UNIVERSIDAD NACIONAL DE ROSARIO

Facultad de Ciencias Médicas

Carrera de Postgrado de especialización en Anestesiología

Influencia del Midazolam como medicación pre anestésica en el nivel de hipnosis con Propofol, monitorizado con índice biespectral (BIS).

Alumno: Palazzi, Lucio Humberto

Tutor: Cortiñas, Luciano

Director del proyecto: Dr. Gustavo Elena

Lugar de realización: Servicio de Anestesia, Analgesia y Reanimación del Hospital Provincial del Centenario – quirófano central

2014

Índice

Resumen……..……..……...3

Palabras claves……..……3

Fundamentación del tema……..…..4

Objetivo……..……..……..6

Pacientes y métodos……..……6

Resultados……8

Discusión…….....10

Conclusión…..……13

Referencias bibliográficas……..……..14

Anexo 1……..……..17

Anexo 2……..……18

RESUMEN

Objetivo del proyecto: El midazolam administrado como pre medicación anestésica es ampliamente utilizado por sus efectos sedantes y amnésicos. El midazolam aumenta la concentración en sangre del propofol en infusión continua. El propofol actúa sobre el mismo receptor GABA Tipo A, pero en diferente sitio de unión que el midazolam. El índice biespectral (BIS) permite optimizar la administración de anestésicos. El midazolam administrado como pre medicación anestésica modificaría el consumo de propofol, con una anestesia intravenosa total.

Material y Método: se reclutaron 36 pacientes, que fueron sometidos a una colecistectomía electiva video laparoscópica. Los pacientes fueron aleatorizados en 2 grupos de igual tamaño. Se asignaron al grupo A pre medicación con midazolam endovenoso (0,05mg/Kg), y al grupo B sin pre medicación. La inducción fue realizada con propofol, con una concentración en sitio efecto (Ce) de 4 µg/ ml. La analgesia fue controlada con remifentanilo con una concentración en Ce de 7 -14 ng/ml. El propofol fue ajustado para mantener un valor de BIS entre 40-60. Al cierre de la piel se detuvo la infusión de propofol. Se registró el consumo total de propofol durante toda la cirugía.

Resultados: El consumo total de propofol en el grupo A fue de 548,4 mg, y 672,4 mg en el grupo B (p 0,054). Esto significa una reducción de 18,45%. Se observaron diferencias significativas en el índice BIS en las primeras 3 mediciones, con niveles más bajos en el grupo con midazolam.

Conclusión: El midazolam administrado como pre medicación anestésica disminuye el consumo de propofol durante una anestesia intravenosa total, guiados con el índice biespectral.

PALABRAS CLAVES

Midazolam, Propofol, BIS.

FUNDAMENTACION DEL TEMA

La anestesia total intravenosa o TIVA (Total Intravenous Anesthesia), se define como una técnica de anestesia general usando una combinación de drogas administradas solo por vía intravenosa, en ausencia de agentes inhalatorios halogenados y de óxido nitroso. Esta técnica, permite la inducción y el mantenimiento de la anestesia general con una infusión controlada de hipnóticos y opioides.

La administración combinada de agentes anestésicos se asocia a interacciones farmacocinéticas y farmacodinámicas. Una interacción farmacodinámica es aquella que se manifiesta como un aumento o un descenso en los efectos de los medicamentos, de una manera aditiva o sinérgica. Las interacciones aditivas usualmente ocurren cuando dos fármacos de la misma clase actúan en el mismo receptor o comparten el mismo mecanismo de acción, de esta manera, al combinar el uso de dos benzodiacepinas cabe presuponer la aparición de una interacción aditiva. Las interacciones sinérgicas, usualmente ocurren cuando se administran dos fármacos que producen el mismo efecto pero a través de diferentes mecanismos de acción o en receptores diferentes. Un ejemplo de interacción sinérgica es la hipnosis producida por la combinación de pequeñas dosis de un opiáceo y una benzodiacepina. Por otra parte las interacciones farmacocinéticas se presentan cuando un fármaco afecta la absorción, distribución, metabolismo o eliminación de otro[1 2 3].

El midazolam administrado como pre medicación anestésica es ampliamente utilizado por sus efectos sedantes y amnésicos. La dosis habitualmente utilizada como pre medicación es de 0,02- 0,07 mg/Kg endovenosa (EV). Su efecto, por esta vía, comienza entre los 3 y 5 minutos, con una duración de acción menor de la hora. El midazolam es rápidamente metabolizado en el hígado a 1-hidroxiacetil midazolam y excretado por la orina[4 5 6 7]. Se ha reportado, desde el punto de vista farmacocinético, que el midazolam aumenta la concentración en sangre del propofol en infusión continua un 25%, al disminuir el metabolismo y las fases de distribución rápida y lenta [8 9].

El propofol (2,6- diisopropilfenol) es un agente hipnótico intravenoso, caracterizado por un inicio de acción de 30 a 40 segundos, llegando a su efecto máximo entre 45 y 90 segundos. Es muy liposoluble, lo que le da un gran volumen de distribución y, además, tiene un alto aclaramiento plasmático. Estas características le confieren un mínimo efecto residual tras el cese de la infusión continua. Actúa de manera inespecífica

en membranas lipídicas y en el sistema transmisor inhibitorio γ amino butírico (GABA), como principal sitio de acción[10 11 12].

Ambos fármacos actúan sobre el mismo receptor GABA Tipo A ($GABA_A$), pero en diferente sitio de unión[13 14 15]. El receptor $GABA_A$ es una estructura conformada por cinco subunidades de naturaleza proteica que constituyen y dan forma a dicho receptor. Dentro de las subunidades que conforman al receptor encontramos a α1-6, ß1-3, γ1-3, δ, θ y ρ1-3. La sensibilidad y actividad de los receptores $GABA_A$ está modulada por la afinidad de ciertos fármacos sobre sus sitios de unión y reconocimiento de las subunidades que lo conforman, de forma individual o en combinación[16 17]. El GABA ejerce una acción inhibitoria en el Sistema Nervioso Central (SNC), al activar el receptor $GABA_A$ el cual incrementa el flujo de iones de cloro hacia el interior de la célula por gradiente de concentración hiperpolarizando, de esa forma, a la neuronas gabaérgicas, a las cuales modula[18 19 20].

En la actualidad, se está generalizando la utilización de monitores basados en el análisis del electroencefalograma (EEG) para cuantificar el grado de hipnosis durante la cirugía. Esto permite un ajuste individual y más preciso del agente hipnótico, por lo que la administración combinada de agentes anestésicos guiadas por EEG procesados puede optimizar el uso de estos fármacos[21 22 23].

Desde el año 1992 existen en el mercado monitores que se utilizan para evaluar el nivel de profundidad de la hipnosis durante la anestesia, de todos ellos el Índice Biespectral (BIS) es el monitor más estudiado y validado[22]. El BIS es un parámetro derivado del EEG que se correlaciona con la profundidad hipnótica y sedación inducida por anestésicos[23 24]. El índice BIS es una medida empírica, obtenida del análisis de la bi-coherencia de los componentes del EEG (análisis biespectral), entre otros subparámetros (β-ratio, Burst supression, etc.), cuyos valores están comprendidos entre 0 y 100, donde 100 representa al paciente plenamente despierto, y 0 EEG isoeléctrico[22 23 24]. Los valores de BIS entre 40 y 60 se consideran adecuados para la anestesia general durante la cirugía, mientras que los valores por debajo de 40 indican un estado hipnótico profundo[25 26]. Por tanto, el mantenimiento de valores de BIS en ese intervalo (40- 60) durante la anestesia general reduce la posibilidad de despertar intraoperatorio y permite una mayor precisión en la administración de anestésicos generales[27 28]. De acuerdo a lo revisado, el midazolam utilizado en la sala de preparación anestésica, influiría en la inducción y

mantenimiento anestésico con propofol, disminuyendo el consumo del mismo durante la anestesia total intravenosa.

OBJETIVO

Evaluar la influencia del midazolam administrado como pre medicación anestésica, en el consumo de propofol, durante la anestesia intravenosa total (TIVA). Durante colecistectomía video laparoscópica electiva, en pacientes ASA I- II, con la monitorización del índice biespectral (BIS).

MATERIAL Y MÉTODOS

Luego de ser aprobado por el comité de ética del Hospital Provincial Centenario y firmado el consentimiento, se realizó un estudio clínico, observacional, prospectivo y aleatorizado.

Población a estudiar: se reclutaron 36 pacientes, que fueron sometidos a una colecistectomía electiva video laparoscópica. Los criterios de inclusión fueron pacientes entre 18 y 65 años, con un índice de masa corporal (IMC) menor de 30, ASA I-II. Los criterios de exclusión fueron pacientes con enfermedad cerebrovascular o respiratoria manifiesta, padecimiento de afecciones endocrinas, renales o hepáticas, pacientes que estén tomando drogas que afecten al sistema nervioso central, embarazo y alergia.

Método anestésico: luego del ingreso a la sala de preparación anestésica se monitorizó los signos vitales, según las normas de vigilancia transoperatoria IRAM/ FAAAAR. Los pacientes fueron aleatorizados en 2 grupos de igual tamaño, de acuerdo al número del documento nacional de identidad. Los números impares se asignaron al grupo A (pre medicación con midazolam endovenoso (0,05mg/Kg), 10 minutos antes del ingreso a quirófano) y los pares al grupo B (sin pre medicación).

La inducción fue realizada con infusión de propofol controlada para objetivo (TCI, Target Controlled Infusion) en sitio efecto (Ce), con una bomba de infusión Orchesta Base Primea (Fresenius Vial Company, Brezins, Francia). Inicialmente, se programó una (Ce) de 4 µg/ ml usando los parámetros farmacocinéticos de Schnider [29]. La analgesia fue controlada con remifentanilo (TCI) con concentración en Ce de 7-14 ng/ml usando los parámetros farmacocinéticos de Minto, según recomendaciones de Sepulveda[30]. La intubación traqueal fue facilitada con vecuronio 0,1mg/kg y la ventilación mecánica fue

ajustada para obtener una EtCO2 de 30-35 mmHg. Los relajantes neuromusculares sólo fueron utilizados durante la inducción anestésica. Todos los pacientes fueron ventilados con O2 al 50%.

Durante el mantenimiento anestésico, la concentración en sitio efecto del remifentanilo fue regulada según la frecuencia cardiaca (Fc) y la tensión arterial (TA), tratando de mantenerlas un 20% por debajo de los registros basales. El propofol fue ajustado para mantener un valor de BIS entre 40-60.

Al cierre de la piel se evaluó el grado de relajación neuromuscular residual, según el cual se decidió la reversión con neostigmina y atropina, y se paró la infusión de propofol. Se registró el consumo total de propofol durante toda la cirugía.

Variables estudiadas: las variables a estudiar para lograr el objetivo fueron el consumo total de propofol, el nivel de BIS (BIS VIEW, 2008®), y la concentración sitio efecto de propofol. Además, se evaluaron variables demográficas (edad, peso, altura, IMC) y duración de la cirugía.

Causa de terminación del estudio:

Análisis interim: Tras la inclusión de la mitad de los pacientes de cada grupo, se realizó un análisis interim en el cual se evaluó si se habían presentado efectos desfavorables concentrados sistemáticamente en uno de los grupos. Si ese hubiera sido el caso, tras la evidencia estadística, el estudio se hubiera dado por concluido.

Análisis estadístico:

Se presenta el promedio acompañado del desvío estándar (DE) para las variables continuas. La distribución de los pacientes según sexo se expresa como % y nº de sexo masculino. Se utilizó el Test χ^2 de Pearson para comparar las proporciones entre grupos. Para la comparación de las variables cuantitativas entre grupos se verificó, previamente el cumplimiento del supuesto de normalidad mediante el Test de Kolmogorov-Smirnov.

Los resultados con una probabilidad asociada menor que 0.05 se consideraron estadísticamente significativos.

RESULTADOS

Se reclutaron 36 pacientes (18 pacientes por cada grupo), que fueron divididos en dos grupos, en forma aleatoria. La edad en cada grupo fue de 38,5 (grupo A) y 37,9 años (grupo B). El IMC promedio fue de 27,1 y 27,5, en el nivel de sobrepeso. Con un predominio en mujeres, sin diferencia significativas en el número de pacientes masculinos (27,8 % vs. 33,3%) (Tabla I).

Tabla I - Características generales de los pacientes por grupo.

	Grupo A (con midazolan)	**Grupo B (sin midazolan)**	***Prob asociada***
Nº de pacientes	18	18	-
Edad (años) (promedio (DE))	38,5 (10,6)	37,9 (13,3)	*0,891* [a]
Peso (k) (promedio (DE))	72,5 (15,4)	76,4 (15,8)	*0,454* [a]
Altura (m) (promedio (DE))	1,6 (0,1)	1,7 (0,1)	*0,192* [a]
IMC (promedio (DE))	27,1 (3,9)	27,5 (4,9)	*0,822* [a]
Sexo (% masculino (nº))	27,8% (5)	33,3% (6)	*0,717* [b]

[a] Se utilizó el Test t para evaluar igualdad de promedios. [b] Se utilizó el Test χ^2 de Pearson para comparar las proporciones entre grupos.

Tabla II – Consumo total de propofol (mg) y duración de la cirugía (min) según grupo.

	Grupo A (con midazolan)	**Grupo B (sin midazolan)**	***Prob asociada*** [a]
Nº de pacientes	18	18	-
Consumo total de propofol (mg)	548,4 (220,7)	672,4 (231,1)	*0,054**
Duración de la cirugía (min)	98,8 (38,8)	94,2 (34,6)	*0,712*

Los datos se presentan como promedio (DE). [a] Se utilizó el Test t para evaluar igualdad de promedios.* Hipótesis unilateral.

Para los 18 pacientes del Grupo A: dosis de MDZ (mg), promedio (DE): 3,5 (0,6). Valor mínimo: 2,5 y máximo: 5.

El consumo total de propofol en el grupo A fue de 548,4 mg, y 672,4 mg en el grupo B (p 0,054). Hubo una reducción de 18,45% en el consumo en el grupo con midazolam como pre medicación. La duración de la cirugía fue de 98,8 min vs 94,2 min, sin diferencias significativas (Tabla II).

Tabla III – Concentración en sitio efecto durante los primeros 30-40 minutos (mg) según grupo.

Los datos se presentan como promedio (DE). [a] Se utilizó el Test t para evaluar igualdad de promedios.

En la concentración en sitio efecto, durante los primeros 30- 40 minutos, no hubo diferencias significativas. En el grupo A se estudiaron 17 pacientes, ya que uno de ellos tuvo que ser descartado por tratarse de un procedimiento de corta duración, lo que impidió el análisis (Tabla III).

Tabla IV– Valor promedio del índice BIS durante la cirugía.

[a] Se utilizó el Test t para evaluar igualdad de promedios.

Figura I – Valor promedio de BIS durante la cirugía

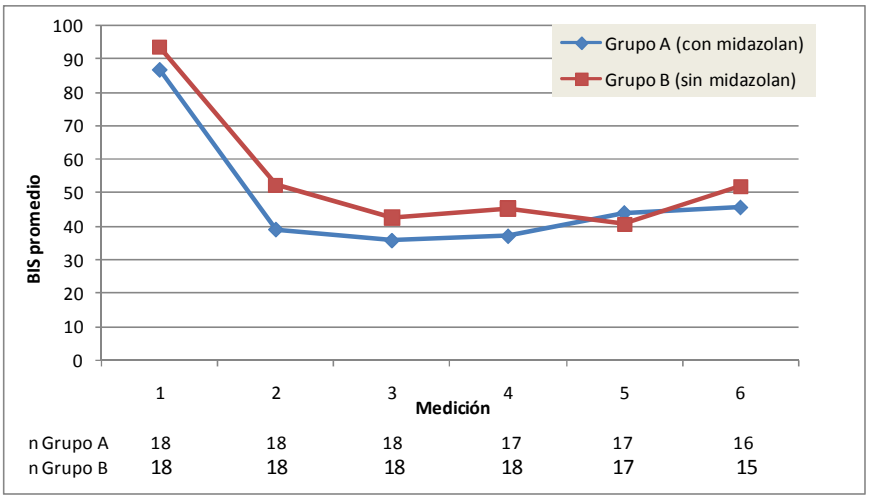
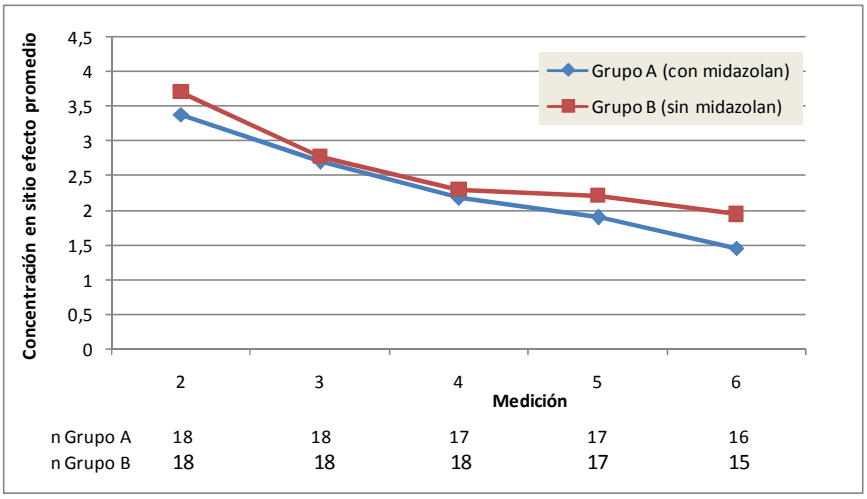


Tabla V– Valor promedio de concentración de sitio efecto Propofol durante la cirugía.

[redacted]

[a] Se utilizó el Test t para evaluar igualdad de promedios.

Figura II – Valor promedio de concentración de sitio efecto Propofol durante la cirugía.



Al evaluar los valores del índice BIS en las primeras 3 mediciones se observaron diferencias significativas, con niveles más bajos en el grupo con midazolam (Tabla IV). Por otro lado no se encontraron diferencias en la concentración de sitio efecto del propofol (Tabla V).

DISCUSIÓN

En este estudio se evaluó la influencia del midazolam administrado como pre medicación anestésica, en el consumo de propofol, durante la anestesia intravenosa total en colecistectomías video laparoscópicas electivas, en pacientes ASA I- II, monitorizados con el índice BIS.

Al evaluar los grupos estudiados, no se encontraron diferencias comparativas. En el análisis demográfico se ve reflejada la población que padece la patología biliar, mujeres de mediana edad y con sobrepeso (IMC 27). Con solo un 30% de hombres en la población estudiada.

Los resultados hallados demuestran que el midazolam ampliamente utilizado, en la sala de preanestésica, con el fin de disminuir la ansiedad y de generar amnesia, tiene implicancia en el consumo de hipnótico. Si bien, los resultados no llegaron a ser estadísticamente significativos (P 0,054), se puede observar el efecto del midazolam sobre el consumo de propofol desde el punto de vista clínico, poniendo de manifiesto un comportamiento más estable en el transcurso de la cirugía, con infusiones de propofol menores. Posiblemente la falta de expresión estadística sobre el consumo de propofol se debió a que el número de pacientes reclutados no fue suficiente. Por lo que podríamos considerar que con un número de paciente mayor se podría llegar a un valor significativo.

En nuestro estudio el midazolam endovenoso (0,05 mg/kg) utilizado en la sala de pre anestesia redujo el consumo de propofol en 18,45% durante la cirugía electiva en pacientes ASA I- II, estos resultados concuerdan con lo encontrado por Short T. y col. donde la administración de 0,1mg/kg de midazolam redujo un 52% la dosis requerida de propofol para cirugía ginecológica.[31], con la salvedad que la dosis utilizada en este último fue como co- inducción y no como pre medicación quirúrgica. Por lo que esta sería la razón de una mayor reducción en el consumo de propofol. Tal vez, el hecho de haber utilizado el Midazolam como co- inducción y no como pre medicación, podría ser la razón por la cual el consumo de propofol fue sustancialmente menor que en nuestro estudio.

Algunos autores demostraron una reducción importante del consumo de propofol / anestésicos con la utilización del índice BIS, tal es el caso de Gan T. y cols. [32] que demostraron una reducción de entre un 13 – 23% de consumo de drogas anestésicas, y Añez C. y cols. [33] que redujo el consumo de anestésicos en un 32,6%. En nuestro estudio obtuvimos una reducción del consumo de propofol del 18,45%, entre los dos grupos estudiado, que puedo verse contribuida por el índice BIS.

Las diferencias encontradas en el grado de hipnosis entre los grupos A y B, durante la inducción y las primeras etapas de la cirugía podrían corresponderse al midazolam, que al actuar en forma sinérgica se reflejarían en un índice BIS menor (Figura I). Estos resultados irían en la misma dirección con lo encontrado por Liu, J. y col.[34] quienes demuestran que, inclusive bajas dosis de midazolam se reflejarían en modificaciones en el índice BIS.

Al analizar si el consumo de propofol vario significativamente en torno a los primeros 30- 40 minutos de la cirugía, de acuerdo con el efecto clínico estimado para el midazolam, no se detectaron diferencias estadísticamente significativas, lo que podría deberse a que el tamaño de las muestras analizadas no fueron lo suficientemente grande como para graficar las diferencias o quizá la reducción del consumo de propofol no se relacione estrictamente con el tiempo efecto del midazolam (Figura II). En esta última grafica se observa las mediciones a partir de la segunda, como consecuencia que la primera medición fue la misma para todos los pacientes.

En otro punto se observa que el tiempo quirúrgico para la realización de una colecistectomía video laparoscópica, fue prolongado (grupo A 98,8min y grupo B 94,2min) para ser en pacientes ASA I- II. Esto sería debido a que el estudio fue realizado en un hospital escuela, donde los cirujanos están en formación.

En el futuro sería necesario analizar el consumo de propofol y/o midazolam con y sin índice BIS, de manera de poder definir en qué proporción la reducción del consumo de propofol corresponde al midazolam y en qué proporción corresponde al BIS. Otro punto interesante a desarrollar seria la implicancia del midazolam durante la inducción anestésica, al disminuir la respuesta hemodinámica por la reducción de la dosis de propofol. Y por último tratar de evaluar en que tiempo de la cirugía deja de verse el efecto del midazolam, ya que el mismo tiene un efecto clínico de 30-40 minutos, con lo cual en

teoría se tendría que incrementar el consumo de propofol al disminuir la concentración de midazolam en sangre.

CONCLUSIÓN

El resultado alcanzado sugiere que el midazolam endovenoso (0,05mg/kg) administrado como pre medicación anestésica disminuye el consumo de propofol durante una anestesia intravenosa total en colecistectomías video laparoscópicas electivas en pacientes ASA I- II, monitorizado con el índice BIS.

En conclusión, la pre medicación anestésica con midazolam reduciría el consumo de propofol (18,45%) durante la cirugía, además de su probado efecto ansiolítico. Por lo tanto, el uso combinado de pre medicación con midazolam mas un mantenimiento anestésico guiado por índice BIS influiría en una mejor calidad de la anestesia quirúrgica, reduciendo el uso de fármacos, optimizando la estabilidad operatoria y mejorando la recuperación.

AGRADECIMIENTOS

- *A Luciano Cortiñas, Tutor de tesis.*
- *Al Dr. Gustavo Elena, Director de la Carrera de Postgrado de anestesiología. Tutor y director de tesis.*
- *A la Licenciada en estadística, Guillermina Harvey.*
- *Al Eduardo Pérez, Jefe del Servicio de Anestesiología del Hosp. Prov. Centenario.*
- *A Covidien, Ariel Casadedio.*
- *A la Dra. Nora Puig.*
- *A los Instructores y Residentes del Servicio de Anestesiología del Hospital Provincial del Centenario.*
- *Ivan Maximino y flia.*
- *Marcela Colman.*
- *A la Asociación Rosarina de Anestesiología.*
- *A mis afectos.*

BIBLIOGRAFÍA

1- Saavedra A. “Anestesia Intravenosa”. Panamericanna, Bogotá (2003), pág. 366-398.
2- Minto C.; Schinder T.; Short T.; et al. Response surface model for anesthetic drug interactions. Anesthesiology 2000, 92:1603-16.
3- Goodman G., Hardman J., Limbird L. “Las bases farmacológicas de la terapéutica”, México (1996), pág. 385- 398.
4- Ganem E; Módolo N; Pedro Thadeu Galvão V; et al: Influence of midazolam and clonidine premedication on hypnosis level after anesthetic induction with propofol and alfentanil in Children. Bispectral index monitoring. Rev. Bras. Anestesiol. 2002, 52, 1: 19 – 23.
5- Dahmani S; Brasher C; Stany I; et al: Premedication with clonidine is superior to benzodiazepines. A meta analysis of published studies. Acta Anaesthesiol. Scand. 2010, 54: 397–402.
6- Kain Z; Sevarino F; Pincus S; et al: Attenuation of the preoperative stress response with midazolam: effects on postoperative outcomes. Anesthesiology 2000, 93: 141–147.
7- Paladino M. “Farmacología para Anestesiólogos e Intensivistas”, Estudio Tec-Pro, Buenos Aires (2001), pág. 34- 51.
8- Vuyk J; Lichtenbelt B; Olofsen E; et al: Mixed-effects modeling of the influence of midazolam on propofol pharmacokinetics. Anesth. Analg. 2009, 108:1522–30.
9- Lichtenbelt B; Olofsen E; Dahan A; et al: Propofol reduces the distribution and clearance of midazolam. Anesth. Analg. 2010; 110:1597–606.
10- Galeotti G. Farmacocinética del propofol en infusión. Rev. Arg. Anest. 2009, 67, 2: 154- 185.
11- Miller, R. “Miller Anestesia”, Elseiver, Madrid (2005), pág. 334- 343.
12- Morgan E, Mikhail M, Murray M. “Anestesiología Clínica”, El Manual Moderno, México (2007), pág. 183 -186.
13- Deok M; Chong S; Woosik E; et al: Interactions of midazolam and propofol on α1 β2 γ2L and α1 β2 γ2S gamma aminobutyric acid type A receptors expressed in human embryonic kidney cells. Anesth. Analg. 2011, 112:1096–102.
14- Akk G; Steinbach J. Structural studies of the actions of anesthetic drugs on the -Aminobutyric Acid Type A Receptor. Anesthesiology 2011, 115:1338–48.

15- Ping L; Eaton M; Steinbach J; et al: The benzodiazepine diazepam potentiates responses of α1β2γ2L γ-Aminobutyric acid type A receptors activated by either γ-Aminobutyric acid or allosteric agonists. Anesthesiology 2013, 118:1417-25.
16- Bollan K; King D; Robertson L et al: GABAA receptor composition is determined by distinct assembly signals within α and β subunits. J. Biol. Chem. 2003 Feb 14; 278(7):4747-55.
17- Medel-Matus J; Cortijo-Palacios L; Gasca-Pérez E. Receptor GABAA: implicaciones farmacológicas a nivel central. Arch. Neurocien. (Mex.), 16, 1: 40-45; 2011.
18- Möhler H; Benke D; Benson J; et al: Diversity in structure, pharmacology, and regulation of GABAA- receptors. In: The GABA Receptors. 1a. ed. Humana Press Inc. Totawa, New Jersey 1996.
19- Bruhn J; Myles P; Sneyd R; et al: Depth of anaesthesia monitoring: what's available, what's validated and what's next? Br. J. Anaesth. 2006, 97: 85–94.
20- Sepulveda, P. "Anestesia Intravenosa II". Salesianos, Santiago de Chile (2006), pág. 297-299.
21- Liu J; Singh H; White P. Electroencephalogram biespectral analysis predicts the depth of midazolam-induced sedation. Anesthesiology, 1996, 84: 64-9.
22- Kuizenga K; Wierda J; Kalkman C. Biphasic EEG changes in relation to loss of consciousness during induction with thiopental, propofol, etomidate, midazolam or sevoflurane. Br. J. Anaesth. 2001, 86: 354–60.
23- Litvan H; Jensen EW; et al. Comparación de la efectividad de un índice de potenciales evocados auditivos y un índice biespectral con los signos clínicos en la determinación de la profundidad hipnótica durante anestesia con propofol o sevoflurano. Rev. Esp. Anestesiol. Reanim. 2000, 47: 447- 457.
24- Constant I; Sabourdin N. The EEG signal: a window on the cortical brain activity. Pediatric Anesthesia 2012, 22, 539–552.
25- Gambús P. Monitorización del estado hipnótico: ¿realidad o asignatura pendiente? Rev. Esp. Anestesiol. Reanim. 1999, 46: 425-426.
26- Leslie K; Myles P; Forbes A. The effect of bispectral index monitoring on long-term survival in the B-Aware Trial. Anesth. Analg. 2010, 110:816–22.
27- Ellerkmann R; Kreuer S; Wilhelm W. Reduction in anaesthetic drug consumption is correlated with mean titrated intra-operative Bispectral Index values. Acta Anaesthesiol. Scand. 2006, 50: 1244–1249.

28- Rosow C, Manberg P. Bispectral index monitoring. Anesthesiology clinics of North America: Annual of Anesthetic Pharmacology 1998, 2: 89-105.
29- Moreno C. Anestesia total intravenosa basada en propofol- remifentanilo para neurocirugia elective en adultos. Rev. Chil. Anestesia. 2008, 37: 100- 112.
30- Sepulveda, P. “Anestesia Intravenosa II”. Salesianos, Santiago de Chile (2006), pág. 45-57.
31- Short T.; Chui P. Propofol and midazolam act synergistically in combination. Br. J. Anaesth. 1991, 67: 539- 45.
32- Gan T.; Glass P. Bispectral index monitoring allows faster emergence and improved revorery from propofol, alfentanyl and nitrous oxide anesthesia. Anesthesiology. 1997, 87: 808-15.
33- Añez C.; Papaceit J.; Sala J.; et al. Repercusion de la monitorizacion del indice biespectral del electroecefalograma en anesthesia intravenosa total con propofol en cirugia sin ingreso. Rev. Esp. Anestesiol. Reanim. 2001, 48: 264- 269.
34- Liu, J., Singh, H. et al. (Electroencephalogram Bispectral Analysis Predicts the Depth of Midazolam-induced Sedation. Anesthesiology 1996, 84: 64-69.

CONSENTIMIENTO ESCRITO INFORMADO

Se lo invita a participar en un estudio de investigación titulado: “Influencia del midazolam pre anestésico en el nivel de hipnosis con Propofol, monitorizado con índice biespectral”.

En el mismo se formaran al azar dos grupos. A uno de los cuales se le administrará midazolam 0,05mg/kg como pre medicación anestésica y al otro no se le administrará.

Los posibles beneficios de este estudio incluirán no solo adquisición de conocimientos acerca de la influencia del midazolam pre anestésico sino que también a disminuir los costos de equipamiento y de funcionamiento del servicio de anestesia además a contribuir a acortar el periodo de internación post-operatorio.

Todos sus datos serán guardados en forma confidencial y su nombre no será revelado en caso de inspección.

Usted no está obligado a participar en el estudio si así no lo desea. Puede retirarse en cualquier momento del estudio sin que ello afecte su derecho a seguir siendo tratado y controlado por su médico de cabecera.

Firma y aclaración del paciente……..

Firma y aclaración del testigo…….

Firma del investigador principal…….

Rosario, / / .

Influencia del midazolam pre anestésico en el nivel de hipnosis con Propofol, monitorizado con índice biespectral.

Trabajo final **Grupo A-B**

Carrera de Post grado de Anestesiología

Hospital Provincial Centenario, Rosario, Santa fe.

Fecha:

Numero de Paciente:

Edad:	**Peso:**	**Altura:**
Sexo:	**Dosis de MDZ (mg):**	**Hora:**
Hora de Inicio:	**Hora de finalización:**	**Duración cirugía:**
Consumo total de Propofol:		

Tiempo	BIS	Concentración sitio efecto de propofol	Observaciones