



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN
SECRETARÍA DE SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA

EFICACIA TERAPÉUTICA DE MIDAZOLAM EN AMPOLLETAS UTILIZADAS PARA
SEDACIÓN EN PACIENTES PEDIÁTRICOS DE TERAPIA INTENSIVA

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN
QUE PRESENTA LA

DRA. MARISOL FONSECA FLORES

PARA OBTENER EL TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN MEDICINA DEL ENFERMO
PEDIÁTRICO EN ESTADO CRÍTICO

DRA. PATRICIA ZARATE CASTAÑON
TUTOR

DRA. SANDRA LUZ LIZARRAGA LOPEZ
CO - TUTOR



MÉXICO, D.F. FEBRERO 2013



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

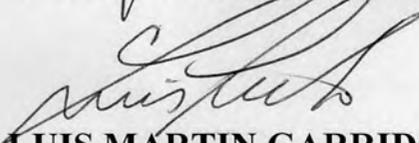
Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

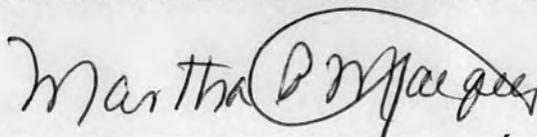
**EFICACIA TERAPÉUTICA DE MIDAZOLAM EN AMPOLLETAS UTILIZADAS PARA
SEDACIÓN EN PACIENTES PEDIÁTRICOS DE TERAPIA INTENSIVA**



**DRA. ROSAURA ROSAS VARGAS
DIRECTORA DE ENSEÑANZA**



**DR. LUIS MARTIN GARRIDO GARCIA
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE PRE Y POSGRADO**



**DRA. MARTHA PATRICIA MÁRQUEZ AGUIRRE
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE MEDICINA DEL
ENFERMO PEDIATRICO EN ESTADO CRÍTICO**



**DRA. PATRICIA ZARATE CASTAÑÓN
TUTOR**



**DRA. SANDRA LUZ LIZARRAGA LOPEZ
CO - TUTOR**

MÉXICO, D.F. FEBRERO 2013

EFICACIA TERAPÉUTICA DE MIDAZOLAM EN AMPOLLETAS UTILIZADAS PARA SEDACIÓN EN PACIENTES PEDIÁTRICOS DE TERAPIA INTENSIVA

Carmen Flores Pérez¹, Patricia Zarate Castañón², Janett Flores Pérez¹, Sandra Luz Lizárraga López², Alfredo Gutiérrez Hernández², Liliana Rivera Espinosa¹, Hugo Juárez Olguín¹, Luisa Díaz³, Marisol Fonseca Flores², Blanca Ramírez Mendiola¹

1. Laboratorio de Farmacología, Instituto Nacional de Pediatría (INP)

2. Departamento de Terapia Intensiva, INP

3. Servicio de Metodología de la Investigación

1. RESUMEN ESTRUCTURADO

Antecedentes. Midazolam es ampliamente utilizado como sedante en pacientes pediátricos atendidos en Unidades de Terapia Intensiva.

Objetivo. Determinar la eficacia terapéutica de midazolam en ampollas de dos marcas utilizadas para sedación en pacientes pediátricos atendidos en Terapia Intensiva de Instituto Nacional de Pediatría.

Material y métodos. Se cuantificará la concentración de midazolam en las ampollas mediante un método por Cromatografía de Líquidos de Alta Resolución (HPLC); se estandarizarán los procedimientos para el almacenamiento y dosificación de las ampollas a los pacientes que requieran midazolam como sedante. Para el estudio de biodisponibilidad se incluirán pacientes de 1 mes a 18 años de edad, los cuales se dividirán en dos grupos aleatoriamente, a los cuales se les administrará midazolam mediante infusión continua, a una dosis inicial de 0.2 mg/kg/h, ya sea de la marca A (medicamento innovador, Dormicum[®],) o de la marca B (medicamento genérico). La medición del nivel de sedación se hará mediante el Índice Biespectral (BIS). Se tomarán muestras sanguíneas a diferentes tiempos durante 3 a 5 días dependiendo de la patología, el análisis de las muestras se realizará mediante un método por HPLC. Asimismo, se llevará un registro de reacciones adversas del medicamento en cada uno de los pacientes que ingresen al estudio.

Análisis estadístico: Se realizará un análisis descriptivo de las variables continuas mostrando medidas de tendencia central y de dispersión, en las variables categóricas se presentarán proporciones, se realizarán comparaciones por grupo de tratamiento en las variables continuas por medio de ANOVA de medida repetidas: 1, 3, 12, 24h, 3h después de la primera disminución de dosis y 3h después de suspendido el tratamiento. Se ensamblará un modelo

multivariado de regresión lineal, teniendo como variable dependiente el Índice Biespectral (BIS), y se ajustará por las variables: edad, sexo, grupo de tratamiento, concentración del fármaco y reporte de reacciones adversas, que serán incluidas bajo dos criterios plausibilidad biológica y significancia estadística.

2. ANTECEDENTES

Farmacología de midazolam

Midazolam es una benzodiazepina que es ampliamente utilizada como sedante en pacientes pediátricos atendidos en unidades de cuidados intensivos. Este fármaco ejerce su efecto clínico mediante la unión a un receptor complejo que facilita la acción de inhibición del neurotransmisor ácido gama-amino butírico (GABA). A través de este mecanismo, midazolam ejerce su efecto sedante, ansiolítico, anticonvulsivante, relajante muscular y amnésico, tanto en adultos como en niños.^{1,2}

La acción farmacológica del midazolam se caracteriza por un rápido inicio de efecto, y debido a su rápida transformación metabólica, tiene una acción de corta duración. Debido a su baja toxicidad, tiene un amplio rango terapéutico. Tiene un efecto inductor del sueño y sedante muy rápidos, con intensidad pronunciada.³ Es soluble en agua en la formulación comercial (parenteral) pero se vuelve liposoluble a pH fisiológico y puede entonces atravesar la barrera encefálica.²

Midazolam provee de sedación efectiva de 0.07 a 0.15 mg/kg en jóvenes de 20 años de edad, con una disminución de dosis de aprox. 15% por década de edad. La sedación es efectiva de 20 a 40 minutos.³

Cuando midazolam es administrado por vía intravenosa, la curva de concentración plasmática *versus* tiempo muestra una o dos fases distintas de distribución. El volumen de distribución en el estado estable es de 0.7 a 1.2 L/kg. Del 96 al 98% del midazolam se une a las proteínas plasmáticas. La principal proteína plasmática a la que se une es la albúmina. El rango de depuración de midazolam va de 6 a 11 mL/kg/min.⁴

Tiene un tiempo de vida media de distribución de 7.2 minutos y un tiempo de vida media de eliminación de 2.5 h, intervalo de 2.1 a 3.4 h.⁵

El tiempo de vida media en niños mayores de 12 meses es de 0.8 a 1.8 h, con una depuración de 4.7 a 19.7 mL/min/kg. Dosis administradas en niños deben ser calculadas en mg/kg. Para niños de 6 meses a 5 años la dosis inicial es de 0.05 a 0.1 mg/kg. Dosis total hasta de 0.6 mg/kg pueden ser necesarias para lograr el punto final deseado. Para niños de 6 a 12 años la dosis

inicial es de 0.025 a 0.05 mg/kg con una dosis total de hasta 0.4 mg/kg para lograr el punto final deseado.²

Es metabolizado en el hígado por el citocromo P450, y su metabolito principal es el 1-OH-midazolam. Este último es conjugado con ácido glucurónico, el 1-OH-midazolam glucurónico, el cual tiene poca actividad biológica.² Del 60% al 80% de la dosis es excretada en la orina como conjugado glucurónico-alfa-hidroxiimidazolam, con una vida media de una hora. Menos del 1% de la dosis se excreta en la orina en forma inalterada.⁶ Sin embargo, se sabe que el 1-OH-midazolam glucurónico parece tener propiedades sedativas a concentraciones altas, como se ha observado en pacientes adultos con falla renal.⁷

Cuadro 1. Características farmacocinéticas principales del midazolam

Absorción	Rápida y completa a partir del tejido muscular. La biodisponibilidad (BD) sobrepasa el 90%. Administrado por vía oral la BD es del 44%.
Curva de concentración plasmática	Administrado intravenosamente la curva muestra una o dos fases distintas de distribución.
Distribución	Paso lento y reducido al líquido cefalorraquídeo. Atraviesa lentamente la placenta y penetra en circulación fetal.
Volumen de distribución	1 a 2.5 L/Kg (o 77L/70Kg).
Unión a proteínas	95% principalmente a albúmina.
Vida media	1.8 a 3 horas en voluntarios sanos. Puede alargarse hasta 3 veces en pacientes ancianos y quirúrgicos, y hasta 6 veces cuando se usa en infusión para sedación prolongada.
Metabolismo	Extracción hepática del 40% a 50%. Es hidroxilado por la enzima CYP3A4.
Principal metabolito	Alfa-hidroxiimidazolam, farmacológicamente activo. Contribuye en un 10% a los efectos de la dosis intravenosa.
Eliminación	Menos del 1% de la dosis se recupera en orina en forma inalterada. El 60% a 80% de la dosis es excretada en la orina como conjugado glucurónico-alfa-hidroxiimidazolam.

Fuente: Katzung, Basic & Clinical Pharmacology, 1995. Reves et al, Midazolam: pharmacology and use, 1985. Heizmann et al. Pharmacokinetics and bioavailability of midazolam in man, 1983. Allonen et al. Midazolam kinetics. 1981.

La falla en la sedación adecuada con midazolam parece tener mecanismos multifacéticos. La heterogeneidad del complejo del receptor GABA(A) y de las alteraciones por las que este complejo puede atravesar, pueden explicar funcionalmente, hasta algún grado, la diversidad en los resultados fisiológicos y farmacológicos.⁸

Otros factores responsables en la diversidad de la respuesta pueden incluir medicaciones concomitantes, edad del paciente, enfermedades concurrentes (del hígado, riñón), el estatus general de salud, el uso del alcohol, el fumar y el estatus hormonal.⁹

Cuatro mecanismos por los que posiblemente puede fallar la sedación con el uso de Midazolam son: 1. Variación y alteración en la estructura, número y función del receptor; 2. Alteración en la concentración de medicamento que llega al receptor; 3. Variación en la concentración de un ligando en un receptor endógeno, y 4. Cambios en los componentes de la respuesta distal al receptor.

Efectos adversos del midazolam

Del midazolam se han reportado los siguientes efectos adversos más comunes: hipo, náusea, vómito, espasmo laríngeo, disnea, alucinaciones, mareo, ataxia, movimientos involuntarios. También produce baja de la presión arterial, baja saturación de oxígeno y cambios en el ritmo cardíaco y respiratorio.^{8,10,11}

Con una sobredosificación puede ocurrir depresión ventilatoria, apnea, arreflexia, arresto respiratorio y/o cardíaco (usualmente en combinación con fármacos depresores del sistema nervioso central) y episodios de hipotensión.¹¹ Sin embargo, en los pacientes de Terapia Intensiva el efecto de depresión del Sistema Nervioso Central es un efecto deseado.

Como el midazolam es metabolizado a un metabolito activo llamado alfa-hidroximidazolam, mismo que se acumula en caso de insuficiencia renal aguda, en este tipo de pacientes puede ocurrir sedación prolongada.^{7,12}

Los efectos del midazolam se potencializan y así llevan a efectos indeseados, por interacciones con medicamentos inhibidores de la enzima CYP3A4 del citocromo P450, como es el caso del ketoconazol o de itraconazol, mismos que dan lugar a un incremento del área bajo la curva del midazolam en 10 a 15 veces y a un incremento de las concentraciones plasmáticas en fase de equilibrio de 3 a 4 veces.¹³

Las principales contraindicaciones de uso del midazolam y las interacciones farmacológicas con otros medicamentos, se exponen en el siguiente cuadro:

Cuadro 2. Contraindicaciones, precauciones de uso e interacciones farmacológicas del midazolam

<i>Contraindicaciones y precauciones de uso</i>	<i>Interacciones</i>
Hipersensibilidad al midazolam o a las benzodiazepinas	Potencializan la acción sedante central entre sí: Miastenia grave. Neurolépticos, tranquilizantes, antidepresivos, hipnoinductores, analgésicos y anestésicos.
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica, disfunción renal o hepática, insuficiencia cardíaca congestiva, shock o coma	Retarda o disminuye su metabolismo y eliminación, el uso concomitante de inhibidores del CYP3A4: Cimetidina, eritromicina, claritromicina, diltiacem, verapamilo, gestodeno, jugo de pomelo, itraconazol, ketoconazol, fluconazol, amiodarona, mibefradilo, ritonavir, indinavir, troleandomicina.
Glaucoma de ángulo estrecho, glaucoma de ángulo abierto no tratado	
Intoxicación alcohólica aguda con depresión de signos vitales	Puede aumentarse el metabolismo por inducción del CYP3A4: Barbitúricos, fenitoína, carbamacepina, dexametasona, troglitazona y rifampicina.
Desbalance severo hidro-electrolítico	
Primer trimestre de embarazo	

Fuente: Dundee et al. Clinical pharmacology of dormicum and anexale, 1988. Reves et al. Midazolam pharmacology and use anesthesiology, 1985. Shenfield, The cytochrome P450 system and adverse drug interactions, 1999.

En la administración intravenosa se recomienda que esta se practique lentamente (unos 2.5 mg en 10 segundos para la inducción de la anestesia y 1 mg en 30 segundos para la sedación consciente). El efecto se instaura unos 2 minutos contados desde el comienzo de la inyección.^{8,11}

Las principales indicaciones y forma de uso del midazolam constan en el siguiente cuadro:

Cuadro 3. Indicaciones y forma de uso del midazolam

<i>Indicación</i>	<i>Forma de administración</i>
Premedicación quirúrgica	Sedación del estado de conciencia, 30 minutos antes de inducir la anestesia. Dosis en niños (0.08 a 0.20 mg/Kg) IM. Por vía rectal en solución (0.3 a 0.5 mg).
Ataralgia, en niños, por administración intramuscular	Midazolam (0.15 a 0.20 mg/kg intramuscular) en combinación con ketamina intramuscular. Se consigue sueño profundo de 2 a 3 minutos.
Sedación consciente intravenosa, para intervenciones diagnósticas o quirúrgicas y procedimientos endoscópicos, bajo anestesia local	Dosis inicial: 2.5 mg IV unos 5 a 10 minutos antes de comenzar la intervención. Dosis complementarias: 1 mg según necesidad. No suele necesitarse más de un total de 5 mg para conseguir el nivel de sedación deseado. En pacientes muy enfermos, de edad avanzada o estado precario, ha de reducirse la dosis inicial a 1 o 1.5 mg y no suele necesitarse más de unos 3.5 mg en total.
Sedación intravenosa a largo plazo en unidades de cuidado intensivo	Dosificación individual hasta conseguir la sedación deseada en función de las necesidades clínicas, estado general, edad y medicación concomitante. Dosis inicial: 0.03 mg/Kg. Dosis de mantenimiento: 0.03 a 0.2 mg/Kg/h. La dosis inicial debe reducirse o no darse en caso de hipovolemia, vasoconstricción o hipotermia.

Fuente: Dundee et al. Midazolam: a review of its pharmacological properties and therapeutic use, 1984.
Reves et al. Midazolam: pharmacology and use, 1985.

Las indicaciones del midazolam son varias, pero se debe tener muy en cuenta las contraindicaciones y precauciones que también conlleva, a fin de evitar complicaciones en el paciente, especialmente las relacionadas con sobredosificaciones.

Los efectos de la sobredosis con midazolam (y otras benzodiazepinas) pueden ser controlados con flumazenil. El flumazenil es una imidazobenzodiazepina que bloquea los efectos centrales de las benzodiazepinas por interacción competitiva a nivel del receptor.^{10,15} Por lo tanto es un antagonista de las benzodiazepinas indicado para revertir los efectos centrales (la sedación, debilitación de la memoria, disminución de actividad psicomotora y depresión ventilatoria) de estos medicamentos.^{16,17} Generalmente el flumazenil se utiliza a una dosis entre 0.2 a 3 mg administrados intravenosamente y si no se obtiene un nivel adecuado de conciencia a los 30 segundos, debe administrarse otra dosis de 0.3 mg a 0.5 mg a intervalos de 1 minuto, hasta un máximo de 3 mg. Ocasionalmente, algunos pacientes requieren una dosis total de 5 mg y si a la misma no responden luego de 5 minutos, lo más probable es que la causa de la sedación no sea una benzodiazepina.¹⁰

Relación entre la concentración plasmática y el efecto farmacológico

Cuando se administra un medicamento por vía intravenosa, la concentración plasmática alcanzada depende de dos factores, la distribución y la eliminación del fármaco. Asumiendo

que exista una relación directa entre el efecto farmacológico y la concentración plasmática de un medicamento administrado por vía intravenosa, para obtener un efecto terapéutico óptimo se tendrá que ajustar la dosis tomando en cuenta estos dos procesos.

Al administrar un fármaco por vía intravenosa, éste se diluye en el plasma y de esta manera puede llegar a todos los tejidos irrigados por la circulación. De esta forma, el fármaco puede llegar tanto a su sitio de acción y producir su efecto terapéutico, como a otros tejidos donde también puede provocar efectos, llamados colaterales. Una vez que se establece el equilibrio entre la concentración del fármaco en el plasma y la concentración de fármaco en el sitio de acción, es posible establecer una relación entre la concentración plasmática y el efecto farmacológico. De esta manera, concentraciones plasmáticas bajas, se relacionan con un efecto poco intenso, mientras que concentraciones plasmáticas elevadas se relacionan con un efecto de gran intensidad. Para establecer la relación entre la concentración plasmática y el efecto, se llevan a cabo estudios en los que los voluntarios sanos o pacientes reciben un fármaco por vía sistémica. A diversos tiempos se mide la intensidad del efecto farmacológico y se toman simultáneamente muestras de sangre. Se mide la concentración del fármaco en plasma y se relacionan los valores de concentración con los del efecto.¹⁸

Factores que modifican la biodisponibilidad de un fármaco

Se entiende por biodisponibilidad a la cantidad de fármaco que se absorbe y a la velocidad a la que se lleva a cabo la absorción. Se refiere a la fracción del fármaco administrado que llega a la circulación sistémica. A continuación se mencionan los factores que la modifican:

1. *Metabolismo hepático de primer paso*: cuando se absorbe un fármaco en el tubo digestivo, ingresa a la circulación portal antes de llegar a la circulación sistémica. Si el agente se metaboliza con rapidez en el hígado, disminuye la cantidad que llega a la circulación sistémica.
2. *Solubilidad del fármaco*: Las sustancias hidrofílicas se absorben en forma deficiente debido a su incapacidad para cruzar las membranas celulares ricas en lípidos. En forma paradójica, los compuestos que son demasiado hidrofóbicos tampoco se absorben bien porque son por completo insolubles en los lípidos corporales y, por lo tanto, no pueden acceder a la superficie de las células. Para que un fármaco se absorba con facilidad debe ser relativamente hidrofóbico, pero conservar cierto grado de solubilidad en soluciones acuosas.
3. *Inestabilidad química*: algunos fármacos, como la penicilina G, son inestables en el pH gástrico. Otros, como la insulina, pueden destruirse en el tubo digestivo por la acción de diversas enzimas.

4. *Tipo de formulación del fármaco*: diversos factores que no tienen relación con la composición química pueden alterar la absorción de un compuesto. Por ejemplo, el tamaño de las partículas, el tipo de sal, el polimorfismo de sus cristales y la presencia de excipientes (como agentes dispersantes o para conferir consistencia) pueden modificar la facilidad con que se disuelve, a la vez que su velocidad de absorción.¹⁹

Factores de la formulación farmacéutica que intervienen en la absorción de los medicamentos

Para comercializar un medicamento, se requiere hacer una gran cantidad de estudios de investigación sobre el principio activo o fármaco, es decir sobre los efectos producidos y sus mecanismos de acción. La investigación farmacológica se realiza desde el nivel molecular hasta el nivel clínico y permite contar con principios activos cada vez más efectivos y seguros. Sin embargo, todos los medicamentos pueden producir efectos colaterales si sus concentraciones en plasma exceden de la ventana terapéutica. Por lo tanto, es necesario realizar investigación adicional para determinar cómo administrar el medicamento, de manera que las concentraciones plasmáticas se mantengan dentro de esa ventana terapéutica.

Los factores derivados de la formulación de los medicamentos son, probablemente, la causa más frecuente de la inequivalencia de las formas farmacéuticas. Estos son sistemas complejos donde el principio activo, los excipientes o coadyuvantes, así como los factores tecnológicos, pueden jugar un rol fundamental en la liberación de los principios activos. En una formulación farmacéutica deben ser considerados un sinnúmero de factores que son susceptibles de modificar la disponibilidad de los fármacos.

Indudablemente, las propiedades físicas y químicas del fármaco son importantes en sus características de absorción. La solubilidad, su coeficiente partición lípido/agua, la existencia de formas polimórficas, entre otros. Algunos de los factores que pueden alterar la biodisponibilidad de una forma farmacéutica son:

- a) *Estereoisomería*. Los recientes avances en la tecnología permiten la separación de estereoisómeros, que han tenido un fuerte impacto en el diseño de protocolos de bioequivalencia. Un buen número de fármacos que se encuentran en el comercio están constituidos por mezclas racémicas y frecuentemente la actividad terapéutica o tóxica reside principalmente en uno u otro.²⁰
- b) *Tamaño de partícula del principio activo*. Este factor es muy importante, ya que la velocidad de disolución de un fármaco es directamente proporcional a la superficie del sólido que está expuesto al líquido de disolución. De tal manera que un menor tamaño de partícula deberá de proporcionar una mejor absorción.²¹

- c) *Efecto de los excipiente o coadyuvantes.* Los excipientes o coadyuvantes se han definido como sustancias inertes e inactivas que ayudan a la obtención y conservación de una forma farmacéutica. Sin embargo, hoy en día se sabe muy bien que los excipientes no son tan inertes como se les suponía y que, por el contrario, pueden originar interacciones químicas y físicas como muchos fármacos, alterando las características de estabilidad de éstos. Un ejemplo dramático de la importancia de los excipientes en la biodisponibilidad es el que se reportó en Australia, donde el cambio de sulfato de calcio por lactosa, dio origen a intoxicaciones graves por la mayor biodisponibilidad en comprimidos de fenitoina.²²
- d) *Efecto del almacenamiento.* La duración del almacenamiento, así como las condiciones de éste, son factores importantes a considerar en la conservación de las características de disponibilidad de las formas farmacéuticas, especialmente las sólidas. Cambios en las cinéticas de disolución a través del tiempo, reflejan una disminución gradual de la disponibilidad de algunos fármacos en líquidos, la biodisponibilidad se puede ver afectada con el tiempo.²³

Sedación en los pacientes de Terapia Intensiva

La sedación en este tipo de pacientes ayuda a minimizar el malestar en los pacientes cuando se encuentran internados en la Unidad de Terapia Intensiva. La sedación se ha convertido en parte integral en la práctica diaria, ya que reduce la respuesta al estrés, provee ansiólisis y mejora la tolerancia al apoyo ventilatorio.²⁴⁻²⁶ Desafortunadamente, los sedantes tienen efectos adversos, tienen el potencial de prolongar la ventilación mecánica, y pueden incrementar los costos en salud. Un agente sedante ideal tendría un rápido inicio de acción, efectivo al proveer sedación adecuada, permitiría una rápida recuperación después de suspenderlo, fácil de administrar, carente acumulación del fármaco, pocos efectos adversos, interactuaría mínimamente con otros fármacos y su costo fuera bajo.

En una encuesta realizada en 164 Unidades de Cuidados Intensivos en Estados Unidos,²⁷ se encontró que fueron usados 18 diferentes agentes sedantes, entre los más comunes fueron sulfato de morfina, lorazepam, midazolam, diazepam y haloperidol; en otra encuesta realizada en el Reino Unido se utilizaron 11 diferentes agentes,²⁸ en donde también se incluye al midazolam; por otro lado, otro autor reportó el uso de 23 diferentes fármacos para sedación, ansiedad y dolor en su Unidad de Cuidados intensivos^{29,30} donde destaca también el uso de la benzodiazepina de interés. Estas encuestas indican la variación que hay en la práctica de administración de sedantes para pacientes críticamente enfermos.³¹

Existen varios agentes farmacológicos que proveen sedación, sin embargo la medicación está basada en la respuesta del paciente, así como la variabilidad en su farmacocinética y farmacodinamia.

Las benzodiazepinas son los agentes más comúnmente utilizados para sedación en la Unidad de Terapia Intensiva Pediátrica (PICU). Las benzodiazepinas se unen a la subunidad- α del receptor para la inhibición del aminoácido, Ácido Gamma-Amino Butírico (GABA). Esta interacción aumenta la unión de la molécula GABA a la subunidad- β , lo cual facilita la conducción de cloro a través de la membrana neuronal, resultando en una hiperpolarización. Este mecanismo primario de acción vía sistema GABA es compartido por muchos agentes sedantes usados en la PICU, incluyendo las benzodiazepinas, propofol y los barbituratos.

Midazolam es una benzodiazepina soluble en agua de rápida acción y un tiempo de vida media de eliminación corto. Se ha demostrado la eficacia de infusiones continuas de midazolam en el paciente comenzando con dosis desde 0.05 hasta 0.2 mg/Kg/h.³²⁻³⁵ Además de su eficacia, la disponibilidad de formas genéricas del midazolam lo hace un modelo de sedación costo-efectivo.

Rosen & Rosen (1988) demostraron que el midazolam administrado como una dosis en bolo de 0.25mg/Kg seguido por una infusión continua de 0.4 a 4 μ g/Kg/min (0.02 a 0.2mg/kg/h) dio una sedación efectiva durante la ventilación mecánica sin efectos hemodinámicos adversos.³⁶

Varios factores, incluyendo la edad y la enfermedad, pueden alterar la farmacocinética del midazolam. La depuración de midazolam en pacientes de PICU en rangos de edad de 3 a 10 años es significativamente mayor (5.5 ± 3.5 h) que la reportada en niños sanos del mismo rango de edad (1.2 ± 0.3 h).¹ Debido a que en estos pacientes, el promedio de tiempo de vida media es de 5.5 h, la concentración sérica en estado estacionario no será alcanzada por aproximadamente 20 h después de iniciada la infusión (4 a 5 vidas medias de la medicación). Por lo tanto, la sedación debe ser iniciada con una dosis en bolo antes de empezar una infusión continua.³⁶

Evaluación de la sedación

La obtención de un grado óptimo de sedación y analgesia es un aspecto muy importante para el correcto tratamiento del niño críticamente enfermo. El objetivo es conseguir una sedación y analgesia suficientes para eliminar el dolor, la ansiedad y agitación sin provocar efectos secundarios como una disminución excesiva de la actividad cerebral y/o respiratoria, ya que una sedación y analgesia inadecuadas pueden prolongar la ventilación mecánica y aumentar la morbimortalidad y la duración del ingreso en la unidad de cuidados intensivos pediátricos de los niños críticamente enfermos.³⁷

La evaluación del estado de consciencia, sedación y analgesia es subjetiva y los medios disponibles para su monitorización son escasos. Los métodos más utilizados para analizar el nivel de sedación son las escalas clínicas de puntuación que analizan diferentes parámetros fisiológicos. En niños las más utilizadas son la escala de Ramsay modificada³⁸ y la de COMFORT,³⁹ aunque ambas son poco sensibles a los cambios en la profundidad del nivel de sedación.

En los últimos años se han desarrollado varios métodos que permiten analizar de forma objetiva el grado de consciencia mediante el análisis del electroencefalograma (EEG). Los más utilizados son los potenciales audioevocados y el Índice Biespectral (BIS),^{40,41} este último estima el grado de actividad eléctrica cerebral y, por tanto, el de sedación del paciente mediante el análisis de las frecuencias de las ondas del EEG (SFS% frecuencias rápidas/% frecuencias lentas).⁴¹ La información del EEG se obtiene a través de un sensor que se coloca en la frente del paciente. Su valor puede oscilar entre 0 y 100, cero en el caso de supresión completa del EEG y 100 en el paciente completamente despierto. La monitorización el BIS ha sido validada como medida de hipnosis en adultos y niños mayores de 1 año. Su empleo en niños es todavía incipiente, aunque algunos estudios ya han demostrado su utilidad durante la cirugía^{42,43} y en pacientes ingresados en la UCIP.^{44,45}

Índice Biespectral (BIS)

El BIS es muy utilizado en la UCIP, debido a que es una medición objetiva continua del nivel de consciencia del paciente. En algunos pacientes, sobre todo en aquellos con sedación moderada a profunda o sometidos a tratamientos con bloqueadores neuromusculares, los sistemas de escalas de sedación tienen una efectividad limitada. BIS puede desempeñar un papel crucial al comprobar si existe o no sobre- o infra-sedación en este tipo de pacientes. En el entorno de cuidados intensivos, el monitor BIS se suele utilizar para conseguir una valoración objetiva de la sedación durante diferentes procedimientos, como se describen en el cuadro 4.

Cuadro 4. Ventajas que proporciona BIS en estos grupos de pacientes:

<p>Sedación profunda para la ventilación mecánica</p>	<ul style="list-style-type: none"> - BIS puede medir de forma objetiva el nivel de sedación facilitando así la dosificación óptima de sedantes con el fin de impedir la sobre- o infra-sedación. - Reducción de las complicaciones clínicas y los costos debido a destetes más rápidos. - Un mejor control de la dosis de sedantes puede evitar la necesidad de utilizar agentes bloqueadores neuromusculares. - Monitorización del riesgo de consciencia intraoperatoria. - Capacidad de impedir acontecimientos adversos asociados con la infra-sedación, por ejemplo, recuerdo de experiencias desagradables.
<p>Coma inducido por fármacos</p>	<ul style="list-style-type: none"> - A pesar de que la monitorización BIS no sustituye el diagnóstico completo mediante EEG, la información objetiva continua que se proporciona simplifica la interpretación de la respuesta del paciente y facilita la dosificación de fármacos. - El monitor BIS muestra un trazado continuo de los datos en bruto del EEG. Calcula el porcentaje de tiempo en el último minuto en el que la señal de EEG se considera suprimida, indicándolo mediante la tasa de supresión (TS). - La TS se relaciona con burst suppression e intervalos de BIS bajos. - El valor de BIS y la TS pueden utilizarse como guía para dosificar los agentes de sedación necesarios para mantener el coma inducido por fármacos. - La tasa de supresión se muestra continuamente en el monitor mediante un valor numérico, pudiéndose presentar también en forma de tendencia. - Mejor ajuste de las dosis con información continua y objetiva.
<p>Bloqueo neuromuscular</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Las escalas de evaluación de sedación no son eficaces en estos pacientes. BIS proporciona una medición objetiva de la profundidad de la sedación. - Aporta más información para asegurar la dosificación adecuada de fármacos y el tipo de fármaco necesario. - Asegura una baja probabilidad de memoria explícita (BIS < 60). - Monitorización del riesgo de consciencia intraoperatoria.
<p>Procedimientos realizados junto a la cama del paciente</p>	<ul style="list-style-type: none"> - La utilización del BIS permite aplicar dosis de sedación específicas para cada paciente con el fin de evitar la sobre- o infra-sedación durante el procedimiento. - Monitorización del riesgo de consciencia intraoperatoria. - Mejora de la calidad de los cuidados optimizando la sedación. - Permite el mismo nivel de calidad de cuidados que en los pacientes que reciben anestesia y sedación en procedimientos quirúrgicos en el quirófano. - Ahorro potencial de costos.
<p>Cuidados al final de la vida</p>	<ul style="list-style-type: none"> - La sedación es un componente crítico en los cuidados al final de la vida. La medición objetiva del nivel de consciencia minimiza la aparición de ansiedad y la posible recuperación inesperada de la consciencia del paciente. - Tranquilidad para familiares y personal sanitario.

Fuente: Archivos de Aspect Medical Systems, 2003.

Las complicaciones de una *sedación insuficiente* que han sido reportadas son: miedo, ansiedad y agitación; riesgo de recordar situaciones desagradables o de ser consciente de ellas; posibilidad de quitarse dispositivos médicos de forma no intencionada; necesidad de más cuidados de enfermería y costos adicionales.⁴⁶

En tanto que las complicaciones de la sobre sedación son: periodos de ventilación mecánica más largos; permanencia más prolongada en la UCI o en el hospital; mayor riesgo de complicaciones; necesidad de realizar pruebas diagnósticas adicionales y costos adicionales.⁴⁷

Las consideraciones de su uso en la UCI son que el médico debe emitir su juicio siempre que interprete el BIS en conjunción con otros signos clínicos disponibles; las lecturas BIS deben interpretarse con respecto al tiempo y en respuesta al estímulo, así como en función del estado del paciente y del plan de tratamiento; considerar que con valores BIS bajos, puede producirse movimiento, lo que suele ser indicio de analgesia inadecuada; no se recomienda confiar sólo en los valores BIS para determinar la dosis de sedantes; los valores BIS deben interpretarse con precaución en pacientes que padezcan desórdenes neurológicos, así como en aquellos a los que se les esté administrando algún tipo de medicación psicoactiva.

En la práctica clínica, la utilización conjunta de la tendencia BIS a lo largo del tiempo y de las herramientas de evaluación tradicionales de comportamiento del paciente y parámetros fisiológicos permite una monitorización continua y, por tanto, una dosificación dinámica de los fármacos sedantes.⁴⁸ Los valores BIS están directamente relacionados con las escalas de evaluación de sedación que se utilizan habitualmente como: escala de Ramsey,⁴⁹⁻⁵¹ escala de sedación-agitación (SAS),^{46,50,51} escala de sedación-agitación de Richmond⁵² y puntuación de COMFORT.^{53,54}

Con respecto a si ha sido validado el BIS en la UCI, se sabe que la mayoría de los datos publicados relativos al BIS están relacionados con su uso en voluntarios (estudios de validación temprana) y pacientes en el quirófano. No obstante, el BIS ha demostrado tener relación con las escalas de evaluación de la sedación que se utilizan habitualmente. Un creciente número de estudios están evaluando la utilidad clínica del BIS en la UCI y la UCIP.^{50,55-58}

En pacientes con sedación ligera, el BIS actúa de la siguiente manera: cuanto más ligera es la sedación de un paciente, más importante será el papel que desempeña el Electromiograma (EMG), por ejemplo elevando los valores del BIS. La potencia del EMG recogido por el BIS debe tenerse en cuenta a la hora de monitorizar a los pacientes con menor sedación. Las escalas de evaluación de sedación pueden ser más apropiadas en pacientes con altos niveles de respuesta y ligera sedación.

Cabe mencionar, que el índice BIS se ha validado para su uso en niños de 1 año de edad o mayores, debido a que en menores de un año, se dispone de pocas experiencias clínicas. Inclusive hay disponible un sensor pediátrico para niños,⁵⁹ el cual se requiere cambiar cada 24 horas, sobre todo si se trata de pacientes de UCI que dependiendo de su patología, deben permanecer hospitalizados de 3 a 5 días.

Estudios farmacocinéticos-farmacodinámicos en pacientes de Terapia Intensiva

La farmacocinética de midazolam en pacientes críticamente enfermos puede ser alterada como resultado de una falla simple o múltiple de órganos.⁶⁰ La disfunción de órganos como el hígado y riñón puede afectar la farmacocinética de midazolam de una a manera diferente a cada paciente.^{7,61,62} En pacientes adultos atendidos en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI), la eliminación de midazolam está afectada en comparación con los adultos sanos,^{63,64} mientras que en pacientes pediátricos, no se ha encontrado diferencia en la eliminación del fármaco entre pacientes de UCI y niños sanos.⁶⁵⁻⁶⁷ Sin embargo, de Wildt y colaboradores (2003), realizaron un estudio de farmacocinética poblacional y metabolismo de midazolam donde incluyeron 21 pacientes pediátricos atendidos en la UCI, de edades desde 2 días hasta 17 años, con una dosis inicial i.v. en bolo de 0.1 mg/kg seguido de una infusión i.v. en dosis de 0.1 mg/kg/h cada 12 h, y encontraron que los pacientes tenían una baja eliminación de midazolam en comparación con otros estudios en pacientes pediátricos de cuidados intensivos, debido probablemente a diferencias en el diseño del estudio y a diferencias en los pacientes como la edad y el estado de enfermedad. Covariables como falla renal, falla hepática y la administración concomitante de inhibidores del CYP3A son predictores importantes que alteran la farmacocinética de midazolam y de su metabolito en pacientes pediátricos atendidos en las UCI, por lo que se requieren alternativas en las estrategias para la dosificación de este fármaco.

Por otro lado, se ha relacionado la respuesta farmacocinética con incrementos de dosis de midazolam, resultando que hay mayor posibilidad de presentarse reacciones adversas conforme la dosis aumenta.⁶⁸

Planteamiento del Problema

En el Servicio de Terapia Intensiva, se atienden niños críticamente enfermos tanto médicos como quirúrgicos, y se requiere de un cuidado extremo en la dosificación de medicamentos en este tipo de pacientes.

Para la sedación de los pacientes se utiliza midazolam. Generalmente la sedación se asocia con un analgésico opioide y un bloqueador neuromuscular.

Con respecto a la sedación con midazolam, médicos y enfermeras de este Servicio, han observado que cuando administran ampollas de la marca genérica (Laboratorios PiSA), a dosis terapéuticas (dosis iniciales de infusión continua de 0.2 mg/kg/h), los pacientes no se encuentran completamente sedados, por lo que generalmente tienen que administrarles dosis mayores de hasta 2 mg/kg/h para lograr el efecto. Sin embargo, cabe mencionar que cuando utilizan ampollas de la marca del medicamento innovador (Dormicum[®], Laboratorios Roche), si logran observar una sedación efectiva a la dosis de 0.2 mg/kg/h.

Cabe mencionar que a dosis mayores de midazolam hay mayor probabilidad de que los pacientes presenten reacciones adversas como hipotensión o depresión cardio-respiratoria y alteraciones psicomotoras. Por otro lado, desde el punto de vista económico, si los pacientes requieren que se les administren dosis mayores del medicamento genérico para lograr la sedación, implica el uso de más ampollas y por lo tanto, esto genera un mayor gasto por parte del hospital, en una relación de 10:1 del medicamento genérico con respecto al medicamento innovador (Dormicum[®]).

Si bien el presente estudio no tiene como objetivo principal llevar a cabo un estudio de fármaco-economía, se generaría información relevante que tendría impacto en la licitación de la compra de ampollas de midazolam en el Instituto, particularmente en la compra de ampollas de la marca Dormicum[®].

Por lo tanto, es necesario llevar a cabo un estudio en el que se determinen las causas por las cuales el efecto sedante de la marca genérica no se está dando de igual manera que el innovador (Dormicum). Se planteará la estrategia farmacológica más adecuada para el paciente que nos permita determinar los factores que modifican la eficacia de midazolam al utilizar ampollas de dos marcas comerciales en pacientes pediátricos de Terapia Intensiva.

Preguntas de Investigación

Etapas

¿Existirán diferencias en la sedación de los pacientes de Terapia intensiva debido a diferencias en el contenido del fármaco en la formulación de ambas marcas comerciales?

¿El almacenamiento y/o dosificación del medicamento influirán en las diferencias en el efecto sedante de ambas marcas?

Etapas

¿Existirá relación entre los niveles plasmáticos de midazolam, a una dosis de infusión continua desde 0.2 hasta 2 mg/kg/día utilizando ambas marcas con el grado de sedación en pacientes pediátricos de Terapia Intensiva?

¿Cuáles serán las reacciones adversas de midazolam asociadas con las dosis utilizadas para sedación en pacientes pediátricos atendidos en el Servicio de Terapia Intensiva al utilizar las dos marcas comerciales?

3. JUSTIFICACIÓN

En el presente estudio se pretende determinar la eficacia terapéutica de midazolam en una marca genérica de ampollas comparada con la marca del innovador y que actualmente se utiliza para sedación de los pacientes pediátricos críticamente enfermos atendidos en el Departamento de Terapia Intensiva del INP. Se ha observado que con la marca del genérico no se obtiene el efecto sedativo en los pacientes a las dosis de infusión que utilizan en el Servicio, la cual es de 0.2 mg/kg/h. Revisando la libreta de los diagnósticos de los pacientes que se ven en el Servicio, se atienden aproximadamente de 600 a 650 pacientes por año, más del 99% de la sedación es con midazolam, solo 2 ó 3 casos son con tiopental. Pacientes con ventilación mecánica: en Octubre de 47 ingresos 25 venían intubados con midazolam, en Noviembre de 53 ingresos 26 fueron tratados con dicho fármaco y en Diciembre de 52 ingresos 30 fueron tratados con este medicamento, es decir, aprox. el 50% de los ingresos son tratados con midazolam, a su vez, 8 de cada 10 pacientes tratados presentaron falla terapéutica con el medicamento genérico.

Por lo cual, se propone llevar a cabo un estudio para la determinación de niveles plasmáticos del midazolam de ambas marcas en los pacientes pediátricos y su relación con el efecto sedante. Por otro lado, se pretenden realizar las siguientes pruebas: análisis de contenido del fármaco en la formulación, monitoreo del almacenamiento de las ampollas tanto en el almacén de farmacia como en el sub-almacén de Terapia Intensiva, y finalmente cómo se lleva a cabo la preparación del medicamento que se administrará al paciente. Asimismo se realizara un reporte de las reacciones adversas que se presenten durante el tratamiento, que será de utilidad para llegar a proponer un esquema de dosificación adecuado, seguro y eficaz para la sedación de los pacientes cuando se utilizó la marca del medicamento genérico que se está probando, que es la marca que actualmente se utiliza en el hospital.

Cabe mencionar que a dosis mayores de midazolam hay mayor probabilidad de que los pacientes presenten reacciones adversas como hipoventilación, disminución de saturación de oxígeno, apnea e hipotensión, depresión respiratoria, cardiovascular y alteraciones psicomotoras. Por otro lado, desde el punto de vista económico, si los pacientes requieren que se les administren dosis mayores del medicamento genérico para lograr la sedación, implica el uso de más ampollas y por lo tanto, esto genera un mayor gasto por parte del hospital, en

una relación de 10:1 del medicamento genérico con respecto al medicamento innovador (Dormicum®).

Por lo tanto, nos dimos a la tarea de investigar en la Farmacia del Instituto el costo para el hospital de las ampollitas genéricas de midazolam (caja con 5 ampollitas de 15 mg/3ml, Laboratorios PiSA) y es de 58 pesos, sin embargo no viene indicado en la caja el costo máximo al público, el cual podríamos tomarlo de referencia para compararlo contra el costo de las ampollitas de la marca Dormicum, cuyo costo va desde 962 pesos hasta 988 pesos, en las farmacias San Pablo y de Especialidades Medica Sur, respectivamente. Debido a que no sabríamos el costo al cual el Instituto compraría las ampollitas de la marca Dormicum, el cual sería a un costo más bajo del que se vende en las Farmacias, resulta difícil hacer la comparación de ambas marcas en cuanto a costos, sin embargo, existe un problema de falla terapéutica con el medicamento genérico, por lo que, proponemos con el presente estudio explicar las causas por las cuales no se está dando el efecto sedativo a dosis terapéuticas en los pacientes de Terapia Intensiva con uno de los fármacos más utilizados en el hospital.

En la literatura no hay estudios como el que se plantea en el presente trabajo donde se compare el efecto sedante de dos marcas comerciales de midazolam en población pediátrica mexicana atendidos en Unidades de Terapia Intensiva, por lo que sería el primer estudio en nuestra población infantil que además lleve un soporte farmacológico para conocer las causas en la diferencia en el efecto sedante del midazolam.

4. OBJETIVO GENERAL

Determinar la eficacia terapéutica de midazolam en ampollitas de dos marcas utilizadas para sedación en pacientes pediátricos atendidos en Terapia Intensiva, a través del estudio de algunos factores que la modifican como son la biodisponibilidad, la dosificación, el contenido del fármaco en la formulación y las condiciones de almacenamiento.

OBJETIVOS PARTICULARES

Etapa 1

- Cuantificar el contenido de midazolam en la formulación de la marca del innovador y del medicamento genérico.
- Estandarizar los procedimientos que se llevan a cabo durante el almacenamiento de las ampollitas de midazolam en el sub-almacén de la UTI, y de la dosificación del fármaco a los pacientes que se atiende en el Servicio.

Etapa 2

- Describir la biodisponibilidad del fármaco de ambas formulaciones.

- Evaluar el grado de sedación en los pacientes.
- Correlacionar las variables de biodisponibilidad con el grado de sedación en los pacientes de la UTI.
- Describir las reacciones adversas que se presenten durante la sedación.

5. HIPÓTESIS

Etapa 1

- Las diferencias en la biodisponibilidad del midazolam de dos marcas comerciales se deberán a diferencias en la formulación de ambas marcas, como el contenido del fármaco (midazolam hidrocloreuro) y los excipientes (cloruro de sodio, ácido clorhídrico, hidróxido de sodio, agua para inyección).
- El almacenamiento y dosificación del medicamento influirán en las diferencias en el efecto sedante de ambas marcas.

Etapa 2

- El fármaco innovador tendrá una congruencia con la dosificación sugerida del 80% y el medicamento genérico tendrá una congruencia con la dosificación sugerida del 20%, debido a que de cada 10 pacientes atendidos en el Servicio 8 presentan falla terapéutica.
- Al emplear una dosis de infusión continua de 0.2 mg/kg/h, es probable que se presenten reacciones adversas del medicamento en aquellos pacientes pediátricos que sean más sensibles al midazolam de ambas marcas comerciales.

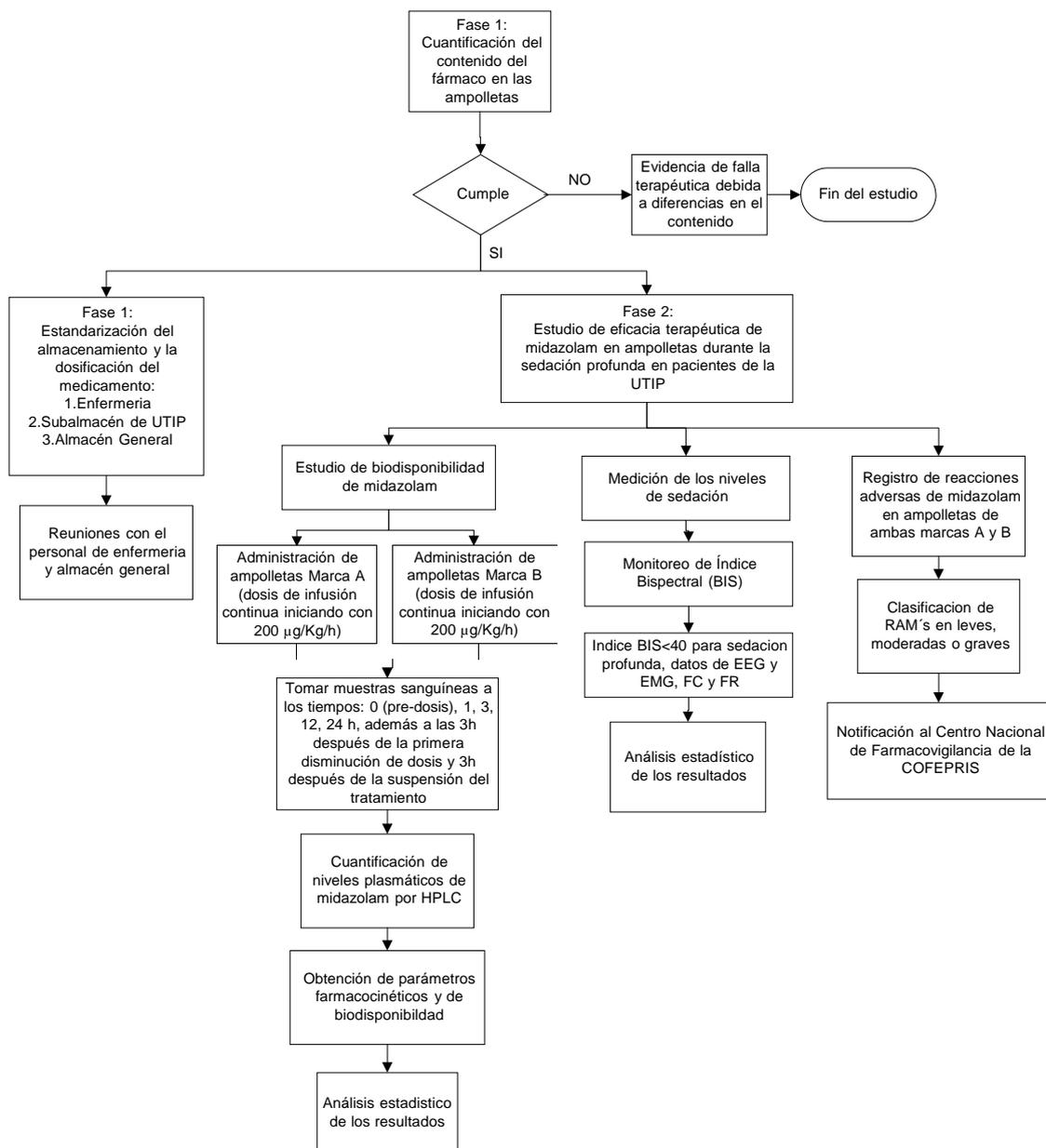
6. CLASIFICACIÓN DE LA INVESTIGACIÓN

Etapa 1: Estudio transversal comparativo

Etapa 2: Ensayo clínico, Comparativo, Prospectivo, Longitudinal.

7. MATERIAL Y MÉTODOS

FLUJOGRAMA DEL PROTOCOLO "EFICACIA TERAPEUTICA DE MIDAZOLAM EN AMPOLLETAS UTILIZADAS PARA SEDACION EN PACIENTES PEDIATRICOS DE TERAPIA INTENSIVA"



Etapa 1

Análisis del contenido de midazolam en las ampollitas

Se determinará el contenido del fármaco en las marcas A y B, mediante una técnica por HPLC previamente validada en nuestro laboratorio, la cual es una modificación a la técnica reportada por ter Horst *et al* (2003) y Yasui-Furukori *et al* (2004). El análisis se hará por triplicado.

Estandarización del procedimiento de almacenamiento y dosificación del medicamento

En primera instancia, se trabajará con el personal del Almacén General para conocer el procedimiento de almacenamiento de las ampollas de ambas marcas comerciales y cómo se lleva a cabo el surtimiento del medicamento al Sub-almacén de Terapia Intensiva; asimismo, se trabajará con el personal de Enfermería de la UTIP para conocer el procedimiento de almacenamiento de las ampollas de midazolam en su Sub-almacén, así como también, el procedimiento de preparación y dosificación del medicamento a los pacientes que se atienden en esta Unidad.

Para la estandarización de los procedimientos de almacenamiento y dosificación del medicamento, se propondrá llevar a cabo sesiones con el personal de almacén y enfermería de la UTIP para consensar los puntos de mejora y descartar factores que podrían llegar a influir en las diferencias en el comportamiento del fármaco cuando es administrado para la sedación de los pacientes. Se revisaran los procedimientos y de ser necesario se propondrán mejoras para la realización de ambas actividades.

Variables del estudio

Variable	Definición operacional	Tipo y escala
Concentración de midazolam en la formulación	Es la cantidad de fármaco contenido en las ampollas	Cuantitativa, continua, se expresa en mg/ml
Temperatura de almacenamiento	Es la temperatura del cuarto en donde se encuentra almacenado el fármaco	Cuantitativa, continua, se expresa en °C
Humedad relativa del almacén	Es la relación porcentual entre la cantidad de vapor de agua real que contiene el aire y la que necesitaría contener para saturarse a idéntica temperatura en el cuarto de almacenamiento	Cuantitativa, continua, se expresa %
Quién prepara la infusión del fármaco	Persona encargada de preparar la solución del fármaco	Cualitativa, continua
Cómo se prepara la infusión del fármaco	Modo de preparación de la solución del fármaco previo a su administración al paciente	Cualitativa, continua
Cómo se dosifica la infusión del fármaco	Manera en que se lleva a cabo la dosificación de la solución del fármaco al paciente	Cualitativa, continua

Etapa 2

Eficacia terapéutica de midazolam en los pacientes sedados

Para conocer la eficacia terapéutica de midazolam se realizará un estudio de biodisponibilidad, en el cual se hará la determinación de los niveles plasmáticos del fármaco a diferentes tiempos en los pacientes pediátricos que ingresen al Servicio de Terapia Intensiva y se encuentren bajo sedación profunda; para la medición de la sedación se utilizará un monitor BIS modelo A-2000 con un sensor BIS Quatro pediátrico (Aspect Medical Systems Inc., MA, USA), considerando que los valores de BIS para sedación profunda deben ser menores de 40.

Estudio de biodisponibilidad

Se incluirán 36 pacientes del Servicio de Terapia Intensiva una vez que hayan firmado la Carta de Consentimiento o Asentimiento Informado, de edades de 1 mes a 18 años de edad, se dividirán en dos grupos aleatoriamente y se les administrará una dosis inicial en infusión continua intravenosa de 0.2 mg/kg/h de midazolam durante 3 a 5 días, dependiendo de la patología, ya sea de la marca A (Dormicum®, medicamento innovador) o de la marca B (medicamento genérico, Laboratorio PiSA). Para evaluar la biodisponibilidad, se tomarán 3 ml de sangre a diferentes tiempos: antes de la administración del medicamento (pre-dosis) y a la 1, 3, 12, 24 h; adicionalmente, a aquellos pacientes a los que se les administre la marca del medicamento genérico, se les tomará una muestra después de las 24 h, debido a que algunos de ellos requerirán desde el inicio dosis mayores del medicamento para lograr la sedación profunda, por lo que la muestra se tomará 3h después de que se haga la primera disminución de dosis; y finalmente, se tomará otra muestra 3h después de la suspensión del tratamiento, esto se hará para ambas marcas.

Las muestras se conservarán a -20°C hasta su análisis, el análisis se realizará por un método de HPLC, previamente validado en nuestro laboratorio. Los resultados obtenidos de las concentraciones se analizarán utilizando el programa Winnonlin versión 2.1 para la caracterización de perfil farmacocinético y la descripción de cada uno de los parámetros farmacocinéticos.

Determinación de los niveles plasmáticos de midazolam

El análisis de las muestras se llevará a cabo por un método desarrollado y validado en nuestro Laboratorio mediante Cromatografía de Líquidos de Alta Resolución (HPLC) de acuerdo a lo que establece la Norma Oficial Mexicana NOM 177-SSA1-1998. El método está basado en ter Horst *et al* (2003) y en Yasui-Furukori *et al* (2004) con algunas modificaciones.

A un tubo se le adicionan 500 µL de plasma y 200 µL de hidróxido de sodio 1N, luego se agita con vórtex durante 30 seg y se agregan 5 mL de éter, se agita nuevamente en vórtex por 1 min y se centrifuga a 3000 r.p.m. durante 10 min, se separa la fase orgánica y se evapora a

sequedad en baño de agua a 40°C y aire, se resuspende la muestra en 110 mL de fase móvil y se agregan 10 µL de propranolol 10 µg/mL como estándar externo, se agita con vórtex durante 40 seg y se inyectan 100 µL al sistema cromatográfico.

El sistema cromatográfico consta de una columna Pursuit C18 marca Varian (150 x 3.9 mm de diámetro), fase móvil de buffer de fosfatos 35 mM pH 4.4 y acetonitrilo (70:30 v/v) a un flujo de 1mL/min y detección por UV a una longitud de onda de 220 nm.

Medición del nivel de sedación

Para la medición de la sedación profunda en los pacientes, se utilizará un monitor BIS modelo A-2000 con un sensor BIS Quatro (Aspect Medical Systems Inc., MA, USA).

A continuación describo el *funcionamiento del BIS*:

- La información de electroencefalograma (EEG) se obtiene a través de un sensor colocado en la frente del paciente.
- El sistema BIS procesa la información del EEG y calcula un número entre 0 y 100 que proporciona una medición directa del nivel de consciencia del paciente y de su respuesta a la sedación.
- Un valor BIS cercano a 100 indica que el paciente está despierto.
- Un valor BIS de cero indica la ausencia de actividad eléctrica cerebral.
- La dosificación de sedantes según los intervalos de BIS debería realizarse en función de los objetivos individuales de sedación establecidos para cada paciente. Estos objetivos y los intervalos de BIS asociados pueden experimentar variaciones con el tiempo y en el contexto del estado del paciente y del plan de tratamiento.
- Las publicaciones demuestran el adecuado funcionamiento del BIS en la medición del efecto sedante de los fármacos utilizados en la UCI (Simmons L et al, 1999; Triltsch A et al, 1999; Shah N et al, 1996).

Guía de intervalos del BIS

BIS 100	Despierto
	- Responde a la voz normal
80	- Responde al hablar en voz alta o ante un movimiento/sacudida suave
60	- Baja probabilidad de un recuerdo explícito
40	- Falta de respuesta a los estímulos verbales
20	- <u>Burst-Suppression</u>
0	EEG plano

Reporte de reacciones adversas

De manera simultánea con el estudio de biodisponibilidad y medición del nivel de sedación, se llevará a cabo el reporte de las reacciones adversas al medicamento (RAMs) que pudieran presentar los pacientes durante el estudio. El registro se hará en formatos que se utilizan en nuestra Institución y que están acorde a la Norma Oficial Mexicana NOM-220-SSA1-2002 sobre Instalación y operación de la Farmacovigilancia; aquellas RAMs consideradas como moderadas o graves se notificarán mediante el formato al Centro Nacional de Farmacovigilancia. Ver formato en el anexo 3.

Criterios de inclusión

- Pacientes del departamento de terapia intensiva que requieran sedación con midazolam.
- Pacientes de 1 mes a 18 años de edad, de cualquier sexo.
- Pacientes con hipertensión endocraneana de cualquier etiología, como tumor intracraneal con edema cerebral severo, traumas, hemorragias intracraneales, ruptura aneurismas, neuro infección, casi ahogamiento y encefalopatía metabólica.
- Pacientes con Síndrome de Insuficiencia Respiratoria Aguda (SIRA) o Daño pulmonar Agudo (DPA).
- Hemorragia pulmonar.

- Individuos que acepten participar en el estudio previa firma de consentimiento y asentimiento informado, dependiendo de la edad de los niños.

Criterios de exclusión

- Individuos que presenten falla múltiple de órganos.
- Individuos con diagnóstico de insuficiencia renal o presenten falla hepática.
- Individuos que tengan hipersensibilidad a las benzodiazepinas.
- Individuos que estén tomando inhibidores del citocromo P450 3A4 (CYP3A4) como derivados de imidazol, eritromicina, claritromicina o cimetidina.

Criterios de eliminación

- Individuos que presenten efectos adversos serios después de la toma del medicamento.
- Individuos cuyo muestreo sea incompleto o que la muestra sea insuficiente.
- En el caso de que algún paciente desee retirarse del estudio, se incluirán sus datos para el reporte de resultados, pero no se tomarán en cuenta para la biodisponibilidad del fármaco.

Consideraciones éticas

Nos apoyamos en la Ley General de Salud en el Título Quinto, respecto a la Investigación en Salud, el **Artículo 100**.- La investigación en seres humanos se desarrollará conforme a las siguientes bases:

- I. Deberá adaptarse a los principios científicos y éticos que justifican la investigación médica, especialmente en lo que se refiere a su posible contribución a la solución de problemas de salud y al desarrollo de nuevos campos de la ciencia médica;
- IV. Se deberá contar con el consentimiento por escrito del sujeto en quien se realizará la investigación, o de su representante legal en caso de incapacidad legal de aquél, una vez enterado de los objetivos de la experimentación y de las posibles consecuencias positivas o negativas para su salud;
- V. Sólo podrá realizarse por profesionales de la salud en instituciones médicas que actúen bajo la vigilancia de las autoridades sanitarias competentes;
- VI. El profesional responsable suspenderá la investigación en cualquier momento, si sobreviene el riesgo de lesiones graves, invalidez o muerte del sujeto en quien se realice la investigación

El protocolo se llevará a cabo en base a los lineamientos internos de la Institución y a las guías de buenas prácticas clínicas y de laboratorio internacionales, establecidas por la FDA y a la Regulación de Salud en México.

Cabe mencionar, que los participantes del protocolo, van a estar siendo atendidos en todo momento por personal médico del Servicio de Terapia Intensiva y que las tomas de muestra sanguínea que se necesitan para el presente estudio, van a ser tomadas del catéter que tengan instalado los pacientes y van a servir para llevar a cabo un monitoreo de la eficacia del fármaco. Las cartas de consentimiento y asentimiento informado se encuentran en el Anexo 1.

Ubicación del estudio

Unidad de Terapia Intensiva Pediátrica del INP y Laboratorio de Farmacología, 3er. Piso, Torre de Investigación “Dr. Joaquín Cravioto”, INP.

Hoja de recolección de datos

Ver anexo 2

Formato de registro de reacciones adversas

Ver anexo 3

Definiciones operacionales

Ver anexo 4

Variables del estudio

Variable	Definición operacional	Tipo y escala
<i>Edad</i>	Tiempo que ha vivido una persona	Cualitativa, continua, se mide en años
<i>Sexo</i>	Condición orgánica masculina o femenina en los seres humanos	Cualitativa, nominal dicotómica: femenino o masculino
<i>Patología</i>	Conjunto de síntomas de una enfermedad	Cualitativa, categórica
<i>Dosis</i>	Cantidad de medicamento administrado al paciente por infusión continua	Cuantitativa, nominal, dosis de 0.2 mg de midazolam/kg/h
<i>Duración del tratamiento</i>	Comprende desde la primera vez que se administra el medicamento y hasta la suspensión del mismo	Cuantitativa, continua, se mide en días
<i>Concentración plasmática del fármaco</i>	Cantidad de fármaco en la circulación sistémica después de su administración por vía i.v. (infusión continua)	Cuantitativa, continua, se mide en µg de midazolam/ml
<i>Tiempo de muestreo</i>	Toma de muestras sanguíneas a diferentes tiempos para un estudio farmacocinético	Cuantitativa, continua, se mide en horas
<i>Tiempo de vida media de eliminación (t_{1/2})</i>	Es el tiempo que necesita la concentración plasmática o la cantidad del fármaco en el cuerpo para disminuir a la mitad	Cuantitativa, continua, se mide en horas
<i>Volumen de distribución (Vd)</i>	Relaciona la cantidad de fármaco en el organismo con la concentración que presenta en el plasma	Cuantitativa, continua, se expresa en litros
<i>Depuración (Cl)</i>	Es la tasa de eliminación del fármaco en relación con su concentración en plasma	Cuantitativa, continua, se expresa en l/h
<i>Area Bajo la Curva (ABC)</i>	Área que se obtiene debajo de la curva al graficar la concentración plasmática del fármaco con respecto al tiempo	Cuantitativa, continua, se expresa en mg/ml/h
<i>Biodisponibilidad</i>	Es el grado en que un fármaco llega a su sitio de acción	Cuantitativa, continua, es la relación de las ABC del medicamento genérico con respecto a la del innovador
<i>Índice Biespectral (BIS)</i>	Es una medición directa del nivel de consciencia del paciente y de su respuesta a la sedación	Cuantitativa, ordinal, se utiliza una guía de intervalos del BIS
<i>Reacciones adversas al medicamento</i>	<p>Cualquier efecto perjudicial y no deseado que se presenta a las dosis empleadas en el hombre para la profilaxis, el diagnóstico, la terapéutica o la modificación de una función fisiológica. Se clasifican de acuerdo a la severidad en:</p> <p><i>Leves:</i> Se presentan con signos y síntomas fácilmente tolerados, no necesitan tratamiento, ni prolongan la hospitalización y pueden o no requerir de la suspensión del medicamento.</p> <p><i>Moderadas:</i> Interfiere con las actividades habituales (pudiendo provocar bajas laborales o escolares), sin amenazar directamente la vida del paciente. Requiere de tratamiento farmacológico y puede o no requerir la suspensión del medicamento causante de la reacción adversa.</p> <p><i>Graves:</i> Cualquier manifestación morbosa que se presenta con la administración de cualquier dosis de un medicamento y que pone en peligro la vida o causa muerte del paciente, hace necesario hospitalizar o prolongar la estancia hospitalaria, es causa de invalidez o de incapacidad persistente, es causa de alteraciones o malformaciones en el recién nacido.</p>	Cualitativa, categórica, se clasifican en leves, moderadas o graves

8. ANÁLISIS ESTADÍSTICO E INTERPRETACIÓN DE LOS DATOS

Tamaño de muestra

Revisando la libreta de los diagnósticos de los pacientes que se ven en el Servicio, en el periodo de octubre a diciembre del 2011, se reporta que de un total de 153 ingresos 81 pacientes fueron tratados con midazolam, a su vez, 8 de cada 10 pacientes tratados presentaron falla terapéutica por lo que se calculó el tamaño de muestra.

Para encontrar diferencias comparando dos proporciones donde se consideran un alfa de 0.05, un poder de 90 y la prevalencia de grupo 1 (falla terapéutica) de 0.80 y la prevalencia de grupo 2 (no falla terapéutica) de 0.20 considerando una asignación de grupos de 1 a 1

Grupo 1 = 16

Grupo 2 = 16

Considerando posibles pérdidas se incluirá un 10 %, lo que nos da 18 pacientes por grupo.

Asignación aleatoria

La asignación al tratamiento se hará en cuanto el paciente y tutor acepten participar y hayan firmado el consentimiento y/o asentimiento informado. El método que se ocupará será al azar por medio de sobres cerrados que contendrán la asignación al tratamiento que les corresponderá.

Análisis estadístico

Se realizará un análisis descriptivo de las variables continuas mostrando medidas de tendencia central y de dispersión, en las variables categóricas se presentarán proporciones, se realizarán comparaciones por grupo de tratamiento en las variables continuas por medio de ANOVA de medida repetidas: 1, 3, 12, 24h, 3h después de la primera disminución de dosis y 3h después de suspendido el tratamiento. Se ensamblará un modelo multivariado de regresión lineal, teniendo como variable dependiente el Índice Biespectral (BIS), y se ajustará por las variables: edad, sexo, grupo de tratamiento, concentración del fármaco y reporte de reacciones adversas, que serán incluidas bajo dos criterios plausibilidad biológica y significancia estadística.

Interpretación de los datos

Análisis del contenido de midazolam en las ampollitas

De este análisis se conocerá la concentración de midazolam que contienen las ampollitas, la cual deberá ser igual a la reportada en cada ampollita por el Laboratorio Farmacéutico. Las ampollitas vienen en presentación de 15mg/3ml, es decir, 5mg de midazolam por cada ml. Si

encontramos que el contenido del fármaco es igual al reportado por el Laboratorio, entonces procederemos a realizar la metodología descrita en el flujograma propuesto. En caso de que la concentración no fuera igual a la reportada por el Laboratorio Farmacéutico, entonces se concluirá que la causa de la falla terapéutica es debida a diferencias en el contenido del fármaco en las ampollitas y se concluiría el presente estudio.

Estandarización del procedimiento de almacenamiento y dosificación del medicamento

Como resultado de esta actividad se pretende realizar un procedimiento de almacenamiento y otro de dosificación del medicamento, con la colaboración del personal del Almacén de Farmacia y de la Terapia Intensiva, para aplicarse en ambas áreas según corresponda.

Estudio de biodisponibilidad

Las concentraciones de midazolam obtenidas se graficarán con respecto al tiempo para cada una de marcas comerciales. Las curvas individuales serán caracterizadas por el Área Bajo la Curva. Esta curva reflejará el grado de absorción del fármaco. Para la obtención de los parámetros farmacocinéticos se utilizará el programa Winnonlin versión 2.1

La biodisponibilidad debe calcularse a partir de las concentraciones plasmáticas ABC_{0-t} , $ABC_{0-\infty}$. Para el cálculo de ABC_{0-t} , se utilizará la regla de los trapecoides.

La biodisponibilidad (F) se determinará mediante la relación de Áreas Bajo la Curva del medicamento A (medicamento genérico, Laboratorios PiSA) con respecto a la del medicamento B (medicamento innovador, marca Dormicum). La biodisponibilidad se expresa mediante la siguiente fórmula: $F = AUC \text{ prueba} / AUC \text{ innovador} * 100$

Relación de los niveles plasmáticos con el efecto sedante

Para relacionar los niveles plasmáticos del fármaco con el efecto sedante, se realizaran curvas de concentraciones plasmáticas versus nivel de sedación, para ambas marcas (medicamento A y medicamento B) en cada uno de los pacientes.

Reporte de reacciones adversas

Se hará el registro de las reacciones adversas al medicamento de acuerdo a su severidad (leves, moderadas y graves) y se determinara la frecuencia de las RAMs en este grupo de pacientes.

9. CRONOGRAMA

Ver anexo 5

10. FACTIBILIDAD

Con base en el cálculo del tamaño de muestra de 18 pacientes, consideramos que este proyecto es factible de llevarse a cabo debido a que en el Servicio de Terapia Intensiva se atienden de 47 a 53 ingresos al mes, de los cuales aproximadamente el 50% de los pacientes son tratados con midazolam.

Tanto en el Servicio de Terapia Intensiva como en el Laboratorio de Farmacología contamos con el personal y el equipo necesario para llevar a cabo el presente estudio.

11. PRESUPUESTO

Ver anexo 6

12. REFERENCIAS

1. de Wildt SN, de Hoog M, Vinks AA, van der Giesen E, van den Anker JN. Population pharmacokinetics and metabolism of midazolam in pediatric intensive care patients. *Crit Care Med* 2003 Jul; 31(7):1952-58.
2. Blumer JL. Clinical pharmacology of midazolam in infants and children. *Clin Pharmacokinet* 1998 Jul; 35(1): 37-47.
3. Miller's Anesthesia, 4th edition, Ed. Churchill Livingstone, 1994, Chapters 11, 28.
4. Reves JG. Benzodiazepines. In Prys-Roberts C, Hug CC , editores. *Pharmacokinetics of Anaesthesia*. Boston, MA: Blackwell Scientific Publications; 1984: 157.
5. Greenblatt DJ, Shader RI, Harmatz JS. Benzodiazepines: a summary of pharmacokinetic properties. *Br J Clin Pharmacol* 1981; 11(Suppl 1):11S-16S.
6. Oldenhof H, de Jong M, Steenhoek A, Janknegt R. Clinical pharmacokinetics of midazolam in intensive care patients, a wide interpatient variability? *Clin Pharmacol Ther* 1988 Mar; 43(3): 263-69.
7. Bauer TM, Ritz R, Haberthür C, Ha HR, Hunkeler W, Sleight AJ, Scollo-Lavizzari G, Haefeli WE. Prolonged sedation due to accumulation of conjugated metabolites of midazolam. *Lancet* 1995; 345: 145-47.
8. Dundee JW, Halliday NJ, Harper KW, et al. Midazolam: a review of its pharmacological properties and therapeutic use. *Drugs* 1984; 28: 519-543.
9. Chen C, Pereira J. When midazolam fails. *J Pain Symptom Manage* 2002; 3: 256-65.
10. Amrein R, Hetzel W, Bonetti EP, et al. Clinical pharmacology of Dormicum (midazolam) and Anexate (flumazenil). *Resuscitation* 1988; 16 (suppl): S5-S27.
11. Reves JG, Fragen RJ, Vinik HR, et al. Midazolam: pharmacology and use. *Anesthesiology* 1985; 62: 310-24.

12. Heizmann P, Eckert M, Ziegler WH. Pharmacokinetics and bioavailability of midazolam in man. *Br J Clin Pharmacol* 1983; 16 (suppl 1): 43S-49S.
13. Olkkola KT, Backman JT, Neuvonen PJ. Midazolam should be avoided in patients receiving the systemic antimycotics ketoconazole or itraconazole. *Clin Pharmacol Ther* 1994; 55: 481-85.
14. Shenfield G, Gross A. The cytochrome P450 system and adverse drug reactions. *Adv Drug React Bull* 1999; 194: 739-42.
15. Katzung BG, *Basic & Clinical Pharmacology*, 10th edition, New York, USA, 1995:1182.
16. Wille RT, Chaffee BW, Ryan ML, Elta GH, Walter V, Barnett JL. Pharmacoeconomic evaluation of flumazenil for routine outpatient EGD. *Gastrointest Endosc* 2000 Mar; 51 (3): 282-87.
17. Chang AC, Solinger MA, Yang DT, Chen YK. Impact of flumazenil on recovery after outpatient endoscopy: a placebo-controlled trial. *Gastrointest Endosc* 1999 May; 49 (5): 573-79.
18. Cadwallader DE. *Biopharmaceutics and Drug interactions*, 3rd edition. New York, USA: Raven Press; 1983.
19. Mycek JM, Harvey AR, Champe CP. *Farmacología*, 2da edición, México D.F.: McGraw-Hill Interamericana; 2004: 7-8.
20. Lake CR, Rosemberg DB, Gallant S, Zaloga G y Chernow B. Ephedra and Ephedrine for Weight Loss and Athletic Performance Enhancement: Clinical Efficacy and Side Effects. *Clin Pharmacol Ther* 1990; 447(6):675-85.
21. Carstensen, J.T. *Solid Pharmaceutics*, New York, USA: Academic Press Inc.; 1980: 52.
22. Bochner F, Hooper WD, Tyrer JH, Eadie MJ. Factors involved in an outbreak of phenytoin intoxication. *J Neurol Sci* 1972; 16(4):481-87.
23. Martínez-Pacheco R, Vila-Jato JL, Concheiro A, Souto C. 2nd European Congress of Biopharmaceutics and Pharmacokinetics, Vol. I, 289 (1984).
24. Mazzeo AJ. Sedation for the mechanically ventilated patient. *Crit Care Clin* 1995; 11: 937-55.
25. Tung A, Rosenthal M. Patients requiring sedation. *Crit Care Clin* 1995; 11: 791-802.
26. Durbin CG Jr. Sedation in the critically ill patient. *New Horiz* 1994; 2: 64-74.
27. Hansen-Flaschen JH, Brazinsky S, Basile C, Lanken PN. Use of sedation drugs and neuromuscular blocking agents in patients requiring mechanical ventilation for respiratory failure. *JAMA* 1991; 266: 2870-75.
28. Reeve WG, Wallace PGM. A survey of sedation in intensive care. *Care Crit Ill* 1991; 7: 238.

29. Dasta JF, Furchman TM, McCandles C. Patterns of prescribing and administering drugs for agitation and pain in patients in a surgical intensive care unit. *Crit Care Med* 1994; 22: 974-80.
30. Lamas A. and López-Herce J. Monitoring sedation in the critically ill child. *Anaesth* 2010; 65: 516-24.
31. Ostermann ME, Keenan SP, Seiferling RA, Sibbald WJ. Sedation in the Intensive Care Units. A Systematic Review. *JAMA* 2000; 283 (11): 1451-62.
32. Lloyd-Thomas AR, Booker PD. Infusions of midazolam in paediatric patients after cardiac surgery. *Br J Anaesth* 1986; 58(10): 1109-15.
33. Silvasi DL, Rosen DA, Rosen KR. Continuous intravenous midazolam infusion for sedation in the pediatric intensive care unit. *Anesth Analg* 1998; 67(3): 286-88.
34. Rosen DA, Rosen KR. Midazolam for sedation in the paediatric intensive care unit. *Intensive Care Med* 1991; 17 Suppl 1: S15-S19.
35. Jacqz- Aigrain E, Daoud P, Burtin P, Desplanques L, Beaufils F. Placebo-controlled trial of midazolam sedation in mechanically ventilated newborn babies. *Lancet* 1994; 344(8923): 646-50.
36. Tobias JD. Sedation and analgesia in the Pediatric Intensive Care Unit. *Pediatric Annals* 2005; 34(8): 636-45.
37. Kollef M, Levy NT, Ahrens TS, Schaiff R, Prentice D, Sherman G. The use of continuous i.v. sedation is associated with prolongation of mechanical ventilation. *Chest* 1998; 114: 541-8.
38. De Jonghe B, Cook D, Appere De Vecchi C, Guyatt G, Meade M, Outin H. Using and understanding sedation scoring systems: A systematic review. *Intensive Care Med*. 2000; 26: 275-85.
39. Ista E, Van Dijk M, Tibboel D, De Hoog M. Assessment of sedation levels in pediatric intensive care patients can be improved by using the COMFORT behavior scale. *Pediatr Crit Care Med*. 2005; 6:58-63.
40. Weber F, Bein T, Hobbhahn J, Taeger K. Evaluation of the Alaris Auditory Evoked Potential Index.
41. Rampil IJ. A primer for EEG signal processing in anesthesia. *Anesthesiology* 1998; 89: 980-1002.
42. Denman WT, Swanson EL, Rosow D, Ezbicki K, Connors PD, Rosow CE. Pediatric evaluations of the bispectral index (BIS) monitor and correlation of BIS with end-tidal sevoflurane concentration in infants and children. *Anesth Analg* 2000; 90: 872-77.

43. Bannister CF, Brosius KK, Sigl JC, Meyer BJ, Sebel PS. The effect of bispectral index monitoring on anesthetic use and recovery in children anesthetized with sevoflurane in nitrous oxide. *Anesth Analg* 2001; 92: 877-81.
44. Aneja R, Heard AM, Fletcher JE, Heard CM. Sedation monitoring of children by the Bispectral index in the pediatric intensive care unit. *Pediatric Crit Care Med* 2003; 4: 60-4.
45. Courtman SP, Wardurgh A, Petros AJ. Comparison of the bispectral index monitor with the Comfort score in assessing level of sedation of critically ill children. *Intensive Care Med* 2003; 29: 2239-46.
46. Fraser G, Riker R, Wilkins M, et al. What is the incidence and cost of patient-initiated device removal in the ICU? *International Pharmaceutical Abstracts*. 1999; 36(6):540.
47. Ekman A, Lindholm ML, Lenmarken C, et al. Reduction in the incidence of awareness using BIS monitoring. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2004; 48: 20-6.
48. Crain N, Slonim A, Schwartz L, et al. Bispectral Index (BIS) correlates with Comfort Score in critically ill children. *Crit Care Med*. 2000; 28(suppl. 12):544.
49. Venn R, Cusack RJ, Rhodes A, Grounds RM. Monitoring of the depth of sedation in the intensive care unit. *Clin Intensive Care* 1999; 10(3):11-22.
50. Triltsch A, Spies C, Lenhardt A, et al. Bispectral Index (BIS) correlates with Ramsay Sedation Scores in Neurosurgical ICU Patients. *Anesthesiology* 1999; 91(3A):A295.
51. Takeda T, Tanigawa K, Goto E, et al. Usefulness of the Bispectral Index (BIS) for mechanically ventilated patients in intensive care unit. *Crit Care Med* 2000; 28(suppl. 12):114.
52. Shah N, Clack S, Chea F, et al. Can Bispectral Index (BIS) of EEG be useful in assessing sedation in ICU patients? *Anesth Analg* 1996; 82:S400.
53. Riker RR, Fraser GL, Simmons LE, et al. Validating the Sedation-Agitation Scale with the Bispectral Index and Visual Analog Scale in adult ICU patients after cardiac surgery. *Intensive Care Med* 2001; 27(5):853-58.
54. Ely EW, Truman B, May L, et al. Validating the Bispectral EEG for ventilated ICU patients. *Am Respir Crit Care Med* 2001; 163(5):A899.
55. Simmons L, Riker R, Prato S, et al. Assessing sedation during intensive care unit mechanical ventilation with the Bispectral Index and the Sedation-Agitation Scale. *Crit Care Med* 1999; 27(8):499-504.
56. Mencía-Bartolomé S, López-Herce Cid J, Lamas-Ferreiro A, Borrego Domínguez R, Sancho Pérez L, Carrillo Álvarez A. Aplicación del índice bispectral en la monitorización del niño enfermo crítico. *An Pediatr* 2006; 64(1): 96-99.

57. Muñoz HR, Cortínez LI, Ibacache ME, León PJ. Effect site concentrations of propofol producing hypnosis in children and adults: comparison using the bispectral index. *Acta Anaesthesiol Scand* 2006; 50: 882-87.
58. Froom S.R., Malan CA, Mecklenburgh JS, Price M, Chawathe MS, Hall JE, Goodwin N. Bispectral Index asymmetry and COMFORT score in paediatric intensive care patients. *Br J Anaesth* 2008; 100: 690-96.
59. Datos de archivos de Aspect Medical Systems.
60. Shelly MP, Mendel L, Park GR. Failure of critically ill patients to metabolize midazolam. *Anaesth* 1987; 42: 619-26.
61. Vree TB, Shimoda M, Driessen JJ, et al. Decreased plasma albumin concentration results in increased volume of distribution and decreased elimination of midazolam in intensive care patients. *Clin Pharmacol Ther* 1989; 46: 537-44.
62. Park GR, Miller E, Navapurkar V. What changes drug metabolism in critically ill patients? II. Serum inhibits the metabolism of midazolam in human microsomes. *Anaesth* 1996; 51: 11-15.
63. Malacrida R, Fritz ME, Suter PM, et al. Pharmacokinetics of midazolam administered by continuous intravenous infusion to intensive care patients. *Crit Care Med* 1992; 20: 1123-26.
64. Smith MT, Eadie MJ, O'Rourke Brophy T. The pharmacokinetics of midazolam in man. *Eur J Clin Pharmacol* 1981; 19: 271-78.
65. Payne K, Mattheyse FJ, Liebenberg D, et al. The pharmacokinetics of midazolam in paediatric patients. *Eur J Clin Pharmacol* 1989; 37: 267-72.
66. Hughes J, Gill AM, Mulhearn H, et al. Steady state plasma concentration of midazolam in critically ill infant and children. *Ann Pharmacother* 1996; 30: 27-30.
67. Mathews HM, Carson IW, Lyons SM, et al. A pharmacokinetic study of midazolam in paediatric patients undergoing cardiac surgery. *Br J Anaesth* 1988; 61: 302-7.
68. Bornemann LD; Min BH, Crews T, Rees MM, Blumenthal Hp, Colburn WA, Patel IH. Dose dependent pharmacokinetics of midazolam. *Eur J Clin Pharmacol* 1985; 29(1): 91-5.
69. ter Horst PG, Foudraine NA, Cuypers G, van Dijk EA, Oldenhof NJ. Simultaneous determination of levomepromazine, midazolam and their major metabolites in human plasma by reversed-phase liquid chromatography. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci* 2003 Jul 5; 791(1-2):389-98.
70. Yasui-Furukori N, Inoue Y, Tateishi T. Sensitive determination of midazolam and 1'-hydroxymidazolam in plasma by liquid-liquid extraction and column switching liquid

chromatography with ultraviolet absorbance detection and its application for measuring CYP3A activity. J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci 2004 Nov 25; 811(2): 153-57.

71. Norma Oficial Mexicana NOM-177-SSA1-1998. Pruebas y procedimientos para demostrar que un medicamento es intercambiable. Requisitos a que deben sujetarse los terceros autorizados que realicen las pruebas. En: Diario Oficial de la Federación, México.
72. Norma Oficial Mexicana NOM-220-SSA1-2002. Instalación y operación de la Farmacovigilancia. En: Diario Oficial de la Federación, México.

ANEXO 1. CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA
LABORATORIO DE FARMACOLOGÍA Y DEPARTAMENTO DE TERAPIA INTENSIVA

Fecha: _____

Por medio de la presente carta autorizo que mi hijo(a) ingrese al estudio "Eficacia terapéutica de midazolam en ampollitas utilizadas para sedación en pacientes pediátricos de terapia intensiva", en que se me solicita la toma de 3 mL de sangre antes de recibir el medicamento y después de que lo haya tomado a la 1, 3, 12, 24h, 3h después de la primera disminución de dosis y 3h después de la suspensión del tratamiento, esto con la finalidad de conocer cómo es que se comporta este medicamento en el organismo de pacientes como mi hijo(a), a fin de que se le otorgue la dosis adecuada o individualizada, lo cual constituye parte del uso responsable de este medicamento.

El estudio puede generar ligeras molestias, porque requiere la toma de muestras sanguíneas, pero no provoca perturbación ni daño adicional al paciente, ya que se va a emplear el catéter que ya tiene colocado y se va a analizar el midazolam que están recibiendo como parte de su tratamiento.

Los efectos adversos más serios asociados a midazolam en niños incluyen hipoventilación, disminución de saturación de oxígeno, apnea e hipotensión. Sin embargo, la aparición de estos efectos en el presente estudio es muy baja, además si las hubiera, el Médico a cargo de la parte clínica atenderá al paciente.

Se me ha explicado detalladamente la participación de mi hijo(a) en el citado proyecto y me han aclarado todas mis dudas, y como beneficio no pagaré por el estudio ni me pagaran por ello, quedando consiente que la autorización no involucra a mi paciente en otro tipo de estudios y que además podemos retirarnos en el momento en que lo decidamos, sin que esto condicione la atención que se me brinda en el Instituto.

Padre

Madre

Nombre y firma

Nombre y firma

Testigo 1

Testigo 2

Nombre y firma

Nombre y firma

Responsable de obtener consentimiento informado

Investigador responsable

Dra. Patricia Zarate Castañón
Jefa del Departamento de Terapia Intensiva

Carmen Flores Pérez
Investigador en Ciencias Médicas
"D"
Laboratorio de Farmacología

En caso de que usted tenga duda de algún procedimiento que se le esté haciendo a su hijo relacionado con el estudio lo podemos atender al teléfono 1084-0900 a las extensiones 1426 ó 1428.

Para cualquier aclaración o duda con respecto a los aspectos éticos puede llamar a la Dra. Matilde Ruíz quien es Presidenta del Comité de Ética Institucional a la extensión 1581.

CARTA DE ASENTIMIENTO INFORMADO
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA
LABORATORIO DE FARMACOLOGÍA Y DEPARTAMENTO DE TERAPIA INTENSIVA

Fecha: _____

Por medio de la presente carta _____ autorizo mi ingreso al estudio "Eficacia terapéutica de midazolam en ampollitas utilizadas para sedación en pacientes pediátricos de terapia intensiva", en que se me solicita la toma de 3 mL de sangre antes de recibir el medicamento y después de que lo haya tomado a la 1, 3, 12, 24h, 3h después de la primera disminución de dosis y 3h después de la suspensión del tratamiento, esto con la finalidad de conocer cómo es que se comporta este medicamento en mi organismo, a fin de que se me otorgue la dosis adecuada o individualizada, lo cual constituye parte del uso responsable de este medicamento.

El estudio puede generar ligeras molestias, porque requiere la toma de muestras sanguíneas, pero no me provocará perturbación ni daño adicional, ya que se va a emplear el catéter que ya tengo colocado y se va a analizar el midazolam que de todos modos estoy recibiendo como parte de mi tratamiento.

Los efectos adversos más serios asociados a midazolam en niños incluyen hipoventilación, disminución de saturación de oxígeno, apnea e hipotensión. Sin embargo, la aparición de estos efectos en el presente estudio es muy baja, además si las hubiera, el Médico a cargo de la parte clínica me atenderá. Se me ha explicado detalladamente mi participación en este proyecto y me han aclarado todas mis dudas, quedando consciente de que la autorización no me involucra en otro tipo de estudios y que además puedo retirarme en el momento en que lo decida, sin que esto perjudique mi atención en el Instituto.

Padre

Madre

Nombre y firma

Nombre y firma

Testigo 1

Testigo 2

Nombre y firma

Nombre y firma

Responsable de obtener asentimiento informado

Investigador responsable

Dra. Patricia Zarate Castañón
Jefa del Departamento de Terapia Intensiva

Carmen Flores Pérez
Investigador en Ciencias Médicas
"D"
Laboratorio de Farmacología

En caso de que usted tenga duda de algún procedimiento que se le esté haciendo a su hijo relacionado con el estudio lo podemos atender al teléfono 1084-0900 a las extensiones 1426 ó 1428.

Para cualquier aclaración o duda con respecto a los aspectos éticos puede llamar a la Dra. Matilde Ruíz quien es Presidenta del Comité de Ética Institucional a la extensión 1581.

ANEXO 2. HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

Fase 1. Análisis de contenido de midazolam en las ampollitas

Ampollitas Marca A (Dormicum) (15mg/3ml)	Número de lote	Concentración encontrada (ng/ml)
1		
2		
3		
Fecha de caducidad		
Ampollitas Marca B (medicamento genérico) (15mg/3ml)	Número de lote	Concentración encontrada (ng/ml)
1		
2		
3		
Tiempo de almacenamiento		
Fecha de caducidad		

Fase 2. Estudio de eficacia terapéutica de midazolam

Medicamento A (marca Dormicum, medicamento innovador)

Tiempo (h)	Valor de BIS	Concentración plasmática de midazolam (ng/ml)	Área Bajo la Curva (ABC _{0-t}) (mg/ml/h)	Área Bajo la Curva (ABC _{0-∞}) (mg/ml/h)	Biodisponibilidad (F)	Volumen de distribución (Vd)(l)	Depuración (Cl)(l/h)
0							
1							
3							
12							
24							

Medicamento B (marca Midozor, medicamento GI)

Tiempo (h)	Valor de BIS	Concentración plasmática de midazolam (ng/ml)	Área Bajo la Curva (ABC _{0-t}) (mg/ml/h)	Área Bajo la Curva (ABC _{0-∞}) (mg/ml/h)	Biodisponibilidad (F)	Volumen de distribución (Vd)(l)	Depuración (Cl)(l/h)
0							
1							
3							
12							
24							

ANEXO 3. DEFINICIONES OPERACIONALES

Eficacia terapéutica. Máxima capacidad de un fármaco o tratamiento para producir un resultado, con independencia de la dosis.

Biodisponibilidad. Se entiende por biodisponibilidad a la cantidad de fármaco que se absorbe y a la velocidad a la que se lleva a cabo la absorción. Se refiere a la fracción del fármaco administrado que llega a la circulación sistémica. La biodisponibilidad se expresa como la fracción del fármaco administrado que logra acceder a la circulación sistémica sin modificaciones químicas. Por ejemplo, si se administran 100 mg de un fármaco por vía oral y 70 mg del mismo se absorben sin cambios, la biodisponibilidad es de 70%.

Medicamento innovador. Producto o especialidad medicinal que contiene una nueva molécula, no comercializada hasta ese momento y que ha pasado por todas las fases de desarrollo de un nuevo producto y/o un nuevo principio activo (fases preclínicas y fases clínicas I a III). Obtiene la patente de producto mediante un proceso de investigación que incluye síntesis química, desarrollo preclínico y clínico.

Medicamento genérico. Es una especialidad farmacéutica que tiene el mismo principio activo, la misma dosis, la misma forma farmacéutica y las mismas características farmacocinéticas, farmacodinámicas y farmacotécnicas que un medicamento que es utilizado como referencia legal.

El medicamento genérico debe demostrar bioequivalencia terapéutica con el medicamento original que le sirve de referencia, por lo tanto ambos son intercambiables ya que poseen la misma eficacia terapéutica.

Equivalencia terapéutica. Dos fármacos relacionados entre sí son equivalentes desde el punto de vista terapéutico si su eficacia y seguridad son semejantes. La efectividad clínica depende a menudo de las concentraciones máximas del fármaco en el suero y el tiempo necesario tras la administración para alcanzarlas. Por esta razón, dos agentes que son bioequivalentes pueden no serlo desde el punto de vista terapéutico (Mycek JM, 2004)

Ventana terapéutica. Todo medicamento tiene efectos benéficos e indeseables. La diferencia es la concentración plasmática que se alcanza. De esta forma, se puede definir un rango de concentración plasmática dentro del cual hay que mantenerse para lograr un tratamiento efectivo y seguro. A este rango se le llama ventana terapéutica. La ventana terapéutica se encuentra delimitada por debajo de la concentración mínima terapéutica. Concentraciones por debajo de este límite no producen un efecto de suficiente intensidad como para lograr una respuesta terapéutica. La ventana terapéutica se encuentra delimitada hacia arriba por la concentración máxima tolerada. Concentraciones por debajo de este umbral no se relacionan con efectos colaterales indeseables. Sin embargo, concentraciones por arriba de este umbral ocasionan efectos indeseables.