



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E
INVESTIGACIÓN
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA**

**“FARMACOCINÉTICA POBLACIONAL DEL MIDAZOLAM
DURANTE LA SEDACIÓN EN PACIENTES PEDIÁTRICOS
SOMETIDOS A CIRUGÍA MENOR, INFORME 2022-2023”**

TESIS

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

PRESENTA:

DRA. NANCY GUADALUPE LOREDO GARCÍA

TUTOR DE TESIS:

DRA. LINA ANDREA SARMIENTO ARGÜELLO

ASESOR METODOLÓGICO:

DR. ÓSCAR ALBERTO PÉREZ GONZÁLEZ



Ciudad de México 2024



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

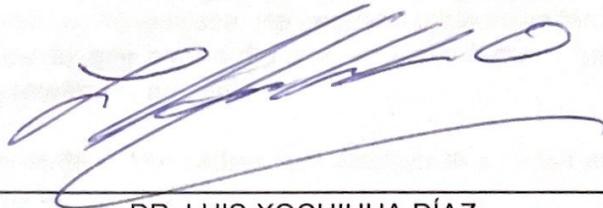
DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

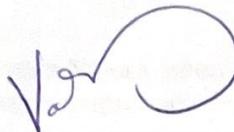
El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición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

TITULO DE LA TESIS

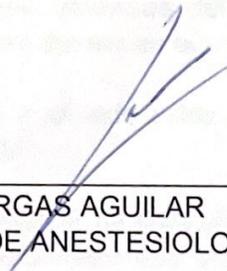
**"FARMACOCINÉTICA POBLACIONAL DEL MIDAZOLAM DURANTE LA
SEDACIÓN EN PACIENTES PEDIÁTRICOS SOMETIDOS A CIRUGÍA MENOR,
INFORME 2022-2023"**



DR. LUIS XOCHIHUA DÍAZ
DIRECTOR DE ENSEÑANZA



DRA. ROSA VALENTINA VEGA RANGEL
JEFA 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
TUTOR DE TESIS



DR. ÓSCAR ALBERTO PÉREZ GONZÁLEZ
ASESOR METODOLÓGICO

DEDICATORIA

Después de tanto tiempo de estudio, aquí culmina una etapa de mi vida y mi formación académica, sin embargo, no es el final, agradezco a cada una de las personas que aportaron, aunque sea una pequeña parte en mi formación y así poder lograr ser la profesional que hoy en día soy, el camino sigue y hay mucho más por delante, sueños y metas por perseguir.

Agradezco eternamente a mis padres que estuvieron y están apoyándome, a mi lado en todo momento, los amo.

A mis hermanos quienes siempre tuvieron una palabra de aliento para continuar en este camino.

A mis maestros en especial a la Dra. Jovita Nájera quien fue y es para mí un ejemplo a seguir, quien me enseñó el amor y motivación hacia este camino.

A la Dra. Silvia Peña, Dr. Gabriel Mancera, Dr. David Campos, Dra. Luz Cortes quienes siempre tuvieron un consejo, me apoyaron en cada una de mis dudas y mis metas a lograr en esta etapa, a todos mis maestros del Instituto Nacional de Pediatría y al instituto mismo, el cual siempre llevaré en el corazón.

A mi compañero Julio Leonardo por estar a mi lado estos años, siento una gran admiración por ti como persona y profesional.

A mis pacientes sin los cuales no podría ejercer mi profesión, por ustedes y para ustedes me seguiré preparando tanto como profesional y persona.

A mi novio Crystian, eres mi soporte, mi compañero y motivación.

INDICE GENERAL

1. ÍNDICE	1
2. RESUMEN	3
3. MARCO TEÓRICO	
3.1 Antecedentes.....	4
3.2 Planteamiento del problema.....	7
3.3 Pregunta de Investigación.....	7
3.4 Justificación.....	7
4. OBJETIVOS	
4.1 Objetivos generales.....	8
4.2 Objetivos específicos.....	8
5. MATERIAL Y MÉTODOS	
5.1 Clasificación de investigación.....	8
5.2 Universo de estudio.....	8
5.3 Criterios de selección	
5.3.1 Criterios de inclusión.....	8
5.3.2 Criterios de exclusión.....	9
5.3.3 Criterios de eliminación.....	9
5.4 Variables del estudio.....	9
6. DESCRIPCIÓN METODOLÓGICA	
6.1 Determinación del midazolam en plasma.....	12
6.2 Método analítico y condiciones cromatográficas.....	12
6.3 Evaluación del nivel de sedación.....	13
6.4 Registro de datos.....	14
6.5 Tamaño de muestra.....	14
6.6 Análisis estadístico.....	14
7. CONSIDERACIONES ÉTICAS	14

<u>8.</u> RESULTADOS.....	16
<u>9.</u> DISCUSIÓN	52
<u>10.</u> CONCLUSIÓN.....	53
<u>11.</u> REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	53
<u>12.</u> ANEXOS	
12.1 Anexo 1. Clasificación de la Asociación Americana de Anestesiólogos (ASA).....	56
12.2 Anexo 2. Hoja de recolección de datos	57
12.3 Anexo 3. Reporte de probable efecto adverso a medicamento.....	60
12.4 Anexo 4. Carta de consentimiento informado	62
12.5 Anexo 5. Carta de asentimiento informado	68
<u>13.</u> CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES	71

2.RESUMEN

Introducción: La sedación ayuda a reducir la ansiedad en los pacientes antes de la cirugía, especialmente en pacientes pediátricos. El midazolam tiene un amplio rango terapéutico, es utilizado para la sedación en procesos quirúrgicos. No existe evidencia suficiente en la literatura del comportamiento farmacocinético en estos pacientes que reciben midazolam.

Planteamiento del problema: No se conoce con detalle el comportamiento farmacocinético del midazolam a dosis de 50 µg/kg IV en pacientes pediátricos sometidos a cirugía menor en el Instituto Nacional de Pediatría (INP) para la sedación adecuada, por lo que es necesario describirlo

Justificación: En pacientes pediátricos el midazolam tiene un amplio rango de dosificación por lo que es necesario un estudio farmacocinético poblacional del midazolam en pacientes pediátricos sometidos a cirugía menor, con la intención de determinar una dosis estándar para lograr niveles de sedación adecuados con concentraciones plasmáticas apropiadas y así evitar posibles efectos adversos en esta población de pacientes.

Objetivos: Objetivo general; Describir el comportamiento farmacocinético poblacional del midazolam de la marca genérica (Laboratorios PiSA), a una dosis de sedación de 50mcg/kg vía IV para lograr una sedación adecuada, en una cohorte de pacientes pediátricos entre 2 y 17 años, de ambos sexos sometidos a cirugía menor en el Instituto Nacional de Pediatría en el informe 2022-2023.

Objetivos específicos; 1.- Describir parámetros y modelo farmacocinético del midazolam en una población de pacientes pediátricos entre 2 y 17 años, de ambos sexos sometidos a cirugía menor. 2.- Describir los factores fisiopatológicos tales como clasificación ASA y grupo de diagnóstico, que modifican las concentraciones plasmáticas del midazolam.

Material y métodos:

Se realizará captación de pacientes que cumplan con los criterios de selección del protocolo institucional con el número 012/2019, recolección, captura y análisis de datos del ciclo 2022-2023.

Resultados: En este informe anual se recolectaron a 21 pacientes. Se realizó una segmentación de la población acorde a la clasificación ASA para valorar nivel de sedación y concentración de midazolam acorde a la división de ASA 1 o 2. Se observó que en la clasificación ASA I presentaron un BIS basal mínimo 79, un máximo de 98 con una mediana de 92. En los pacientes correspondientes a la clasificación ASA II un BIS basal mínimo 34, un máximo de 98 con una mediana de 96, De la clasificación ASA I: 3 pacientes (23.1%) presentaron un BIS entre 20-39 en el primer tiempo de valoración correspondiendo a una sedación muy profunda, 7 (53.8%) un BIS entre 40-60 correspondiendo a una sedación profunda, 3 (23.1%) un BIS entre 61-80 correspondiendo a sedación moderada. En el segundo tiempo de valoración 3 pacientes (23.1%) presentaron un BIS entre 20-39 correspondiendo a una sedación muy profunda, 6 (46.2%) un BIS entre 40-60 correspondiendo a una sedación profunda, 3 (23.1%) un BIS entre 61-80 correspondiendo a sedación moderada, 1 (7.7%) un BIS entre 81-100 (BIS 83) correspondiendo a ansiólisis. En el tercer tiempo de valoración 2 pacientes (15.4%) presentaron un BIS entre 20-39 correspondiendo a una sedación muy profunda, 7 (53.8%) un BIS entre 40-60 correspondiendo a una sedación profunda, 3 (23.1%) un BIS entre 61-80 correspondiendo a sedación moderada, 1 (7.7%) un BIS entre 81-100 (BIS 87) correspondiendo a ansiólisis.

De la clasificación ASA II: 7 pacientes (87.5%) obtuvieron un BIS entre 40-60 correspondiendo a una sedación profunda, 1 (12.5%) un BIS entre 61-80 correspondiendo a sedación moderada. En el segundo tiempo de valoración 1 paciente (12.5%) presentaron un BIS entre 20-39 correspondiendo a una sedación muy profunda, 5 (62.5%) un BIS entre 40-60 correspondiendo a una sedación profunda, 2 (25%) un BIS entre 61-80 correspondiendo a sedación moderada. En el tercer tiempo de valoración 2 pacientes (25%) presentaron un BIS entre 20-39 correspondiendo a una sedación muy profunda, 3 (37.5%) un BIS entre 40-60 correspondiendo a una sedación profunda, 3 (37.5%) un BIS entre 61-80 correspondiendo a sedación moderada.

En el grupo de ASA I se observó que el 23.1% de los pacientes presentaron un BIS entre 20-39 en el primer tiempo de valoración, en cambio en el ASA II no se observó ningún paciente con BIS en ese rango, el 46.2% de los pacientes ASA I obtuvieron un BIS entre 40-60 vs el 87.5% de los pacientes ASA II. En el segundo tiempo de valoración de sedación el 23.1% de los pacientes del grupo ASA I presento un BIS

entre 20-39 vs el 12.5% de los pacientes ASA II, el 46.2% del grupo ASA I obtuvieron BIS entre 40-60 vs el 62.5% de los pacientes del grupo ASA II. En el tercer tiempo de valoración de sedación el 15.4% de los pacientes presentaron un BIS entre 20-39 vs el 25% de los pacientes en el grupo de ASA II, el 53.8% de los pacientes con ASA I obtuvieron un BIS entre 40-60 vs un 37.5% de los pacientes del grupo ASA II.

En el grupo ASA I la concentración máxima en el primer tiempo de muestreo fue de 284,142 ng/ml, con una mínima de 5,82 ng/ml y una mediana de 113,434 ng/ml, en el grupo ASA II la concentración máxima fue de 488,387 ng/ml, con una mínima de 20.679 ng/ml y una mediana de 116,13 ng/ml.

En el grupo ASA I la concentración máxima en el segundo tiempo de muestreo fue de 321,345 ng/ml, con una mínima de 3,843 ng/ml y una mediana de 81,351 ng/ml, en el grupo ASA II la concentración máxima fue de 459,925 ng/ml, con una mínima de 25,308 ng/ml y una mediana de 152,36 ng/ml.

En el grupo ASA I la concentración máxima en el tercer tiempo de muestreo fue de 391,688 ng/ml, con una mínima de 13,272 ng/ml y una mediana de 95,442 ng/ml, en el grupo ASA II la concentración máxima fue de 459,925 ng/ml, con una mínima de 21,068 ng/ml y una mediana de 114,706 ng/ml.

Conclusiones:

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.

Debido a la variedad de diagnósticos presentados en la población no es posible establecer una relación entre el diagnóstico y el nivel de sedación o concentración plasmática. A dosis de 50mcg/kg de midazolam se observó que en pacientes ASA II es adecuada para mantener sedación profunda entre el 53.8-87.5%, teniendo un bajo porcentaje 0-25% de pacientes con sedación muy profunda, en pacientes ASA I se observó que la dosis establecida de midazolam presenta entre 46.2-53.8% de la población una sedación profunda, y del 12.5-23.1% sedación muy profunda, además de presentar pacientes con BIS >80, lo que pudiera sugerir que los pacientes ASA I requieren mayor dosis de midazolam.

La dosis establecida de midazolam genera concentraciones mayores en pacientes con ASA II que en pacientes con ASA I.

3. MARCO TEÓRICO

3.1 Antecedentes

El objetivo de la sedación es obtener un estado en el que el paciente este tranquilo y en contacto verbal racional con el personal a cargo de su cuidado¹, ayuda a 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 quirófano².

Las características del agente sedante ideal son: que tenga un rápido inicio de acción, efectivo al proveer sedación adecuada, rápida recuperación después de suspenderlo, fácil de administrar, sin acumulación o escasa acumulación en el organismo, efectos adversos mínimos, poca interacción farmacológica y costo bajo³.

El midazolam es un fármaco de la familia de las benzodiazepinas utilizado para la sedación en procesos quirúrgicos, su acción farmacológica se caracteriza por un rápido inicio del efecto clínico, con una rápida recuperación comparada con otras benzodiazepinas y debido a su baja toxicidad tiene un amplio rango terapéutico^{4,5}. La dosis administrada y el grado de afinidad a sus receptores definen la intensidad de su efecto clínico, pero no son las únicas variables que la determinan^{6,7}. Para inducir la anestesia general el midazolam es utilizado en combinación con otros agentes como los opioides, propofol o barbitúricos, 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 postoperatoria².

Farmacocinética del midazolam

Los benzodiazepinas como el midazolam se unen a la subunidad alfa del receptor para la inhibición del

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 hiperpolarización, este mecanismo primario de acción vía sistema GABA es compartido por muchos agentes sedantes como el propofol y los barbitúricos ^{2,8}.

El midazolam se absorbe muy bien por vía intramuscular, oral, rectal o intranasal, es altamente lipofílico por lo que accede rápida y fácilmente al sistema nervioso central ^{2,9}.

El metabolito principal del midazolam es el 1-OH-midazolam, producto del metabolismo en el hígado por el citocromo P450, posteriormente este metabolito es conjugado con ácido glucurónico a 1-OH-midazolam glucurónico con poca actividad biológica ⁹, aunque parece tener propiedades sedativas a concentraciones altas como se ha observado en pacientes adultos con falla renal ¹⁰. Del 60- 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 ¹¹.

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 96-98%, 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) ^{1,12}. 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, acorde a la ficha técnica del medicamento las dosis iniciales IV utilizadas en la práctica como coadyuvante de anestesia general 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 IV hasta una dosis total de 0.4 mg/kg (sin exceder los 10 mg). Para sedación intravenosa en la anestesia combinada la dosificación varía en un rango de 30-100mcg/kg ^{2,13}. 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 cada década de la vida; la sedación es efectiva de 20 a 40 minutos ^{5, 13}. Debido al amplio rango de dosificación sería útil y práctico tener una dosis estándar para lograr una sedación adecuada en pacientes pediátricos para optimizar la eficacia y seguridad del tratamiento y así evitar toxicidad y posibles efectos adversos en esta población de pacientes.

Farmacodinamia del midazolam

A través de la inhibición del neurotransmisor Ácido Gamma-Amino Butírico (GABA) el midazolam ejerce su efecto sedante, ansiolítico, anticonvulsivante, relajante muscular y amnésico, tanto en adultos como en niños ^{2,14}.

El midazolam presenta una rápida recuperación en comparación con otras benzodiazepinas, incluyendo el diazepam⁴, tiene mayor nivel de amnesia y es de 3 a 4 veces más potente comparado con el diazepam¹⁵⁻¹⁸.

La ocupación de menos del 20% de los receptores produce un efecto ansiolítico y anticomicial, efectos sedantes y amnésicos se obtienen con la ocupación del 30-50% de los receptores y con la ocupación de más del 60% de los receptores se obtiene el efecto hipnótico ⁶.

La intensidad del efecto clínico del midazolam depende tanto del grado de afinidad a sus receptores así como de la dosis administrada, lo cual debe ser ampliamente considerado ya que la dosificación excesiva conlleva un riesgo de efectos adversos secundarios como hipo, náuseas, vómito, espasmo laríngeo, disnea, alucinaciones, mareo, ataxia, movimientos involuntarios, hipotensión, baja saturación de oxígeno y cambios en el ritmo cardíaco y respiratorio ^{19,20,21}. La sobredosificación conlleva riesgo de depresión

respiratoria, apnea, arreflexia, paro respiratorio y/o cardiaco (usualmente en combinación con fármacos depresores del sistema nervioso central)¹⁹. Por lo que para lograr el efecto deseado en la población pediátrica puede requerir un ajuste de dosis, este ajuste de dosis puede estar asociado al uso de otros medicamentos por ejemplo opioides ⁷.

Las principales interacciones farmacológicas del midazolam se dan con 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 ²²⁻²⁴. 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 sistémico¹³.

El ajuste de dosis también se ve asociado a otras variables como edad del paciente, enfermedades concomitantes (hepáticas o renales), el estado general de salud, el uso del alcohol, el fumar y el estado hormonal ^{7, 25}.

La dosificación insuficiente para sedación conlleva complicaciones como 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 ²⁶.

Su inicio de acción varía de acuerdo del uso de otros medicamentos por ejemplo el uso de opioides, el inicio de la sedación en adultos con el midazolam IV sin uso de opioides es de 2 a 2.5 minutos y de 1-1.5 minutos usando opioides como premedicación. El efecto pico ocurre entre 2 a 3 minutos en adultos sanos²⁷. La duración de acción del midazolam es de 2 a 6 horas, la recuperación de los efectos sedantes empieza entre los 5 y 30 minutos ²⁸.

La sedación pico ocurre 5 minutos después de la administración del fármaco, esto demostrado en un estudio de niños sometidos a esofagogastroduodenoscopia, observando que sus efectos disminuían conforme la concentración plasmática descendía, se observó también que existe 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 ²⁹.

El aclaramiento del midazolam es menor en los niños comparado con los adultos, esto debido a la diferencia observada en la expresión y actividad del CYP3A4 en hígado e intestino en los distintos grupos de edad ³⁰. En los niños, el tiempo para el efecto clínico es mayor para el midazolam que para cualquier otro agente sedante ³¹. 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 ³². 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.³⁰

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 ¹. La evaluación del estado de sedación es subjetiva y los métodos más utilizados para analizar el nivel de sedación son las escalas clínicas de puntuación que analizan diferentes parámetros fisiológicos, las más utilizadas en niños son la escala de Ramsay y la de COMFORT, aunque ambas son poco sensibles a los cambios en la profundidad del nivel de sedación ^{12,33}. Existen métodos que permiten analizar de forma objetiva el grado de consciencia mediante el análisis del electroencefalograma (EEG), entre los más usados está el Índice Biespectral (BIS) ^{34,35}, 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, 40-60 adecuado nivel de sedación 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^{36,37}. Los valores del BIS están directamente relacionados con las escalas de evaluación de sedación³⁸ que se utilizan habitualmente como: escala de Ramsay^{39,40,41}, escala de sedación-agitación (SAS)⁴², escala de sedación-agitación de Richmond y puntuación de COMFORT^{26,43}. Las publicaciones demuestran el adecuado funcionamiento del BIS en la medición del efecto sedante de algunos fármacos, incluyendo al midazolam^{39, 41, 44}.

Es importante considerar que cuando los pacientes pediátricos se someten a una cirugía, requieren un cuidado minucioso en la dosificación de medicamentos como el midazolam, por parte de los médicos del Departamento de Anestesiología, debido a que con una sobredosificación puede ocurrir depresión respiratoria, apnea, arreflexia, paro respiratorio y/o cardiaco (usualmente en combinación con fármacos depresores del sistema nervioso central)¹⁹. Existe un rango variable de dosificación de midazolam debido a las variables que pueden modificar su efecto clínico como afinidad a receptores, interacciones farmacológicas, enfermedad concomitantes, edad del paciente, estado general de salud⁷, por lo que es necesario describir la farmacocinética poblacional de este fármaco en niños que se someterán a cirugía menor, con la intención de determinar si con una dosis estándar de 50 µg/kg intravenoso (IV) se obtienen niveles de sedación adecuados para evitar toxicidad y posibles efectos adversos en esta población de pacientes observados²⁵ este protocolo de tesis es la continuación de protocolo institucional con el número 012/2019.

3.2 Planteamiento del problema:

Los médicos del Departamento de Anestesiología son los responsables del manejo anestésico en un procedimiento quirúrgico; los pacientes pediátricos sometidos a cirugía requieren un cuidado extremo en la dosificación de medicamentos empleados en la anestesia. Para el personal que labora en este departamento tanto médicos y enfermeras es una gran incógnita si al administrar las ampollas 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 recomendadas en la ficha técnica del medicamento como coadyuvante de anestesia general en niños de 6 meses hasta 5 años de 50-100mcg/kg IV hasta una dosis total de 600mcg/kg sin superar los 6 mg, niños de 6 a 12 años 25-50mcg/kg IV hasta una dosis total de 400mcg/kg sin superar un máximo de 10 mg, dosis de sedación en la anestesia combinada por inyección intravenosa a dosis de 30-100mcg/kg. 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. No existe sustento en la literatura acerca del comportamiento farmacocinético detallado en la población de estudio. Debido al amplio rango de dosificación sería útil y práctico tener una dosis estándar para lograr una sedación adecuada en pacientes pediátricos para optimizar la eficacia y seguridad del tratamiento y así evitar toxicidad y posibles efectos adversos en esta población de pacientes. Por lo que se cree que una dosis estándar de sedación de 50 µg/kg vía IV de midazolam de la marca genérica (Laboratorios PiSA), logrará una sedación adecuada en pacientes pediátricos sometidos a cirugía menor en el Instituto Nacional de Pediatría, por lo tanto es necesario describir el comportamiento farmacocinético poblacional utilizando una dosis de sedación de 50 µg/kg vía IV.

3.3 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 en el informe 2022-2023?

3.4 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. Por lo que es necesario 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 estándar 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. Derivado de lo anterior se cuenta con un protocolo prospectivo institucional del cual se describirá un segmento en esta tesis, que es la base para el análisis comparativo que se integra en dicho protocolo institucional. Estos resultados servirán para el abordaje de una dosificación más adecuada en estos pacientes.

4.OBJETIVOS:

4.1 Objetivo General

Describir el comportamiento farmacocinético poblacional del midazolam de la marca genérica (Laboratorios PiSA), a una dosis de sedación de 50mcg/kg vía IV para lograr una sedación adecuada, en una cohorte de pacientes pediátricos entre 2 y 17 años, de ambos sexos sometidos a cirugía menor en el Instituto Nacional de Pediatría en el informe 2022-2023.

4.2 Objetivos específicos

- 1.- Describir los parámetros y modelo farmacocinético del midazolam en una población de pacientes pediátricos entre 2 y 17 años, de ambos sexos sometidos a cirugía menor.
- 2.- Describir los factores fisiopatológicos, tales como clasificación ASA y grupo de diagnóstico, que modifican las concentraciones plasmáticas del midazolam.

4.3 Hipótesis:

No aplica.

5.MATERIALES Y MÉTODOS:

5.1 Clasificación de la investigación

Estudio descriptivo, observacional, prospectivo y longitudinal

Muestreo: Se incluirán a todos los pacientes de la población elegible que cumplan con los criterios de selección. Por lo tanto, no utilizaremos un procedimiento de muestreo.

5.2 Universo de estudio (Población a estudiar)

Población objetivo

Pacientes entre 2 años y 17 años, programados para cirugías menores a los que se les administre midazolam como sedante previo al procedimiento quirúrgico

Población elegible

Población atendida en el Instituto Nacional de Pediatría entre 2022-2023

5.3 Criterios de selección:

5.3.1 Criterios de inclusión

1. Pacientes entre 2 años (cuyo peso sea mayor 10 kg) y 17 años, de ambos sexos
2. Pacientes sometidos a cirugía menor provenientes de cirugía pediátrica, cirugía plástica, ortopedia, otorrinolaringología, oftalmología y cirugía urológica.
3. Pacientes que cuenten con un acceso venoso permeable previo al ingreso a quirófano.
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. (Anexo 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.

5.3.2 Criterios de exclusión

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

5.3.3 Criterios de eliminación

1. Pacientes que presenten alguna complicación o fallezcan en el procedimiento quirúrgico.
2. Aquéllos que por algún motivo deseen abandonar la investigación.

5.4 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 cardiaca	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
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 FARMACOCINETICO			
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 (t1/2)	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

6.DESCRIPCIÓN METODOLÓGICA:

6.1 Determinación del midazolam en plasma

De acuerdo al protocolo institucional 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, 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. 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.

6.2 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 se adiciona 200 µL de plasma y 100 µL de una solución de hidróxido de sodio 1N, se agita

en un vórtex durante 30 segundos y se adiciona 3 mL de éter dietílico, agita la mezcla en vórtex por 1 min y centrifuga a 800 g durante 10 min, se congela los tubos a -80°C durante 10 min, decanta la fase orgánica y se somete a baño de agua a 40°C hasta sequedad, posteriormente se resuspende con 190 µL de fase móvil y adiciona 10 µL de propranolol (50 µg/mL) como estándar externo, se agita con vórtex durante 40 segundos e inyecta 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 ⁴⁵.

6.3 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. 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.

Figura 1. Guía de intervalos del BIS



4.- Se describirá los rangos de concentraciones plasmáticas de midazolam presentado en los grupos de pacientes con determinado factor fisiopatológico, basado en su clasificación de ASA y grupo diagnóstico.

6.4 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 2). En cuanto sea detectado un efecto adverso 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 3).

6.5 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)^{14,29}. 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 calculado para el protocolo institucional; considerando un tamaño del efecto de 0.2, error $\alpha=0.05$, $1-\beta=0.80$ utilizando MANOVA para muestras repetidas independientes. Para este protocolo de tesis se registraron los datos obtenidos en el periodo 2022-2023.

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 ($1-\beta$ 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

6.6 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%. 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.

7. CONSIDERACIONES ÉTICAS:

Este protocolo de tesis se basa en un protocolo institucional con el número de registro **012/2019** que cuenta con aprobación de los Comités de Investigación, Ética de Investigación y bioseguridad, se anexan los documentos aprobatorios correspondientes, así como, la solicitud para incorporación al proyecto por

parte de la tesis del presente protocolo. Se anexa las cartas de consentimiento informado y asentimiento informado aprobadas (Anexo 4 y 5). 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 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.

8.RESULTADOS

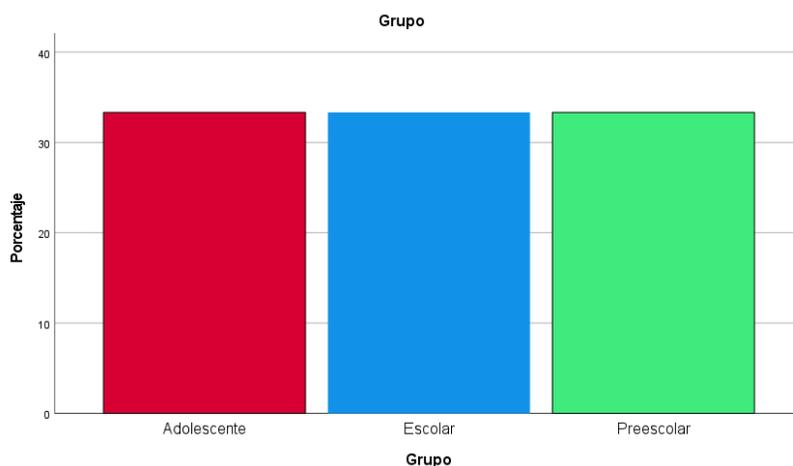
La población total recolectada a describir incluye 21 pacientes, 7 pacientes correspondientes al grupo preescolar (2-5 años) un 33.3% del total de la población recolectada, 7 pacientes del grupo escolar (6-12 años) 33.3%, 7 pacientes del grupo adolescente (13-17 años) 33.3%.

De los 21 pacientes de la población total 8 fueron femeninos (38.1%), 13 pacientes masculinos (61.9%). La normalidad de la distribución de los datos de las variables cuantitativas de la población total se evaluó con la prueba de Shapiro-Wilk observando una distribución normal en IMC, Frecuencia cardiaca (FC), frecuencia respiratoria (FR), saturación de oxígeno (SPO2), Nivel de sedación BIS en el primer, segundo y tercer tiempo.

Las variables con distribución no normal fueron: edad peso, estatura, temperatura, nivel basal de BIS, Tiempos de muestreo en primer, segundo y tercer tiempo, concentración de midazolam en el primer, segundo y tercer tiempo.

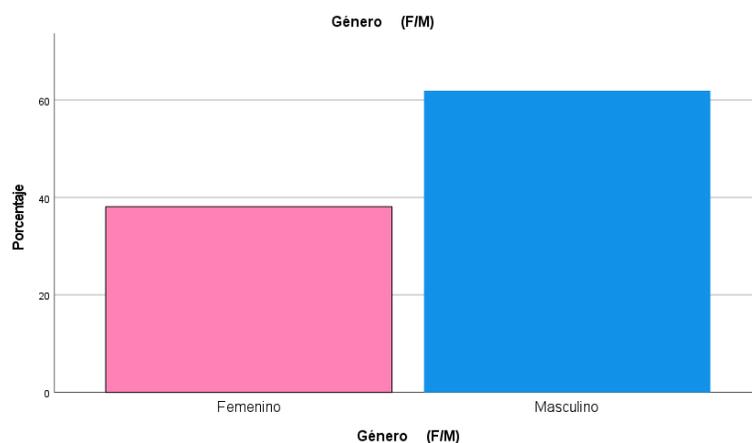
Grupo

		Frecuencia	Porcentaje
Válido	Adolescente	7	33,3
	Escolar	7	33,3
	Preescolar	7	33,3
	Total	21	100,0



Género de la población total

		Frecuencia	Porcentaje
Válido	Femenino	8	38,1
	Masculino	13	61,9
	Total	21	100,0



De la población total la edad mínima de los pacientes recolectados fue de 2 años, la edad máxima fue de 17 años, con una mediana de 10 años, el peso mínimo de los pacientes incluidos fue de 12.2kg, el peso máximo fue de 81kg, con una mediana de 35.8kg, la estatura mínima fue de 87.5cm, la estatura máxima de 174cm con una mediana de 133cm, de IMC se obtuvo una media de 19.76 con una desviación estándar (DE) de 4.4. Del total de pacientes 13 (61.9%) corresponden a la clasificación ASA I, 8 (38.1%) clasificación ASA II.

Parámetros Demográficos de población total

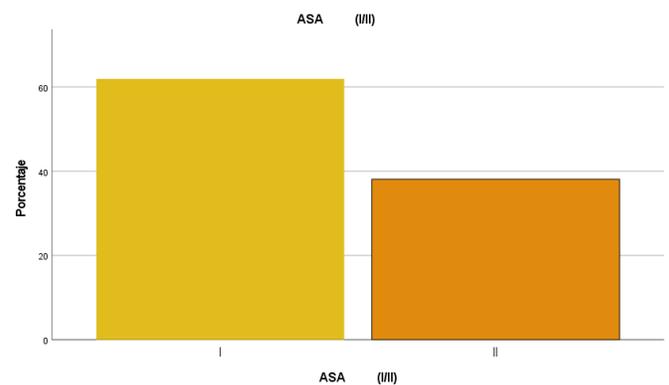
		Edad (años)	Peso (kg)	Estatura (cm)
N	Válido	21	21	21
	Perdidos	0	0	0
Mediana		10	35,80	133,00
Rango		15	68,80	86,5
Mínimo		2	12,20	87,5
Máximo		17	81,00	174,0

Parámetros Demográficos de población total

		IMC (m2)
N	Válido	21
	Perdidos	0
Media		19,76
Desviación Estándar		4,40

Clasificación ASA de la población total

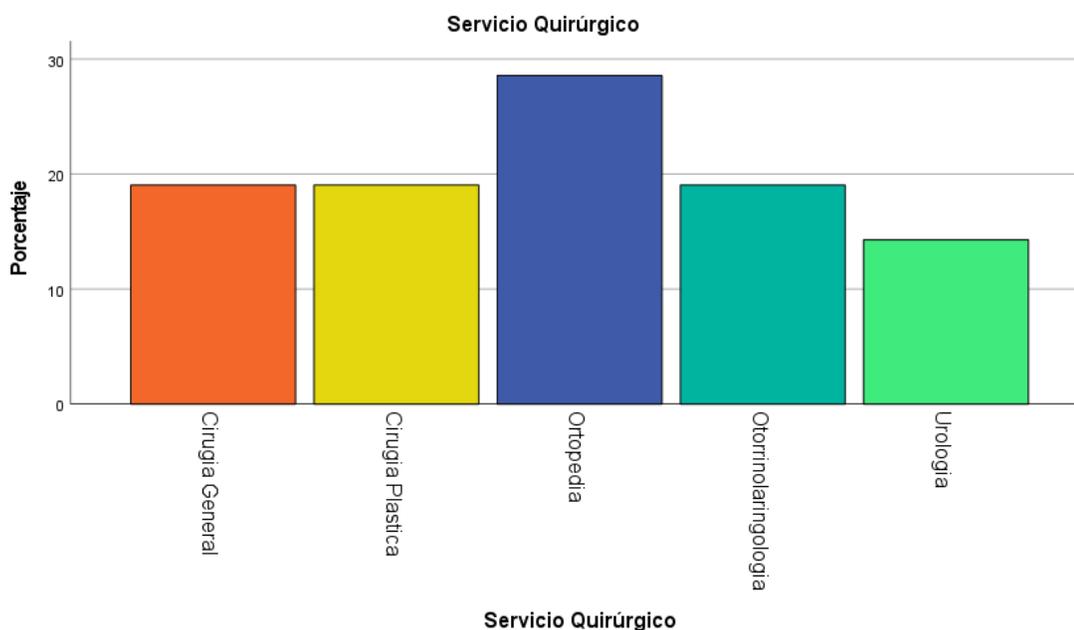
		Frecuencia	Porcentaje
Válido	I	13	61,9
	II	8	38,1
	Total	21	100,0



Los diagnósticos fueron muy variables en toda la población, siendo los de mayor frecuencia la criptorquidia bilateral con 3 pacientes (14.3%) y secuelas de labio y paladar hendido con 2 pacientes (9.5%), al ser tan variables los diagnósticos no es posible establecer una asociación de nivel de sedación BIS entre la dosis de midazolam con el diagnóstico. Del total de la población 4 (19%) corresponden al servicio de cirugía general, 4 (19%) corresponden al servicio de cirugía plástica, 6 (28.6%) corresponden al servicio de ortopedia, 4 (19%) corresponden al servicio de otorrinolaringología, 3 (14.3%) corresponden al servicio de urología.

Diagnósticos de la población total

		Frecuencia	Porcentaje
Válido	Arresto fisario de miembro pélvico derecho	1	4,8
	Cicatriz queloide brazo izquierdo	1	4,8
	Cicatriz queloide oído izquierdo secundario a mordedura de perro	1	4,8
	Coxa valga derecha	1	4,8
	Criptorquidia bilateral	3	14,3
	Displasia del desarrollo de cadera	1	4,8
	Fractura de radio	1	4,8
	Fractura diafisaria radio cúbito izquierdo	1	4,8
	Genu valgo	1	4,8
	Hipertrofia amigdalina	1	4,8
	Hipoacusia neurosensorial bilateral	1	4,8
	Hipospadias subglandular	1	4,8
	Linfadenopatía ganglionar probable tuberculosis ganglionar	1	4,8
	Objeto extraño oído derecho	1	4,8
	Reflujo vesicoureteral derecho grado 3	1	4,8
	Secuelas de labio y paladar hendido	2	9,5
	Testículo izquierdo retráctil	1	4,8
	Vejiga neurogénica, secuelas de mielomeningocele	1	4,8
	Total	21	100,0



Servicio Quirúrgico

		Frecuencia	Porcentaje
Válido	Cirugía General	4	19,0
	Cirugía Plástica	4	19,0
	Ortopedia	6	28,6
	Otorrinolaringología	4	19,0
	Urología	3	14,3
	Total	21	100,0

La temperatura mínima reportada en el total de la población fue de 35.8°C, la máxima de 36.5°C con una mediana de 36°C, de la frecuencia cardiaca la media fue de 95 latidos/min con una DE 19, en la frecuencia respiratoria se obtuvo una media de 19 respiraciones/min con una DE 4, la media de la saturación de oxígeno fue de 97% con una DE 2.

Signos vitales de la población total

		FC (latidos/min)	FR (respiraciones/min)	SPO2 (%)
N	Válido	21	21	21
	Perdidos	0	0	0
Media		95	19	97
Desviación Estándar		19	4	2

Signos vitales de la población total

		Temperatura (°C)
N	Válido	21
	Perdidos	0
Mediana		36,0
Rango		,700
Mínimo		35,8
Máximo		36,5

La dosis de midazolam implementada en toda la población tuvo una dosis mínima de 50mcg/kg de midazolam, con un máximo de 51mcg/kg, la mediana fue de 50mcg/kg.

El nivel de BIS basal mínimo reportado en la población total fue de 34, el máximo de 98, con una mediana de 94. El primer tiempo de muestreo mínimo fue de 5 minutos, el tiempo máximo de 60 minutos con una mediana de 25 minutos, en el segundo tiempo de muestreo el mínimo fue de 10 minutos, el tiempo máximo de 90 minutos con una mediana de 30 minutos, en el tercer tiempo de muestreo el mínimo fue de 15 minutos, el tiempo máximo de 120 minutos con una mediana de 45 minutos. La concentración mínima de midazolam en el primer tiempo fue de 5.820 ng/ml, la máxima de 488.387 ng/ml, con una mediana de 114.7815 ng/ml. La concentración mínima de midazolam en el segundo tiempo fue de 3.843 ng/ml, la máxima de 429.509 ng/ml, con una mediana de 128.526 ng/ml. La concentración mínima de midazolam en el tercer tiempo fue de 13.272 ng/ml, la máxima de 459.925 ng/ml, con una mediana de 99.066 ng/ml. El nivel de sedación BIS en el primer tiempo tuvo una media de 49 con una DE 11, en el segundo tiempo la media fue de 52 con una DE 13 en el tercer tiempo la media fue de 52 con una DE 14.

Un paciente del total de la población (4.8%) presento un BIS basal de 34, un paciente (4.8%) presento un BIS de 44, un paciente (4.8%) presento un BIS de 79, 85.7% de la población presento un BIS basal entre 80-98.

3 pacientes (14.3%) presentaron un BIS entre 20-39 en el primer tiempo de valoración correspondiendo a una sedación muy profunda, 14 (66.7%) un BIS entre 40-60 correspondiendo a una sedación profunda, 4 (19%) un BIS entre 61-80 correspondiendo a sedación moderada. En el segundo tiempo de valoración 4 pacientes (19%) presentaron un BIS entre 20-39 correspondiendo a una sedación muy profunda, 11 (52.4%) un BIS entre 40-60 correspondiendo a una sedación profunda, 5 (23.8%) un BIS entre 61-80 correspondiendo a sedación moderada, 1 (4.8%) un BIS entre 81-100 (BIS 83) correspondiendo a ansiólisis. En el tercer tiempo de valoración 4 pacientes (19%) presentaron un BIS entre 20-39 correspondiendo a una sedación muy profunda, 10 (47.6%) un BIS entre 40-60 correspondiendo a una sedación profunda, 6 (28.6%) un BIS entre 61-80 correspondiendo a sedación moderada, 1 (4.8%) un BIS entre 81-100 (BIS 87) correspondiendo a ansiólisis. Del 19-52.4% de todos los pacientes incluidos en el estudio mantuvieron sedación profunda con BIS entre 40-60 entre el primer y el tercer tiempo de valoración de la sedación.

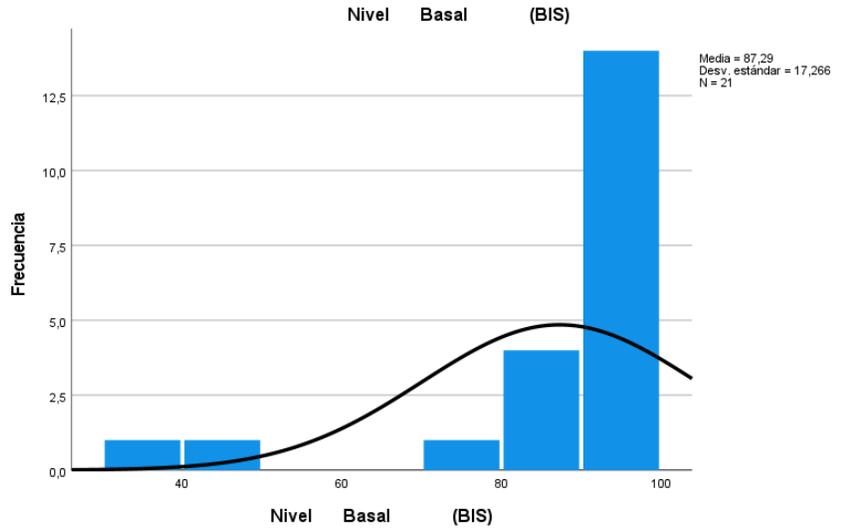
Tabla de parámetros de sedación población total

	Dosis I.V de sedación con MDZ µg/kg	Nivel Basal (BIS)	Tiempo de muestreo 1 (min)	Concentración de MDZ 1 (ng/ml)	Tiempo de muestreo 2 (min)	Concentración de MDZ 2 (ng/ml)	Tiempo de muestreo 3 (min)	Concentración de MDZ 3 (ng/ml)
N Válido	21	21	21	20	21	20	21	20
Perdidos	0	0	0	1	0	1	0	1
Mediana	50,00	94	25,00	114,78150	30,00	128,52600	45,00	99,06600
Rango	1	64	55	482,567	80	425,666	105	446,653
Mínimo	50	34	5	5,820	10	3,843	15	13,272
Máximo	51	98	60	488,387	90	429,509	120	459,925

MDZ: Midazolam

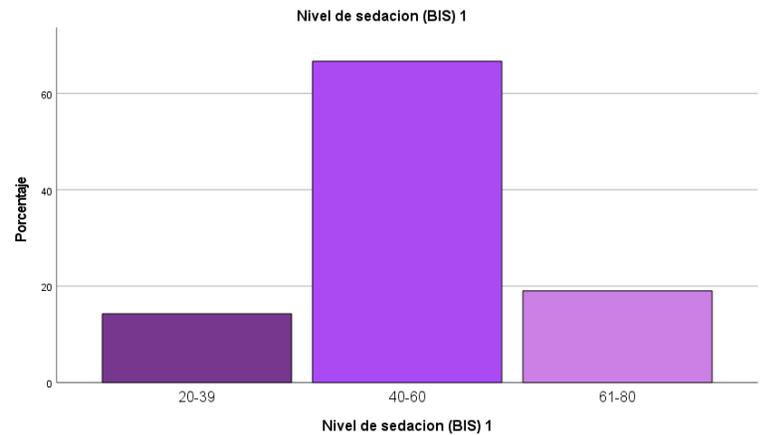
Niveles de sedación

	Nivel de sedación 1 (BIS)	Nivel de sedación 2 (BIS)	Nivel de sedación 3 (BIS)
N Válido	21	21	21
Perdidos	0	0	0
Media	49	52	52
Desviación Estándar	11	13	14



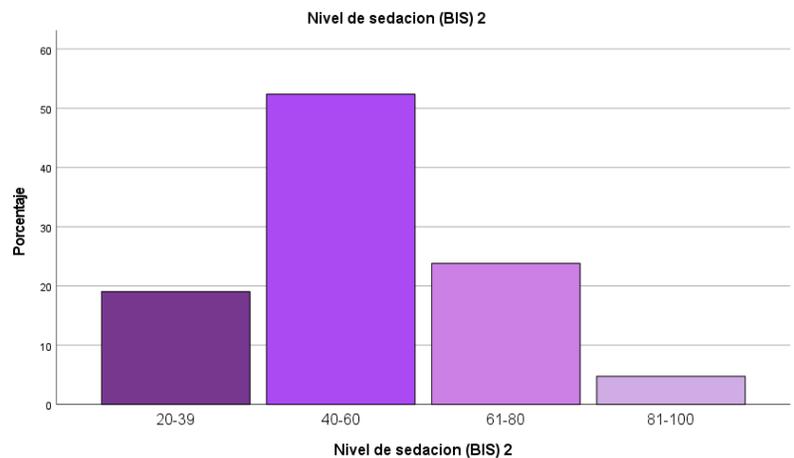
Nivel de sedación (BIS) 1 población total

		Frecuencia	Porcentaje
Válido	20-39	3	14,3
	40-60	14	66,7
	61-80	4	19,0
	Total	21	100,0



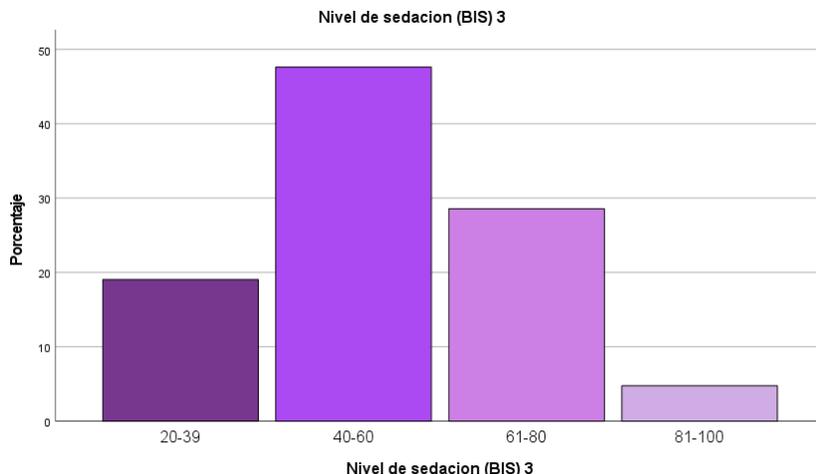
Nivel de sedación (BIS) 2 población total

		Frecuencia	Porcentaje
Válido	20-39	4	19,0
	40-60	11	52,4
	61-80	5	23,8
	81-100	1	4,8
	Total	21	100,0



Nivel de sedación (BIS) 3 población total

		Frecuencia	Porcentaje
Válido	20-39	4	19,0
	40-60	10	47,6
	61-80	6	28,6
	81-100	1	4,8
	Total	21	100,0



Se realizó una segmentación de la población acorde a la clasificación ASA para valorar nivel de sedación y concentración de midazolam acorde a la división de ASA 1 o 2. Se observó que en la clasificación ASA I presentaron un BIS basal mínimo 79, un máximo de 98 con una mediana de 92. En los pacientes correspondientes a la clasificación ASA II un BIS basal mínimo 34, un máximo de 98 con una mediana de 96, los pacientes con BIS basal bajo de la clasificación ASA II correspondían al grupo preescolar, siendo pacientes poco cooperadores que no permitieron la monitorización por lo cual el BIS basal fue bajo efectos de sevoflurano. La mediana de ambas clasificaciones ASA, tanto I como II es muy similar.

De la clasificación ASA I: 3 pacientes (23.1%) presentaron un BIS entre 20-39 en el primer tiempo de valoración correspondiendo a una sedación muy profunda, 7 (53.8%) un BIS entre 40-60 correspondiendo a una sedación profunda, 3 (23.1%) un BIS entre 61-80 correspondiendo a sedación moderada. En el segundo tiempo de valoración 3 pacientes (23.1%) presentaron un BIS entre 20-39 correspondiendo a una sedación muy profunda, 6 (46.2%) un BIS entre 40-60 correspondiendo a una sedación profunda, 3 (23.1%) un BIS entre 61-80 correspondiendo a sedación moderada, 1 (7.7%) un BIS entre 81-100 (BIS 83) correspondiendo a ansiólisis. En el tercer tiempo de valoración 2 pacientes (15.4%) presentaron un BIS entre 20-39 correspondiendo a una sedación muy profunda, 7 (53.8%) un BIS entre 40-60 correspondiendo a una sedación profunda, 3 (23.1%) un BIS entre 61-80 correspondiendo a sedación moderada, 1 (7.7%) un BIS entre 81-100 (BIS 87) correspondiendo a ansiólisis.

De la clasificación ASA II: 7 pacientes (87.5%) obtuvieron un BIS entre 40-60 correspondiendo a una sedación profunda, 1 (12.5%) un BIS entre 61-80 correspondiendo a sedación moderada. En el segundo tiempo de valoración 1 paciente (12.5%) presentaron un BIS entre 20-39 correspondiendo a una sedación muy profunda, 5 (62.5%) un BIS entre 40-60 correspondiendo a una sedación profunda, 2 (25%) un BIS entre 61-80 correspondiendo a sedación moderada. En el tercer tiempo de valoración 2 pacientes (25%) presentaron un BIS entre 20-39 correspondiendo a una sedación muy profunda, 3 (37.5%) un BIS entre 40-60 correspondiendo a una sedación profunda, 3 (37.5%) un BIS entre 61-80 correspondiendo a sedación moderada.

En el grupo de ASA I se observó que el 23.1% de los pacientes presentaron un BIS entre 20-39 en el primer tiempo de valoración, en cambio en el ASA II no se observó ningún

paciente con BIS en ese rango, el 46.2% de los pacientes ASA I obtuvieron un BIS entre 40-60 en relación al 87.5% de los pacientes ASA II. En el segundo tiempo de valoración de sedación el 23.1% de los pacientes del grupo ASA I presento un BIS entre 20-39 en relación al 12.5% de los pacientes ASA II, el 46.2% del grupo ASA I obtuvieron BIS entre 40-60 en relación al 62.5% de los pacientes del grupo ASA II. En el tercer tiempo de valoración de sedación el 15.4% de los pacientes presentaron un BIS entre 20-39 en relación al 25% de los pacientes en el grupo de ASA II, el 53.8% de los pacientes con ASA I obtuvieron un BIS entre 40-60 en relación al 37.5% de los pacientes del grupo ASA II.

Con la dosis establecida de midazolam se observó que los pacientes ASA I presentaban mayor porcentaje de pacientes con BIS entre 20-39 en el primer y segundo tiempo en relación a los pacientes ASA II, cambiando su relación en el tercer tiempo de evaluación de sedación, observando un mayor porcentaje de pacientes con BIS en este rango en pacientes ASA II, sin embargo, de manera general la población presento un BIS bajo entre el 0-25%.

El porcentaje de pacientes con BIS entre 40-60 fue mayor en el grupo ASA II en relación al grupo ASA I tanto en el primer como en el segundo tiempo de valoración de sedación, cambiando su relación en el tercer tiempo de evaluación de sedación, observando un mayor porcentaje de pacientes con BIS en este rango en pacientes ASA I. En el grupo ASA I se presentaron 2 pacientes con BIS arriba de 80 en el segundo y tercer tiempo de evaluación de sedación en relación a 0 pacientes en el grupo de ASA II. Observando que en pacientes ASA II la dosis de 50mcg/kg es adecuada para mantener sedación profunda en el 53.8-87.5% de su población, teniendo un bajo porcentaje 0-25% de pacientes con sedación muy profunda, en pacientes ASA I se observó que la dosis establecida de midazolam presenta en el 46.2-53.8% de la población una sedación profunda y en el 12.5-23.1% sedación muy profunda, además de presentar pacientes con BIS >80, lo que pudiera sugerir que los pacientes ASA I requieren mayor dosis de midazolam.

En el grupo ASA I la concentración máxima en el primer tiempo de muestreo fue de 284,142 ng/ml, con una mínima de 5,82 ng/ml y una mediana de 113,434 ng/ml, en el grupo ASA II la concentración máxima fue de 488,387 ng/ml, con una mínima de 20.679 ng/ml y una mediana de 116,13 ng/ml.

En el grupo ASA I la concentración máxima en el segundo tiempo de muestreo fue de 321,345 ng/ml, con una mínima de 3,843 ng/ml y una mediana de 81,351 ng/ml, en el grupo ASA II la concentración máxima fue de 459,925 ng/ml, con una mínima de 25,308 ng/ml y una mediana de 152,36 ng/ml.

En el grupo ASA I la concentración máxima en el tercer tiempo de muestreo fue de 391,688 ng/ml, con una mínima de 13,272 ng/ml y una mediana de 95,442 ng/ml, en el grupo ASA II la concentración máxima fue de 459,925 ng/ml, con una mínima de 21,068 ng/ml y una mediana de 114,706 ng/ml.

La concentración máxima fue mayor en el grupo ASA II comparado con el grupo ASA I en los tres tiempos, teniendo una concentración mínima más pequeña en pacientes con ASA I comparado con pacientes ASA II en los tres tiempos, la mediana en el primer tiempo de muestreo es muy similar, observándose mayor diferencia en el segundo y tercer tiempo, teniendo en el grupo ASA II concentraciones mayores. Observando que la dosis establecida

de midazolam genera concentraciones mayores en pacientes con ASA II que en pacientes con ASA I.

Clasificación ASA I

Nivel Basal (BIS)

N	Válido	13
	Perdidos	0
Mediana		92
Rango		19
Mínimo		79
Máximo		98

Clasificación ASA II

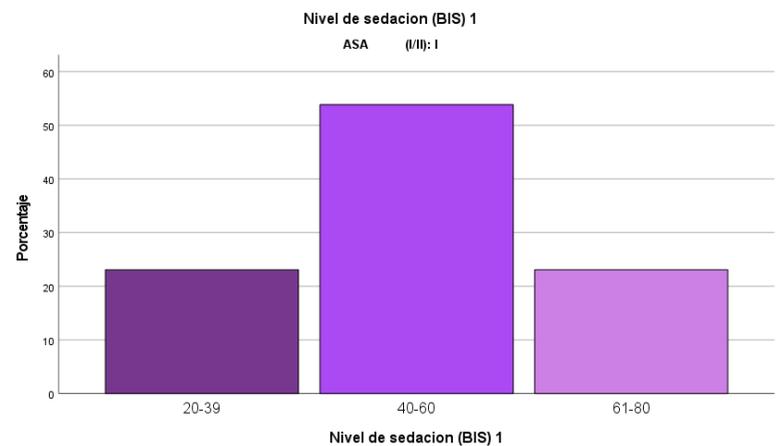
Nivel Basal (BIS)

N	Válido	8
	Perdidos	0
Mediana		96
Rango		64
Mínimo		34
Máximo		98

Nivel de sedación (BIS) 1:

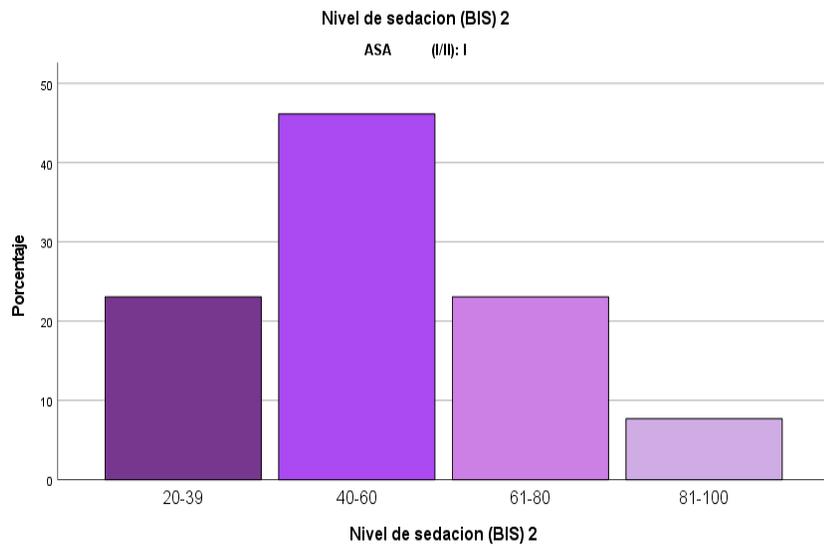
Clasificación ASA 1

		Frecuencia	Porcentaje
Válid o	20-39	3	23,1
	40-60	7	53,8
	61-80	3	23,1
	Total	13	100,0



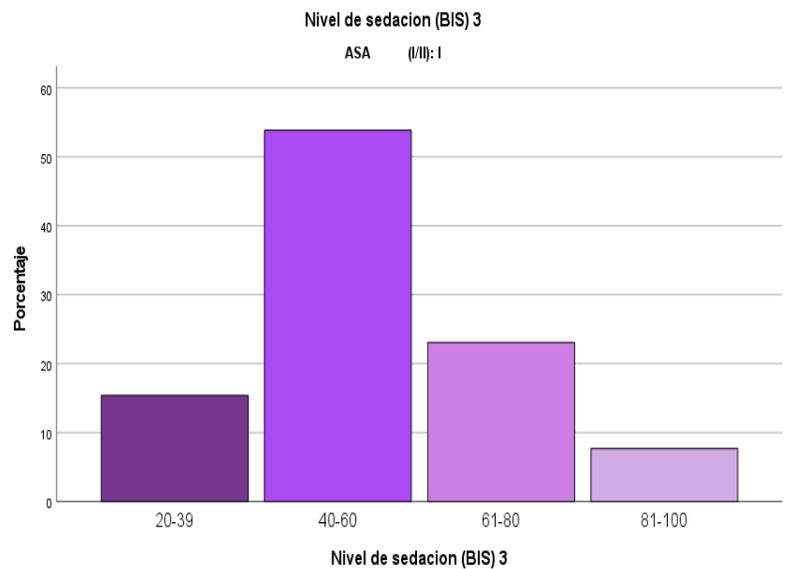
**Nivel de sedación (BIS) 2: Clasificación
ASA 1**

		Frecuencia	Porcentaje
Válido	20-39	3	23,1
	40-60	6	46,2
	61-80	3	23,1
	81-100	1	7,7
	Total	12	100,0



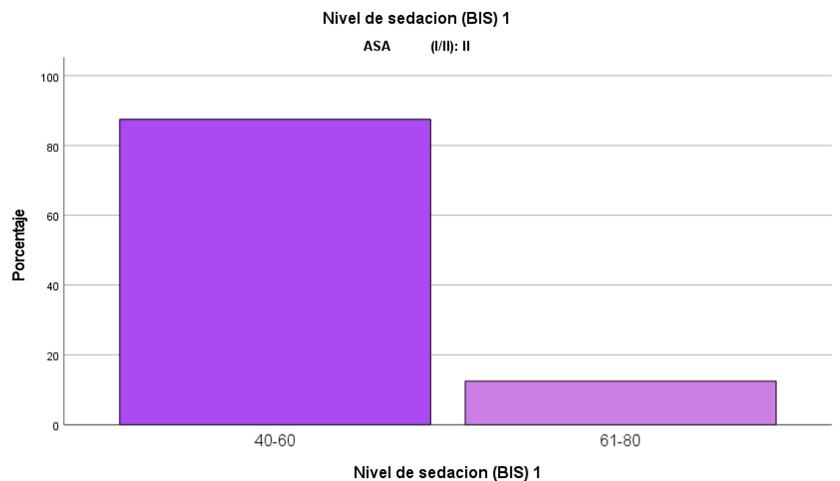
**Nivel de sedación (BIS) 3: Clasificación
ASA 1**

		Frecuencia	Porcentaje
Válido	20-39	2	15,4
	40-60	7	53,8
	61-80	3	23,1
	81-100	1	7,7
	Total	12	100,0



**Nivel de sedación (BIS) 1:
Clasificación ASA II**

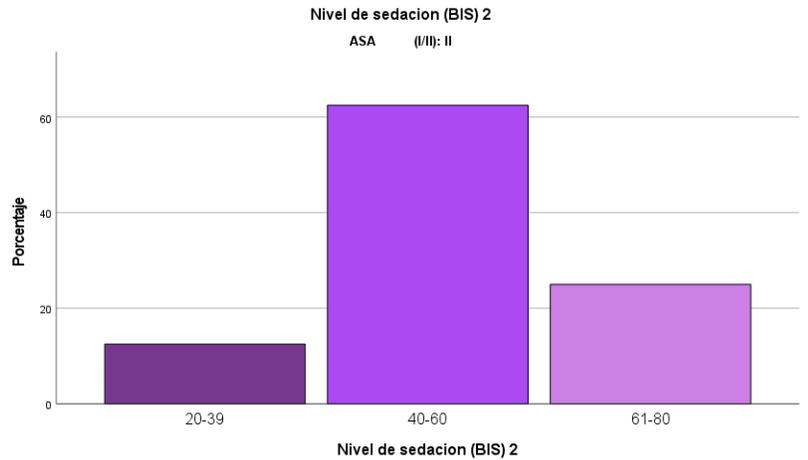
		Frecuencia	Porcentaje
Válido	40-60	7	87,5
	61-80	1	12,5
	Total	8	100,0



Nivel de sedación (BIS) 2:

Clasificación ASA II

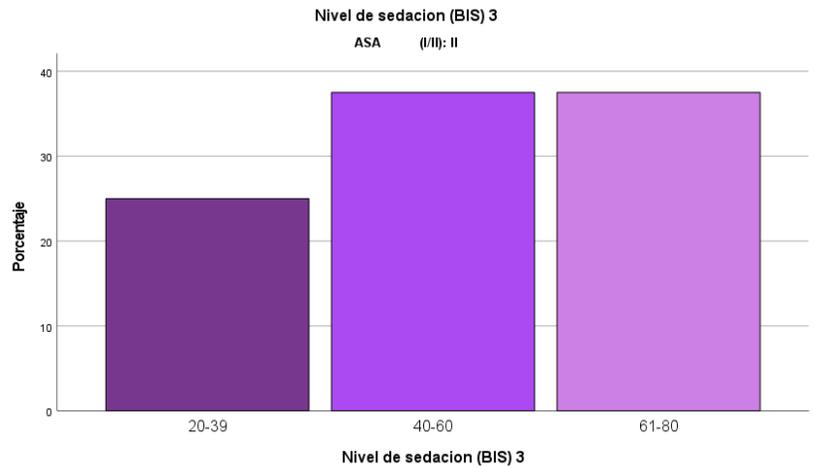
		Frecuencia	Porcentaje
Válido	20-39	1	12,5
	40-60	5	62,5
	61-80	2	25,0
	Total	8	100,0



Nivel de sedación (BIS) 3:

Clasificación ASA II

		Frecuencia	Porcentaje
Válido	20-39	2	25,0
	40-60	3	37,5
	61-80	3	37,5
	Total	8	100,0



Concentración de midazolam: Clasificación ASA I

		Concentración MDZ 1 (ng/ml)	Concentración MDZ 2 (ng/ml)	Concentración MDZ 3 (ng/ml)
N	Válido	13	13	13
	Perdidos	0	0	0
Mediana		113,43300	81,35100	95,44200
Rango		278,322	317,502	378,416
Mínimo		5,820	3,843	13,272
Máximo		284,142	321,345	391,688

Concentración de midazolam: Clasificación ASA II

		Concentración MDZ 1 (ng/ml)	Concentración MDZ 2 (ng/ml)	Concentración MDZ 3 (ng/ml)
N	Válido	7	7	7
	Perdidos	1	1	1
Mediana		116,13000	152,36000	114,70600
Rango		467,708	404,201	438,857
Mínimo		20,679	25,308	21,068
Máximo		488,387	429,509	459,925

MDZ: Midazolam

Del total de la población a 21 (100%) se les administró tanto fentanilo, lidocaína y propofol, a ningún paciente se le administró vecuronio, ranitidina, buprenorfina, morfina, tramadol, a 6 pacientes (28.6%) se les administró ketorolaco, dexametasona a 19 pacientes (90.5%), paracetamol a 18 pacientes (87.75%), ondansetrón a 6 pacientes (28.6%), omeprazol a 3 pacientes (14.3%), dexmedetomidina a 5 pacientes (23.81%).

En 17 pacientes (85.95%) usaron otros medicamentos entre ellos (Rocuronio, Cisatracurio, sevofluorano, desfluorano, Cefalotina).

Uso de otros medicamentos en población total

		Frecuencia	Porcentaje
Válido	NO	4	19,05
	SI	17	80,95
Total		21	100,0

Efectos adversos al midazolam en población total

		Frecuencia	Porcentaje
Válido	NO	21	100,0

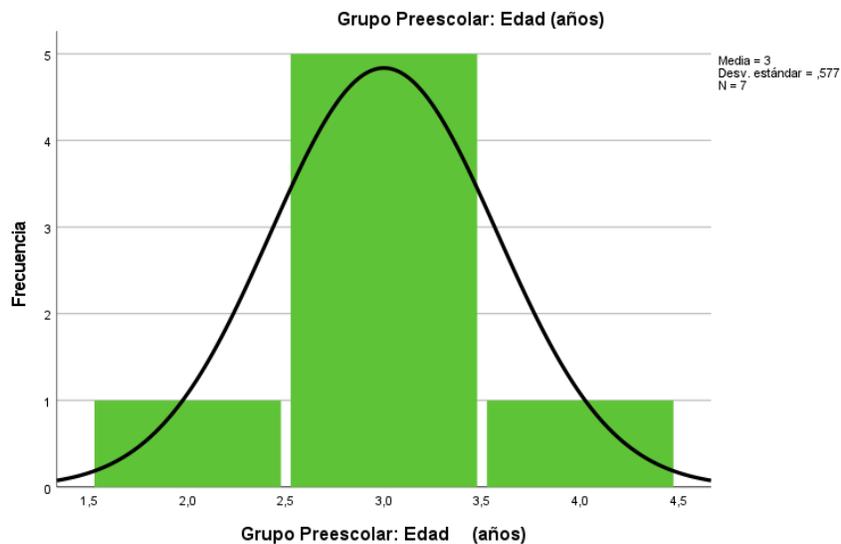
En ningún paciente se reportó algún efecto adverso al midazolam (hipo, náusea, vómito, hipotensión, baja saturación por oximetría de pulso, campos de ritmo cardíaco o ritmo respiratorio).

	Pruebas de normalidad			
	Shapiro-Wilk	Shapiro-Wilk	Shapiro-Wilk	Shapiro-Wilk
	Población general	Grupo Preescolar	Grupo Escolar	Grupo Adolescente
	Sig.	Sig.	Sig.	Sig.
Edad (años)	,024	,024	,062	,505
Peso (kg)	,021	,510	,366	,577
Estatura (cm)	,044	,510	,928	,052
IMC (m2)	,178	,911	,716	,504
Temperatura (°C)	,010	,055	,025	,473
FC (latidos/min)	,676	,354	,185	,801
FR (respiraciones/min)	,246	,147	,126	,804
SPO2 (%)	,074	,308	,022	,036
Dosis I.V .de sedación con MDZ µg/kg	,000	.	.	,000
Nivel Basal (BIS)	,000	,049	,043	,251
Tiempo de muestreo 1 (min)	,000	,029	,009	,003
Concentración de MDZ 1 (ng/ml)	,036	,068	,102	,369
Nivel de sedación 1 (BIS)	,079	,037	,201	,206
Tiempo de muestreo 2 (min)	,000	,003	,006	,001
Concentración de MDZ 2 (ng/ml)	,036	,134	,099	,245
Nivel de sedación 2 (BIS)	,177	,115	,078	,054
Tiempo de muestreo 3 (min)	,000	,005	,013	,001
Concentración de MDZ 3 (ng/ml)	,003	,080	,032	,149
Nivel de sedación 3 (BIS)	,717	,466	,010	,363

MDZ: midazolam, BIS: Índice biespectral

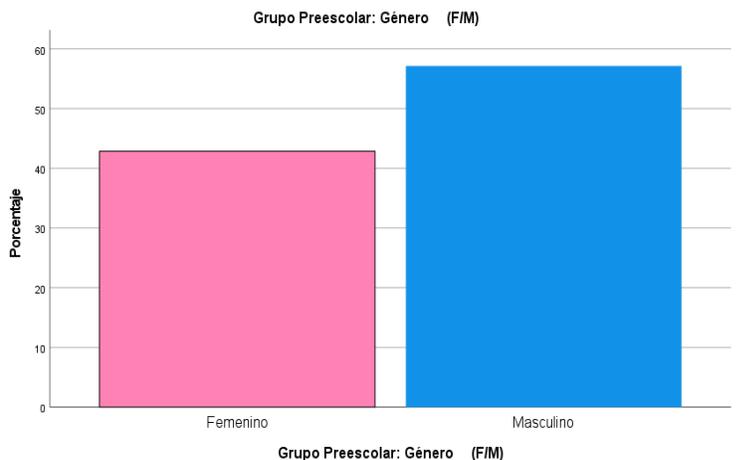
Del grupo preescolar, 3 pacientes fueron femeninos (57.1%), 4 pacientes masculinos (42.9%). La normalidad de la distribución de los datos de las variables cuantitativas se evaluó con la prueba de Shapiro-Wilk observando una distribución normal en peso, estatura, IMC, temperatura, FC, FR, SPO2, concentración de midazolam en el primer, segundo y tercer tiempo, Nivel de sedación BIS en el segundo y tercer tiempo, dosis de midazolam administrada.

Las variables con distribución no normal fueron, edad, nivel basal de BIS, Nivel de BIS en primer, nivel de sedación (BIS) en el primer tiempo, tiempo de muestreo en el primer, segundo y tercer tiempo.



Grupo Preescolar: Género

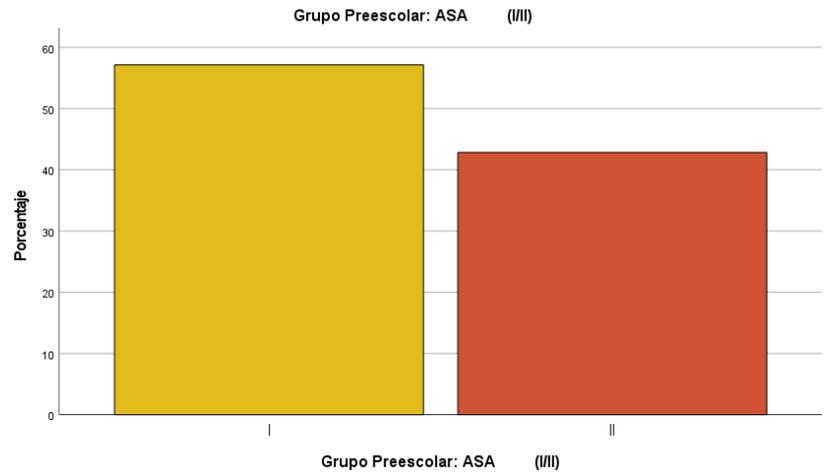
		Frecuencia	Porcentaje
Válido	Femenino	3	42,9
	Masculino	4	57,1
	Total	7	100,0



Del grupo preescolar 4 (57.1%) corresponden a la clasificación ASA I, 3 (42.9%) a la clasificación ASA II, la edad mínima fue de 2 años, con una edad máxima de 4 años, la mediana fue de 3 años, la media del peso fue de 14.06 kg con una DE 1.61, la media de la estatura fue 95.93cm con una DE 5.48, la media del IMC fue de 15.26 con una DE 1.22.

Grupo Preescolar: Clasificación ASA

		Frecuencia	Porcentaje
Válido	I	4	57,1
	II	3	42,9
	Total	7	100,0



Parámetros demográficos grupo preescolar

		Grupo Preescolar: Edad (años)
N	Válido	7
	Perdidos	0
Mediana		3
Rango		2
Mínimo		2
Máximo		4

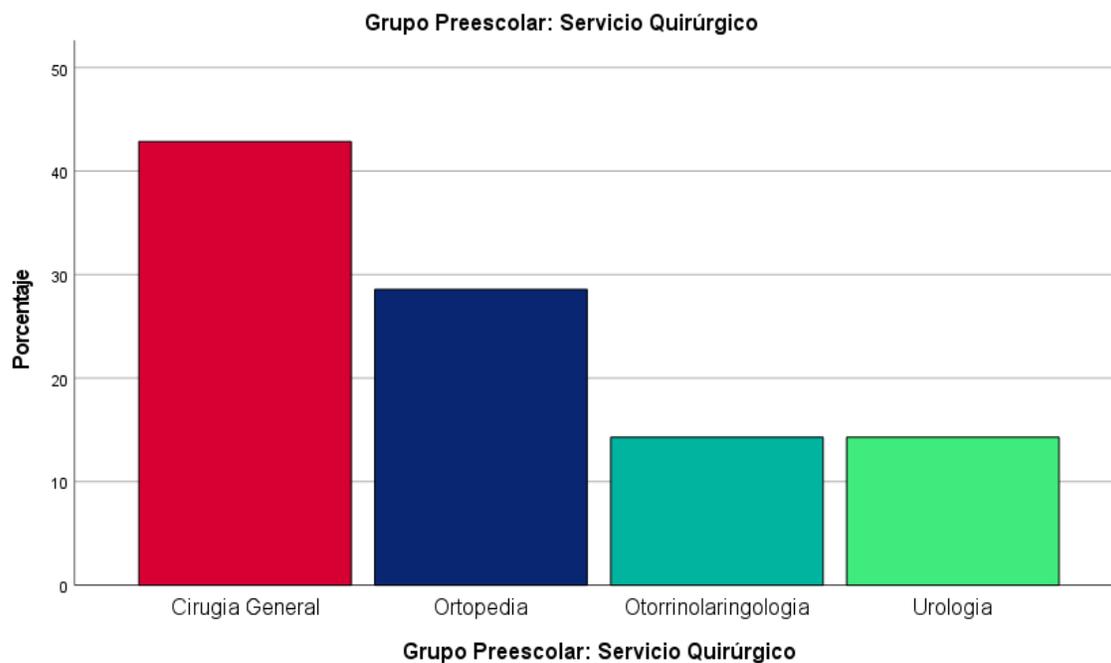
Parámetros demográficos grupo preescolar

		Grupo Preescolar: Peso (kg)	Grupo Preescolar: Estatura (cm)	Grupo Preescolar: IMC (m2)
N	Válido	7	7	7
	Perdidos	0	0	0
Media		14,06	95,93	15,2614
Desviación Estándar		1,61	5,48	1,29

Del grupo preescolar 3 (42.9%) corresponden al servicio de cirugía general, 2 (28.6%) corresponden al servicio de ortopedia, 1 (14.3%) corresponden al servicio de otorrinolaringología, 1 (14.3%) corresponden al servicio de urología.

Grupo Preescolar: Diagnósticos

		Frecuencia	Porcentaje
Válido	Arresto fisario de miembro pélvico derecho	1	14,3
	Criptorquidia bilateral	1	14,3
	Criptorquidia izquierda	1	14,3
	Displasia del desarrollo de cadera	1	14,3
	Hipertrofia amigdalina	1	14,3
	Reflujo vesicoureteral derecho grado 3	1	14,3
	Testículo izquierdo retráctil	1	14,3
	Total	7	100,0



Grupo Preescolar: Servicio Quirúrgico

		Frecuencia	Porcentaje
Válido	Cirugía General	3	42,9
	Ortopedia	2	28,6
	Otorrinolaringología	1	14,3
	Urología	1	14,3
	Total	7	100,0

La media de la temperatura fue 36.3°C con una DE ,27, la media de la frecuencia cardiaca fue de 111 latidos/min con una DE 18, en la frecuencia respiratoria se obtuvo una media de 24 respiraciones/min con una DE 2, la media de la saturación de oxígeno fue de 98% con una DE 2.

Signos vitales grupo preescolar

		Grupo Preescolar: Temperatura (°C)	Grupo Preescolar: FC (latidos/min)	Grupo Preescolar: FR (respiraciones /min)	Grupo Preescolar: SPO2 (%)
N	Válido	7	7	7	7
	Perdidos	0	0	0	0
Media		36,30	111	24	98
Desviación Estándar		,27	18	2	2

La dosis de midazolam implementada en el grupo preescolar fue de 50mcg en todos los pacientes. El nivel de BIS basal mínimo reportado en la población total fue de 34, el máximo de 97, con una mediana de 83. El primer tiempo de muestreo mínimo fue de 5 minutos, el tiempo máximo de 60 minutos con una mediana de 20 minutos, en el segundo tiempo de muestreo el mínimo fue de 20 minutos, el tiempo máximo de 90 minutos con una mediana de 25 minutos, en el tercer tiempo de muestreo el mínimo fue de 30 minutos, el tiempo máximo de 120 minutos con una mediana de 45 minutos. La media de la concentración de midazolam en el primer tiempo fue de 158,91943 ng/ml con una DE 158,440171, la media de la concentración de midazolam en el segundo tiempo fue de 141,22871ng/ml con una DE 152,654830 de, la media de la concentración de midazolam en el tercer tiempo fue de 149,72157 ng/ml con una DE 163,547448. El nivel mínimo de sedación en el primer fue de 28, con un máximo de 65, con una mediana de 60, en el

segundo tiempo la media fue de 63 con una DE 3, en el tercer tiempo la media fue de 63 con una DE 5.

Un paciente del grupo de preescolares (14.3%) presento un BIS basal de 34 y otro paciente (14.3%) presento un BIS de 44, el 71.4% de la población presento un BIS basal entre 80-100, estos BIS basales bajos reportados acorde a las observaciones comentadas durante la toma de BIS se debido a que los pacientes de 4 y 3 años respectivamente eran poco cooperadores y hubo la necesidad de realizar inducción inhalada para colocar la monitorización no invasiva, así como la toma de la vía intravenosa.

1 paciente (14.3%) presento un BIS entre 20-39 en el primer tiempo de valoración correspondiendo a una sedación muy profunda, 3 (42.9%) un BIS entre 40-60 correspondiendo a una sedación profunda, 3 (42.9%) un BIS entre 61-80 correspondiendo a sedación moderada, 2 pacientes (28.6%) presentaron un BIS entre 40-60 en el segundo tiempo de valoración correspondiendo a una sedación profunda, 5 (71.4%) un BIS entre 61-80 correspondiendo a una sedación moderada, en el tercer tiempo de valoración 1 paciente (14.3%) presento un BIS entre 40-60 correspondiendo a una sedación profunda, 6 (85.7%) obtuvieron un BIS entre 61-80 correspondiendo a sedación moderada.

Observando que el 42.9% del grupo preescolar en el primer tiempo, el 28.6% en el segundo y 14.3% en tercer tiempo se mantuvo con sedación profunda con la dosis de 50mcg/kg de midazolam, se observa que conforme avanzaba el tiempo de evaluación iba a disminuyendo la sedación profunda, lo que pudiera sugerir una dosis de midazolam baja para este grupo.

Tabla de parámetros de sedación grupo preescolar

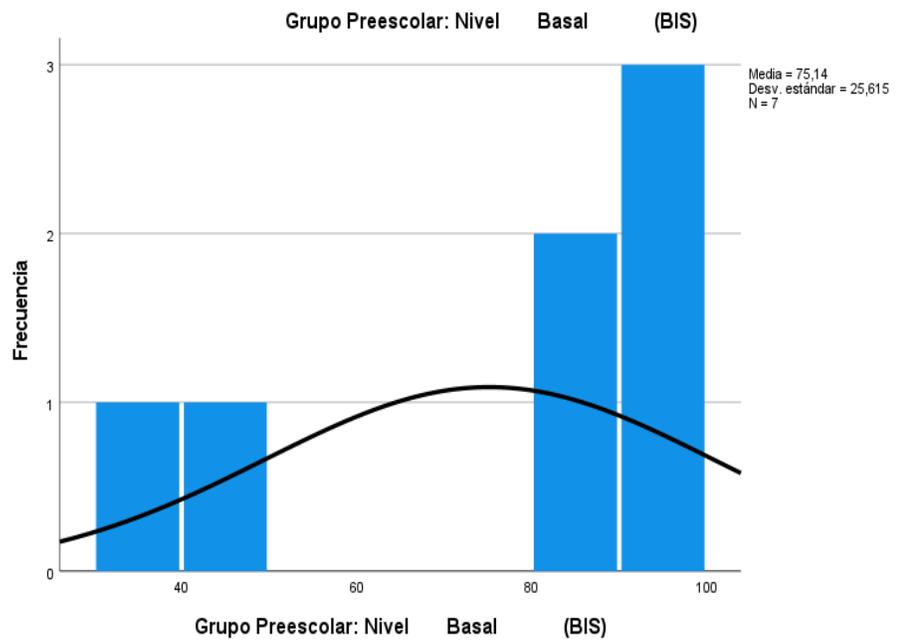
	Grupo Preescolar: Dosis I.V. de sedación con MDZ $\mu\text{g}/\text{kg}$ (mg)	Grupo Preescolar: Concentración de MDZ 1 (ng/ml)	Grupo Preescolar: Concentración de MDZ 2 (ng/ml)	Grupo Preescolar: Concentración de MDZ 3 (ng/ml)	Grupo Preescolar: Nivel de sedación 2 (BIS)	Grupo Preescolar: Nivel de sedación 3 (BIS)
N Válido	7	7	7		7	7
Perdidos	0	0	0		0	0
Media	50,00	158,91943	141,22871	149,72157	63	63
Desviación Estándar	,000	158,440171	152,654830	163,547448	3	5

Tabla de parámetros de sedación grupo preescolar

	Grupo Preescolar: Nivel Basal (BIS)	Grupo Preescolar: Tiempo de muestreo 1 (min)	Grupo Preescolar: Tiempo de muestreo 2 (min)	Grupo Preescolar: Tiempo de muestreo 3 (min)	Grupo Preescolar: Nivel de sedación 1 (BIS)
N Válido	7	7	7	7	
Perdidos	0	0	0	0	
Mediana	83	20,00	25,00	45,00	60
Rango	63	55	70	90	37
Mínimo	34	5	20	30	28
Máximo	97	60	90	120	65

Grupo Preescolar: Nivel Basal (BIS)

	Frecuencia	Porcentaje
Válido 34	1	14,3
44	1	14,3
80	1	14,3
83	1	14,3
94	2	28,6
97	1	14,3
Total	7	100,0



Grupo Preescolar: Observaciones

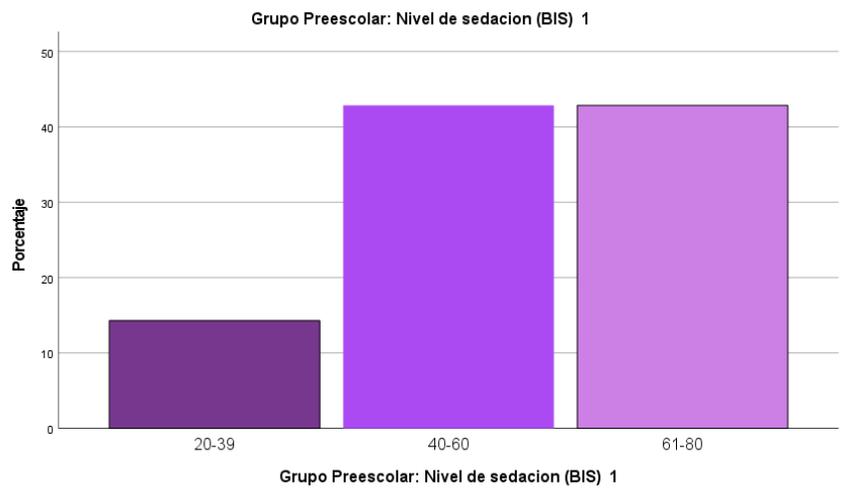
		Frecuencia	Porcentaje
Válido	NO	5	71,4
	SI	2	28,6
	Total	7	100,0

Grupo Preescolar: Observaciones

		Frecuencia	Porcentaje
Válido		5	71,4
	BIS basal con sevoflurano por paciente poco cooperador	2	28,6
	Total	7	100,0

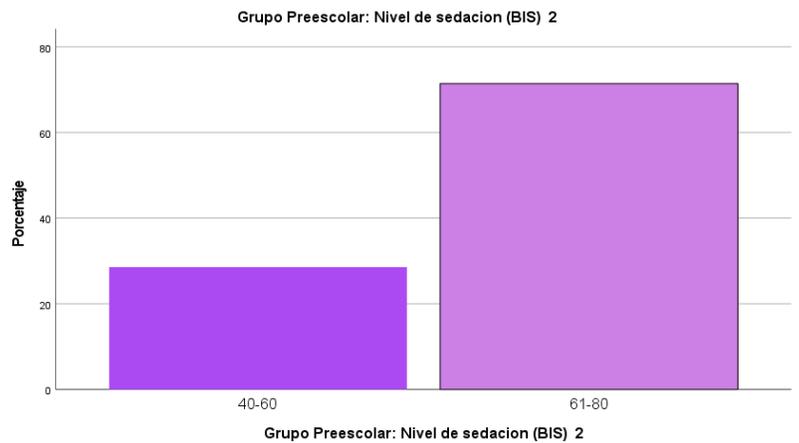
Grupo Preescolar: Nivel de sedación (BIS) 1

		Frecuencia	Porcentaje
Válido	20-39	1	14,3
	40-60	3	42,9
	61-80	3	42,9
	Total	7	100,0



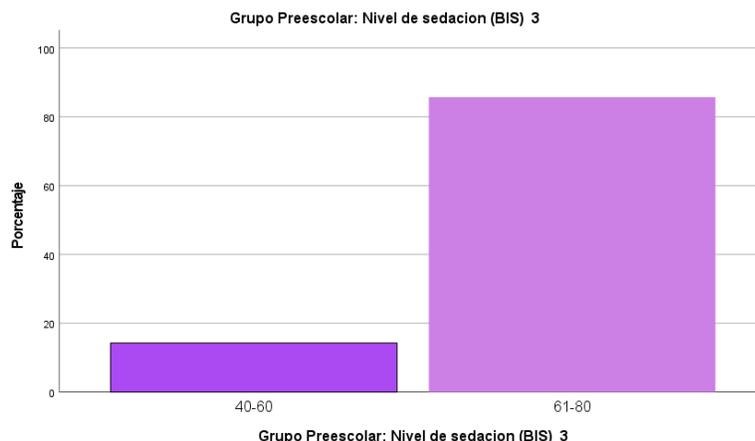
Grupo Preescolar: Nivel de sedación (BIS) 2

		Frecuencia	Porcentaje
Válido	40-60	2	28,6
	61-80	5	71,4
	Total	7	100,0



Grupo Preescolar: Nivel de sedación (BIS) 3

		Frecuencia	Porcentaje
Válido	40-60	1	14,3
	61-80	6	85,7
	Total	7	100,0

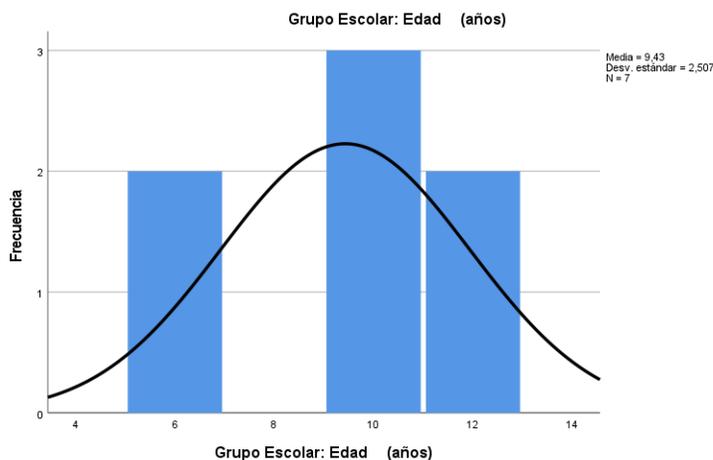


Del total del grupo preescolar al 100% se les administró tanto fentanilo, lidocaína, propofol, dexametasona y paracetamol, a ningún paciente se le administró vecuronio, ranitidina, buprenorfina, morfina o tramadol, a 2 pacientes (28.6%) se les administró ketorolaco, ondansetrón a 2 pacientes (28.6%), omeprazol a 1 paciente (14.3%), dexmedetomidina a 1 paciente (14.3%).

En 6 pacientes (85.71%) usaron otros medicamentos (Rocuronio en 5 pacientes (83.3%) y sevoflurano en 4 pacientes (66.66%) de los 6 pacientes con otros medicamentos implementados).

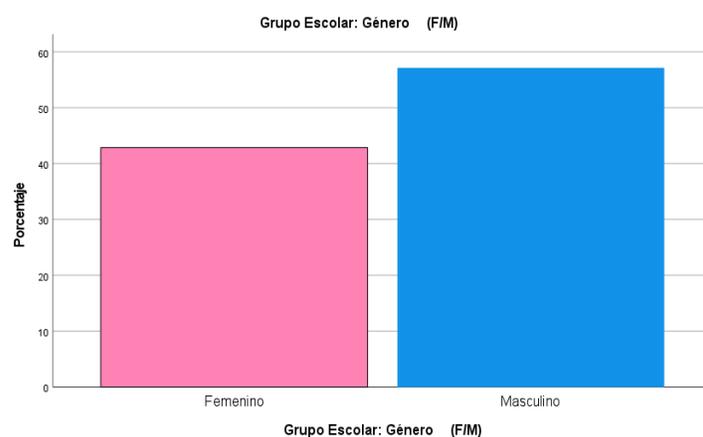
Del grupo escolar, 3 pacientes fueron femeninos (42.9%), 4 pacientes masculinos (57.1%). La normalidad de la distribución de los datos de las variables cuantitativas se evaluó con la prueba de Shapiro-Wilk observando una distribución normal en edad peso, estatura, IMC, FC, FR, concentración de midazolam en el primer y segundo tiempo, Nivel de sedación BIS en el primer y segundo tiempo, dosis de midazolam administrada.

Las variables con distribución no normal fueron, temperatura, SPO2, concentración del midazolam en el tercer tiempo, nivel basal de BIS, Nivel de sedación BIS en el tercer tiempo, tiempo de muestreo en el primer, segundo y tercer tiempo.



Grupo Escolar: Género

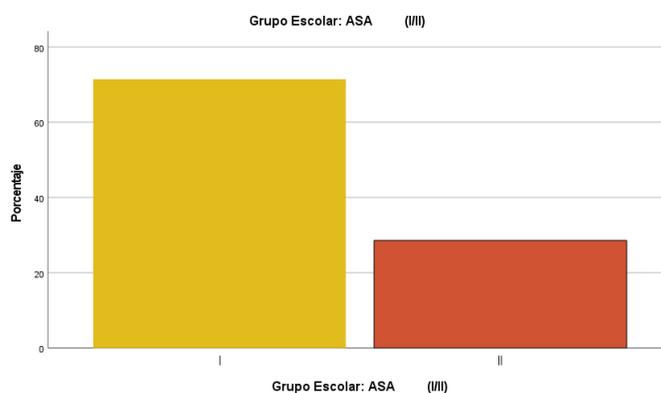
		Frecuencia	Porcentaje
Válido	Femenino	3	42,9
	Masculino	4	57,1
	Total	7	100,0



Del grupo escolar 5 (71.4%) corresponden a la clasificación ASA I, 2 (28.6%) a la clasificación ASA II, la media de la edad fue de 9.43 años con una DE 2,507, la media del peso fue de 35.76 kg con una DE 11.28, la media de la estatura fue 129.86 cm con una DE 17.06, la media del IMC fue de 20.71 con una DE 3.16.

Grupo Escolar: ASA

		Frecuencia	Porcentaje
Válido	I	5	71,4
	II	2	28,6
	Total	7	100,0



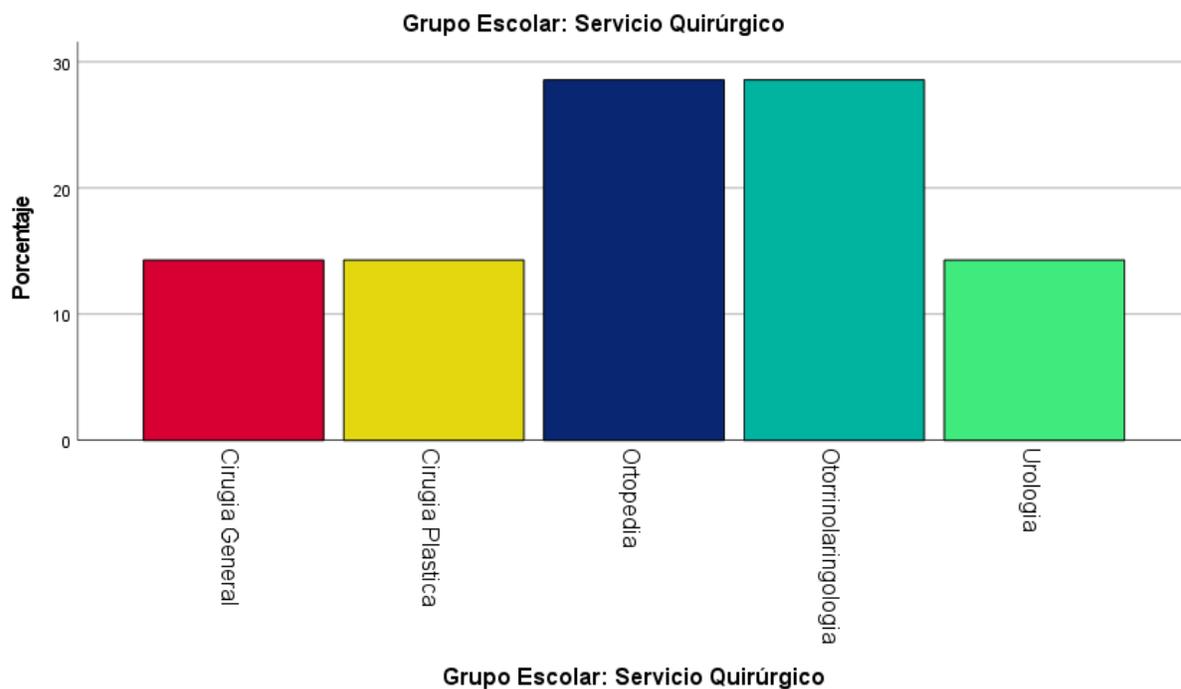
Parámetros demográficos grupo escolar

		Grupo Escolar: Edad (años)	Grupo Escolar: Peso (kg)	Grupo Escolar: Estatura (cm)	Grupo Escolar: IMC (m2)
N	Válido	7	7	7	7
	Perdidos	0	0	0	0
Media		9,43	35,76	129,86	20,71
Desviación Estandar		2,507	11,28	17,063	3,16

Del grupo escolar 1 (14.3%) corresponden al servicio de cirugía general, 1 (14.3%) corresponden al servicio de Cirugía Plástica, 2 (28.6%) corresponden al servicio de ortopedia, (28.6%) corresponden al servicio de otorrinolaringología, 1 (14.3%) corresponden al servicio de urología.

Grupo Escolar: Diagnósticos

		Frecuencia	Porcentaje
Válido	Cicatriz queloide oído izquierdo secundario a mordedura de perro	1	14,3
	Criptorquidia bilateral	1	14,3
	Fractura de radio	1	14,3
	Genu valgo	1	14,3
	Hipoacusia neurosensorial bilateral	1	14,3
	Objeto extraño oído derecho	1	14,3
	Vejiga neurogénica, secuelas de mielomeningocele	1	14,3
	Total	7	100,0



Grupo Escolar: Servicio Quirúrgico

		Frecuencia	Porcentaje
Válido	Cirugía General	1	14,3
	Cirugía Plástica	1	14,3
	Ortopedia	2	28,6
	Otorrinolaringología	2	28,6
	Urología	1	14,3
	Total	7	100,0

La temperatura mínima fue 36.0°C con una máxima de 36.4°C, con una mediana de 36.0°C, la media de la frecuencia cardiaca fue de 92 latidos/min con una DE 18, en la frecuencia respiratoria se obtuvo una media de 17 respiraciones/min con una DE 3, la saturación de oxígeno mínima reportada fue de 95% con una máxima de 98%, con una mediana de 98%.

Signos vitales grupo escolar

		Grupo Escolar: FC (latidos/min)	Grupo Escolar: FR (respiraciones/min)
N	Válido	7	7
	Perdidos	0	0
Media		92	17
Desviación estándar		18	3

Signos vitales grupo escolar

		Grupo Escolar: Temperatura (°C)	Grupo Escolar: SPO2 (%)
N	Válido	7	7
	Perdidos	0	0
Mediana		36,0	98
Rango		,39999	3
Mínimo		36,0	95
Máximo		36,4	98

La dosis de midazolam implementada en el grupo escolar fue de 50mcg en todos los pacientes. El nivel de BIS basal mínimo reportado en la población total fue de 89, el máximo de 98, con una mediana de 97. El primer tiempo de muestreo mínimo fue de 5 minutos, el tiempo máximo de 60 minutos con una mediana de 20 minutos, en el segundo tiempo de muestreo el mínimo fue de 10 minutos, el tiempo máximo de 90 minutos con una mediana de 25 minutos, en el tercer tiempo de muestreo el mínimo fue de 15 minutos, el tiempo máximo de 120 minutos con una mediana de 45 minutos. La media de la concentración de midazolam en el primer tiempo fue de 131,12200 ng/ml con una DE 104,146299, la media de la concentración de midazolam en el segundo tiempo fue de 149,48757 ng/ml con una DE 117,614785, la concentración mínima de midazolam en el tercer tiempo fue de 21,068 ng/ml con una máxima de 391,688 ng/ml, con una mediana de 66,64500. La media del nivel de sedación en el primer tiempo fue de 48, con DE 11 en el segundo tiempo la media fue de 48 con una DE 17, en el tercer tiempo el BIS mínimo fue de 27 con un máximo de 87 con una mediana de 44.

Del grupo escolar los BIS basales estuvieron entre 89-98, 1 paciente (14.3%) presento un BIS entre 20-39 en el primer tiempo de valoración correspondiendo a una sedación muy profunda, 5 (71.4%) un BIS entre 40-60 correspondiendo a una sedación profunda, 1 (14.3%) un BIS entre 61-80 correspondiendo a sedación moderada, en el segundo tiempo de valoración 2 (28.6%) correspondiendo a una sedación muy profunda, 4 (57.1%) un BIS entre 40-60 correspondiendo a una sedación profunda, 1 (14.3%) un BIS entre 81-100 (BIS 83) correspondiendo a ansiólisis, en el tercer tiempo de valoración 1 (14.3%) correspondiendo a una sedación muy profunda, 5 (71.4%) un BIS entre 40-60 correspondiendo a una sedación profunda, 1 (14.3%) un BIS entre 81-100 (BIS 87) correspondiendo a ansiólisis, observando que el 57.1-71.4% del grupo escolar se mantuvo con sedación profunda con la dosis de 50mcg/kg de midazolam, un paciente tanto en el segundo como en el tercer tiempo de valoración se mantuvo con BIS >80.

Tabla de parámetros de sedación grupo escolar

	Grupo Escolar: Nivel Basal (BIS)	Grupo Escolar: Tiempo de muestreo 1 (min)	Grupo Escolar: Tiempo de muestreo 2 (min)	Grupo Escolar: Tiempo de muestreo 3 (min)	Grupo Escolar: Concentración de MDZ 3 (ng/ml)	Grupo Escolar: Nivel de sedación 3 (BIS)
N Válido	7	7	7	7	7	7
Perdidos	0	0	0	0	0	0
Mediana	97	20,00	25,00	45,00	66,64500	44
Rango	9	55	80	105	370,620	60
Mínimo	89	5	10	15	21,068	27
Máximo	98	60	90	120	391,688	87

MDZ: midazolam

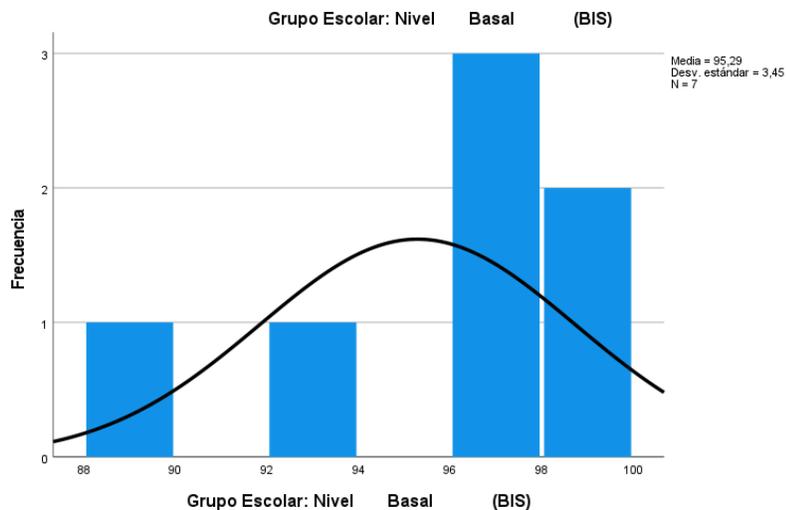
Tabla de parámetros de sedación grupo escolar

	Grupo Escolar: Dosis I.V. de sedación con MDZ µg/kg (mg)	Grupo Escolar: Concentración de MDZ 1 (ng/ml)	Grupo Escolar: Concentración de MDZ 2 (ng/ml)	Grupo Escolar: Nivel de sedación 1 (BIS)	Grupo Escolar: Nivel de sedación 2 (BIS)
N Válido	7	7	7		
Perdidos	0	0	0		
Media	50,00	131,12200	149,48757	48	48
Desviación Estándar	,000	104,146299	117,614785	101	17

MDZ: midazolam

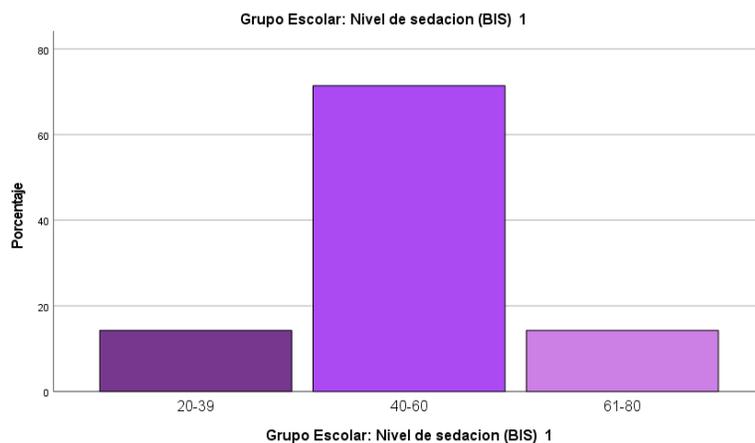
Grupo Escolar: Nivel Basal (BIS)

		Frecuencia	Porcentaje
Válido	89	1	14,3
	92	1	14,3
	96	1	14,3
	97	2	28,6
	98	2	28,6
Total		7	100,0



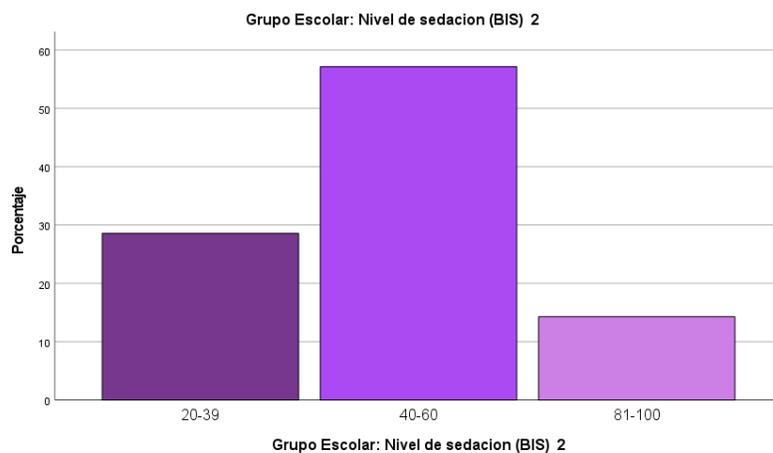
Grupo Escolar: Nivel de sedación (BIS) 1

		Frecuencia	Porcentaje
Válido	20-39	1	14,3
	40-60	5	71,4
	61-80	1	14,3
Total		7	100,0



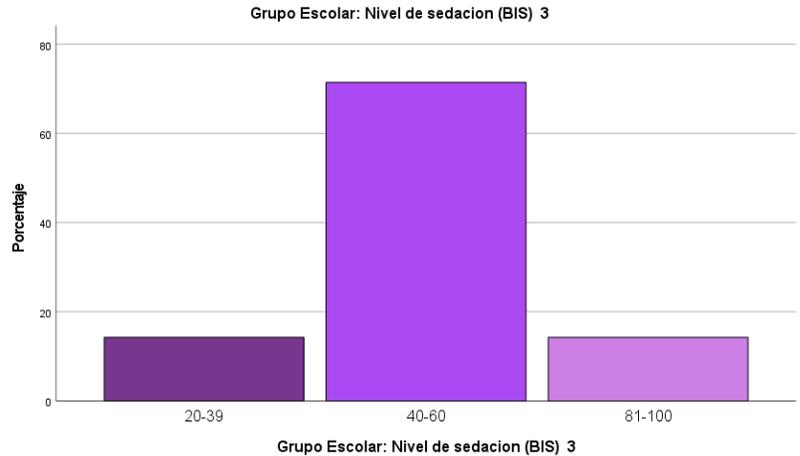
Grupo Escolar: Nivel de sedación (BIS) 2

		Frecuencia	Porcentaje
Válido	20-39	2	28,6
	40-60	4	57,1
	81-100	1	14,3
Total		7	100,0



Grupo Escolar: Nivel de sedación (BIS) 3

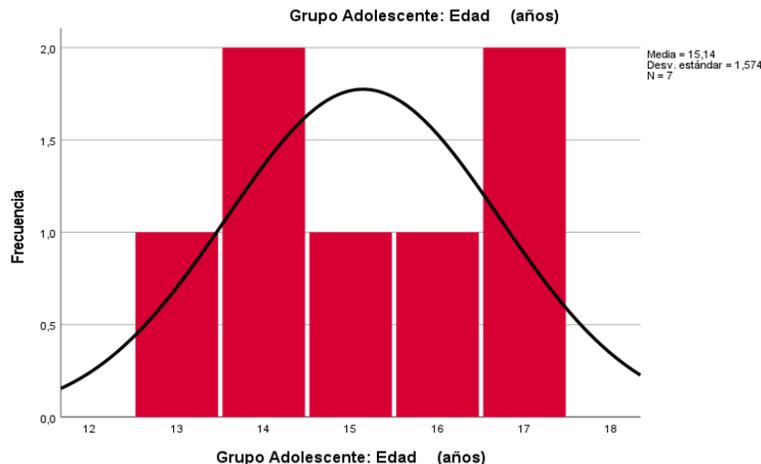
		Frecuencia	Porcentaje
Válido	20-39	1	14,3
	40-60	5	71,4
	81-100	1	14,3
	Total	7	100,0



Del total del grupo escolar al 100% se les administró tanto fentanilo, lidocaína, propofol, a ningún paciente se le administró vecuronio, ranitidina, buprenorfina, morfina o tramadol, a 1 paciente (14.3%) se les administró ketorolaco, dexametasona a 6 pacientes (85.7%), paracetamol a 5 pacientes (71.4%), ondansetrón a 1 paciente (14.2%), omeprazol a 1 paciente (14.3%), dexmedetomidina a 2 pacientes (28.6%).

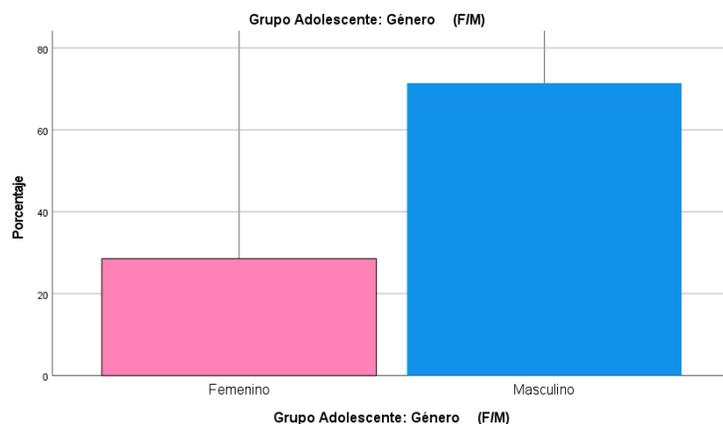
En 5 pacientes (71.4%) usaron otros medicamentos (Rocuronio en 4 pacientes (80%), sevoflurano en 2 pacientes (40%), desflurano 1 paciente (20%), Cefalotina en 1 paciente (20%) de los 5 pacientes con otros medicamentos implementados).

Del grupo adolescente, 2 pacientes fueron femeninos (28.6%), 5 pacientes masculinos (71.4%). La normalidad de la distribución de los datos de las variables cuantitativas se evaluó con la prueba de Shapiro-Wilk observando una distribución normal en edad, peso, estatura, IMC, temperatura, FC, FR, nivel basal de BIS, concentración de midazolam en el primer, segundo y tercer tiempo, Nivel de sedación BIS en el primer, segundo y tercer tiempo. Las variables con distribución no normal fueron, SPO2, dosis de midazolam administrada, tiempo de muestreo en el primer, segundo y tercer tiempo



Grupo Adolescente: Género

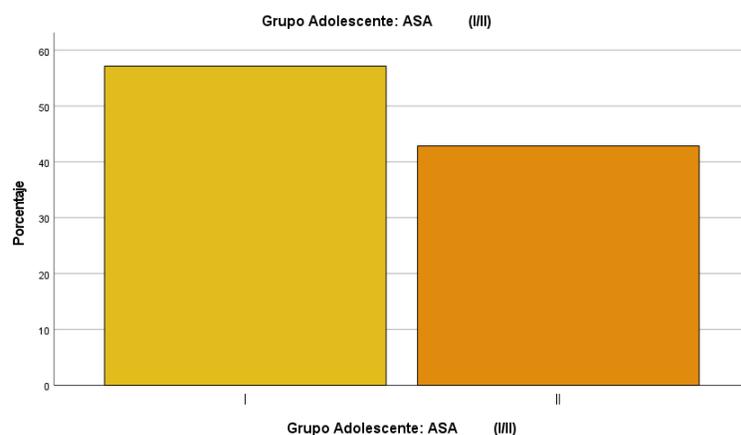
		Frecuencia	Porcentaje
Válido	Femenino	2	28,6
	Masculino	5	71,4
Total		7	100,0



Del grupo adolescente 4 (57.1%) corresponden a la clasificación ASA I, 3 (42.9%) a la clasificación ASA II, la media del peso fue de 64.04 kg con una DE 15,44, la media de la estatura fue 163,14 cm con una DE 11,84, la media del IMC fue de 23,30 con una DE 3,70.

Grupo Adolescente: Clasificación ASA

		Frecuencia	Porcentaje
Válido	I	4	57,1
	II	3	42,9
Total		7	100,0



Parámetros demográficos grupo preescolar

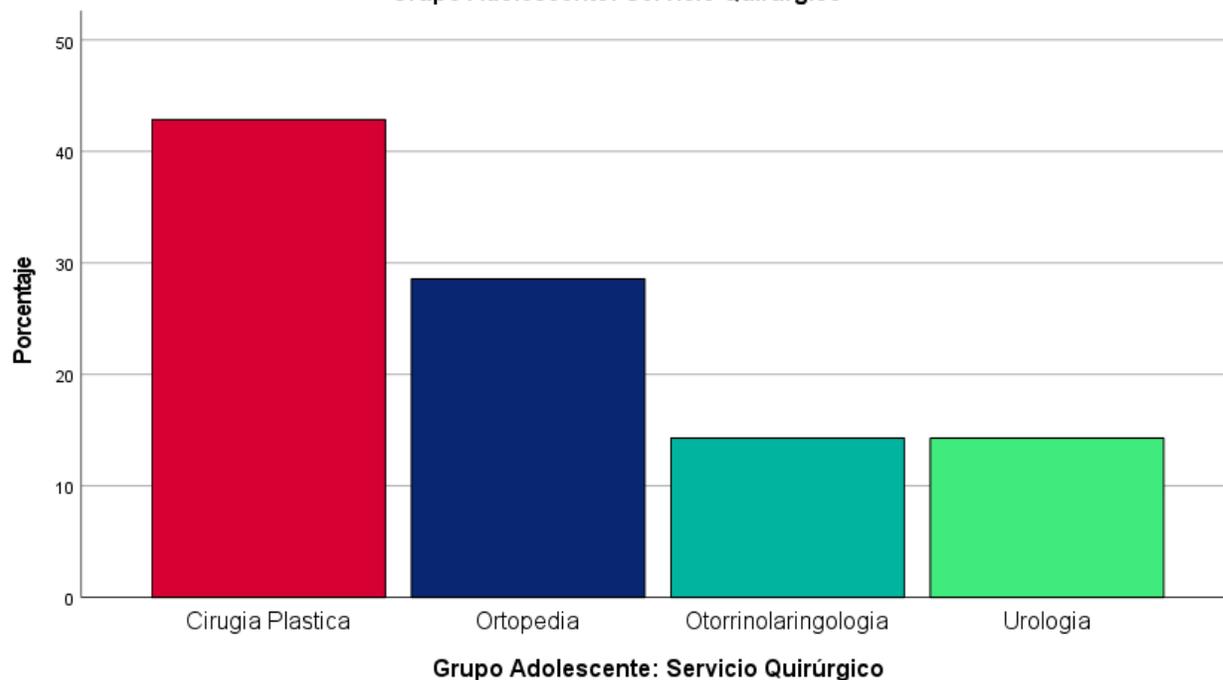
		Grupo Adolescente: Edad (años)	Grupo Adolescente: Peso (kg)	Grupo Adolescente: Estatura (cm)	Grupo Adolescente: IMC (m2)
N	Válido	7	7	7	7
	Perdidos	0	0	0	0
Media		15,14	63,04	163,14	23,30
Desviación Estándar		1,60	15,44	11,84	3,70

Del grupo adolescente 3 (42.9%) corresponden al servicio de cirugía plástica, 2 (28.6%) corresponden al servicio de ortopedia, 1 (14.3%) corresponden al servicio de otorrinolaringología, 1 (14.3%) corresponden al servicio de urología.

Grupo Adolescente: Diagnósticos

		Frecuencia	Porcentaje
Válido	Cicatriz queloide brazo izquierdo	1	14,3
	Coxa valga derecha	1	14,3
	Fractura diafisaria radio cúbito izquierdo	1	14,3
	Hipospadias subglandular	1	14,3
	Linfadenopatía ganglionar probable tuberculosis ganglionar	1	14,3
	Secuelas de labio y paladar hendido	2	28,6
	Total	7	100,0

Grupo Adolescente: Servicio Quirúrgico



Grupo Adolescente: Servicio Quirúrgico

		Frecuencia	Porcentaje
Válido	Cirugía Plástica	3	42,9
	Ortopedia	2	28,6
	Otorrinolaringología	1	14,3
	Urología	1	14,3
	Total	7	100,0

La media de la temperatura fue 36.0°C con una DE 0.095, la media de la frecuencia cardiaca fue de 84 latidos/min con una DE 12 en la frecuencia respiratoria se obtuvo una media de 18 respiraciones/min con una DE 3, la saturación de oxígeno mínima reportada fue de 93% con una máxima de 100%, con una mediana de 99%.

Signos vitales grupo adolescente

		Grupo Adolescente: Temperatura (°C)	Grupo Adolescente: FC (latidos/min)	Grupo Adolescente: FR (respiraciones/min)
N	Válido	7	7	7
	Perdidos	0	0	0
Media		36	84	18
Desviación Estándar		,095	12	3

Signos vitales grupo adolescente

		Grupo Adolescente: SPO2 (%)
N	Válido	7
	Perdidos	0
Mediana		99
Rango		7
Mínimo		93
Máximo		100

La dosis mínima de midazolam implementada en el grupo adolescente fue de 50 mcg/kg con una dosis máxima de 51mcg/kg, con una mediana de 50mcg/kg. La media del nivel de BIS basal fue de 91, con una DE 8. El primer tiempo de muestreo mínimo fue de 5 minutos, el tiempo máximo de 60 minutos con una mediana de 60 minutos, en el segundo tiempo de muestreo el mínimo fue de 10 minutos, el tiempo máximo de 90 minutos con una mediana de 90 minutos, en el tercer tiempo de muestreo el mínimo fue de 15 minutos, el tiempo máximo de 120 minutos con una mediana de 120 minutos. La media de la concentración de midazolam en el primer tiempo fue de 194,13183 ng/ml con una DE 103,151541, la media de la concentración de midazolam en el segundo tiempo fue de 148,43283 ng/ml con una DE 66,147511, la media de la concentración de midazolam en el tercer tiempo fue de 148,40850 ng/ml con una DE 102,728702. La media del nivel de sedación en el primer tiempo fue de 47, con DE 9 en el segundo tiempo la media fue de 46 con una DE 10, en el tercer tiempo la media fue de 46 con una DE 10.

Del grupo adolescente los BIS basales estuvieron entre 79-98, 1 paciente (14.3%) presento un BIS entre 20-39 en el primer tiempo de valoración correspondiendo a una sedación muy profunda, 6 (85.7%) un BIS entre 40-60 correspondiendo a una sedación profunda. En el segundo tiempo de valoración correspondiendo 2 (28.6%) a una sedación muy profunda, 5 (71.4%) un BIS entre 40-60 correspondiendo a una sedación profunda. En el tercer tiempo de valoración 3 (42.9%) correspondiendo a una sedación muy profunda y 4 (57.1%) correspondiendo a una sedación profunda, en un paciente se le administró 30cmg/kg adicionales de midazolam debido a que estaba inquieto, la administración se realizó 15min antes de la última muestra, el paciente presentaba BIS de 60 en la segunda valoración de sedación y en la tercera valoración persistió con BIS de 60, observando que >40% de los adolescentes en el tercer tiempo de valoración la dosis de 50mcg/kg de midazolam llevo a una sedación muy profunda lo que pudiera sugerir una dosis alta para este grupo de pacientes.

Tabla de parámetros de sedación grupo adolescente

	Grupo Adolescente: Nivel Basal (BIS)	Grupo Adolescente: Concentración de MDZ 1 (ng/ml)	Grupo Adolescente: Nivel de sedación 1 (BIS)	Grupo Adolescente: Concentración de MDZ 2 (ng/ml)	Grupo Adolescente: Nivel de sedación 2 (BIS)	Grupo Adolescente: Concentración de MDZ 3 (ng/ml)	Grupo Adolescente: Nivel de sedación 3 (BIS)
N Válido	7	6	7	6	7	6	7
Perdidos	0	1	0	1	0	1	0
Media	91	194,13183	47	148,43283	46	148,40850	46
Desviación Estándar	8	103,151541	9	66,147511	10	102,728702	10

MDZ: midazolam

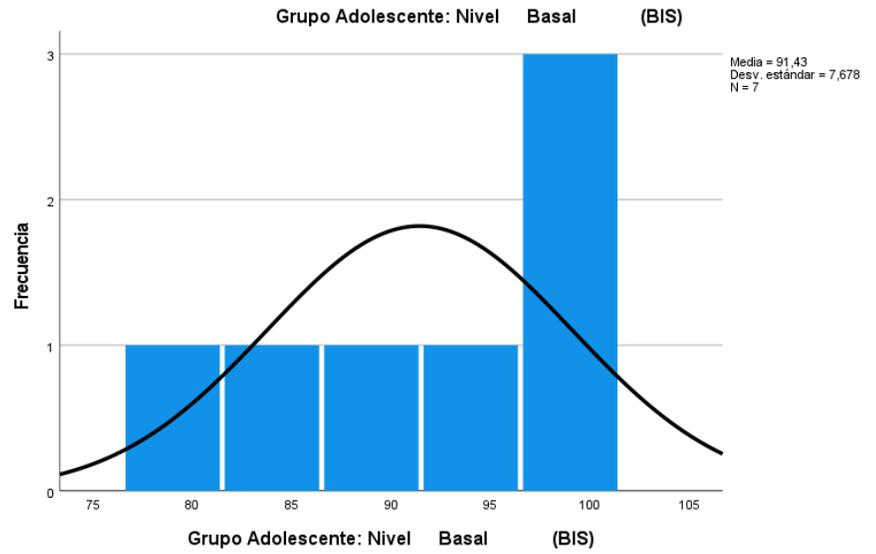
Tabla de parámetros de sedación grupo adolescente

	Grupo Adolescente: Dosis I.V de sedación con MDZ µg/kg	Grupo Adolescente: Tiempo de muestreo 1 (min)	Grupo Adolescente: Tiempo de muestreo 2 (min)	Grupo Adolescente: Tiempo de muestreo 3 (min)
N Válido	7	7	7	7
Perdidos	0	0	0	0
Mediana	50,00	60,00	90,00	120,00
Rango	1	55	80	105
Mínimo	50	5	10	15
Máximo	51	60	90	120

a. Existen múltiples modos. Se muestra el valor más pequeño.

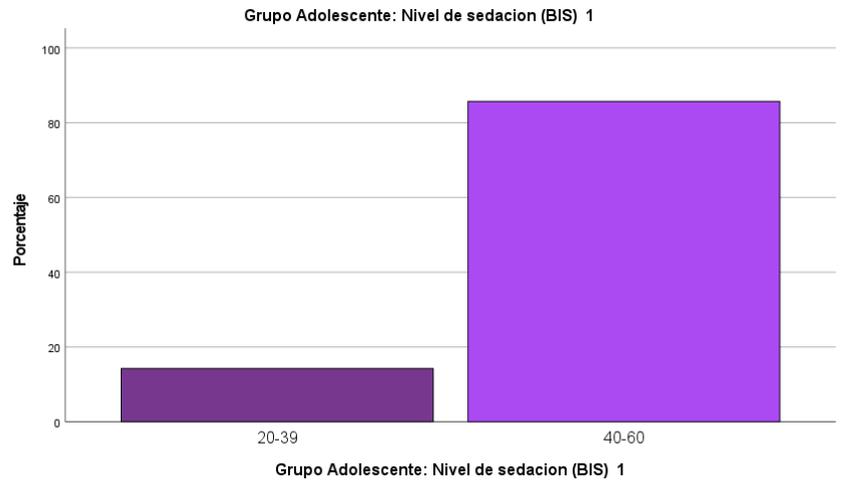
Grupo Adolescente: Nivel Basal (BIS)

		Frecuencia	Porcentaje
Válido	79	1	14,3
	83	1	14,3
	90	1	14,3
	96	1	14,3
	97	2	28,6
	98	1	14,3
	Total	7	100,0



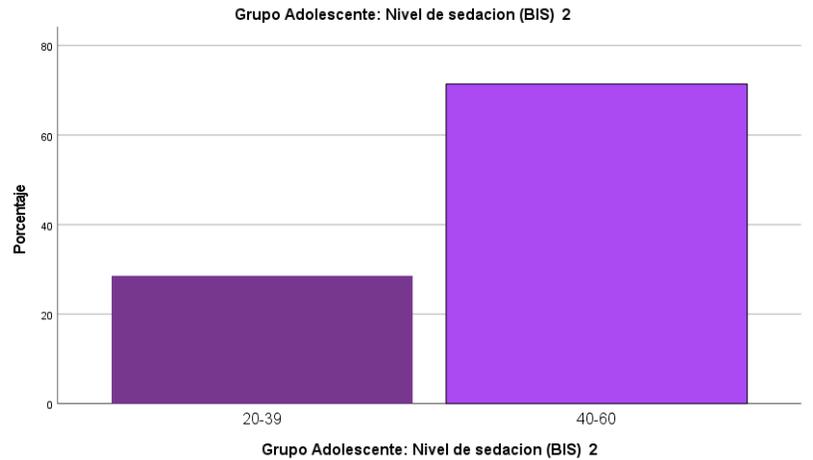
Grupo Adolescente: Nivel de sedación (BIS) 1

		Frecuencia	Porcentaje
Válido	20-39	1	14,3
	40-60	6	85,7
	Total	7	100,0



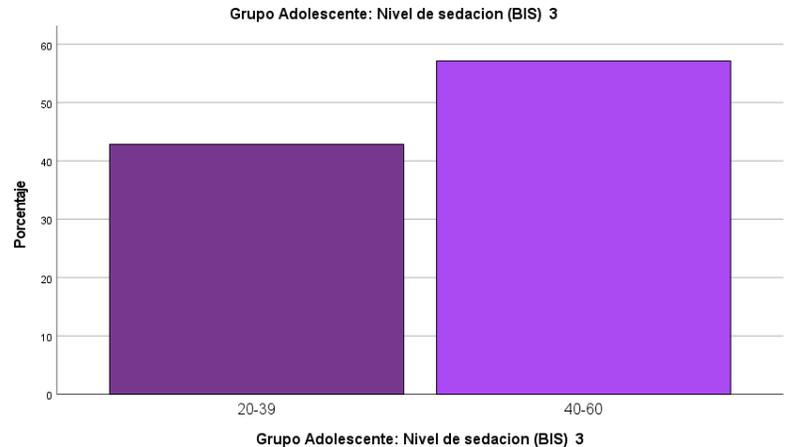
Grupo Adolescente: Nivel de sedación (BIS) 2

		Frecuencia	Porcentaje
Válido	20-39	2	28,6
	40-60	5	71,4
	Total	7	100,0



Grupo Adolescente: Nivel de sedación (BIS) 3

		Frecuencia	Porcentaje
Válido	20-39	3	42,9
	40-60	4	57,1
	Total	7	100,0



Del total del grupo adolescente al 100% se les administró tanto fentanilo, lidocaína y propofol, a ningún paciente se le administró vecuronio, ranitidina, buprenorfina, morfina o tramadol, a 3 pacientes (42.86%) se les administró ketorolaco, dexametasona a 6 pacientes (85.7%), paracetamol a 6 pacientes (85.7%), ondansetrón a 3 pacientes (42.86%), omeprazol a 1 paciente (14.3%), dexmedetomidina a 2 pacientes (28.6%).

En 6 pacientes (85.7%) usaron otros medicamentos (Rocuronio en 2 pacientes (33.3%), cisatracurio en 1 paciente (16.7%), desflurano 1 paciente (16.7%), Cefalotina en 3 pacientes (50%) de los 6 pacientes con otros medicamentos implementados).

Grupo Adolescente: Observaciones

		Frecuencia	Porcentaje
Válido	NO	6	85.7
	SI	1	14.3
	Total	7	100,0

Grupo Adolescente: Observaciones

	Frecuencia	Porcentaje
Válido	6	85,7
Paciente inquieto se administra 2 mg más de midazolam (15 min antes de tomar la tercera muestra)	1	14,3
Total	7	100,0

9.DISCUSIÓN

El midazolam se ha utilizado desde hace varios años como medicamento para la premedicación en niños a través de diferentes vías de administración, sin embargo, existen diferentes farmacéuticas fabricantes de este medicamento, no se ha observado falla terapéutica con el uso de midazolam genérico, la diferencia sedante podría deberse más a una apreciación subjetiva del personal que lo administra. Hay estudios que sugieren realizar investigaciones clínicas controladas y aleatorizadas con población pediátrica mexicana representativa para la valoración farmacocinética del medicamento, debido a que los estudios que demuestran que el efecto sedante del medicamento genérico aparece al mismo tiempo y que tiene la misma duración se realizaron en ratas, como conclusión en estos estudios sugieren la realización de estudios en poblaciones representativas.⁴⁶

En el instituto nacional de pediatría se usa el midazolam correspondiente de la marca Pisa, al ser el medicamento implementado en nuestra institución es importante conocer el comportamiento farmacocinético del midazolam de esta marca, así también debido al amplio rango de dosificación de este medicamento el estudio farmacocinético poblacional del midazolam en pacientes pediátricos sometidos a cirugía menor podría permitirnos determinar una dosis estándar de midazolam para lograr niveles de sedación adecuados con concentraciones plasmáticas apropiadas y así evitar posibles efectos adversos en esta población de pacientes.

Los modelos parámetros farmacocinéticos estimados en modelos adultos sobrestiman las concentraciones plasmáticas en niños, los parámetros farmacocinéticos en niños están influenciados por tamaño y edad.²⁵

En este informe anual se recolectaron a 21 pacientes, con respecto a los objetivos específicos se observó que la dosis de 50mcg/kg de midazolam en pacientes ASA II es adecuada para mantener sedación profunda en el 53.8-87.5% de los pacientes, en pacientes ASA I se observó que la dosis establecida de midazolam es adecuada para mantener sedación adecuada en el 46.2-53.8% de la población, en esta población de pacientes ASA I se observó pacientes con BIS >80, lo que pudiera sugerir que en los pacientes ASA I requieren mayor dosis de midazolam.

La dosis establecida de midazolam genera concentraciones mayores en pacientes con ASA II que en pacientes con ASA I. El mayor requerimiento de dosis en pacientes ASA I podría deberse al mejor estado fisiológico, funcional o la menor afección de la patología en la farmacocinética y farmacodinamia del paciente asociado a probables cambios metabólicos. Con respecto la clasificación ASA se ha encontrado la relación de mayores requerimientos o indicación de medicamentos de premedicación con respecto a broncodilatadores y corticoides, siendo mayor en pacientes con mayor ASA, sin embargo, no hay algún estudio que establezca la dosificación respecto a premedicación.

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 realizados en los que se concluye que la administración del midazolam siguiendo protocolos de administración y vigilancia, es una alternativa segura para la sedación debido a su bajo reporte de efectos adversos (2.6%).⁴⁷

La interacción sinérgica entre el midazolam y otros agentes anestésicos está documentada^{48,49} lo que puede afectar en la interpretación de los datos de sedación para valoración de midazolam, pues en este estudio se usó propofol, fentanilo y lidocaína en el 100% de los casos.

En la población de 2-5 años no resultó tan viable la recabación de BIS basal por la falta de cooperación del paciente, aunado a esto a esta edad los pacientes presentan mayor ansiedad, apego y poca cooperabilidad a la monitorización comparado a otros grupos etarios, en la población recabada de esta edad además la vía intravenosa se consigue posterior a la inducción inhalatoria lo cual afecta las mediciones basales de BIS.

Solo el 42.9% del grupo preescolar en el primer tiempo de evaluación obtuvo un BIS entre 40-60, el 28.6% de los pacientes en el segundo y 14.3% en tercer tiempo se observó que se mantuvo con sedación profunda con la dosis de 50mcg/kg de midazolam, se observa que conforme avanzaba el tiempo de evaluación iba disminuyendo la sedación profunda, lo que pudiera sugerir una dosis de midazolam baja para este grupo, esto pudiera estar asociado al volumen de distribución mayor a menor edad independientemente del sexo, asociados a volumen extracelular de agua, agua corporal total y proteínas de unión en plasma.⁵⁰ En >40% de los adolescentes en el tercer tiempo de valoración la dosis de 50mcg/kg de midazolam llevo a una sedación muy profunda lo que pudiera sugerir una dosis alta para este grupo de pacientes.

Estos datos siendo diferentes a lo encontrado en la recabación de datos de informes previos de este estudio donde se reporta requerimientos menores de 50mcg/kg de midazolam para lograr efecto de sedación adecuado en población menor de 6 años, mientras que en niños mayores de 6 años se encontró que requerían una segunda dosis.²⁵

10.CONCLUSIÓN

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.

La asociación entre parámetros farmacocinéticos y niveles de sedación con los diagnósticos no fue posible debido a la variedad de diagnósticos presentados en la población. La dosis de 50mcg/kg de midazolam se observó que en pacientes ASA II es adecuada para mantener sedación profunda entre el 53.8-87.5%, teniendo un bajo porcentaje 0-25% de pacientes con sedación muy profunda, en pacientes ASA I se observó que la dosis establecida de midazolam presenta entre 46.2-53.8% de la población una sedación profunda, y del 12.5-23.1% sedación muy profunda, además de presentar pacientes con BIS >80, lo que pudiera sugerir que los pacientes ASA I requieren mayor dosis de midazolam.

La dosis establecida de midazolam genera concentraciones mayores en pacientes con ASA II que en pacientes con ASA I.

La valoración de este estudio para realizar la evaluación del midazolam como agente sedante monitorizado con BIS se ve limitado al uso de otros agentes anestésicos con propiedades hipnóticas que afectan el valor de BIS como es el uso de propofol en el transanestésico y dexmedetomidina entre otros.

11.REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

1. Rojas-Rivera W, Camacho-Aguilar M. Sedación ¿Qué es?, ¿Quién debe administrarla? Acta Med Costarric [Internet]. 2004; 46(2): 68-71. Disponible en: http://www.scielo.sa.cr/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S000160022004000200007&lng=en.
2. Blumer JL. Clinical pharmacology of midazolam in infants and children. Clin Pharmacokinet. 1998 Jul;35(1):37-47.
3. Hansen-Flaschen JH, Brazinsky S, Basile C, Lanken PN. Use of sedation drugs and neuromuscular blocking agents in patients requiring mechanical ventilation for respiratory failure. A national survey. JAMA. 1991; 266: 2870-75.
4. Lloyd-Thomas AR, Booker PD. Infusion of midazolam in paediatric patients after cardiac surgery. Br J Anaesth. 1986; 58:1109-15.
5. Gropper MA, Eriksson LI, Fleisher LA, Wiener-Kronish JP, Cohen NH, Leslie K, Miller's Anesthesia, 9 ed, Elsevier, 2021.
6. Boussofara M, Raucoules-Aimé M. Pharmacology of benzodiazepines used in anesthesia-reanimation. EMC-Anesthesia-Reanimation. 2016; 42(4): 1-11.
7. Cheng C, Roemer-Becuwe C, Pereira J. When midazolam fails. J Pain Symptom Manage. 2002; 3: 256-65.
8. 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.
9. García A. Algunas características farmacológicas del Midazolam. Riesgos de su uso en la práctica pediátrica general. *Arch Pediatr Urug*. 2003;74(2):85-6.
 10. 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.
 11. 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
 12. 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.
 13. Ficha técnica: Midazolam accord. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios [Internet]. 2011. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/72015/72015_ft.pdf.
 14. 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.
 15. Carrougner JG, Kadakia S, Shaffer RT, et al. Venous complications of midazolam versus diazepam. *Gastrointest Endosc*. 1993; 39:396-9.
 16. 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.
 17. Bianchi Porro G, Baroni S, Parente F, et al. Midazolam versus diazepam as premedication for upper gastrointestinal endoscopy: a randomized, double-blind, 28 crossover study. *Gastrointest Endosc* 1988; 34: 252-4.
 18. 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.
 19. Reves JG, Fragen RJ, Vinik HR, et al. Midazolam: pharmacology and uses. *Anesthesiol*. 1985; 62:310-24.
 20. Dundee JW, Halliday NJ, Harper KW, et al. Midazolam: a review of its pharmacological properties and therapeutic use. *Drugs*. 1984; 28(6):519-43.
 21. Amrein R, Hetzel W, Bonetti EP, et al. Clinical pharmacology of Dormicum (midazolam) and Anexate (flumazenil). *Resuscitation*. 1988;16 (suppl): S5-27.
 22. Ashton, H. Guidelines for the rational use of benzodiazepines. When and what to use. *Drugs*. 1994;48(1):25-40.
 23. Fragen, RJ. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of midazolam given via continuous intravenous infusion in intensive care units. *Clin Ther*. 1997;19(3):405-19.
 24. 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.
 25. Flores-Pérez C, Flores-Pérez J, Moreno-Rocha LA, Chávez-Pacheco JL, Noguez-Méndez NA, Ramírez-Mendiola B, Sánchez-Maza Y, Sarmiento-Argüello L. Influence of Age and Sex on the Pharmacokinetics of Midazolam and the Depth of Sedation in Pediatric Patients Undergoing Minor Surgeries. *Pharmaceutics*. 2023 Jan 29;15(2):440. doi: 10.3390/pharmaceutics15020440.
 26. Fraser G, Riker R, Wilkins M, et al. What is the incidence and cost of patientinitiated device removal in the ICU? *Intern Pharm Abstracts*. 1999; 36(6):540.
 27. Kanto JH. Midazolam: the first water-soluble benzodiazepine. *Pharmacology, pharmacokinetics and efficacy in insomnia and anesthesia*. *Pharmacotherapy*. 1985 MayJun;5(3):138-55.
 28. 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.
 29. Tolia V, Brennan S, Aravind MK, et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic study of midazolam in children during esophagogastroduodenoscopy. *J Pediatr* 1991; 119: 467-71.

30. 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.
31. Sagarin MJ, Chiang V, Sakles JC, et al. Rapid sequence intubation for pediatric emergency airway management. *Pediatr Emerg Care* 2002; 18:417.
32. Sakata RK. Analgesia y sedación en Unidad de Cuidados Intensivos. *Rev Bras Anesthesiol.* 2010; 60: 6: 360-365
33. 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
34. 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.
35. Rampil IJ. A primer for EEG signal processing in anesthesia. *Anesthesiology.*
36. 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.
37. 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.
38. 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.
39. 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.
40. 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.
41. 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.
42. 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.
43. 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.
44. 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.
45. 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.
46. Alemón-Medina Radamés, Rivera-Espinosa L, Zárate.Castañón P, et al. Efecto sedante del midazolam genérico versus innovador en ratas Wistar. *Acta Pediatr Mex* 2015;36:434-441.
47. Barrionuevo NL, Correa MK, Consiglio NM. Incidencia de reacciones adversas en sedación con midazolam endovenoso o intramuscular en niños y jóvenes en situación de discapacidad. *Experiencia dedos años. Rehabil. integral* 2018; 13 (1): 8-13
48. Conway A, Rolley J, Sutherland JR. Midazolam for sedation before procedures (Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2016; 5: 1-90
49. Conway A, Chang K, Mafeld S, et al. Midazolam for sedation before procedures in adults and children: asystematic review update. *Syst Rev.* 2021; 10(69): 1-12
50. Vaughns JD, Conklin LS, Long Y, Zheng P, Faruque F, Green DJ, van den Anker J.N., Burckart G.J. Obesity and Pediatric Drug Development. *J. Clin. Pharmacol.* 2018;58:650–661.

12.ANEXOS

12.1 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.



INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA
ANEXO 2. 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-t}) (mg/mL/h)
Basal							
1							
2							
3							
IDENTIFICACIÓN DEL MEDICAMENTO							
MEDICAMENTO NOMBRE GENÉRICO					DENOMINACIÓN DISTINTIVA		
LABORATORIO PRODUCTOR							
NÚMERO DE LOTE				FECHA DE CADUCIDAD			
				DÍA MES AÑO			



Instituto Nacional de Pediatría
DIRECCIÓN MÉDICA
COMITÉ DE FARMACIA Y TERAPÉUTICA
ANEXO 3 REPORTE DE PROBABLE EFECTO ADVERSO A MEDICAMENTO

FECHA DE ELABORACIÓN:		DÍA	MES	AÑO
IDENTIFICACION DEL PACIENTE				
NOMBRE DEL PACIENTE				
APELLIDO PATERNO		APELLIDO MATERNO		NOMBRE
REGISTRO	DEPARTAMENTO / SERVICIO			CAMA
PESO	TALLA	SEXO	EDAD	
	CM	M <input type="radio"/> F <input type="radio"/> ID <input type="radio"/>	AÑOS	MESES
DIAGNÓSTICO 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 SÍNTOMAS, 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 REACCION?			
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 <input type="radio"/> SECUELAS NO RECUPERADO	<input type="radio"/> MUERTE; DEBIDA A LA REACCIÓN <input type="radio"/> MUERTE; EL FARMACO PUDO HABER <input type="radio"/> CONTRIBUIDO MUERTE; NO RELACIONADA AL MEDICAMENTO	<input type="radio"/> NO SE SABE

IDENTIFICACION DEL MEDICAMENTO			
MEDICAMENTO NOMBRE GENÉRICO		DENOMINACIÓN DISTINTIVA	
LABORATORIO PRODUCTOR			
NUMERO DE LOTE		FECHA DE CADUCIDAD	
		DIA	MES AÑO

FARMACOTERAPIA CONCOMITANTE					
MEDICAMENTO	DOSIS	VIA DE ADMINISTRACIÓN	FECHAS		MOTIVO DE PRESCRIPCIÓN
			INICIO	TERMINO	
			DIA/MES/AÑO	DIA/MES/AÑO	
PROCEDENCIA DE LA INFORMACION					
NOMBRE DEL INFORMANTE					
DIRECCIÓN DEL INFORMANTE Av. Insurgentes Sur 3700-C Colonia Insurgentes Cuicuilco C. P. 04530 TELEFONO 10 84 09 00 EXTENSIÓN 1336					
INFORMÓ ESTA REACCIÓN AL LABORATORIO PRODUCTOR <input checked="" type="radio"/> SI <input type="radio"/> NO					
ORIGEN Y TIPO DEL INFORME PROFESIONAL					
TIPO DE INFORME					
INICIAL <input type="radio"/> SEGUIMIENTO <input type="radio"/> ESTUDIO <input checked="" type="radio"/>					
ORIGEN					
HOSPITAL <input type="radio"/> ASISTENCIA EXTRAHOSPITALARIA <input checked="" type="radio"/>					
NOTA: EL ENVIO DE ESTE INFORME NO CONSTITUYE NECESARIAMENTE UNA ADMISION DE QUE EL MEDICAMENTO CAUSO LA REACCION ADVERSA					

(a) EN CASO DE QUE EL INFORMANTE SEA EL LABORATORIO PRODUCTOR
(b) EN CASO DE QUE EL INFORMANTE SEA UN PROFESIONAL

ESTE FORMATO DEBE PERMANECER EN EL EXPEDIENTE.
UNA VEZ LLENADO ESTE FORMATO FAVOR DE NOTIFICAR A SU JEFE INMEDIATO Y AL COFAT A LA EXTENSIÓN 1336 O BIEN AL CORREO ufarmacovigilancia.inp@hotmail.com



INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA
ANEXO 4. CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

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

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. 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 las médicas 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 las médicas 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 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 esta 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 ésto 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 5. CARTA DE ASENTIMIENTO INFORMADO

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

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 µg/kg), te servirá para que te quedes completamente dormido (a) y saber qué 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 estés 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 padres 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 a 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 la muestra que me tomen?

Las 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	Fecha la revisión del asentimiento
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	

13.CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES:

ACTIVIDADES	TRIMESTRE							
	AÑO	2022				2023		
Trimestre del año	1	2	3	4	1	2	3	4
Búsqueda de literatura y actualización del marco teórico	X	X	X	X	X			
Captación de pacientes y recolección del datos	X	X	X	X	X	X		
Captura de datos en Excel	X	X	X	X	X	X		
Aprobación del protocolo por el grupo académico						X		
Análisis de datos y redacción de resultados y discusión						X	X	
Elaboración de tesis							X	
Presentación de la tesis							X	
Divulgación de resultados en un congreso								X