los fármacos antieméticos. Los medicamentos anticolinérgicos y antihistamínicos son utilizados para controlar el vómito asociado con la cinetosis. La metoclopramida bloquea los receptores dopaminérgicos.

La serotonina o 5-hidroxitriptamina (5-HT) desempeña un papel importante en las náuseas y vómitos inducidos por radiación y fármacos citotóxicos. Parece ser que también interviene en las náuseas y vómitos postoperatorios (NAVPO). Se han identificado receptores 5-HT no sólo en el área postrema (donde se localiza la ZDQ y el centro del vómito) sino también periféricamente en el tracto gastrointestinal. Los receptores de la 5-HT se han clasificado en cuatro grupos principales: 5-HT₁, 5-HT₂, 5-HT₃ y 5-HT₄. Este último parece tener que ver con la motilidad gastrointestinal y se encuentra ampliamente distribuido en el cerebro. Se han identificado otros subtipos de los receptores 5-HT₁: 5-HT_{1a}, 5-HT_{1b}, 5-HT_{1c} y 5-HT_{1d}. Al parecer los receptores 5-HT_{1b} no existen en el hombre.²¹

5.3 NEUROFISIOLOGÍA DE LA NVPO

Se ha progresado en la comprensión de los mecanismos neurofisiológicos que controlan las náuseas y los vómitos. Ambos están controlados o mediados por el

sistema nervioso central pero por mecanismos diferentes. Las nauseas son mediadas a través del sistema nervioso autónomo. El vomito resulta de la estimulación de un reflejo complejo que es coordinado por lo que se cree es un verdadero centro del vomito, el cual es posible que este ubicado en la formación reticular dorsolateral próxima a los centros respiratorios medulares. El centro del vomito presuntamente recibe estimulación convergente aferente de varias vías neurológicas centrales, entre las que figuran las siguientes:²²

- Una zona desencadenante quimiorreceptora (CTZ, siglas en ingles).
- La corteza cerebral y el sistema limbico: la aflicción psicológica y el dolor.
- El aparato laberíntico vestibular del oído interno.
- Estímulos periféricos de los órganos viscerales y la vasculatura. (por los nervios simpáticos espinal y vago) como resultado de productos químicos exógenos y sustancias endógenas que se acumulan durante la inflamación, isquemia e irritación²³.

5.4 METOCLOPRAMIDA

La metoclopramida pertenece al grupo de las benzamidas, con acciones antieméticas centrales y periféricas. Tiene efectos antidopaminérgicos centrales. Actúa en vías gastrointestinales superiores. Sensibiliza al estómago a la acción de la acetilcolina y con ello estimula la motilidad gástrica. También aumenta el tono en reposo del esfínter esofágico inferior, en tanto que relaja el esfínter pilórico y el bulbo duodenal durante las contracciones gástricas y acelera el peristaltismo en la porción proximal del intestino delgado. De lo que resulta un aceleramiento en el tiempo de vaciamiento gástrico y el acortamiento de tránsito por el intestino delgado. Antes de la introducción de los antagonistas de los receptores de serotonina (5-HT₃), se consideraba el agente antiemético mas eficaz por si solo. Aunque la metoclopramida es un antagonista competitivo en receptores dopaminérgicos (D₂), es mas eficaz contra los vómitos agudos cuando se administra por vía intravenosa en dosis elevadas (p.ej., de 0,5 a 3 mg/kg/dosis) principalmente en el tratamiento de la emesis por quimioterapia, probablemente porque es un antagonista competitivo débil (con relación a otros antagonistas de la serotonina) en los receptores de 5-HT₃. Puede que actué sobre la CTZ y la periferia. Se puede administrar por vía intravenosa a dosis tan altas como la aprobada por la FDA para el tratamiento de la emesis por quimioterapia de 1-2 mg/kg cada 2 horas (o menos frecuentemente) por 3-5 dosis. La metoclopramida ha sido administrada sin contratiempos por inyección de bolo endovenoso en mayores dosis únicas (hasta 6 mg/kg) y por infusión endovenosa continua. La metoclopramida está asociada con la acatisia (mas frecuente en mayores de 30 años) y con efectos distónicos extrapiramidales, viéndose estos últimos mas comúnmente en personas menores de 30 años. Estos efectos adversos raros como la rigidez de rueda dentada, la distonia aguda y el temblor responden a medicamentos anticolinérgicos. La acatisia, la sensación subjetiva de desasosiego

o la incapacidad para permanecer sentado, se tratan mejor: 1)cambiando, si es posible, a un neuroléptico de menor potencia emetogénica; 2)bajando la dosis, o; 3) añadiendo una benzodiacepina (loracepam) o un bloqueador beta (por ejemplo propranolol)²⁴. A dosis menores de las usadas en pacientes oncológicos en quimioterapia, como las utilizadas en el ambiente quirúrgico, estos efectos adversos son aún mucho menos frecuentes.

5.5 MIDAZOLAM

Es la benzodiacepina más utilizada actualmente en el contexto clínico. Es muy estable en soluciones acuosas, lo cual la hace más apropiada para su uso intravenosa aún en infusión continua. Debido a su alta liposolubilidad en pH fisiológico tiene un rápido inicio de acción (1-2 min). Es un fármaco de acción corta (30 min-2 h), aunque diversos estudios en enfermos críticos han demostrado que en estos la vida media del midazolam es más prolongada. Su metabolismo es hepático y su principal metabolito, el 1-hidroxi-midazolam, posee un 10% de la actividad del midazolam y el 50% de su vida media; este metabolito se elimina por vía renal. En sedaciones prolongadas con infusión continua en pacientes críticos se puede producir una prolongación de la sedación, una vez que se suspende la infusión, lo cual produce depresión respiratoria que puede retrasar el destete de la ventilación mecánica. Es una benzodiacepina con pocos efectos cardiovasculares y alto perfil de seguridad. Se pueden observar episodios de hipotensión moderados, especialmente con dosis de inducción y en pacientes con severa vasoconstricción, hipotermia o hipovolemia. La hipotensión suele responder bien a carga de fluidos.

El midazolam puede dar lugar a reacciones paradójicas con presencia de agitación de manera muy infrecuente. Es relativamente frecuente la aparición de taquifilaxia, que conlleva la necesidad de dosis cada vez mayores, para conseguir el mismo nivel de sedación ante dosis repetidas o infusión continua. El midazolam, tiene efectos aditivos con los opiáceos y frecuentemente también efectos sedantes sinérgicos, con los mismos. Aunque también se han descrito efectos antagónicos entre las benzodiacepinas y los opiáceos, en general se disminuyen los requerimientos y se producen efectos cardiorespiratorios más profundos cuando se administran conjuntamente con opiáceos. La dosis tiene un amplio margen según el efecto deseado, en bolo v entre 0,02 a 0,3 mg / kg de peso. En Infusión la dosis va de 0,5 a 6 mg / hora. El midazolam es también útil para proporcionar sedación y ansiólisis durante la inducción anestésica y en procedimientos cortos: broncoscopia, cateterización de vía central, endoscopia, implante marcapasos, etc.²⁵

Las benzodiacepinas actúan sobre los receptores gabaérgicos (Rc. GABA) aumentando la conductancia al ión cloro e hiperpolarizando de esta manera la membrana celular, haciendo así más difícil el desencadenamiento y transmisión

de impulsos nerviosos. Su principal acción supuestamente es en las estructuras superiores del SNC, en el tronco cerebral y la medula espinal y producen efectos ansiolíticos, sedantes y amnésicos anterogrados. Además, disminuyen significativamente la severidad de las reacciones extrapiramidales, especialmente la acatisia, asociadas con los antieméticos antagonistas de los receptores dopaminérgicos como la metoclopramida.

El mecanismo propuesto para el efecto antiemético del midazolam está directamente relacionado con la disminución de la actividad de la vía dopaminérgica a nivel central. Se viene proponiendo un efecto antiemético a nivel central en la zona gatillo del centro de la Nausea y Vómito que involucraría a diferentes neurotransmisores, entre los que se propone un efecto inhibitorio mimético a la glicina, efecto inhibitorio al estimular los receptores GABA, aumento del efecto adenosinérgico que inhibe la liberación de dopamina e inhibición directa de la liberación de dopamina²⁶. Se produce así la disminución de disponibilidad de dopamina en el centro del vómito, necesaria para disparar el reflejo, mediada al menos en parte por la disminución en la recaptación de la adenosina necesaria para la síntesis, liberación y acción postsináptica de la dopamina. Además el midazolam reduce directamente la actividad neuronal dopaminérgica y la liberación de 5-hidroxitriptamina por la unión al receptor GABA (Complejo benzodiazepina – gammaaminobutírico), sumado al efecto ansiolítico y sedante que por sí mismo parecen reducir la NVPO, aunque hay un estudio reportando que la ansiólisis evocada como posible mecanismo de NVPO no es suficiente ya que no se ha podido determinar que la ansiedad per se sea un factor de riesgo individual para la NVPO²⁷.

Su efecto en caso de intoxicaciones o sobredosis es revertido con el Flumazenil. El Flumazenil es una benzodiazepina antagonista de los receptores benzodiazepínicos, que permite una rápida recuperación del nivel de conciencia tras la administración de benzodiazepinas. Esto nos podría permitir la valoración del estado neurológico en pacientes sedados en exceso con midazolam. No obstante en algunos casos se han observado convulsiones y aumento de la presión intracraneal, por lo que debe utilizarse con gran precaución, y no parece muy seguro en pacientes neurológicos con presión intracraneal inestable. Se administra primero en bolo y después en infusión continua pues su vida media es mucho más corta que la de cualquier otra benzodiazepina incluida el midazolam. Su dosis inicialmente es de 0,25 mg intravenoso pudiéndose repetir cada minuto hasta completar 2 mg. La Infusión se dosifica entre 0,1 y 0,4 mg / hora.

6. PLANTEAMIENTO DE HIPÓTESIS

6.1 HIPÓTESIS NULA

El midazolam intravenoso administrado a 50 mcg/K durante la inducción anestésica no altera la incidencia de náuseas y vómitos postoperatorios al compararlo con metoclopramida intravenosa a 0.2 mg/k.

6.2 HIPÓTESIS ALTERNA

El midazolam intravenoso administrado a 50 mcg/K durante la inducción anestésica disminuye la incidencia de náuseas y vómitos postoperatorio al compararlo con metoclopramida intravenosa a 0.2 mg/K.

7. METODOLOGÍA

7.1 DISEÑO DEL ESTUDIO

Se realizó un estudio clínico experimental prospectivo, aleatorizado, doble ciego, con intención de tratar, en el que se comparó la eficacia del midazolam contra la metoclorpramida en la prevención de NVPO y se determinó el tiempo de salida del quirófano como medida del tiempo de despertar postoperatorio y la saturación arterial de la hemoglobina por el oxígeno (SaO₂) a la llegada del paciente a la Unidad de Recuperación Postanestésica UCPA como reflejo del grado de depresión respiratoria en el postoperatorio inmediato.

Después de haber obtenido la aprobación del Comité de Bioética del Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo de la ciudad de Neiva (Huila) Colombia, sede de estudio (Se anexa acta) y previa explicación del procedimiento al paciente y con su autorización por escrito para la vinculación al estudio (consentimiento informado de los pacientes que reunieron los criterios de inclusión antes mencionados), los pacientes una vez ingresados al estudio fueron aleatorizados al azar por el cara-sello de una moneda a uno de dos grupos: El grupo M recibió durante la inducción de la anestesia una dosis intravenosa de midazolam correspondiente a 50 mcg por kilo de peso y el grupo P recibió una dosis de metoclopramida intravenosa a dosis de 0.2 mg por kilo de peso durante la inducción.

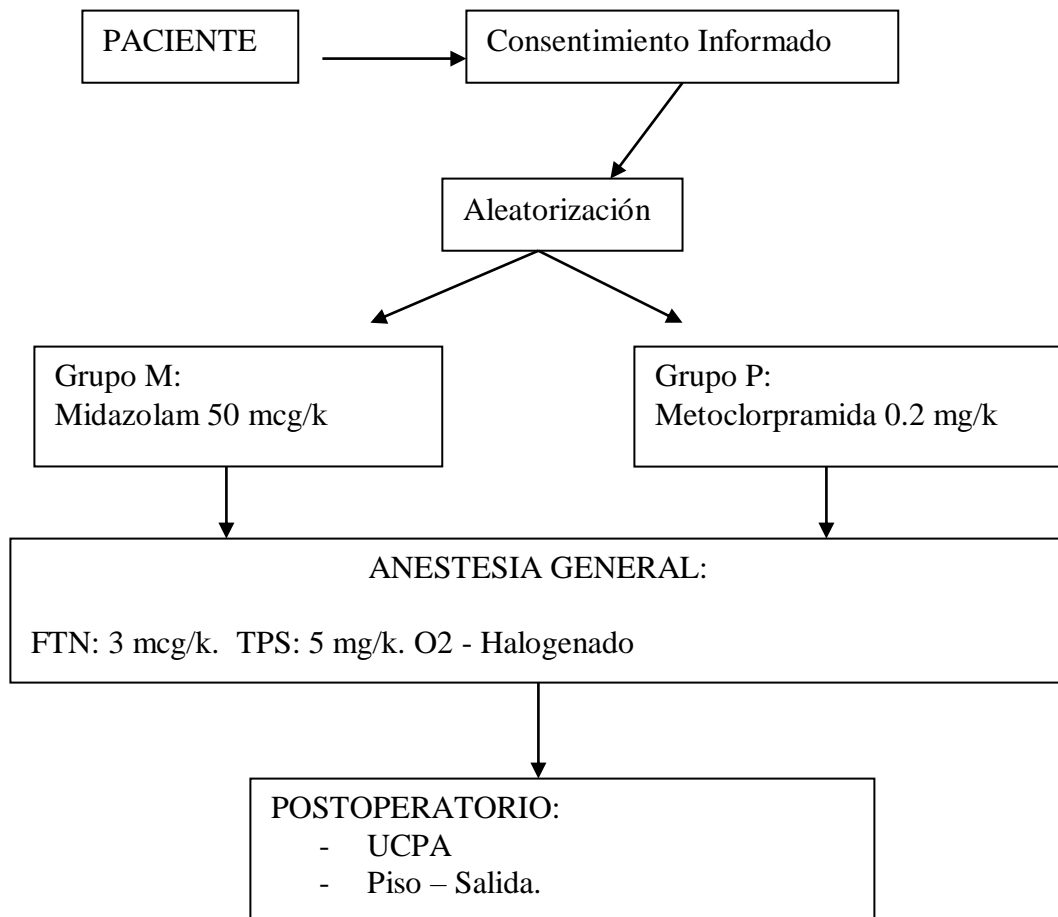
7.2 PROCEDIMIENTOS

Una vez aleatorizado el paciente, la cantidad y tipo de fármaco fue suministrado al anestesiólogo del caso por un segundo anestesiólogo o residente de anestesia quien conociendo el peso del paciente realizaba la respectiva preparación llevando la cantidad requerida a un volumen total de 10 cc en solución salina normal. La jeringa se marcaba con el número de aleatorización correspondiente.

Todos los pacientes se sometieron a un protocolo de anestesia general básica estándar: fentanil 3 mcg/k y Tiopental 3 mg/k. Se dejó a criterio del anestesiólogo del caso la utilización y tipo de relajante neuromuscular. Se mantuvo la anestesia con técnica inhalatoria con el halogenado de preferencia de cada anestesiólogo (Isoflurane, sevoflurane o desflurane) manteniendo el MAC necesario para no permitir una variación mayor del 20% en la tensión arterial. El anestesiólogo asignado al caso aplicó aquellos medicamentos que consideró necesarios para el manejo correcto de la anestesia. Se cuantificó en minutos el tiempo de salida del paciente de la sala de cirugía, tomado desde el momento que el cirujano aplicó el último punto de sutura hasta el momento que el paciente salió del quirófano; este

tiempo fue tomado por la enfermera circulante del quirófano y registrado en el formato respectivo. Se registró la SaO₂ del paciente al momento de llegar a la Unidad de Recuperación Postanestésica UCPA y se consignó en el formato de desenlace por parte del anesestesiólogo asignado a la UCPA o del asignado al caso.

Diagrama 1. Diseño del Estudio.

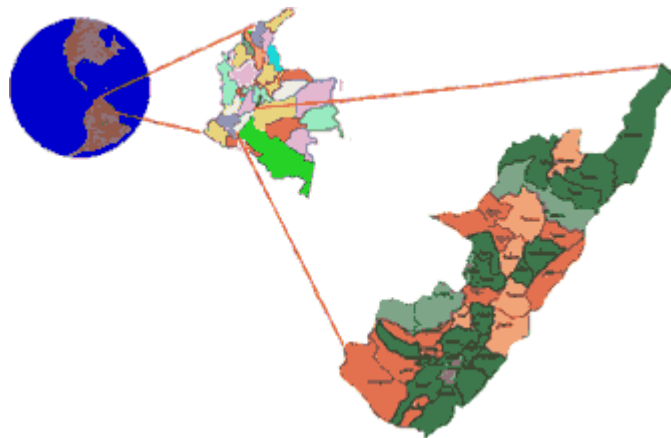


Se registró la presencia o no de NVPO y el número de eventos en el área de UCPA por el anesestesiólogo asignado a este servicio o por el residente de anestesia. Se siguió al paciente por 24 horas postoperatorias en el servicio de hospitalización o con llamada telefónica al paciente en caso de ser ambulatorio a las 24 horas del postoperatoio por parte del residente de anestesia. Los eventos de NVPO se registrarán hasta las 24 horas postoperatorias. (Ver diagrama No. 1).

7.3 LUGAR Y TIEMPO

El estudio fue desarrollado en la ciudad de Neiva (Huila) Colombia en el Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo, institución de tercer nivel de atención, con algunos servicios de segundo y tercer nivel de atención, que cuenta con 6 quirófanos y 365 camas hospitalarias generales incluyendo adultos y población pediátrica (Ver gráfico No.1). El estudio se desarrollo en el transcurso de los meses de enero a octubre de 2006.

Gráfico 1. Ubicación Geográfica del departamento del Huila.



7.4 POBLACIÓN Y MUESTRA

La población universo a estudio fueron los pacientes mayores de 5 años y menores de 60 años que acudieron al servicio de Quirófanos del Hospital Universitario de Neiva para realizarles una intervención quirúrgica bajo anestesia general durante los meses enero a octubre de 2006.

Se determinó una muestra no probabilística, secuencial por conveniencia y calculada para un error tipo I de 0.05, poder del estudio de 80% y teniendo en cuenta que en la literatura la incidencia de nausea y vomito postoperatorio puede ser en promedio hasta del 30%, que esta puede disminuir con la metoclopramida a aproximadamente al 22% y esperando un efecto reductor de NVPO con el midazolam de 12 puntos porcentuales, se determino un tamaño de muestra de 112 pacientes utilizando la siguiente fórmula:²⁸

$$N = \frac{P1(1-P1) + P2(1-P2)}{(P1-P2)(P1-P2)} \times f \text{ (alfa } \times \beta \text{)}$$

P1= 22%

P2= 10%

f (Alfa x beta) = 6.18 (Hipótesis de una cola).

N= 112 pacientes.

En total se requiere ingresar 60 pacientes a cada grupo de comparación.

7.5 CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Se incluyeron en el estudio todos los pacientes que aceptaran voluntariamente participar en el estudio y hubiesen firmado el consentimiento informado para el ingreso al mismo.
- Pacientes ASA 1 y 2.
- Pacientes intervenidos bajo anestesia general.

7.6 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Pacientes que hallan recibido benzodiazepinas o metoclopramida dentro de las 24 horas preoperatorios.
- Pacientes con alergias o contraindicaciones absolutas o relativas para el uso de midazolam o metoclopramida.
- Pacientes que salgan o lleguen intubados de quirófanos.

7.7 DESENLACES

7.7.1 **Nauseas o Vómito Postoperatorios (NVPO).** Se midió por la presencia o no del evento nauseoso o de vómito.

7.7.2 **Retardo en el despertar.** Se midió la variable “Tiempo de salida del quirófano”.

7.7.3 **Depresión Respiratoria Postoperatoria Inmediata.** Se midió con la variable “Saturación arterial de oxígeno a la llegada del paciente a la Unidad de Cuidados Postanestésicos UCPA”.

7.8 OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES.

7.8.1 Variables Independientes.

- La administración de Midazolam.

- La administración de Metoclopramida.

7.8.2 Variables Dependientes.

- Presencia de NVPO: Es una variable cualitativa dicotómica. Se determinó además el número de eventos de náusea y de vómito. También se determinó la presencia de NVPO en la unidad de cuidados postanestésicos (primeras 6 H) y en las primeras 24 horas. Nos permite determinar la incidencia de NVPO en cada grupo de comparación, además de el análisis con tabla de 2x2 y determinar los estimadores estadísticos propuestos para los grupos de comparación (riesgo relativo, reducción absoluta del riesgo y número necesario a tratar – NNT)
- Tiempo de salida de Quirófanos: Se determinó como el tiempo en minutos desde el momento en que el cirujano termina su procedimiento hasta el momento en que el paciente es sacado de salas de cirugía. Se consideró una variable cuantitativa continua. Busca relacionar el efecto del midazolam con su posible efecto adverso depresor de la conciencia traducido en demora del emerger anestésico.
- SaO₂ a la llegada del paciente a la UCPA: Se consideró una variable cuantitativa discreta. Se considera que la SaO₂ medida en UCPA es una medida indirecta del grado de depresión respiratoria postoperatoria.

7.8.3 Variables de Confusión. Se determinó la presencia o no de factores asociados que se saben que aumentan o disminuyen la incidencia de NVPO. Son variables cualitativas nominales dicotómicas (Si o No) que permitan el análisis con tabla de 2x2 y determinar los estimadores estadísticos propuestos para los grupos de comparación (Incidencia, riesgo relativo, reducción absoluta del riesgo y número necesario a tratar). Cada variable se tuvo en cuenta al momento del análisis para estratificar y controlar sesgos. Se consideraron las siguientes:

- Uso De propofol
- Mayor uso de opioides
- Aplicación de corticoides
- Oxido Nitroso
- Tiempo Quirúrgico
- Uso de tramadol.
- Reversión del relajante muscular
- Uso de sonda nasogástrica.

En vista de que sólo en un paciente se utilizó sonda nasogástrica y en ninguno el oxido nitroso, se decidió excluir estas dos variables de los análisis.

7.8.4 Variables de Identificación. Se incluyen aquí las variables tradicionales que nos permitieran determinar que los grupos de comparación son similares: edad (en años), género, talla (en centímetros), peso (en kilos) e índice de masa corporal (IMC). En su respectivo orden son variables cuantitativas discretas, cualitativa nominal y cuantitativa continua para las tres últimas. Estos nos permite sacar promedios para determinar la homogeneidad en características básicas entre los grupos de comparación.

7.9 ESTRATEGIAS PARA CONTROLAR SEGOS

Las herramientas básicas para controlar sesgos fueron la realización del doble ciego, la aleatorización de los pacientes a los grupos de comparación y la identificación de variables consideradas de confusión para realizar la respectiva estratificación y análisis de sensibilidad.

El doble ciego se realizó con el suministro de medicamentos según el grupo asignado, por un médico general, la enfermera jefe de cirugía o un anestesiólogo que preparaba la dilución respectiva (Midazolam o metoclopramida) según el peso del paciente y la diluía a 10 cc con solución salina, quedando todas las jeringas de aspecto externo similar, para ser entregada al anestesiólogo encargado del caso quien la aplicaba durante la inducción anestésica. Ni el anestesiólogo que realizaba la inducción y recibía la jeringa preparada " por otro " ni el paciente, conocían el medicamento suministrado.

Una vez escogidos los pacientes a realizar parte del estudio, estos eran aleatoriamente asignados a uno de los dos grupos de comparación, esperando con esta medida que las variables antropométricas, de género e incluso de confusión quedasen distribuidas por el azar de manera similar.

Además de la aleatorización en la distribución de la muestra ya escogida, durante la recolección de datos se registró expresamente aquellas variables altamente reconocidas por su efecto a favor o en contra de la aparición de NVPO y que en este estudio se determinan "de confusión ". Con ellas determinadas y registradas, se realiza el respectivo análisis estratificado por su uso para saber el efecto de su presencia sobre los resultados del estudio y como se comportan los fármacos en comparación con y sin variables de confusión.

7.10 ESTRATEGIAS EN MANEJO DE VARIABLES DE CONFUSIÓN

El primer paso fue identificar aquellas variables que por reportes bibliográficos tiene una fuerte relación con la presencia de nausea o vómito postoperatorio o con disminución de su incidencia. Una vez identificadas, ellas se incluyeron el

formulario para tenerlas bajo control a la hora de los análisis y poder realizar el análisis de sensibilidad para cada una de ellas.

7.11 FUENTES DE INFORMACIÓN

Se escogieron fuentes primarias para las observaciones dentro de quirófanos y se indagó entre primarias (reporte del paciente) y secundarias (reporte en historia clínica) para el desenlace de NVPO hasta las 24 horas. De la historia clínica se observaba específica la evolución médica y las notas de enfermería.

7.12 INSTRUMENTOS PARA RECOLECCIÓN DE DATOS

Se diseñaron 3 formularios para tal fin así:

El formulario A de consentimiento informado. (Ver anexo No. B)

El formulario B de desenlaces. (Ver Anexo No. C)

El formulario C de control del doble ciego. (Ver Anexo No. D)

El formulario A y B iba con la historia clínica durante las 24 horas postoperatorias de seguimiento, momento en el cual pasaba al archivo del estudio para la respectiva tabulación y archivo. El formulario C se diligenció por el anesthesiologo que realizaba el ciego. Este formulario reposó durante todo el estudio en el archivo de la oficina de anestesia para tener a disposición la apertura del doble ciego en caso de una necesidad médica y sus datos fueron tomados para los respectivos análisis por una persona diferente al anesthesiologo asignado al caso y al que preparó los medicamentos para el ciego. El formulario A de consentimiento informado fue diligenciado directamente por el anesthesiologo asignado al caso. El formulario B de desenlaces fue llenado por el anesthesiologo del caso en cuanto a variables de identificación y confusión. La enfermera del quirófano registro el "tiempo de salida de quirófano". El anesthesiologo de la UCPA registró la "SaO2 a la llegada del paciente a la UCPA", la presencia o no de NVPO y número de eventos durante la estadía del paciente en UCPA. Un residente de anestesia con ayuda de los estudiantes de IX semestre de Medicina rotantes por el servicio de Anestesiología eran los responsables de registrar la presencia y numero de eventos de NVPO desde el momento que el paciente sale de la UCPA y hasta las 24 horas postoperatorias. Para ello se preguntaba directamente al paciente y se complementaba con los registros de enfermería en la historia clínica si estaba hospitalizado. Si era necesario se localizaba al paciente vía telefónica si este había sido dado de alta del hospital antes de las 24 horas postoperatorias.

7.13 CODIFICACIÓN Y TABULACIÓN

Se creó una base de datos en Epi-info²⁹. Realizando para tal efecto el instrumento de recolección “Formulario B de desenlaces” complementado con el nombre del medicamento utilizado en cada caso según el formulario C del ciego. La base de datos también fue creada en el programa Excel. La tabulación se realizó semanalmente y estuvo a cargo de una secretaria.

7.14 TRATAMIENTO ESTADÍSTICO

Se trabajaron medidas de tendencia central como la media y la desviación estándar para las variables cuantitativas. Se determinaron los coeficientes de sesgo y curtosis para valorar si los datos seguían una distribución normal y en base a eso se eligieron las pruebas paramétricas. En los casos en que no hubo distribución normal se utilizó estadística no paramétrica, estableciendo un nivel de significancia cuando el valor de p fue menor a 0.05 ($p < 0.05$).

Las variables cualitativas nominales se presentan en tablas de distribución de frecuencias y frecuencias relativas y en gráficos de barras y/o pasteles. Las variables cuantitativas numéricas igualmente se presentan en tablas de distribución de frecuencia y se le aplican los cálculos estadísticos descriptivos para medidas de localización (Media, mediana y moda) y de dispersión (Rango, desviación estándar y coeficiente de variación).

Se basó en Análisis de efectividad (Intención de tratar) y se determinó como estimador estadístico el Riesgo Relativo (RR) para cada uno de los desenlaces elaborando tablas de contingencia por desenlace medido como variables nominales dicotómicas. Se obtuvo además el Riesgo Absoluto (RA), Reducción Relativa del Riesgo (RRR) y el Numero Necesario a Tratar (NNT) para el uso de cada uno de los dos medicamentos aplicando como prueba de significancia estadística el Chi cuadrado y teniendo en cuenta un intervalo de confianza del 95% ³⁰. Se estratificaron los resultados para las posibles variables de confusión observando si se mantienen los resultados en forma global o si ellos cambiaban (Análisis de Sensibilidad).

7.15 CONSIDERACIONES ETICAS

Se presentó el proyecto de investigación ante el Comité de Bioética del Hospital, teniendo en cuenta que el estudio involucra seres humanos y la manipulación de datos clínicos. Se garantizó la confidencialidad de los datos para lo cual se manejó en todo momento el número de historia clínica y bajo ningún motivo el nombre de pacientes. Los datos derivados del estudio fueron de uso exclusivo para los objetivos de la investigación y se mantuvieron de manera confidencial bajo la custodia del equipo investigador.

Se solicitó el consentimiento informado, escrito a los pacientes o acudientes en caso de menores de edad o pacientes dependientes para la inclusión al estudio, siendo previamente explicados los objetivos del mismo y el efecto que se esperaba de sus resultados. Siempre se tuvo en cuenta la voluntad del paciente y se respetó su derecho a retirarse del estudio en el momento que lo deseará. Se explicó claramente que no se expondrían a riesgos innecesarios ni adicionales a los que usualmente se tienen para el procedimiento quirúrgico y anestésico programado. Se dejó claro al paciente que el objetivo principal era determinar la incidencia de náuseas y vómitos en el postoperatorio cuando se utiliza el medicamento midazolam y así poder brindar mayor calidad a los pacientes atendidos en adelante en nuestra institución. Finalmente se garantizó a cada paciente la información sobre los resultados del estudio en el cual participaron, si así lo deseaban.

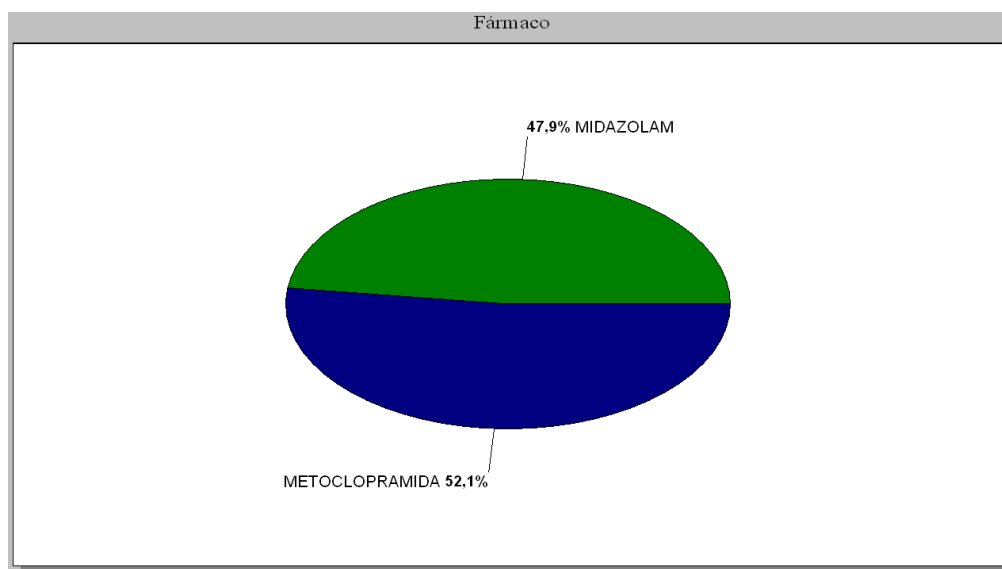
7.16 PRESUPUESTO

La totalidad de los costos administrativos del estudio fueron cubiertos por el investigador. La utilización de medicamentos fue la rutinaria para procedimientos bajo anestesia general, de tal manera que ellos siguieron siendo suministrados por el hospital. El apoyo y asesoría metodológica fue suministrado por el área de epidemiología de la Facultad de Salud de la Universidad Surcolombiana que destina recursos para asesores de estas investigaciones, en especial en la condición de estudiante de epidemiología aspirante a grado por parte del investigador.

8. RESULTADOS

Se obtuvieron 75 pacientes de los cuales se excluyeron dos por haber sido mal ingresados: uno que excedía el límite de edad para el estudio (tenía 65 años) y otro con datos incompletos. Quedaron finalmente para estudio 73 pacientes, los que fueron asignados aleatoriamente a los dos grupos de estudio, con 35 pacientes en el grupo midazolam (M) y 38 en el grupo metoclopramida (P), ver gráfico 2.

Gráfico 2. Distribución porcentual de pacientes por grupo de estudio.



El grupo de Midazolam (35 pacientes) fue estadísticamente igual al grupo de Metoclopramida (38 pacientes) para las variables de edad, peso, talla, índice de masa corporal (IMC) y sexo como lo muestra el cuadro No. 1, con P mayor a 0.05 y para la variable sexo con intervalos de confianza solapables.

El grupo M quedó conformado por 17 pacientes del sexo femenino (49%) y 18 del sexo masculino (51%). El grupo P estuvo constituido por 18 pacientes del sexo femenino (47%) y 20 del sexo masculino (53%), para una distribución similar sin diferencias estadísticamente significativas. Sin embargo la incidencia de NVPO en la población femenina fue del 34,3 % y en los hombres del 21,1% con un aumento del riesgo de 13.2 puntos para el género femenino. Aún así, esta diferencia clínica no fue estadísticamente significativa (P=0.16) obteniendo un Riesgo Relativo para el género masculino de 0,83 (IC 95%: 0.62 – 1.11).

Cuadro 1. Promedios de las Características Generales de los pacientes que recibieron Midazolam (Grupo M) Vrs Metoclopramida (Grupo P).

Variable	Grupo M	Grupo P	P	Significancia Estadística
Edad	26.7 ± 15.4	32 ± 16.2	0.1533	NS
Peso	52.7 ± 19.7	60.8 ± 16.6	0.0624	NS
IMC	21.3 ± 5.2	23.4 ± 4.7	0.0775	NS
Talla	153.9 ± 19.2	159.6 ± 13.6	0.1459	NS

Las mujeres que recibieron midazolam presentaron una incidencia de NVPO del 41.2% y en las mujeres del grupo metoclopramida este porcentaje fue del 27.8% con una reducción del riesgo de 13.4 puntos cuando se usa metoclopramida respecto al uso de midazolam. Sin embargo la diferencia no es estadísticamente significativa (P= 0.31). En el subgrupo masculino no hubo diferencias significativas ni clínicas ni estadísticas para NVPO si se usaba midazolam (NVPO= 22.2%) o metoclopramida (NVPO= 20%), con un Riesgo Relativo de NVPO al usar metoclopramida de 0,97 con intervalo de confianza del 95% de 0,69 a 1,35. Estos resultados están resumidos en el cuadro 6.

Cuadro 2. Comportamiento de Nausea o Vómito Postoperatorio (NVPO) por Género.

	Mujeres	Hombres	RR	I.C. 95%	P	Diferencia de Riesgo
Total de NVPO	12 (34,3%)	8 (21,8%)	0,83	0.62 – 1.11	0,16	12.5
Grupo M	7 (41,2%)					
Grupo P	5 (27,8%)		0,82	0,5 – 1,33	0,32	- 13.4
Grupo M		4 (22,2%)				
Grupo P		4 (20%)	0,97	0,7 - 1,35	0,59	-2.2

M: Midazolam. P: Metoclopramida. RR: Riesgo Relativo para género masculino.

IC: Intervalo de Confianza.

8.1 TIEMPO QUIRURGICO

En promedio, la duración de los procedimientos quirúrgicos fue levemente mayor en el grupo P (102.9 minutos) que en el grupo M (96,4 minutos) pero sin diferencia estadísticamente significativa ($P= 0.558$). Tampoco existió diferencia significativa entre los pacientes que mostraron náusea o vómito postoperatorio en cada grupo y su relación con la duración de la cirugía, ya que las personas que presentaron NVPO del grupo M tuvieron un promedio quirúrgico de 105.8 minutos y las que presentaron NVPO dentro del grupo P un promedio quirúrgico de 104.5 minutos ($P= 0.8492$). No se encontró diferencia estadísticamente significativa entre la duración del procedimiento quirúrgico y la presencia de NVPO temprano, tardío, ni global, aunque las pequeñas diferencias clínicas mostraron mayor incidencia de NVPO en los procedimientos quirúrgicos más prolongados. (Ver cuadro 3).

8.2 TIEMPO DE SALIDA DE QUIROFANO

El tiempo de salida de quirófanos fue de $15,5 \pm 8$ minutos para el grupo M respecto a $14,1 \pm 5,4$ minutos para el grupo P, con ausencia de diferencia estadísticamente significativa ($P= 0.4827$).

Cuadro 3. Promedios de duración de procedimientos quirúrgicos (Qx) por grupos de comparación y por presencia o ausencia de Náusea o Vómito Postoperatorios (NVPO).

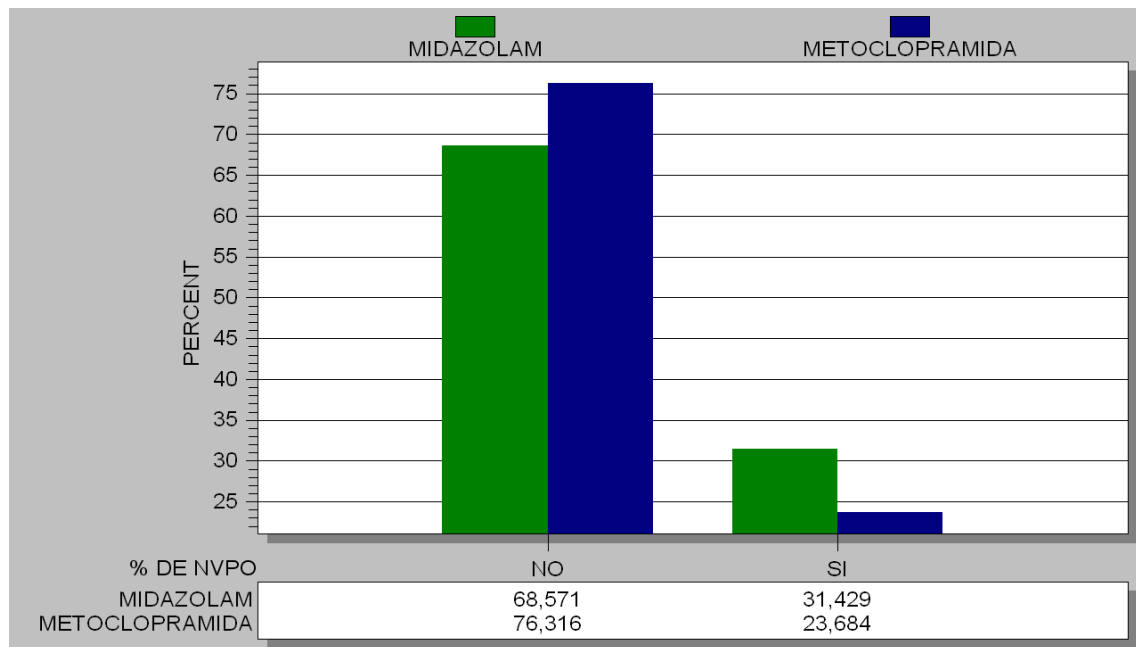
	Grupo M	Grupo P	Significancia Estadística ($p \leq 0.05$)
Tiempo Qx	95 min	103 min	0,5582
Tiempo Qx y NVPO	106 min \pm 76	105 min \pm 69	0,8492
Tiempo Qx sin NVPO	90 min \pm 62	102 min \pm 71	0,4689

8.3 INCIDENCIA DE NAUSEA Y VOMITO POSTOPERATORIO (NVPO)

La incidencia de NVPO fue de 27.4% presentándose mayor incidencia en el postoperatorio inmediato en la Unidad de Cuidados Postanestésicos en las primeras 6 horas (23.3%) y disminuyendo a 9.6% a las 24 horas. El grupo M tuvo una incidencia de NVPO de 31,4% comparado con 23,7% en el grupo P (gráfico No. 3) con una diferencia de riesgo de 7.7 puntos a favor de la metoclopramida pero sin diferencia estadísticamente significativa ($P= 0,32$) con Riesgo Relativo

para el uso de metoclopramida (RR) de 0.9 (IC 95%: 0.68 – 1.20). Esta diferencia fue mínima en el postoperatorio inmediato (Diferencia de riesgo de 3.9 puntos) y máxima en el postoperatorio tardío (Diferencia de Riesgo de 9 puntos).

Gráfico 3. Distribución porcentual de Nausea o Vómito Postoperatorio (NVPO) en total por grupos de comparación.



Al analizar por separado la náusea y el vómito se conserva la tendencia de resultados con menor diferencia en el postoperatorio inmediato y diferencia ampliada en el postoperatorio tardío. Siempre en todos los casos la diferencia clínica indicaba mayor incidencia de náusea o vómito postoperatorio, temprana o tardía, en el grupo de midazolam pero sin diferencias estadísticamente significativas. (Ver Gráfico 4).

El comportamiento de la náusea y del vómito es diferente entre sí. Al igual que es diferente el comportamiento a través del tiempo. Por esta razón se presentan los resultados para náusea temprana, tardía y total (cuadro 4), por separado de los resultados para vómito temprano, tardío y total (cuadro 5) y de manera consolidada los datos para el binomio náusea o vómito postoperatorio (NVPO) igualmente temprano, tardío y total (cuadro 6). Se entiende por náusea la sensación o ganas de vomitar. Por vómito la expulsión efectiva de contenido gástrico. Por temprano hace referencia al tiempo que transcurre en la unidad de recuperación postanestésica (UCPA) usualmente 6 horas y por tardío los eventos presentados desde allí hasta las 24 horas postoperatorias.

Cuadro 4. Incidencia y estimadores estadísticos para Nausea temprana, tardía y total por grupos de comparación.

Grupo/Evento	Nausea Inicial	Nausea Tardía	Nausea Total
Grupo M (35)	22.9% (8)	14.3% (5)	28.6% (10)
Grupo P (38)	28.9% (11)	5.3% (2)	31.6% (12)
Total	26% (19)	9.6% (7)	30.1% (22)
NNT	16	-11	33
RR	1.1 (0.87-1.42)	0.9 (0.8-1.05)	1.04 (0.7-1.4)

Sin ser estadísticamente significativo, se observa una ventaja del grupo M en reducción de la incidencia de nausea temprana sobre el grupo P. Esta reducción es de 6 puntos porcentuales (22.9% versus 28.9%). Para la nausea tardía esta relación se invierte de tal forma que el consolidado final de total de nausea es prácticamente igual (RR: 1.04 con intervalo de confianza del 95% entre 0.7 y 1.4) con una diferencia de solo 3 puntos porcentuales a favor de los pacientes del grupo P que obtuvieron una incidencia total de nauseas entre temprana y tardía de 31.6%.

Cuadro 5. Incidencia y estimadores estadísticos para Vómito temprano, tardío y total por grupos de comparación.

Grupo/Evento	Vómito Inicial	Vómito Tardío	Vómito Total
Grupo M (35)	11.4% (4)	0% (0)	11.4% (4)
Grupo P (38)	10.5% (4)	2.6% (1)	13.2% (5)
Total	11% (8)	1.4% (1)	12.3% (9)
NNT	-110	38	58
RR	0.99 (0.8-1.2)	1.02 (0.9-1.1)	1.01 (0.85-1.21)

Para el desenlace "vómito" se observa un comportamiento entre los grupos de comparación tanto estadística como clínicamente muy similar, tanto en el inicial, tardío como el total. La diferencia en los distintos escenarios no supera los 3 puntos porcentuales reflejandose entre otras cosas con NNT elevados y riesgos relativos alrededor de la unidad.

Cuadro 6. Incidencia y estimadores estadísticos para NVPO temprana, tardía y total por grupos de comparación.

Grupo/Evento	NVPO Inicial	NVPO Tardío	NVPO Total
Grupo M (35)	25.7% (9)	14.3% (5)	31.4% (11)
Grupo P (38)	21.1% (8)	5.3% (2)	23.7% (9)
Total	23.3% (17)	9.6% (7)	27.4% (20)
NNT	21	-11	13
RR	0.94 (0.72-1.21)	0.9 (0.77-1.05)	0.89 (0.67-1.19)

Al presentar el consolidado de NVPO se observa una disminución de la incidencia en el grupo P constante tanto inicial como tardía y por supuesto se refleja en el total. Esta diferencia es mínima al inicio y se amplía a las 24 horas principalmente a expensas del comportamiento de la náusea más que al vómito. Este último resultado de NVPO total es el que se ha tomado como gran consolidado final que refleja todos los demás datos y en el que se muestra una reducción de la NVPO del grupo P (23.7%) respecto al grupo M (31.4%) con un NNT a favor de la metoclopramida de 13 pero sin diferencia estadísticamente significativa (Intervalo de confianza del 95% para el riesgo relativo entre 0.67 y 1.19)

8.4 SaO2 AL LLEGAR A LA UNIDAD DE CUIDADOS POSTANESTESICOS (UCPA)

La SaO₂ a la llegada del paciente a UCPA fue en promedio de 96.85% en el grupo M comparada con 96.8% en el grupo Metoclorpramida sin diferencia estadísticamente significativa (P= 0.4827).

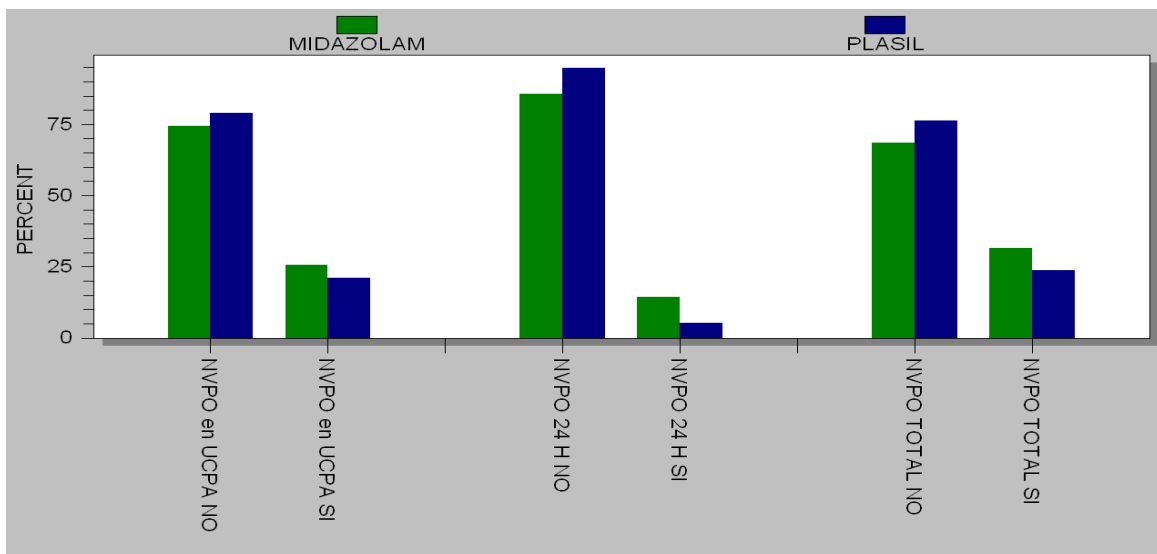
8.5 VARIABLES DE CONFUSION

Respecto a las variables determinadas como de confusión, no hubo registro para el uso de óxido nítrico y sólo uno para el paso o la presencia de sonda nasogástrica. Para el uso de propofol se omitió su análisis por un lado porque sólo se reclutaron 9 pacientes (12.3%) con uso de propofol y de otro lado su distribución no fue homogénea quedando 2 en el grupo de midazolam (22.2%) y 7 en el grupo de metoclopramida (77.7%). Para las demás variables de confusión como fueron el uso de corticoide, dosis extra de opiode, necesidad de reversión de la relajación muscular y utilización de tramal no hubo diferencias estadísticamente significativas entre los grupos respecto a la frecuencia de utilización (Ver Cuadro 7).

Al estratificar los resultados por las posibles variables de confusión se mantuvieron los resultados en forma global sin mostrar resultados estadísticamente significativos salvo para la aplicación extra de opioide y de corticoides

8.5.1 Mayor Uso de Opioides. Se consideró como mayor uso de opioides a aquellos casos en los que a los pacientes se le administró además de los 3 mcg / k de fentanil de la inducción algún otro tipo de opioide a cualquier dosis adicional. Se exceptúa el tramadol ya que se analiza como variable a parte.

Gráfico 4. Distribución porcentual de Nausea o Vómito Postoperatorio (NVPO) en recuperación (UCPA), durante las 24 horas Postoperatorias y en total por grupos de comparación.



Percent: Porcentaje. NO: Sin NVPO. SI: Presencia de NVPO

El 20% (7 pacientes) de las personas del grupo M recibieron opioides extra respecto al 23.7% (9 pacientes) del grupo P sin diferencias estadísticamente significativas. Al analizar subgrupos se evidenció que se presentó más NVPO en quienes no recibieron opioides extra (29.8%) que en aquellos que sí recibieron opioides extra (18.8%), con una diferencia porcentual (Diferencia de Riesgo) de 11 puntos entre estos subgrupos. Al analizar los pacientes por los grupos de estudio se observó que aquellos pacientes del grupo de M que recibieron opioides presentaron disminución de NVPO de 39.3% a 0%. En contraste aquellos pacientes del grupo P que recibieron opioides la NVPO aumentó de 20.7% a

33.3%. Si bien estos resultados son clínicamente importantes no son estadísticamente significativos ($p > 0.05$ para todos los casos). Estos hallazgos son expuestos en el cuadro 8.

Cuadro 7. Distribución de Variables de Confusión por Grupos de Comparación.

Variables de Confusión	Grupo M	IC 95%	Grupo P	IC 95%
Corticoide	16 (45.7%)	28,8% - 63,4%	19 (50%)	33,4% - 66,6%
Opioide Ext	7 (20%)	8,4% - 36,9%	9 (23,7%)	11,4% - 40,20
Propofol	2 (5,7%)	0,7% - 19,20	7 (18,4%)	7,7% - 34,3%
Reversión	7 (20%)	8,4% - 36,9%	9 (23,7%)	11,4% - 40,2%
Tramal	21 (60%)	42,1% - 76,1%	22 (57,9%)	40,8% - 73,3

IC: Intervalo de Confianza Opioide Ext: Dosis extra de opioide diferente a la inducción.

8.5.2 Uso de Corticoides. El uso de corticoides se relacionó con aumento de NVPO, con 37.1% de incidencia de NVPO en quienes se utilizó y de 18.4% en quienes no se usó corticoides. Al analizar por subgrupos se detecta que en quienes no se usó corticoides el efecto de la metoclopramida fue muy superior con una incidencia de NVPO de 5.3% respecto al 31.6% del grupo midazolam que no utilizaron corticoides (reducción del riesgo de 26.3 puntos porcentuales) con diferencia estadísticamente significativa ($p = 0.04$).

En quienes se utilizó corticoides se presentó mayor incidencia de NVPO en el grupo P con 42.1% (8 pacientes) respecto al grupo M con 31.6% (6 pacientes) sin diferencias estadísticamente significativas ($p= 0,37$). El uso de metoclopramida si el paciente no recibe corticoide redujo el riesgo de NVPO en 36.8 puntos respecto a los que sí recibieron corticoide. Ver cuadro No. 9.

8.5.3 Reversión de la Relajación Muscular. La reversión de la relajación muscular se utilizó en 16 pacientes, presentándose en el 20% del grupo M (7 pacientes) y en el 23.7% (9 pacientes) del grupo P sin diferencias estadísticas

significativas. En todos los casos la reversión se realizó con neostigmine (40 a 60 mcg/k) mas atropina (0.1 mg/k).

Cuadro 8. Comportamiento de la variable Mayor uso de Opioides por grupos de comparación.

A. Pacientes que NO recibieron dosis extra de Opioides y presencia de NVPO

NVPO			
Fármaco	NO	SI	TOTAL
MIDAZOLAM	17	11	28
% Fila	60,7	39,3	100,0
% Columna	42,5	64,7	49,1
METOCLOPR	23	6	29
% Fila	79,3	20,7	100,0
% Columna	57,5	35,3	50,9
TOTAL	40	17	57
% Fila	70,2	29,8	100,0
% Columna	100,0	100,0	100,0

B. Pacientes que SI recibieron dosis extra opioides y presencia de NVPO

NVPO			
Fármaco	NO	SI	TOTAL
MIDAZOLAM	7	0	7
% Fila	100,0	0,0	100,0
% Columna	53,8	0,0	43,8
PLASIL	6	3	9
% Fila	66,7	33,3	100,0
% Columna	46,2	100,0	56,3
TOTAL	13	3	16
% Fila	81,3	18,8	100,0
% Columna	100,0	100,0	100,0

RR: 0.94 (IC95%: 0.68 – 1.29)
 DR: - 4.4 (IC95%: -27.3 – 18.4)
 P: 0.46

RR: Riesgo Relativo. DR: Diferencia de Riesgo.

RR: 0.73 (IC95%: 0.36 – 1.53)
 DR: -20.6 (IC95%: -66.3 – 25)
 P: 0.37

P: Significancia Estadística.

Cuando se usó reversión de la relajación muscular se observó un aumento global de la incidencia de NVPO de 26.3% a 31.3%. Al analizar por grupo de fármacos se observó que al no usar reversión había menor incidencia de NVPO en el grupo P con una diferencia de 4.5 puntos porcentuales a su favor (M= 28.6%, P= 24.1%) pero al utilizar la reversión esta diferencia se amplía a 20.7 puntos a expensas de un aumento importante de NVPO en el grupo M (M= 42.9% , P= 22.2%); esta diferencia clínica sin embargo no fue estadísticamente significativa con un Riesgo Relativo aparentemente protector de NVPO para el uso de metoclopramida cuando se ha aplica reversión de la relajación muscular de 0.73 con intervalo de confianza del 95% de 0.35 a 1.52. (p= 0.36). Ver cuadro No. 10.

8.5.4 Uso de Tramal. El 60% de los pacientes del grupo M recibieron tramal (21 pacientes) versus el 57.9% de los del grupo P (22 pacientes), para un total de 43 pacientes, sin diferencias estadísticamente significativas. En términos globales el uso de tramal elevó la incidencia de NVPO de 23.3% a 30.2%.

Cuadro 9. Comportamiento de la variable Uso de Corticoide por grupos de comparación.

A. Pacientes que SI recibieron corticoide y presencia de NVPO

NVPO			
Fármaco	NO	SI	TOTAL
MIDAZOLAM	11	5	16
% Fila	68,8	31,3	100,0
% Columna	50,0	38,5	45,7
METOCLOPR	11	8	19
% Fila	57,9	42,1	100,0
% Columna	50,0	61,5	54,3
TOTAL	22	13	35
% Fila	62,9	37,1	100,0
% Columna	100,0	100,0	100,0

B. Pacientes que NO recibieron corticoide y presencia de NVPO

NVPO			
Fármaco	NO	SI	TOTAL
MIDAZOLAM	13	6	19
% Fila	68,4	31,6	100,0
% Columna	41,9	85,7	50,0
METOCLOPR	18	1	19
% Fila	94,7	5,3	100,0
% Columna	58,1	14,3	50,0
TOTAL	31	7	38
% Fila	81,6	18,4	100,0
% Columna	100,0	100,0	100,0

RR: 1.19 (IC95%: 0.72 – 1.97)

DR: 10.9 (IC95%: -20.9 – 42.6)

P: 0.38

RR: Riesgo Relativo. DR: Diferencia de Riesgo.

RR: 0.72 (IC95%: 0.52 – 0.99)

DR: -26.3 (IC95%: -49.5 – -3.1)

P: 0.04

P: Significancia Estadística.

Similar a los resultados con opioides, cuando se utilizó tramal hubo menor incidencia de NVPO en el grupo M (28.6% versus a 31.8% del grupo P), pero cuando no se utilizó tramal la incidencia de NVPO se disparó para el grupo M (35.7% versus 12.5% del grupo P). Visto de otra manera, al usar tramal la incidencia de NVPO para aquellos pacientes que recibieron midazolam disminuyó en 7.1 puntos y para el grupo de metoclopramida al utilizar tramal la incidencia de NVPO se aumento en 19.3 puntos. Esta diferencia clínica de los resultados no se reflejó en una diferencia estadísticamente significativa como se puede observar en el cuadro 8.

Durante el estudio no se presentaron complicaciones secundarias al uso de los fármacos midazolam ni metoclopramida. Así mismo no hubo registro de complicaciones inherentes a los procedimientos quirúrgicos ni anestésicos que pusieran en riesgo la salud o la vida de los pacientes. El comportamiento postoperatorio de todos los pacientes fue el usual para cada tipo de procedimiento quirúrgico. Ningún paciente o su representante responsable solicitaron el retiro voluntario del estudio. No fue necesario en ninguno de los casos reportados en este estudio, solicitar la apertura del doble ciego.

Cuadro 10. Comportamiento de la variable Uso de Reversión de la Relajación Muscular por grupos de comparación.

A. Pacientes que NO recibieron reversión y Presentación o no de NVPO

T#NVPO			
Fármaco	NO	SI	TOTAL
MIDAZOLAM	20	8	28
% Fila	71,4	28,6	100,0
% Columna	47,6	53,3	49,1
METOCLOPR	22	7	29
% Fila	75,9	24,1	100,0
% Columna	52,4	46,7	50,9
TOTAL	42	15	57
% Fila	73,7	26,3	100,0
% Columna	100,0	100,0	100,0

RR: 0.94 (IC95%: 0.69 – 1.29)
 DR: -4.4 (IC95%: -27.3 – 18.4)
 P: 0.47
 RR: Riesgo Relativo. DR: Diferencia de Riesgo.

B. Pacientes que SI recibieron reversión y presentación o no de NVPO

T#NVPO			
Fármaco	NO	SI	TOTAL
MIDAZOLAM	4	3	7
% Fila	57,1	42,9	100,0
% Columna	36,4	60,0	43,8
METOCLOPR	7	2	9
% Fila	77,8	22,2	100,0
% Columna	63,6	40,0	56,3
TOTAL	11	5	16
% Fila	68,8	31,3	100,0
% Columna	100,0	100,0	100,0

RR: 0.73 (IC95%: 0.35 – 1.53)
 DR: -20.6 (IC95%: -66.3 – 25)
 P: 0.37
 P: Significancia Estadística.

Cuadro 11. Comportamiento de la variable Uso de Tramal por grupos de comparación.

A. Pacientes que NO recibieron tramal Presentación o no de NVPO

T#NVPO			
Fármaco	NO	SI	TOTAL
MIDAZOLAM	9	5	14
% Fila	64,3	35,7	100,0
% Columna	39,1	71,4	46,7
METOCLOPR	14	2	16
% Fila	87,5	12,5	100,0
% Columna	60,9	28,6	53,3
TOTAL	23	7	30
% Fila	76,7	23,3	100,0
% Columna	100,0	100,0	100,0

RR: 0.73 (IC95%: 0.48 – 1.13)
 DR: -23.3 (IC95%: -53.1 – 6.67)
 P: 0.14
 RR: Riesgo Relativo. DR: Diferencia de Riesgo.

B. Pacientes que SI recibieron tramal y presentación o no de NVPO

T#NVPO			
Fármaco	NO	SI	TOTAL
MIDAZOLAM	15	6	21
% Fila	71,4	28,6	100,0
% Columna	50,0	46,2	48,8
METOCLOPR	15	7	22
% Fila	68,2	31,8	100,0
% Columna	50,0	53,8	51,2
TOTAL	30	13	43
% Fila	69,8	30,2	100,0
% Columna	100,0	100,0	100,0

RR: 1.05 (IC95%: 0.71 – 1.55)
 DR: 3.24 (IC95%: -24.8 – 30.1)
 P: 0.54
 P: Significancia Estadística.

8.5.5 Area quirúrgica intervenida. Al realizar la estratificación por área quirúrgica intervenida se observa una distribución equitativa entre los grupos de comparación para los procedimientos de columna, cráneo, ginecología y oído. Las cirugías de abdomen, cabeza y cuello, ojo y tórax que son por naturaleza altamente predisponentes a NVPO se realizaron en mayor número en el grupo P. En el grupo M quedaron en mayor proporción cirugías de extremidades que en nada afecta la incidencia de NVPO y de senos y región pelviperineal altamente predisponentes a NVPO. Estos hallazgos se pueden ver en el cuadro 12.

Cuadro 12. Distribución de procedimientos por grupo de comparación y área quirúrgica.

Area Qx/Grupo	M	P
ABDOMEN	40% (8)	60% (12)
CABEZA Y CUELLO	38.5% (5)	61.5% (8)
COLUMNA	50% (2)	50% (2)
CRANEO	50% (1)	50% (1)
EXTREMIDADES	69.2% (9)	30.8% (4)
GINECOLOGIA	50% (1)	50% (1)
OTRAS NEUROCX	100% (1)	0% (0)
OIDO	50% (1)	50% (1)
OJO	33.3% (2)	66.7% (4)
PELVIS	60% (3)	40% (2)
SENOS	66.7% (2)	33.3% (1)
TORAX	0%	100% (2)
TOTAL	100% (35)	100% (38)

Al realizar el análisis de la incidencia de NVPO por grupos de comparación y área quirúrgica (ver cuadro 13) llama la atención que en cirugía abdominal altamente predisponente a NVPO, su incidencia fue de 25% sin importar que fármaco recibió. Igualmente en cirugía de oído con alta predisposición a NVPO, el 100% de los pacientes presentaron NVPO sin importar el grupo de comparación. En cirugía de extremidades, que en teoría no debe alterar la incidencia de NVPO, se reflejó la tendencia total del estudio con marcada incidencia de NVPO en el grupo M. Estos resultados con número muy reducido de pacientes, de tal manera que sólo esbozan una posible tendencia pero de ninguna manera pueden ser concluyentes.

Cuadro 13. Incidencia de NVPO por grupo de comparación y área quirúrgica.

Area/NVPO	M	P
ABDOMEN	25%	25%
CABEZA Y CUELLO	40%	12.5%
COLUMNA	0%	0%
CRANEO	0%	0%
EXTREMIDADES	22.2%	0%
GINECOLOGIA	0%	0%
OTRAS NEUROCX	100%	0%
OIDO	100%	100%
OJO	50%	66.7%
PELVIS	33.3%	0%
SENOS	50%	0%
TORAX	0%	100%

Con la muestra analizada hasta el momento que incluye 73 pacientes y despejando el factor Beta o poder del estudio de la fórmula de cálculo de la muestra, obtenemos que hasta el momento el poder del estudio es de 49%. Se espera al terminar el análisis de los datos con al menos 120 pacientes, un poder del estudio mínimo del 80%. Por esta consideración y teniendo en cuenta que aún hay muchos resultados divergentes, no se considera prudente realizar una proyección sobre la tendencia actual, pues esta puede dar resultados bastante lejanos de la realidad, desinformar y por supuesto inducir a presunciones con una baja probabilidad de ser certeras.

9. DISCUSIÓN

El presente trabajo no muestra mayor efectividad del midazolam como antiemético respecto a la metoclopramida y por el contrario la incidencia de NVPO fue mayor en este grupo a diferencia de algunos reportes en la literatura universal³¹. Tampoco se demostró retardo en el despertar anestésico medido como el tiempo de salida de quirófanos, ni sobre la depresión respiratoria postoperatoria medida como la SaO₂ del paciente al momento de llegar a la UCPA.

En nuestro estudio, la efectividad de la metoclopramida fue de 76.3 %, ya que 29 de 38 pacientes no presentaron náusea o vómito postoperatorio y para el midazolam la efectividad como antiemético fue de 68.6% ya que 24 de 35 pacientes no presentaron NVPO. Estos resultados en cuanto a la metoclopramida son similares a los encontrados por Larijani y colaboradores que estudiaron dos grupos, de 18 pacientes cada uno, a los que administró Ondansetron, Metoclopramida y Placebo, respectivamente y en el grupo tratado con Ondansetron la efectividad fue de 78 % de los pacientes siendo similar a lo encontrado por nosotros para la metoclopramida (76.3%). En el grupo placebo del estudio de Larijani, 62 % de los sujetos presentaron náusea y vómito postoperatorio siendo similar a los resultados para el grupo Midazolam en nuestro estudio, 68.6%.⁽¹⁾ . Estas consideraciones son similares a las encontradas en el estudio de Alon y Himmelseher donde a un grupo de 66 mujeres, recibieron Ondansetron, Droperidol o Metoclopramida, encontrando la mayor efectividad con Ondansetron.⁽¹⁸⁾

Al contrario de lo demostrado por Sanjay en donde el Midazolam fue significativamente mejor en la prevención de Náusea y Vómito postoperatorio cuando se comparó, no con la metoclopramida, si no con el Ondansetron que es el Gold Estándar, nosotros no solo no pudimos confirmar esta hipótesis, si no que por el contrario el midazolam mostró peores resultados con una incidencia superior al 30% de NVPO, y como se dijo anteriormente con un comportamiento para el grupo Midazolam similar al mostrado por el placebo en otros estudios. Es de resaltar que en el estudio de Sanjay si bien se recolectaron mas de 200 pacientes, estos fueron exclusivamente para cirugía cardiaca, el midazolam se utilizó en infusión continua y el antiemético a comparar (Ondansetron) se aplicó en dosis de bolo, determinando claramente unas características de utilización de los fármacos diferente a otros estudios como el presente, donde ambos fármacos a comparar se utilizaron en bolo.

El mecanismo propuesto para el efecto antiemético del midazolam está directamente relacionado con la disminución de la actividad de la vía dopaminérgica a nivel central. Se produce la disminución de disponibilidad de dopamina en el centro del vómito, necesaria para disparar el reflejo, mediada al

menos en parte por la disminución en la recaptación de la adenosina necesaria para la síntesis, liberación y acción postsináptica de la dopamina. Además el midazolam reduce directamente la actividad neuronal dopaminérgica y la liberación de 5-hidroxitriptamina por la unión al receptor GABA (Complejo benzodiazepina – gammaaminobutírico), sumado al efecto ansiolítico y sedante. Sin embargo esta consideración teórica no se reflejó en la práctica, al menos en el desenlace final medido.

Las náuseas y los vómitos postoperatorios son frecuentes después de inducción y/o mantenimiento. ^(1,3,8,14,15.) En nuestro estudio sorprendentemente los pacientes que recibieron opioides y además recibieron midazolam presentaron disminución de la incidencia de NVPO a diferencia de los que recibieron opioides y metoclopramida cuya incidencia de NVPO aumentó como era de esperarse. Es decir nuestro estudio sí rescata una gran actividad protectora en la aparición de NVPO del midazolam cuando se ha utilizado fentanil a dosis mayores de 3 mcg por kilo o con adición de otro opioide.

Probablemente en el estudio de Sanjay³² por ser cirugía cardiovascular, estos pacientes estuvieron expuestos a dosis altas de opioides y allí el efecto protector del midazolam fue mejor, como ocurrió en nuestro estudio. Este comportamiento abre la posibilidad de explorar un efecto competitivo de la molécula de midazolam con la molécula de opioide por sitios emétizantes del organismo, es decir que exista una competencia del midazolam por sitios receptores de opioides en centros de náusea y vómito ejerciendo de alguna manera un antagonismo por bloqueo de receptores, de tal manera que si bien en general no pudimos comprobar que el midazolam tenga efecto preventivo sobre la aparición de NVPO, quizás en subgrupos seleccionados de pacientes, como aquellos que reciben alta dosis de fentanil u otro opioide sí tenga efecto benéfico. Esta posibilidad puede estar explicando los resultados contradictorios de la literatura mundial.

El Estudio no demostró una relación estadísticamente significativa entre el sexo femenino y NVPO como lo reconocen otros estudios³³ pero las diferencias clínicas fueron evidentes para mayor predisposición de NVPO en el género femenino proyectando una tendencia en concordancia con la literatura mundial.

En los adultos se ha reportado una mayor frecuencia de náuseas y vómitos después de procedimientos gastrointestinales, cirugía abdominal, cirugía otológica, oftálmica y laparoscópica ^(4,9-15) . Asimismo se ha visto que las náuseas y vómitos postoperatorios son más frecuentes en sujetos jóvenes y que las mujeres tienen de 2 a 4 veces más probabilidades de experimentarlas, en comparación a los varones. ^(4,5,14,15). El presente estudio aún tiene un reducido número de pacientes en cada uno de estos subgrupos como para permitirnos realizar afirmaciones razonablemente válidas al respecto.

Los antecedentes de: enfermedad por movimiento (Cinetosis), náuseas y vómitos son un factor de riesgo para presentar náuseas y vómitos postoperatorios. Se ha afirmado que estos pacientes podrían tener un arco reflejo bien desarrollado (3,4,14,15) . En nuestro estudio no se tuvo en cuenta los antecedentes de NVPO de los pacientes.

Finalmente se puede determinar que el efecto antiemético de la metoclopramida es mayor en aquellos escenarios donde se reconoce factores de riesgo aumentado para NVPO y tiene menor impacto si se asocia a factores que disminuyen la NVPO como con los corticoides. Esta asociación, metoclopramida – corticoide parece borrar la posibilidad de efecto benéfico de la metoclopramida, hallazgo no soportado en la literatura mundial y que amerita un estudio para este subgrupo de pacientes, ya que es frecuente en la práctica diaria la asociación de estos dos fármacos y pudiésemos estar exponiendo a los pacientes a mayor riesgo (más fármacos) con efectos contrarrestados.

Si bien no se lograron diferencias estadísticamente significativas, salvo para los efectos de disminución de NVPO cuando se asocia midazolam y opioides, sí hubo diferencias clínicas a tener en cuenta y quizás aumentando el tamaño de la muestra (este es un informe parcial), se logren demostrar diferencias estadísticamente significativas.

Por todo lo anterior se hace necesario realizar más estudios donde se especifique el efecto antiemético del midazolam en subgrupos seleccionados de pacientes.

10. CONCLUSIONES

El uso de midazolam tuvo efecto benéfico en la disminución de la incidencia de náusea temprana (determinada en la Unidad de Cuidados Postanestésicos UCPA), pues se observó una disminución a favor del grupo del midazolam de 6 puntos porcentuales (22.9% versus 28.6%).

Se observó además efecto benéfico del midazolam cuando se usaban dosis mayores de opioides, ya que al utilizar la asociación de midazolam con opioides se produce un efecto antiemético mayor que al utilizar opioides con metoclopramida, proponiendo como explicación para ello una posible competición con efecto antagonista a nivel de receptores entre la benzodiazepina y el opioide. Esta diferencia clínica fue estadísticamente significativa.

De manera antagónica se observó que la asociación corticoide – metoclopramida borra el efecto benéfico de la metoclopramida, ya que usada sola produce mayor disminución de la incidencia de NVPO (5.3%) y al asociarlas se dispara la incidencia de NVPO (42.1%).

El midazolam intravenoso a 50 mcg/kg durante la inducción de la anestesia general mostró un aumento en la incidencia global de náusea o vómito postoperatorio de 7.7 puntos respecto al uso de la metoclopramida a 0.2 mg/kg (31.4% versus 23.7%) sin diferencia estadísticamente significativa (RR: 0.89 IC 95%: 0.67 – 1.19 y P= 0.31).

No hubo diferencia significativamente estadística ni clínica en el tiempo de salida del paciente de quirófanos. Grupo midazolam con promedio de 15.5 minutos y grupo metoclopramida con promedio de 14.1 minutos (P= 0.4).

No hubo diferencia significativamente estadística ni clínica en la saturación arterial de oxígeno (SaO₂) del paciente a la llegada a la Unidad de Cuidados Postanestésicos (UCPA), grupo Midazolam con promedio de 96.85% y grupo Metoclopramida con 96.81% (P= 0.725).

Se observó mayor incidencia de NVPO en el sexo femenino y mayor efectividad de la metoclopramida en este grupo. De otro lado las diferencias grandes de incidencia de NVPO entre los grupos se presentaron en la UCPA (primeras 6 horas postoperatorias) y disminuyeron a las 24 horas.

11. LIMITACIONES DEL ESTUDIO

Se reconoce que la comparación en el efecto antiemético no es contra el Gold Estándar (Ondasetrón), pero se ha hecho a propósito para simular las condiciones reales del área de trabajo del autor donde la metoclopramida ha sido históricamente el antiemético utilizado. Además se tuvo en cuenta que hay estudios que soportan la disminución de episodios de náusea y vómito postoperatorio en procedimientos bajo anestesia general con el uso de metoclopramida respecto al placebo en cerca de un 50%³⁴. De otro lado la variable de desenlace "Nausea" se midió en su presentación como SI o como NO y como número de episodios, sin tener en cuenta la intensidad de cada episodio nauseoso, ya que a juicio del autor, el recuerdo del paciente va sobre la presencia o no de la náusea más que sobre la intensidad misma del síntoma, además valorar la intensidad de la náusea implica una alta carga de subjetividad por parte del paciente y se dificultaría su tratamiento estadístico. Consideración similar se tuvo para el evento "Vómito". No se tuvo en cuenta los antecedentes de los pacientes respecto a NVPO previos, sin embargo se espera que con la aleatorización este posible factor de confusión como otros que no se hubiesen determinado quedasen distribuidos uniformemente entre los grupos.

Por último, debido a circunstancias económicas del Hospital y ajenas al investigador, durante los meses de septiembre y octubre los quirófanos funcionaron prácticamente con la disponibilidad de urgencias (1 sola sala) dificultando la recolección total calculada de la muestra. Por esta razón se presenta aquí un informe con datos parciales (informe preliminar) pero la ejecución de la investigación sigue su curso hasta completar la totalidad de la muestra con el ánimo de poder validar los resultados y publicarlos en revistas científicas de la especialidad en Anestesiología.

12. RECOMENDACIONES

A la luz de los resultados teniendo en cuenta las diferencias clínicas más que las estadísticas, sería recomendable utilizar midazolam a dosis de 0.5 mcg / K durante la inducción como parte de la estrategia de prevención de NVPO en pacientes entre 5 y 60 años para procedimientos quirúrgicos bajo anestesia general y en quienes se prevea la utilización de dosis extra o mayores de opioides. (Fentanil a dosis mayores de 3 mcg/k).

No se puede recomendar rutinariamente el midazolam como prevención de NVPO en procedimientos bajo anestesia general en pacientes ASA 1 y 2 entre los 5 y los 60 años de edad en reemplazo de la metoclopramida pues esta última mostró mayor efectividad, salvo en la situación descrita en párrafo anterior. Esta diferencia clínica no tuvo valor estadístico.

Es posible que ante el uso concomitante de corticoide con metoclopramida, esta última no tenga mayor efecto antiemético adicional. Se recomienda realizar estudios que aclaren esta aparente interacción farmacológica en principio antagónica.

Es imprescindible aumentar el número de sujetos de estudio (ampliar la muestra recolectada hasta el momento) para lograr el poder esperado del 80% y definir algunas diferencias que aunque clínicas, aún no son estadísticamente significativas.

Es deseable diseñar estudios adicionales que esclarezcan el comportamiento y la razón de los hallazgos encontrados en la asociación midazolam – opioides y metoclopramida – corticoides.

BIBLIOGRAFÍA

-
- ¹ WATTS JC, Brierley A. Midazolam for treatment of posoperative nausea. *Anaesthesia* 2001;56:1129.
- ² Encuesta No. 2 Anestesiología Mexicana en Internet. <www.anestesia.com.mx> Anestesiología Mexicana en Internet. Tomado en septiembre de 2005.
- ³ ONAKA M, Yamamoto H. [Comparison of analgesics used during balanced anesthesia on the incidence of PONV]. : *Masui*. 2004 Feb;53(2):161-6.
- ⁴ T.J GAN, et al. Postoperative nausea and Vomiting – Can It Be Eliminated?. *JAMA*, March 13, 2002. Vol.287, Nr.10:1233-6
- ⁵ APFEL C. et al. A factorial Trial of Six Interventions for Preventing postoperative nausea and Vomiting. *N Engl J Med* 350:2441-2451.
- ⁶ SANJAY OP, Tauro DI. Midazolam: an effective antiemetic after cardiac surgery-- a clinical trial. *Anesth Analg*. 2004 Aug;99(2):339-43, table of contents.
- ⁷ Encuesta No. 2 Anestesiología Mexicana en Internet. <<http://www.anestesia.com.mx>> Tomado en septiembre de 2005.
- ⁸ WATTS JC, Brierley A. Midazolam for treatment of posoperative nausea. *Anaesthesia* 2001;56:1129.
- ⁹ PRASSAD V, Hill CBW, Smith A. Midazolam: an anti-emetic?. *Anaesthesia* 2002;57:415.
- ¹⁰ BAUER KP, Dom PM, Ramirez AM, O'Flaherty JE. Preoperative intravenous midazolam: benefits beyond anxiolysis. *Journal of Clinical Anesthesia* 2004;16, No.3
- ¹¹ HEIDARI SM, et al. Effect of intravenous midazolam premedication on postoperative nausea and vomiting after. *Acta Anaesthesiol Taiwan*. 2004 Jun;42(2):77-80.
- ¹² IDEM 5.
- ¹³ GOLEMBIENSKI J, y Col. Prevention and Treatment of Postoperative of Nausea and Vomiting. *Am J Health.Syst Pharm* 2005; 62:1247-60

-
- ¹⁴ APFEL C. et al. Consensus Guidelines for Managing postoperative nausea and vomiting. *Anesth Analg* 2003; 97:62-71
- ¹⁵ GIBSON RM, et al. Prophylaxis and Treatment of postoperative Nausea and Vomiting (PONV). *Canadian Journal of Anesthesia* 2005; A70.
- ¹⁶ HEIDARI SM, SARVAZDI H, SAGHAEI M. Effect of intravenous midazolam premedication on postoperative nausea and vomiting after cholecystectomy. *Acta Anaesthesiol Taiwan* 2004; 42 (2): 77-80.
- ¹⁷ LARIANI GE, Gratz Y, Afshar M, Minassian S. Treatment of postoperative nausea and vomiting with Ondansetron: a randomized, double blind comparison with placebo. *Anesth Analg* 1991; 73:246-9.
- ¹⁸ NAKATA DA, Stoelting RK. Postoperative nausea and vomiting, chapter 49;195-98 en: Atle Jhon L, *Complications of Anesthesia*, 1st edition, 1999, Saunders.
- ¹⁹ CAMU F, Laurence MH, Verbessem: Incidence and aetiology of postoperative nausea and vomiting. *Eur J Anesthesiol* 1992; 9 (Suppl 6): 25-31.
- ²⁰ SANJAY OP, Tauro DI. Midazolam un antiemético efectivo después de cirugía cardíaca. *Anesth Analg* 2004;99:339-43.
- ²¹ ANONYMOUS. Nausea and vomiting after general anesthesia *Lancet* 1989;1:651-2.
- ²² PISTERS KM, Kris MG: Treatment-related nausea and vomiting. In: Berger A, Portenoy RK, Weissman DE, eds.: *Principles and Practice of Supportive Oncology*. Philadelphia, Pa: Lippincott-Raven Publishers, 1998, pp 165-199.
- ²³ ANDREWS PL, Hawthorn J: The neurophysiology of vomiting. *Baillieres Clinical Gastroenterology* 2(1): 141-168, 1988.
- ²⁴ CancerMail del Instituto Nacional del Cáncer <<http://bitmed.med.uchile.cl/pub/CancerNet/spanish/304466>> Tomado en septiembre de 2005
- ²⁵<http://www.uninet.edu/cimc2000/conferencia/conf2/SED_ANALGESIA.htm> Tomado en septiembre de 2005.
- ²⁶ SPLINTER WM, MacNeill HB, Menard EA, Rhine EJ, Roberts DJ, Gould MH. Midazolam reduces vomiting after tonsillectomy in children. *Can J Anaesth* 1995;42:201-3.

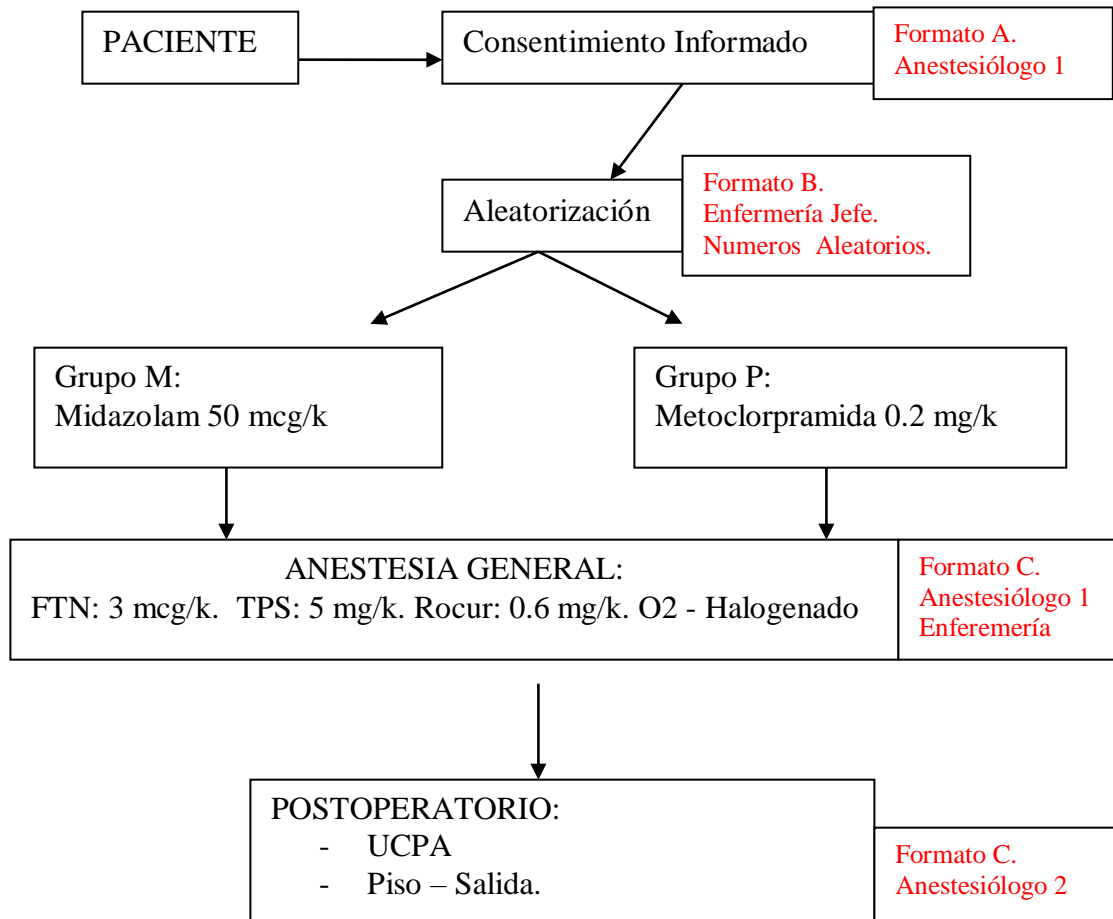
-
- ²⁷ WANG SM, Kain ZN. Preoperative anxiety and postoperative nausea and vomiting in children: is there an association? *Anesth Analg* 2000;90:571-5.
- ²⁸ DENNIS R, Pérez a. Cálculo del tamaño de la muestra. Capítulo 9 en "Epidemiología Clínica, Investigación Clínica aplicada". Ed. Médica Panamericana. Año 2004.
- ²⁹ <<http://www.cica.es/epiinfo/.com>>. Acceso en septiembre de 2005.
- ³⁰ ARDILA E, Sánchez R, Echeverri J. Estrategias de Investigación en Medicina Clínica. Ed. Manual Moderno. Año 2001.
- ³¹ WATTS JC, Brierley A. Midazolam for treatment of postoperative nausea. *Anaesthesia* 2001;56:1129.
- ³² SANJAY OP, Tauro DI. Midazolam: an effective antiemetic after cardiac surgery - a clinical trial. *Anesth Analg*. 2004 Aug;99(2):339-43.
- ³³ SANJAY OP, Tauro DI. Midazolam un antiemético efectivo después de cirugía cardíaca. *Anesth Analg* 2004;99-339-43.
- ³⁴ ASCASO FJ, Carbonell M.^aP, Ayala I, Castro FJ, Iturbe F, Cascante JM. Incidencia de emesis tras la cirugía retiniana: estudio comparativo de ondansetrón y metoclopramida. <http://www.oftalmo.com/studium/studium1999/stud99-1/99a04.htm>

ANEXOS

ANEXO A

ESQUEMA DE RECOLECCION DE DATOS

ESQUEMA DE RECOLECCION DE DATOS



ANEXO B

FORMATO A: CONSENTIMIENTO INFORMADO

Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo de Neiva

Estudio “Efecto antiemético del midazolam comparado con la metoclopramida en postoperatorio bajo anestesia general”.

Yo _____, en pleno uso de mis facultades mentales, he sido informado por el doctor _____ del objetivo del estudio en mención que busca determinar el efecto antiemético del midazolam, de los riesgos y posibles complicaciones que no sobrepasan las usuales para las intervenciones bajo anestesia general, pues se utilizarán fármacos de uso rutinario en estos procedimientos sin exponerme a riesgos innecesarios y autorizo mi vinculación al estudio y la utilización de los datos que de él deriven para fines académicos y científicos pertinentes. Además dejo constancia que he entendido y que me puedo retirar del mismo cuando lo deseé, además que tengo derecho a conocer los resultados finales del estudio que estarán a mi disposición. En constancia firmo en Neiva el día ____ del mes de ____ del año _____.

Paciente

Anestesiólogo

FORMATO A: Consentimiento Informado

Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo de Neiva

Estudio “Efecto antiemético del midazolam comparado con la metoclopramida en postoperatorio bajo anestesia general”.

Yo _____, en pleno uso de mis facultades mentales, he sido informado por el doctor _____ del objetivo del estudio en mención, que busca determinar el efecto antiemético del midazolam, de los riesgos y posibles complicaciones que no sobrepasan las usuales para las intervenciones bajo anestesia general, pues se utilizarán fármacos de uso rutinario en estos procedimientos sin exponer a riesgos innecesarios a los pacientes y en consecuencia en calidad de _____ del menor _____ autorizo su vinculación al estudio y la utilización de los datos que de él deriven para fines académicos y científicos pertinentes. Además dejo constancia que he entendido y que me puedo retirar del mismo cuando lo deseé y además que tengo derecho a conocer los resultados finales del estudio que estarán a mi disposición. En constancia firmo en Neiva el día ____ del mes de ____ del año _____.

Responsable o Acudiente

Anestesiólogo

ANEXO C

FORMATO B: DESENLACES.

Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo de Neiva

Estudio “Efecto antiemético del midazolam comparado con la metoclopramida en postoperatorio bajo anestesia general”.

IDENTIFICACION Y DATOS GENERALES:

Fecha: _____ Historia Clínica: _____ Edad: _____ Sexo _____
 Peso: _____ Talla: _____ IMC: _____ No. Aleatorio No. _____. Cama: _____

VARIABLES DE CONFUSION:

Marque con una X si utilizó:

	SI		
Propofol	↑	Oxido Nitroso	↑
Dosis extra de opioide	↑	Corticoides	↑
Tramadol	↑	Reversión relajante	

Sonda nasog

Tiempo quirúrgico en minutos: _____

(Desde inducción anestésica hasta salida de quirófano)

Area quirúrgica: _____

DESENLACES:

* Tiempo de salida en minutos: _____ minutos.

(Desde el último punto del cirujano hasta la salida del quirófano).

* SaO2 llegada a UCPA: _____ %

(Primer registro de SaO2 al llegar a la Unidad de Recuperación Postanestésica).

Evento en UCPA.	SI	NO	Cuantos
- Nauseas	↑	↑	_____
- Vómito	↑	↑	_____
- Antiemético	↑	↑	Cual: _____

Eventos Post UCPA

- Nauseas	↑	↑	_____
- Vómito	↑	↑	_____
- Antiemético	↑	↑	_____

ANEXO D

FORMATO C: CONTROL DE DOBLE CIEGO – SEGURIDAD.

ANEXO E

ACTA DE APROBACION DEL PROYECTO DE INVESTIGACION POR EL
COMITÉ DE ETICA DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO DE NEIVA.

