

# EFECTO ANTIEMÉTICO DEL MIDAZOLAM COMPARADO CON LA METOCLOPRAMIDA EN POSTOPERATORIO DE CIRUGÍAS BAJO ANESTESIA GENERAL

*Antiemetic effect of midazolam compared with the metoclopramida in postoperative surgeries under general anesthesia*

**Daniel Rivera Tocancipá**, Especialista en Epidemiología

Correspondencia: e-mail: riverato@hotmail.com

## RESUMEN

**OBJETIVO:** Para evaluar las propiedades antieméticas del Midazolam, reportadas en algunos estudios, se la comparó con la Metoclopramida, antiemético regularmente utilizado en nuestra región.

**MÉTODO:** Se diseñó un ensayo clínico aleatorizado doble ciego con 126 pacientes, ASA I y II entre 5 y 60 años de edad, para cirugía electiva bajo anestesia general con 56 pacientes; al grupo M (44.4%) que recibieron 50 mcg/kg de Midazolam y 70 pacientes al grupo P (55.6%) que recibieron 0.2 mg/kg de Metoclopramida durante la inducción anestésica, complementado con Fentanilo 3 mcg/kg, Tiopental Sódico 5 mg/kg y rocuronio 0.6 mg/kg. Se mantuvo halogenado al MAC necesario para evitar cambios en la tensión arterial media superiores al 20% de la inicial. Se consideró un error alfa de 0.05, error beta de 0.20. La presencia de náusea o vómito en el postoperatorio (NVPO), se evaluó en las primeras 6 horas y a las 24 horas postoperatorias.

**RESULTADOS:** Las variables para peso, edad, estatura, sexo e índice de masa corporal, no tuvieron diferencias estadísticamente significativas entre los

grupos ( $p > 0.05$ ). La incidencia global de NVPO fue de 27.8%, con 20% en el grupo Metoclopramida y 37.5% en el grupo Midazolam ( $p = 0.02$ ) con un RR de 1.88 (IC95%: 1,05 – 3,34).

**CONCLUSIÓN:** El efecto antiemético del Midazolam no fue comprobado. Bajo anestesia general la utilización de Midazolam 0.5 mg/kg, durante la inducción incrementó significativamente la incidencia de NVPO, respecto a la Metoclopramida 0.2 mg/k.

## PALABRAS CLAVE

midazolam, metoclopramida, antiemético, anestesia general

## ABSTRACT

**OBJECTIVE:** To evaluate the antiemetic properties of Midazolam reported in some studies. It was compared to antiemetic Metoclopramida, usually used in our region.

**METHOD:** A double blind randomized clinic trial was designed. It was administered to 126 patients.

ASA I and II (between 5 and 60 years old) for elective surgery under general anesthesia with 56 patients; group M (44.4%) was given 50 mcg/kg of Midazolam and 70 group P patients (55.6%) was given 0.2 mg/kg of Metoclopramida administered during the anesthetic induction. It was complemented with Fentanil 3 mcg/kg, tiopental sódico 5 mg/k and bromuro of rocuronio 0.6 mg/kg. The procedure was kept halogenated with the MAC needed to avoid changes in the average blood pressure superior to the 20% of the initial blood pressure. The trial is estimated to reach an alfa error of 0.05, beta error of 0.20. Presence of nausea or vomit during the postoperative period (NVPO) was evaluated for the first six hours and 24 hours after the surgery.

**RESULTS:** there were not significant statistically differences between groups ( $p > 0.05$ ) in relation to the variables such as weight, age, height, sex, and body mass rate. The global incidence of NVPO was of 27.8%, with 20% in the Metocloramida group and 37.5% in the Midazolam group ( $p=0.02$ ) with a relative risk of 1.88 (IC 95%: 1, 05-3,34).

**CONCLUSION:** The antiemetic effect of Midazolam was not reported. Under general anesthesia, the utilization of Midazolam 0.5 mg/K during the anesthetic induction increased significantly the incidence of NVPO, with respect to Metoclopramida 0.2 mg/k.

## KEY WORDS

midazolam, metoclopramide, antiemetic, anesthesia, general

## INTRODUCCIÓN

La calidad de la atención por anestesiología, se percibe básicamente por tres aspectos: presencia de náuseas y vómito postoperatorios (NVPO), intensidad del dolor y hospitalización<sup>1</sup>. La NVPO puede producir complicaciones molestas y graves. Estudios han demostrado poco impacto de la medicación profiláctica para la NVPO<sup>2,3</sup>. Logrando validar profilaxis novedosas, que mejoren la eficacia actual, afianzaremos en calidad y seguridad a los pacientes. Se han propuesto propiedades antieméticas del Midazolam, benzodiazepina frecuentemente usada en premedicación e inducción anestésica<sup>4</sup>. Si

bien el Gold Estándar en prevención de NVPO son los Setrones, específicamente el ondasetrón, en la realidad de nuestra práctica no es de uso rutinario, debido al costo y a estar excluido del listado de medicamentos del Plan Obligatorio de Salud (POS), persistiendo el uso de la metoclopramida<sup>5</sup> a pesar de su pobre efecto profiláctico (Número necesario a tratar: 13). A pesar de alguna evidencia, no se reconoce categóricamente el midazolam como antiemético. Golembiński y colaboradores en una extensa revisión, concluyeron que pacientes de moderado riesgo para NVPO, se beneficiaban de monoterapia antiemética y los de alto riesgo se beneficiaban de combinación de fármacos antieméticos; no consideraron el midazolam<sup>6</sup>. Las Guías de Consenso para manejo de NVPO, editadas por Apfel<sup>7</sup> tampoco determinan el midazolam y resaltan nuevamente la cuantificación del riesgo preoperatorio para NVPO cuya incidencia oscila del 0% al 80%.

De momento no hay consenso sobre el Midazolam como antiemético y menos en nuestro medio, donde no existen estudios al respecto. Se planteó el interrogante ¿El midazolam intravenoso a 50 mcg/kg durante la inducción anestésica, disminuirá la incidencia de NVPO, en cirugías bajo anestesia general comparado con metoclopramida 0.2 mg/kg. Se evaluó como desenlace secundario, el retardo en el despertar y la depresión postoperatoria en la Unidad de Cuidados Postanestésicos (UCPA).

## MATERIALES Y METODOS

Se realizó un estudio clínico experimental prospectivo, aleatorizado, doble ciego, con intención de tratar, el desarrollo en el Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo de Neiva (Huila), institución de tercer y cuarto nivel de atención. Se incluyeron pacientes mayores de 5 años y menores de 60 que acudieron al servicio de Quirófano para realizarles una intervención quirúrgica bajo anestesia general, durante los meses enero a octubre de 2006. Teniendo en cuenta el error tipo I de 0.05, poder del estudio de 80% y que en la literatura, la incidencia de NVPO puede ser en promedio del 30% y que esta puede disminuir con la metoclopramida a aproximadamente el 22% y esperando un efecto reductor de NVPO con el midazolam de 12 puntos porcentuales, se determinó un tamaño de muestra mínimo de 112 pacientes.

### CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Pacientes ASA 1 y 2, entre 5 y 60 años de edad, a ser intervenidos quirúrgicamente bajo anestesia general e cualquier patología.

### CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

Pacientes que hubiesen recibido benzodiacepinas o metoclopramida dentro de las 24 horas preoperatorias. Pacientes con alergias o contraindicaciones absolutas o relativas para el uso de midazolam o metoclopramida. Pacientes que salgan o lleguen intubados de quirófanos.

Obtenida la aprobación del Comité de Bioética del Hospital sede de estudio y previa explicación y autorización por escrito para la vinculación al estudio por cada paciente (consentimiento informado de los pacientes que reunieron los criterios de inclusión), estos fueron aleatorizados e incluidos en uno de dos grupos: El grupo M, recibió durante la inducción de la anestesia, una dosis intravenosa de midazolam correspondiente a 50 mcg por kilo de peso y el grupo P, recibió una dosis de metoclopramida intravenosa a dosis de 0.2 mg por kilo de peso durante la inducción. La cantidad y tipo de fármaco fue suministrado al anesthesiologo del caso, por un segundo anesthesiologo o residente de anestesia, quien conociendo el peso del paciente realizaba la respectiva preparación, llevando la cantidad requerida del fármaco a un volumen total de 10 cc, en solución salina normal. La jeringa se marcaba con el número de aleatorización correspondiente. Todos los pacientes se sometieron a un protocolo de anestesia general básica estándar: fentanil 3 mcg/kg, Tiopental 5 mg/kg y rocuronio 0.6 mg/kg. El mantenimiento de la anestesia fue inhalatorio, con el halogenado de preferencia de cada anesthesiologo (Isoflurane, sevoflurane o desflurane) manteniendo el MAC necesario para no permitir una variación mayor del 20%, en la tensión arterial sistólica ni media. El anesthesiologo asignado al caso, pudo adicionar o cambiar aquellos medicamentos que consideró necesarios para el manejo correcto de la anestesia y registraba el evento. Se cuantificó en minutos el tiempo de salida del paciente de la sala de cirugía, tomado desde el momento que el cirujano aplicó el último punto de sutura, hasta el momento que el paciente salió del quirófano; este tiempo fue tomado por la enfermera circulante del quirófano y registrado en el formato respectivo y se consideró como medida del tiempo de despertar postoperatorio. Se registró la SaO<sub>2</sub> (porcentaje de saturación de la hemoglobina

(SaO<sub>2</sub>) en los vasos pulsátiles) del paciente a los 10 minutos de llegar a la Unidad de Recuperación Postanestésica UCPA y se consignó en el formato de desenlace por parte del anesthesiologo asignado a la UCPA o del asignado al caso y se consideró como reflejo del grado de depresión respiratoria en el postoperatorio inmediato. La presencia de NVPO, se registró a las 6 y a las 24 horas postoperatorias, con visita hospitalaria o llamada telefónica si el paciente había recibido el alta.

Se creó una base de datos en Epi-info<sup>8</sup>. La base de datos también fue creada en el programa Excel. La tabulación se realizó semanalmente y estuvo a cargo de una secretaria quien tomaba los datos en los respectivos formatos. Al final de la recolección de datos, se realizaron los análisis estadísticos. Se tabularon las variables de confusión para tenerlas bajo control a la hora de los análisis y poder realizar el acumulativo análisis de sensibilidad para cada una de ellas.

### ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se estableció un nivel de significancia, cuando el valor de p fue menor a 0.05 ( $p < 0.05$ ). Se basó en análisis de efectividad (Intención de tratar), determinando como estimador estadístico, el Riesgo Relativo (RR). Se aplicó como prueba de significancia estadística el Chi cuadrado y un intervalo de confianza del 95%<sup>9</sup>.

### RESULTADOS

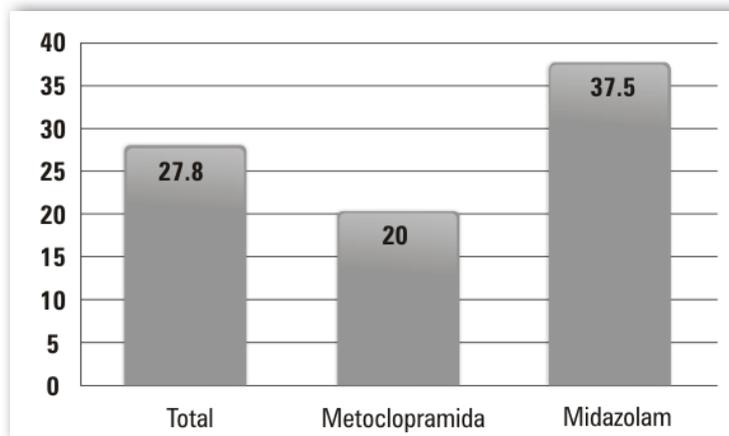
El grupo de Midazolam (M=56 pacientes), fue estadísticamente igual al grupo de Metoclopramida (P=70 pacientes), para las variables de edad, peso, talla, índice de masa corporal (IMC) (Tabla 1).

**Tabla 1.** Promedio de las características generales de 126 pacientes que fueron sometidos a un estudio con Midazolam (Grupo M) y Metoclopramida (Grupo P).

VARIABLE	GRUPO M	GRUPO P	P
EDAD	26.5 ± 15.5	29.8 ± 15.8	0.24NS
PESO	53.7 ± 19.7	58.3 ± 17.4	0.16NS
IMC	22.2 ± 4.7	23.3 ± 4.2	0.16NS
TALLA	152.3 ± 21.8	155.8 ± 18	0.31NS

\*NS: Diferencia estadística no significativa

y para género con 44.6% mujeres en el grupo M y 50.7% mujeres en el grupo P, con intervalos de confianza solapables: IC95%: M=31-58% y grupo P=38-63%. La incidencia de NVPO, en el grupo metoclopramida tuvo una reducción relativa del riesgo (RRR) de 87.5% respecto al grupo midazolam, con 14 pacientes de 70 (20%), en el grupo P y 21 pacientes de 56 (37.5%) el grupo M (Figura 1).



**Figura 1.** Comparación de la presencia de náuseas y vómito dentro de las 24 horas del postoperatorio en pacientes tratados con Midazolam o Metoclopramida.

A la llegada a UCPA el promedio de SaO<sub>2</sub> en el grupo M fue de 96,6% y para el grupo P de 96,5%, sin diferencia estadística ni clínicamente significativa ( $p=0,74$ ). El tiempo de salida de quirófano para el grupo M fue de 14,5 minutos y para el grupo P de 13,4 minutos, sin diferencia estadística ni clínicamente significativa,  $p=0,30$ . Respecto a la aplicación de corticoide (dexametasona en todos los casos), se exponen los resultados en la Tabla 2.

**Tabla 2.** Comparativo en número de pacientes y su porcentaje de la incidencia de náusea o vómito en el postoperatorio (NVPO) por grupos con y sin aplicación de corticoide.

NAUSEO O VOMITO EN EL POSTOPERATORIO						
SIN DEXAMETASONA				CON DEXAMETASONA		
FÁRMACO	SI* (%)	CI (%)	TOTAL (%)	SI (%)	CI (%)	TOTAL (%)
MIDAZOLAN	14 (66,7)	7 (33,3)	21 (100)	21 (60)	14 (40)	35 (100)
PLASIL	22 (91,7)	2 (8,3)	24 (100)	34 (73,9)	12 (26,1)	46 (100)
TOTAL	36 (80)	9 (20)	45 (100)	55 (67,9)	26 (32,1)	81 (100)

\*SI= Sin incidencia, CI= Con incidencia.

El aumento de la incidencia de NVPO con dexametasona, fue dado principalmente por el grupo de metoclopramida al pasar de 8.3% sin corticoide al 26.2% con su aplicación (Riesgo Absoluto aumentado en 17.9 puntos). En el grupo M el aumento del Riesgo Absoluto al aplicar dexametasona, fue de 6.7 puntos al pasar de 33.3% al 40%.

Al analizar el uso adicional de opioides (aparte del de la inducción) detectado en 18 pacientes, (7 del grupo M y 11 del grupo P), se observó que aumentó la NVPO en el grupo P de 16,9% a 36,4% pero en los pacientes que recibieron

opioides y pertenecían al grupo Midazolam, su incidencia bajó de 42,9% (21 de 49 pacientes) a cero. De manera similar el tramal cuando se utilizó en el grupo Metoclopramida, elevó la incidencia de NVPO de 9.5% (Grupo P que no recibió tramal) a 24.5% (Grupo P que además recibió tramal). En el grupo Midazolam, la aplicación de tramal elevó levemente la incidencia de NVPO: 35.3% en quienes no se uso y 38.5% en quienes sí se aplicó (Tabla 3).

**Tabla 3.** Comparativo en número de pacientes y su porcentaje de la incidencia de nausea o vómito en el postoperatorio (NVPO) por grupos con y sin dosis adicional de opioides.

NAUSEA O VOMITO EN EL POSTOPERATORIO						
	SIN OPIOIDE ADICIONAL			CON OPIOIDE ADICIONAL		
FÁRMACO	CI* (%)	SI (%)	TOTAL (%)	CI (%)	SI (%)	TOTAL (%)
MIDAZOLAN	21 (42,9)	28 (57,1)	49 (100)	0 (0,0)	7 (100)	7 (100)
PLASIL	10 (16,9)	49 (83,1)	59 (100)	4 (36,4)	7 (63,6)	11 (100)
TOTAL	31 (28,7)	77 (71,3)	108 (100)	4 (22,2)	14 (77,8)	18 (100)

\*CI= Con incidencia, SI= Sin incidencia.

## DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

Los resultados no muestran efectividad del midazolam como antiemético, respecto a la metoclopramida. Por el contrario, la incidencia de NVPO fue mayor en este grupo en contraste con reportes de la literatura universal<sup>10,11,12,13</sup>. Tampoco se demostró retardo en el despertar anestésico al administrar midazolam 50 mcg/kg en la inducción anestésica, ni sobre la depresión respiratoria postoperatoria medida como la SaO<sub>2</sub> del paciente al momento de llegar a la UCPA.

El mecanismo propuesto para el efecto antiemético del midazolam, se relaciona con disminución de dopamina en el centro del vómito, necesaria para disparar el reflejo, en parte por menos recaptación de la adenosina necesaria para la síntesis, liberación y acción postsináptica de la dopamina y en parte por disminución directa de la actividad neuronal dopaminérgica y la liberación de 5-hidroxitriptamina y activación del receptor GABA, sumado al efecto ansiolítico y sedante. En nuestro estudio, la efectividad de la metoclopramida fue del 80 %, ya que 56 de 70 pacientes no presentaron NVPO y para el midazolam la efectividad antiemética fue de 62.5% (35 de 56 pacientes no presentaron NVPO), datos similares a los encontrados por Larijani y colaboradores<sup>14</sup> con Ondansetron (78% de efectividad), para la metoclopramida (76.3% de efectividad) y para el grupo placebo 62 % de efectividad, siendo similar el placebo a lo encontrado en nuestro estudio para el midazolam. Alón y Himmelseher<sup>15</sup> en su estudio en mujeres, determinan una vez más el ondasetron como el Gold Standár y su mayor efecto en el género femenino,

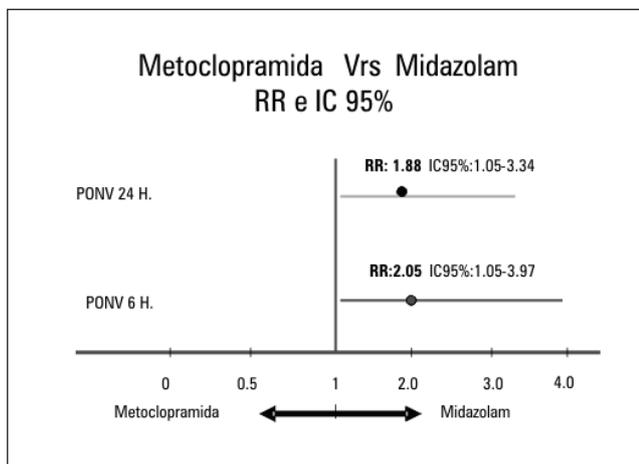
similar a nuestro estudio, en donde además fue el sexo femenino el más beneficiado de la terapia antiemética. Hay reportes de midazolam intratecal en el manejo de NVPO, especialmente en anestesia raquídea para cesárea<sup>16,17</sup>.

En el estudio, sorprendentemente los pacientes que recibieron opioides y además recibieron midazolam, presentaron disminución de la incidencia de NVPO, a diferencia de los que recibieron opioides y metoclopramida cuya incidencia de NVPO, aumentó sobre la metoclopramida sólo como era de esperarse. Deducimos que sólo un subgrupo de pacientes se beneficia de la administración de midazolam como antiemético y son aquellos que recibieron dosis adicionales de opioides. Se propone como explicación, una posible competencia del midazolam por sitios receptores de opioides en centros de nausea y vómito, ejerciendo un antagonismo por bloqueo de receptores. En todos los demás análisis la metoclopramida presentó mejores resultados. Posiblemente aquellos estudios que reportan propiedades antieméticas al midazolam, como el de Sanjay OP en cirugía cardiovascular que lo compara con el ondasetrón, sean procedimientos con aplicación de altas dosis de opioides (usual en cirugía cardiovascular) y mas que efecto antiemético perse, se estuviese viendo una competición farmacológica benzodiacepina – opioide por sitios efectores de la nausea o vómito. Similar consideración para el reporte de Di Florio<sup>18</sup> donde el Midazolam se aplicó en infusión continua. Habría que diseñar un estudio específico para valorar el efecto del midazolam junto con opioides sobre la NVPO.

Otro resultado sorprendente fue la disminución del efecto de la metoclopramida cuando se asociaba dexametasona, como si hubiese un antagonismo entre los fármacos en vez de sinergia. Cuando la metoclopramida se administró sólo, el porcentaje de NVPO fue de 8.3% (2 de 24 pacientes) y cuando se asoció a dexametasona, la incidencia de NVPO elevó a 26.1% (12 de 46 pacientes). Igualmente en el grupo midazolam, el uso de dexametasona elevó la incidencia de NVPO de 33.3% al 40% a diferencia de los reportado por Riad y colaboradores, donde la combinación midazolam-dexametasona disminuyó incidencia de NVPO<sup>9</sup> (National Plant Protection Organization). Aunque el estudio no buscaba medir este desenlace, parece insinuarse una ausencia de efecto antiemético con el uso de dexametasona en ambos grupos.

Los antecedentes de cinetosis y de náuseas y vómitos, son factor de riesgo para presentar NVPO. Es posible que estos pacientes tengan un arco reflejo bien desarrollado<sup>20</sup>. En este estudio no se tuvo en cuenta los antecedentes de los pacientes.

Concluimos que el midazolam intravenoso a 50 mcg/kg, durante la inducción de la anestesia general, aumentó la incidencia de NVPO en 87.5%, respecto al uso de la metoclopramida a 0.2 mg/kg (37.5% versus 20.0%) con diferencia estadísticamente significativa (RR: 1.88 IC 95%: 1.02 – 3.45 y p= 0.02, Figura 2)



**Figura 2.** Riesgo relativo e intervalo de confianza para los grupos de comparación en NVPO temprano (primeras 6 horas) y global (Primera 24 horas)

aumentando la controversia sobre el tema, y que la aplicación de midazolam no alteró ni en el tiempo de salida del paciente de quirófano, ni la saturación arterial de oxígeno (SaO<sub>2</sub>) del paciente a la llegada a la Unidad de Cuidados Postanestésicos (UCPA).

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Onaka M, Yamamoto H. Comparison of analgesics used during balanced anesthesia on the incidence of PONV. *Masui*. 2004; 53(2):161-166.
2. Gan TJ. Postoperative nausea and vomiting – Can it be eliminated?. *The Journal of the American Medical Association*. 2002; 287(10):1233-1236.
3. Apfel C. et al. A factorial trial of six interventions for preventing postoperative nausea and vomiting. *The New England Journal of Medicine*. 2002; 350:2441-2451.
4. Sanjay OP, Tauro DI. Midazolam: An effective antiemetic after cardiac surgery--a clinical trial. *Anesthesia & Analgesia*. 2004; 99(2):339-343.
5. Encuesta No. 2 Anestesiología Mexicana en Internet. <http://www.anestesia.com.mx> Tomado en septiembre de 2005.
6. Golembiński J, Chernin E, Chopra T. Prevention and treatment of postoperative of nausea and vomiting. *American Journal of Health-System Pharmacy*. 2005; 62:1247-60.
7. Apfel C. et al. Consensus Guidelines for Managing postoperative nausea and vomiting. *Anesthesia & Analgesia*. 2003; 97:62-71.
8. <http://www.cica.es/epiinfo.com>. Acceso en septiembre de 2005.
9. Ardila E, Sánchez R, Echeverri J. Estrategias de Investigación en Medicina Clínica. Ed. Manual Moderno. 2001
10. Rodola F. Midazolam as an anti-emetic. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*. 2006;10(3):121-6
11. Jung JS, Park JS, Kim SO, Lim DG, Park SS, Kwak KH, Cho JD, Jeon YH. Prophylactic Antiemetic Effect of Midazolam After Middle Ear Surgery. *Otolaryngology- Head & Neck Surgery*. 2007; 137(5):753-756.
12. Timms G. Midazolam Vs Ondastron for Preventing Postoperative Nausea and Vomiting. *Anaesthesia*. 2007; 62(1):18-22.
13. Watts JC, Brierley A. Midazolam for treatment of postoperative nausea. *Anaesthesia*. 2001; 56:1129.
14. Lariiani GE, Gratz Y, Afshar M, Minassian S.;

- Treatment of Postoperative Nausea and Vomiting With Ondansetron: a Randomized, Double Blind Comparison With Placebo. *Anesthesia & Analgesia*.1991; 73:246-9.
15. Pisters KM, Kris MG. Treatment-related nausea and vomiting. In: Berger AM, Portenoy RK, Weissman DE. Principles and practice of supportive oncology. Philadelphia, Pa: Lippincott-Raven Publishers. 1998. 165-199.
  16. Ho KM, Ismail H. Use of intrathecal midazolam to improve perioperative analgesia: a meta-analysis. *Anaesthesia and Intensive Care*. 2008; 36(3):365-73.
  17. Tarhan O, Canbay O, Celebi N, Uzun S, Sahin A, Coskun F, Aypar U. Subhypnotic doses of midazolam prevent nausea and vomiting during spinal anesthesia for caesarean section. *Minerva Anesthesiol*. 2007; 73(12):629-33.
  18. Di Florio T, Goucke CR. The effect of midazolam on persistent postoperative nausea and vomiting. *Anaesthesia and Intensive Care*. 1999; 27(1):38-40.
  19. Riad W, Altaf R, Abdulla A, Oudan H. effect of midazolam, dexametasone and their combination on the prevention of náusea and vomiting following strabismus repair in children. *European Journal of Anaesthesiology*.2007; 24(8):697-701.
  20. Gibson RM, Prentice EK, Martin L, Mayson KV. Prophylaxis and treatment of postoperative nausea and vomiting (PONV). *Canadian Journal of Anesthesia*; A70. 2005.