



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA**

TESIS

**PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN:
ANESTESIOLOGÍA PEDIÁTRICA**

TÍTULO DE LA TESIS

**“FARMACOCINÉTICA POBLACIONAL
DEL MIDAZOLAM DURANTE LA
SEDACIÓN EN PACIENTES
PEDIÁTRICOS SOMETIDOS A CIRUGÍA
MENOR, INFORME 2021-2022”**

PRESENTA:

DRA. YOLOPSI DE JESÚS SÁNCHEZ MAZA

TUTOR DE TESIS:

DRA. LINA ANDREA SARMIENTO ARGÜELLO

ASESORES METODOLOGICOS

**DRA. PATRICIA CRAVIOTO QUINTANILA
FIS. MAT. FERNANDO GALVAN CASTILLO**



Ciudad de México 2023



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.

**“FARMACOCINÉTICA POBLACIONAL DEL MIDAZOLAM DURANTE LA SEDACIÓN EN
PACIENTES PEDIÁTRICOS SOMETIDOS A CIRUGÍA MENOR, INFORME 2021-2022”**



**DR. LUIS XOCHIHUA DIAZ
DIRECTOR DE ENSEÑANZA**



**DRA. ROSA VALENTINA VEGA RANGEL
ENCARGADA DEL DEPARTAMENTO DE PRE Y POSGRADO**



**DR. IGNACIO VARGAS AGUILAR
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ANESTESIOLOGÍA PEDIÁTRICA**

Lina A. Sarmiento A.

**DRA. LINA ANDREA SARMIENTO ARGÜELLO
TUTORA DE TESIS**



**DRA. PATRICIA CRAVIOTO QUINTANA
ASESOR METODOLÓGICO**



**FÍS. MAT. FERNANDO GALVÁN CASTILLO
ASESOR METODOLÓGICO**

| | |
|---|----|
| <u>1. ÍNDICE</u> | |
| <u>2. RESUMEN ESTRUCTURADO</u> | 3 |
| <u>3. MARCO TEÓRICO</u> | |
| 3.1 Farmacocinética del midazolam..... | 4 |
| 3.2 Farmacodinamia del midazolam..... | 5 |
| 3.3 Interacciones farmacológicas..... | 6 |
| 3.4 Efectos adversos..... | 7 |
| <u>4. ANTECEDENTES DIRECTOS</u> | |
| 4.1 Sedación con midazolam..... | 7 |
| 4.2 Escalas de sedación..... | 8 |
| 4.3 Índice Biespectral (BIS)..... | 9 |
| <u>5. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA</u> | 9 |
| <u>6. JUSTIFICACIÓN</u> | 10 |
| <u>7. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN</u> | 10 |
| <u>8. HIPÓTESIS</u> | 10 |
| <u>9. OBJETIVOS</u> | |
| 9.1 Objetivo general..... | 10 |
| 9.2 Objetivos específicos..... | 11 |
| <u>10. MÉTODOS</u> | |
| 10.1 Clasificación de la investigación..... | 11 |
| 10.2 Universo de estudio | |
| 10.2.1 Población objetivo..... | 11 |
| 10.2.2 Población elegible..... | 11 |
| 10.3 Tamaño de muestra..... | 11 |
| 10.4 Criterios de selección | |
| 10.4.1 Criterios de inclusión..... | 12 |
| 10.4.2 Criterios de exclusión..... | 13 |
| 10.4.3 Criterios de eliminación..... | 13 |
| 10.5 Variables del estudio..... | 13 |

| | | |
|------------|---|-----------|
| 10.6 | Flujograma del estudio | 14 |
| 10.7 | Determinación del midazolam en plasma..... | 15 |
| 10.7.1 | Método analítico y condiciones cromatográficas | 15 |
| 10.8 | Determinación del midazolam por técnica de gota de sangre..... | 16 |
| 10.8.1 | Método analítico y condiciones cromatográficas | 16 |
| 10.9 | Evaluación del nivel de sedación | 17 |
| 10.10 | Registro de datos | 18 |
| 10.11 | Propuesta de análisis estadístico | 18 |
| 11. | CONSIDERACIONES ÉTICAS | 19 |
| 12. | APARTADO DE BIOSEGURIDAD | |
| | Toma de muestras de sangre..... | 19 |
| | Transporte de muestras | 20 |
| | Manejo y conservación de las muestras | 21 |
| | Medidas de protección y bioseguridad | 21 |
| | Manejo de RPBI y residuos CRETI | 22 |
| 13. | FINANCIAMIENTO..... | 24 |
| 14. | RESULTADOS | 25 |
| 15. | DISCUSIÓN | 31 |
| 16. | CONCLUSIONES | 32 |
| 17. | REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS..... | 33 |
| 18. | ANEXOS | |
| | Anexo 1. Clasificación de la Asociación Americana de Anestesiólogos (ASA) | 39 |
| | Anexo 2. Variables del estudio..... | 40 |
| | Anexo 3. Tabla de aleatorización de tiempos de muestreo | 43 |
| | Anexo 4. Hoja de recolección de datos | 44 |
| | Anexo 5. Reporte de probable efecto adverso a medicamento..... | 47 |
| | Anexo 6. Carta de consentimiento informado..... | 49 |
| | Anexo 7. Carta de asentimiento informado | 55 |
| | Anexo 8. Cronograma de actividades | 58 |

2. RESUMEN ESTRUCTURADO

ANTECEDENTES. El midazolam es un fármaco utilizado para la sedación en procesos quirúrgicos y permite una rápida recuperación comparada con otras benzodicepinas; Es importante considerar que cuando los pacientes pediátricos se someten a una cirugía, requieren de un cuidado extremo en la dosificación de medicamentos como el midazolam, por lo que se recomienda llevar a cabo un estudio farmacocinético poblacional de este fármaco en niños que se someterán a cirugía menor, con la intención de determinar si con la dosis de 50 µg/kg intravenoso (IV) se obtienen niveles de sedación adecuados para evitar toxicidad y posibles efectos adversos en esta población de pacientes. **OBJETIVO GENERAL.** Determinar el comportamiento farmacocinético poblacional del midazolam de la marca genérica (Laboratorios PiSA), en una cohorte de pacientes pediátricos sometidos a cirugía menor, en el Instituto Nacional de Pediatría, para lograr una sedación adecuada. **MÉTODOS.** Estudio descriptivo, observacional, prospectivo y longitudinal. Se incluyeron pacientes de ambos sexos, de 2 a 17 años, de clasificación ASA I y ASAII a los que se les administró midazolam como sedante antes de iniciar la cirugía, previa firma de la carta de consentimiento y/o asentimiento informado. Después de la dosis de sedación de 50 µg/kg IV, se tomaron 3 muestras de sangre, de manera aleatoria, a diferentes tiempos (5,10,15,20,25,30,45,60,90 y 120 min) y simultáneamente se midió el nivel de sedación mediante el BIS. El análisis estadístico de los datos se hará utilizando el programa SPSS versión 22.0, se utilizará MANOVA. **RESULTADOS:** En este informe anual a pesar de la contingencia ambiental a nivel internacional ocasionada por el SARS-Cov-2 se logró una muestra de 37 pacientes de los cuales obtuvieron una sedación profunda el 77% de los pacientes preescolares, 92 % de los pacientes escolares y 67 % del grupo de adolescentes con una dosis de midazolam de 50 mcg/kg vía IV (BIS=40-60%). No se reportaron efectos adversos ni durante, ni después de la sedación en todos nuestros pacientes ASA I y ASA II. **CONCLUSIÓN:** Con la dosis de midazolam a 0.05 mg/kg vía intravenosa se logró obtener un valor de sedación profunda en más del 78.6% en los 3 grupos sin presentar efectos adversos. Este es un informe anual, el análisis total estadístico (MANOVA para el valor de concentraciones plasmáticas del midazolam), el nivel de sedación en los diferentes tiempos de registro de concentraciones plasmáticas y la selección del modelo farmacocinético poblacional que se llevará a cabo aplicando el programa NONMEM se realizará una vez se obtenga el total de la muestra.

3. MARCO TEÓRICO

El midazolam es un fármaco que pertenece a la familia de las benzodiazepinas, el cual fue aprobado para su uso clínico en 1976 como un sedante hipnótico y en el tratamiento de las crisis refractarias, así como en la inducción y mantenimiento de la anestesia general con la finalidad de lograr sedación en los procedimientos diagnósticos o terapéuticos.^{1,2}

3.1. Farmacocinética del midazolam

La acción farmacológica del midazolam se caracteriza por un rápido inicio del efecto debido a su rápida transformación metabólica. Debido a su baja toxicidad tiene un amplio rango terapéutico. Además de poseer un efecto inductor del sueño y sedante muy rápidos, con intensidad pronunciada.³ Se absorbe muy bien por vía intramuscular, oral, rectal o intranasal. Pese a que está manufacturado como ácido (pH 4) para hacerlo hidrosoluble, a pH fisiológico el midazolam es altamente lipofílico y rápidamente atraviesa la barrera hematoencefálica accediendo fácilmente a los receptores benzodiazepínicos del sistema nervioso central.^{4,5}

El midazolam provee sedación efectiva de 0.07 a 0.15 mg/kg en jóvenes de 20 años de edad, con una disminución de dosis de aproximadamente 15% por década de la vida; la sedación es efectiva de 20 a 40 minutos.³ Cuando el midazolam es administrado por vía intravenosa (IV), la curva de concentración plasmática *versus* tiempo muestra una o dos fases distintas de distribución. El volumen de distribución en el estado estacionario es de 0.7 a 1.2 L/kg, el porcentaje de unión a proteínas plasmáticas es del 96 al 98%, siendo la albúmina la proteína principal. El intervalo de depuración del midazolam va de 6 a 11 mL/kg/min, con 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).^{6,7} 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. Las dosis administradas en niños deben ser calculadas en mg/kg. La dosis inicial IV para niños de 6 meses a 5 años de edad es de 0.05 a 0.1 mg/kg, administrado lentamente durante 2 a 3 minutos. Una dosis total de hasta 0.6 mg/kg (sin exceder los 6 mg) puede ser necesaria para lograr la sedación. Para niños de 6 a 12 años de edad, la dosis inicial es de 0.025 a 0.05 mg/kg. La dosis total es hasta 0.4 mg/kg; la dosis intramuscular de 0.1 a 0.15

mg/kg son efectivas para inducir la sedación, ansiólisis y amnesia previo a la anestesia.⁴ 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.⁴ Del 60% al 80% de la dosis es excretada en la orina como conjugado glucurónico-alfa-hidroximidazolam, con una vida media de una hora, menos del 1% de la dosis se excreta en la orina en forma inalterada.⁸ 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.⁹

3.2 Farmacodinamia del midazolam

Este fármaco ejerce su efecto clínico mediante la unión a un receptor complejo que facilita la acción de inhibición del neurotransmisor Ácido Gamma-Amino Butírico (GABA). A través de este mecanismo, el midazolam ejerce su efecto sedante, ansiolítico, anticonvulsivante, relajante muscular y amnésico, tanto en adultos como en niños.^{4,10}

La potencia sedante del midazolam es aproximadamente de 3 a 4 veces comparada con el diazepam. Así mismo, ha sido asociado con un mayor nivel de amnesia y una mayor aceptabilidad en pacientes adultos con respecto al uso del diazepam.¹¹⁻¹⁴ El midazolam permite un mayor control de la sedación y una rápida recuperación que otras benzodiazepinas incluyendo el diazepam en niños.¹⁵

El inicio de la sedación con el midazolam IV en adultos es de 2 a 2.5 minutos sin premedicación con opioides y de 1-1.5 minutos con premedicación utilizando opioides. El efecto pico ocurre entre 2 a 3 minutos en adultos sanos.¹⁶ La duración de acción del midazolam es de 2 a 6 horas, y los pacientes generalmente empiezan a recuperarse del efecto sedante entre los 5 y 30 minutos.¹⁷

En un estudio llevado a cabo en niños sometidos a esofagogastroduodenoscopia, notaron que hubo una correlación positiva entre las concentraciones plasmáticas del midazolam y el grado de sedación mediante escala de COMFORT, observándose que la sedación máxima correspondió con una concentración plasmática pico de 229 µg/L. La sedación pico ocurrió 5 minutos después de la administración del fármaco,

apreciándose que la sedación disminuía subsecuentemente conforme la concentración plasmática descendía.¹⁸

Un efecto ansiolítico y anticomicial se obtiene por un porcentaje de unión a los receptores menor al 20%. Una ocupación de los mismos del 30-50% va a provocar un efecto sedante y amnésico. El efecto hipnótico se va a presentar con valores superiores al 60%.¹⁹ Es importante considerar que la intensidad del efecto clínico no sólo se relaciona con el grado de afinidad del fármaco por los receptores, sino también con la dosis administrada. Esto debe ser considerado a la hora de administrar el midazolam, ya que puede requerir un ajuste de dosis para obtener el efecto deseado, con lo cual se limita el riesgo de sobredosis y otros efectos secundarios sobre el sistema nervioso e inmunológico.

Otros factores responsables en la diversidad de la respuesta pueden incluir medicamentos concomitantes, edad del paciente, enfermedades concomitantes (hepáticas o renales), el estado general de salud, el uso del alcohol, el fumar y el estado hormonal.²⁰

Debido a la diferencia observada en la expresión y actividad del CYP3A4 en hígado e intestino en los distintos grupos de edad, se ha observado que el aclaramiento del midazolam es menor en los niños comparado con los adultos.²¹ En los niños, el tiempo para el efecto clínico es mayor para el midazolam que para cualquier otro agente sedante.²²

En niños de 3-10 años la semivida de eliminación después de la administración intravenosa o rectal es más corta (1-1.5 horas) en comparación con la de los adultos, la diferencia se debe al elevado aclaramiento metabólico en los niños de este grupo de edad.²³

La proporción metabólica elevada que se observa en niños comparados con adolescentes se explica por una disminución en el aclaramiento renal del α -hidroximidazolam relacionado a una edad temprana.²¹

3.3 Interacciones farmacológicas

Las interacciones farmacocinéticas con los inhibidores o inductores de CYP3A4 son más pronunciadas con la administración oral del midazolam en comparación con la administración intravenosa, concretamente porque el CYP3A4 también está presente

en la parte superior del tracto gastrointestinal. Esto se debe a que para la vía oral, tanto el aclaramiento sistémico como la disponibilidad se ven alterados, mientras que con la vía parenteral sólo se altera el aclaramiento sistémico.²⁴

Las principales interacciones farmacológicas del midazolam son: Atorvastatina, inductores e inhibidores moderados del CYP3A4 como la dexametasona, verapamilo, propofol, Inhibidores Selectivos de la Recaptura de Serotonina, buprenorfina, clozapina. Inductores fuertes del CYP3A4 como la carbamazepina, fenitoína, rifampicina, azitromicina, eritromicina, mifepristona, oxicodona, teofilina, itraconazol, ketoconazol (sistémico), olanzapina, orfenadrina, indinavir, nelfinavir, ritonavir y saquinavir.²⁵⁻²⁷

3.4 Efectos adversos

Se han reportado los siguientes efectos adversos más comunes: hipo, náuseas, vómito, espasmo laríngeo, disnea, alucinaciones, mareo, ataxia, movimientos involuntarios. También produce hipotensión, baja saturación de oxígeno y cambios en el ritmo cardíaco y respiratorio.^{6,28,29}

Con una sobredosificación puede ocurrir depresión respiratoria, apnea, arreflexia, paro respiratorio y/o cardíaco (usualmente en combinación con fármacos depresores del sistema nervioso central) y episodios de hipotensión.⁶ 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 y posibilidad de quitarse dispositivos médicos de forma no intencionada.³⁰

4. ANTECEDENTES DIRECTOS

4.1 Sedación con midazolam

El objetivo de la sedación es producir un estado donde el paciente se encuentra relajado, tranquilo y en contacto verbal racional con el personal a cargo de su cuidado: anestesiólogo y cirujano.³¹

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, sin acumulación apreciable, efectos adversos mínimos, interacción farmacológica despreciable y que su costo fuera bajo.³²

Como se mencionó anteriormente, las benzodiazepinas se unen a la subunidad alfa del receptor para la inhibición del aminoácido, Ácido Gamma-Amino Butírico (GABA). Esta interacción aumenta la unión de la molécula GABA a la subunidad-beta, lo cual facilita la conducción del 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 como el propofol y los barbitúricos.

El midazolam, tiene la ventaja de ser una benzodiazepina de rápida acción y un tiempo de vida media de eliminación corto. Además es soluble en agua, por lo que no necesita utilizarse propilenglicol en la fabricación de la formulación parenteral. El propilenglicol, es un componente utilizado con otras benzodiazepinas, como diazepam o lorazepam, y esta asociado con efectos adversos como flebitis.^{4,33}

El midazolam puede ser utilizado para sedación perioperatoria, para reducir la ansiedad en los pacientes antes de la cirugía, especialmente, cuando se trata de pacientes pediátricos, los cuales se angustian cuando son separados de sus familiares al momento de ser llevados hacia el quirófano. Este fármaco también es utilizado en combinación con otros agentes como los opioides, propofol o barbitúricos, para inducir la anestesia general. También puede usarse durante la cirugía para ayudar al mantenimiento de la anestesia en combinación con otros agentes, e incluso si se requiere, puede ser utilizado para sedación postoperatoria.⁴

4.2 Escalas de sedación

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 y la de COMFORT, aunque ambas son poco sensibles a los cambios en la profundidad del nivel de sedación.^{34,35}

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).^{36,37} 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 (Synch-FastSlow % frecuencias rápidas/% frecuencias lentas).³⁷

4.3 Índice Biespectral (BIS)

El BIS es muy utilizado debido a que es una medición objetiva y continua del nivel de consciencia del paciente. 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 del BIS ha sido validada como medida de hipnosis en niños mayores de 1 año y adultos.^{38,39}

La interpretación del BIS por parte del médico debe ir acompañada de la valoración de otros signos clínicos disponibles. Los valores BIS están directamente relacionados con las escalas de evaluación de sedación que se utilizan habitualmente como: escala de Ramsay, escala de sedación-agitación (SAS), escala de sedación-agitación de Richmond y puntuación de COMFORT.^{30,40-45}

Se sabe que la mayoría de los datos publicados están relacionados con su uso en voluntarios (estudios de validación temprana) y pacientes en el quirófano. Las publicaciones demuestran el adecuado funcionamiento del BIS en la medición del efecto sedante de algunos fármacos.^{41,43,46}

5. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Los médicos del Departamento de Anestesiología son los responsables directos de la anestesia en un procedimiento quirúrgico; los pacientes pediátricos que se someterán a cirugía requieren un cuidado extremo en la dosificación de medicamentos.

Con respecto a la sedación con midazolam, médicos y enfermeras de este Departamento desconocen si al administrar las ampollitas de la marca genérica (Laboratorios PiSA), que es la marca que se utiliza en el hospital, se logran alcanzar valores de sedación adecuados (valores de BIS entre 40 y 60) o concentraciones plasmáticas apropiadas a las dosis utilizadas (dosis de premedicación de 1-2 mg y dosismáxima de inducción de 3-4 mg). Cabe mencionar que a dosis mayores del midazolam

hay mayor probabilidad de que los pacientes presenten reacciones adversas como hipotensión o depresión cardio-respiratoria y alteraciones psicomotoras.

6. JUSTIFICACIÓN

Debido a que el midazolam es un fármaco muy utilizado en el hospital para la sedación e inducción de la anestesia en pacientes pediátricos que se someterán a procedimientos quirúrgicos, se requiere conocer el comportamiento farmacocinético de la marca genérica (Laboratorios PiSA) que se utiliza en el hospital. Se recomienda llevar a cabo un estudio farmacocinético poblacional del midazolam de la marca genérica (Laboratorios PiSA) en pacientes pediátricos sometidos a cirugía menor, con la intención de determinar si a dosis de sedación de 50 µg/kg por vía IV se obtienen niveles de sedación adecuados (valores de BIS entre 40 y 60) con concentraciones plasmáticas apropiadas, y así evitar toxicidad y posibles efectos adversos en esta población de pacientes.

7. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál será el comportamiento farmacocinético poblacional utilizando una dosis de sedación de 50 µg/kg vía IV de midazolam de la marca genérica (Laboratorios PiSA), para lograr una sedación adecuada en pacientes pediátricos sometidos a cirugía menor en el Instituto Nacional de Pediatría?

8. HIPÓTESIS

El comportamiento farmacocinético poblacional de Midazolam, a una dosis de sedación de 50 µg/kg vía IV, (Laboratorios PiSA) logrará obtener niveles de sedación adecuados, medidos a través del BIS y concentraciones plasmáticas apropiadas en pacientes pediátricos sometidos a cirugía menor, en el Instituto Nacional de Pediatría.

9. OBJETIVOS

9.1 Objetivo general

Determinar el comportamiento farmacocinético poblacional del midazolam de la marca genérica (Laboratorios PiSA), en una cohorte de pacientes pediátricos sometidos a cirugía

menor en el Instituto Nacional de Pediatría, para lograr una sedación adecuada.

9.2 Objetivos específicos

1. Desarrollar y validar un método analítico para la determinación del midazolam en sangre total y plasma en una población pediátrica.
2. Determinar los parámetros y el modelo farmacocinético del midazolam en una población de pacientes pediátricos sometidos a cirugía menor.
3. Evaluar los efectos de sedación del midazolam mediante el Índice Biespectral y correlacionarlos con los parámetros farmacocinéticos obtenidos (modelaje PK/PD)
4. Identificar los factores fisiopatológicos y biofarmacéuticos que modifican las concentraciones plasmáticas del midazolam.
5. Proponer un esquema de dosificación que, basado en las características específicas del grupo en cuestión, optimice la eficacia y seguridad del tratamiento.

10. MÉTODOS

Clasificación de la investigación

Estudio descriptivo, observacional, prospectivo y longitudinal.

10.1 Universo de estudio

10.1.1 Población objetivo

Pacientes pediátricos programados para cirugías menores a los que se les administre midazolam como sedante previo al procedimiento quirúrgico.

10.1.2 Población elegible

Pacientes pediátricos de ambos sexos, edades entre 2 y 17 años, ASA I y ASA II, programados para cirugías menores a los que se les administre midazolam de la marca genérica (Laboratorios PiSA) como sedante previo al procedimiento quirúrgico en el Instituto Nacional de Pediatría durante el periodo de Marzo de 2021 a Marzo de 2022.

10.2 Tamaño de muestra

Se estratificará a los pacientes en los siguientes grupos etarios: preescolares (de 2 a 5 años de edad), escolares (de 6 a 12 años de edad) y adolescentes (de 13 a 17 años).

Basados en los estudios publicados por de Wildt *et al.* (2003) y Tolia *et al.* (1991)^{10,18} se muestran los resultados arrojados para el cálculo del tamaño de muestra mediante el programa estadístico G power en su versión 3.1.9.2. (Tabla 1), obteniéndose 49 *pacientes por cada grupo etario*, es decir, el tamaño de muestra total será de 147 pacientes; considerando un tamaño del efecto de 0.2, error $\alpha=0.05$, $1-\beta=0.80$ utilizando MANOVA para muestras repetidas independientes.

Tabla 1. Cálculo del tamaño de muestra

| |
|--|
| F tests - MANOVA: Repeated measures, within factors |
| Options: Pillai V, O'Brien-Shieh Algorithm |
| Analysis: A priori: Compute required sample size |
| Input: Effect size $f = 0.2$ |
| α err prob = 0.05 |
| Power (1-β err prob) = 0.8 |
| Number of groups = 1 |
| Number of measurements = 10 |
| Corr among rep measures = 0 |
| Output: Noncentrality parameter $\lambda = 19.6000000$ |
| Critical F = 2.1240293 |
| Numerator df = 9.0000000 |
| Denominator df = 40.0000000 |
| Total sample size = 49 |
| Actual power = 0.8117031 |
| Pillai V = 0.2857143 |

10.3 Criterios de selección

10.3.1 Criterios de inclusión

10.3.1.1 Pacientes entre 2 años (cuyo peso sea mayor 10 kg) y 17 años, de ambos sexos.

10.3.1.2 Pacientes sometidos a cirugía menor provenientes de cirugía pediátrica, cirugía plástica, ortopedia, otorrinolaringología, oftalmología y cirugía urológica.

10.3.1.3 Pacientes que cuenten con un acceso venoso permeable previo al ingreso a quirófano.

10.3.1.4 Pacientes que sean tratados en el INP, en el Departamento de Anestesiología, que requieran midazolam de la marca genérica (Laboratorios PiSA) con fines de sedación, con Clasificación del Estado Físico de la Asociación Americana de Anestesiólogos [American Society of Anesthesiologists (ASA)] ASA I y ASA II.⁴⁷ (Anexo 1)

10.3.1.5 Pacientes en los que el familiar o tutor responsable acepte la participación en el estudio a través de la firma del consentimiento informado; así como también, en los pacientes mayores de 7 años, que acepten participar en el estudio mediante firma del asentimiento informado.

10.3.2 Criterios de exclusión

10.3.2.1 Pacientes ASA III a ASA IV que cursan con enfermedades sistémicas descompensadas o severas como Diabetes Mellitus, asma, hipotiroidismo, hipertensión arterial, cardiopatía congénita no corregida, insuficiencia renal o hepática, choque séptico.

10.4.2.2. Pacientes que tengan el antecedente de hipersensibilidad a benzodiazepinas.

10.3.3 Criterios de eliminación

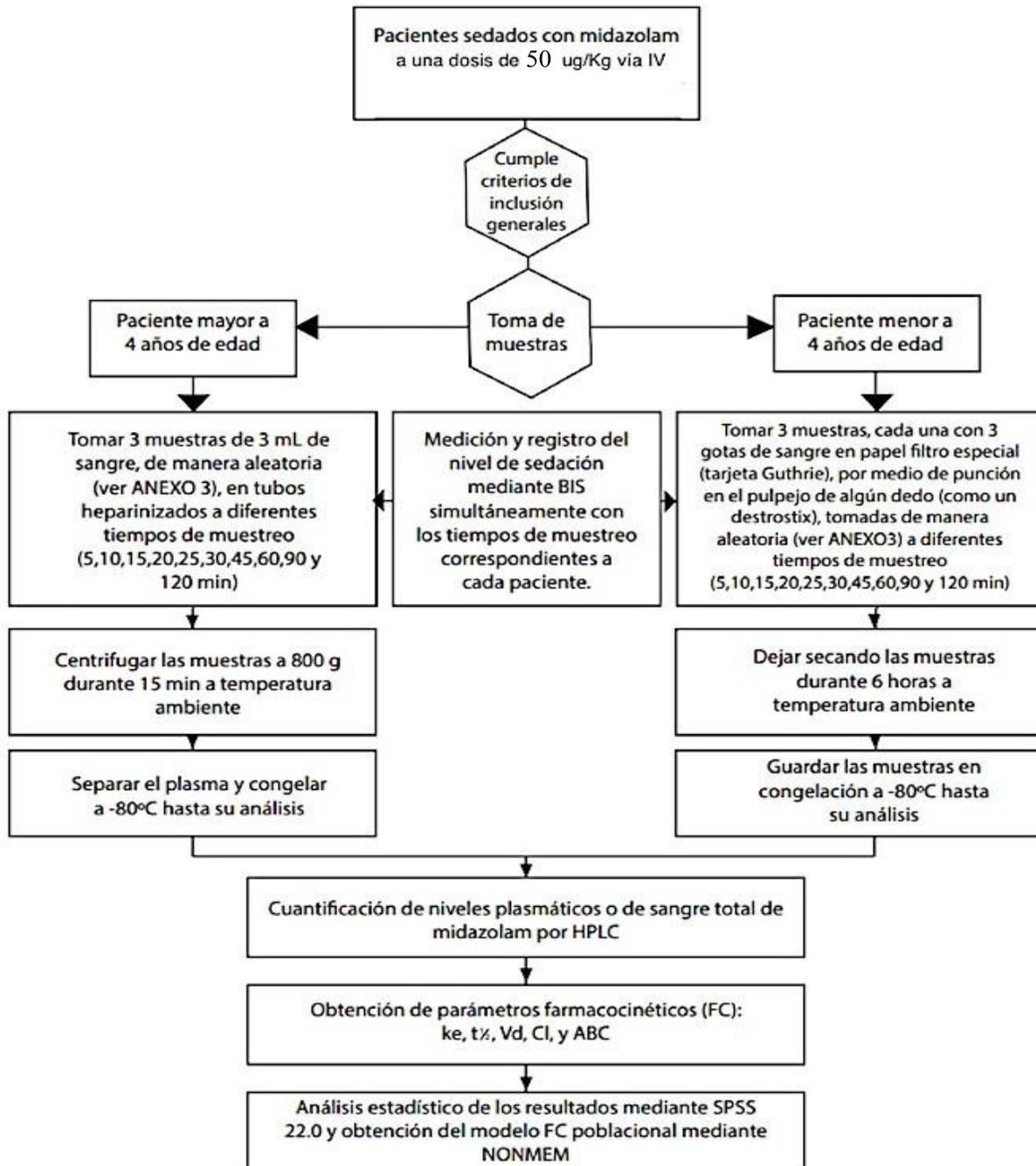
10.3.3.1 Pacientes que presenten alguna complicación o fallezcan en el procedimiento quirúrgico.

10.3.3.2 Aquéllos que por algún motivo deseen abandonar la investigación.

10.4 Variables del estudio

En el Anexo 2, se describen las principales variables del estudio de acuerdo a sus definiciones operacionales, conceptuales, tipo y escala.

10.5 Flujograma del estudio “Farmacocinética poblacional del midazolam durante la sedación en pacientes pediátricos sometidos a cirugía menor”



10.6 Determinación del midazolam en plasma

Después de la administración de una dosis de sedación de 50 µg/kg vía IV del midazolam de la marca genérica (Laboratorios PiSA), a cada paciente se les tomarán en total tres muestras de 3 mL de sangre, asignados de forma aleatoria y basados en la *Tabla de aleatorización de tiempos de muestreo para cada grupo etario* (Anexo 3), mediante el uso de sobres que contengan el número de paciente y los tiempos de muestreo correspondientes, los cuales estarán bajo el resguardo de las Dras. Delfina Ortiz Marmolejo y Lina Andrea Sarmiento Argüello del Departamento de Anestesiología. Estas muestras servirán para la construcción del perfil farmacocinético, considerando los siguientes tiempos de muestreo: 5, 10, 15, 20, 25, 30, 45, 60, 90 y 120 minutos. Las muestras se recolectarán en tubos Vacutainer de 3 mL con heparina, se centrifugarán a 800 g durante 10 minutos, se separará el plasma y se colocará en tubos debidamente etiquetados y se conservarán a -80°C hasta su análisis.

10.6.1 Método analítico y condiciones cromatográficas

El análisis de las muestras se llevará a cabo mediante un método desarrollado y validado en el Laboratorio de Farmacología del INP, mediante Cromatografía de Líquidos de Alta Resolución (HPLC, por sus siglas en inglés) de acuerdo a lo que establece la Norma Oficial Mexicana NOM-177-SSA1-2013.^{48,49}

En un tubo de ensayo adicionar 200 µL de plasma y 100 µL de una solución de hidróxido de sodio 1N, agitar en un vórtex durante 30 seg, adicionar 3 mL de éter dietílico, agitar la mezcla en vórtex por 1 min y centrifugar a 800 g durante 10 min, congelar los tubos a -80°C durante 10 min, decantar la fase orgánica y someter a baño de agua a 40°C hasta sequedad, posteriormente resuspender con 190 µL de fase móvil y adicionar 10 µL de propranolol (50 µg/mL) como estándar externo, agitar con vórtex durante 40 seg e inyectar 100 µL aproximadamente al cromatógrafo.

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

10.7 Determinación del midazolam por técnica de gota de sangre

Después de la administración de una dosis de sedación de 50 µg/kg vía IV del midazolam de la marca genérica (Laboratorios PiSA), a cada paciente se les tomarán 3gotas de sangre en papel filtro especial (tarjeta Guthrie), por medio de punción en la yema de algún dedo (como cuando se realiza una prueba para medir el azúcar en la sangre) en tres diferentes momentos durante el estudio, asignados de forma aleatoria como se menciona en el apartado *10.7 Determinación del midazolam en plasma*, estas muestras servirán para la construcción del perfil farmacocinético considerando los siguientes tiempos de muestreo: 5,10,15,20,25,30,45,60,90 y 120 minutos.

Las muestras se dejarán secar durante 6 horas a temperatura ambiente y se conservarán a -80°C hasta su análisis.

10.7.1 Método analítico y condiciones cromatográficas

La validación del método para la determinación del midazolam utilizando la técnica de gota de sangre, se basará en el método analítico y condiciones cromatográficas descritas para la determinación del midazolam en plasma.

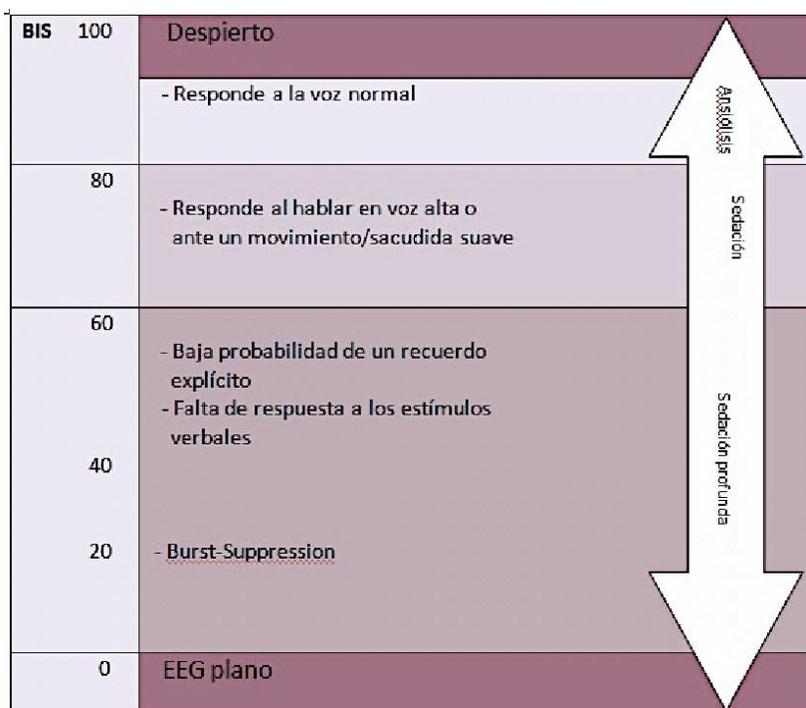
Cabe mencionar que para la validación de este método, se requiere llevar a cabo la “*Prueba de comparabilidad*”, para la cual se necesitan 2 muestras de 5 pacientes, una de 3 mL de sangre en tubo Vacutainer con heparina y otra de 3 gotas de sangre en tarjeta Guthrie, por medio de punción en la yema de algún dedo, con la intención de comparar las concentraciones del fármaco en ambas matrices biológicas y se considerará como criterio de equivalencia, cuando exista entre ellas una diferencia de $\pm 10\%$ en las concentraciones obtenidas.⁵⁰ En el caso de que no llegara a cumplirse este criterio de equivalencia, entonces se realizará únicamente la toma de muestras a partir de tubos Vacutainer con heparina y se llevará a cabo la determinación de los niveles plasmáticos del midazolam con el método previamente desarrollado y validado en nuestro Laboratorio en todos los pacientes (Ver sección *10.7.1 Método analítico y condiciones cromatográficas*).⁴⁸

10.8 Evaluación del nivel de sedación

Para la medición de la sedación en los pacientes, se utilizará un monitor BIS modelo A-2000 con un sensor BIS Quatro.⁵¹

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 0 indica la ausencia de actividad eléctrica cerebral (Figura 1). Se iniciará la medición del BIS inmediatamente después de la administración de la dosis de sedación de 50 µg/kg vía IV del midazolam de la marca genérica (Laboratorios PiSA); así como también, se medirán los valores a los mismos tiempos de muestreo asignados para cada paciente de acuerdo a la aleatorización correspondiente para la toma de muestra, como se describe en el apartado *10.7 Determinación del midazolam en plasma*.

Figura 1. Guía de intervalos del BIS



10.9 Registro de datos

Los datos de cada paciente serán recolectados por los investigadores en un formato que contiene los datos generales del paciente, los parámetros farmacocinéticos a evaluar y el registro del nivel de sedación mediante el BIS (Anexo 4).

En cuanto sea detectada una efecto adversa al medicamento se seguirán los lineamientos establecidos por el Comité de Farmacia y Terapéutica, y se realizará el reporte a la Unidad de Farmacovigilancia Hospitalaria junto con el registro en el formato institucional M-046 (Anexo 5).

10.10 Propuesta de análisis estadístico

El análisis estadístico de los datos se hará con el programa SPSS 22.0. Los estimadores puntuales de los parámetros serán reportados con su intervalo de confianza de 95%. El nivel de significancia estadística se fijará con una $P \leq 0.05$ para todas las pruebas estadísticas de efecto principal. Las variables cualitativas se reportarán las frecuencias absolutas y relativas. Los datos de las variables cuantitativas serán resumidos en media y desviación estándar o mediana y amplitud intercuartil, según la forma de distribución de datos observada. La compatibilidad de éstas distribuciones de las variables estudiadas con el modelo normal se evaluará por medio de la prueba de bondad de ajuste de W de Shapiro-Wilk.

Para comparar las características clínicas del grupo se utilizarán la t de Student para la edad y MANOVA para el valor de concentraciones plasmáticas del midazolam y el nivel de sedación en los diferentes tiempos de registro.

Para la selección del modelo farmacocinético poblacional, se llevará a cabo aplicando el programa NONMEM que asume que los parámetros en estudio se ajustan a una distribución conocida (normal o logaritmo normal), caracterizada por una media y sus correspondientes medidas de dispersión. Con los datos generados en la etapa de monitoreo en las muestras de pacientes y las características demográficas, fisiopatológicas y de tratamiento de cada paciente, se realizará la construcción de un modelo farmacocinético poblacional de efectos mixtos para el fármaco utilizando el programa NONMEM, el cual proporcionará los parámetros farmacocinéticos poblacionales (valores medios de parámetros, varianzas interindividual y residual) y el

modelo fármaco estadístico representativo para detectar cuali y cuantitativamente la influencia de las distintas variables sobre el comportamiento farmacocinético. Para la selección del mejor modelo se utilizarán diversos criterios estadísticos: diferencia de función objetivo, disminución de variabilidad interindividual y residual, disminución del error de estimación de parámetros farmacocinéticos calculados, gráficos de residuales ponderados frente a distintos parámetros y frente a valores predichos de concentraciones encontradas.

11. CONSIDERACIONES ÉTICAS

Toda la información referente al desarrollo del protocolo, se otorgará verbalmente y en forma escrita mediante la carta de consentimiento informado para los padres o tutores, además la petición del asentimiento informado se realizará en pacientes mayores a 7 años (Ver Anexos 6 y 7) conforme a Normas Éticas Institucionales, Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, Guía de Buenas Prácticas Clínicas conforme a la ICH, Declaración de Helsinki e Informe Belmont; asimismo, se aclararán todas las dudas relacionadas con el proceso del estudio y la toma de muestras, así como su conservación y manejo. Procurando el anonimato en todo momento de las muestras mediante el uso de un código de identificación que sólo será conocido por los investigadores responsables. Las muestras biológicas serán preservadas máximo hasta por 5 años. El paciente que acepte participar en el protocolo estará bajo supervisión del personal médico y paramédico del Departamento de Anestesiología. Cabe mencionar que los padres de los pacientes tienen todo el derecho de que sus hijos puedan abandonar el estudio cuando así lo consideren, sin que esto tenga alguna repercusión en la atención que recibe en el Instituto.

12. APARTADO DE BIOSEGURIDAD

Toma de muestras de sangre

Se tomarán dos tipos de muestras sanguíneas, primero, en pacientes menores a 4 años (o a quienes se les dificulte el proceso de obtención de sangre periférica) se les realizará una punción dactilar con lanceta y se coleccionará una gota de sangre en tarjetas Guthrie (para tamiz neonatal), la tarjeta será rotulada y etiquetada con los datos de

cada paciente. Segundo, en pacientes mayores de 4 años o que sea factible la obtención de sangre periférica por punción venosa, se realizará la obtención de al menos 3 mL en tubo Vacutainer con heparina como anticoagulante. De igual manera, los tubos serán etiquetados en forma adecuada para asignarles un código único en el proyecto.

El proceso de obtención de muestras será realizado en el Departamento de Anestesiología, Quirófano y/o área de recuperación (según el tiempo de muestreo) por un médico residente de Anestesiología, el cual estará registrado como participante en el protocolo y bajo la supervisión de las Dras. Delfina Ortiz Marmolejo y Lina Andrea Sarmiento Argüello.

Los punzocortantes (lancetas y/o dispositivos) una vez utilizados serán depositados en el contenedor rojo y rígido, el cual está etiquetado para este fin. Personal especializado, contratado por el INP se encarga de la recolección y manejo de estos RPBI.

Transporte de muestras

Las muestras (tubos o tarjetas Guthrie) recolectadas y etiquetadas serán entregadas al Dr. Jonathan Eduardo Cruz Escobar, médico pasante de servicio social, quien las trasladará inmediatamente al Laboratorio de Farmacología, en donde serán procesadas bajo la supervisión de la Q.A. Ana María del Carmen Flores Pérez.

El traslado se realizará de acuerdo con los lineamientos establecidos en la NOM-087-ECOL-2002, que establece los requisitos para la separación, envasado, almacenamiento, recolección, transporte, tratamiento y disposición final de los residuos peligrosos biológico-infecciosos que se generan en establecimientos que presten atención médica.⁵² Así como lo establecido en la guía sobre la reglamentación relativa al transporte de sustancias infecciosas 2009-2010 de la Organización Mundial de Salud. El traslado del área del Departamento de Anestesiología, toma un tiempo aproximado de 10 minutos; las muestras en ningún momento saldrán del Instituto Nacional de Pediatría. No obstante lo anterior, en el momento que las muestras sean retiradas del área, se colocarán en un contenedor perfectamente etiquetado, con datos del tipo de muestras que contiene, nombre de la responsable e información de contacto

y lugar de destino; de acuerdo con lo establecido en la NOM 087-ECOL-2002 y en la guía sobre la reglamentación relativa al transporte de sustancias infecciosas 2009-2010 de la Organización Mundial de Salud.

Manejo y conservación de las muestras

De los tubos con heparina, por centrifugación se obtendrán las muestras de plasma, las cuales se almacenarán a -80°C hasta su análisis, en tubos perfectamente sellados y etiquetados, a los cuales sólo tendrán acceso los investigadores responsables. Las muestras podrán almacenarse hasta por un máximo de 5 años bajo resguardo de la Investigador Responsable del proyecto. Durante su procesamiento, las medidas de seguridad comprenden áreas perfectamente limpias y el uso de una campana de extracción de solventes; en cuanto a la protección personal, es obligatorio el uso de bata de laboratorio, guantes y cubrebocas. Los tubos con RPBI serán depositados en el contenedor rojo para estos residuos, cuyo contenido es recolectado por personal especializado al alcanzar un 80% de su capacidad. Los tubos de vidrio que contengan residuos de plasma seguirán el siguiente proceso: se adicionará hipoclorito de sodio al 5% (1:1 vol/vol) para inactivar la muestra, se dejará por al menos 2 horas antes de realizar el proceso de lavado con extran. Los residuos de tarjeta Guthrie, si aún contienen restos de la gota de sangre, serán depositados en bolsa roja de RPBI hasta su recolección por personal especializado.

Medidas de protección y bioseguridad

En materia de bioseguridad, el manejo y procesamiento de muestras de sangre periférica, se desarrollará considerando niveles de seguridad II (BSLII; riesgo individual moderado, riesgo poblacional bajo), que especifica el manejo de material proveniente de vertebrados, específicamente células humanas (Centers for Disease Control (U.S.), National Institutes of Health (U.S.)). Así como la NOM-047-SSA1-2011 que considera los límites biológicos máximos permisibles de disolventes orgánicos en el personal ocupacionalmente expuesto.⁵³

Dentro de la normatividad vigente, el Laboratorio de Farmacología se clasifica como un laboratorio básico. En los procedimientos de protección, el personal usa en todo

momento bata de laboratorio, guantes protectores apropiados, evitar contacto directo o accidental con sangre, líquidos corporales y otros materiales potencialmente infecciosos así como reactivos CRETI. En el caso que lo amerite se usarán gafas de seguridad para protección de ojos y rostro. En las zonas de trabajo está prohibido comer, beber, fumar, aplicar cosméticos o manipular lentes de contacto. De igual forma el almacenamiento de alimentos o bebidas.

En cuanto a procedimientos experimentales, no se permite el pipeteado con la boca. Todos los procedimientos técnicos se practicarán de manera que se reduzca al mínimo la formación de aerosoles. Todos los derrames, accidentes y exposiciones reales o potenciales a materiales infecciosos serán comunicados por escrito al Comité de Bioseguridad del Instituto. Manteniendo un registro escrito de esos accidentes e incidentes.

Manejo de RPBI y residuos CRETI

Los residuos peligrosos biológico-infecciosos (RPBI) y sustancias corrosivas, reactivas, explosivas, tóxicas e inflamables (CRETI) serán procesados, almacenados y desechados de acuerdo con lo establecido en el Plan de Manejo de Materiales Peligrosos y Residuos Hospitalarios del Instituto Nacional de Pediatría, vigente.

Considerando también las NOM-087-ECOL-2002 y NOM-052-SEMARNAT-2005.^{52,54}

De los compuestos que serán utilizados en este proyecto, se cuenta con las Hojas de Seguridad del hidróxido de sodio, éter dietílico, fosfato de sodio y acetonitrilo:

1. Solución de hidróxido de sodio 1 N. Grados de NFPA: Salud: 3 Inflamabilidad: 0 Reactividad: 0

El NaOH es usado para la precipitación de proteínas y extracción del fármaco, queda en solución acuosa, la cual es almacenada en un frasco de vidrio, se rotula con la etiqueta naranja con su contenido y se coloca en el almacén temporal de CRETI dentro del laboratorio.

2. Éter dietílico. Grados de NFPA: Salud: 1 Inflamabilidad: 4 Reactividad: 0.

El éter es usado para la extracción del fármaco, no queda residuos dado que es evaporado a sequedad en campana de extracción.

3. Amortiguador de fosfatos 35 mM, pH=4.4. Grados de NFPA: Salud: 1 Inflamabilidad: 0 Reactividad: 0

Se utiliza en la fase móvil para cuantificar midazolam por HPLC. El residuo CRETI queda como mezcla con acetonitrilo (70:30 vol/vol).

4. Acetonitrilo grado HPLC. Grados de NFPA: Salud: 2 Inflamabilidad: 3 Reactividad: 0

Se utiliza en la fase móvil para cuantificar midazolam por HPLC. El residuo CRETI queda como mezcla con amortiguador de fosfatos 35 mM, pH=4.4-acetonitrilo (70:30 vol/vol).

Cabe mencionar que tanto el éter dietílico como los solventes, serán manipulados en campana de extracción.

El residuo CRETI se almacena en recipientes de vidrio, los cuales se rotulan con la etiqueta naranja que contiene información del laboratorio generador y su contenido. Se almacena en forma temporal dentro del Laboratorio de Farmacología y cada miércoles a las 12 hrs es llevado al almacén de CRETI institucional por el Técnico Jorge Dávila Barba o la Técnico Irene Deyanira Herrerías Macías.

Cabe mencionar que en el Laboratorio de Farmacología, en el área de procesamiento de muestras, contamos con un kit para pequeños derrames de sustancias químicas para el caso de derrames de sustancias CRETI. El incidente se notificará de manera inmediata al Jefe de piso, el Dr. Juan Luis Chávez Pacheco, y en caso de ausencia a la Encargada de Protección Civil del INP, la Lic. María Auxilio Montiel a la ext. 1423.

Para el caso de derrame de RPBI, si durante la determinación del midazolam en plasma (sección 10.7, pág. 17), después de centrifugar los tubos con 3 mL de sangre y separar el plasma, se llegará a derramar el sobrante (menos de 2 mL de sangre), éste se recogerá utilizando una gasa, la cual se desechará en el contenedor de bolsa roja y finalmente se desinfectará la zona utilizando una gasa limpia y solución de hipoclorito de sodio al 0.9%.

13. FINANCIAMIENTO

Para llevar a cabo el presente protocolo se requiere de los siguientes insumos:

| Materiales | Costo unitario | Costo total |
|---|-----------------------------------|---------------------|
| 3 Cajas de Sensores BIS pediátricos y 3 de Sensores BIS para adultos (caja con 25 piezas) | \$20,000.00 | \$120,000.00 |
| 3 Columnas Pursuit C18 de 5 micras marca Agilent (150 x 3.9 mm de diámetro) | \$12,000.00 | \$36,000.00 |
| 3 paquetes de fichas de papel filtro 903 (Tarjetas Gutrie para tamiz) marca Whatman, paquete con 100 piezas | \$1,000.00 | \$3,000.00 |
| Servicios | | |
| Traducción y edición de 2 artículos | \$10,000.00 | \$20,000.00 |
| Publicación de 2 artículos | \$60,000.00 y \$30,000.00 | \$90,000.00 |
| Viáticos para Congreso Internacional | \$50,000.00 | \$50,000.00 |
| | Costo total aproximado | \$319,000.00 |

14. RESULTADOS

Este protocolo fue aprobado por el Comité de Investigación del Instituto Nacional de Pediatría, con el registro No. 012/2019, se llevó a cabo la recolección de datos durante un periodo de 12 meses, comprendido desde el 13 de Marzo de 2021 al 01 de marzo del 2022. En la tabla número 1 se describen los datos demográficos generales del estudio.

Tabla No. 1 Características demográficas

| VARIABLES DEMOGRÁFICAS | | n = 37 |
|-------------------------------|-------------------|---------------|
| Sexo | Mujer n (%) | 16 (43.2) |
| | Hombre n (%) | 21 (56.8) |
| Peso kg _a | Mediana (min-máx) | 48.9 (8.3-85) |
| Edad | Mediana (min-máx) | 12 (2-17) |
| ASA _b | I n(%) | 29 (78) |
| | II n(%) | 8 (22) |
| Grupo etario | Preescolar n(%) | 13 (35.14) |
| | Escolar n(%) | 12 (32.43) |
| | Adolescentes n(%) | 12 (32.43) |

Fuente: autores

_a kilogramo, _b Sociedad Americana de Anestesiología.

Se incluyeron procedimientos de pacientes hospitalizados y ambulatorios, de las diversas especialidades médicas, su distribución se puede observar en la tabla número 2.

Tabla No. 2 Distribución de los pacientes según especialidad clínica

| ESPECIALIDAD n=37 | n (%) |
|--------------------------|--------------|
| Cirugía plástica | 12 (32.4) |
| Cirugía general | 11 (30) |
| Ortopedia | 6 (16.2) |
| Urología | 4 (10.8) |

| | |
|----------------------|---------|
| Otorrinolaringología | 2 (5.4) |
| Estomatología | 2 (5.4) |

Fuente: autores

El tipo de anestesia difirió según las características específicas de los pacientes y el tipo de cirugía; se utilizó anestesia general balanceada y anestesia regional más sedación según el caso. Los medicamentos concomitantes utilizados están registrados en la tabla número 3.

Tabla No. 3 Medicamentos administrados concomitantemente con midazolam.

| MEDICAMENTOS | n | % |
|--------------|----|------|
| Lidocaína | 37 | 100 |
| Fentanilo | 37 | 100 |
| Propofol | 37 | 100 |
| Dexametasona | 32 | 86.4 |
| Paracetamol | 31 | 83.7 |
| Otros * | 22 | 59.4 |
| Ondansetron | 13 | 35.1 |
| Ketorolaco | 12 | 32.4 |

Fuente: autores

*(rocuronio, cisatracurio, atropina, sufentanil, cefalotina, clindamicina, desflurano, sevoflurano).

Se administró una dosis de Midazolam a 0.05 mg/kg en todos los pacientes, se llevó un registro de nivel de sedación basal bajo BIS, el cual fue de manera aleatorizada en tres tiempos. Tabla No. 4, 5 y 6.

Tabla No. 4 Dosis de Midazolam administrada y nivel de sedación según BIS en preescolares

| Paciente preescolar | Dosis IV _a de midazolam (mg) _b | BIS BASAL | BIS1 | BIS2 | BIS3 |
|---------------------|--|-----------|------|------|------|
| 1 | 0.7 mg | 94 | 45 | 56 | 58 |
| 2 | 0.7 mg | 85 | 53 | 60 | 66 |
| 3 | 0.6 mg | 98 | 65 | 67 | 63 |
| 4 | 1 mg | 90 | 41 | 46 | 43 |
| 5 | 0.4 mg | 95 | 63 | 55 | 55 |
| 6 | 0.7 mg | 95 | 65 | 58 | 59 |
| 7 | 0.9 mg | 95 | 48 | 40 | 37 |
| 8 | 0.7 mg | 96 | 50 | 54 | 56 |
| 9 | 0.9 mg | 96 | 63 | 60 | 61 |
| 10 | 0.8 mg | 97 | 60 | 50 | 60 |
| 11 | 0.7 mg | 99 | 39 | 45 | 50 |
| 12 | 0.7 mg | 98 | 42 | 48 | 56 |
| 13 | 0.7 mg | 90 | 37 | 52 | 65 |

Fuente: autores

_a intravenosa _b miligramos, BIS (índice biespectral)

Tabla No. 5 Dosis de Midazolam administrada y nivel de sedación según BIS en escolares

| Paciente escolar | Dosis IV _a de midazolam (mg) _b | BIS BASAL | BIS1 | BIS2 | BIS 3 |
|------------------|--|-----------|------|------|-------|
| 1 | 1.5 mg | 98 | 80 | 85 | 88 |
| 2 | 2.4 mg | 97 | 45 | 42 | 41 |
| 3 | 2.2 mg | 92 | 65 | 58 | 54 |
| 4 | 2.5 mg | 91 | 59 | 58 | 55 |
| 5 | 1 mg | 98 | 39 | 39 | 40 |
| 6 | 2.2 mg | 98 | 40 | 38 | 44 |
| 7 | 2.7 mg | 95 | 48 | 43 | 45 |
| 8 | 1.2 mg | 99 | 40 | 35 | 42 |
| 9 | 1.2 mg | 96 | 41 | 43 | 43 |
| 10 | 2.5 mg | 97 | 50 | 48 | 44 |
| 11 | 1.7 mg | 91 | 39 | 43 | 46 |
| 12 | 1.8 mg | 89 | 34 | 32 | 41 |

Fuente: autores

_a intravenosa _b miligramos, BIS (índice bispectral)

Tabla No. 6 Dosis de Midazolam administrada y nivel de sedación según BIS en adolescentes

| Paciente adolescente | DOSIS IV DE MIDAZOLAM(mg) | BIS BASAL | BIS1 | BIS2 | BIS3 |
|----------------------|---------------------------|-----------|------|------|------|
| 1 | 3.5 mg | 97 | 58 | 75 | 78 |
| 2 | 3.1 mg | 98 | 29 | 25 | 26 |
| 3 | 4.2 mg | 92 | 50 | 47 | 42 |
| 4 | 3 mg | 97 | 38 | 39 | 37 |
| 5 | 2.9 mg | 95 | 48 | 48 | 52 |
| 6 | 2.4 mg | 95 | 54 | 48 | 48 |
| 7 | 2.8 mg | 98 | 85 | 85 | 70 |
| 8 | 3.2 mg | 92 | 39 | 42 | 40 |
| 9 | 2.6 mg | 95 | 45 | 46 | 50 |
| 10 | 3 mg | 98 | 47 | 51 | 52 |
| 11 | 3.2 mg | 92 | 43 | 44 | 46 |
| 12 | 3.5 mg | 89 | 43 | 45 | 47 |

Los niveles BIS se mantuvieron entre un mínimo de 25 y un máximo de 88 en los tres grupos etarios sometidos a cirugía menor, con la dosis ya descrita, y sin eventos adversos; así mismo se registró el porcentaje de sedación profunda alcanzada en los grupos mencionados en la tabla número 7.

Tabla No. 7 Pacientes que alcanzaron sedación profunda

| GRUPO ETARIO <small>n total = 37</small> | SEDACIÓN PROFUNDA ALCANZADA BIS = 40 – 60 <small>n(%)</small> |
|---|--|
| PREESCOLARES _{n=13} | 10 (77) |
| ESCOLARES _{n=12} | 11 (92) |
| ADOLESCENTES _{n=12} | 8 (67) |

Fuente: autores

BIS (índice Biespectral)

15. DISCUSIÓN

En niños ya se ha descrito la administración intravenosa de midazolam como premedicación, sin embargo, no de la marca PiSA. Es importante señalar que las diferencias sedantes del midazolam de distintos fabricantes podrían deberse a una apreciación subjetiva del personal. Respecto del midazolam genérico empleado en Latinoamérica se ha publicado que: “no se evidencia una verdadera presencia de falla terapéutica con el uso de midazolam genérico comparado con el innovador”, Alemón publica en su estudio con ratas Wistar que tienen el mismo efecto sedante, que aparece al mismo tiempo y que tiene la misma duración, pero en sus conclusiones sugiere llevar a cabo un estudio clínico controlado y aleatorio, con población pediátrica mexicana representativa.⁵⁴

En este informe anual a pesar de la contingencia ambiental a nivel internacional ocasionada por el SARS-Cov-2 se logró una muestra de 37 pacientes de los cuales obtuvieron una sedación profunda el 77% de los pacientes preescolares, 92 % de los pacientes escolares y 67 % del grupo de adolescentes con una dosis de midazolam de 50 mcg/kg vía IV (BIS=40-60%).

El efecto clínico documentado en el presente estudio se basó en la sedación individual registrada por medio de Índice Biespectral (BIS), evaluada de manera aleatorizada. La tecnología BIS ofrece un medio objetivo y ordinal para evaluar la profundidad de la sedación. Sandler y colaboradores mencionan que existe una fuerte relación entre los valores objetivos del BIS y la evaluación subjetiva (escala OAA/S) de la profundidad de la anestesia. Esto puede ser invaluable para proporcionar una evaluación objetiva de la sedación donde puede ser difícil determinar clínicamente el nivel de sedación.⁵⁵

No se reportaron efectos adversos ni durante, ni después de la sedación en todos nuestros pacientes ASA I y ASA II, lo cual coincide con estudios previamente reportados aun con patologías concomitantes, por ejemplo Barrionuevo determino la incidencia de reacciones adversas a la administración de midazolam intravenoso o intramuscular en pacientes con trastorno neuromotor, no cooperadores, registrando un 2,6% de eventos de reacción adversa, concluyendo que el midazolam usado sin asociación con otro medicamento, siguiendo protocolos de administración y vigilancia, es una alternativa segura para la sedación.⁵⁶

La interacción sinérgica entre el midazolam y algunos agentes de inducción intravenosa como el Propofol, se encuentra bien documentado, no se observaron alteraciones en el despertar , en la revisión sistemática de Cochrane del 2016 así como en su actualización de Conway y colaboradores no se encontró evidencia de alta calidad para determinar si el midazolam, cuando se administra como el único agente sedante antes de un procedimiento, produce una sedación más o menos efectiva que el placebo u otros medicamentos. ^{57,58}

16. CONCLUSIÓN

Con la dosis de midazolam a 0.05 mg/kg vía intravenosa se logró obtener un valor de sedación profunda en más del 78.6% en los 3 grupos sin presentar efectos adversos.

Este es un informe anual, el análisis total estadístico (MANOVA para el valor de concentraciones plasmáticas del midazolam), el nivel de sedación en los diferentes tiempos de registro de concentraciones plasmáticas y la selección del modelo farmacocinético poblacional que se llevará a cabo aplicando el programa NONMEM se realizará una vez se obtenga el total de la muestra.

17. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1.- Young TE, Mangum B. Neofax: A Manual of drugs used in neonatal care, 23rd ed. Montvale, NJ, USA: Thomson Reuters; 2010.
- 2.-Oikkola KT, Ahonen J. Midazolam and other benzodiazepines. *Handb Exp Pharmacol.* 2008;182: 335-60.
- 3.-Miller´s Anesthesia, 4th ed. Churchill, Livingstone; 1994, chapters 11, 28.
- 4.-Blumer JL. Clinical pharmacology of midazolam in infants and children. *Clin Pharmacokinet.* 1998 Jul;35(1):37-47.
- 5.-García A. Algunas características farmacológicas del Midazolam. Riesgos de su uso en la práctica pediátrica general. *Arch Pediatr Urug.* 2003;74(2):85-6.
- 6.-Reves JG, Fragen RJ, Vinik HR, et al. Midazolam: pharmacology and uses. *Anesthesiol.* 1985; 62:310-24.
- 7.-Greenblatt DJ, Shader RI, Harmatz JS. Benzodiazepines: a summary of pharmacokinetic properties. *Br J Clin Pharmacol.* 1981;11(Suppl 1):11S-16S.
- 8.-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): 263-9.
- 9.-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; 345:145-7.
- 10.-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;31:1952-8.
- 11.-Carrougher JG, Kadakia S, Shaffer RT, et al. Venous complications of midazolam versus diazepam. *Gastrointest Endosc.* 1993; 39:396-9.
- 12.-Ginsberg GG, Lewis JH, Gallagher JE, et al. Diazepam versus midazolam for colonoscopy: a prospective evaluation of predicted versus actual dosing requirements. *Gastrointest Endosc* 1992; 38: 651-6.
- 13.-Bianchi Porro G, Baroni S, Parente F, et al. Midazolam versus diazepam as premedication for upper gastrointestinal endoscopy: a randomized, double-blind,

crossover study. *Gastrointest Endosc* 1988; 34: 252-4.

14.- Bardhan KD, Morris P, Taylor PC, et al. Intravenous sedation for upper gastrointestinal endoscopy: diazepam versus midazolam. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1984 Apr 7;288 (6423):1046.

15.- Lloyd-Thomas AR, Booker PD. Infusion of midazolam in paediatric patients after cardiac surgery. *Br J Anaesth*. 1986;58:1109-15.

16.-Kanto JH. Midazolam: the first water-soluble benzodiazepine. Pharmacology, pharmacokinetics and efficacy in insomnia and anesthesia. *Pharmacotherapy*. 1985 May-Jun;5(3):138-55.

17.- Booker PD, Beechey A, Lloyd-Thomas AR. Sedation for children requiring artificial ventilation using an infusion of midazolam. *Br J Anaesth*.1986;58:1104-8.

18.- Tolia V, Brennan S, Aravind MK, et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic study of midazolam in children during esophagogastroduodenoscopy. *J Pediatr* 1991; 119: 467-71.

19.- Boussofara M, Raucoules-Aimé M. Pharmacology of benzodiazepines used in anesthesia-reanimation. *EMC-Anesthesia-Reanimation*. 2016; 42(4): 1-11.

20.- Cheng C, Roemer-Becuwe C, Pereira J. When midazolam fails. *J Pain Symptom Manage*. 2002; 3: 256-65.

21.- Marçon F, Guittet C, Manso MA, et al. Population pharmacokinetic evaluation of ADV6209, an innovative oral solution of midazolam containing cyclodextrin. *Europ J Pharma Scien*. 2017; 114: 46-54.

22.- Sagarin MJ, Chiang V, Sakles JC, et al. Rapid sequence intubation for pediatric emergency airway management. *Pediatr Emerg Care* 2002; 18:417.

23.- Sakata RK. Analgesia y sedación en Unidad de Cuidados Intensivos. *Rev Bras Anesthesiol*. 2010; 60: 6: 360-365.

24.- Ficha técnica: Midazolam accord. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios [Internet]. 2011 [citado 15 sep 2018]. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/72015/72015_ft.pdf.

25.- Ashton, H. Guidelines for the rational use of benzodiazepines. When and what to use. *Drugs*. 1994;48(1):25-40.

26.- Fragen, RJ. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of midazolam given via

continuous intravenous infusion in intensive care units. *Clin Ther.* 1997;19(3):405-19.

27.- Nelson J, Chouinard G. Guidelines for the clinical use of benzodiazepines: pharmacokinetics, dependency, rebound, and withdrawal. Canadian Society for Clinical Pharmacology. *Can J Clin Pharmacol.* 1999;6(2):69-83.

28.- Dundee JW, Halliday NJ, Harper KW, et al. Midazolam: a review of its pharmacological properties and therapeutic use. *Drugs.* 1984; 28(6):519-43.

29.- Amrein R, Hetzel W, Bonetti EP, et al. Clinical pharmacology of Dormicum(midazolam) and Anexate (flumazenil). *Resuscitation.* 1988;16 (suppl):S5-27.

30.- Fraser G, Riker R, Wilkins M, et al. What is the incidence and cost of patient- initiated device removal in the ICU? *Intern Pharm Abstracts.* 1999; 36(6):540.

31.- Rojas-Rivera W, Camacho-Aguilar M. Sedación ¿Qué es?, ¿Quién debe administrarla?. *Acta Med Costarric [Internet].* 2004 June [citado 17 sep 2018];46(2): 68-71.

Disponible en:

http://www.scielo.sa.cr/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S000160022004000200007&lng=en).

32.- Hansen-Flaschen JH, Brazinsky S, Basile C, Lancken PN. Use of sedation drugs and neuromuscular blocking agents in patients requiring mechanical ventilation for respiratory failure. A national survey. *JAMA.* 1991; 266: 2870-75.

33.- Reed MD, Rodarte A, Blumer JL, et al. The single-dose pharmacokinetics of Midazolam and its primary metabolite in pediatric patients after oral and intravenous administration. *Clin Pharmacol.* 2001;41:1359-69.

34.- De Jonghe B, Cook D, Appere De Vecchi C, et al. Using and understanding sedation scoring systems: A systematic review. *Intensive Care Med.* 2000; 26:275-85.

35.- Ista E, Van Dijk M, Tibboel D, et al. 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.

36.- Weber F, Bein T, Hobbhahn J, Taeger K. Evaluation of the Alaris Auditory Evoked Potential Index as an indicator of anesthetic depth in preschool children during induction of anesthesia with sevoflurane and remifentanyl. *Anesthesiology.* 2004; 101(2):294-8.

37.- Rampil IJ. A primer for EEG signal processing in anesthesia. *Anesthesiology.*

1998;89(4):980-1002.

38.- Denman WT, Swanson EL, Rosow D, et al. Pediatric evaluations of the Bispectral Index (BIS) monitor and correlation of BIS with end-tidal sevoflurane concentration in infants and children. *Anesth Analg.* 2000; 90:872-7.

39.- Bannister CF, Brosius KK, Sigl JC, et al. The effect of bispectral index monitoring on anesthetic use and recovery in children anesthetized with sevoflurane in nitrous oxide. *Anesth Analg.* 2001; 92(4): 877-81.

40.- Venn R, Cusack RJ, Rhodes A, et al. Monitoring of the depth of sedation in the intensive care unit. *Clin Intensive Care.* 1999;10(3):11-22.

41.- Triltsch A, Spies C, Lenhart A, et al. Bispectral Index (BIS) correlates with Ramsay Sedation Scores in neurosurgical ICU patients (abstract). Presented at: ASA Annual Conference, Dallas, October 9-13, 1999. *Anesthesiology.* 1999; 91(3A): A295.

42.- 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.

43.- Shah N, Clark S, Chea F, et al. Can Bispectral Index (BIS) of EEG be useful in assessing sedation in ICU patients? *Anesth Analg.* 1996;82:S400.

44.- 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):853-8.

45.- Ely EW, Truman B, May L, et al. Validating the Bispectral EEG for ventilated ICU patients. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;163(5):A899.

46.- Simmons LE, Riker RR, Prato BS, 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):1499-504.

47.- Mak PH, Campbell RC, Irwin MG. American Society of Anesthesiologists. The ASA Physical Status Classification: inter-observer consistency. *American Society of Anesthesiologists. Anaesth Intensive Care.* 2002;30(5):633-40.

48.- Flores-Pérez C, Flores-Pérez J, Zárate Castañón P, et al. A reliable HPLC method for monitoring midazolam plasma levels in critically ill pediatric patients. *Curr Pharm Anal.* 2018;14(3):306-11.

49.- Norma Oficial Mexicana NOM-177-SSA1-2013. Que establece las pruebas y procedimientos para demostrar que un medicamento es intercambiable. Requisitos a que deben sujetarse los Terceros Autorizados que realicen las pruebas de intercambiabilidad. Requisitos para realizar los estudios de biocomparabilidad. Requisitos a que deben sujetarse los Terceros Autorizados, Centros de Investigación o Instituciones Hospitalarias que realicen las pruebas de biocomparabilidad. DOF [internet]. 2013 [citado 17 sep 2018] Disponible en: http://www.dof.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=5314833&fecha=20/09/2013.

50.- Enderle Y, Foerster K, Burhenne J. Clinical feasibility of dried blood spots: Analytics, validation, and applications. J Pharm Biomed Anal. 2016; 130: 231-243.

Data from Covidien AG, 2010-2012.

51.- Norma Oficial Mexicana NOM-087-ECOL-2002. Protección ambiental-Salud ambiental-Residuos peligrosos biológico-infecciosos-Clasificación y especificaciones demanejo. DOF [internet]. 2002 [citado 17 sep 2018] Disponible en: http://dof.gob.mx/nota_detalle_popup.php?codigo=704675.

52.- Norma Oficial Mexicana NOM-047-SSA1-2011. Salud ambiental-índices biológicos de exposición para el personal ocupacionalmente expuesto a sustancias químicas. DOF [internet]. 2011 [citado 17 sep 2018] Disponible en: http://dof.gob.mx/nota_detalle_popup.php?codigo=5249877.

53.- Norma Oficial Mexicana NOM-052-SEMARNAT-2005. Que establece las características, el procedimiento de identificación, clasificación y los listados de los residuos peligrosos. DOF [internet]. 2005 [citado 17 sep 2018] Disponible en: http://dof.gob.mx/nota_detalle_popup.php?codigo=4912592.

54.- Alemón M, et al. Efecto sedante del midazolam genérico versus innovador en ratas Wistar. Acta Pediatr Mex 2015;36:434-441.

55.- Sandler et al. The use of bispectral analysis in patients undergoing intravenous sedation for third molar extractions. J of O and Max S. 200; 58(4):364-368

56.- Barrionuevo N, et al. Incidencia de reacciones adversas en sedación con midazolam endovenoso o intramuscular en niños y jóvenes en situación de discapacidad. Experiencia de dos años. Rehabil. integral 2018; 13 (1): 8-13

57.- Conway A, Rolley J, Sutherland JR. Midazolam for sedation before procedures (Review). Cochrane Database of Systematic Reviews. 2016; 5: 1-90

58.- Conway et al .Midazolam for sedation before procedures in adults and children: a systematic review update. *Sistema Rev.* 2021; 10: 69-81

18. ANEXOS

ANEXO 1. Clasificación del estado físico de la Asociación Americana de Anestesiólogos (American Society of Anesthesiologists) en la evaluación de riesgo anestésico en pacientes que se someterán a eventos quirúrgicos. ASA

| | |
|---------|---|
| ASA I | Paciente sano que requiere cirugía sin antecedente o patología agregada |
| ASA II | Paciente que cursa con alguna enfermedad sistémica, pero compensada. |
| ASA III | Paciente que cursa con alguna enfermedad sistémica pero descompensada o severa. |
| ASA IV | Paciente que cursa con alguna enfermedad sistémica severa incapacitante o con peligro de muerte. |
| ASA V | Paciente que, se le opere o no, tiene el riesgo inminente de fallecer dentro de las 24 horas posteriores a la valoración. |
| ASA VI | Paciente que se ha declarado con muerte cerebral y que donará sus órganos con el propósito de trasplante. |

ANEXO 2. Descripción de las principales variables del estudio.

| VARIABLE | DEFINICIÓN CONCEPTUAL | TIPO | DEFINICIÓN OPERACIONAL |
|---------------------------------------|--|----------------------------------|--|
| DEMOGRÁFICAS Y ANTROPOMÉTRICAS | | | |
| Edad | Tiempo en años a partir de la fecha de nacimiento anotada en el expediente | Cuantitativa, continua | años/ meses/ días |
| Grupo etario | Dicho de varias personas que tienen la misma edad | Cualitativa, ordinal | Preescolares (2-5 años), Escolares (6-12 años) y Adolescentes (13-17 años) |
| Género | Conjunto de individuos que tienen uno o varios caracteres comunes | Cualitativa, nominal, dicotómica | Femenino o masculino |
| Peso | Peso más reciente registrado del paciente | Cuantitativa, continua | kg |
| Estatura | Estatura más reciente del paciente registrado | Cuantitativa, continua | cm |
| Índice de masa corporal | Obtenida por la fórmula de Quetelet | Cuantitativa, continua | m ² |
| CLÍNICAS | | | |
| ASA | Clasificación del estado físico de la Asociación Americana de Anestesiólogos (ASA, por sus siglas en inglés) en la evaluación de riesgo anestésico en pacientes que se someterán a eventos quirúrgicos | Cualitativa, ordinal | ASA I. Paciente sano ASA II. Enfermedad sistémica compensada o controlada |
| Frecuencia cardíaca | El número de pulsaciones por unidad de tiempo | Cuantitativa, continua | Latidos por minuto |
| Tensión arterial | Fuerza ejercida por la sangre al circular por el cuerpo | Cuantitativa, continua | mmHg |
| Frecuencia respiratoria | Es la cantidad de ciclos respiratorios que aparecen en un individuo durante un minuto | Cuantitativa, continua | Respiraciones por minuto |
| Saturación de oxígeno | Es la relación entre el contenido en oxígeno de la sangre y su capacidad en oxígeno | Cuantitativa, continua | Porcentaje, % |
| Temperatura corporal | Nivel de calor que presenta o no un cuerpo | Cuantitativa, continua | Grados centígrados, °C |

| VARIABLE | DEFINICIÓN CONCEPTUAL | TIPO | DEFINICIÓN OPERACIONAL |
|---|---|------------------------|---|
| Nivel de sedación | Nivel de consciencia del paciente y de su respuesta a la sedación | Cuantitativa, continua | Índice Biespectral (BIS): BIS= 0 Ausencia de actividad eléctrica cerebral BIS= 40-60 Sedación profunda BIS= 100 Paciente despierto |
| Cirugía menor | Cirugía ambulatoria o de corta estancia bajo anestesia general o combinada en áreas de cirugía pediátrica, ortopedia, cirugía plástica, urología, oftalmología y otorrinolaringología | Cualitativa, nominal | Fracturas, adenoamigdalectomía, biopsia ganglionar, circuncisión, endoscopías diagnósticas, extirpación de dedos supernumerarios, de mamelones preauriculares, de nevos, de quistes sebáceos, hernioplastia inguinal y umbilical, pleurostomía, meatotomías, corrección de labio leporino |
| ESTUDIO FARMACOCINÉTICO | | | |
| Dosis de midazolam | Cantidad de midazolam que se administra para sedación y es definida por el Anestesiólogo | Cuantitativa, continua | µg/kg |
| Concentración del midazolam | Cantidad cuantificable del midazolam en plasma o en sangre | Cuantitativa, continua | ng/mL |
| Tiempo de muestreo | Tiempo en el que se deben tomar las muestras sanguíneas | Cuantitativa, continua | Minutos (5,10,15, 20,25,30,45,60,90 y 120) |
| Constante de eliminación (ke) | Proporción del midazolam eliminado por unidad de tiempo | Cuantitativa, continua | Horas |
| Tiempo de vida media de eliminación (t _{1/2}) | Tiempo que tarda en eliminarse la mitad de la concentración del midazolam en plasma o sangre | Cuantitativa, continua | Horas |
| Volumen de distribución (Vd) | Relación entre la dosis del midazolam y su concentración en plasma o sangre con respecto al peso del paciente | Cuantitativa, continua | L/kg |
| Aclaramiento (Cl) | Cantidad del midazolam que es eliminado del organismo expresado como volumen de plasma o sangre con respecto al tiempo | Cuantitativa, continua | L/kg/h |

| | | | |
|--|--|------------------------|---|
| Área Bajo la Curva (ABC) | Se obtiene al graficar la concentración plasmática del fármaco con respecto al tiempo, nos da una idea de la biodisponibilidad del fármaco | Cuantitativa, continua | mg/mL/h |
| Medicamento concomitante | Medicamento que se administra junto con midazolam y su dosis es definida por el Anestesiólogo | Cualitativa, nominal | Fentanilo, lidocaína, propofol, vecuronio, ranitidina, ketorolaco, dexametasona, paracetamol, ondansetron, buprenorfina, morfina, tramadol, omeprazol |
| Efectos adversos atribuibles a midazolam | Respuesta a un medicamento que sea nociva y no intencionada, que tenga lugar a dosis que se apliquen normalmente en el paciente para la profilaxis, diagnóstico o el tratamiento de enfermedades | Cualitativa nominal | Hipo, náuseas, vómito, hipotensión, baja saturación de oxígeno y cambios en el ritmo cardíaco y respiratorio |

ANEXO 3. Tabla de aleatorización de tiempos de muestreo para cada grupo etario (n=49)

| Paciente | Muestra 1 (minutos) | Muestra 2 (minutos) | Muestra 3 (minutos) |
|-----------------|--------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|
| 1 | 5 | 10 | 25 |
| 2 | 5 | 10 | 30 |
| 3 | 5 | 10 | 15 |
| 4 | 5 | 10 | 45 |
| 5 | 5 | 10 | 45 |
| 6 | 5 | 15 | 45 |
| 7 | 5 | 15 | 25 |
| 8 | 10 | 15 | 45 |
| 9 | 5 | 15 | 25 |
| 10 | 10 | 15 | 25 |
| 11 | 10 | 15 | 45 |
| 12 | 5 | 15 | 20 |
| 13 | 10 | 15 | 20 |
| 14 | 10 | 15 | 20 |
| 15 | 10 | 15 | 30 |
| 16 | 10 | 15 | 45 |
| 17 | 10 | 20 | 45 |
| 18 | 5 | 15 | 25 |
| 19 | 15 | 20 | 45 |
| 20 | 10 | 20 | 25 |
| 21 | 10 | 20 | 45 |
| 22 | 5 | 20 | 25 |
| 23 | 5 | 20 | 25 |
| 24 | 5 | 20 | 45 |
| 25 | 20 | 45 | 90 |
| 26 | 5 | 20 | 30 |
| 27 | 15 | 20 | 25 |
| 28 | 5 | 25 | 30 |
| 29 | 20 | 25 | 30 |
| 30 | 25 | 30 | 45 |

| Paciente | Muestra 1 (minutos) | Muestra 2 (minutos) | Muestra 3 (minutos) |
|-----------------|--------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|
| 31 | 20 | 25 | 30 |
| 32 | 25 | 30 | 45 |
| 33 | 25 | 30 | 60 |
| 34 | 30 | 45 | 90 |
| 35 | 30 | 60 | 90 |
| 36 | 30 | 45 | 120 |
| 37 | 30 | 60 | 120 |
| 38 | 30 | 90 | 120 |
| 39 | 30 | 60 | 120 |
| 40 | 60 | 90 | 120 |
| 41 | 60 | 90 | 120 |
| 42 | 60 | 90 | 120 |
| 43 | 60 | 90 | 120 |
| 44 | 60 | 90 | 120 |
| 45 | 60 | 90 | 120 |
| 46 | 60 | 90 | 120 |
| 47 | 60 | 90 | 120 |
| 48 | 60 | 90 | 120 |
| 49 | 60 | 90 | 120 |



INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA
ANEXO 4. HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Hoja 1

PROTOCOLO: “FARMACOCINÉTICA POBLACIONAL DEL MIDAZOLAM DURANTE LA SEDACIÓN EN PACIENTES PEDIÁTRICOS SOMETIDOS A CIRUGÍA MENOR”

DATOS DEL PACIENTE

Nombre: _____ Servicio: _____
Edad (Años/Meses/Días) _____ Registro: _____
Género (M/F) _____ Fecha de ingreso: _____
Fecha de nacimiento: _____ Peso actual: _____
Estatura actual: _____ IMC: _____
Diagnóstico principales: _____

CONDICIONES CLÍNICAS

Temperatura: _____ FC: _____ FR: _____ TA: _____ SO2: _____
ASA I _____ ASA II _____

DATOS DE MUESTREO

Fecha _____ Dosis de sedación _____
Estudio farmacológico _____
Muestra 1:
Hora _____
Muestra 2:
Hora _____
Muestra 3:
Hora _____
Observaciones _____

INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

Hoja 2

| Nombre del fármaco | Grupo farmacológico | Se administró* |
|--------------------|--------------------------------|----------------|
| FENTANILO | Analgésico | Si () No () |
| LIDOCAÍNA | Analgésico/Anestésico | Si () No () |
| PROPOFOL | Anestésico | Si () No () |
| VECURONIO | Relajante muscular | Si () No () |
| RANITIDINA | Antiácido | Si () No () |
| KETOROLACO | Antiinflamatorio/Antireumático | Si () No () |
| DEXAMETASONA | Corticoesteroide | Si () No () |
| PARACETAMOL | Analgésico/Antipirético | Si () No () |
| ONDANSETRON | Antiemético | Si () No () |
| BUPRENORFINA | Analgésico | Si () No () |
| MORFINA | Analgésico | Si () No () |
| TRAMADOL | Analgésico | Si () No () |
| OMEPRAZOL | Antiácido | Si () No () |
| Otros | | |
| | | Si () No () |
| | | Si () No () |
| | | Si () No () |

***Nota:** En caso de que el paciente requiera alguno de estos fármacos, anotar con una X si el fármaco se administró de manera concomitante con Midazolam.

RECOLECCIÓN DE DATOS FARMACOLÓGICOS

Hoja 3

| MUESTRA | VALOR DE BIS | CONCENTRACIÓN PLASMÁTICA O SANGUÍNEA DEL MIDAZOLAM (ng/ml) | CONSTANTE DE ELIMINACIÓN K_e (h ⁻¹) | TIEMPO DE VIDA MEDIA DE ELIMINACIÓN $t_{1/2}$ (h) | VOLUMEN DE DISTRIBUCIÓN V_d (L/kg) | DEPURACIÓN Cl (L/kg/h) | ÁREA BAJO LA CURVA (ABC ₀₋₄) (mg/mL/h) |
|---------------------------------------|--------------|--|---|---|--------------------------------------|--------------------------|--|
| Basal | | | | | | | |
| 1 | | | | | | | |
| 2 | | | | | | | |
| 3 | | | | | | | |
| IDENTIFICACIÓN DEL MEDICAMENTO | | | | | | | |
| MEDICAMENTO NOMBRE GENÉRICO | | | | | DENOMINACIÓN DISTINTIVA | | |
| LABORATORIO PRODUCTOR | | | | | | | |
| NUMERO DE LOTE | | | | FECHA DE CADUCIDAD | | | |
| | | | | DÍA | | MES | AÑO |



Instituto Nacional de Pediatría
DIRECCIÓN MÉDICA
COMITÉ DE FARMACIA Y TERAPÉUTICA
ANEXO 5. REPORTE DE PROBABLE EFECTO ADVERSO A MEDICAMENTO

| | | | |
|--|-------------------------|--|---------------------------------|
| FECHA DE ELABORACIÓN: DÍA MES AÑO | | | |
| IDENTIFICACION DEL PACIENTE | | | |
| NOMBRE DEL PACIENTE | | | |
| APELLIDO PATERNO | | APELLIDO MATERNO | |
| REGISTRO | DEPARTAMENTO / SERVICIO | | CAMA |
| PESO | TALLA | SEXO | EDAD |
| | CM | M <input type="radio"/> F <input type="radio"/> ID <input type="radio"/> | AÑOS MESES |
| DIAGNOSTICO DE BASE | | | |
| ANTECEDENTES DE IMPORTANCIA EN LA HISTORIA CLÍNICA (DIAGNOSTICOS, ALERGIAS , EMBARAZO, CIRUGIA PREVIA, DATOS DE LABORATORIO) | | | |

| | | | |
|--|--------------------------|--|---|
| IDENTIFICACION DEL PROBABLE EVENTO | | | |
| DIAGNÓSTICO MOTIVO DE LA PRESCRIPCIÓN | | | |
| NOMBRE DEL MEDICAMENTO | | DOSIS | VÍA DE ADMINISTRACIÓN |
| FECHA DEL INICIO DE LA ADMINISTRACION DEL MEDICAMENTO: | | FECHA DE INICIO DEL PROBABLE EFECTO: | |
| DÍA | MES | AÑO | DÍA MES AÑO |
| HORA DE INICIO DEL EFECTO ADVERSO: HORA MINUTO | | | |
| DESCRIBIR SIGNOS Y SINTOMAS, EXPLORACIÓN FÍSICA Y DATOS DE LABORATORIO | | | |
| SE SUSPENDIO EL MEDICAMENTO SOSPECHOSO: | | DESAPARECIO LA REACCION AL SUSPENDER EL MEDICAMENTO: | |
| SI <input type="radio"/> | NO <input type="radio"/> | SI <input type="radio"/> | NO <input type="radio"/> |
| SE DISMINUYO LA DOSIS DEL MEDICAMENTO: | | ANOTAR NUEVA DOSIS | |
| SI <input type="radio"/> | NO <input type="radio"/> | | |
| FECHA DE TÉRMINO DEL EFECTO ADVERSO | | HORA DE TÉRMINO DEL EFECTO ADVERSO | |
| DÍA | MES | AÑO | HORA MINUTOS |
| SI NO SE RETIRO EL MEDICAMENTO PERSISTIO LA REACCIÓN? | | | |
| SI <input type="radio"/> | | NO <input type="radio"/> | |
| SE CAMBIO EL MEDICAMENTO: | | ANOTAR NOMBRE DEL NUEVO MEDICAMENTO | |
| SI <input type="radio"/> | NO <input type="radio"/> | | |
| REAPARECIO LA REACCION AL INICIAR EL NUEVO MEDICAMENTO: | | | |
| SI <input type="radio"/> | | NO <input type="radio"/> | |

| | | |
|--|---|----------------------------------|
| CONSECUENCIA DEL EFECTO | | |
| <input type="radio"/> RECUPERADO SIN SECUELAS <input type="radio"/> RECUPERADO CON SECUELAS <input type="radio"/> NO RECUPERADO | <input type="radio"/> MUERTE; DEBIDA A LA REACCIÓN <input type="radio"/> MUERTE; EL FARMACO PUDO HABER CONTRIBUIDO <input type="radio"/> MUERTE; NO RELACIONADA AL MEDICAMENTO | <input type="radio"/> NO SE SABE |

| | | | |
|---------------------------------------|--------------------|-------------------------|-----|
| IDENTIFICACION DEL MEDICAMENTO | | | |
| MEDICAMENTO NOMBRE GENÉRICO | | DENOMINACIÓN DISTINTIVA | |
| LABORATORIO PRODUCTOR | | | |
| NÚMERO DE LOTE | FECHA DE CADUCIDAD | | |
| | DÍA | MES | AÑO |



INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA
ANEXO 6. CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

PROTOCOLO: “FARMACOCINÉTICA POBLACIONAL DEL MIDAZOLAM DURANTE LA SEDACIÓN EN PACIENTES PEDIÁTRICOS SOMETIDOS ACIRUGÍA MENOR”

Investigador principal: Q.A. Ana María del Carmen Flores Pérez
Investigador en Ciencias Médicas “D”
Laboratorio de Farmacología
Torre de Investigación “Dr. Joaquín Cravioto”
Av. Imán no. 1, 3er piso, Col. Insurgentes Cuicuilco,
Delegación Coyoacán, CP 04530, Ciudad de México

Se le invita a usted (a su hijo) a participar en un estudio de investigación. Lea cuidadosamente este formato; puede comentarlo con alguien con quien usted se sienta cómodo y preguntarle al médico cualquier duda con respecto al estudio en este momento o posteriormente. Tómese el tiempo necesario para reflexionar y decida si usted (su hijo) participará o no en el estudio.

¿Para qué se efectúa este estudio?

El midazolam es un medicamento muy utilizado para sedación (proceso en el que se quedan completamente dormidos) en niños que se someten a cirugía menor (a una operación) debido a su rápido efecto. En el presente estudio se medirá cuánto medicamento tiene su hijo en la sangre y se vigilará todo el tiempo que esté dormido durante la operación en el Quirófano, con la intención de determinar si a una dosis de **50 µg/kg** vía intravenosa (inyectada en la vena) del medicamento es adecuada para que su hijo se quede completamente dormido y esa cantidad de medicina no le cause efectos no deseados.

¿En qué consiste el estudio y qué tendrá que hacer mi hijo (a)?

Le solicitaremos tres muestras de 3.0 mL de sangre (más de media cucharadita) en tres diferentes momentos durante el estudio. Si su hijo es menor de 4 años, se tomarán muestras menores a 1.0 mL de sangre en papel filtro especial (tarjeta Guthrie), por medio de punción en la yema de algún dedo (como cuando se realiza una prueba para medir el azúcar en la sangre), en tres diferentes momentos durante el estudio. Todo esto, una vez que haya entendido, aceptado y firmado este consentimiento.

¿Quiénes pueden participar en el estudio?

Pacientes entre 2 años (cuyo peso sea mayor 10 kg) y 17 años, de cualquier sexo. Que sean tratados en el Instituto Nacional de Pediatría, en el Departamento de Anestesiología, que requieran midazolam con fines de sedación, con Clasificación del Estado Físico ASA I y ASA II (sanos o con una enfermedad controlada, que acudan por una cirugía menor). Pacientes en los que los padres o tutor responsable acepte la participación en el estudio a través de la firma del consentimiento informado; así como también, en los pacientes mayores de 7 años, que acepten participar en el estudio mediante firma del asentimiento informado.

¿Quiénes no deben participar en el estudio?

Pacientes que no entren dentro de la clasificación de ASA I y ASA II con enfermedades sistémicas severas (como diabetes o asma) no controladas o que tengan el antecedente de hipersensibilidad a benzodiazepinas (que les haga daño el uso de algún medicamento como el Midazolam).

¿Qué se conoce acerca de esta prueba a realizar?

Con este tipo de estudios podemos conocer que cantidad de medicamento es adecuada para que su hijo se quede completamente dormido y si esa cantidad de medicina no le cause efectos no deseados.

¿Quién pagará los gastos del estudio?

El estudio no tiene ningún costo para usted. Sin embargo, deberá seguir pagando los gastos correspondientes al tratamiento médico de su hijo (a) como lo ha hecho hasta el momento. También es importante aclarar que NO recibirá ninguna compensación económica por participar.

¿Qué efectos indeseables pueden pasar a su hijo al participar en el estudio?

Los efectos adversos (efectos no deseados) del medicamento más comunes son: hipo, náusea, vómito, espasmo laríngeo (contracción prolongada de la laringe), disnea (dificultad para respirar), alucinaciones, mareo, ataxia (disminución de la capacidad de coordinar movimientos), movimientos involuntarios. También produce baja de la presión arterial y cambios en el ritmo del corazón y de la respiración. Sin embargo, si se llegara a presentar alguno de ellos se otorgará atención inmediata por parte del personal médico responsable del estudio.

¿Qué debo hacer en caso de que tenga mi hijo alguna molestia después del estudio?

Usted puede contactarse con la investigadora responsable de este estudio, la Q.A. Ana María del Carmen Flores Pérez al teléfono 1084-0900 Exts. 1426 ó 1428, o a su celular 551798-5507. Asimismo, puede contactarse con los médicos responsables del estudio, Dras. Delfina Ortiz Marmolejo y Lina Andrea Sarmiento Argüello del Departamento de Anestesiología, al teléfono 1084-0900 Ext. 1286, o bien, al celular de la Dra. Lina Sarmiento 554490-6442.

¿Qué beneficios puedo esperar?

Usted y su hijo no obtendrán un beneficio inmediato; sin embargo, conocer que cantidad de medicamento es adecuada para que su hijo se quede completamente dormido y si esa cantidad de medicina no le cause efectos no deseados, podrá ser benéfico en un futuro a pacientes que necesiten una operación o incluso si su hijo requiriera de una nueva operación, se podría tener una dosis o cantidad de medicamento personalizada para su completa sedación sin que le llegue a producir efectos no deseados.

También es importante mencionar que los resultados de este estudio podrán ser dados a conocer en reuniones de especialistas y publicados en revistas científicas, pero los datos de su hijo no aparecerán y no se podrá relacionar su información con lo que se presente para difundir los resultados.

¿A quién debo llamar en caso de tener preguntas?

Usted puede contactarse con la investigadora responsable de este estudio, la Q.A. Ana María del Carmen Flores Pérez al teléfono 1084-0900 Exts. 1426 ó 1428, o a su

celular 551798-5507. Asimismo, puede contactarse con los médicos responsables del estudio, Dras. Delfina Ortiz Marmolejo y Lina Andrea Sarmiento Argüello del Departamento de Anestesiología, al teléfono 1084-0900 Ext. 1286, o al celular de la Dra. Sarmiento 554490-6442. En caso de dudas sobre los derechos del participante como paciente del Instituto, puede comunicarse al teléfono 1084-0900 Ext. 1581 con el Dr. Alberto Olaya Vargas, Presidente del Comité de Ética del Instituto Nacional de Pediatría.

¿Puedo negarme a participar en este estudio y se me puede pedir que abandone el estudio?

La participación en este estudio es voluntaria, por lo cual desde el inicio o en el momento en que lo desee puede abandonar el estudio sin perder ninguno de los derechos que actualmente tiene como paciente del Instituto Nacional de Pediatría y sin perder la atención de sus médicos.

Sin embargo, el médico responsable del estudio puede solicitarle que su paciente abandone el estudio si a su consideración la salud de su hijo(a) se ve comprometida.

¿Quiénes van tener información de mi hijo?

Los datos que se obtengan de este estudio sólo serán conocidos por los investigadores y el personal médico directamente involucrado en este estudio. Cabe mencionar que también las autoridades como el Comité de Ética en Investigación, tendrán libre acceso a los datos. Todos los datos serán manejados por el personal médico y de investigación bajo estricta confidencialidad y codificados, por lo que no habrá posibilidad de que se asocien a su hijo (a), ya que en las publicaciones que se generen o la difusión de los resultados obtenidos, no se va a incluir ningún nombre o siglas que pudieran asociarse con los participantes del estudio. Los resultados serán confidenciales y usted puede conocerlos si lo desea al finalizar el protocolo de investigación.

¿Qué se va a hacer con las muestras biológicas?

Las muestras de sangre serán codificadas, analizadas y almacenadas en el Laboratorio de Farmacología del Instituto Nacional de Pediatría por 5 años, después se destruirán y no se utilizarán más que para los fines descritos en ésta carta. Ninguna persona ajena al proyecto recibirá información relacionada con la historia

clínica de su hijo (a) ni con su muestra. Si es su decisión, podrá retirar la muestra de su hijo (a) en cualquier momento del estudio, haciendo la solicitud personal a los investigadores responsables

¿Puedo conocer los resultados del estudio?

Los resultados del estudio los podrá consultar con el investigador responsable de manera directa o a los teléfonos previamente indicados, al finalizar el protocolo de investigación.

Al firmar a continuación, acepto que:

He leído este formato de consentimiento informado.

He tenido la oportunidad de formular preguntas y éstas han sido contestadas satisfactoriamente.

Consiento voluntariamente la participación de mi hijo(a) en este estudio.

Concedo permiso para que se use y comparta la información referente a mi hijo (a) como se describe en este formato.

Puedo elegir que mi hijo(a) no participe en el estudio o que lo abandone en cualquier momento, comunicándolo los investigadores responsables del estudio, sin que esto afecte su cuidado médico.

Nombre del niño (a) participante:

Fecha: _____

Nombre y firma del Padre o Tutor: _____

Fecha: _____

Teléfono: _____

Nombre y firma de la Madre o Tutor: _____

Fecha: _____

Teléfono: _____

He sido testigo de la lectura exacta del documento de consentimiento para el potencial participante y el individuo ha tenido la oportunidad de hacer preguntas. Confirmando que el individuo ha dado consentimiento libremente.

Nombre y firma del testigo 1: _____

Fecha: _____

Dirección: _____

Relación que tiene con el paciente: _____

Nombre y firma del testigo 2: _____

Fecha: _____

Dirección: _____

Relación que tiene con el paciente: _____

Nombre y firma de quien conduce el consentimiento informado:

Fecha: _____

- Ha sido proporcionada al participante una copia de este documento de consentimiento informado _____ (iniciales de quien conduce el consentimiento)
- Recibí copia de este consentimiento

Nombre y firma: _____

Fecha: _____



INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA
ANEXO 7. CARTA DE ASENTIMIENTO INFORMADO

PROTOCOLO: “FARMACOCINÉTICA POBLACIONAL DEL MIDAZOLAM DURANTE LA SEDACIÓN EN PACIENTES PEDIÁTRICOS SOMETIDOS ACIRUGÍA MENOR”

Investigador principal: Q.A. Ana María del Carmen Flores Pérez

Investigador en Ciencias Médicas “D”

Laboratorio de Farmacología

Torre de Investigación “Dr. Joaquín Cravioto”

Av. Imán no. 1, 3er piso, Col. Insurgentes Cuicuilco,

Delegación Coyoacán, CP 04530, Ciudad de México

Por medio de la presente, se te invita a participar en un estudio de investigación. Para que decidas participar o no en el estudio, debes leer cuidadosamente este formato y preguntar a los investigadores responsables del estudio cualquier duda al respecto.

¿Para qué se efectúa este estudio?

El midazolam es un medicamento que te ayuda a relajarte y a sentirte adormilado (a) durante la cirugía. Con la intención de conocer si a la dosis que te administró el médico (de 50 $\mu\text{g}/\text{kg}$), te servirá para que te quedes completamente dormido (a) y saber que cantidad de medicamento tenías en sangre en el momento de tu operación. Después esta información le podría servir al médico como apoyo al tratamiento en pacientes que son programados para cirugía.

¿Quiénes pueden participar en el estudio?

Pacientes como tú, que serán programados para cirugía menor.

¿En qué consiste el estudio y qué tendrás que hacer?

Se te tomarán 3 muestras de sangre (más de media cucharadita) durante la cirugía

cuando ya estes dormido (a). Este procedimiento no tiene riesgo para ti. Todo esto, una vez que hayas entendido, aceptado y firmado este asentimiento.

¿Quién pagará los gastos del estudio?

El estudio no tiene ningún costo, aunque tus padre deben seguir pagando tu tratamiento médico como lo han hecho hasta el momento. También es importante aclarar que NO recibirás ningún pago por participar.

¿Qué efectos no deseables pueden pasarme al participar en el estudio?

El procedimiento de la toma de muestra de sangre, no representa ningún riesgo adicional para ti, pero si te llegará a provocar molestias menores como un ligero dolor en el sitio de la punción o un ligero moretón, se te dará atención inmediata por parte del médico responsable del estudio.

¿Qué beneficios puedo esperar?

El beneficio esperado de este estudio es saber si a la dosis del medicamento (midazolam) que se te administró para mantenerte dormido durante tu cirugía, es la adecuada para ti y evitar efectos no deseados al medicamento. También es importante mencionarte que los resultados de este estudio podrán ser dados a conocer en reuniones de especialistas y publicados en revistas científicas, pero nadie sabrá que eres tú porque no se pondrá ningún dato que puede identificarte.

¿Puedo negarme a participar en este estudio?

Puedes negarte a participar en el estudio en cualquier momento y esta decisión no repercutirá en la atención médica que se otorga en el Hospital, ya que tu participación es completamente voluntaria.

¿Quiénes van tener información de mis datos?

Tus datos personales sólo estarán disponibles para el médico a cargo y los investigadores responsables. Las muestras serán marcadas sin tus datos personales y los resultados son confidenciales. La información que se publique en revistas científicas o se presente en congresos, no incluirá ningún dato personal que permita conocer tu identidad.

¿Qué se va a hacer con las muestra que me tomen?

La muestras de sangre serán codificadas, analizadas y almacenadas por 5 años en el Laboratorio de Farmacología del Instituto Nacional de Pediatría. Ninguna persona

ajena al proyecto recibirá información relacionada con tu historia clínica ni con tus muestras. Si es tu decisión, podrás retirar las muestras en cualquier momento del estudio y una vez que hayas platicado con tus padres, ellos podrán pedir a los doctores responsables que desechen tus muestras.

¿Puedo conocer los resultados del estudio?

Si lo deseas, puedes tener acceso a tus resultados al finalizar el estudio.

Al firmar a continuación, acepto que: He leído este asentimiento. He tenido la oportunidad de realizar preguntas y éstas han sido contestadas claramente. Entiendo que mi participación es voluntaria. Acepto participar en el estudio. Doy permiso para que se use y comparta la información referente a mí como se describe en este formato. Puedo elegir no participar en el estudio o abandonarlo en cualquier momento, comunicándolo a los investigadores responsables del estudio, sin que esto afecte mi cuidado médico.

Nombre del niño (o del participante)

Fecha

Nombre y firma de la persona que conduce
la revisión del asentimiento

Fecha

Nombre y firma de testigo 1

Fecha

Relación que tiene con el paciente

Dirección

Nombre y firma de testigo 2

Fecha

Relación que tiene con el paciente

Dirección

Recibí copia de este asentimiento

Nombre y firma

Fecha

ANEXO 8. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

| ACTIVIDADES | MES | | | | | | | | | | | | |
|--|------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|------|-----|-----|
| | 2021 | | | | | | | | | | 2022 | | |
| | MAR | ABR | MAY | JUN | JUL | AGO | SEP | OCT | NOV | DIC | ENE | FEB | MAR |
| REVISIÓN DE LA LITERATURA | X | | | | | | | | | | | | |
| APROBACIÓN DEL COMITÉ DE INVESTIGACIÓN | | X | | | | | | | | | | | |
| RECOLECCIÓN DE DATOS | | X | X | X | X | X | X | X | X | X | | | |
| ENVIO DE DATOS | | X | X | X | X | X | X | X | X | X | | | |
| ANÁLISIS DE DATOS | | | | | | | | | | | X | | |
| INFORME FINAL | | | | | | | | | | | | X | |
| PUBLICACIÓN DE RESULTADOS | | | | | | | | | | | | | X |