



Medición de la concentración Plasmática de Fentanil a la extubación orotraqueal, con base en modelo de Ginsberg, en pacientes pediátricos sometidos a Cirugía bajo Anestesia General

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA



DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

HOSPITAL CENTRAL NORTE, PETROLEOS MEXICANOS.
DEPARTAMENTO DE ANESTESIOLOGÍA

Título:

Medición de la concentración Plasmática de Fentanil a la extubación orotraqueal, con base en modelo de Ginsberg, en pacientes pediátricos sometidos a Cirugía bajo Anestesia General en el período comprendido de Enero 2015 a Enero 2021

TESIS DE POSGRADO

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN ANESTESIOLOGÍA

PRESENTA:

DRA. DULCE AMAIRANY RUSTRIAN GARCÍA

DIRECTOR DE TESIS:

DR. RAMÓN TOMÁS MARTÍNEZ SEGURA

PROFESOR TITULAR DEL CURSO:

DRA. NANCY FABIOLA ESCOBAR ESCOBAR

Ciudad de México, México. 2021



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.

AUTORIZACIONES

DRA. ADRIANA ELENA JAIMES GONZALEZ

Jefe de la División de Enseñanza e Investigación Hospital Central Norte PEMEX.

División de Estudios de Posgrado, Facultad de Medicina, U.N.A.M.

DRA. NANCY FABIOLA ESCOBAR ESCOBAR

Profesor Titular del Curso de Especialización en Anestesiología Hospital Central Norte PEMEX.

División de Estudios de Posgrado, Facultad de Medicina, U.N.A.M.

DR. RAMÓN TOMÁS MARTÍNEZ SEGURA

Jefe del servicio de Anestesiología Hospital Central Norte PEMEX.

División de Estudios de Posgrado, Facultad de Medicina, U.N.A.M.

DEDICATORIAS Y AGRADECIMIENTOS

Quiero agradecer el apoyo brindado durante la especialidad a mis padres; Rosa María García Barabata y Raymundo Rustrian Fonseca, y a mi hermana Rosy Anahí Rustrian García, que han sido pilares fundamentales para sostenerme de pie durante las largas y agotadoras jornadas de trabajo durante estos 3 años, por su comprensión, respeto y cariño, gracias.

Agradezco a mis maestros;

Dr. Ramon Tomas Martínez Segura

Dra. Nancy Fabiola Escobar Escobar

Dr. Jorge Iván Urbieta Arciniega

Dr. Leon Opalin Guzmán

Dr. Maria Esther Paredes Rodríguez

Dr. J. Fernando Eduardo Berra Guzmán

Dr. Pedro García Chavez

Dr. Julio César Nuñez Ponce

Dr. Hector Santillán Paredes

Dra. Arianna Covarrubias Castro

Dra. Keren Maldonado Romero

Dra. Rossana Eréndira Paredes Flores

Era. Alicia Miranda Vargas

Dra. Priscila Edith Báez Ruíz

Por sus enseñanzas, paciencia, respeto, exigencias, disciplina y apoyo que durante estos 3 años han formado parte de mi día a día, y han sido pilares fundamentales para mi formación como médico Anestesióloga, por ponerme en lugares incómodos que forzaban mi crecimiento diario y ayudarme a desarrollar mi curiosidad en el aprendizaje de la práctica de la Anestesiología.

Quiero agradecer a mis compañeros residentes por la compañía, la complicidad, las risas, las enseñanzas, el apoyo y el cariño que algunos han mostrado a mi persona y que han hecho más amena cada guardia y cada jornada laboral, en particular me gustaría resaltar un agradecimiento especial a mi compañero residente de primer año Juan Alberto Lira Lucio por el apoyo brindado en la supervisión de esta tesis, por compartirme sus conocimientos estadísticos, y tenerme paciencia.

Por último me gustaría agradecer a los líderes de esta prestigiosa institución, por permitirme cursar estos tres años en sus instalaciones y fomentar mi crecimiento profesional.

Tabla de contenido

INDICE DE FIGURAS	5	
INDICE DE ANEXOS	5	
Anexo 1: Aprobación por comité de bioética.....	52	5
Anexo 2: Carta de aceptación por el comité de investigación.....	53	5
INDICE DE TABLAS	6	
Tabla 2. Parámetros farmacocinéticos-farmacodinámicos propuestos por Ginsberg.....	12	6
RESUMEN	7	
Introducción	8	
Anestesia Total Intravenosa	8	
Principios farmacocinéticos y farmacodinámicos en anestesiología	9	
Generalidades de Opioides y Fentanil.....	10	
Farmacología del fentanil.....	12	
Modelos farmacocinéticos de fentanil en población pediátrica	14	
tabla 2. Parámetros farmacocinéticos-farmacodinámicos propuestos por Ginsberg	17	
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	18	
Hipótesis:	19	
JUSTIFICACIÓN	20	
HIPOTESIS DE INVESTIGACIÓN	22	
OBJETIVOS DE INVESTIGACIÓN	23	
Objetivos Primarios:	23	
Objetivos Secundarios	23	
METODOLOGÍA:	24	
DISEÑO DEL ESTUDIO:	24	
Fig. 1 Selección de participantes	25	
ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	26	
CONSIDERACIONES BIOÉTICAS	28	
RESULTADOS	30	
DISCUSIÓN	37	
CONCLUSIÓN	41	
REFERENCIAS:	42	
ANEXOS	45	
Anexo 1: Aprobación por comité de bioética.....	45	
Anexo 2: Carta de aceptación por el comité de investigación	46	

INDICE DE FIGURAS

Fig. 1 Selección de participantes	1
---	---

INDICE DE ANEXOS

Anexo 1: Aprobación por comité de bioética.....	52
Anexo 2: Carta de aceptación por el comité de investigación.....	53
Anexo 3: Código de análisis estadístico	54

INDICE DE TABLAS

Tabla 1: Características fisicoquímicas de los principales opioides empleados en medicina.....	3
Tabla 2. Parámetros farmacocinéticos-farmacodinámicos propuestos por Ginsberg.....	12
Tabla 3. Características demográficas de pacientes pediátricos.....	35
Tabla 4. Análisis demográfico en categorización poblacional de pacientes pediátricos sometidos a anestesia total intravenosa.....	37
Tabla 5: Parámetros farmacológicos de fentanil según el modelo de Ginsberg en población pediátrica.....	39

RESUMEN

El proveer una analgesia efectiva en pacientes pediátricos es probablemente uno de los mayores retos en la sala de operaciones, dada a la gran variabilidad que existe en los mismo como la edad, sexo y composición corporal de los mismos. El dolor es un factor clave en la inconformidad y agitación en niños, si bien, existe una gran repertorio de opioides, por su disponibilidad y seguridad el fentanil sigue siendo una de las primeras opciones para el control de dolor en el periodo transanestésico. El modelo de Ginsberg es uno de los primeros modelos descritos para pacientes pediátricos que cuenta con la medición de concentraciones plasmáticas teóricas de fentanil en pacientes pediátricos. Se realizó un estudio retrospectivo de la concentración plasmática teórica al exturbarse de los pacientes pediátricos atendidos entre 2015-2021 en el Hospital Central PEMEX Norte, observándose que los parámetros farmacocinéticos descritos por Ginsberg en los años noventa es adecuado para la determinación de la concentración plasmática en niños entre 5-10 años con un aclaramiento de 18 ml/kg/min, sin embargo sobreestima el aclaramiento en la población mayor a esta edad y presenta un gran rango de variabilidad interindividual en pacientes menores de 4 años.

Introducción

Anestesia Total Intravenosa

La administración de anestésicos intravenosos, con el fin de obtener un objetivo farmacológico como una concentración a sitio efecto (C_e) o concentración plasmática para un efecto clínico deseado recibe el nombre de Infusión controlada por Objetivo (*TCI por sus siglas en ingles, Target Controlled Infusion*) y ha demostrado ser efectiva y segura en un gran rango de población y grupo de familias de medicamentos como hipnóticos, sedantes, analgésicos y bloqueadores neuromusculares.¹² En 1996, Ginsberg et. Al. describieron el modelo farmacocinético que lleva su nombre para perfusión de fentanil en pacientes pediátricos, este modelo demostró que la farmacocinética de los pediátricos difiere a la de los modelos farmacocinéticos en adultos e incluso entre niños entre el rango de edad de 2-11 años.³ Estas características encontradas hacen considerar que el diseño de un modelo farmacocinético en población pediátrica debe de realizarse utilizando rangos de edad más estrechos, sin embargo esta es una gran limitante en aspectos bioéticos.

Principios farmacocinéticos y farmacodinámicos en anestesiología

Para el mantenimiento anestésico el conocimiento fino de las propiedades de una droga y su farmacología son herramientas esenciales con el fin de alcanzar un efecto clínico deseado para obtener un mínimo efecto adverso en un periodo de tiempo predicho. ¹ Este estado de coma farmacológico controlado es posible de alcanzar en la TCI al comprender las relaciones entre la dosis de un fármaco y su concentración plasmática (*farmacocinética, PK*) y la relación de esta concentración plasmática con el efecto (*farmacodinámica, PD*). ¹ En sitio de efecto de los agentes antinociceptivos, como en fentanil se encuentran en el Sistema Nervioso Central. Un modelo farmacocinético permite entender la interacción entre PK-PD de un fármaco específico, un buen modelo farmacológico ayuda a describir que ha pasado posterior a la administración de un fármaco y que va a pasar con la dosis administrada en un determinado paciente. Para fármacos intravenosos, la concentración plasmática será determinada por la dosis administrada (unidad de peso del fármaco, ejem. Microgramos, gramos, etc), la distribución del fármaco en los tejidos del cuerpo y la velocidad en la que este es eliminado. ⁴

Generalidades de Opioides y Fentanil.

Los opioides se refieren a un amplio número de compuestos asociados al opio descritos más de trescientos años antes de Cristo. En el siglo XVIII se derivó el primer alcaloide del opio, la morfina, con la que nació el intento de derivar una sustancia sintética o semisintética que comparta sus efectos analgésicos disminuyendo sus efectos adversos.⁵ Los opioides pueden clasificarse en según su origen en naturales, sintéticos o semisintéticos; según su efecto en el receptor en agonistas, antagonistas o agonistas parciales; el fentanil es un opioide agonista sintético, derivado de la fenilpiperidina.⁶

Receptor opioide: Se han descrito 5 receptores opioides en sistema nervioso central: μ , κ , σ , δ y ϵ , estudios moleculares posteriores demostraron que en humanos 4 cadenas de DNA complementario sintetizan a los receptores opioides, 3 a los receptores μ , δ y κ mientras que un cuarto receptor no se une a los mismos, descubriendo un péptido endógeno con afinidad a los receptores opioides, la nociceptiva. Los receptores opioides pertenecen a la superfamilia de receptores asociados a proteínas G, la activación del mismo lleva a la activación de la Proteína-G-sensible a la toxina pertusis. La activación de la proteína G inhibe la adenilciclasa que resulta en la reducción del AMP-Cíclico. Electrofisiológicamente, estos cambios originan una disminución de los canales iónicos de Ca^{2+} y activación de los canales transmembranales de K, resultando en la disminución de la excitabilidad neuronal.⁵ En se-

res humanos, esto se traduce en analgesia nociceptiva no asociada a pérdida del estado de conciencia, alteración del humor, nublamiento mental y somnolencia. Otros efectos no deseados de los opioides son la depresión respiratoria, prurito, hiperalgesia inducida por opioides, disregulación de la temperatura, aumento de la presión venosa central, de la presión arterial pulmonar, aumento de la presión intracraneal, del consumo de oxígeno, liberación de histamina y aumento de las resistencias venosas pulmonares. La magnitud de los efectos adversos se encuentra al superar el rango terapéutico, determinado por la concentración plasmática del fármaco. Este efecto clínico tiene determinantes propios de los individuos que los hace susceptibles a un margen terapéutico diferente, como lo son la edad, dosis, enfermedad renal, alteración del flujo sistémico, entre otros.

Propiedades fisicoquímicas: Los opioides son bases débiles, con alta liposolubilidad en su fracción libre en plasma, permitiendo una biofase rápida, sin embargo, la intensidad del efecto dependerá de la porción ionizada del fármaco en el sitio de acción. En la **tabla 1** se describen las principales características fisicoquímicas de los opioides más empleados en anestesiología.

Tabla 1: Características fisicoquímicas de los principales opioides empleados en medicina

	Morfina	Fentanil	Sulfentanil	Remifentanil
<i>pKa</i>	8	8.4	8	7.1
<i>% no ionizada a un pH 7.4</i>	23	<10	90	67
<i>Coefficiente de partición Octanol/H₂O</i>	1.4	813	1778	17.9
<i>% Bound to plasma protein</i>	20-40	84	93	80
<i>Diffusible fraction (%)</i>	16.8	1.5	1.6	13.3
<i>t_{1/2α} (min)</i>	1-2.5	1-2	2-3	0.5-1.5
<i>t_{1/2β} (min)</i>	10-20	10-30	15-20	5-8
<i>t_{1/2γ} (h)</i>	2-4	2-4	2-3	0.7-1.2
<i>V_{dc} (L/kg)</i>	0.1-0.4	0.4-1	0.2	0.06-0.08
<i>V_{dss} (L/kg)</i>			2.5-3	
<i>Clearance (mL/min/kg)</i>			10-15	
<i>Hepatic extraction ratio</i>			0.7-0.9	

Farmacología del fentanil

El estado anestésico inducido por distintos fármacos sobre receptores específicos del SNC, es una condición reversible. Incluye rasgos del comportamiento fisiológico y farmacológico específicos: inconsciencia, amnesia, analgesia y acinesia, con la estabilidad de los sistemas

Medición de la concentración Plasmática de Fentanil a la extubación orotraqueal, con base en modelo de Ginsberg, en pacientes pediátricos sometidos a Cirugía bajo Anestesia General

autonómico, cardiovascular, respiratorio y termorregulador. ⁷ El modelo de perfusión de Fentanil establecido por Ginsberg en 1996 en niños, describe que los parámetros farmacocinéticos que intervienen o marcan diferencia con respecto a los adultos son su eliminación y el volumen de distribución, dependiente de edad.⁸

Se ha discutido mucho de las metodologías e instrumentos usados para evaluar el efecto o su representación matemática, denominada constante de transferencia al efecto (k_{e0}). ⁹La utilidad de los parámetros farmacocinéticos calculados por cualquiera de estos métodos puede ser menos precisa que los esquemas de perfusión para administrar el fármaco y alcanzar las concentraciones plasmáticas objetivo durante períodos más largos que los observados en el estudio inicial. Una técnica de perfusión dirigida a dentro del rango de concentración y la duración que probablemente se utilizará clínicamente proporcionará la determinación más precisa de los parámetros farmacocinéticos para una infusión dirigida.¹⁰

Modelos farmacocinéticos de fentanil en población pediátrica

El modelo de perfusión de Fentanil establecido por Ginsberg en 1996 en niños, describe que los parámetros farmacocinéticos que intervienen o marcan diferencia con respecto a los adultos son su eliminación y el volumen de distribución, dependiente de edad. El desarrollo de nuevos fármacos anestésicos, con mejores perfiles farmacocinéticos (FK) y farmacodinámicos (FD), que muestren una corta latencia, adecuada potencia dosis dependiente, con efectos predecibles, y fácil titulación dentro de rangos terapéuticos establecidos que aunado a recientes avances en los dispositivos para su administración y monitorización cerebral de los efectos de los agentes empleados para la anestesia general multimodal, administrados por distintas vías, inhalatoria (AGI), balanceada (AGB) o intravenosa (TIVA), en sus dos modalidades: A) TIVA- manual (MCI) en la que el anesestesiólogo con base en la VT calcula el bolo o dosis de carga = $(C_p \mu\text{g/mL} \times V_d \text{ mL/kg})$ para titular por la Concentración plasmática (C_p) ($C_p \mu\text{g/mL} \times V_{dep} \text{ mL/kg}$) o para titular por la Concentración a sitio efecto (C_e), que pueden ser en mg/kg o $\mu\text{g/kg}$; y la tasa de perfusión = $(C_p \mu\text{g/mL} \times Cl \text{ mL/kg/min})$ en $\mu\text{g/kg/min}$, $\mu\text{g/kg/h}$, mg/kg/h o simplemente mL/h. TIVA-TCI (TCI = Target controlled infusion) han permitido la determinación de la droga guiada por objetivo, a dos mo-

dalidades, plasma (C_p) o sitio efecto (C_e), ambas en unidades de ($\mu\text{g/mL}$ o ng/mL).¹¹ Las cuales titulan las concentraciones del fármaco mediante un modelo farmacocinético matemático multicompartimental de cada droga para la inducción (dosis de carga) y mantenimiento del efecto anestésico deseado; hipnosis, analgesia, o ambos, haciendo de ésta una anestesia total intravenosa y de esta manera evitar la acumulación y el retardo en la emergencia (perfusión intravenosa) con el principal objetivo de reducir la toxicidad e incrementar su seguridad y eficacia, basándonos principalmente en la vida media sensible al contacto (que como definición es el tiempo que tarda el fármaco en disminuir el 50% de sus concentraciones en plasma después de suspender la perfusión) el cuál principalmente toma en cuenta el aclaramiento, peso, tiempo de perfusión y concentración plasmática. Se establece que en el paciente pediátrica las variaciones de los parámetros farmacocinéticos, son diversos secundario a el metabolismo del fármaco, ya que presentan alteraciones para la disposición de Fentanil por falta de maduración del organismo, así como variabilidad en flujo hepático y falta de desarrollo de enzimas responsables del metabolismo de Fentanil. Ginsberg en 1996, habla de un modelo farmacocinético determinado por dos compartimientos, un V_1 y V_2 (tabla 2), haciendo referencia a la distribución del fármaco por diversos tejidos, en este caso dividiéndolos en 2, dependiendo el volumen, irrigación del tejido referido y el gasto cardíaco. En el modelo de dos compartimientos, el V_1 el referente al compartimento

Medición de la concentración Plasmática de Fentanil a la extubación orotraqueal, con base en modelo de Ginsberg, en pacientes pediátricos sometidos a Cirugía bajo Anestesia General

central (75% del Gasto cardíaco) correspondiente a los tejidos más vascularizados (cerebro, pulmón, corazón, hígado, riñón y glándulas endocrinas), y V2 refiriéndose al volumen periférico (25% del gasto cardíaco) correspondiente a tejidos menos vascularizados (músculo esquelético y grasa), en la actualidad se conocen modelos que utilizan tres y cuatro compartimentos, en donde el cerebro, que es el sitio efector, se toma como variante expresada independiente extraída del V1, para estimar entonces efectos concentración dependientes más estrechas a la realidad, y añadir más precisión a la titulación farmacológica.

tabla 2. Parámetros farmacocinéticos-farmacodinámicos propuestos por Ginsberg

Parametro	Modelos derivados	
	Modelo basado en peso	Modelo variado
V1 (L * kg ⁻¹)	0.32 * Peso	0.43 (peso - 19.8) + 5.8 [0.11, 1.1]
V2 (L * kg o L * edad ⁻¹)	1.49 * Peso	6.2 * (edad - 6.4) + 34.4 [1.7, 4.9]
V3 (L * kg ⁻¹)		6.2 * (edad - 6.4) + 34.4 [1.7, 4.9]
Cl1 (L * kg ⁻¹)	0.019 * Peso	
Cl2 (L * kg ⁻¹ o min ⁻¹)	0.036 * Peso	0.01 * (peso - 19.8) + 0.35 [0.004, 0.03]
Cl3 (L * kg ⁻¹ o min ⁻¹)		
EME (%)	2	-1.1
MAPE(%)	23	17.4

Los valores en corchetes contienen el error estandar. Cl1 = V1*K10, Cl1 = V1*K12, Cl1 = V1*K13.
EME= Error medio de estimación, EMEA = Error medio de estimación absoluto.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Las concentraciones plasmáticas durante la extubación de pacientes pediátricos a quienes se les perfundió fentanil, tendrá correlación con los valores farmacocinéticos presentados en el modelo de Ginsberg ?

Hipótesis:

La concentración plasmática de fentanil a la extubación de pacientes pediátricos sometidos a anestesia general menores a 12 años siguiendo los parámetros farmacocinéticos postulados por Ginsberg es inferior a la calculada por el aclaramiento en adultos.

JUSTIFICACIÓN

F: En el Hospital Central Norte de PEMEX contamos con disponibilidad limitada de opioides, siendo el Fentanil, el que mayormente se usa para la analgesia y narcosis nasal de cirugías en pacientes pediátricos.

I: A nivel mundial el fármaco opioide que más se utiliza para el mantenimiento anestésico es el Remifentanil, mismo que aún no iguala su accesibilidad en México, por lo que ha surgido la necesidad de uso de Fentanil tanto para bolo y mantenimiento anestésico, actualmente con buenos resultados, existiendo modelos farmacocinéticos para su perfusión en adultos, y siendo escasa la información sobre la perfusión en pacientes pediátricos.

N: El Fentanil es el opioide mas utilizado durante el manejo anestésico en el Hospital Central Norte de PEMEX. Sin embargo, la información disponible sobre las concentraciones plasmáticas para el mantenimiento transanestésico en pacientes pediátricos es escasa. Es importante demostrar la correlación con el Modelo de Ginsberg debido a la variabilidad farmacocinética.¹²

E: En estudios previos se muestra de manera comparativa las concentraciones plasmáticas de fentanil en modelos farmacológicos de adulto, ajustando por covariables de peso y talla para pacientes pediátricos, sin embargo, hasta nuestro conocimiento no existe un modelo farmacocinético específico para niños mexicanos, basándonos en el modelo realizado por Ginsberg en las diferentes edades pediátricas en la perfusión de Fentanil en el cual se cuantifiquen las concentraciones plasmáticas al momento de la extubación orotraqueal.

Medición de la concentración Plasmática de Fentanil a la extubación orotraqueal, con base en modelo de Ginsberg, en pacientes pediátricos sometidos a Cirugía bajo Anestesia General

R: Al identificar la asociación de las concentraciones plasmáticas estudiadas al modelo de Ginsberg, durante la extubación, permitirá la aplicación futura de este. modelo a los pacientes pediátricos mexicanos.

HIPOTESIS DE INVESTIGACIÓN

La concentración plasmática de fentanil a la extubación en pacientes pediátricos sometidos en anestesia general calculada según el aclaramiento plasmático del modelo de Ginsberg es inferior a una razón de 0.3 en comparación del aclaramiento en adultos.

OBJETIVOS DE INVESTIGACIÓN

Objetivos Primarios:

Determinar la Concentración Plasmática calculada de Fentanil a la extubación, con base en el modelo farmacológico de Ginsberg en pacientes pediátricos, sometidos a Cirugía bajo Anestesia General en el Hospital Central Norte de Pemex en el periodo de comprendido del año 2015 al 2021.

Objetivos Secundarios

- Calcular el aclaramiento plasmático utilizando los parámetros farmacológicos de aclaramiento en el modelo bicompartimental de Ginsberg según la edad y el peso.
- Calcular la Concentración Plasmática de Fentanil a la extubación con base en el aclaramiento modelo de Ginsberg, en pacientes pediátricos según su grupo etario.
- Calcular la Concentración Plasmática de Fentanil a la extubación con base en el modelo de Ginsberg, en pacientes preescolares.
- Calcular la Concentración Plasmática de Fentanil a la intubación con base en el modelo de Ginsberg, en pacientes pediátricos Escolar
- Asociar modelo farmacocinético de Fentanil, con cálculos establecidos dependientes de edad, peso y eliminación de fármaco, en pacientes pediátricos de edad comprendida de 1 año a menores de 18 años

METODOLOGÍA:

DISEÑO DEL ESTUDIO:

Pacientes pediátricos de ambos sexos menores de 18 años, sometidos a Cirugía bajo Anestesia General en Hospital Central Norte de Pemex, del periodo comprendido de obteniendo base de datos a través de Sistema PROGOP (Programa Operativo).

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Pacientes pediátricos de edad comprendida entre 1 a 12 años sometidos a Anestesia General con técnica de anestesia total intravenosa con uso de Fentanil como opioide analgésico en un periodo de tiempo comprendido entre el año 2015 a 2021, en Hospital Central Pemex Norte.
- Pacientes con ASA I o II.

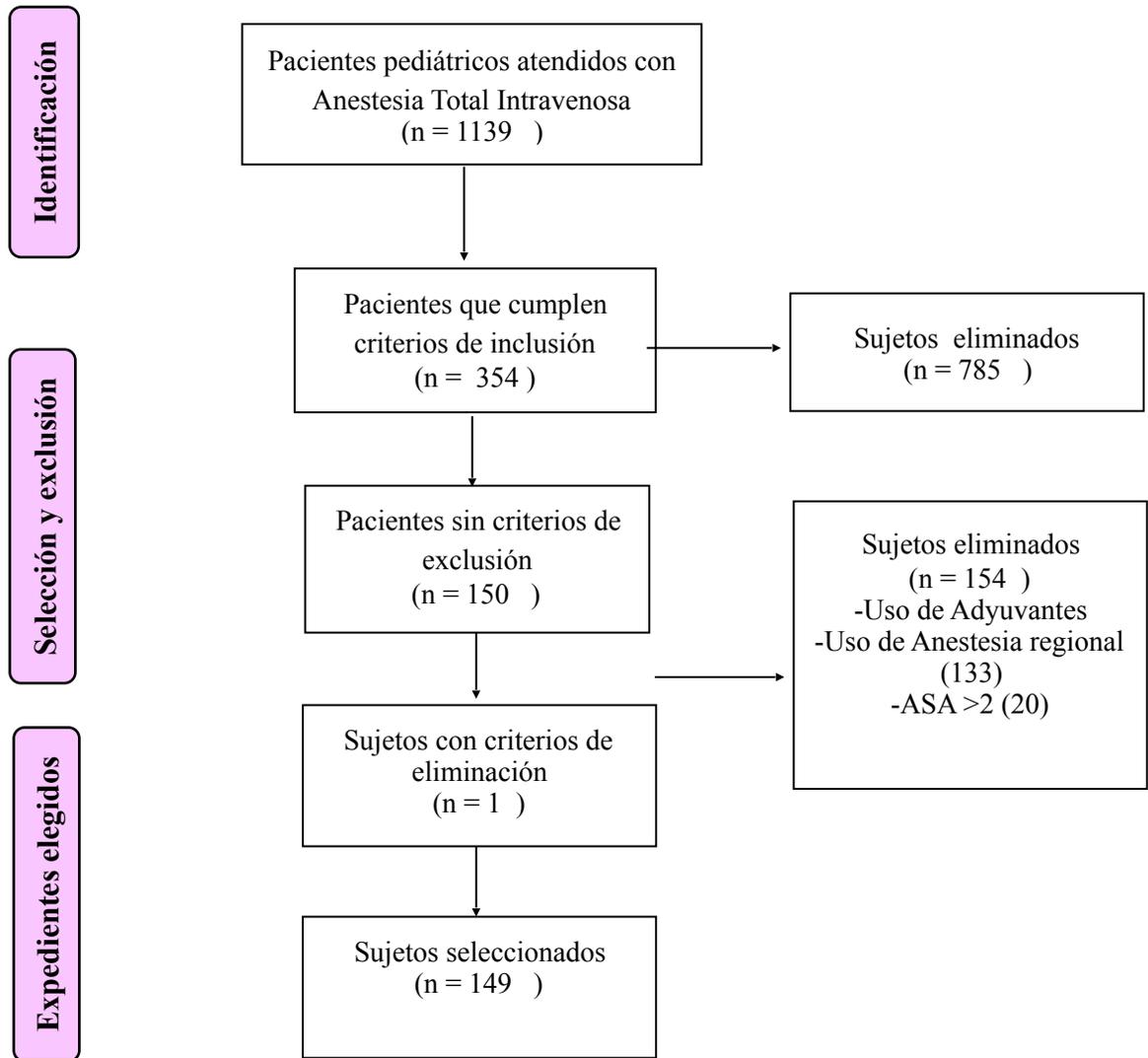
CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.

- Pacientes que recibieran otro opioide no fentanil en el transoperatorio
- Pacientes que recibieran anestesia regional por su efecto en la disminución de consumo de opioides transanestésicos
- Pacientes con comorbilidades que excluyan de clasificación ASA I o II

CRITERIOS DE ELIMINACIÓN

- Tener registro anestésico incompleto en la base de datos PROGOP.

Fig. 1 Selección de participantes



ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

Utilizando el Software estadístico OpenEpi, considerando la diferencia de asociación de un 0.3 entre el requerimiento de opioides en pacientes pediátricos en comparación con los adultos se estimó un tamaño de muestra necesario de 128 pacientes para un valor de alfa de 5% para alcanzar un poder estadístico de 80%.

Se utilizará el Software Excel para el registro de la base de datos. El análisis estadístico se realizará en el programa estadístico SPSS v. 21 IBM para MacO y R Studio V 13 para MacOs. El código generado se representa en anexo 3 Para las variables cualitativas se comprobará la normalidad de los datos mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnoff. Se representarán las variables en media y desviación estándar y mediana y rango intercuartil para variables paramétricas y no paramétricas respectivamente. Para el análisis de diferencia de medias se utilizará la prueba de T. Student y U.Mann Whitney según la distribución. Para el análisis de múltiples clases se realizará la prueba de variadas ANOVA. Las variables cualitativas serán representadas mediante frecuencias absolutas y relativas con intervalos de confianza al 95%. Se utilizará la prueba de X² y prueba exacta de Fisher para las diferencias de proporciones. Se considera significativo a un valor de $p < 0.05$ para un alfa de 5%. Para el análisis de correlación se utilizará la prueba de P Pearson para aquellas variables estadís-

Medición de la concentración Plasmática de Fentanil a la extubación orotraqueal, con base en modelo de Ginsberg, en pacientes pediátricos sometidos a Cirugía bajo Anestesia General

ticamente significativas. Se considerará una correlación perfecta positiva a un valor de P pearson igual a 1 y negativa a -1. Una correlación nula a un valor de P de Pearson de 0.

Para la determinación del aclaramiento de fentanil, utilizando el modelo farmacocinético bicompartimental de Ginsberg, donde $Cl1 = 0.019 * \text{peso (kg)}$ y $Cl2 = 0.032 * \text{peso (kg)}$; considerando que:

$$\text{Tasa de aclaramiento (ml/kg/min)} = Cl1 + Cl2 + Cl3 \dots Cln$$

Se determino la tasa de aclaramiento según el peso de cada sujeto.

Para determinar la concentración plasmática de fentanil en la población de estudio se utilizaron las variables: edad, tiempo anestésico, dosis empleada y aclaramiento predicho según el modelo de Ginsberg con la siguiente formula:

$$\text{Concentración plasmática} = \text{Dosis administrada (mcg)} / \text{Peso (kg)} / \text{Tiempo (min)} / \text{Tasa de aclaramiento (ml/kg/min)}$$

Donde el resultado representa la concentración plasmática en nanogramos / ml al momento de la extubación.

CONSIDERACIONES BIOÉTICAS

Riesgo de la Investigación Sin riesgo (X): Al tratarse de un estudio retrospectivo con una base de datos de pacientes quienes recibieron anestesia general con uso de modelos validados se establece un riesgo mínimo de investigación. éticos en la investigación y el porqué de su clasificación, anexar carta de consentimiento). La presente investigación se realizará con base en la Ley General de Salud que establece los lineamientos y principios a los cuales deberá someterse la investigación científica y tecnológica destinada a la salud. Bajo las normas establecidas en la Norma Oficial NOM-012- SSA3-2012, Que establece los criterios para la ejecución de proyectos de investigación para la salud en seres humanos y NORMA Oficial Mexicana NOM-017-SSA2-1994, Para la vigilancia epidemiológica. Así mismo, la investigación no viola ninguna recomendación y está de acuerdo con éstas para guiar a los médicos en la investigación biomédica, donde participan seres humanos contenida en la declaración de Helsinki, enmendada en la 41° Asamblea Médica Mundial en Hong Kong en Septiembre de 1989 y Edimburgo, Escocia. Así como las guías de Good Clinical Practice de la Organización Mundial de la Salud para la La información recabada de seres vivos se

Medición de la concentración Plasmática de Fentanil a la extubación orotraqueal, con base en modelo de Ginsberg, en pacientes pediátricos sometidos a Cirugía bajo Anestesia General

obtendrá del expediente clínico físico y electrónico de los sujetos de estudio, el cual se encuentra protegido bajo la NORMA Oficial Mexicana NOM-004-SSA3-2012, Del expediente clínico y cuenta con consentimiento informado sobre el ingreso y uso de datos para fines de investigación médica. En el presente estudio se cuidará la integridad de los pacientes. Los datos recolectados en el estudio se mantendrán en confidencialidad y anonimato. Una vez recabada la información, siguiendo las recomendaciones de cuidados de datos personales de la OMS, estas serán despersonalizados y se le asignara una clave alfanumérica única. La presente investigación se realizará con base en la Ley General de Salud que establece los lineamientos y principios a los cuales deberá someterse la investigación científica y tecnológica destinada a la salud. Así mismo, la investigación no viola ninguna recomendación y está de acuerdo con éstas para guiar a los médicos en la investigación biomédica, donde participan seres humanos contenida en la declaración de Helsinki, enmendada en la 41^o Asamblea Médica Mundial en Hong Kong en Septiembre de 1989 y Edimburgo, Escocia. En el presente estudio se cuidará la integridad de los pacientes, los datos recolectados en el estudio se mantendrán en confidencialidad y anonimato. Medidas de seguridad para los sujetos de estudio.

RESULTADOS

Se seleccionaron aquellos pacientes atendidos durante el periodo de 2015-2021 en el Hospital Central PEMEX Norte. El proceso de selección de los sujetos se explica en la fig 1. Se incluyeron aquellos niños con edad entre 1 a menores de 18 años, quienes recibieron anestesia general. Se excluyeron aquellos sujetos que recibieran anestesia mixta, anestesia regional, $n = 122$, presentaran un estado físico según la ASA $>II$, $n=20$, o su registro estuviera incompleto, se utilizara un opioide que no fuera fentanil $n=1$, o estuviera descrito el uso de adyuvantes que no fuese lidocaína simple, $n=1$ (dexmedetomidina), se elimino un sujeto por no contar con el expediente completo, permaneciendo un total de 149 sujetos para el análisis final.

Características demográficas:

Las características demográficas de los participantes se muestran en la tabla 1. De los 149 sujetos estudiados. Se determino la distribución de la muestra mediante la prueba de Shapiro-White, $p = 0.062$ observándose una distribución no paramétrica de los datos considerando la variable de estudio la edad, por lo que se realizo un análisis demográficos utilizando a la población total de estudio y se decidió clasificar a los sujetos según la edad.

Tabla 3. Características demográficas de pacientes pediátricos.

<i>VARIABLE</i>	<i>MEDIANA</i>	<i>RANGO INTER- CUARTIL</i>
<i>Edad (Años)</i>	12	7-11
<i>Genero (Femenino))</i>	79*	53+
<i>Peso (kg)</i>	43	26-52
<i>Talla (Cm)</i>	150	120-163
<i>IMC</i>	17.8	12.5-21
<i>ASA I</i>	94*	63+
<i>Consumo fentanil (Mcg)</i>	110	150-250
<i>Tiempo anestésico (Min)</i>	110	75-110
<i>Tasa de aclaramiento</i>	23	14.30-23.65
<i>Cp al extubar</i>	0.0026	0.002-0.026

*IMC = Índice de masa corporal representado en kg/talla al cuadrado. Kg = kilogramos, cm = Centímetros. Se determinó la distribución de la muestra mediante la prueba de Shapiro-White, observándose una distribución no paramétrica de los datos. * Para variables cualitativas de expresa en referencia absoluta y + representa frecuencia relativa. Cp = Concentración plasmática*

Las características del total de sujetos se muestran en rango intercuartil (RIC) y mediana, la mediana de edad fue de 12 años (7-11), 79 (53%) de los sujetos fueron mujeres en comparación con 70 (47%) hombres, sin diferencia significativa entre el género ($p > 0.05$). Las

Medición de la concentración Plasmática de Fentanil a la extubación orotraqueal, con base en modelo de Ginsberg, en pacientes pediátricos sometidos a Cirugía bajo Anestesia General

principales cirugías realizadas en la población fueron: apendicectomía (n=20), estenosis pilórica (n=3), fimosis (n=3), amigdalectomía (n=3). No se observaron casos de enfermedades crónico degenerativas en los grupos de estudio. La mediana de índice de masa corporal (IMC) fue de 17.8 (RIC 12.5-21), con un peso de 43 kg (RIC 26-52) y una talla de 150 cm (120-163); el 94 de los participantes fueron clasificados como ASA I (63%) y 55 como ASA II (37%)el medico anestesiólogo que atendió el procedimiento, esta diferencia no fue estadísticamente significativa con un valor de p de 0.052 (IC 0.9-1.2).

Para la categorización de los sujetos por edad se determino el número de intervalos con la siguiente formula:

$$\text{Tamaño de intervalos: } \sqrt{\text{Edad máxima} - \text{edad mínima}}$$

Obteniéndose 4 intervalos esperados, se dividió a los participantes en el intervalo A entre 1-4 años, B entre 5-10 años, C entre 11-14 años y D > 15 años. Las características demográficas de los intervalos obtenidos se muestran en la tabla 2.

TABLA 4. ANÁLISIS DEMOGRÁFICO EN CATEGORIZACIÓN POBLACIONAL DE PACIENTES PEDIÁTRICOS SOMETIDOS A ANESTESIA GENERAL.

	Clase A (n=34)	Clase B (n=44)	Clase C (n=33)	Clase D N=38
EDAD (AÑOS)	3.5 (1.39)	9 (1.75)	14.09 (0.76)	16.69 (1.13)
G E N E R O (FEMENINO)	15 (44%)	20 (45%)	10 (30.3%)	19 (50%)
PESO (KG)	21.8 (15)	33.01 (9.57)	53.51 (15.62)	64.03 (15.89)
TALLA (CM)	102.2 (28)	133 (20)	160 (15.62)	159.57 (24.14)
IMC	10.74 (8.33)	18.04 (4.12)	20.42 (4.62)	20.54 (7.51)
ASA I	23 (67%)	31 (70%)	16 (50%)	19 (50%)

Se clasificaron a los pacientes según el rango intercuartil de edad. La clase a representa pacientes pediátricos entre 1-4 años, la clase b representa pacientes entre 5-9 años, la clase c a pacientes entre 10-14 años y la clase d >15 años. las variables cuantitativas se expresan en medias y entre paréntesis desviación estándar. las variables cualitativas se expresan en frecuencia absoluta y entre paréntesis frecuencia relativa.

En el análisis descriptivo del análisis categórico según las clases obtenidas por edad, se confirma la distribución de los datos según los criterios de inclusión, el análisis cualitativo de las variables: género, ASA no demostró significancia estadística, con un valor de p de 0.090, 0.072 y 0.067 respectivamente, demostrando la dispersión adecuada de las clases. No se realizó análisis estadístico para la diferencia de medias y proporciones entre las clases dada a la distribución no paramétrica asociadas a la categorización y considerarse variables de confusión para posteriores análisis. El rango de proporción entre todos los géneros fue entre 0.3 y 0.5, para el riesgo quirúrgico fue entre 0.5 y 0.7 entre todas las clases. Posteriormente, se prosiguió a cuantificar y calcular el consumo de opioides en pacientes pediátricos en las intervenciones quirúrgicas, se describen en la **tabla 5**.

Tabla 5: Parametros farmacologicos de fentanil según el modelo de Ginsberg en población pediátrica

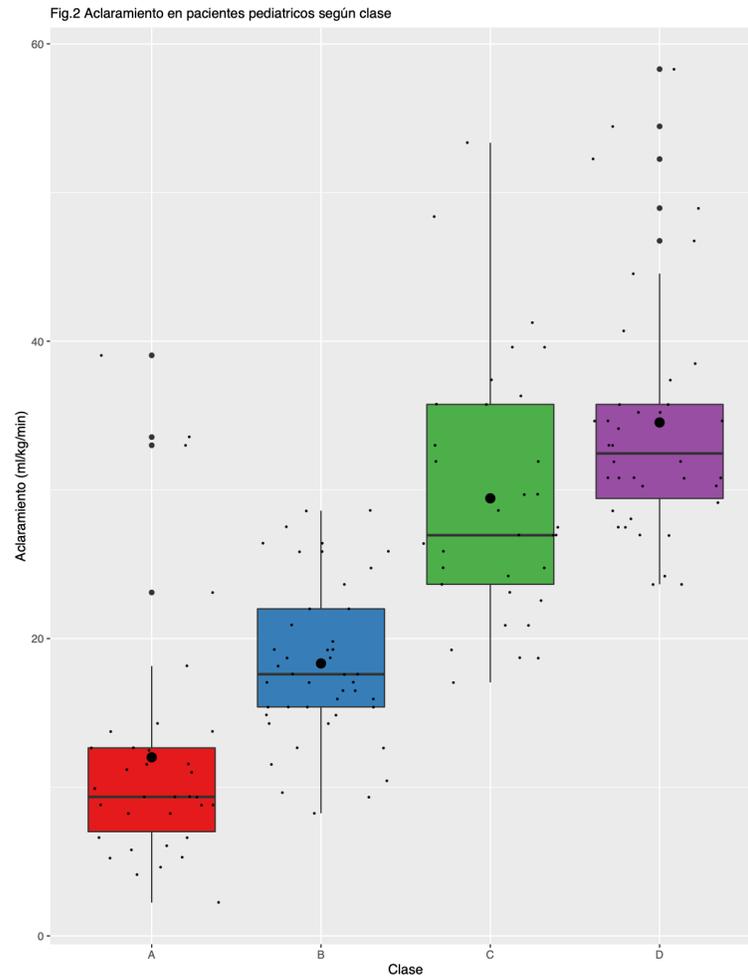
(n=34)	Clase A		
(n=44)	Clase B		
(n=33)	Clase C		
(n=38)	Clase D		
<i>P</i> valor fentanil (mcg)	293.24		
229 (141)	364 (217)	438 (220.14)	0.03 (0.)
Tiempo (Min)			
122 (70)	108 (52)	129 (73.68)	141 (81) 0.06
Cl (ml/kg/min)	23.29		
(11)	18.16 (5.26)	29.43 (8.59)	35.21 (8.73) 0.028
Cp (mcg/ml)	0.0054		
(0.001)	0.004 (0.002)	0.002 (0.001)	0.001(0.001)
0.032			

Se expresan los valores en medias y desviación estándar () para el análisis multivariado se utilizo la prueba de ANOVA de una cola. Se considero significativo un valor de $p < 0.05$. Para la diferencia entre grupos se analizo la prueba de Kolmogorov-Smirnoff para determinar la diferencia de grupos. * Representa una diferencia significativa entre la Clase A y B, ^ Diferencia significativa entre la clase C y D. Entre la clase A y D. Representa diferencia entre la clase B y C y ç diferencia entre la clase B y D. Representa diferencia entre la clase C y D. mcg = microgramos, min = minutos, Cl = aclaramiento, ml = mililitros, Cp = concentración plasmática

En la tabla 5 se cuantifican el consumo medio de fentanil en los sujetos. Se observó diferencia estadísticamente significativa entre las constantes de dosis de fentanil, sin embargo, al ser predicha esta diferencia entre los grupos no se considero para análisis subsecuentes.

En análisis de aclaramiento y en el modelo de Ginsberg el cual utiliza un modelo bicompartimental para la tasa de ajuste de fentanil muestra una variabilidad entre la tasa de aclaramiento dependiente de le edad, se observa una mayor variabilidad en el volumen libre de fármaco en los sujetos menores de 4 años, con una desviación estándar del 11, conforme los grupos etarios aumentan en edad, se observa que variabilidad interclases disminuye, con una disminución de la desviación estándar de 5.26 para la clase de 4-9 años y de 8 para rangos de mayor edad. El aclaramiento medio de la clase B fue de 18.16 en comparación de 24.29 para la clase A, 29 para la clase C y 35 para la clase D. Al comparar la concentración plasmática teórica de fentanil a la extubación de los sujetos, se puede observar que para la clase A y B se encuentra entre 3 Y 4 ng/ml respectivamente, mientras que para el grupo C y D esta disminuye a 1 ng/ml. Con los datos obtenidos y la variabilidad observada entre los clases, al observarse una diferencia estadísticamente significativa entre el análisis de ANOVA ($p = 0.03$) se estima que tasa de aclaramiento es diferente entre todos los grupos.

Medición de la concentración Plasmática de Fentanil a la extubación orotraqueal, con base en modelo de Ginsberg, en pacientes pediátricos sometidos a Cirugía bajo Anestesia General



DISCUSIÓN

La anestesia general con TCI es un método que permite la administración de fármacos de una forma precisa guiando una concentración plasmática y en sitio efecto de forma segura cuando se acompaña de otras medidas de monitoreo^{13 14}. En 1990, Ginsberg previo a su diseño de modelo farmacocinético en pacientes pediátricos evaluó la precisión del diseño de

métodos guiados por TCI, en su análisis cualitativo de precisión farmacológica para la perfusión de fentanil observó un error estándar promedio en la precisión de 4%, sin embargo se observó un error absoluto de hasta 21% al considerar un modelo unicompartimental. Concluyendo que el uso de un único modelo farmacocinético en una población específica puede ser lo suficiente preciso para emplearlo como guía segura en la administración de fentanil por TCI; ¹⁵sin embargo el amplio margen de error absoluto demuestra que hay poblaciones donde existe una amplia variabilidad entre la concentración plasmática predicha y la concentración plasmática medida. Los parámetros farmacocinéticos descritos en el estudio inicial de Ginsberg difieren a su modelo farmacocinético bicompartimental, considerando una única tasa de aclaramiento por unidad de tiempo no ajustado por peso; estas características si bien pueden deberse a la poca variabilidad en adultos en la tasa de aclaramiento, similar a la que observamos en nuestros resultados, donde la desviación estándar siguió una tendencia al equilibrio en los niños >12 años, siendo las clases C y D. Sin embargo compatible con sus hallazgos iniciales, los niños menores de 12 años, se ajustan más a un modelo bicompartimental, ya que la clase B demostró una diferencia estadísticamente significativa en su tasa de aclaramiento en comparación de las clases C y D, mientras que la A fue diferente con todas las clases y en su análisis descriptivo de observó una gran hetero-

geneidad entre los integrantes de esta clase, posiblemente debido al gran cambio de características fisiológicas en el primero grupo etario. ¹⁶¹⁷

Con los datos obtenidos de nuestro análisis, podemos observar que el modelo de Ginsberg bicompartimental descrito en 1996 subestima la tasa de aclaramiento de los sujetos > 12 años, mientras que la gran variabilidad observada en los sujetos <4 años establece que no es un modelo preciso para esta población, permitiendo una gran variabilidad de las concentraciones plasmáticas en este grupo etario. ¹⁸ El grupo de estudio que mejor se ajusto a las concentraciones plasmáticas fue la Clase B, donde, según el modelo farmacocinético bicompartimental su tasa de aclaramiento para fentanil medio es de 18.16 ml/kg/hr. Esta tasa de aclaramiento es mayor a la descrita en otros modelos farmacocinéticos en adultos, donde es de 13 ml/kg/hr, ¹⁵coincidiendo con la descripción teórica de una mayor velocidad de depuración en sujetos jóvenes para el mantenimiento de una concentración plasmática adecuada en el transanestésico.⁹ ¹⁹Estos hallazgos son de gran relevancia dada la necesidad de una titulación individualizada ideal según las necesidades de cada población, en opioides la estrecha pendiente en la curva de concentración-efecto explica el estrecho rango terapéutico en el que pequeñas variaciones pueden llevar a un estado de subanalgesia transoperatoria y efectos adversos. ²⁰Si bien, este estudio no demuestra directamente la relación concentración plasmática/efecto anestésico durante el transoperatorio, es una forma indirecta de de-

terminar la concentración plasmática al despertar de los sujetos, futuros estudios deberían ir encaminados a tomar de forma prospectiva la seguridad de determinar este aclaramiento plasmático para el ajuste en población pediátrica, así como compararlo con otros modelos farmacocinéticos en pediátricos para predecir el error de administración estándar medio y determinar la precisión del modelo. ¹¹ Una limitante de nuestro estudio, es que solo se evaluó la concentración plasmática media al finalizar el procedimiento quirúrgico, sin embargo no se tienen datos precisos de los momentos de ajuste en la concentración plasmática transoperatoria según los requerimientos del paciente, así como si se presentó un cierre temprano de la perfusión continua de fentanil¹⁰ o el uso de adyuvantes no registrados en la base de datos que puedan formar parte de un sesgo a los resultados obtenidos, sin embargo, ²¹²²⁻ dada la homogeneidad de la muestra en los análisis descriptivos demostrados en la población general se puede inferir que el rango de sesgo sería el mismo para todas las poblaciones y no debería jugar un rol determinante en las conclusiones de este estudio. ¹¹ Si bien, la técnica empleada para la determinación de las concentraciones plasmáticas no es la ideal, este modelo ha sido previamente utilizado por Ausems et al y validado por Shafer para la determinación teórica de la concentración plasmática. ^{18 23}

CONCLUSIÓN

Los parámetros farmacocinéticos para Fentanil propuestos por Ginsberg en 1996 tienen una asociación correcta con las concentraciones plasmáticas teóricas a la emersión en la población de 5-10 años de edad. Como es esperado, en pacientes pediátricos mayores de edad el aclaramiento con este modelo está sobreestimado, mientras que en pacientes menores de 5 años es impreciso para la determinación de la concentración plasmática, mostrando una gran variabilidad en esta población.

REFERENCIAS:

1. Mason ARAP. *Total Intravenous Anesthesia and Target Controlled Infusions*. 1st ed. Springer International Publishing; 2017.
2. Jaramillo-magaña JJ. TCI (Infusión controlada a objetivo) con propofol-fentanyl y cambios asociados en el índice bispectral en pacientes neuroquirúrgicos . *Rev Mex Anesthesiol*. 2012;35(1):26-39.
3. Brian Ginsberg; Schott Howell, Peter S. A, Glass, Judith O. Mangolis, Allison K. Ross G de l. DSLS. Pharmacokinetic Model-driven Infusion of Fentanyl in Children. *Am Soc Anesthesiol*. 1996;85(6):1968-1975.
4. Jowell PS, Eisen G, Onken J, Bute BP, Ginsberg B. Patient-controlled analgesia for conscious sedation during endoscopic retrograde cholangiopancreatography : a randomized controlled trial. 1996;43(5).
5. Eriksson LI, Gropper MA, Miller RD. *Miller 's Anesthesia*.
6. Iselin-chaves IA, Flaishon R, Sebel PS, et al. The Effect of the Interaction of Propofol and Alfentanil on Recall, loss of Consciousness, and the Bispectral Index. 1998;(8).
7. Ibach BW, Miller JL, Woo S, et al. Characterization of Tolerance in Children during Fentanyl Continuous Infusions. Published online 2017.
8. Johnson PN, Stephens K, Barker P, et al. Prescribing Patterns of Continuous Infusions in Nonobese versus Obese Children Admitted to the Pediatric Intensive Care Unit. Published online 2019:226-232.
9. Peter S. A. Glass, James R. Jacobs, L. Richard Smith, Brian Ginsber, Timothy J. Quill, Stephen A. Bai JGR. Pharmacokinetic Model-Driven Infusion of Fentanyl: Assesment of Accuracy. *Anesthesiology*. 1990;73:1082-1090.
10. Weight D, Mass P. Accuracy of Pharmacokinetic Models for Predicting Plasma Fentanyl Concentrations in Lean and Obese. 2004;(3):603-613.
11. Steven L. Shafer, John R. Varvel, Natasha Azis, James C S. Pharmacokinetics

- of Fentanyl Administered by Computer-controlled Infusion Pump. *Anesthesiology*. 1990;73:1091-1102.
12. Johnson PN, Pharm D. Relationship between rate of fentanyl infusion and time to achieve sedation in nonobese and obese critically ill children. 2017;74(15):1174-1183. doi:10.2146/ajhp160230
 13. Biricik E, Karacaer F, Güleç E, Sürmelioglu Ö, Ilgınel M, Özcengiz D. Comparison of TIVA with different combinations of ketamine – propofol mixtures in pediatric patients. *J Anesth*. 2017;(0123456789):3-10. doi:10.1007/s00540-017-2438-8
 14. Gesseck AM, Poklis JL, Wolf CE, et al. A Case Study Evaluating the Efficacy of an Ad Hoc Hospital Collection Device for Fentanyl in Infant Oral Fluid. 2020;2016(June):741-746. doi:10.1093/jat/bkaa069
 15. Martínez-segura RT. Razonando las ventanas terapéuticas relativas de agentes intravenosos en el adulto. 2016;39:67-69.
 16. Articles S. Practice Guidelines for Acute Pain Management in the. 2012;(2).
 17. Delgado-cortés DR, Martínez-segura RT. Anestesia total intravenosa manual : pros y contras. 2013;36:259-261.
 18. Lasting S, Procedures L, Neveš A. Effects on Recovery of Pediatric Patients Undergoing Total Intravenous Anesthesia with Propofol versus Ketofol for. Published online 2021.
 19. Sawyer WT, Lindley CM, Ginsberg B. Patient-Specific Factors Affecting Patient-Controlled Analgesia Dosing. 16(2):5-21.
 20. Pd C, Badawi N, Dj H, Brien OM. Regional (spinal , epidural , caudal) versus general anaesthesia in preterm infants undergoing inguinal herniorrhaphy in early infancy (Review). 2009;(3).
 21. Nvestigation CLI. Dosing Evaluation of Continuous Intravenous Fentanyl Infusions in. 2011;16(1):39-46.

22. Tafur LA, Serna AM, Lema E. Fentanilo PK / PD , un medicamento vigente Phentanyl PK / PD , a valid drug. 2010;38(1):68-83.
23. Grimsrud KN, Lima KM, Tran NK, Abb H, Palmieri TL. Characterizing Fentanyl Variability Using Population Pharmacokinetics in Pediatric Burn Patients. Published online 2019:8-14. doi:10.1093/jbcr/irz144

ANEXOS

Anexo 1: Aprobación por comité de bioética

	GOBIERNO DE MÉXICO		PEMEX FORO DE RESCATATE DE LA SOBREMEDIA	
Remite	Dirección Corporativa de Administración Subdirección de Servicio de Salud Gerencia de Servicios de Médicos Hospital Central Norte Jefatura de Enseñanza e Investigación	Oficio	Fecha	CDMX, a 26 de agosto de 2021
Destinatario	Dra. Dulce Amairany Rustrian García Médico Residente de Anestesiología Presente.	Numero	DCAS-SSS GSM-HCN-INV-001-2021	
Asunto	CARTA DE ACEPTACIÓN DE PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN.	Numero de expediente	Beca Num: 804594	
		Antecedentes	Numero(s)	
		Numero unico de expediente	Fecha(s)	
		Anexo	<input type="checkbox"/>	

Notificamos que ha sido revisado y aprobado por el Comité de Ética en Investigación y el Comité de Investigación, el siguiente protocolo e investigación, sometido para la evaluación del estudio clínico:

"MEDICIÓN DE LA CONCENTRACIÓN PLASMÁTICA DE FENTANIL A LA EXTUBACION OROTRAQUEAL, CON BASE EN MODELO DE GINSBERG, EN PACIENTES PEDIÁTRICOS SOMETIDOS A CIRUGÍA BAJO ANESTESIA GENERAL EN HOSPITAL CENTRAL NORTE DE PEMEX EN EL PERIODO DE COMPRENDIDO DE ENERO DEL 2016 A DICIEMBRE DEL 2020."

Por lo tanto, ha sido usted autorizado por los Comités de este Hospital para realizar dicho estudio en las instalaciones del Hospital Central Norte de Petróleos Mexicanos, como investigador responsable.

Sin más por el momento, quedamos de usted.

ATENTAMENTE,

 Dra. Mónica Griselda Arellano Mendoza Comité de Investigación Registro Cofepris 18CL09002035 Presidenta	 Dr. Humberto Cota Gómez Jefatura de Enseñanza e Investigación	 Dr. Aldo Fragoso Díaz Comité de Ética en Investigación Presidente
---	---	---

c.c.p. Expediente

Anexo 2: Carta de aceptación por el comité de investigación



GOBIERNO DE
MÉXICO



Nota Informativa

Fecha 13 de Agosto de 2021

De Comité de Investigación

Para Dra. Dulce Amairany Rustrian Garcia
Médico residente de tercer año de Anestesiología

Atención al Doctor Humberto Cota Gómez
Jefe de Enseñanza

Asunto Protocolo "Medición de la concentración plasmática de Fentanil a la extubación orotraqueal con base en modelo de Ginsberg, en pacientes pediátricos sometidos a cirugía bajo anestesia general en el Hospital Central Norte de Pemex en el periodo comprendido de enero del 2016 a diciembre del 2020".

En relación con el protocolo titulado "Medición de la concentración plasmática de Fentanil a la extubación orotraqueal con base en modelo de Ginsberg, en pacientes pediátricos sometidos a cirugía bajo anestesia general en el Hospital Central Norte de Pemex en el periodo comprendido de enero del 2016 a diciembre del 2020", me permito informarle que los y las integrantes del Comité de Investigación realizaron una cuidadosa evaluación de su estudio y acordaron mantener el dictamen de: *Aceptado*.

Atentamente

Dra. Mónica Griselda Arrellano Mendoza
Comité de Investigación Registro Colepris 18CL09002035
Presidenta

Elaboró: mapc



Anexo 3: Código de análisis estadístico:

#Cargar datos

```
setwd("~/Desktop/Rustri")
> #Cargar datos
> setwd("~/Desktop/Rustri")
> Datos <- c("~/Desktop/Rustri/BaseRustrian.csv")
> Datos <- read.csv(Datos,header=TRUE,fileEncoding="latin1",) #Abrir Archivo
> summary(Datos)Datos$GENERO <- as.factor(Datos$GENERO)
Error: unexpected symbol in "summary(Datos)Datos"
> Datos$ASA <- as.factor(Datos$ASA)
> Datos$DIAGNOSTICO.INICIAL <- as.factor(Datos$DIAGNOSTICO.INICIAL)
> Datos$DM <- as.factor(Datos$DM )
> Datos$ALDRETE.PIZARRO <- as.factor (Datos$ALDRETE.PIZARRO )
> Datos$Clase <- as.factor(Datos$Clase )
>
>
> as.character.numeric_version (Datos$TX.AN.) <- as.character.numeric_version(Datos$TX.AN.)
Error in as.character.numeric_version(Datos$TX.AN.) <- as.character.numeric_version(Datos$TX.AN.) :
could not find function "as.character.numeric_version<-"
>
> newdata <- subset.data.frame(Datos, Clase=="A")
```