



UNIVERSIDAD DE PANAMÁ
VICERRECTORÍA DE INVESTIGACIÓN Y POSTGRADO
MAESTRÍA EN CIENCIAS BIOMÉDICAS
ESPECIALIZACIÓN EN FARMACOLOGÍA

**EFICACIA DEL MIDAZOLAM EN LA PREVENCIÓN DE NÁUSEAS Y
VÓMITOS POSTOPERATORIOS EN MUJERES SOMETIDAS A
HISTERECTOMÍA ABDOMINAL EN EL COMPLEJO
HOSPITALARIO METROPOLITANO DR. ARNULFO ARIAS
MADRID, ENTRE OCTUBRE DEL 2005 A MAYO DEL 2006.**

POR:

BEATRIZ RUIZ NÁJERA

PROFESORA ASESORA:

DRA. GISELA MONTENEGRO N.

PANAMÁ, REPÚBLICA DE PANAMÁ

2007

57

25 FEB 2008

DEDICATORIA

Dedico mi trabajo de tesis a Mi Madre, quien me ha brindado todo su amor, dedicación y sacrificio a través de toda mi vida. A ella le debo todo lo que he logrado hoy en día.

Gracias Madre mía, por tu apoyo incondicional, tus sabios consejos y por enseñarme que todo problema siempre tiene su lado positivo.

Obs del Autor

16035

AGRADECIMIENTOS

Deseo dar mi más sincero agradecimiento a todas las personas que me ayudaron de forma desinteresada e incondicional en la ejecución de este trabajo.

En especial al Dr. Manuel Escala por su invaluable ayuda y guía en la consecución de este trabajo de investigación, tanto en la confección del protocolo y el análisis estadístico de la investigación.

A todo el personal del Servicio de Anestesiología y Reanimación del Complejo Hospitalario Arnulfo Arias Madrid C.S.S., en particular a la Dra. Esmeralda Batista y al grupo de médicos residentes de este servicio.

Al personal docente del Departamento de Farmacología, por todo el apoyo brindado y la desinteresada cooperación durante la realización de mis estudios y finalización de esta investigación, en especial a las Doctoras Estela y Melita. A mis amigos y compañeros Juan Antonio e Ivonne a quienes tuve el placer de conocer, de compartir muchos momentos y con quienes, a través de estos años he formado grandes lazos de amistad.

Al personal de Enfermería de la sala de recuperación de anestesia y de la sala de Ginecología del Complejo Hospitalario Arnulfo Arias Madrid C.S.S., quienes estuvieron al cuidado de las pacientes durante su hospitalización.

Al Laboratorio Roche, por el suministro del producto Midazolam (Dormicum[®]), parte esencial de este estudio.

Para terminar, pero no por ello menos importante, quiero manifestar mi más sincero agradecimiento a la Dra. Gisela Montenegro por sus consejos y atinadas directrices durante la realización de esta investigación y por las invaluables horas que juntas compartimos para llegar a esta meta.

INDICE GENERAL

	Página
Resumen.....	1
Summary.....	2
Introducción.....	3
Fundamento teórico.....	6
Definiciones.....	6
Fisiología de las náuseas y los vómitos.....	7
Etiología de las náuseas y los vómitos postoperatorios.....	10
Dependientes del paciente.....	11
Sexo.....	11
Antecedentes eméticos.....	11
Edad.....	12
Contenido gástrico.....	12
Ansiedad.....	13
Tabaquismo.....	14
Obesidad.....	16
Dependientes de la anestesia.....	16
Dependientes de la cirugía.....	19
Duración.....	19
Tipo de procedimiento quirúrgico.....	20
Administración de fluidos.....	20
Atención postoperatoria.....	21
Estratificación de los factores de riesgo.....	22
Tratamiento.....	25
Benzamidas.....	25
Butirofenonas.....	26
Corticoesteroides.....	28
Antagonistas de los receptores de serotonina.....	30
Antagonistas de los receptores de neuroquinina.....	32
Midazolam.....	34
Farmacocinética del midazolam.....	36
Midazolam como antiemético.....	37
Mecanismo de acción propuesto como antiemético.....	38
Cannabinoides.....	40
Efedrina.....	40
Antihistamínicos.....	40
Antagonista muscarínico.....	40
Tratamiento alternativo.....	41
Objetivos.....	42
Aspectos metodológicos.....	43
Descripción del área de estudio.....	43
Tipo de estudio.....	43
Universo y muestra.....	43
Cálculo de la muestra.....	43
Unidades de análisis.....	44

	Página
Criterios de inclusión y exclusión	44
Control de sesgos	45
Definición operacional de las variables.....	45
Procedimiento	46
Evaluación de la eficacia	48
Aspectos éticos	48
Análisis estadístico	49
Resultados y discusión.....	50
Conclusiones.....	69
Bibliografía.....	70
Anexos.....	75

INDICE FIGURAS Y GRÁFICAS

	Página
Figura N° 1 Arco reflejo del reflejo del vómito.....	10
Figura N° 2 Esquema del mecanismo de acción propuesto para el midazolam.....	39
Gráfica N° 1 Porcentaje de pacientes con náuseas.....	52
Gráfica N° 2 Tasa de episodios de náuseas.....	53
Gráfica N° 3 Náuseas leves.....	54
Gráfica N° 4 Náuseas moderadas.....	55
Gráfica N° 5 Náuseas severas.....	55
Gráfica N° 6 Tasa de episodios de vómitos.....	57
Gráfica N° 7 Número de episodios totales de NVPO.....	58
Gráfica N° 8 Número de episodios de náuseas postoperatorios en 24 horas.....	59
Gráfica N° 9 Número de episodios de vómitos postoperatorios en 24 horas.....	61
Gráfica N° 10 Porcentaje de pacientes que requirieron antiemético de rescate.....	66

Resumen

Eficacia del midazolam en la prevención de náuseas y vómitos postoperatorios en mujeres sometidas a histerectomía abdominal en el Complejo Hospitalario Metropolitano Dr. Arnulfo Arias Madrid, entre octubre del 2005 a mayo del 2006.

Las náuseas y los vómitos postoperatorios (NVPO) representan un problema importante y son unos de los efectos adversos más comunes y molestos después de realizar un acto anestésico – quirúrgico. En el pasado la incidencia de NVPO era de un 60 a un 80%, hoy en día se estima que entre un 25 y un 30% de los pacientes siguen presentando NVPO y en pacientes de alto riesgo es del 70 al 80%.

En vista de que varios autores relacionan al midazolam con la disminución de las NVPO y que existen pocos estudios que evalúen la eficacia de las benzodiazepinas en la prevención o el tratamiento de las NVPO, nos propusimos evaluar el efecto del midazolam en la prevención de las náuseas y los vómitos postoperatorios en pacientes sometidas a histerectomía total abdominal.

Se estudiaron 75 mujeres, las cuales se dividieron al azar en 3 grupos. El grupo A placebo (solución salina 2 cc), el grupo B midazolam (0.04 mg/kg) y el grupo C dexametasona (8 mg). El medicamento fue administrado por vía intravenosa 10 minutos antes de la inducción anestésica. Se evaluó la incidencia de NVPO durante las primeras 2, 6, 12, 18 y 24 horas postoperatorias. De ser necesario se utilizó metoclopramida 10 mg por vía intravenosa como antiemético de rescate.

Los grupos no mostraron diferencias en cuanto a los datos demográficos. El midazolam disminuyó el número de episodios de náuseas con respecto al placebo ($p < 0.05$), pero no el número de episodios de vómitos; sin embargo la dexametasona demostró un mejor control para ambos ($p < 0.05$).

En conclusión, el midazolam disminuyó el número de episodios de náuseas dentro del período de las 2 horas postoperatorias comparado con placebo; sin embargo, no fue mejor que la dexametasona.

Summary

Effectiveness of midazolam in the prevention of postoperative nausea and vomiting in patients for total abdominal hysterectomy in Complejo Hospitalario Metropolitano Dr. Arnulfo Arias Madrid, between october 2005 and may 2006.

The postoperative nausea and vomiting (PONV) is an important problem and is one of the most common and distressing side effects, which follow anesthesia and surgery. In the past the incidence of PONV was 60% to 80%; today, between 25% and 30% of patients continue to experience PONV and in high risk groups it occurs in as much as 70% to 80% of patients

Several authors relate midazolam to reduction of PONV, and there are a few studies stating the efficacy of benzodiazepines in the prevention or treatment of PONV, we investigated the effectiveness of midazolam in the prevention of postoperative nausea and vomiting in patients for total abdominal hysterectomy.

We studied 75 women and these patients were randomly allocated in 3 groups. The group A placebo (2 ml of normal saline), the group B midazolam (0.04 mg/kg) and the group C dexamethasone (8 mg). Ten minutes prior to the induction of anesthesia the drug was administered intravenously. We assessed the incidence of PONV during the first 2, 6, 12, 18, and 24 postoperative hours. We used antiemetic intravenous metoclopramide 10 mg for rescue, when it proved necessary.

The demographic characteristics were similar between the groups. Midazolam reduced the number of nausea episodes compared to placebo ($p < 0.05$), but not the number of vomiting episodes; however dexamethasone depicted a better control for both ($p < 0.05$).

We conclude that midazolam reduced the number of nausea episodes within the first 2 postoperative hours compared with placebo, however midazolam was not better than dexamethasone.

INTRODUCCIÓN

Las náuseas y los vómitos postoperatorios (NVPO) representan un problema importante y son unos de los efectos adversos más comunes y molestos después de realizar un acto anestésico – quirúrgico. A pesar de todos los avances logrados con respecto a las técnicas quirúrgicas y a la introducción de nuevos fármacos anestésicos con menor potencial de producir emesis, las NVPO frecuentemente complican el recobro de los pacientes quirúrgicos, lo cual lleva a una estadía más prolongada en la sala de recuperación, menor satisfacción del paciente y un incremento en los costos hospitalarios. Evitar las NVPO es tan importante para los pacientes como evitar el dolor postoperatorio (Macario et al., 1999). Prueba de ello, es el hecho de que los pacientes generalmente expresan su miedo a sufrir NVPO cuando se les pregunta antes de la cirugía, estando incluso dispuestos a pagar un costo adicional con tal de evitar las NVPO (Borgeat et al., 2003; Van den Bosch et al., 2006).

En la época en que se utilizaba éter para la anestesia, la incidencia de NVPO era entre un 60 a un 80% (Bonica et al., 1958; Cameron et al., 2003). Hoy en día a pesar del advenimiento de nuevos fármacos anestésicos de acción más corta y menor capacidad emetógena, se estima que entre un 25 y un 30% de los pacientes siguen presentando NVPO (Cohen et al., 1994). Las NVPO severos e intratables ocurren en aproximadamente 0.18% de todos los pacientes (Watcha et al., 1992), y entre las complicaciones que pueden causar se encuentran: tensión en las líneas de sutura, sangrado en el sitio de la intervención, dehiscencia de la herida, hipertensión venosa, aumento de la presión intracraneal, broncoaspiración del contenido del estómago y ruptura esofágica también conocida como el síndrome de Boerhave (Davis, 1997).

Algunas personas mostrarán síntomas duraderos y refractarios que sin tratamiento pueden originar trastorno de electrolitos y deshidratación (Kovac, 2000). En pacientes

de alto riesgo la incidencia es aún más alta, del 70 al 80% (Apfel et al., 1999). Diversos estudios han intentado identificar los factores relacionados con NVPO a fin de predecir qué pacientes tienen un riesgo mayor de esta complicación (Koivuranta et al., 1997; Apfel et al., 1999; Sinclair et al., 1999; Junger et al., 2001), entre los que se citan el sexo femenino, la historia de cinetosis, los pacientes no fumadores, la duración del procedimiento quirúrgico, el uso de anestésicos volátiles y el uso de opioides tanto intraoperatorios como postoperatorios (Gan, 2006).

Los principales fármacos utilizados para la prevención de NVPO pertenecen a los siguientes grupos: benzamidas, butirofenonas, esteroides, antagonistas de los receptores de serotonina (5-HT₃) y más recientemente los antagonistas de los receptores de neuroquinina-1 (NK-1) (Ho y Chiu, 2005). Si bien no es del todo claro, desde el año 1999 el uso de benzodiazepinas en especial el midazolam se ha descrito para el manejo de NVPO refractarios a otros antieméticos (Di Florio y Goucke, 1999). Adicionalmente, se ha reportado en la literatura el uso de midazolam tanto como profiláctico como para el tratamiento de las NVPO (Habib, 2002). Los estudios realizados en el año 2004 por Bauer et al. y Heidari et al. de forma independiente sugieren que la premedicación intravenosa de midazolam disminuye la incidencia y la severidad de las NVPO. En ambos estudios el número de pacientes evaluado fue similar (≈ 40 en cada grupo), el grupo de Bauer evaluó el efecto del midazolam en cirugías intra-abdominales y periféricas en un 20% y 80% respectivamente, mientras que en el grupo de Heidari lo realizó en colecistectomías (Bauer et al., 2004; Heidari et al., 2004).

En vista de que estos autores y otros en fechas recientes relacionan al midazolam con la disminución de las NVPO (Bauer et al., 2004; Heidari et al., 2004; Sanjay et al., 2004; Lee et al., 2007) y que existen pocos estudios que evalúen la eficacia de las

benzodiazepinas en la prevención o el tratamiento de las NVPO, nos propusimos evaluar el efecto del midazolam en la prevención de las náuseas y los vómitos postoperatorios en pacientes sometidas a histerectomía total abdominal.

Una encuesta realizada previo a este estudio mostró que el 93% de los médicos anesthesiólogos encuestados (n = 100) no utilizan el midazolam como profilaxis para las NVPO y el 70,5% desconoce de la existencia de alguna propiedad antiemética del mismo (se anexa encuesta).

De demostrarse la eficacia del midazolam en el control de las NVPO postoperatorios significaría encontrarle un valor agregado al uso del midazolam, ya que este fármaco es utilizado rutinariamente como preanestésico para reducir la ansiedad y / o como coadyuvante de la anestesia. De encontrarse un resultado positivo, esto permitiría una disminución en el número de medicamentos utilizados, lo cual incidiría directamente en un beneficio para el paciente puesto que habría menos riesgos de interacciones y reacciones adversas asociadas al uso de fármacos; y por consiguiente, una disminución de los costos hospitalarios. Por último, pero no menos importante es la mayor satisfacción del paciente después de un procedimiento quirúrgico.

FUNDAMENTO TEÓRICO

Las náuseas y vómitos postoperatorios constituyen un problema complejo que ha adquirido mayor importancia conforme ha disminuido la mortalidad por los procedimientos anestésicos quirúrgicos.

A pesar de la gran cantidad de publicaciones sobre NVPO, aún es muy controvertida la estrategia óptima para su prevención y su tratamiento.

Definiciones

Los términos náusea, vómito, arcada y regurgitación no son sinónimos. La **náusea** es la sensación subjetiva de urgencia para vomitar en ausencia de movimientos musculares expulsivos. Cuando es severa se asocia a incremento de la secreción salival, disturbios vasomotores y sudoración. (Apfel, Roewer et al., 2002). El **vómito** es la expulsión forzada del contenido gástrico cuando alguna región del tracto digestivo superior se irrita, se distiende en exceso o está hiperexcitable. Las **arcadas** son movimientos espasmódicos respiratorios con la glotis cerrada, acompañada de la contracción forzada de la musculatura respiratoria y abdominal, sin presentar expulsión del contenido gástrico (Watcha y White, 1992). La **regurgitación** es el retorno del contenido esofágico a la cavidad oral de forma pasiva.

Las NVPO pueden ser únicas o múltiples, los cuales pueden durar minutos, horas o incluso días. Se clasifican como tempranas si ocurren de 2 a 6 horas después de la cirugía o tardías si ocurren entre 24 y 48 horas postoperatoriamente. No hay una norma o modelo del tiempo de terminación de los episodios de NVPO y eso dependerá de la definición individual que cada investigador le dé. Los estudios sugieren que las NVPO tempranas y tardías difieren en su patogénesis. La principal causa de las NVPO tempranas es el uso de anestésicos volátiles (Apfel, Kranke et al., 2002), mientras que las tardías pueden ser producidas por el uso de opioides y la

cinetosis provocada por el transporte de los pacientes de la sala de recuperación de anestesia a su habitación o a sus casas (Gan, 2006).

Fisiología de las náuseas y los vómitos

Las náuseas y los vómitos están mediados por el sistema nervioso central por mecanismos diferentes. Las náuseas son mediadas a través del sistema nervioso autónomo, a menudo acompañan al vómito aunque no siempre aparecen juntos, y por ello hay que valorarlos por separado. No se conoce en detalle el mecanismo fisiológico de las náuseas.

El vómito es un acto reflejo natural a diferentes estímulos, es coordinado por el centro del vómito, el cual está ubicado en el borde dorsolateral de la formación reticular del bulbo raquídeo, próxima a los centros respiratorios medulares.

El centro del vómito recibe innumerables impulsos aferentes de varias vías neurológicas centrales, entre las que figuran las siguientes como se observa en la figura N°1:

- 1.) La zona quimiorreceptora gatillo emetógena (ZQG)
- 2.) El núcleo del tracto solitario (NTS)
- 3.) La corteza cerebral y el sistema límbico, en respuesta a la estimulación sensorial, principalmente el gusto y el olfato, la aflicción psicológica y el dolor.
- 4.) El aparato laberíntico vestibular del oído interno, en respuesta al movimiento del cuerpo.
- 5.) Los vasos sanguíneos (por inervación simpática) como resultado de productos químicos exógenos y sustancias endógenas que se acumulan durante la inflamación, isquemia e irritación.

La ZQG es un grupo de neuronas localizadas en el piso del cuarto ventrículo en el área postrema, muy cerca del centro emético, la cual está altamente vascularizada con vasos sanguíneos fenestrados que carecen de uniones estrechas entre las células endoteliales capilares. La ZQG está fuera de la barrera hematoencefálica y, por consiguiente, está expuesta al líquido cefalorraquídeo y a la sangre circulante.

La ZQG es muy rica en receptores de serotonina, especialmente los 5-HT₃, y de receptores dopaminérgicos D₂. También posee receptores de opioides, acetilcolina, sustancia P y endorfinas; y dada su posición única puede detectar fármacos, toxinas u otras sustancias que se encuentran en el líquido cefalorraquídeo y en la sangre, procesar los estímulos aferentes de los receptores y transmitir esta información al centro del vómito (Watcha, 2002).

El centro del vómito tiene principalmente receptores dopaminérgicos y cannabinoides (CB₁), la estimulación de estos últimos inhibe el reflejo emético. Los receptores histaminérgicos tipo H₁ se concentran principalmente en el núcleo del tracto solitario y en el núcleo vestibular. Los receptores D₂ y 5-HT₃ han sido considerados de importancia fundamental en la emesis aguda (Figueredo, 2000). Los receptores de neuroquinina (NK-1) parecen tener menos importancia en los vómitos agudos, pero tienen un papel muy importante en la emesis retardada.

El NTS es el principal encargado de la integración de la información procedente de las aferencias viscerales periféricas de la faringe, estómago e intestino delgado. En el NTS terminan las fibras sensoriales del nervio trigémino y del X par craneal (vago). Todas estas estructuras se encuentran muy próximas entre sí y del núcleo motor dorsal del vago, por lo que se explican algunas reacciones asociadas con los vómitos, tales como salivación, sudoración, taquicardia y arritmias cardíacas.

Una vez estimulado el centro del vómito, la emesis es mediada por diferentes vías eferentes, que incluyen en primer lugar el vago, con fibras que inervan la laringe, faringe, esófago, estómago, en segundo lugar los nervios frénicos, en tercer lugar los nervios espinales de la musculatura abdominal y en cuarto lugar los músculos intercostales. La manifestación inicial en la emesis es la náusea, caracterizada por una disminución del tono gástrico con dilatación del fundus. Al mismo tiempo la peristalsis gástrica desaparece o disminuye y, por el contrario, se incrementa el tono en el intestino delgado proximal y se produce la relajación del esfínter esofágico inferior. El vómito ocurre al aumentar la presión intrabdominal creando un gradiente de presión muy grande entre abdomen y tórax. El antro se contrae dirigiendo el contenido hacia el cuerpo del estómago creándose un anillo de constricción que prácticamente divide el antro contraído del cuerpo flácido. La presión intrabdominal aumentada, desplaza momentáneamente el esófago y cardias hacia el tórax entonces el contenido gástrico penetra hacia el esófago dilatado y junto con el ascenso del diafragma y cese de la respiración se vence la presión del esfínter cricofaríngeo produciéndose la expulsión a través de la boca.

Al mismo tiempo se activan dos mecanismos reflejos de protección: el primero, es la elevación del paladar blando para evitar la entrada del vómito en la nasofaringe y, el segundo, es la inhibición momentánea de la respiración junto al cierre de la glotis para evitar la aspiración pulmonar. Luego, la peristalsis secundaria del esófago limpia los restos de alimentos que han quedado, la respiración reinicia sus ciclos normales y los músculos abdominales se relajan (Berne et al., 2004).

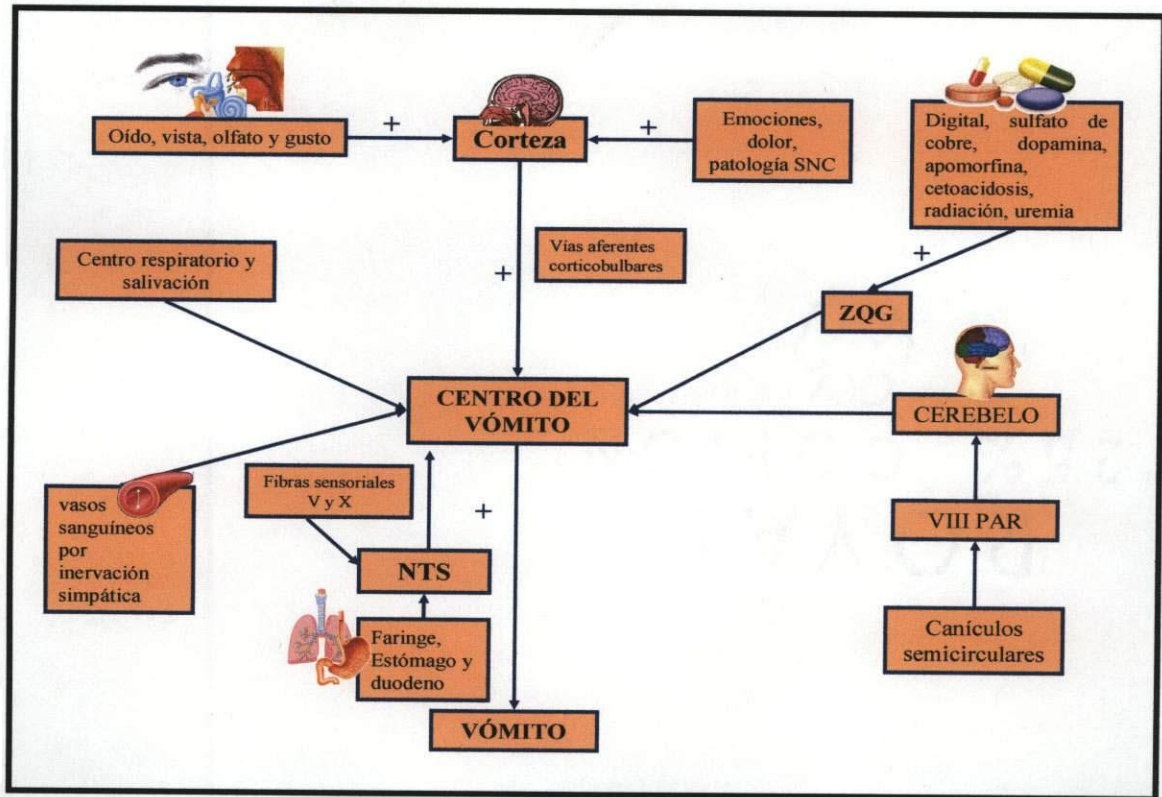


Figura N° 1 Arco reflejo del vómito. Modificado de Cameron y Gan, 2003.

Etiología de las náuseas y los vómitos postoperatorios (NVPO)

Los factores de riesgo de NVPO han sido descritos en la literatura desde finales de 1800. Tradicionalmente la investigación se enfocaba en un único factor potencial a la vez, con pequeños intentos de controlar otras variables (Gan, 2006).

En la era moderna, la investigación de los factores de riesgo comenzó a inicio de los años 1990, con la publicación de los primeros estudios que intentaban identificar simultáneamente múltiples factores de riesgo utilizando los modelos de regresión logística. Mediante este método, Palazzo y Evans en el año 93 porcentualizaron las posibilidades que tiene un paciente con determinados factores de riesgo emético de padecer NVPO. Estudios posteriores empleando la misma tecnología confirmaron la

influencia que tienen factores como: pertenecer al sexo femenino, tener antecedentes de cinetosis o de episodios eméticos en intervenciones previas, la duración de la intervención quirúrgica, el uso perioperatorio de opiáceos y ser no fumador (Cohen et al., 1994; Toner et al., 1996; Koivuranta et al., 1997; Apfel et al., 1998; Ho y Chiu, 2005). Las causas de NVPO se pueden agrupar en: dependientes de las características del paciente, del procedimiento quirúrgico, de la anestesia y de la atención postoperatoria.

Dependientes del paciente

Sexo: El género femenino es el factor de riesgo más poderoso que ha sido identificado y ningún estudio ha refutado este hallazgo. Todos los sistemas de clasificación de riesgo, sin excepción, incluyen este factor. Las mujeres tienen entre dos a cuatro veces más posibilidades de sufrir NVPO (Gan, 2006), aún cuando son sometidas a cirugías que no están asociadas con una alta incidencia de esta condición. Esta diferencia debida al sexo no se observa en preadolescentes, por lo que algunos autores han sugerido que esta tendencia podría estar relacionada con elevadas concentraciones de gonadotropinas y progesterona plasmática en el período perimenstrual (Beattie et al., 1993). Sin embargo, este argumento ha sido descartado por estudios posteriores (Gratz et al., 1996) y en una revisión sistemática realizada por Eberhart et al., 2000.

Antecedentes eméticos: Los pacientes con antecedentes de cinetosis y los pacientes que han sufrido episodios eméticos en intervenciones previas tienen 3 veces más riesgo de desarrollar NVPO (Cameron y Gan, 2003), sin embargo, aún no se sabe con exactitud las razones. Se ha postulado que estos pacientes podrían tener un arco reflejo del vómito más desarrollado de lo habitual (Watcha y White, 1992; Cohen et al., 1994).

Edad: La incidencia de NVPO varía con la edad, sin embargo esta relación no es del todo comprendida. Las NVPO alcanzan un pico entre las edades de 6 a 16 años con un rango aproximadamente de 34% a 51%, y disminuyen en la edad adulta aproximadamente entre un 14% a 40%. En niños menores de 12 meses, la incidencia es aproximadamente del 5% y a partir de esa edad y hasta los 5 años se incrementa hasta un 20%. Se estima que la baja incidencia en el grupo de niños menores de 12 meses puede ser debido al menor potencial emetógeno del procedimiento quirúrgico y/o la presencia de un alto umbral para las NVPO (Dib y Tiu, 2002). No obstante, no todos los estudios incluyen a la edad como un factor de riesgo (Gan, 2006).

Contenido gástrico: El retraso en el vaciado gástrico puede causar la distensión gástrica y activar los mecanorreceptores que están localizados en la pared muscular gástrica, lo cual es detectado por las fibras aferentes vagales que estimulan los receptores colinérgicos muscarínicos del núcleo del tracto solitario donde se integra la información y se activa el centro del vómito (Islam y Jain, 2004).

Se argumenta que durante el período posprandial se liberan hormonas intestinales que sensibilizan el área postrema, facilitando el vómito (Kucharczyk y Hardin, 1990). Así mismo, un ayuno demasiado prolongado también puede aumentar la incidencia de náuseas (Palazzo, 1984).

En la tabla N°1 se enumeran algunas patologías, los cuales aumentan las posibilidades de emesis (Lerman, 1992).

Tabla N°1 Condiciones que pueden causar retardo del vaciamiento gástrico

Obstrucción gastrointestinal
Estenosis pilórica
Colecistitis crónica
Desórdenes vasculares del colágeno
Neuropatías
Miopatías
Uremia
Incremento de la presión intracraneal
Embarazo

Tomado de: Dib y Tiu, 2002

Ansiedad: En los individuos ansiosos se ha sugerido que hay un aumento en la liberación de catecolaminas, lo cual podría ser un factor desencadenante de las NVPO (Figueredo, 2000). Lo anterior se apoya en el hecho de que se ha descrito la estimulación de receptores α adrenérgicos por noradrenalina, y en estudios realizados en animales administrando noradrenalina intracerebroventricular se ha observado que induce vómitos (Beleslin et al., 1989). Además, se encontró que el bloqueo de receptores α_1 y α_2 inhibe la emesis inducida por agonistas (Hikasa et al., 1992).

El estudio realizado por Van den Bosch et al. en el año 2005 mostró una débil asociación entre los altos niveles de ansiedad preoperatoria y la aparición de NVPO. Para cuantificar la ansiedad preoperatoria utilizaron dos cuestionarios: el IAST (versión alemana del índice de ansiedad de Spielberger State) que mide la predisposición a la ansiedad y la escala EAPIA (escala de ansiedad preoperatoria e

información de Ámsterdam) que mide la ansiedad preoperatoria del paciente y el comportamiento del paciente frente a la cirugía y a la anestesia. Este estudio mostró una débil asociación entre la ansiedad preoperatoria del paciente y las NVPO, por lo tanto, resulta de poca utilidad administrar rutinariamente los cuestionarios de ansiedad, pues poseen muy poco valor predictivo en NVPO.

Tabaquismo: Varios estudios concuerdan en que un antecedente de tabaquismo proporciona cierta protección contra las NVPO (Koivuranta et al., 1997; Apfel et al., 1999; Sinclair et al., 1999; Gan, 2006).

La explicación a estos efectos podría deberse, como señala Sweeney, a que el humo del cigarrillo contiene muchos componentes y algunos de ellos han sido relacionados con el efecto protector contra las NVPO. El humo del cigarrillo es una mezcla compleja de material gaseoso y de partículas. La parte gaseosa, la cual comprende el 60% del humo del cigarrillo contiene formaldehído, monóxido de carbono, óxido nítrico, cianuro de hidrógeno y otros componentes. El otro 40% restante es la fase de partículas. Hay cerca de 3,500 diferentes sustancias, las cuales han sido aisladas en la fase de partículas, la principal es el alcaloide nicotina; otros alcaloides incluyen nornicotina, antabina y anabasina. También se encuentran algunos ácidos tales como lactosas, aldehídos, cetonas, alcoholes, polifenoles, nitrosaminas e hidrocarburos poliaromáticos. La fase de partículas menos los alcaloides y el agua es lo que se llama alquitrán.

El alquitrán también conocido como humo de cigarrillo condensado es una mezcla de hidrocarburos aromáticos policíclicos (HAP), n-nitrosaminas y aminas aromáticas. Los HAP son productos de la incompleta combustión de la materia orgánica tales como madera, aceite, tabaco y carbón. En años recientes las investigaciones se han enfocado en gran parte a estas sustancias, principalmente por su actividad

tumorogénica y también porque son capaces de influir sobre la actividad de las enzimas hepatocelulares (Sweeney, 2002).

Uno de los componentes del cigarrillo que se ha reconocido que tiene acción emética es la nicotina, tanto a nivel central como a nivel periférico, la primera es por estimulación de la ZQG y la segunda es por activación de las fibras sensoriales de los nervios aferentes vagales y espinales que participan en el arco reflejo del vómito (Goodman & Gilman's 2001). Sin embargo, se ha descrito que el fumar es un factor protector para las NVPO (Gan, 2006) y hasta la fecha se desconoce el mecanismo por el cual el consumo de tabaco protege contra las NVPO. Se ha tratado de explicar de acuerdo a si la exposición es aguda o crónica. El primer mecanismo propuesto es que la exposición crónica al humo del cigarrillo le confiere cierta protección, ya que inicialmente el fumar produce náuseas y si los individuos continúan fumando desarrollan algún grado de tolerancia a este efecto. Estos pacientes pueden presentar tolerancia cruzada a otros estímulos eméticos tales como los asociados a la anestesia y a la cirugía. La exposición crónica al humo del cigarrillo produce cambios en las enzimas hepáticas microsomales de la CYP P450, incrementa 3 veces más su actividad, especialmente las isoenzimas CYP1A2, CYP2E1. La isoenzima CYP1A2 es una de las principales enzimas involucradas en el metabolismo de gran número de fármacos utilizados en anestesia y la CYP2E1 metaboliza los anestésicos volátiles. Un paciente con inducción enzimática hepática en especial de CYP2E1, como consecuencia de fumar cigarrillo, se espera que tenga un metabolismo alto de los agentes inhalados; por lo cual el paciente tendrá un recobro más rápido y suave de la anestesia (Sweeney, 2002).

Un segundo mecanismo propuesto pero que tiene datos contradictorios, explica que la exposición aguda a la nicotina y al monóxido de carbono (CO), podría tener ciertos

efectos antieméticos. La nicotina podría inhibir la función de los receptores de serotonina y posiblemente ejercer cierto efecto sobre la motilidad gastrointestinal; todo lo cual influencia las náuseas y los vómitos. El CO inhalado en pequeñas concentraciones (250 ppm) atenúa el íleo postoperatorio en ratones, aparentemente inhibiendo la inflamación intestinal, lo cual podría reducir las náuseas (Moore et al., 2003); además el CO endógeno regula la motilidad gástrica.

Sin embargo, Whalen y colaboradores en el año 2006 no encontraron que hubiera una relación directa entre los niveles preoperatorios de CO exhalado y un efecto protector de este sobre las NVPO.

Obesidad: Se ha descartado la obesidad como un factor de riesgo para las NVPO (Stadler et al., 2003; Gan, 2006). Sin embargo, en el pasado se creía que en los pacientes obesos estaba incrementado el riesgo emético debido a una acumulación de anestésicos volátiles liposolubles en el tejido adiposo, que al liberarse lentamente a la circulación prolongarían la duración de sus efectos secundarios (Dib y Tiu, 2002) o por la excesiva producción de estrógenos por el tejido adiposo (Islam y Jain, 2004).

Interesantemente, la revisión sistemática que encontró que el incremento del índice de masa corporal es un factor de riesgo para las NVPO fue aparentemente una reacción en cadena de 14 artículos de revisión los cuales citaron erróneamente los 4 estudios originales (Gan, 2006).

Dependientes de la anestesia

Aún persiste, entre pacientes y cirujanos, la creencia de que las náuseas y vómitos postoperatorios son debidos exclusivamente a la anestesia. Esta creencia surge con la historia de los primeros anestésicos inhalados, cuando el éter era el principal causante de las arcadas y los vómitos que habitualmente sucedían a las intervenciones quirúrgicas. No se percibieron reducciones en la incidencia de NVPO hasta los años

sesenta, en que aparecieron los agentes halogenados. Sin embargo, los resabios de la historia del éter se han transmitido por quienes los sufrieron, y aún hoy se responsabiliza exclusivamente a la anestesia de los episodios eméticos postoperatorios.

En la actualidad, se reconoce que la inexperiencia del anestesiólogo puede provocar una incorrecta ventilación con máscara facial que podría determinar una excesiva distensión del estómago, y por consiguiente, aumentar las NVPO.

La incidencia de NVPO después de la anestesia está relacionada con la premedicación, el agente inductor y la técnica anestésica utilizada. Los anestésicos intravenosos utilizados actualmente en la inducción como el propofol y el tiopental tienen una baja incidencia de NVPO (Figueredo, 2000). Cuando se utiliza la técnica de anestesia total intravenosa con propofol en lugar de la anestesia general balanceada, se ha observado que disminuye la incidencia de NVPO (Sneyd et al., 1998; Van den Bosch et al., 2005; Gan, 2006).

Los anestésicos volátiles son la principal causa de NVPO dentro de las dos primeras horas postoperatorias, cuando los efectos farmacocinéticos son los más probables a considerar por las diferencias percibidas en recobro. Sin embargo, los anestésicos volátiles no tienen impacto en las NVPO de las 2 a las 24 horas postoperatorias donde los otros factores de riesgo son los principales predictores (Apfel et al., 2002). Con respecto a los anestésicos inhalados utilizados para el mantenimiento de la anestesia no existe ninguna diferencia en la incidencia de NVPO asociada a los diferentes anestésicos tales como el isoflurano, sevoflurano y desflurano.

Los opiáceos administrados en el perioperatorio facilitan el reflejo del vómito por: *a)* estimulación directa de la ZQG; *b)* liberación de serotonina por las células enterocromafines en el tracto gastrointestinal, y *c)* retraso del vaciado gástrico por

disminución de la motilidad gástrica y aumento del tono del músculo liso en el antro y el duodeno (Nimmo, 1984; Andrews, 1992). Pero, por otra parte, se ha descrito que el estímulo doloroso, especialmente el visceral o pélvico, también puede inducir náuseas, de manera que el adecuado manejo del dolor postoperatorio ya sea con opiodes, antiinflamatorios no esteroideos y anestésicos locales; va a influir en buena medida sobre la incidencia de NVPO.

La incidencia de NVPO parece similar para fentanilo, alfentanilo y sulfentanilo, aunque la comparación de los resultados depende básicamente de la equipotencia de las dosis empleadas. Las NVPO son efectos adversos comunes a todos los opiodes, y aunque también existen resultados contradictorios, de forma general se puede considerar que su incidencia y gravedad es similar y es dosis dependiente, sin importar la vía de administración (Redmond et al., 2005; Roberts et al., 2005). Esto significa que al reducir la dosis a la mitad en un período de 24 horas, hay una reducción absoluta del 6% de los vómitos, asumiendo que los otros factores permanezcan constantes (Roberts et al., 2005). Si un paciente no ha experimentado NVPO en las primeras 24 horas postoperatorias, existe una pequeña probabilidad de que el paciente pueda presentarlas.

Los relajantes neuromusculares no parecen tener relación directa con los eventos eméticos. El efecto de los agentes de reversión como la neostigmina sobre NVPO es controvertido. En un meta-análisis realizado por Tramer et al. en 1999 se encontró que la neostigmina en dosis ≥ 2.5 mg incrementa la incidencia de NVPO, sin embargo, otros autores en un meta-análisis posterior (Chang et al., 2005) no coinciden con los hallazgos de Tramer, ya que no encontraron que la neostigmina aumente el riesgo de NVPO en ningún período del postoperatorio. Considerando la contrariedad de los

estudios no existe suficiente evidencia para concluir que la neostigmina produzca un incremento clínicamente significativo en el riesgo de sufrir NVPO.

El efecto del N₂O sobre las NVPO ha sido motivo de controversia. Dos meta-análisis han demostrado que existe una mayor incidencia de vómitos tras anestесias en las que se ha administrado N₂O; sin embargo, el efecto no es uniforme, siendo más manifiesto en las mujeres y en los grupos con riesgo emético más elevado (Tramer et al., 1996). Se ha postulado que el N₂O actuaría por: *a)* estimulación del sistema nervioso simpático, con liberación de catecolaminas; *b)* aumento de la distensión abdominal, resultante del intercambio de N₂O y nitrógeno en el gas introducido en el tracto gastrointestinal durante la ventilación con máscara, y *c)* variaciones en la presión en el oído medio, que estimulan el sistema vestibular por tracción de la membrana del tímpano.

Con respecto al tipo de anestesia utilizada encontraron un incremento de 11 veces más riesgo de sufrir NVPO en caso de practicarse anestesia general en comparación con la anestesia regional.

Dependientes de la cirugía

Se han señalado 3 factores de riesgo dependientes de la cirugía, los cuales son la duración de la anestesia, el tipo de procedimiento quirúrgico y la administración de fluidos preoperatorio e intraoperatorio.

Duración: Se ha correlacionado con el riesgo de NVPO, probablemente como consecuencia de una mayor exposición de los pacientes a los agentes anestésicos con potencial emético, demostrándose un incremento del 60% por cada 30 minutos de prolongación de la anestesia, por ejemplo, si el riesgo base es de 10% se incrementa en 16% después de 30 minutos de cirugía (Sinclair et al., 1999).

Tipo de procedimiento quirúrgico: Actualmente su status es algo controversial. Los procedimientos quirúrgicos que se consideran como posibles factores potenciales de riesgo incluyen: las de cirugía intraabdominal, laparoscópica, de oído medio, ginecológica, urológica y oftalmológica. La menor incidencia se observa en la cirugía superficial de las extremidades. Las operaciones asociadas con una alta incidencia de vómitos postoperatorios en los niños incluyen: estrabismo, adenoamigdalectomía, reparación de hernia, orquidopexia y cirugía del pene (Lerman, 1992).

La estimulación quirúrgica de la pared posterior de la faringe durante intervenciones en la cavidad bucal, así como la colocación de vías aéreas orales o sondas de aspiración puede iniciar el reflejo del vómito. También ocurre como respuesta a estímulos viscerales como la dilatación del cuello uterino, la cirugía de la pelvis renal o de la vesícula biliar, así como a reacciones inflamatorias intraabdominales (gastroenteritis, peritonitis, etc.) En la tabla N°2 se enumeran los procedimientos quirúrgicos que frecuentemente están asociados a NVPO.

En un estudio realizado en 1999 por Sinclair y colaboradores, donde participaron 17638 pacientes, se confirmaron cuatro factores, los cuales fueron los establecidos por Apfel (Tabla N°3) y se añadieron tres factores más: el tipo de anestesia, la duración de la anestesia y el tipo de cirugía (Sinclair et al., 1999).

Administración de fluidos: Una menor administración de fluidos, tanto en el preoperatorio como en el intraoperatorio, es un posible factor de riesgo para desarrollar NVPO. Existe un dilema entre los autores sobre cual solución es la más eficaz para disminuir las NVPO, si la utilización de cristaloides ó coloides.

En el año 2003 Moretti y colaboradores sugirieron que la administración de coloides intraoperatorios en lugar de cristaloides está asociado a una menor incidencia de NVPO y a un mejor perfil de recobro postoperatorio; ya que cuando se utilizan

grandes volúmenes de soluciones cristaloides en cirugías prolongadas se puede producir edema intestinal lo cual deteriora la función gastrointestinal, produce intolerancia a la nutrición enteral e incrementa la incidencia de NVPO. Contrariamente a lo descrito por Moretti et al., en el año 2005 Maharaj y colaboradores señalaron que la administración preoperatoria de grandes volúmenes de soluciones cristaloides intravenosas (2 ml/kg por cada hora de ayuno) disminuyó significativamente la incidencia y la severidad de las NVPO en pacientes de alto riesgo. El mecanismo propuesto es que la corrección del déficit del volumen intravascular preoperatorio minimiza la potencial isquemia esplácnica, la cual es una causa potencial de NVPO. El efecto es observado hasta 72 horas postoperatorias e incluso se disminuye la necesidad de tratamiento antiemético de rescate. En este estudio no se menciona ningún efecto adverso, pero se ha descrito que la administración intravenosa de grandes volúmenes de líquidos puede causar una disminución transitoria de la función pulmonar en voluntarios (Holte et al., 2003).

Atención postoperatoria

Algunos investigadores han observado que la restricción de la ingesta líquida en las primeras horas del postoperatorio no disminuye la incidencia global de NVPO, solamente retrasa su aparición (Van den Berg et al., 1987).

Otro factor que incide en la frecuencia de NVPO es la deambulación precoz (Islam y Jain, 2004). Los pacientes que han recibido opiáceos muestran una mayor sensibilización del aparato vestibular y tienen mayor incidencia de náuseas cuando deambulan precozmente en el postoperatorio.

En general, los factores dependientes del paciente y del procedimiento quirúrgico son fijos, y sólo se pueden reducir las NVPO modificando la técnica anestésica y el manejo postoperatorio; por ejemplo, tratando de implementar estrategias para reducir

la dosis de opioides utilizadas en el postoperatorio al combinarlas con antiinflamatorios no esteroideos. Por otro lado, si el uso de grandes dosis de opioides es inevitable, la administración de antieméticos profilácticos está indicada en estos pacientes (Redmond et al., 2005).

Tabla N°2 Procedimientos quirúrgicos asociados a NVPO

PROCEDIMIENTO	INCIDENCIA (%)
Adultos	
Intra-abdominal	70
Oídos, nariz y garganta	71
Aspiración de óvulos	54
Laparoscopia	35-77
Artroscopia de rodilla	22
Procedimientos dentales	16
Dilatación y curetaje	12

Tomado de: Dib y Tiu, 2002

Estratificación de los factores de riesgo

En 1999, Apfel y colaboradores demostraron que algunos de los factores relacionados al paciente son los predictores más importantes para desarrollar NVPO. Estos factores son: género femenino, antecedente de NVPO o cinetosis, estado de abstinencia de tabaquismo y terapéutica opioide perioperatoria. Los niveles de evidencia fueron publicados en un artículo de consenso para el manejo de las náuseas y vómitos postoperatorios (Gan et al., 2003) (Tablas N° 3 y N° 4).

Señalándose que si existen 0, 1, 2, 3 ó 4 de estos factores, el riesgo de NVPO durante las 24 primeras horas después de una anestesia general inhalatoria es de 10, 21, 39, 61 o 79% respectivamente (Apfel et al., 1999).

Tabla N° 3 Criterios de estratificación de Apfel

FACTORES DEL PACIENTE	NIVEL DE EVIDENCIA
. Género femenino	I A
. Cinetosis o historia previa de NVPO	IV A
. No fumador	IV A
. Uso de opiodes intraoperatorio	II A

Modificada a partir de Gan et al., 2003

Tabla N° 4 Nivel de evidencia y fuerza de la recomendación

EVIDENCIA	RECOMENDACIÓN
I - estudio randomizado, controlado de $n \geq 100$ por grupo	A – evidencia buena
II – revisión sistemática	
III - estudio pequeño randomizado, controlado de $n < 100$ por grupo	B - evidencia razonable
IV – no randomizado, estudio controlado o reporte de caso	
V – opinión de un experto	C - evidencia insuficiente para las recomendaciones.

Modificada a partir de Gan et al., 2003.

Recientemente y como se observa a continuación en la tabla N° 5, Van Den Bosch y colaboradores en el año 2005 desarrollaron un nomograma que permite predecir fácilmente la probabilidad de que un paciente tenga NVPO dentro de las 24 horas postoperatorias, el cual incluye 6 predictores, los cuales son el sexo, si es o no fumador, historia de cinetosis, la edad, la técnica anestésica y el tipo de cirugía. Este nomograma es un poco más complejo que los 4 factores de riesgo desarrollados por Apfel.

Tabla N° 5 Nomograma de predicción de NVPO

Variable	Puntos	Variable	Puntos	Total de puntos	Probabilidad de NVPO
Sexo		Historia de cinetosis o NVPO			
Masculino	0	No	0	2	0.10
Femenino	6	Si	10	12	0.20
				19	0.30
				25	0.40
Edad (años)				31	0.50
15-19	20	Fumador		36	0.60
20-24	19	No	8	42	0.70
25-29	17	Si	0	49	0.80
30-34	16			59	0.90
35-39	14	Tipo de cirugía			
40-44	13	Abdominal			
45-49	11	baja u oído	8		
50-54	10	medio	0		
55-59	9	Otras			
60-64	7				
65-69	6	Técnica anestésica			
70-74	4	Propofol	0		
75-79	3	Anestésicos inhalados	9		
80-84	1				
85	0				

Tomado de Van Den Bosch et al., 2005.

Para aplicar los hallazgos referentes a los factores de riesgo, se ha propuesto un algoritmo para el manejo de las NVPO; en donde los pacientes se estratifican de

acuerdo al número o la naturaleza de los factores de riesgo en pacientes de bajo, moderado, alto y extremadamente alto riesgo de sufrir NVPO. Existe un consenso sobre la profilaxis antiemética, el cual propone que no es costo efectivo dar profilaxis en pacientes de bajo riesgo (< 10% de riesgo de presentar NVPO), pero sí es apropiado en los otros pacientes (Gan, 2006).

Tratamiento de las NVPO

En base a la multiplicidad de factores que intervienen en la etiología de las NVPO, es fácil entender que el abordaje terapéutico de las NVPO involucre diversos grupos farmacológicos como lo son: benzamidas, butirofenonas, esteroides, antagonistas de los receptores 5-HT₃ y los antagonistas de los receptores de neuroquinina-1 (NK-1) (Ho y Chiu, 2005).

Benzamidas

La metoclopramida es uno de los fármacos más utilizados en este grupo, es un derivado procainamídico, el cual ha sido utilizado ampliamente en la práctica clínica por muchas décadas. Bloquea los receptores dopaminérgicos D₂ tanto a nivel central (centro del vómito, ZQG) como a nivel periférico (tracto gastrointestinal); sensibiliza al estómago a la acción de la acetilcolina y con ello estimula la motilidad gástrica, 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 (Cameron y Gan, 2003). Todo esto produce un aceleramiento en el tiempo de vaciamiento gástrico y el acortamiento del tránsito por el intestino delgado. Adicionalmente se ha observado que la metoclopramida en dosis altas se ha demostrado que posee un efecto débil de antagonismo de receptores serotoninérgicos.

Existe controversia respecto a la eficacia de la metoclopramida en la profilaxis de NVPO. Se cree que esto podría deberse a la utilización de dosis inadecuadas y al momento en el cual se administra el fármaco; por ejemplo si se administra al inicio de la cirugía resultaría ineficaz ya que posee una acción breve (una a dos horas).

En una revisión sistemática realizada por Henzi et al. en el año 1999, en la cual se incluyeron 66 estudios, señalaron que dosis entre 10 y 20 mg administradas profilácticamente no son efectivas para prevenir las NVPO. Estos resultados concuerdan con datos más recientes del estudio de Cameron y Gan realizado en el año 2003. Sin embargo, el estudio realizado por Wallenborn Jan et al. en el año 2006 mostró que la combinación de 8 mg de dexametasona más 25 mg ó 50 mg de metoclopramida administrada entre 30 y 60 minutos antes de terminar la cirugía, es efectiva, segura y barata para reducir la incidencia de NVPO tempranas. Inclusive la dosis de 50 mg previene las NVPO tardíos. La incidencia de efectos adversos fue de 0.4% en el grupo de 25 mg y de 0.8% en el grupo de 50 mg.

Cabe destacar que cuando se utilizan dosis mayores existe el riesgo de los síntomas extrapiramidales (Ho y Chiu, 2005). Otros efectos adversos son: somnolencia, letargo, diarrea, hipotensión, bradicardia o taquicardia (Dib y Tiu, 2002).

Butirofenonas

Los principales fármacos de este grupo son el haloperidol y el droperidol. Su mecanismo de acción es por antagonismo de los receptores dopaminérgicos D₂ a nivel central, también posee características de bloqueo alfa.

El haloperidol fue la primera butirofenona que salió al mercado en el año 1958 y recibió la aprobación de la FDA como fármaco antipsicótico en 1967. Desde hace más de 40 años ha sido utilizado ampliamente como antiemético, pero aún la FDA no le ha dado la aprobación para ser utilizada con tal finalidad.

Se realizó un meta análisis donde se incluyeron 1397 pacientes que recibieron haloperidol y 1071 que fueron controles, en este estudio se encontró que dosis de 1 ó 2 mg de haloperidol son comparables con otros fármacos antieméticos tanto como para profilaxis y como tratamiento de las NVPO. A pesar de que este estudio incluyó un gran número de pacientes los autores consideran que se necesitan más estudios clínicos controlados, randomizados para saber el rango de dosis del efecto antiemético del haloperidol, así como la dosis mínima efectiva y sus efectos adversos. (Buttner et al., 2004).

Otra butirofenona es el droperidol, la cual ha sido objeto de la mayoría de los estudios para la prevención de las NVPO. El droperidol ha demostrado que es tan efectivo como el ondansetrón en la profilaxis de NVPO (Domino et al., 1999). La administración de droperidol es más efectiva cuando se administra al final de la cirugía (II A) (Habib y Gan, 2004) comparada con la misma dosis administrada en la inducción de la anestesia.

Sin embargo, la Administración de Drogas y Alimentos de Estados Unidos (FDA) en diciembre del 2001 emitió una fuerte advertencia sobre el uso de droperidol, ya que han sido reportados casos de QT_c prolongado, lo cual podría culminar con la aparición de taquicardia ventricular polimorfa (Torsades de Pointes) letal. La incidencia de efectos cardiacos adversos después de la administración de droperidol se estima en 74 de cada 11 millones de pacientes (Habib y Gan, 2004). Por esta razón, la FDA recomienda no utilizar el droperidol como fármaco de primera línea para el tratamiento de NVPO. Cuando este se utilice, debe hacerse con suma precaución debiéndose monitorizar al paciente electrocardiográficamente con 12 derivaciones antes del tratamiento y de forma continúa hasta 3 horas postratamiento; todo lo cual

hace más difícil y costosa su utilización sobre todo en pacientes ambulatorios (Cameron y Gan, 2003).

Varios autores (White, 2002; Habib y Gan, 2003) consideran que esta recomendación de la FDA es inapropiada, ya que limita el uso de este fármaco el cual ha sido utilizado por más de 30 años. El riesgo de desarrollar arritmias ventriculares malignas como resultado de la administración de droperidol y la prolongación del QT_c no es estadísticamente significativo con respecto al placebo (White, 2005). Este fenómeno no es único de este fármaco, puede presentarse con los anestésicos inhalados, con tiopental, con propofol, con succinilcolina, con pancuronio, con nesotigmina y con los antieméticos tales como fenotiazinas, antihistamínicos y antagonistas 5-HT₃ (Scully, 2005). No todas las prolongaciones del QT son peligrosas y conducen a Torsades de Pointes. Es muy probable que otros factores estén presentes simultáneamente tales como anomalías metabólicas o de los electrolitos (Buttner et al., 2004).

Los efectos adversos asociados con la administración de estos fármacos son escalofríos, disforia, somnolencia, síntomas extrapiramidales, agitación, hipotensión arterial, taquicardia, arritmias, visión borrosa, nistagmus y ansiedad (Buttner et al., 2004).

Corticoesteroides

Aunque clínicamente los esteroides disminuyen cuantitativamente o eliminan los episodios de NVPO y esto ha sido corroborado en numerosos estudios (Lee et al., 2003; Gan et al., 2005; Chen et al., 2006), su mecanismo de acción antiemética no se comprende cabalmente. Se sugiere que esta relacionado con la inhibición central de la síntesis de prostaglandinas o con la disminución del intercambio de serotonina en el sistema nervioso central (Chen et al., 2006). Además, la estimulación de la liberación

de endorfinas puede mejorar el humor de los pacientes, produciendo de esta forma una sensación subjetiva de bienestar o euforia (Ho y Chiu, 2005).

Muchos autores sugieren el uso de la dexametasona para la prevención de NVPO sobre todo en pacientes de alto riesgo de presentar NVPO (Lee et al., 2003; Ho et al., 2005; Gan et al., 2005; Chen et al., 2006). Generalmente, se utiliza en dosis única (8 a 10 mg), que ha demostrado ser segura sin que exista evidencia que incremente la incidencia de infecciones postoperatorias (Gan, 2002). Un estudio describió que la administración de una dosis única de 10 mg de dexametasona produjo una sensación de ardor y/ o picazón en el tracto urinario, la cual desapareció espontáneamente y la causa de esta sensación inducida por la dexametasona se desconoce (Chen et al., 2006).

Si bien no existen informes sobre efectos adversos de la dexametasona en las dosis utilizadas para la prevención de las NVPO, su uso prolongado se ha relacionado con efectos adversos tales como inmunosupresión, debilidad muscular proximal, necrosis aséptica de la cabeza femoral, formación de cataratas, hiperglicemia, supresión suprarrenal con hipocortisolismo, letargo, aumento de peso, irritación de la región gastrointestinal, insomnio, ansiedad, cambios de humor y psicosis.

La dexametasona es más efectiva cuando se administra antes de la inducción de la anestesia para prevenir las NVPO tempranos (III A) (Wang et al., 2000) y si se utiliza en combinación con ondansetrón el efecto antiemético se incrementa (Ho y Chiu, 2005).

Los corticoides pueden interaccionar con varios fármacos tales como los diuréticos depletors de potasio, anfotericina B, digitálicos, anticoagulantes orales, hipoglucemiantes, aspirina y antiinflamatorios no esteroideos. Su uso está contraindicado en pacientes con hipertensión arterial, con insuficiencia cardíaca

congestiva, con insuficiencia renal exceptuando a pacientes con acidosis tubular renal (tipo IV), con enfermedad ulceroso péptica activa, con hipersensibilidad a la corticoterapia, con hipopotasemia grave, con osteoporosis, con psicopatías, con miastenia gravis y con diverticulosis. Además esta contraindicado su uso durante el embarazo y la lactancia. De esto se deduce que aunque eficaz como preventivo de las NVPO, su uso esta limitado por las contraindicaciones arriba mencionadas, que hacen que en un gran número de pacientes no puedan recibir este tratamiento.

Antagonistas de los receptores 5-HT₃

Los antagonistas de los receptores 5-HT₃ ejercen el efecto antiemético gracias a su afinidad selectiva por los receptores 5-HT₃ de la serotonina, muy abundantes en el núcleo del tracto solitario y en la ZQG. Son fármacos muy bien tolerados, que pueden provocar cefalea y sensación de fatiga de escasa significación clínica, y en raras ocasiones causan reacciones de hipersensibilidad, como urticaria, broncoespasmo y anafilaxia.

Cuatro antagonistas de los receptores de serotonina de la primera generación se utilizan para el control de las NVPO, el ondansetrón, la granisetron, el dolasetron y el tropisetron; no hay evidencia de que exista diferencia en cuanto a su eficacia o efectos adversos cuando son utilizadas las dosis apropiadas para el manejo de NVPO (Habib y Gan, 2004). Se cree que los fármacos de esta clase previenen las náuseas y los vómitos al impedir que la serotonina liberada por las células enterocromafines en la mucosa gastrointestinal, inicie la transmisión aferente al SNC a través de los nervios simpáticos vago y espinal. Es posible que los antagonistas de 5-HT₃ también bloqueen la estimulación de la serotonina en la ZQG y otras estructuras del SNC. Su único inconveniente es su alto costo.

A pesar de que los antagonistas de los receptores 5-HT₃ han reducido significativamente las NVPO, no las han eliminado totalmente. Por ejemplo, en varios estudios (Candiotti et al., 2005, Balki et al., 2007) mencionan la utilización de los antagonistas de los receptores 5-HT₃ para la profilaxis de NVPO en pacientes de alto riesgo; sin embargo, se siguen presentando NVPO en un porcentaje mayor del 35% (Candiotti et al., 2005). También se demostró que la utilización de granisetron como profiláctico para prevenir las náuseas y los vómitos después de la cesárea a dosis de 1 mg no es efectiva (Balki et al., 2007). La falla terapéutica de estos fármacos podría explicarse por el hecho que la etiología de las NVPO es multifactorial y están involucrados otros factores además de la serotonina. Cabe destacar que otra posible causa son las variaciones interindividuales en respuesta a un determinado fármaco, por las variaciones en la biotransformación de los fármacos debido a la existencia de polimorfismo genético enzimático, tales como la CYP P-450. Todos los antagonistas de los receptores 5-HT₃ que existen actualmente son metabolizados por las enzimas de la CYP P-450, específicamente la CYP2D6, la CYP3A4 y la CYP1A2. El ondansetrón es metabolizado por la enzima CYP2D6 y para esta enzima ha sido reportado un gran número de polimorfismos. Los alelos resultan en varias expresiones fenotípicas de incremento, disminución o ausencia de actividad enzimática. La actividad de la CYP2D6 puede ser clasificada en 4 categorías: metabolizadores pobres (no hay producción enzimática, hay deficiencia de 2 alelos), metabolizadores intermedios (poseen menor actividad que un alelo de tipo salvaje), metabolizadores extensos (tienen 2 alelos funcionales del tipo salvaje) y metabolizadores ultrarrápidos (poseen 3 o más alelos funcionales del tipo salvaje) (Candiotti et al., 2005).

El fenotipo de metabolizadores ultrarrápidos reduce la eficacia del fármaco, ya que tienen muy aumentada la actividad de la enzima CYP2D6 y los pacientes pueden

presentar más NVPO con las dosis recomendadas de antagonistas de los receptores 5-HT₃. Las poblaciones de pacientes donde se han encontrado estos metabolizadores ultrarrápidos son: ciudades del norte de Europa (Finlandia, Suecia y Dinamarca) 2%-4%, áreas mediterráneas 7%-12%, Arabia Saudita 21% y Etiopía 29% (Board y Borrad, 2006). Hasta el momento no se han evaluado poblaciones de América latina. El fenotipo de metabolizadores pobres ocurre en el 5-10% de los caucásicos, si estos pacientes tienen daño hepático o se les administra concomitantemente potentes inhibidores de la CYP P-450 tales como quinidina, fluoxetina o haloperidol se incrementa el riesgo de interacciones medicamentosas y de efectos adversos. Puede haber acumulación de los fármacos metabolizados por la CYP2D6 e incremento de las concentraciones séricas de los antagonistas de los receptores 5-HT₃ metabolizados por la CYP2D6.

Antagonistas de los receptores de neuroquinina-1 (NK-1)

La sustancia P es un neuropéptido relacionado con los receptores de la neuroquinina-1 (NK-1), el cual tiene un papel fundamental en la transmisión de la información sensorial, particularmente la asociada con estímulos nocivos desde la periferia hasta las estructuras del sistema nervioso central, la estimulación de la actividad del músculo liso de las vías gastrointestinales y la secreción de glándulas exocrinas. Es el ligando natural para los receptores NK-1, los cuales se encuentran tanto en el sistema nervioso central (núcleo del tracto solitario y en el área postrema) como el sistema nervioso periférico. El lugar de acción de los antagonistas de los receptores NK-1 aún no se ha determinado con precisión, pero se sabe que es necesario que atraviesen la barrera hematoencefálica para ejercer su efecto, puesto que otros antagonistas NK-1 (GR82334) que no la cruzan resultaron ineficaces como antieméticos, a excepción de que sean inyectados directamente en el cerebro (Gardner et al., 1994). El hecho de que

los agonistas selectivos del receptor NK-1 (GR73632) producen una respuesta emética intensa cuando se inyectan en el tallo cerebral refuerza este concepto (Gardner et al., 1994).

La presencia de sustancia P en las fibras aferentes del vago ha inducido a sugerir que los antagonistas NK-1 actúan interrumpiendo el flujo de información sensorial mediante la interacción con receptores postsinápticos en el núcleo del tracto solitario (NTS) y el núcleo motor dorsal del vago (NMDV). Sin embargo para explicar el efecto antiemético central frente a distintas sustancias emetógenas, también se debería especular con una interrupción de la vía eferente, entre el área postrema y el NTS y el NMDV (Bountra et al., 1996).

En julio del 2006 la FDA aprobó la utilización del aprepitant, un antagonista de los receptores NK-1, para la prevención de las NVPO. La FDA recomienda que el aprepitant no sea utilizado para tratar las náuseas y/o vómitos ya instaurados

Gan y colaboradores presentaron en la Asociación americana de anestesiología (ASA) en Atlanta, Georgia en el 2005, un resumen de un estudio de fase 3, donde encontraron que el aprepitant es más eficaz que el ondansetrón para la prevención de NVPO hasta 48 horas post-operatorias.

Vale la pena mencionar los estudios realizados en el pasado. Se estudiaron dos antagonistas de los receptores NK-1 (CP-122,721 y GR-205,171), con ambos fármacos se obtuvieron buenos resultados con ausencia de efectos adversos. Se demostró que son efectivos tanto en prevención como en el tratamiento de las NVPO (III A) (Diemunsch et al., 1999; Gesztesi et al., 2000).

Este nuevo fármaco es aún más costoso que los antagonistas de los receptores 5-HT₃, lo cual limita su uso.

Midazolam

En 1976 Fryer y Walker sintetizaron la primera benzodiazepina hidrosoluble utilizada en la práctica clínica. El receptor de benzodiazepina fue caracterizado en los años setenta.

El nombre químico del midazolam es 8-cloro-6-(2- fluorofenil)-1 metil- 4H- imidizo [1,5- a] [1,4] hidroclicloridrato benzodiazepina. El midazolam es una benzodiazepina de acción corta, la cual es administrada por vía intravenosa. Es utilizada en la práctica clínica en la premedicación preoperatoria, como coinductor para la anestesia general y para producir sedación en los pacientes durante los procedimientos. Tiene propiedades ansiolíticas, hipnóticas, relajantes musculares, anticonvulsivantes y produce amnesia anterógrada.

Las benzodiazepinas ejercen la mayor parte de sus efectos al interactuar con los receptores GABA_A. Se unen a un sitio específico en el receptor, pero no lo activan de manera directa, requieren de ácido aminobutírico (GABA) para expresar sus efectos; es decir, regulan los efectos de GABA, el principal neurotransmisor inhibidor del sistema nervioso central. El conocimiento exacto de la forma en que interactúa con las benzodiazepinas de manera específica requiere clarificar la estructura del receptor GABA_A. Este receptor ionotrópico, está constituido de un pentámero de subunidades homólogas que se coensamblan para formar un canal de cloro integral. Cada subunidad tiene 4 segmentos transmembranales (TM) y es muy similar al receptor nicotínico. Se han clonado 18 subunidades en el SNC, α 1-6, β 1-3, γ 1-3, δ , ϵ , θ , ρ 1-3. Aún se desconocen las estructuras de subunidades exactas de los receptores GABA_A naturales, pero se cree que la mayoría de los receptores están constituidos de

Midazolam

En 1976 Fryer y Walker sintetizaron la primera benzodiazepina hidrosoluble utilizada en la práctica clínica. El receptor de benzodiazepina fue caracterizado en los años setenta.

El nombre químico del midazolam es 8-cloro-6-(2- fluorofenil)-1 metil- 4H- imidizo [1,5- a] [1,4] hidroclicloridrato benzodiazepina. El midazolam es una benzodiazepina de acción corta, la cual es administrada por vía intravenosa. Es utilizada en la práctica clínica en la premedicación preoperatoria, como coinductor para la anestesia general y para producir sedación en los pacientes durante los procedimientos. Tiene propiedades ansiolíticas, hipnóticas, relajantes musculares, anticonvulsivantes y produce amnesia anterógrada.

Las benzodiazepinas ejercen la mayor parte de sus efectos al interactuar con los receptores GABA_A. Se unen a un sitio específico en el receptor, pero no lo activan de manera directa, requieren de ácido aminobutírico (GABA) para expresar sus efectos; es decir, regulan los efectos de GABA, el principal neurotransmisor inhibidor del sistema nervioso central. El conocimiento exacto de la forma en que interactúa con las benzodiazepinas de manera específica requiere clarificar la estructura del receptor GABA_A. Este receptor ionotrópico, está constituido de un pentámero de subunidades homólogas que se coensamblan para formar un canal de cloro integral. Cada subunidad tiene 4 segmentos transmembranales (TM) y es muy similar al receptor nicotínico. Se han clonado 18 subunidades en el SNC, α 1-6, β 1-3, γ 1-3, δ , ϵ , θ , ρ 1-3. Aún se desconocen las estructuras de subunidades exactas de los receptores GABA_A naturales, pero se cree que la mayoría de los receptores están constituidos de

Farmacocinética del midazolam

Cuando el midazolam es administrado por vía intravenosa, la curva de concentración plasmática versus tiempo muestra una o dos fases distintas de distribución. El volumen de distribución en el estado estable es de 0.7 a 1.2 l/kg. Del 96 al 98% del midazolam se une a las proteínas plasmáticas. La principal proteína plasmática a la que se une es la albúmina. Existe un paso lento e insignificante de midazolam al líquido cefalorraquídeo. En humanos se ha demostrado que midazolam atraviesa lentamente la placenta y penetra a la circulación fetal y que es excretado en la leche materna.

El midazolam se metaboliza con rapidez, primordialmente por hidroxilación del grupo metilo del anillo imidazol fusionado; sólo se forman cantidades pequeñas de compuestos 3-hidroxilo. La isoenzima encargada de la hidroxilación es la citocromo CYP3A4. El compuesto α hidroxilado (alfa-hidroximidazolam) el cual es el principal metabolito plasmático y urinario, es equipotente e igualmente efectivo como el midazolam no metabolizado tomando en cuenta la concentración plasmática. Sin embargo, contribuye sólo en forma mínima (alrededor del 10%) a los efectos del midazolam intravenoso. Del 60 al 80% de la dosis es excretada en la orina como conjugado glucurónico-alfa-hidroximidazolam, su vida media es de aproximadamente una hora. Menos del 1% de la dosis se recupera en la orina en forma inalterada. Las concentraciones plasmáticas del alfa-hidroximidazolam corresponden al 12% de la del compuesto relacionado. La fracción de la dosis extraída por el hígado, ha sido estimada en 30 a 60%. Los estudios realizados hasta el momento no muestran ninguna evidencia de que exista un polimorfismo genético en el metabolismo oxidativo del midazolam, específicamente en la isoenzima CYP3A4.

En voluntarios jóvenes sanos, la vida media de eliminación es entre 1.5 y 2.5 horas. La depuración plasmática está en el rango de los 300 a 500 ml/min. Cuando se administra midazolam en infusión intravenosa, la cinética de su eliminación no es diferente a la de la inyección en bolo.

La eritromicina, claritromicina, ritonavir, itraconazol, ketoconazol, nefazodona y jugo de toronja son inhibidores de la isoenzima CYP3A4 y pueden afectar el metabolismo de las benzodiazepinas.

Midazolam como antiemético

Existen pocos estudios previos que evalúan el efecto antiemético del midazolam en el postoperatorio. Los resultados de los estudios publicados sugieren que el midazolam es eficaz para la prevención de náuseas y vómitos postoperatorios (Heidari et al., 1999; Di Florio et al., 1999). Ha sido evaluado en diferentes tipos de cirugía, por ejemplo, cirugía cardíaca (Sanjay y Tauro, 2004) donde se encontró que el midazolam a dosis de 0.02 mg/kg/h es más efectivo que el ondansetrón a 0.1 mg/kg cada 6 horas, como antiemético comparado con el ondansetrón. Recientemente, en el año 2007, Lee y colaboradores evaluaron la eficacia del midazolam vs el ondansetrón en pacientes sometidas a histeroscopías y ureteroscopías y encontraron que 2 mg de midazolam administrados 30 minutos antes de finalizar la cirugía es tan efectivo como el ondansetrón para prevenir las NVPO.

También se han realizado estudios del uso de midazolam para el tratamiento de NVPO, donde se ha encontrado que dosis subhipnóticas de midazolam de 1 a 2 mg por vía intravenosa son tan efectivas como el ondansetrón 4 mg administrados por la misma vía; para el tratamiento de las náuseas y/o los vómitos instaurados durante las primeras 6 horas después de cirugías abdominales ó ginecológicas, sin presentar efectos adversos cardiovasculares ni sedantes (Unlugene et al., 2004).

En el 2005, Mandala y colaboradores realizaron un estudio de fase II donde se sugiere que el midazolam puede ser útil como coadyuvante al tratamiento antiemético estándar cuando los pacientes reciben altas dosis de agentes quimioterapéuticos.

Mecanismo de acción propuesto del midazolam como antiemético

El mecanismo propuesto para el efecto antiemético del midazolam es la disminución de la entrada de dopamina a la zona quimiorreceptora gatillo (ZQG), sumado al efecto ansiolítico (Di Florio, 1992; Crowe, 2002).

Conociendo que el efecto emético se produce en estructuras del sistema nervioso central, donde existe un gran número de interconexiones neuronales, se reconocen dos zonas importantes: la ZQG y el centro del vómito. En ambas zonas están involucrados en la emesis un sin número de neurotransmisores como: dopamina, serotonina, neurocininas, opioides, adenosina, entre otros.

Dentro de la ZQG, uno de los más importantes es la dopamina, en la figura N°2 representamos una neurona dopaminérgica la que al ser estimulada libera este neurotransmisor, que activara a receptores postsinápticos D_2 , los cuales una vez activados envían las aferencias al centro del vómito. Por otro lado, en el centro del vómito, la dopamina liberada estimula también receptores D_2 produciendo emesis. También se reconoce a la serotonina como otro neurotransmisor importante, la cual estimula receptores $5-HT_3$ para promover el mismo efecto. Dentro de esta estructura se reconoce la existencia de neuronas gabaérgicas, que hacen sinapsis con las neuronas antes mencionadas. Así, cuando GABA es liberado, activa heteroreceptores del subtipo $GABA_A$, ubicados tanto en neuronas serotoninérgicas y dopaminérgicas. La estimulación de estos receptores produce hiperpolarización en las neuronas inhibiendo la liberación de dopamina y serotonina. Por esta razón, los agonistas de $GABA_A$,

como las benzodiazepinas, estimularan estos receptores y generan un efecto antiemético (Takada et al., 1993).

Se postula que las benzodiazepinas inhiben la recaptura de adenosina por un mecanismo desconocido (Philips et al., 1980), incrementando sus niveles en las sinapsis; con la consecuente estimulación de receptores de adenosina (A_1) ubicados en neuronas dopaminérgicas, inhibiendo la síntesis, liberación y efecto postsináptico de la dopamina (Di Florio, 1992).

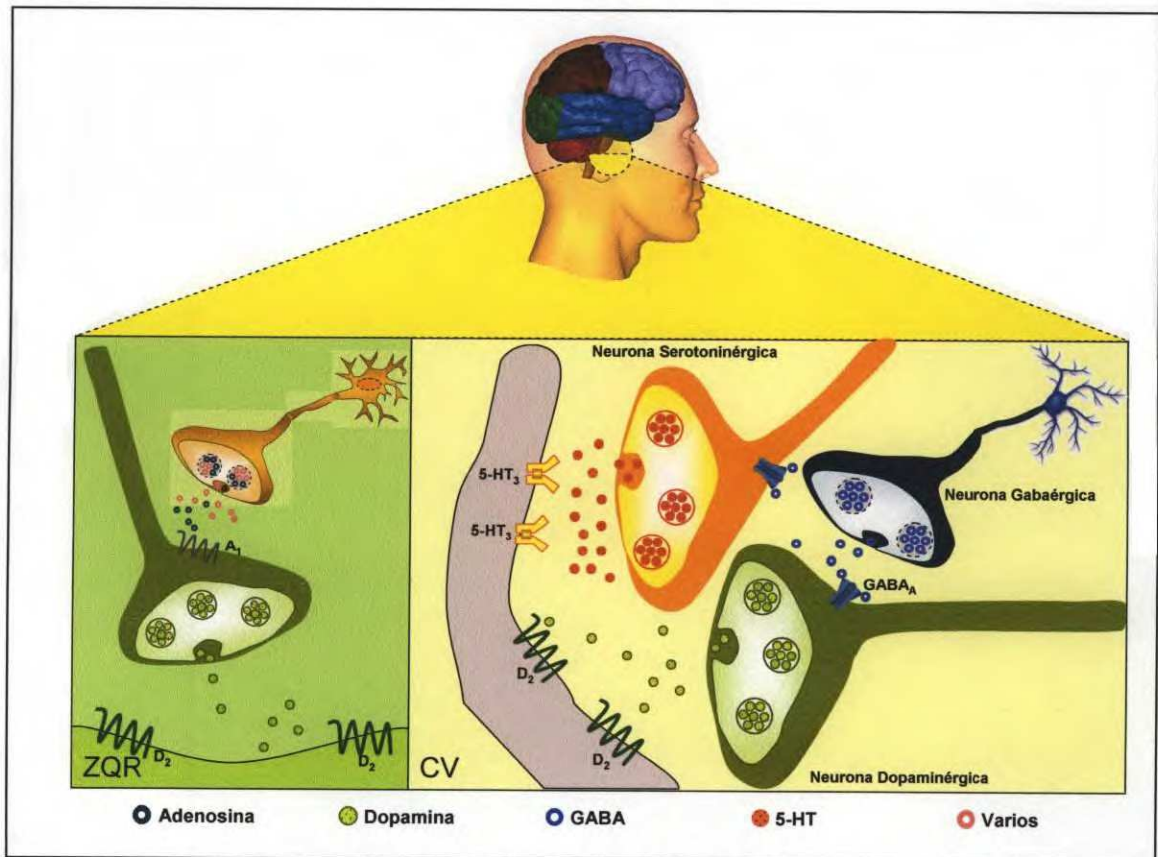


Figura N°2. Esquema representativo del mecanismo de acción propuesto para midazolam.

Cannabinoides

Actualmente existen 2 cannabinoides aprobados, uno por la FDA y el otro por el Reino Unido, los cuales son la nabilona y el dronabinol respectivamente. Su uso terapéutico está permitido solamente cuando el paciente no responde a los agentes antieméticos recomendados después de la administración de agentes citotóxicos.

Efedrina

Han demostrado ser efectivos para situaciones en las que el mecanismo de producción de los vómitos tiene cierta especificidad. Por ejemplo, es conocido el efecto beneficioso de la efedrina para tratar las náuseas y vómitos producidos por la hipotensión sistémica observada en las anestésias raquídeas y epidural; y que consecuentemente ocasiona un descenso en el flujo sanguíneo cerebral (centro del vómito) (Ho y Chiu, 2005).

Antihistamínicos

Por otra parte, algunos antihistamínicos como la difenhidramina y la prometazina inhiben los estímulos vestibulares y son particularmente útiles en la profilaxis y tratamiento de la cinetosis y en el control de la emesis tras cirugía del oído medio.

Antagonistas muscarínicos: escopolamina

El parche transdérmico de escopolamina ha sido utilizado con éxito para prevenir las NVPO, y es una alternativa costo-efectiva. En el año 2007 White y colaboradores encontraron que la utilización del parche de escopolamina es tan efectivo como el droperidol a dosis de 1.25 mg u ondansetrón a dosis de 4 mg para prevenir las NVPO tempranos o tardíos.

Tratamientos alternativos

Otra alternativa para la profilaxis de las NVPO es la utilización de jengibre. En un meta-análisis Chaiyakunapruk y colaboradores en el año 2006 demostraron que una dosis de 1 gramo de jengibre es más efectiva que el placebo para prevenir las NVPO.

Además de lo mencionado anteriormente, otros tratamientos alternativos para la prevención de las NVPO son las técnicas estimuladoras como electroacupuntura, estimulación eléctrica transcutánea de nervios, estimulación de puntos y acupresión.

El fundamento de estas técnicas es la corriente proporcionada y libre de Qi o energía de la vida, que según la medicina china tradicional es un concepto importante vinculado con la buena salud. Dicha energía vital fluye en todo el cuerpo en vías llamados meridianos, que tienen interacciones complejas entre sí, con órganos y sistemas corporales. La acupuntura en un punto o grupo de puntos particulares restaura la deficiencia o el bloqueo del flujo Qi. La estimulación del punto de pericardio (P6) localizado a cuatro centímetros en sentido proximal desde el pliegue de la muñeca entre los tendones de los palmares menor y mayor, atravesando la piel a un centímetro de profundidad; reduce las náuseas y los vómitos postoperatorios, la cinetosis y las náuseas y los vómitos inducidos por el embarazo (Cameron y Gan, 2003).

Aunque el mecanismo de acción no se ha establecido, se sugiere que la acupuntura podría mediar la liberación de beta endorfinas en el líquido cefalorraquídeo, potenciando la acción antiemética endógena en los receptores μ (Al-Sadi et al., 1997).

OBJETIVO GENERAL

1. Evaluar la eficacia adicional del midazolam en la prevención de náuseas y vómitos postoperatorios en mujeres sometidas a histerectomía abdominal con riesgo leve y moderado según el criterio de estratificación de Apfel, en el Complejo Hospitalario Metropolitano Dr Arnulfo Arias Madrid, entre octubre del 2005 a mayo del 2006.

OBJETIVOS ESPECIFICOS

1. Comparar la incidencia de náuseas y vómitos en las 24 horas postoperatorios entre el grupo de intervención y los grupos control
2. Determinar la frecuencia de necesidad de administrar antieméticos de rescate en cada uno de los grupos de estudio.
3. Evaluar si el midazolam tiene un valor agregado como profiláctico de las NVPO, a su principal efecto que es disminución de la ansiedad.
4. Introducir una metodología adecuada para la investigación clínica sobre la eficacia de fármacos antieméticos en diferentes tipos de cirugía.
5. Generar datos que sustenten la necesidad de establecer un protocolo para la prevención de las NVPO de acuerdo a los factores de riesgo.

ASPECTOS METODOLÓGICOS

A. Descripción del área de estudio:

Quirófanos de ginecología N° 12 y N° 13 del Complejo Hospitalario Metropolitano Dr. Arnulfo Arias Madrid.

B. Tipo de estudio:

Ensayo clínico randomizado, ciego; de intervención, comparativo, prospectivo y longitudinal.

C. Universo y muestra:

Todas las mujeres sometidas a cirugía de histerectomía abdominal del Complejo Hospitalario Metropolitano Dr. Arnulfo Arias Madrid que cumplan con los criterios de inclusión y que fueron atendidas durante los meses de octubre del 2005 a mayo del 2006.

Cálculo de la muestra:

Para calcular la muestra utilizamos el calculador EpiTable del programa EpiInfo version 6.04 B del año 2005. Se espera encontrar una disminución de la incidencia de náuseas y vómitos postoperatorios de un 50% (Bauer et al., 2004) a un 6% (Sanjay y Tauro, 2004). Fijando un error α de 0.05 y β de 0.2, se estimó 20 pacientes para cada grupo, sin embargo, para garantizar la muestra se reclutaron 25 pacientes en cada grupo.

Para el cálculo de la muestra se aplicó la fórmula:

$$n = \frac{\left[Z_{\alpha} * \sqrt{2p(1-p)} + Z_{\beta} * \sqrt{p_1(1-p_1) + p_2(1-p_2)} \right]^2}{(p_1 - p_2)^2}$$

Donde:

- n = sujetos necesarios en cada una de las muestras
- Z_{α} = Valor Z correspondiente al error aceptado en la muestra (5%)
- Z_{β} = Valor Z correspondiente al riesgo deseado (20%)
- p_1 = Valor de la proporción en el grupo de referencia, placebo, control o tratamiento habitual.
- p_2 = Valor de la proporción en el grupo del nuevo tratamiento, intervención o técnica.
- p = Media de las dos proporciones p_1 y p_2

$$p = \frac{p_1 + p_2}{2}$$

D. Unidades de análisis

Cada una de las pacientes que participan en el estudio.

Criterios de inclusión:

1. Pacientes electivas ASA I y II
2. Sexo femenino
3. Edad entre 18 a 65 años (se excluyen las pacientes mayores de 65 años debido a que la administración de midazolam puede prolongar su estancia en la sala de recuperación)
4. Pacientes con índice de masa corporal (IMC) menor de 35
5. Pacientes no fumadoras

Criterios de exclusión:

1. Pacientes con enfermedad renal

2. Pacientes con enfermedad hepática
3. Pacientes con diabetes mellitus
4. Sexo masculino
5. Edad menor de 18 ó mayor de 65 años
6. Pacientes con índice de masa corporal (IMC) mayor de 35
7. Alergia o sensibilidad manifiesta al midazolam
8. Uso crónico de opioides, benzodiazepinas, litio o drogas antipsicóticas
9. Embarazo

E. Control de sesgos

La asignación del fármaco fue al azar, a través de sobres previamente codificados y sellados. Una persona ajena al estudio fue la encargada de abrir el sobre y preparar los medicamentos correspondientes de acuerdo al código.

La recolección de datos en el postoperatorio fue realizada por una persona diferente al investigador principal.

F. Definición operacional de las variables

- 1.) Midazolam: es el fármaco que se sometió a prueba con respecto a su efecto antiemético a una dosis de 0.04 mg/kg, el cual estuvo presente en el grupo de intervención y ausente en el grupo control sustituido por solución salina normal (placebo).
- 2.) Dexametasona: es el fármaco que se utilizó como control positivo en uno de los grupos a una dosis única de 8 mg.
- 3.) Náusea: la herramienta para evaluar la severidad de las náuseas fue la escala de clasificación numérica, para ello se le pidió al paciente que seleccionara un número del 1 al 10 para identificar que tan intensas eran las náuseas que estaba sintiendo. Donde 0 significaba ausencia de náuseas y 10, la peor náusea imaginable. Los valores

numéricos obtenidos se clasificaron así: nulo como 0, leve del 1 al 3, moderado del 4 al 6 y severo del 7 al 10.

4.) Vómito: se registró como la presencia o ausencia de vómitos y la frecuencia de los mismos. Si el paciente presentaba episodios fugaces de náusea y vómito en un intervalo de un minuto, este evento se clasificó como un solo episodio emético. Contrariamente, cuando los intervalos entre los episodios de vómitos excedían de un minuto, estos se registraron como eventos separados.

G. Procedimiento

Luego de obtener la aprobación del comité de ética de la institución, se obtuvo el consentimiento informado oral y escrito de cada una de las pacientes que participaron en el estudio.

Este estudio se llevó a cabo en el Complejo Hospitalario Metropolitano Dr. Arnulfo Arias Madrid en el período comprendido de octubre de 2005 a mayo del 2006.

Todas las pacientes estaban en ayunas, no recibieron premedicación ni profilaxis farmacológica antiemética. Fueron hidratadas preoperatoriamente con lactato de ringer a 100 ml/h y recibieron anestesia general inhalatoria. La muestra total fue de 75 pacientes y fueron divididas aleatoriamente de la siguiente manera:

Grupos	Muestra (n)	Tratamiento
A	25	Placebo (solución salina normal)
B	25	Midazolam (0.04 mg/kg)
C	25	Dexametasona (8 mg)

Al llegar al salón de operaciones las pacientes fueron monitorizadas con electrocardiograma, presión arterial no invasiva, oximetría de pulso y capnografía.

Luego se procedió a colocar un catéter epidural para el control del dolor postoperatorio y administrar a través de él una solución analgésica con una bomba de infusión a razón de 10 ml/h; la cual fue ajustada de acuerdo a las necesidades individuales de las pacientes. La solución analgésica se preparó de la siguiente forma:

Fármacos	Cantidad (mL)	Concentración
Solución salina normal	252	---
Bupivacaína	40	0.068%
Fentanyl	8	1.3 µg/ml

Todas las pacientes recibieron los fármacos motivo del estudio 10 minutos antes de la inducción anestésica. Para inducir la anestesia se administró por vía intravenosa fentanyl a dosis de 2 µg/kg y propofol 2 mg/kg hasta la abolición del reflejo palpebral, asistiéndose la ventilación con mascarilla y oxígeno a 3 litros por minuto. La relajación neuromuscular se logró administrando por vía intravenosa atracurio 0.5 mg/kg y con esto se facilitó la intubación orotraqueal, la cual se realizó bajo laringoscopia directa. Todas las pacientes fueron ventiladas mecánicamente durante el procedimiento y el mantenimiento de la anestesia se logró con el anestésico inhalatorio sevoflurano manteniendo una concentración alveolar mínima entre 1-1.3% en 100% de oxígeno y se ajustó según la necesidad de la paciente. La hidratación transoperatoria fue con lactato ringer o solución salina normal a 8 ml/kg/h. Treinta minutos antes de finalizar la cirugía se administró en bolo por vía epidural 5 ml de marcaína al 0.5% más 5 ml de xilocaína al 2% sin preservativo. Al final de la cirugía el relajante neuromuscular fue antagonizado con neostigmina (1-2 mg), previa administración de 0.5 mg de atropina para prevenir los efectos muscarínicos de la

neostigmina, luego se discontinuó la anestesia y se retiró el tubo endotraqueal cuando la paciente reasumió la ventilación espontánea. Luego la paciente fue trasladada a la sala de recuperación de anestesia. El inicio de la ingesta de líquidos fue a las 24 horas postoperatorias.

Todo el personal que participó en el estudio fue entrenado por el investigador principal para la recolección y el registro de los datos. Para la evaluación de las náuseas y vómitos postoperatorios se utilizó una hoja de recolección de los datos (ver anexo), la cual fue llenada durante las 2 primeras horas por la enfermera encargada de recobro mientras la paciente se encontraba en la sala de recuperación de anestesia; luego el médico residente de anestesia de turno fue el encargado de evaluar a las pacientes cada 6 horas hasta completar las 24 horas postoperatorias. Ninguno de los evaluadores sabía cual medicamento fue el utilizado con las pacientes. Además se registró si fue necesario una dosis de rescate de antiemético para lo cual se utilizó metoclopramida 10 mg por vía intravenosa. Esta dosis de rescate fue administrada a cualquier paciente que experimentó un episodio moderado o severo de náusea, y /o un episodio de vómito.

H. Evaluación de eficacia

Menor incidencia de náuseas y vómitos postoperatorios con el uso de midazolam en comparación con el placebo, considerándose estadísticamente significativo para una $p < 0.05$.

I. Aspectos éticos

La información fue entregada y explicada a las pacientes del estudio el día antes de la cirugía. La misma fue comunicada tanto oral como por escrito y luego se obtuvo el consentimiento libre e informado de las participantes (Ver Consentimiento informado en el anexo).

Los registros del estudio fueron confidenciales para el personal que no participó del mismo. El nombre y cualquier información que pudiera identificar a las personas fuera del programa de estudio no fueron revelados. Ninguna información personal fue conservada sin permiso escrito de las participantes. La información registrada fue identificada mediante un código. Los registros obtenidos formaron parte del expediente clínico y fueron tratados de la misma manera confidencial que toda la información de este estudio.

No existió riesgo para las pacientes por la administración de este fármaco (midazolam), ya que el mismo se utiliza regularmente en nuestro hospital y en el resto del mundo para sedación y como coadyuvante de la inducción anestésica. Además lo utilizamos en la dosis recomendada. El procedimiento anestésico – quirúrgico se realizó según las normas del Servicio de Anestesiología.

J. Análisis estadístico

Se obtuvo el promedio y la desviación estándar de las variables de edad, peso, estatura, índice de masa corporal, duración de la anestesia, duración de la cirugía y volumen intraoperatorio administrado y se le aplicó el test de ANOVA considerando que las diferencias son estadísticamente significativas cuando el valor de p fuera menor de 0.05 ($p < 0.05$). Se utilizó χ^2 con dos grados de libertad para evaluar la significancia estadística de pacientes de acuerdo al estado físico según ASA. Además se estimó la significancia estadística de la diferencia de las tasas de incidencia (de episodios) y de proporciones independientes (porcentaje) de los grupos a comparar mediante el programa EPIDAT (programa para análisis epidemiológico de datos tabulados, versión 3.0 del año 2003 de la Organización Panamericana de la Salud) aplicando pruebas de inferencia sobre parámetros.

Resultados y discusión

En nuestro estudio evaluamos si existía un beneficio adicional del midazolam en la prevención de NVPO en 75 pacientes sometidas a histerectomía total abdominal, y lo comparamos frente a un grupo placebo y un grupo con dexametasona que fue el control positivo. Se decidió escoger este tipo de cirugías ya que están asociados a una alta incidencia de NVPO, que puede variar entre un 40% a un 80% (Gesztési et al., 2000). Adicionalmente el 100% de los autores coinciden que el sexo femenino es un factor de riesgo (Gan, 2006), señalándose que la probabilidad de padecer NVPO en mujeres es de 2 a 4 veces más que lo observado en la población masculina. Para lograr los objetivos del estudio el protocolo anestésico fue estandarizado y se trato que los grupos fueran lo más homogéneos posibles para poder compararlos, tomando en consideración que diversos factores tales como el tipo de cirugía, la técnica anestésica, la experiencia clínica del anestesiólogo, el uso de analgésicos opioides, la movilización temprana del paciente y el inicio de la ingesta de líquidos y/o alimentos incrementan el riesgo de sufrir NVPO (Van den Bosch et al., 2005).

La tabulación y análisis de los datos demográficos obtenidos de los pacientes que participaron en el estudio, demuestran que los grupos estudiados fueron similares en cuanto a la edad, peso, estatura e índice de masa corporal, y no mostraron diferencias estadísticamente significativas (tabla N°6). En relación a las características del procedimiento quirúrgico, tales como el estado físico preoperatorio (ASA), la duración de la anestesia, cirugía y la cantidad de líquidos intravenosos administrada, los resultados fueron similares entre los grupos, sin encontrarse diferencias estadísticamente significativas (tabla N° 7). Tanto la homogeneidad de las muestras como del procedimiento quirúrgico fueron de gran validez para nuestro estudio,

pudiendo asegurarse que las diferencias encontradas están directamente relacionadas con la administración de los fármacos utilizados y no a las diferencias intergrupales.

TABLA N° 6 CARACTERÍSTICAS DE LAS PACIENTES

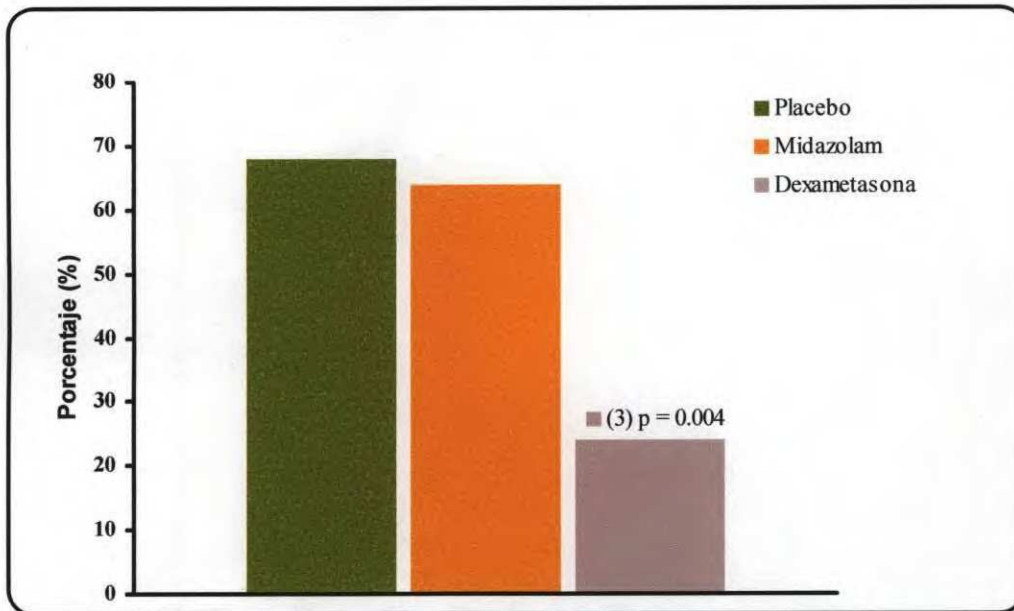
Características	Grupo A	Grupo B	Grupo C	P
	Placebo	Midazolam	Dexametasona	
Tamaño de la muestra	25	25	25	ns
Edad (años)*	45.92 ± 6.81	45.64 ± 6.47	43.8 ± 7.04	ns
Peso (kg)*	66.51 ± 11.22	66.28 ± 12.76	69.12 ± 10.79	ns
Estatura (cm)*	158.08 ± 8.99	157.54 ± 6.69	157.72 ± 6.50	ns
IMC*	26.52 ± 3.28	26.63 ± 4.46	27.85 ± 4.37	ns

*Los valores son promedios ± desviación estándar, ns = no significativo

TABLA N° 7 CARACTERÍSTICAS DEL PROCEDIMIENTO QUIRÚRGICO

Características	Grupo A		Grupo B		Grupo C		P
	Placebo		Midazolam		Dexametasona		
ASA	I 56%	II 44%	I 76%	II 24%	I 80%	II 20%	ns
Duración de la anestesia (min)*	90.52 ± 19.23		96.80 ± 32.77		102 ± 24.10		ns
Duración de la cirugía (min)*	70.18 ± 19.72		80.32 ± 31.48		84.4 ± 24.17		ns
Volumen intraoperatorio (ml)*	1066 ± 267.6		1194 ± 325.42		1256 ± 408.07		ns

*Los valores son promedios ± desviación estándar, ns = no significativo



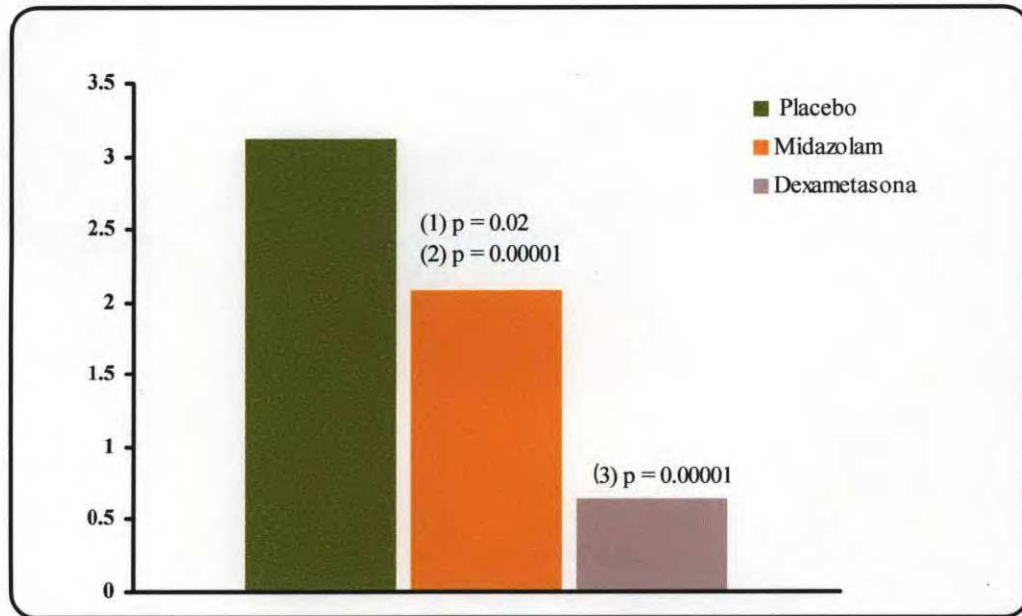
Gráfica N° 1 Porcentaje de pacientes con náuseas (1) Midazolam vs placebo, (2) Midazolam vs dexametasona. (3) Dexametasona vs placebo.

Dos de los parámetros evaluados fueron el número de pacientes con náuseas y el número de episodios de náuseas, como podemos observar en el la gráfica N°1 (tabla N°8), no existen diferencias significativa entre el porcentaje de pacientes con náuseas del grupo de estudio y del grupo placebo, sin embargo en la gráfica N°2 vemos que la tasa de episodios de náuseas del midazolam fue de 2.08 ($p=0.02$) en comparación con el placebo que fue de 3.12; esto se corresponde con una disminución del 33% de los episodios de náuseas (tabla N° 8). Cuando comparamos el midazolam con la dexametasona vemos que este último tuvo mayor efecto profiláctico que el midazolam con una $p < 0.00001$.

TABLA N°8 FRECUENCIA E INTENSIDAD DE LAS NÁUSEAS POSTOPERATORIAS SEGÚN NÚMERO DE PACIENTES Y EPISODIOS DE NÁUSEAS

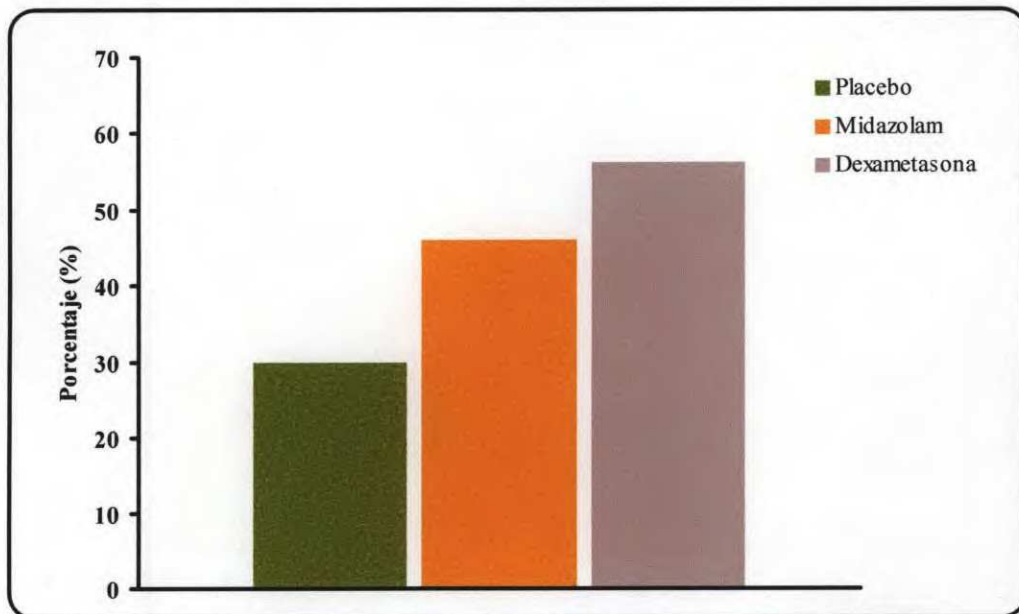
	Grupo A Placebo	Grupo B Midazolam	Grupo C Dexametasona	<i>p</i> Midazolam vs placebo	<i>p</i> Midazolam vs dexametasona	<i>p</i> Dexametasona vs placebo
FRECUENCIA DE NÁUSEAS						
N° de pacientes con náuseas (%)	17 (68%)	16 (64%)	6 (24%)	ns	ns	0.004
N° de episodios de náuseas	78 Tasa 3.12	52 Tasa 2.08	16 Tasa 0.64	0.02	0.00001	0.00001
INTENSIDAD DE LAS NÁUSEAS						
Leve	24/78 = 30%	24/52 = 46%	9/16 = 56.25%	ns	ns	0.005
Moderada	27/78 = 35%	11/52 = 21%	3/16 = 18.75%	ns	ns	0.00001
Severa	27/78 = 35%	17/52 = 33%	4/16 = 25%	ns	ns	0.001

ns = no significativo



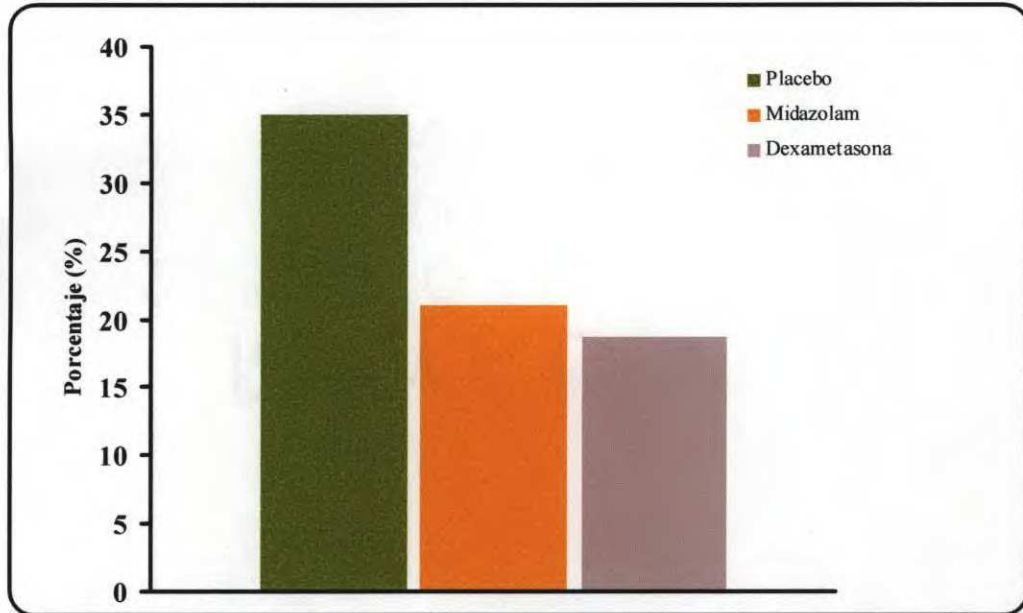
Gráfica N° 2 Tasa de episodios de náuseas (1) Midazolam vs placebo, (2) Midazolam vs dexametasona, (3) Dexametasona vs placebo.

Otro parámetro evaluado en nuestro estudio fue la intensidad de las náuseas postoperatorias, como observamos en la gráfica N°3 (tabla N°8), las pacientes tratadas con midazolam que presentaron náuseas consideraron sus episodios como leves en el 46%, a diferencia del grupo placebo donde consideraron las náuseas como leves en el 30%; en general hubo una tendencia a la disminución en comparación con el placebo, sin embargo esto no lo podemos considerar significativo. Al comparar el grupo de midazolam vs dexametasona en relación a la intensidad de los episodios de náuseas vemos que son muy similares en todas las intensidades (tabla N°8) en ambos grupos y no existe diferencia estadística.

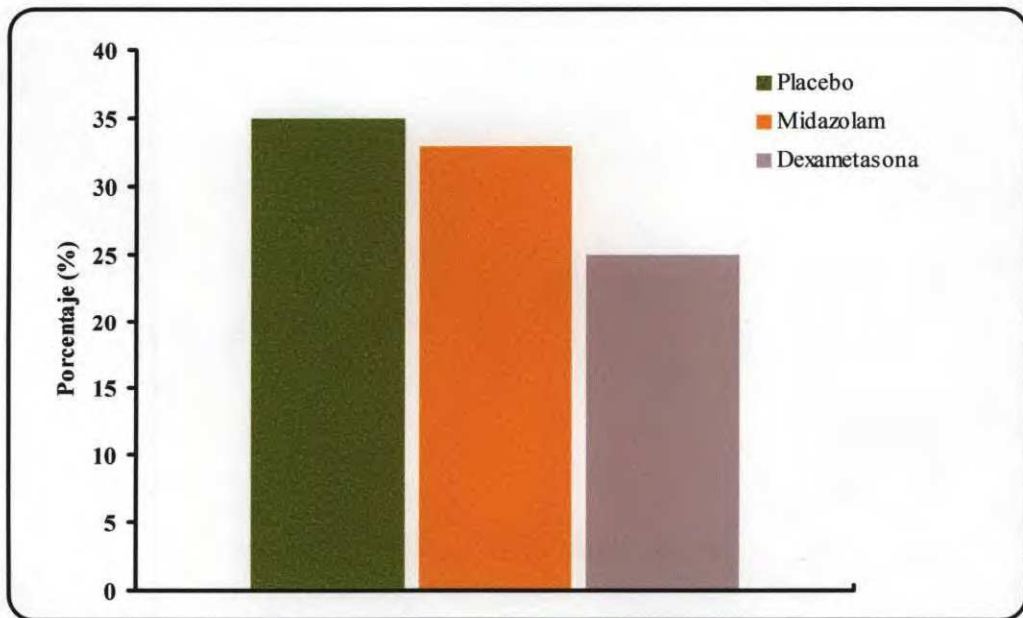


Gráfica N° 3 Intensidad leve de las náuseas (1) Midazolam vs placebo, (2) Midazolam vs dexametasona, (3) Dexametasona vs placebo.

Las pacientes en el grupo placebo experimentaron náuseas de mayor intensidad (gráficas N° 4 y N°5) que el grupo de las pacientes tratadas con midazolam o dexametasona, si bien no se observó diferencia estadística entre el midazolam y el placebo, si la hubo entre la dexametasona y el placebo ($p < 0.05$).



Gráfica N° 4 Intensidad moderada de las náuseas (1) Midazolam vs placebo (2) Midazolam vs dexametasona (3) Dexametasona vs placebo.



Gráfica N° 5 Intensidad severa de las náuseas (1) Midazolam vs placebo, (2) Midazolam vs dexametasona, (3) Dexametasona vs placebo.

En los resultados obtenidos por Bauer y colaboradores en el año 2004, al comparar midazolam vs placebo, encontraron una disminución del número de pacientes con náuseas en un 50%, lo cual no fue observado en nuestro estudio. Este resultado puede estar relacionado con varios factores, tales como el sexo, el tipo de cirugía, la duración del procedimiento quirúrgico y el uso de ondansetrón intraoperatorio. En el estudio de Bauer solamente el 65% de los pacientes eran de sexo femenino, el 15.2% de las cirugías fueron intra-abdominales, el tiempo del procedimiento quirúrgico osciló entre 72 a 86 minutos y el 60% de los pacientes recibió ondansetrón intraoperatoriamente. En contraste con nuestro estudio donde el 100% de las pacientes eran del sexo femenino, el 100% fueron cirugías intra-abdominales, el tiempo quirúrgico osciló entre 64 a 130 minutos y ninguna paciente recibió ondansetrón intraoperatoriamente. Al reunir todos estos factores vemos claramente que nuestro grupo de estudio tiene una mayor probabilidad de presentar NVPO, ya que de acuerdo al nomograma de Van Den Bosch nuestra población tenía un riesgo alto (70%) de sufrir NVPO. Cabe señalar, que la dosis de midazolam (0.04 mg/kg) utilizada en nuestro estudio fue igual a la del estudio de Bauer.

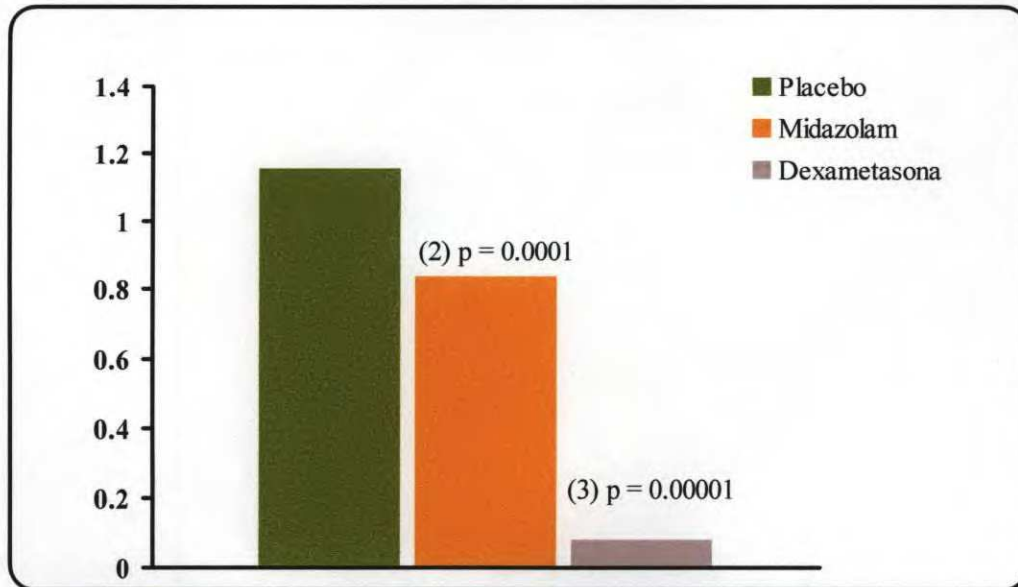
En relación a la incidencia de vómitos vemos en la tabla N° 9 y la gráfica N° 6, que en el grupo tratado con midazolam se observa una tendencia a la disminución de número de episodios de vómitos, lo cual ha sido observado por otros autores (Bauer et al., 2003, Heidari et al., 2004), sin embargo, no fue estadísticamente significativo. Lo que quedaría por establecer es si esta diferencia es dosis dependiente, ya que de ser así con un ligero incremento de la dosis se podría obtener un efecto benéfico más marcado. Por otra parte la dexametasona si registró una reducción más significativa de este parámetro, pero sin el ánimo de menospreciar el efecto beneficioso de la dexametasona tenemos que señalar que tiene la limitación que debe ser utilizada con

precaución en pacientes con historia de diabetes mellitus, inmunosupresión, hipertensión y hemorragia gastrointestinal. Los efectos adversos después de la administración de una sola dosis de dexametasona son raros, sin embargo, puede ocurrir una elevación de los niveles de la glucosa plasmática, ardor epigástrico y disturbios del sueño (Kris et al., 2006), así como una sensación pasajera, que desaparece espontáneamente, de ardor y/o picazón en el tracto genitourinario (Chen et al., 2006), lo que evidentemente limitaría su utilidad con este fin.

TABLA N°9 FRECUENCIA DE VÓMITOS POSTOPERATORIOS SEGÚN NÚMERO DE PACIENTES Y EPISODIOS DE VÓMITOS

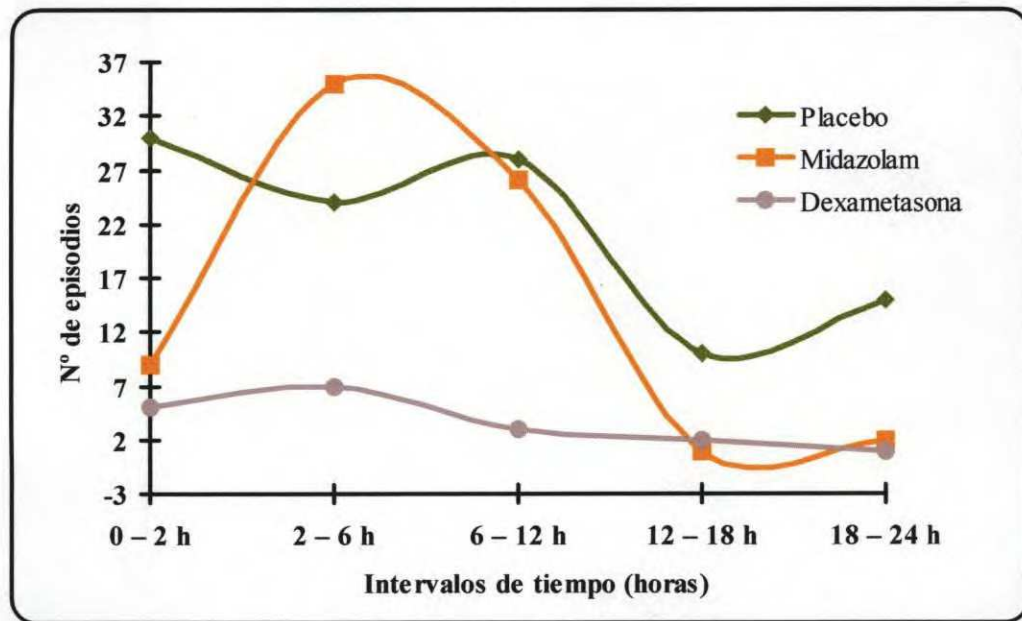
	Grupo A Placebo		Grupo B Midazolam		Grupo C Dexametasona		<i>p</i> Midazolam vs placebo	<i>p</i> Midazolam vs dexametasona	<i>p</i> Dexametasona vs placebo
N° pacientes con vómitos (%)	10 (40%)		8 (32%)		2 (8%)		ns	ns	0.02
N° episodios de vómitos	29	Tasa 1.16	21	Tasa 0.84	2	Tasa 0.08	ns	0.0001	0.00001

ns = no significativo



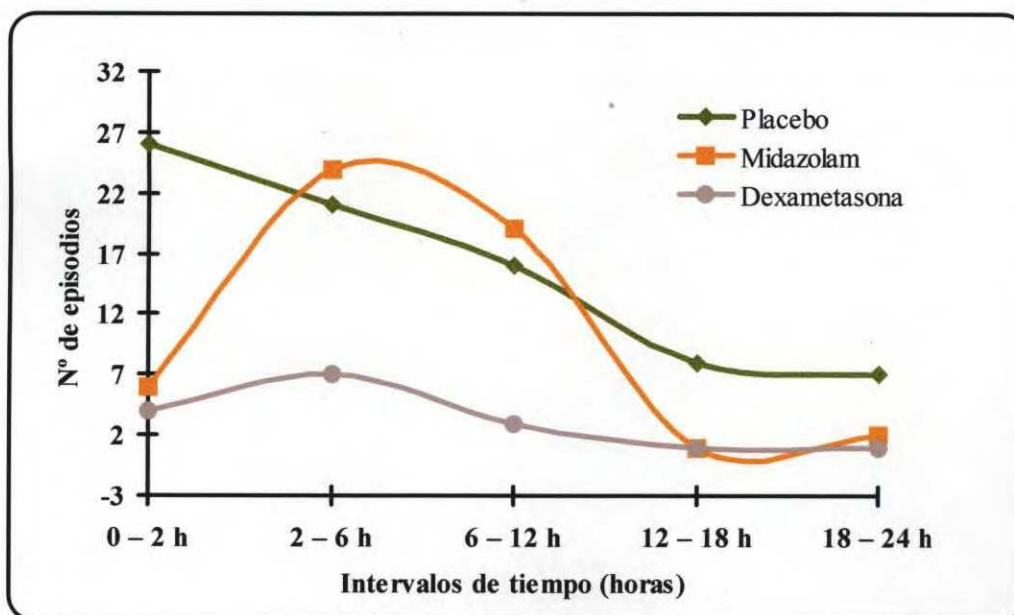
Gráfica N° 6 Tasa de episodios de vómitos (1) Midazolam vs placebo, (2) Midazolam vs dexametasona (3) Dexametasona vs placebo.

En la gráfica N° 7 (tabla N° 10) podemos observar en los diferentes intervalos de observación en 24 horas, el número total de episodios de náuseas y vómitos que se registraron para cada uno de los grupos en estudio, grupo placebo, grupo tratado con midazolam y el grupo que recibió dexametasona.



Gráfica N° 7 Número de episodios totales de NVPO en 24 horas

El comportamiento del grupo placebo nos sirve como referencia para conocer la tendencia bajo condiciones normales, es decir sin tratamiento, del número de episodios de náuseas, como observamos en la gráfica N°8 (tabla N°10) es durante las 2 primeras horas postoperatorias cuando se observa el mayor número de náuseas y que posteriormente se inicia un proceso de reducción progresiva, aunque en el último intervalo considerado en nuestro estudio aun la prevalencia de náuseas era de más del 25% (7 episodios).



Gráfica N° 8 Número de episodios de náuseas postoperatorias en 24 horas.

Estos resultados son un indicativo de las características que debe poseer un fármaco cuyo objetivo sea reducir los episodios de náuseas, y es que su perfil farmacológico debe llevarlo a presentar un mejor control de este efecto adverso en las primeras horas después de la cirugía.

De manera interesante y favorable podemos observar, que el tratamiento con midazolam es efectivo para reducir o prevenir las náuseas, precisamente en el periodo en el que se espera, según nuestro grupo placebo, un mayor número de episodios, cumpliendo con las expectativas señaladas.

A pesar de este dato positivo, debemos señalar que durante los periodos de 2 a 6 horas y de 6 a 12 horas postoperatorias (gráfica N°8) no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre el grupo que recibió midazolam y el grupo placebo. Hay que señalar que una de las posibles razones por las cuales obtuvimos este resultado es que fue un solo paciente, el cual presentó entre 5 y 6 episodios de

náuseas, en comparación con los otros pacientes del grupo, por lo tanto se aumenta el valor promedio en esos períodos.

Otro dato a observar es que de manera paradójica el midazolam no parece controlar las náuseas en los periodos comprendido entre las 2 y las 12 horas postoperatorias, sin embargo posteriormente este grupo manifiesta un descenso del efecto adverso de manera mas pronunciada, hasta el punto en el que 12 horas después de la intervención quirúrgica reaparecen las diferencias entre este grupo y el placebo.

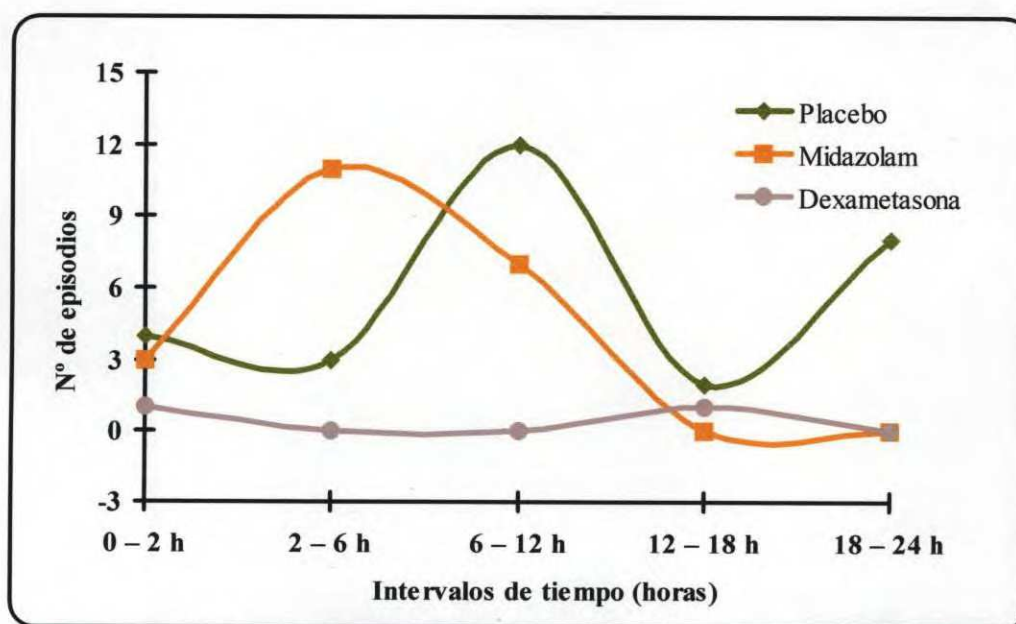
Los resultados obtenidos con midazolam podrían explicarse desde la perspectiva de su farmacocinética, en la que algunos autores proponen que las concentraciones plasmáticas requeridas para lograr un efecto sedante son mayores que las que se requieren para establecer un efecto preventivo de las náuseas. Lo que concuerda con los datos obtenido en nuestro estudio. Sin embargo, aún no esta claro, qué concentración plasmática del midazolam se correlacionaría con este efecto (Unlugenc et al., 2004).

Otro punto a considerar es la posibilidad que al tratarse de pacientes con IMC >26, podría darse un proceso de distribución del midazolam al tejido adiposo, lo que llevaría a un descenso de las concentraciones por debajo de las requeridas para su efecto antinauseoso, lo que explicaría los resultados obtenidos en los periodos entre las 2 y 12 postquirúrgicas; a esto añadiríamos un proceso de redistribución con salida del midazolam de sitios de depósito y concentraciones plasmáticas con efecto antinauseoso lo que nos ayudaría a comprender por que en las 12 horas postoperatorias reaparece dicho efecto .

No queremos dejar de lado una posible implicación farmacodinámica, no al margen de la cinética del fármaco, sino como un factor complementario, y en este sentido algunos autores han propuesto teorías que buscan explicar el efecto a más largo plazo

del midazolam y que podría estar relacionado con procesos intracelulares no descritos en su totalidad, como por ejemplo, un incremento de los efectos inhibitorios de GABA_A (Takada et al., 1993, Bauer et al., 2003, Heidari et al., 2004, Sanjay et al., 2004, Ho y Chiu, 2005).

Recordemos el comportamiento de los pacientes en el grupo placebo con respecto a los episodios de náuseas (gráfica N°8) y observemos que de manera paradójica en las primeras horas que es cuando aparecen el mayor numero de náuseas, esto no es consistente con los episodios de vómitos (gráfica N°9) que son más significativos en el período de 6 a 12 horas.



Gráfica N° 9 Número de episodios de vómitos postoperatorios en 24 horas

Este dato es de gran relevancia, no solo para nuestro estudio, sino que deja precedentes para protocolos futuros que enmarquen en la búsqueda de fármacos cuyo objetivo sea controlar los episodios de vómitos, para tal caso se requerirá de fármacos como dexametasona, cuyo mecanismo de acción le confiere utilidad para controlar

este efecto adverso, por su prolongada latencia y duración de acción. En nuestro estudio el grupo tratado con dexametasona demostró ser más eficaz en la profilaxis de NVPO en todos los intervalos de tiempo ($p < 0.05$). Es importante señalar que el grupo tratado con midazolam mostró un comportamiento muy parecido al observado cuando se evaluó el efecto antinauseoso.

Nosotros encontramos que el midazolam administrado 10 minutos antes de la inducción anestésica a una dosis de 0.04 mg/kg en pacientes sometidas a histerectomía total abdominal solo era eficaz como antinauseoso en las primeras 2 horas postoperatorias y en el periodo comprendido entre las 12 a 24 horas postoperatorias, a diferencia de otros autores que encontraron un efecto antiemético del midazolam. Nosotros creemos que esto puede deberse a varios factores: los estudios demostraron ciertas limitaciones en su diseño, por ejemplo, Sanjay y Tauro en el año 2004, Bauer y colaboradores en ese mismo año no utilizaron ningún sistema de estratificación de riesgo para las NVPO, de hecho no consideraron como un factor importante el sexo femenino para establecer una comparación, Sanjay y Tauro de los 200 pacientes que evaluaron solo 74 eran del sexo femenino y en el caso de Bauer y colaboradores de los 88 pacientes solo 56 eran del sexo femenino. Otros factores de riesgo reconocidos por Apfel y Van den Bosch, como la historia de cinetosis y no fumador no fueron tomados en cuenta por ninguno de ellos. Adicionalmente, Bauer y colaboradores no mencionan que tipo de anestésico utilizaron y en vista de que los anestésicos inhalados tienen mayor riesgo de producir NVPO y son los responsables de los episodios de NVPO en las primeras 2 horas postoperatorias es importante conocer este dato. Además, el estudio de Bauer y colaboradores tampoco evaluaron el mismo tipo de cirugía, y observamos que el 84.8% de las cirugías fueron periféricas, las cuales tienen un menor riesgo de NVPO.

TABLA N°10 EVALUACIÓN DE NÚMEROS DE EPISODIOS DE NVPO A DIFERENTES INTERVALOS DE TIEMPO DESPUÉS DE LA ANESTESIA

Intervalo de tiempo postoperatorio	Grupo A Placebo	Grupo B Midazolam	Grupo C Dexametasona	<i>p</i> Midazolam vs Placebo	<i>p</i> Midazolam vs Dexametasona	<i>p</i> Dexametasona vs Placebo
<i>0 – 2 h</i>						
Náusea	26	6	4	0.0008	ns	0.0001
Vómito	4	3	1	ns	ns	ns
Total NVPO	30	9	5	0.001	ns	<0.00001
<i>2 – 6 h</i>						
Náusea	21	24	7	ns	0.004	0.01
Vómito	3	11	0	ns	0.006	ns
Total NVPO	24	35	7	ns	<0.00001	0.004
<i>6 – 12 h</i>						
Náusea	16	19	3	ns	0.0009	0.004
Vómito	12	7	0	ns	ns	0.003
Total NVPO	28	26	3	ns	<0.00001	<0.00001
<i>12 – 18 h</i>						
Náusea	8	1	1	0.039	ns	0.039
Vómito	2	0	1	ns	ns	ns
Total NVPO	10	1	2	0.01	ns	0.038
<i>18 – 24 h</i>						
Náusea	7	2	1	ns	ns	ns
Vómito	8	0	0	0.039	ns	0.039
Total NVPO	15	2	1	0.002	ns	0.0005

ns = no significativo

Observamos que el número de pacientes en los diferentes intervalos de observación en 24 horas (tabla N°11) no mostró diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de estudio.

TABLA N°11 NÚMERO DE PACIENTES CON NVPO A DIFERENTES INTERVALOS DE TIEMPO DESPUÉS DE LA ANESTESIA

	Grupo A Placebo		Grupo B Midazolam		Grupo C Dexametasona		<i>p</i>
	N°	%	N°	%	N°	%	
<i>0-2 h</i>							
Náusea	11	44	5	20	4	16	ns
Vómito	3	12	2	8	1	4	
<i>2-6 h</i>							
Náusea	10	40	10	40	4	16	ns
Vómito	2	8	6	24	0	-	
<i>6-12 h</i>							
Náusea	8	32	8	32	2	8	ns
Vómito	6	24	4	16	0	-	
<i>12-18 h</i>							
Náusea	4	16	1	4	1	4	ns
Vómito	2	8	0	-	1	4	
<i>18-24 h</i>							
Náusea	4	16	1	4	1	4	ns
Vómito	3	12	0	-	0	-	

ns = no significativo

Referente a la necesidad de administrar el antiemético de rescate como se observa en la gráfica N° 10 (tablas N° 12 y N° 13) solo el 12% de los pacientes del grupo tratado con dexametasona requirió la administración de metoclopramida (antiemético de rescate) $p=0.006$, lo cual concuerda con el hecho de que la incidencia de NVPO en este grupo fue menor. De acuerdo a nuestros resultados el 32% de los pacientes en el grupo de midazolam requirió la administración del antiemético de rescate en comparación con el grupo placebo que fue 48%, sin embargo, estos resultados no son estadísticamente significativos.

TABLA N°12 NECESIDAD DE ADMINISTRACIÓN DE ANTIEMÉTICOS DE RESCATE* EN PACIENTES CON MIDAZOLAM VS PLACEBO Y VS DEXAMETASONA

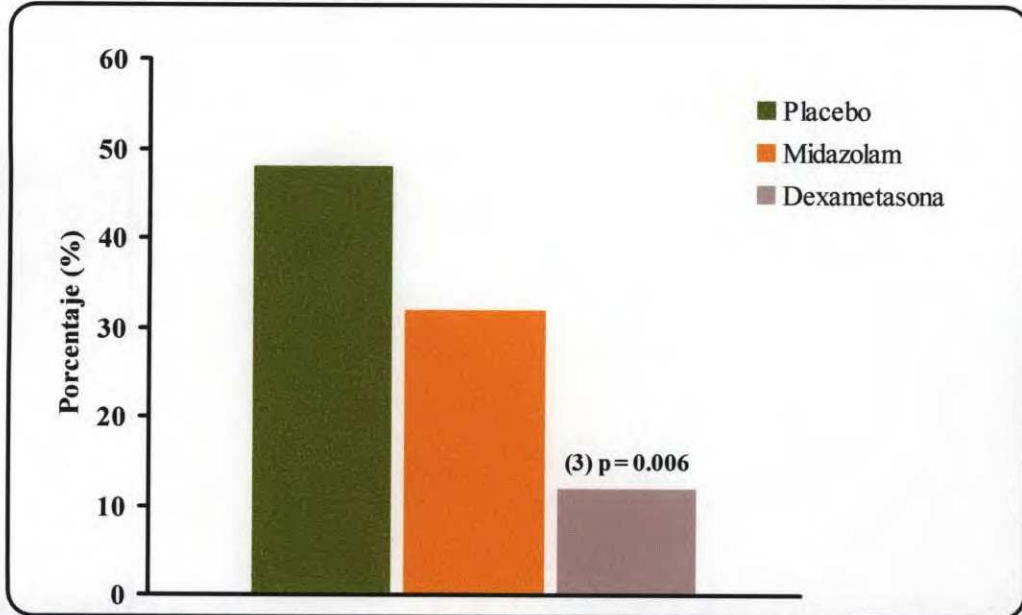
Intervención	Total		Sí		No		P
	N°	%	N°	%	N°	%	
Placebo	25	100	12	48	13	52	
Midazolam	25	100	8	32	17	68	ns
Dexametasona	25	100	3	12	22	88	ns
Total	75	100	23	31	52	69	

* Antiemético de rescate: metoclopramida 10 mg I.V. ns = no significativo

TABLA N°13 NECESIDAD DE ADMINISTRACIÓN DE ANTIEMÉTICOS DE RESCATE* EN PACIENTES CON DEXAMETASONA VS PLACEBO

Intervención	Total		Sí		No		P
	N°	%	N°	%	N°	%	
Dexametasona	25	100	3	12	22	88	0.006 RR = 0.25 (0.08 < 0.7)
Placebo	25	100	12	48	13	52	
Total	75	100	23	31	52	69	

* Antiemético de rescate: metoclopramida 10 mg I.V. ns = no significativo



Gráfica N° 10 Porcentaje de pacientes que requirieron antieméticos de rescate (1) Midazolam vs placebo, (2) Midazolam vs dexametasona, (3) Dexametasona vs placebo.

El uso de midazolam como profilaxis de NVPO, también ha sido evaluado a dosis relativamente menores que las empleadas en nuestro protocolo. En un estudio realizado por Lee y colaboradores en el año 2007, observaron que el midazolam a dosis de 2 mg totales administradas en bolo por vía intravenosa 30 minutos antes de finalizar la cirugía, disminuye las NVPO y que el efecto es igual al observado con ondansetrón, sin afectar el tiempo de recobro del paciente (Sanjay et al., 2004, Lee et al., 2007). Al igual que en nuestro estudio, todas las pacientes fueron del sexo femenino, no fumadoras, ASA I ó II, edad entre 18 a 65 años, pero los procedimientos realizados (histeroscopías ó ureteroscopías) y su duración tienen un riesgo menor de producir NVPO. Cabe señalar que nuestro objetivo era encontrar un valor agregado al efecto ansiolítico, sedante hipnótico del midazolam, ya que lo utilizamos como coadyuvante de la anestesia, lo cual disminuye los requerimientos anestésicos; por lo

tanto se utilizaría muy probablemente menor cantidad de anestésicos inhalados y nuestras pacientes tendrían una menor probabilidad de sufrir NVPO.

La forma de administración del midazolam utilizada por Sanjay y colaboradores en el 2004, fue en infusión continua a dosis de 0.02 mg/kg/h hasta 24 horas postoperatorias y sus resultados mostraron que es un antiemético más efectivo que el ondansetrón a dosis de 0.1 mg/kg por vía intravenosa cada 6 horas hasta las 24 horas postoperatorias, ya que ninguno de los pacientes que recibieron midazolam presentaron episodios de vómitos postoperatorios. Esta forma de administración del midazolam resulta útil y práctica para pacientes sometidos a cirugía cardíaca, sin embargo, esto no resulta cierto para otros procedimientos quirúrgicos. Es importante mencionar que de acuerdo al nomograma de Van Den Bosch la población seleccionada por estos investigadores tenía un riesgo bajo de sufrir NVPO (30%) y es muy probable que esta sea la razón por la que el midazolam no fuera efectivo como antiemético en nuestro estudio.

También el midazolam ha sido investigado como profiláctico de las NVPO en otro tipo de procedimientos quirúrgicos tales como colecistectomía (Heidari et al., 2004) y revascularización miocárdica (Sanjay et al., 2004).

En el año 2004 Unlugenc y colaboradores evaluaron la eficacia del midazolam no como profiláctico, sino como tratamiento de las náuseas y los vómitos postoperatorios ya instaurados, y encontraron que el midazolam es tan efectivo como el ondansetrón para el tratamiento de las NVPO.

Otros estudios demuestran que el midazolam ha sido utilizado con éxito para mejorar las náuseas y / ó vómitos refractarios secundario a la quimioterapia con cisplastino, el cual es conocido por ser altamente emetógeno (Mandala et al., 2005). En la guía del 2006 sobre el uso de antieméticos en oncología, se recomienda la utilización de

benzodiazepinas como coadyuvante para tratar las náuseas y/o vómitos producidos por la quimioterapia (Kris et al., 2006).

En todo caso, nuestro estudio corroboró que el uso de midazolam además de tener el efecto ansiolítico, brinda el efecto benéfico adicional de disminuir los episodios de náuseas, en las primeras 2 horas y en el periodo comprendido entre las 12 a 24 horas postoperatorias; con una tendencia a disminuir los episodios de vómitos.

Conclusiones

Los grupos de nuestro estudio fueron similares en cuanto a la edad, peso, estatura, índice de masa de masa corporal y no mostraron diferencias estadísticamente, al igual que la duración de la anestesia y cirugía y la cantidad de líquidos intravenosos administrados.

Si bien es cierto que la utilización de midazolam no disminuyó el número de pacientes con náuseas, si fue eficaz para disminuir el número de episodios de náuseas en las primeras 2 horas postoperatorias y en el periodo comprendido entre las 12 a 24 horas postoperatorias en comparación con el grupo placebo ($p < 0.05$). La dexametasona demostró ser eficaz en ambos parámetros ($p < 0.05$). Es importante mencionar en cuanto a la severidad de las náuseas, que los pacientes en el grupo de midazolam refirieron que la mayoría de las náuseas fueron percibidas como leves a diferencia del grupo placebo, sin embargo, no fue estadísticamente significativo. No hubo diferencias significativas entre el midazolam y la dexametasona en cuanto a la severidad de las náuseas.

No hubo diferencias significativas entre el grupo tratado con midazolam y el grupo tratado placebo en cuanto al número de pacientes con vómitos, pero hubo una tendencia a disminuir los episodios de vómitos, mientras que la dexametasona fue eficaz en el control de ambos parámetros ($p < 0.05$).

En cuanto a la necesidad de utilizar antiemético de rescate no hubo diferencias en el grupo tratado con midazolam y el grupo tratado con placebo, ni entre el grupo tratado con dexametasona y el grupo tratado con midazolam. Pero sí hubo diferencia entre el grupo tratado con dexametasona vs placebo donde $p = 0.006$.

BIBLIOGRAFÍA

1. AL-SADI M, NEWMAN B, JULIOUS S. 1997. Acupuncture in the prevention of postoperative nausea and vomiting. *Anaesthesia*. 52: 658-661.
2. ANDREWS P L. 1992. Physiology of nausea and vomiting. *British Journal of Anaesthesia*. 69 (supplement 1): 2s-19s.
3. APFEL C, GREIM C A, HAUBITZ I, GOEPFERT C, USADEL J, SEFRIN P. 1998. A risk score to predict the probability of postoperative vomiting in adults. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*. 42: 495-501.
4. APFEL C, LAARA E, KOIVURANTA M, GREIM CA, ROEWER N. 1999. A simplified risk store for predicting postoperative nausea and vomiting: conclusions from cross-validations between two centers. *Anesthesiology*. 91: 693-700.
5. APFEL C, KRANKE P, KATZ M, GOEPFERT C, PAPPENFUSS T, RAUCH S, HEINECK R, GREIM CA, ROEWER N. 2002. Volatile anesthetics may be the main cause of early but not delayed postoperative vomiting: a randomized controlled trial of factorial design. *British Journal of Anaesthesia*. 88: 659-668.
6. APFEL CC, ROEWER N, KORTILA K. 2002. How to study postoperative nausea and vomiting. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*. 46: 921-928.
7. BALKI M, KASODEKAR S, DHUMNE S, CARVALHO J. 2007. The prophylactic Granisetron does not prevent postdelivery nausea and vomiting during elective cesarean delivery under spinal anesthesia. *Anesthesia & Analgesia*. 104: 679-683.
8. BAUER K, DOM P, RAMIREZ A, O'FLAHERTY J. 2004. Preoperative intravenous Midazolam: benefits beyond anxiolysis. *Journal of Clinical Anesthesia*. 16: 177-183.
9. BELESLIN D, STRBAC M, JOVANOVIC-MICIC D, SAMARDZIC R, NEDELKOVSKI V. 1989. Area postrema: cholinergic and noradrenergic regulation of emesis. A new concept. *Arch Internal Physiology and Biochemistry*. 97: 107-115
10. BERNE R, LEVY M, KOEPPEN B. 2004. *Physiology*. Fifth Edition. Mosby, USA..
11. BEATTIE W, LINDBLAD T, BUCKLEY D, FORREST J. 1993. Menstruation increases the risk of nausea and vomiting after laparoscopy: a prospective randomized study. *Anesthesiology*. 78: 272-276.
12. BOARD T, BOARD R. 2006. The role of 5-HT₃ receptor antagonists in preventing postoperative nausea and vomiting. *AORN Journal*. 83: 209-220.
13. BONICA J, CREPPS W, MONK B, BENNETT B. 1958. Postanesthetic nausea, retching and vomiting. *Anesthesiology*. 19: 532-540.
14. BORGHEAT A, EKATODRAMIS G, SCHENKER. 2003. Postoperative nausea and vomiting in regional anesthesia. *Anesthesiology*. 98: 530-547.
15. BOUNTRA C, GALE J, GARDNER C, JORDAN C, KILPATRICK G, TWISSELL D. 1996. Towards understanding the etiology and pathophysiology of the emetic reflex: novel approaches to antiemetic drugs. *Oncology*. 53 (Supl 1): 102-109.

16. BUTTNER M, WALDER B, ELM E, TRAMER M. 2004. Is low dose Haloperidol a useful antiemetic? A meta-analysis of published and unpublished randomized trials. *Anesthesiology*. 101: 1454-1463.
17. CANDIOTTI K, BIRNBACH D, LUBARSKY D, LUBARSKY D, NHUCH F, KAMAT A, KOCH W, NIKOLOFF M, WU L, ANDREWS D. 2005. The impact of pharmacogenomics on postoperative nausea and vomiting. *Anesthesiology*. 102: 543-549.
18. CAMERON D, GAN T. 2003. Tratamiento de las náuseas y los vómitos postoperatorios en la cirugía ambulatoria. *Clínicas de Anestesiología de Norteamérica*. 2: 339-357.
19. CHAIYAKUNAPRUK N, KITIKANNAKORN N, NATHISUWAN S, LEEPRAKOBBOON K, LEELASETTAGOOL C. 2006. The efficacy of ginger for the prevention of postoperative nausea and vomiting: a meta-analysis. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*. 194: 95-99.
20. CHEN M, HONG C, CHENG H, TAN P, TSAI C, SU H, WONG C. 2006. Dexamethasone effectively reduces postoperative nausea and vomiting in a general surgical adult patient population. *Chang Gung Medical Journal*. 29: 175-180.
21. COHEN M, DUNCAN P, DEBOER D, TWEED W. 1994. The postoperative interview: assessing risk factors for nausea and vomiting. *Anesthesia & Analgesia*. 78: 7-16.
22. CROWE S. 2002. Midazolam: an anti-emetic? *Anaesthesia*. 57: 830.
23. DAVIS C. 1997. Emesis research: a concise history of the critical concepts and experiments. *J R Nav Med Serv*. 83: 31-41.
24. DIEMUNSCH P, SCHOEFFLER P, BRYSSINE B. 1999. Antiemetic activity of the NK-1 receptor antagonist GR205171 in the treatment of established postoperative nausea and vomiting after major gynaecological surgery. *British Journal of Anaesthesia*. 88: 274-276.
25. DI FLORIO T. 1992. The use of Midazolam for persistent postoperative nausea and vomiting. *Anesthesia Intensive Care*. 20: 383-386.
26. DI FLORIO T, GOUCKE C. 1999. The effect of Midazolam on persistent postoperative nausea and vomiting. *Anesthesia Intensive Care*. 27: 38-40.
27. DIB J, TIU R. 2002. Postoperative nausea and vomiting: an overview. *Hospital Pharmacy*. 37: 1055-1065.
28. DOMINO K, ANDERSON E, POLISSAR N, POSNER K. 1999. Comparative efficacy and safety of Ondansetron, Droperidol, and Metoclopramide for preventing postoperative nausea and vomiting: a meta-analysis. *Anesthesia & Analgesia*. 88: 1370-1379.
29. FIGUEREDO E. 2000. Náuseas y vómitos postoperatorios. Controversias, evidencias y nuevos fármacos. *Revista Española de Anestesiología y Reanimación*. 47: 81-89.
30. GAN T. 2002. Postoperative nausea and vomiting can it be eliminated? *Jama*. 287: 1233-1236.
31. GAN T, MEYER T, APFEL C, CHUNG F, DAVIS P, EUBANKS S, KOVAC A, PHILIP B, SESSLER D, TEMO J, TRAMER M, WATCHA M. 2003. Consensus guidelines for managing postoperative nausea and vomiting. *Anesthesia & Analgesia*. 97: 62-71.
32. GAN T. 2006. Risk factors for postoperative nausea and vomiting. *Anesthesia & Analgesia*. 102: 1884-1898.

33. GARDNER C, BOUNTRA C, BUNCE K, DALE T, JORDAN C, TWISSELL D. 1994. Anti-emetic activity of neurokinin NK-1 receptor antagonists is mediated centrally in the ferret. *British Journal of Pharmacology*. 112: 516.
34. GESZTESI Z, SCUDERI P, WHITE P, WRIGHT W, WENDER R, D'ANGELO R, BLACK S, DALBY P, MACLEAN D. 2000. Substance P (Neurokinin-1) antagonist prevents postoperative vomiting after abdominal hysterectomy procedures. *Anesthesiology*. 93: 931-937.
35. GRATZ I, ALLEN E, AFSHAR M, et al. 1996. The effects of the menstrual cycle on the incidence of emesis and efficacy of Ondansetron. *Anesthesia & Analgesia*. 83: 565-569.
36. HABIB A. 2002. Midazolam: an anti-emetic? *Anaesthesia*. 57: 725.
37. HABIB A, GAN T. 2004. Evidence-based management of postoperative nausea and vomiting: a review. *Canadian Journal of Anesthesia*. 51: 326-341.
38. HENZI I, WALDER B, TRAMER M. 1999. Metoclopramide in the prevention of postoperative nausea and vomiting: a quantitative systematic review of randomized, placebo-controlled studies. *British Journal of Anesthesia*. 83: 761-771.
39. HEIDARI S, SARYAZDI H, SAGHAEI M. 2004. Effect of intravenous Midazolam premedication on postoperative nausea and vomiting after cholecystectomy. *Acta of Anesthesiology of Taiwan*. 42: 77-80.
40. HIKASA Y, OGASAWARA S, TAKASE K. 1992. Alpha adrenoreceptor subtypes involved in the emetic action in dogs. *Pharmacology and Experimental Therapeutics*. 261: 746-754.
41. HO K, CHIU J. 2005. Review article. Multimodal antiemetic therapy and emetic risk profiling. *Annals Academy of Medicine*. 34: 196-205.
42. HOLTE K, JENSEN P, KEHLET H. 2003. Physiologic effects of intravenous fluid administration in healthy volunteers. *Anesthesia & Analgesia*. 96: 1504-1509.
43. ISLAM S, JAIN P. 2004. Postoperative nausea and vomiting (PONV): a review article. *Indian Journal of Anesthesia*. 48(4): 253-258.
44. JUNGER A, HARTMANN B, BENSON M. 2001. The use of an anesthesia information management system for prediction of antiemetic rescue treatment at the postanesthesia care unit. *Anesthesia & Analgesia*. 92: 1203-1209.
45. KOVAC A. 2000. Prevention and treatment of postoperative nausea and vomiting. *Drugs*. 59: 213-238.
46. KOIVURANTA M, LAARA E, SNARE L. 1997. A survey of postoperative nausea and vomiting. *Anaesthesia*. 52: 443-449.
47. KRIS M, HESKETH P, SOMERFIELD M, FEYER P, SNOW R, KOELLER J, MORROW G, CHINNERY L, CHESNEY M, GRALLA R, GRUNBERG S. 2006. American Society of Clinical Oncology. Guideline for antiemetics in oncology: update 2006. *Journal of Clinical Oncology*. 24: 2932-2947.
48. KUCHARCZYK J, HARDIN R. 1990. Regulatory peptides and the onset of nausea and vomiting. *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology*. 68: 289-293.
49. LERMAN J. 1992. Surgical and patient factors involved in postoperative nausea and vomiting. *British Journal of Anaesthesia*. 69 (supplement): 24S-32S.

50. LEE Y, LAI H, LIN P, HUANG S, LIN Y. 2003. Dexamethasone prevents postoperative nausea and vomiting more effectively in women with motion sickness. *Canadian Journal of Anesthesia*. 50: 232-237.
51. LEE Y, WANG J, YANG Y, CHEN A, LAI H. 2007. Midazolam vs Ondansetron for preventing postoperative nausea and vomiting: a randomized controlled trial. *Anaesthesia*. 62: 18-22.
52. MACARIO A, WEINGER M, CARNEY S, KIM A. 1999. Which clinical anesthesia outcomes are important to avoid? *Anesthesia & Analgesia*. 89: 652-658.
53. MAHARAJ C, KALLAM S, MALIK A, et al. 2005. Preoperative intravenous fluid therapy decreases postoperative nausea and pain in high risk patients. *Anesthesia & Analgesia*. 100: 675-682.
54. MANDALA M, CREMONESI M, ROCCA A, CAZZANIGA M, FERRETTI G. 2005. Midazolam for acute emesis refractory to Dexamethasone and Granisetron after highly emetogenic chemotherapy: a phase II study. *Support Care Cancer*. 13: 375-380.
55. MOORE B, OTTERBEIN L, TURLER A. 2003. Inhaled carbon monoxide suppresses the development of postoperative ileus in the murine small intestine. *Gastroenterology*. 124: 377-391.
56. MORETTI E, ROBERTSON K, EL-MOALEM H, GAN T. 2003. Intraoperative colloid administration reduces postoperative nausea and vomiting and improves postoperative outcomes compared with crystalloid administration. *Anesthesia & Analgesia*. 96: 611-617.
57. NIMMO W. 1984. Effect of anesthesia on gastric motility and emptying. *British Journal of Anesthesia*. 56: 29-35.
58. PALAZZO M, STRUNIN L. 1984. Anesthesia and emesis: I. Etiology. *Canadian Journal of Anesthesia*. 31: 178-187.
59. PALAZZO M, EVANS R. 1993. Logistic regression analysis of fixed patients factors for postoperative sickness: a model for risk assessment. *British Journal of Anesthesia*. 70: 135-140.
60. PHILIPS J, BENDER A, WU P. 1980. Benzodiazepines inhibit adenosine uptake into rat brain synaptosomes. *Brain Research*. 195: 494-498.
61. REDMOND M, GLASS P. 2005. Opiate-induced nausea and vomiting: what is the challenge? *Anesthesia & Analgesia*. 101: 1341-1342.
62. ROBERTS G, BEKKER T, CARLSEN H, MOFFATT C, SLATTERY P, McCLURE A. 2005. Postoperative nausea and vomiting are strongly influenced by postoperative opioid use in a dose related manner. *Anesthesia & Analgesia*. 101: 1343-1348.
63. SANJAY O, TAURO D. 2004. Midazolam: an effective antiemetic after cardiac surgery- a clinical trial. *Anesthesia & Analgesia*. 99: 339-343.
64. SCUDERI P. 2005. You (still) can't disprove the existence of dragons. *Anesthesiology*. 102: 1081-1082.
65. SINCLAIR D, CHUNG F, MEZEI G. 1999. Can postoperative nausea and vomiting be predicted? *Anesthesiology*. 91: 109-118.
66. STADLER M, BARDIAU F, SEIDEL L, ALBERT A, BOOGAERTS J. 2003. Difference in risk factors for postoperative nausea and vomiting. *Anesthesiology*. 98: 46-52.
67. SWEENEY B. 2002. Why does smoking protect against postoperative nausea and vomiting? *British Journal of Anesthesia*. 89: 810-813.

ANEXOS

Proyecto de Investigación - Eficacia del midazolam en la prevención de náusea y vómitos postoperatorios en mujeres sometidas a histerectomía abdominal en el Complejo hospitalario Metropolitano Dr. Arnulfo Arias Madrid, entre octubre del 2005 a mayo del 2006 – Ensayo clínico randomizado ciego. Página 1 de 3.

Investigador principal Teléfono: 6674-4162

CONSENTIMIENTO INFORMADO

A usted se le está preguntando si está de acuerdo en participar en un estudio para demostrar que un medicamento puede evitar que un paciente, después de operado, tenga ganas de vomitar o que vomite.

Este estudio incluirá 75 pacientes mujeres atendidas en el Complejo hospitalario Metropolitano Dr. Arnulfo Arias Madrid de la ciudad de Panamá durante los meses de octubre del 2005 a mayo del 2005.

La decisión de participar en este estudio es completamente voluntaria de su parte pero antes que decida que desea participar usted debe conocer el propósito del estudio, los peligros y los beneficios, y lo que se espera de usted. Entonces, usted puede decidir si desea o no ser parte del estudio. Este proceso se denomina “consentimiento informado”.

SU PARTICIPACIÓN ES VOLUNTARIA

Este documento le proporciona información acerca del estudio. Las personas que le hacemos esta solicitud le explicaremos esta información sobre la cual usted puede hacer todas las preguntas que desee. Una vez que usted lo tenga claro, si decide participar, se le solicitará que firme este consentimiento si está de acuerdo y se le facilitará una copia para que pueda conservarla.

Es importante que usted tenga claro lo siguiente:

- Su participación es completamente voluntaria.
- Usted puede decidir no participar del estudio o retirarse en cualquier momento.

PROPÓSITO DEL ESTUDIO

El propósito principal de este estudio es el de disponer de un medicamento que evite que las personas que se operan sufran de vómitos o deseos de vomitar después de la operación quirúrgica.

DURACIÓN DEL ESTUDIO

El estudio terminará a finales del mes de mayo del año 2006 o cuando se haya logrado que 75 mujeres participen voluntariamente. Usted sólo tiene que participar una vez durante el período y la observación de los resultados se hará durante 24 horas a partir del inicio de la anestesia.

GRUPOS DE ESTUDIO

Se formarán tres grupos de estudio, a un grupo se le aplicará el medicamento en estudio, al otro grupo se le aplicará la dexametasona y al tercer grupo se le administrará el mismo volumen que el de los fármacos pero será solución salina normal. Se le administrará el medicamento 10 minutos antes de iniciar la anestesia, el cual no produce ninguna molestia ni sensación de dolor o molestia.

Si usted está de acuerdo en formar parte del estudio, usted será asignado a uno de los grupos mediante una especie de sorteo, de manera que usted no sabrá si se le aplicó el medicamento o la solución salina, hasta que termine el estudio. Esto es necesario para probar si el medicamento realmente evita los vómitos o el deseo de vomitar.

Proyecto de Investigación – Eficacia del midazolam en la prevención de náusea y vómitos postoperatorios en mujeres sometidas a histerectomía abdominal en el Complejo hospitalario Metropolitano Dr. Arnulfo Arias Madrid, entre octubre del 2005 a mayo del 2006 – Ensayo clínico randomizado ciego. Página 2 de 3.

CONFIDENCIALIDAD

Los registros del estudio serán confidenciales para el personal que no participa del mismo. Su nombre y cualquier información que pueda identificarlo fuera del programa de estudio no serán revelados. Ninguna información personal será conservada sin su permiso por escrito. La información registrada será identificada mediante un código.

Los registros obtenidos formarán parte de su expediente médico y serán tratados de la misma manera confidencial que toda la información de este estudio.

Usted no será identificado personalmente en ninguna publicación o presentación sobre este estudio.

POSIBLES RIESGOS

De acuerdo con estudios previos, la aplicación de este medicamento, que se usa regularmente en nuestro hospital para sedación y como coadyuvante de la inducción anestésica no produce ningún efecto adverso.

POSIBLES BENEFICIOS

Este estudio podría ser de beneficio para Usted ya que estamos evaluando un medicamento que se utiliza rutinariamente con otros propósitos si es útil o no en la prevención de náuseas y vómitos postoperatorios, dado que éstos causan insatisfacción y estrés a los pacientes.

No hay compensación en dinero por su participación.

VIGILANCIA DEL ESTUDIO

El cumplimiento de los procedimientos del estudio será verificado por un grupo de expertos que constituyen el Comité de Bioética de la Investigación del Hospital, quienes vigilarán que se garantice los derechos de los pacientes y no se les someta a ningún procedimiento que ponga en peligro su vida o su bienestar.

Si el Comité de Bioética considera que hay inconvenientes significativos para los participantes, puede ajustar o cancelar el estudio.

NUEVOS CONOCIMIENTOS

La información sobre los resultados de este estudio será divulgada para beneficio de los pacientes que se sometan a cirugías, lo cual le será informado a usted o a cualquier persona que lo requiera.

RETIRO DEL ESTUDIO

Usted puede decidir retirarse del estudio en cualquier momento. También el estudio puede ser suspendido sin su consentimiento por alguna de estas razones:

- Si su médico o el grupo de investigadores considera que el estudio representa algún peligro para usted.
- Si el grupo de investigadores decide cancelar el estudio.
- Si usted no puede seguir el procedimiento.
- Si el Comité de Bioética decide que el estudio sea suspendido.

Si usted decide no participar de este estudio o retirarse en cualquier momento, no perderá ninguno de los beneficios que pueda recibir como consecuencia del estudio así como los de la atención médica usual del hospital.

Proyecto de Investigación - Eficacia del midazolam en la prevención de náusea y vómitos postoperatorios en mujeres sometidas a histerectomía abdominal en el Complejo hospitalario Metropolitano Dr. Arnulfo Arias Madrid, entre octubre del 2005 a mayo del 2006 – Ensayo clínico randomizado ciego. Página 3 de 3.

COSTOS PARA USTED

Usted no incurre en ningún gasto adicional por participar en este estudio.

PROBLEMAS O PREGUNTAS:

Si usted tiene alguna pregunta acerca de este estudio o alguna complicación relacionada, sírvase contactar al investigador Dra. Beatriz Ruiz Nájera al teléfono 2642959 ó la 6674-4162. Si usted tiene preguntas acerca de sus derechos como participante del estudio, usted puede llamar (nombre y título del miembro del Comité de Bioética de la Investigación) al teléfono 269-0222.

CONSENTIMIENTO DEL PARTICIPANTE:

Si usted ha leído este documento de consentimiento (o si lo han explicado) y ha entendido la información, y voluntariamente está de acuerdo en participar en este estudio, por favor firme con su nombre en el espacio correspondiente a continuación.

Nombre y firma del voluntario. Fecha

Nombre y firma del Testigo. Fecha

Nombre y firma del Investigador. Fecha

**CAJA DE SEGURO SOCIAL
COMPLEJO HOSPITALARIO METROPOLITANO "DR. A.A.M."
SERVICIO DE ANESTESIA Y REANIMACION**

**EFICACIA DEL MIDAZOLAM EN LA PREVENCIÓN DE NAUSEAS Y VÓMITOS
POSTOPERATORIOS**

La siguiente encuesta tiene como objetivo conocer si el MIDAZOLAM se emplea en la profilaxis de náuseas y vómitos post-operatorio en hospitales de Panamá y de la Región.

Los resultados obtenidos serán utilizados para justificar la realización de un estudio con miras a dilucidar los verdaderos beneficios de la práctica en cuestión.

DATOS GENERALES

Hospital _____
País, Ciudad _____

Tipo de Asistencia Hospitalaria

Público Privado Patronato

Tipo de Hospital

Centro ambulatorio Hospital de 2° Nivel Hospital de 3° Nivel Otro: _____

Cargo del encuestado

Médico Funcionario Médico Residentes

Sub-especialidad del encuestado

Cardiovascular Neuroanestesia Pediatría No tiene

DATOS DE USO DE MIDAZOLAM

Conoce del uso de Midazolam como profiláctico de náuseas y vómitos postoperatorio?

Sí No

Fuente de su conocimiento anterior

Lectura de artículo
 Mediante Conferencia (Congreso, Curso, Talleres, Actividades docentes)
 A través de otro profesional
 Referencia bibliográfica: _____

Utiliza el Midazolam como profiláctico de náuseas y vómitos postoperatorio

Sí No

Si su respuesta es afirmativa complete los siguientes cuestionamientos

Dosis Utilizada _____ Bolo Infusión

Momento en que lo administra

Antes de la inducción (____ min) Inducción Mantenimiento de la anestesia al final de la anestesia

Añada observaciones y comentarios que considere de relevancia para el desarrollo de esta investigación

Le agradezco su valiosa colaboración para completar esta encuesta.

HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

TÍTULO: EFICACIA DEL MIDAZOLAM EN LA PREVENCIÓN DE NÁUSEAS Y VÓMITOS POSTOPERATORIOS EN MUJERES SOMETIDAS A HISTERECTOMÍA ABDOMINAL en el C.H.M. Dr. A.A.M. Octubre 2005 a Marzo de 2006.

FORMULARIO N° _____

Parámetros a evaluar	Tiempo de medición				
	0-2 horas	2-6 horas	6-12 horas	12-18 horas	18-24 horas
Frecuencia de náuseas					
Intensidad de las náuseas					
▪ Leve					
▪ Moderada					
▪ Severa					
Frecuencia de vómitos					

Necesidad de terapia de rescate antiemética _____

Escala de evaluación de las náuseas: NULO (0) LEVE (1-3) MODERADA (4-6) SEVERA (7-10)