



MÁSTER
UNIVERSITARIO EN
INVESTIGACIÓN
EN MEDICINA
CLÍNICA



FACULTAD DE MEDICINA.

UNIVERSIDAD MIGUEL HERNÁNDEZ.

TRABAJO FIN DE MÁSTER

Eficacia de la melatonina vía oral respecto a midazolam como premedicación en la reducción de la ansiedad preoperatoria en cirugía bariátrica programada.

Alumno: Laura Román Fernández.

Tutor: Francisco Javier Fernández Sánchez.

Curso: 2021 / 2022



1. ASPECTOS PRELIMINARES

TÍTULO: Eficacia de la melatonina vía oral respecto a midazolam como premedicación en la reducción de la ansiedad preoperatoria en cirugía bariátrica programada.

AUTORA: Laura Román Fernández.

TUTOR ACADÉMICO: Francisco Javier Fernández Sánchez.



RESUMEN

Introducción.

La premedicación preoperatoria se refiere a la administración de fármacos antes de la anestesia para atenuar la ansiedad antes de una intervención quirúrgica.

Las benzodiacepinas, son los fármacos más empleados, en especial el Midazolam, por su inicio de acción más rápido y duración más corta. Los efectos secundarios como la depresión respiratoria, de especial importancia en obesos mórbidos y SAOS, obliga a investigar sobre posibles alternativas. Ejemplo de ella, tenemos la Melatonina, que, administrada por vía oral en la premedicación, ha mostrado su eficacia para reducir la ansiedad preoperatoria del adulto, sin efectos secundarios perjudiciales a nivel respiratorio ni cardiovascular.

Objetivo.

Analizar la eficacia de la Melatonina en la reducción de la ansiedad preoperatoria en comparación con el midazolam, medido por la escala VAS.

Material y Método.

Diseño: Ensayo clínico controlado y aleatorizado, doble ciego con dos brazos de tratamiento: premedicación con Midazolam (0,5 mg/kg vía oral) y premedicación con Melatonina (0,2 mg/kg vía oral). Se ha estimado un tamaño muestral para el estudio de 112 paciente, siendo 56 pacientes los que formarán cada brazo de tratamiento.

Ámbito: Servicio de Anestesia de adultos en Hospital Universitario.

Pacientes: Pacientes sometidos a cirugía bariátrica programada en el Hospital Universitario Virgen del Rocío.

Variable resultado principal: medición del nivel de ansiedad por la Escala VAS, cuyo rango varia de 0 a 100, siendo su extremo menor "ausencia de ansiedad" y en su extremo mayor "máxima ansiedad".

Palabras Clave.

Melatonina, Premedicación, Cirugía Bariátrica, Anestesia, Ansiedad.

ABSTRACT

Background.

Preoperative premedication is referred to the administration of any kind of drugs before the anaesthetic induction, in a way of reducing the anxiety before the surgery.

Benzodiazepines are the most widely used drugs, mainly Midazolam, because of its faster onset of action with a short elimination half-life. Due to their adverse side effects, as respiratory depression, particularly important in obese patients and in those with obstructive sleep apnoea hypopnea syndrome (OSAHS), is much more important to have alternatives to these Benzodiazepines. Premedication with oral Melatonin has demonstrated its effectiveness in preoperative anxiety reduction without cardiovascular or respiratory adverse side effects.

Objectives.

To analyse the effectiveness of Melatonin in reduction of preoperative anxiety in comparison to Midazolam.

Materials and Methods.

DESIGN: Double blind and randomised controlled trials (RCTs). Two different groups of treatment: premedication with Midazolam (oral 0,5 mg/kg) versus premedication with Melatonin (oral 0,2 mg/kg).

Setting: Anaesthesia Unit in Virgen del Rocío, University Hospital.

Patients: Adult patients undergoing elective bariatric surgery in Virgen del Rocío, University Hospital.

Main outcome measure: Preoperative anxiety level measure in Visual Analogue Scale (VAS), which goes from 0 (no-anxiety) to 100 (maximum level of anxiety).

Keywords.

Melatonin; Premedication; Bariatric surgery; Anaesthesia, Anxiety.

INDICE

1. ASPECTOS PRELIMINARES.....	3
RESUMEN.....	4
ABSTRACT	5
2. CUERPO DEL TFM.....	7
INTRODUCCION	7
Contextualización del problema.....	7
Situación actual	9
Hipótesis del estudio	12
Objetivos.....	12
MATERIAL Y METODOS.....	13
Diseño del estudio, lugar y tiempo de ejecución.....	13
Sujetos.....	13
Tamaño de la muestra.....	15
Procedimiento	16
Variables del estudio	17
Recogida de variables.....	18
Dificultades y limitaciones.....	19
Aspectos éticos.....	20
PLAN DE TRABAJO	21
Fases.....	21
Cronograma.....	22
Distribución de tareas.....	23
Experiencia del equipo investigador.....	24
MARCO ESTRATÉGICO	25
Utilidad y aplicabilidad práctica.....	25
Medios disponibles para la realización del proyecto.....	25
Presupuesto	25
BIBLIOGRAFÍA	26
ANEXOS.....	28

2. CUERPO DEL TFM

INTRODUCCION

Contextualización del problema.

La premedicación preoperatoria se refiere clásicamente a la administración de fármacos previos a la anestesia para atenuar la ansiedad antes de una intervención quirúrgica.

Como principal objetivo, encontramos la sedación, disminución de la ansiedad y el miedo. De forma secundaria, encontramos el alivio del dolor, la amnesia perioperatoria, el mantenimiento de la estabilidad hemodinámica y la disminución de los requerimientos anestésicos.

Su uso se lleva a cabo de forma individualizada, eligiendo el fármaco más adecuado según las comorbilidades del paciente y las características farmacodinámicas del mismo.

La ansiedad es una reacción habitual que acontece durante el periodo perioperatorio en los individuos que van a someterse a una intervención quirúrgica. Ocurre como respuesta a la enfermedad, la hospitalización, la incapacidad, la anestesia o cirugía, el dolor o por temor a lo desconocido[1,2].

Presenta una prevalencia entre el 11 y 80%, presentando como factores de riesgo: mujer, personalidad ansiosa-depresiva, antecedentes de enfermedades psiquiátricas y elevado nivel educativo. La presencia de cirugías previas se considera factor protector para el desarrollo de la misma[1,2].

Históricamente, la ansiedad postoperatoria ha recibido menos atención que la preoperatoria, a pesar de ello, los avances actuales concluyen que la ansiedad postoperatoria se ha relacionado con un aumento del dolor postoperatorio, náuseas y vómitos, mayores necesidades anestésicas/ analgésicas, mayor estancia hospitalaria y menor satisfacción con el cuidado hospitalario, por lo que combatirla debe ser una prioridad del anesthesiólogo[2].

Desde la consulta de preanestesia debemos detectarla, y para ello existen múltiples escalas: Yale, VAS (Escala visual analógica), STAI (escala ansiedad-rasgo) o APAIS (Escala de ansiedad e información preoperatoria de Amsterdam).

Entre las estrategias empleadas para el control de la ansiedad perioperatoria encontramos las estrategias comunicativas (especial importancia durante la visita preanestésica), terapia psicológica y conductual, fármacos ansiolíticos y sedantes (benzodiazepinas) y otros fármacos (alfa-bloqueantes o beta-bloqueantes), teniendo estos dos últimos, efectos secundarios a nivel cardiovascular[2].

Las benzodiazepinas, actúan sobre los receptores GABA inhibiendo la función neuronal y generando ansiolisis, amnesia, miorelajación, sedación e hipnosis. Son los más empleados para la premedicación, en especial el Midazolam, por su inicio de acción más rápido y duración más corta. A pesar de ello, no están exentos de efectos secundarios, como son la alteración psicomotora, el sueño diurno con efecto “resaca” y la depresión respiratoria, de especial importancia en obesos mórbidos y SAOS, y es por ello por lo que se empieza a investigar sobre posibles alternativas a los mismos.

Entre ellas, tenemos a la Melatonina (N-acetyl-5-methoxytryptamine), hormona sintetizada por la glándula pineal con múltiples funciones entre las que encontramos: regulación del ritmo circadiano, efecto sedante, analgésico, ansiolítico, antiinflamatorio, antioxidante y oncoestático[2]. La melatonina sintética es molecularmente idéntica a la endógena. Puede ser administrada por vía oral en dosis de 1 a 5 mg, generando, tras 1 hora de su administración, concentraciones de 10 a 100 veces superiores a los picos nocturnos, que descienden a valores basales tras 4 a 8 horas de su ingesta. También es posible su administración por vía oral a dosis menores (de 0,1 a 0,3 mg), consiguiendo concentraciones más similares a las generadas de forma natural durante la noche[2]. Su administración en la premedicación, ha mostrado su eficacia para reducir la ansiedad preoperatoria del adulto, sin efectos secundarios perjudiciales a nivel cognitivo, respiratorio o cardiovascular; habiéndose tan solo reportado efectos secundarios en poblaciones particulares como son los pacientes con Corea de Huntington[2–4].

Situación actual.

Existe escasa bibliografía acerca del uso de la Melatonina como fármaco para la premedicación en pacientes de cirugía bariátrica, pero, por el contrario, está ampliamente descrito su uso en la edad pediátrica y en pacientes en los que están contraindicados o no son recomendables las benzodiazepinas.

Tan solo existe un ensayo clínico controlado y aleatorizado[3] en el que se describe su uso en pacientes sometidos a cirugía bariátrica, aleatorizándose estos a recibir placebo o melatonina tanto la noche de la intervención como en las dos horas previas a la misma. La evaluación se realiza mediante un cuestionario de 15 preguntas que incluye una evaluación global de la recuperación post-anestésica (estado emocional, físico, necesidad de ayuda psicológica, dolor y la independencia física). Este cuestionario ha demostrado gran validez y utilidad clínica en varios tipos de cirugía, encontrándose entre ellas: cirugía general, neurocirugía, cirugía cardiaca, ginecológica y otras. Al contrario que en otros estudios que nombraremos a continuación, en este no se ha demostrado que la melatonina disminuya el nivel de ansiedad preoperatorio respecto al placebo, aunque explica que esto puede deberse a la gran preparación multidisciplinar que reciben estos pacientes, haciendo que su nivel de estrés disminuya, así como la necesidad de ansiolisis preoperatoria. Por tanto, en la evaluación preoperatoria no existían diferencias entre el placebo y melatonina en este estudio. En cambio, las diferencias entre placebo y melatonina eran evidentes en la rapidez de recuperación post-anestésica. Así mismo, explica la importancia de la melatonina en la disminución del dolor postoperatorio, posiblemente por su efecto a nivel de los receptores de opiáceos, y en la mejora de la calidad del sueño. Este estudio concluye finalmente que la melatonina podría ser un fármaco usado para la premedicación, especialmente cuando las benzodiazepinas no están recomendadas por sus efectos secundarios, como ocurre en el caso de la cirugía bariátrica.

Las recomendaciones sobre la disminución del uso de las benzodiazepinas en los pacientes obesos también aparecen en las Guías de Práctica Clínica sobre el manejo de la ansiedad perioperatoria[5]. Estas recomiendan que, en pacientes obesos, disminuyamos los fármacos que puedan generar depresión respiratoria para así disminuir la posible obstrucción de la vía aérea durante el intraoperatorio y el

postoperatorio, haciendo referencia al midazolam y opiáceos como fármacos principalmente causantes de ello. Para aquellos pacientes que no toleran las benzodiacepinas o que por sus efectos secundarios no deben ser administradas, las Guías de Práctica Clínica[6] proponen el uso de melatonina como alternativa para el tratamiento de la ansiedad perioperatoria. En estas se afirma que múltiples revisiones sistemáticas recientes[1,2,7] han demostrado que la melatonina y las benzodiacepinas son igual de eficaces en el tratamiento ansiolítico perioperatorio, con efecto sedante y ansiolítico similar, pero con menor alteración psicomotora en el caso de la melatonina. En cuanto a dosis, recomiendan[6] la administración de 3 a 5 mg sublingual o de 3 a 10 mg de melatonina vía oral si la vía sublingual no está disponible. Se administrará 90 minutos antes del procedimiento, con posibilidad de repetir la dosis tras 60 minutos si esta no es efectiva.

Existen dos revisiones sistemáticas de la Cochrane con tan solo cinco años de separación sobre el uso de la melatonina en adultos para la ansiedad preoperatoria y postoperatoria. En ellas, usan escalas como son STAI y VAS para la medición de la ansiedad. STAI es un cuestionario que está constituido por dos escalas: por un lado, tiene la escala ansiedad-rasgo, que permite saber hasta qué punto la persona tiene una personalidad que le predispone a sufrir síntomas ansiosos; mientras que por el otro se encuentra la escala ansiedad-estado, la cual evalúa cómo se da la ansiedad ante situaciones específicas. Cada escala presenta 20 ítems, haciendo un total de 40. Los ítems se responden en escala de 0 a 3. Las puntuaciones finales pueden ir de 20 a 80, y cuanto mayor sean, mayor ansiedad manifestará el individuo. La otra escala usada es VAS, escala de 100 mm cuyo rango varía de 0 a 100 y presenta en su extremo menor “ausencia de ansiedad” y en su extremo mayor “máxima ansiedad experimentada”. Ambas son escalas probadas y determinadas útiles para la medición de la ansiedad preoperatoria y estas son equivalentes en términos de determinación de la ansiedad postoperatoria. En la más actual de las revisiones sistemáticas de la Cochrane[2], se incluyen 27 ensayos clínicos controlados y aleatorizados, con 2319 participantes, para determinar el efecto de la melatonina para el tratamiento de la ansiedad preoperatoria. De los 27 estudios incluidos, 24 de ellos comparan la melatonina con el placebo y 11 comparan la melatonina con las benzodiacepinas (incluyéndose el midazolam en 7 de

ellos). Las dosis de Melatonina variaron de 3-10 mg (0,05-0,4mg/kg) y las de Midazolam variaron de 0,25-15 mg (0,05-0,2mg/kg). Se aprecia, que la melatonina respecto al placebo disminuye tanto la ansiedad preoperatoria (medida por la escala VAS- *visual analogue scale*-) tras 50-120 minutos de su administración, como la postoperatoria, aunque esta última de forma menos notoria. Por el contrario, hay mínimas diferencias cuando esta se compara con midazolam, por lo que concluye que la melatonina puede ser una alternativa eficaz en la disminución de la ansiedad preoperatoria cuando las benzodiacepinas están contraindicadas. Lo presentado en esta revisión sistemática es consistente con las conclusiones a las que se llegaban en la revisión anterior de la Cochrane y en otras previas[1,7].

En cuanto a los efectos secundarios de la premedicación con Midazolam, estos se ven reflejados en un ensayo clínico controlado y aleatorizado presentado por Patel y Kurdi en 2015[4]. En este explican como la alteración cognitiva y motora se presenta con la administración de Midazolam durante la premedicación, pero no con la Melatonina.

Existe un ensayo clínico doble ciego realizado en cirugía abdominal[8], en el que no solo determinan el efecto de la melatonina como premedicación, sino también la disminución de las necesidades de Propofol para la inducción. En este se muestra una reducción de las necesidades de Propofol totales para la inducción (y obtención de Índice biespectral -BIS- 45), además de una reducción de la ansiedad preoperatoria en comparación con el placebo. En este ensayo clínico, hacen referencia al estudio de Naguib et al [9], en el que se muestra como los niveles de sedación tras 90 minutos postoperatorios son mayores en los pacientes que recibieron midazolam 0,2mg/kg que en los que recibieron melatonina 0,1mg/kg. En este[9], determinan que la premedicación con Melatonina 0,05mg/kg resulta en menor ansiedad, menor sedación y más rapidez en la recuperación.

Como hemos comentado inicialmente, hay poca bibliografía sobre el uso de la melatonina para la premedicación del paciente obeso, sin embargo, lo que sí está bien descrito es su uso en anestesia pediátrica.

Gitto et al[10] llevan a cabo un ensayo clínico controlado y aleatorizado, doble ciego y con dos brazos de tratamiento: la administración de midazolam o melatonina vía

oral como premedicación. Los resultados del estudio demuestran que los niveles de sedación preoperatorio no difieren entre la administración de melatonina y midazolam, demostrando que ambos fármacos pueden ser igualmente válidos para la premedicación anestésica, hecho también observado en el estudio realizado posteriormente por Impellizzeri et al[11]. Donde sí encuentran diferencias estadísticamente significativas es en la dosis total de Propofol requerida para la inducción anestésica (considerada como la pérdida del reflejo ocular), siendo menores en el grupo de la melatonina.

En la revisión sistemática realizada por Mellor et al[12] de 11 estudios que comparan la premedicación con melatonina con otros fármacos en la población pediátrica, determinan que la gran variabilidad entre los estudios publicados hace difícil establecer conclusiones definitivas sobre el uso de la melatonina como premedicación ansiolítica preoperatoria, aunque si afirma su eficacia en la prevención de la agitación post- extubación y en su perfil de seguridad con menores efectos secundarios que el midazolam.

Hipótesis del estudio.

La administración de Melatonina como premedicación para el control de la ansiedad preoperatoria puede ser una alternativa al midazolam en la reducción de la ansiedad con menores efectos secundarios en la cirugía bariátrica.

Objetivos.

- **Primario:** Analizar la eficacia de la Melatonina en la reducción de la ansiedad preoperatoria en comparación con el midazolam, medido por la escala VAS.

- **Secundarios:**
 - Valorar la ansiedad postoperatoria medido por la escala VAS.
 - Conocer el nivel de sedación generado.
 - Evaluar los requerimientos anestésicos.
 - Evaluar los requerimientos analgésicos.

MATERIAL Y METODOS

Diseño del estudio, lugar y tiempo de ejecución.

Se llevará a cabo un estudio prospectivo, unicéntrico, aleatorizado y enmascarado.

- Tipo de estudio: Ensayo clínico controlado y aleatorizado.
- Estudio aprobado por el comité ético, con obtención previa del consentimiento informado por escrito de los pacientes participantes.
- Población estimada: se realiza el cálculo del tamaño muestral con el programa EPIDAT.
- Enmascaramiento: doble ciego.
- Inclusión: casos consecutivos que cumplan los criterios de inclusión y que acepten participar.
- Aleatorización a cada grupo: aleatorización simple mediante app "Random", que asignará a cada paciente al grupo control o grupo intervención en proporción 1:1.
- Centro: Unicéntrico. Hospital Universitario Virgen del Rocío.
- Objetivo primario: eficacia.

Sujetos.

Pacientes que van a ser intervenidos de forma programada de cirugía bariátrica en el Hospital Universitario Virgen del Rocío (Sevilla).

Criterios de inclusión.

- Pacientes sometidos a cirugía bariátrica en el Hospital Universitario Virgen del Rocío.
- Cirugía programada.
- Pacientes mayores o igual a 18 años.
- ASA I-II por el Sistema de Clasificación del estado físico del paciente según la Sociedad Americana de Anestesiólogos.

Criterios de exclusión.

- Pacientes con trastornos cognitivos, demencia o imposibilidad para la comunicación oral, que impida por tanto la colaboración del paciente para la evaluación.
- Pacientes que han tomado benzodiazepinas, opioides u otros sedantes en los meses previos.
- Cirugía urgente/ emergente.
- Pacientes menores de 17 años.
- ASA III-IV por el Sistema de Clasificación del estado físico del paciente según la Sociedad Americana de Anestesiólogos.
- Negativa del paciente a la participación.
- Alergia para la ingesta de Benzodiazepinas / Melatonina.

Participantes.

Los participantes serán todos aquellos sujetos que cumplan los criterios de inclusión y ninguno de exclusión. La selección de los mismos tendrá lugar desde Junio 2022- Noviembre 2022.

Método de inclusión.

Consecutivo, por orden de llegada. Tras comprobar que cumplen los criterios de inclusión y ninguno de exclusión.

Muestreo.

Aleatorio simple. Mediante la app "Random", se asignará así a cada paciente al grupo control o al grupo intervención en proporción final 1:1. Esta aleatorización será llevada a cabo por el médico anestesista encargado de la consulta de preanestesia (será siempre el mismo médico).

Enmascaramiento.

Se llevará a cabo un enmascaramiento de tipo doble ciego.

- El médico de preanestesia que incluye la medicación en el sobre y el analista de los datos serán los únicos que sepan qué medicación se le ha administrado a cada paciente.

- El paciente no sabrá qué tratamiento se le está administrando, si Midazolam o Melatonina.
- La enfermera de planta que administra la medicación no conocerá el medicamento administrado. La enfermera del área quirúrgica que evalúa al paciente antes y después de la intervención tampoco conocerá el medicamento administrado.
- El investigador no sabrá qué tratamiento se le ha administrado al paciente, si Midazolam o Melatonina.

Tamaño de la muestra

El cálculo del tamaño muestral lo realizaremos mediante el programa Epidat. Su importancia radica en que este valor influye en la precisión de las estimaciones que realicemos.

Se puede calcular a priori, según un objetivo dado que hay que fijar previamente para posteriormente calcular el tamaño muestral mínimo para ese objetivo. En nuestro caso, el objetivo de nuestra investigación es analizar la eficacia de la Melatonina en la reducción de la ansiedad preoperatoria en comparación con el midazolam, siendo, por tanto, nuestra variable respuesta, una variable cuantitativa (*reducción de la ansiedad medida por la escala VAS, escala que va de 0-100*), por lo que estimaremos medias entre los dos grupos.

La media del grupo control (premedicación con Midazolam vía oral) la hemos extraído de la literatura[2], determinándose que la ansiedad preoperatoria tras 90 minutos de la administración de la premedicación con midazolam medida por la escala VAS (rango 0-100, siendo 0 ausencia de ansiedad y 100 máxima ansiedad) presenta una media de 3,6- 16,7.

Igualmente, debemos fijar una diferencia mínima (en la reducción de la ansiedad preoperatoria) respecto al control para decir que el nuevo tratamiento es eficaz. En la literatura aún no se ha establecido esta mínima diferencia clínicamente importante para la ansiedad preoperatoria según la escala VAS. Por el contrario, si ha sido estimada en

la literatura[2] una diferencia de 9 a 14mm en la escala VAS como diferencia mínima clínicamente significativa.

Por tanto, asumiendo una desviación estándar común de 16.7, con un nivel de confianza del 95% y un error alfa de 5%, necesitaremos un tamaño muestral de 112 pacientes (56 pacientes en cada brazo de tratamiento). Con ello tendríamos una potencia del 80% para detectar diferencias de al menos nueve puntos en la escala VAS entre los grupos.

Procedimiento

Los pacientes serán citados a la consulta preanestésica donde se llevará a cabo la historia clínica con la revisión de las comorbilidades y la optimización del paciente previo a la cirugía para que esta se realice en las máximas condiciones de seguridad. Así mismo, se conciliará la medicación domiciliar para interrumpir aquellos medicamentos que sean necesarios retirar. También, será llevada a cabo la evaluación de la ansiedad por la escala VAS.

Durante el proceso de reclutamiento de los participantes en el estudio (desde Junio 2022 a Noviembre 2022), la consulta de preanestesia será llevada por un mismo facultativo.

Este médico anestesista deberá realizar un listado con todos aquellos pacientes, recibidos en este periodo de tiempo, que cumplan los criterios de inclusión y no de exclusión y que acepten participar de forma voluntaria en el estudio.

Una vez obtenida la lista numérica con todos los pacientes, se llevará a cabo la aleatorización al grupo de tratamiento con Midazolam o con Melatonina a través de la app "Random" y será este mismo médico quién incluya en un sobre cerrado la medicación que le ha tocado recibir. Este sobre será incluido en la carpeta de la historia clínica del paciente.

La medicación que le ha tocado a cada paciente no estará identificada en este sobre, únicamente será el médico de preanestesia y el analista de datos quienes tengan el listado completo del tipo de medicación administrada a cada uno de los pacientes.

Tanto el Midazolam como la Melatonina tendrán la misma presentación farmacéutica y se administrarán vía oral, por lo que no presentarán nada que pueda diferenciarlas y así evitar destapar el cegamiento. Se administrarán a una dosis de 0,2 mg/kg en caso del Midazolam y 0,4 mg/kg en caso de la Melatonina.

El día de la intervención, una enfermera de planta, contratada para la realización del estudio, se encargará de administrar a cada paciente su medicación en los 90 minutos previos a la entrada del paciente en el área quirúrgica. Como hemos explicado previamente, esta medicación se encontrará en un sobre dentro de la carpeta de la historia clínica de cada paciente.

A los 90 minutos de la administración de la medicación, el paciente será trasladado al área quirúrgica, donde una enfermera de la misma área evaluará: Escala de sedación Rass, grado de orientación, Escala VAS. Además, anotará la dosis necesaria de Propofol durante la inducción hasta conseguir BIS 40-60 y la dosis necesaria hasta pérdida del reflejo ocular.

Cuando el paciente salga de quirófano será llevado al área de Reanimación donde la misma enfermera del área quirúrgica evaluará de nuevo la Escala de sedación Rass, Escala VAS y la dosis total de mórnicos consumida en los primeros 3 días. Estos datos se transferirán a un evaluador, quien será el que introduzca los datos en la base de datos y los analice.

Variables del estudio.

Se procederá a medir las siguientes variables:

- Variables demográficas: edad (años cumplidos), género (hombre/mujer), estado civil (soltero, casado/pareja estable, viudo, separado), nivel educativo (sin estudios, educación primaria, educación secundaria, estudios universitarios).
- Nivel de ansiedad basal, determinado en consulta de preanestesia en los pacientes que cumplan criterios de inclusión y no de exclusión: Escala VAS es una escala de 100 mm cuyo rango varía de 0 a 100 y presenta en su extremo menor "ausencia de ansiedad" y en su extremo mayor "máxima ansiedad".

Ambas son escaladas probadas y determinadas útiles para la medición de la ansiedad preoperatoria y estas son equivalentes en términos de determinación de la ansiedad postoperatoria.

- Nivel de sedación preoperatorio (Medido por escala Rass).
- Nivel de orientación preoperatorio y postoperatorio (no orientado, orientación en tiempo, orientación en espacio, orientación en espacio y tiempo)
- Dosis (mg) total de Propofol requerida:
 - para pérdida de reflejo ocular durante inducción de la anestesia general.
 - hasta BIS 40-60 durante inducción de la anestesia general.
- Dosis (mg) acumulada de mórnicos en postoperatorio (en 1º, 2º y 3er día).

Recogida de variables.

Una vez el paciente sea admitido dentro del estudio, se obtendrá un sobre numerado del número 1 al 112. Dentro del mismo encontraremos varios documentos:

- Hoja identificativa (Anexo 1). Recogida por el médico de preanestesia. Contiene el nombre completo del paciente, su número de historia y el número de orden correspondiente dentro del estudio (coincide con el número del sobre principal).
- Consentimiento informado (Anexo 2). Recogido por el médico de preanestesia.
- Hoja de aleatorización (Anexo 3). Dicho documento contiene el resultado de la aleatorización. Será rellenado por la persona que realiza la aleatorización (médico de preanestesia), custodiado en sobre opaco y cerrado, dentro del sobre principal. De esta forma, se oculta la intervención al resto de facultativos que intervienen.
- Hoja de recogida de datos en área quirúrgica (Anexo 4). Rellenada por enfermera de área quirúrgica. Incluirá los siguientes ítems: VAS preoperatorio, Rass preoperatorio, nivel de orientación preoperatorio, dosis de Propofol hasta pérdida de reflejo ocular y dosis de Propofol hasta conseguir BIS 40-60.

- Hoja de recogida de datos en área de reanimación (Anexo 5). Rellenada por enfermera de área quirúrgica. Incluirá los siguientes ítems: VAS postoperatorio, Rass postoperatorio, dosis total de morfina a las 24h, 48h y 72h.

Todos estos datos serán recogidos por el médico investigador, que desconoce la intervención realizada, de esta manera se evita el sesgo de detección.

Una vez recogidos todos los datos y rellenas todas las hojas, se organizará en un documento de Excel para formar la base de datos.

Hay que destacar, que la intervención ha sido enmascarada en todo momento, tanto al paciente, como al médico que administra el tratamiento y al investigador principal que recoge los datos postoperatorios. Se trata por tanto de un doble ciego. Se ha evitado en la medida de lo posible defectos que puedan desenmascarar la intervención realizada, al médico responsable o al investigador.

Dificultades y limitaciones.

Aunque actualmente la situación de pandemia actual no se encuentra en la dramática situación que hemos vivido, la actividad asistencial en el ámbito quirúrgico aún no se ha recuperado por completo.

Una de las posibles dificultades que puede presentar este estudio es el agotamiento de los profesionales participantes en el mismo.

En este estudio, la pérdida de los pacientes reclutados es poco probable debido a que una vez que el paciente presenta un tiempo de seguimiento corto en el tiempo, de 72 horas. A pesar de ello, en caso de pérdidas en el seguimiento deberíamos establecer un protocolo para el estudio de sus causas y la posible influencia que estas pudieran tener en los resultados.

Aspectos éticos.

El Código de Investigación Responsable (COIR) asignado es:
TFM.MMC.FJFS.LRF.220522.

El autor declara no haber recibido financiación de ninguna entidad pública ni privada para la realización de este proyecto. Del mismo modo, declaran no tener conflictos de intereses respecto a la redacción de este artículo.



PLAN DE TRABAJO

Fases.

Fase 1: 1 Marzo 2022- 31 Mayo 2022.

Durante los meses de marzo a mayo se llevará a cabo la **revisión bibliográfica** del tema dado, así como el diseño e impresión de la hoja identificativa, hoja de aleatorización, hoja de recogida de datos y el consentimiento informado.

- Esta tarea será llevada a cabo por el investigador principal.

Fase 2: 31 Mayo 2022- 30 Junio 2022.

Durante el mes de junio, se realizará **la formación y capacitación del personal** que participará en el estudio. Este procedimiento será llevado a cabo mediante sesiones formativas que serán realizadas en las aulas del Edificio de Gobierno del Hospital Universitario Virgen del Rocío, en horario de tarde.

La formación se realizará al médico anestesista que llevará la consulta de preanestesia, a la enfermera de planta y enfermera de área quirúrgica. Igualmente, se formará a los anestesistas del servicio que lleven a cabo su jornada laboral en el quirófano de cirugía bariátrica.

- Esta tarea será llevada a cabo por el investigador principal.

Fase 3: 1 Julio 2022- 30 Noviembre 2022.

Esta fase se llevará a cabo en dos periodos. Un primer periodo para **la identificación de los pacientes** que cumplan los criterios de inclusión y un segundo periodo para la **realización de la intervención** con cumplimentación del material necesario para recogida de datos.

- Esta será realizada por el equipo investigador y personal colaborador: Médico adjunto anestesista de la consulta de preanestesia. Anestesistas de quirófano, personal de enfermería de planta y quirófano.

Fase 4: 1 Diciembre 2022- 30 Abril 2023.

Durante estos meses se llevará a cabo el **procesamiento de los datos y análisis** estadístico para posteriormente realizar la elaboración de los resultados.

- Esta tarea será realizada por el investigador principal y el analista del equipo investigador.

Fase 5: 1 Mayo 2023- 31 Julio 2023.

Por último, se llevará a cabo la **redacción del informe final**.

- Esta tarea será realizada por el investigador principal.

Cronograma.

Presentamos el cronograma para la realización del estudio:

Fase	Personal	Contexto	Fecha de realización
1. Revisión bibliográfica. Diseño e impresión de documentos necesarios.	Investigador principal.	Despacho de Anestesia, 1º planta Hospital General.	1 marzo 2022- 31 mayo 2022.
2. Formación y capacitación del personal.	Investigador principal.	Aulas del Edificio de Gobierno del Hospital Virgen del Rocío. Todos los lunes del periodo indicado, en horario de tarde.	31 mayo 2022- 30 junio 2022.
3. Identificación de pacientes.	Médico preanestesia.	Consulta de preanestesia.	1 julio 2022- 30 noviembre 2022.

Realización de intervención.	Anestesiastas de quirófano, personal de enfermería de planta y quirófano.	Quirófano 33 Hospital General.	
4. Informatización de datos. Análisis.	Investigador principal y analista de datos.	Despacho de Anestesia, 1º planta Hospital General.	1 diciembre 2022-30 abril 2023.
5. Interpretación.	Investigador principal.	Despacho de Anestesia, 1º planta Hospital General.	1 mayo 2023-31 julio 2023.

Distribución de tareas.

Investigador principal: Laura Román Fernández.

Encargado del diseño del estudio (Fase 1), formación del personal (Fase 2), informatización, análisis e interpretación de datos (Fases 4 y 5) y elaboración final del manuscrito.

Investigadores asociados:

- Analista de datos.

Investigadores clínicos:

- Médico anestesista de consulta de preanestesia: inclusión de pacientes, aleatorización.
- Médico anestesista de quirófano: realiza la intervención.
- Enfermería de planta: administración de medicación.
- Enfermería de área quirúrgica: recogida de datos en área quirúrgica y área de reanimación.

Experiencia del equipo investigador.

Laura Román Fernández (investigador principal) ha participado en otros proyectos de investigación únicamente como investigador clínico, llevando a cabo la recogida de resultados y /o realizando intervenciones:

Proyecto de investigación que lleva por título: Reducción de complicaciones post- operatorias pulmonares mediante una estrategia ventilatoria perioperatoria de apertura pulmonar individualizada en pacientes intervenidos de cirugía torácica (Estudio iPROVE-OLV).

Los datos del autor son los siguientes:

- Laura Román Fernández.
- Hospital General, – Hospital Universitario Virgen del Rocío. Avenida Manuel Siurot s/n. 41013, Sevilla.
- lauraromanfdez@hotmail.com
- +34 695 09 09 42.



MARCO ESTRATÉGICO

Utilidad y aplicabilidad práctica.

Con este proyecto de investigación se pretende establecer una alternativa eficaz a la administración de Midazolam como fármaco en la premedicación, en especial en la población en la que este puede presentar más efectos secundarios, la población con obesidad mórbida.

Medios disponibles para la realización del proyecto.

- Fase 1: Únicamente será necesario disponer lugar de trabajo y de un ordenador con conexión a internet.
- Fase 2: Será necesaria la reserva de las aulas del Edificio de Gobierno del Hospital Virgen del Rocío, Sevilla.
- Fase 3: Será necesaria para la realización de la aleatorización la app "Random", aplicación móvil de descarga gratuita en App Store.
- Fase 4: Será necesario el software Microsoft Excel y el programa estadístico SPSS, ambos proporcionados de manera gratuita a través del portal "Intranet" del hospital Virgen del Rocío. No es necesario material adicional.
- Fase 5: Únicamente será necesario disponer lugar de trabajo para la realización del informe final.

Presupuesto.

Gastos de personal:	0 €
Gastos de ejecución*:	9 €
Gastos de viaje:	0 €
Total	9 €

*Coste de cápsulas de melatonina: 0,09€/cápsula. Siendo un total de 56 pacientes, requeriríamos el total de 5,05€ para la compra de los comprimidos. Coste de cápsulas de midazolam: 0,07€/cápsula. Siendo un total de 56 pacientes, requeriríamos el total de 3,92€ para la compra de los comprimidos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Hansen M V, Halladin NL, Rosenberg J, Gögenur I, Møller AM. Melatonin for pre- and postoperative anxiety in adults. *Cochrane database Syst Rev.* abril de 2015;2015(4):CD009861.
2. Madsen BK, Zetner D, Møller AM, Rosenberg J. Melatonin for preoperative and postoperative anxiety in adults. *Cochrane database Syst Rev.* diciembre de 2020;12(12):CD009861.
3. Ivry M, Goitein D, Welly W, Berkenstadt H. Melatonin premedication improves quality of recovery following bariatric surgery - a double blind placebo controlled prospective study. *Surg Obes Relat Dis Off J Am Soc Bariatr Surg.* marzo de 2017;13(3):502-6.
4. Patel T, Kurdi MS. A comparative study between oral melatonin and oral midazolam on preoperative anxiety, cognitive, and psychomotor functions. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol.* 2015;31(1):37-43.
5. Seet Chuen Ping, E.; Olson, E.; Chung, F.; Jones S. Intraoperative management of adults with obstructive sleep apnea - UpToDate [Internet]. [citado 6 de mayo de 2022]. Disponible en: [https://www.uptodate-com.publicaciones.umh.es/contents/intraoperative-management-of-adults-with-obstructive-sleep-apnea?search=seek chuan ping e olson m chung m jones s b et al intraoperative management of adults with obstructive sleep apnea 2022&source=s](https://www.uptodate-com.publicaciones.umh.es/contents/intraoperative-management-of-adults-with-obstructive-sleep-apnea?search=seek%20chuan%20ping%20e%20olson%20m%20chung%20m%20jones%20s%20b%20et%20al%20intraoperative%20management%20of%20adults%20with%20obstructive%20sleep%20apnea%202022&source=s)
6. Choy, Y.; Stein, MB.; Friedman M. Treatment of acute procedural anxiety in adults - UpToDate [Internet]. [citado 6 de mayo de 2022]. Disponible en: [https://www-uptodate-com.publicaciones.umh.es/contents/treatment-of-acute-procedural-anxiety-in-adults?search=Treatment of acute procedural anxiety in adults. 2021&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1](https://www-uptodate-com.publicaciones.umh.es/contents/treatment-of-acute-procedural-anxiety-in-adults?search=Treatment%20of%20acute%20procedural%20anxiety%20in%20adults.2021&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1)
7. Yousaf F, Seet E, Venkatraghavan L, Abrishami A, Chung F. Efficacy and safety of melatonin as an anxiolytic and analgesic in the perioperative period: a qualitative systematic review of randomized trials. *Anesthesiology.* octubre de 2010;113(4):968-76.
8. Norouzi A, Fateh S, Modir H, Kamali A, Akrami L. Premedication effect of melatonin on

- propofol induction dose for anesthesia, anxiety, orientation and sedation after abdominal surgery: a double-blinded randomized trial. *Med Gas Res.* 2019;9(2):62-7.
9. Naguib M, Baker MT, Spadoni G, Gregerson M. The hypnotic and analgesic effects of 2-bromomelatonin. *Anesth Analg.* septiembre de 2003;97(3):763-8.
 10. Gitto E, Marseglia L, D'Angelo G, Manti S, Crisafi C, Montalto AS, et al. Melatonin versus midazolam premedication in children undergoing surgery: A pilot study. *J Paediatr Child Health.* marzo de 2016;52(3):291-5.
 11. Impellizzeri P, Vinci E, Gugliandolo MC, Cuzzocrea F, Larcan R, Russo T, et al. Premedication with melatonin vs midazolam: efficacy on anxiety and compliance in paediatric surgical patients. *Eur J Pediatr.* julio de 2017;176(7):947-53.
 12. Mellor K, Papaioannou D, Thomason A, Bolt R, Evans C, Wilson M, et al. Melatonin for pre-medication in children: a systematic review. *BMC Pediatr.* febrero de 2022;22(1):107.



ANEXOS

Anexo 1: HOJA IDENTIFICATIVA

Eficacia de la melatonina vía oral respecto a midazolam como premedicación en la reducción de la ansiedad preoperatoria en cirugía bariátrica programada.

Nombre y apellidos del paciente:	
Número de historia clínica (NHC):	
Número de orden:	



TÍTULO DEL ESTUDIO: “Eficacia de la melatonina vía oral respecto a midazolam como premedicación en la reducción de la ansiedad preoperatoria en cirugía bariátrica programada”.

COIR: **TFM.MMC.FJFS.LRF.220522.**

INVESTIGADOR PRINCIPAL: Laura Román Fernández.

CENTRO: Hospital Universitario Virgen del Rocío.

INTRODUCCIÓN

Nos dirigimos a usted para informarle sobre un estudio de investigación en el que se le invita a participar. Nuestra intención es que usted reciba la información correcta y suficiente para que pueda decidir si acepta o no participar en este estudio. Para ello lea esta hoja informativa con atención y nosotros le aclararemos las dudas que le puedan surgir. Además, puede consultar otras dudas que le surjan con las personas que considere oportuno.

PARTICIPACIÓN VOLUNTARIA

Debe saber que su participación en este estudio es voluntaria y que puede decidir NO participar libremente. Si decide participar, puede cambiar su decisión y retirar el consentimiento en cualquier momento, sin que por ello se altere la relación con su médico ni se produzca perjuicio alguno en su atención sanitaria.

OBJETIVO DEL ESTUDIO

La melatonina es una hormona sintetizada de forma natural por el propio cuerpo, que tiene como función principal la regulación del ritmo sueño- vigilia. Administrada de forma exógena, en comprimidos, ha demostrado ser eficaz en el control de la ansiedad previa a una intervención quirúrgica. Es por ello, por lo que queremos conocer su eficacia en la reducción de la ansiedad, así como su repercusión en el consumo total de morfina tras la cirugía, para así determinar si la administración de Melatonina puede reemplazar a otros fármacos usados (como son las Benzodicepinas), manteniendo la

misma eficacia, pero con menos efectos secundarios a nivel del aparato respiratorio y cardiovascular.

Yo (nombre y apellidos)
.....

con DNI en calidad de
(relación con el paciente) de
..... (nombre y apellidos
del participante).

- He leído la hoja de información que se me ha entregado.
- He podido hacer las preguntas que he considerado pertinentes al ensayo clínico.
- He recibido suficiente información sobre el ensayo clínico.
- He hablado con
(nombre del facultativo) y:
 - Comprendo que la participación es voluntaria.
 - Comprendo que, antes de realizar el procedimiento puedo revocar el consentimiento informado, retirando la participación del ensayo clínico:
 - Cuando quiera.
 - Sin tener que dar explicaciones.
 - Sin que esto repercuta en la relación médico-paciente.

Presto mi conformidad para que
(nombre del participante) participe en este ensayo clínico y doy mi consentimiento para el acceso y utilización de los datos en las condiciones detalladas en la hoja de información.

Firma del participante

Firma del investigador

Nombre:

Nombre:

Fecha:

Fecha:

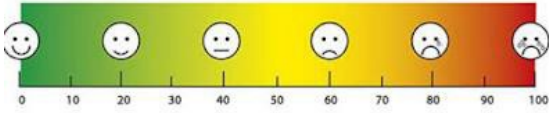


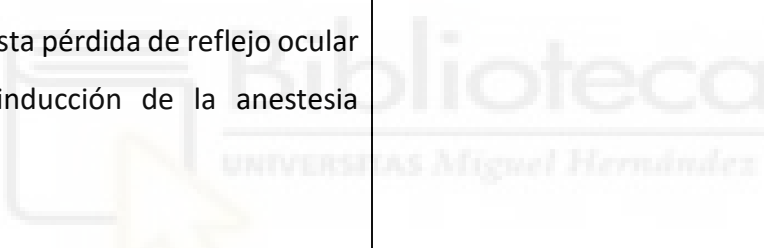
HOJA DE ALEATORIZACIÓN A LOS PACIENTES PARTICIPANTES A GRUPO CONTROL O GRUPO EXPERIMENTAL.

Paciente nº	
Resultado de aleatorización (Marcar con X el que proceda)	- Intervención () - Control ()

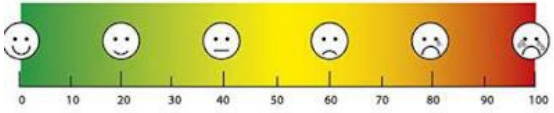


HOJA DE RECOGIDA DE DATOS EN ÁREA QUIRÚRGICA

<p>Paciente nº</p>	
<p>Evaluación de ansiedad preoperatoria por la Escala VAS.</p> <p><i>Escala numerada de 0-100 mm.</i> <i>Siendo 0 la ausencia de ansiedad y 100 la máxima ansiedad experimentada en su vida.</i> <i>Determine el nivel de ansiedad que tiene actualmente.</i></p>	
<p>Evaluación del nivel de orientación.</p> <p><i>Señale según corresponda.</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> - <input type="checkbox"/> no orientado. - <input type="checkbox"/> orientación en tiempo. - <input type="checkbox"/> orientación en espacio. - <input type="checkbox"/> orientación en espacio y tiempo.
<p>Nivel de sedación por Escala Rass.</p> <p><i>Señale según corresponda.</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> - <input type="checkbox"/> Violento, ansioso, combativo. - <input type="checkbox"/> Muy agitado. - <input type="checkbox"/> Agitado. - <input type="checkbox"/> Ansioso. - <input type="checkbox"/> Alerta y tranquilo. - <input type="checkbox"/> Adormilado: despierta con la voz. Ojos abiertos más de 10 segundos.

	<ul style="list-style-type: none"> - <input type="checkbox"/> Sedación ligera: Despierta con la voz. Ojos abiertos menos de 10 segundos. - <input type="checkbox"/> Sedación moderada: Se mueve. Abre los ojos pero no dirige la mirada. - <input type="checkbox"/> Sedación profunda: No responde a la voz. Abre los ojos a la estimulación física. - <input type="checkbox"/> Sedación muy profunda: No hay respuesta a la estimulación física ni verbal.
<p>Dosis total (en mg) de Propofol requerida hasta pérdida de reflejo ocular durante la inducción de la anestesia general.</p>	
<p>Dosis total (en mg) de Propofol requerida hasta obtener BIS 40-60 inducción de la anestesia general.</p>	

HOJA DE RECOGIDA DE DATOS EN ÁREA DE REANIMACIÓN.

<p>Paciente nº</p>	
<p>Evaluación de ansiedad postoperatoria por la Escala VAS.</p> <p><i>Escala numerada de 0-100 mm.</i> <i>Siendo 0 la ausencia de ansiedad y 100 la máxima ansiedad experimentada en su vida.</i> <i>Determine el nivel de ansiedad que tiene actualmente.</i></p>	
<p>Nivel de sedación por Escala Rass.</p> <p><i>Señale según corresponda.</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> - <input type="checkbox"/> Violento, ansioso, combativo. - <input type="checkbox"/> Muy agitado. - <input type="checkbox"/> Agitado. - <input type="checkbox"/> Ansioso. - <input type="checkbox"/> Alerta y tranquilo. - <input type="checkbox"/> Adormilado: despierta con la voz. Ojos abiertos más de 10 segundos. - <input type="checkbox"/> Sedación ligera: Despierta con la voz. Ojos abiertos menos de 10 segundos. - <input type="checkbox"/> Sedación moderada: Se mueve. Abre los ojos pero no dirige la mirada.

	<ul style="list-style-type: none"> - <input type="checkbox"/> Sedación profunda: No responde a la voz. Abre los ojos a la estimulación física. - <input type="checkbox"/> Sedación muy profunda: No hay respuesta a la estimulación física ni verbal.
<p>Dosis total (en mg) de cloruro mórfico en primer día postoperatorio (primeras 24h).</p>	
<p>Dosis total (en mg) de cloruro mórfico en segundo día postoperatorio (desde 24h-48h).</p>	
<p>Dosis total (en mg) de cloruro mórfico en tercer día postoperatorio (desde 48h – 72h).</p>	

Anexo 6: TABLA DE ABREVIATURAS.

Escala APAIS	Escala de ansiedad e información preoperatoria de Amsterdam.
VAS	Escala visual analógica.
STAI	Escala ansiedad-rasgo.
SAOS	Síndrome apnea obstructiva del sueño.
ASA	Sistema de clasificación del estado físico de los pacientes según la Sociedad Americana de Anestesiólogos.
BIS	Índice biespectral.
ECA	Ensayo clínico controlado y aleatorizado.

