

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD
HOSPITAL DE PEDIATRÍA
CENTRO MÉDICO NACIONAL DE OCCIDENTE**



**“EFICACIA Y SEGURIDAD DE LA ADMINISTRACIÓN DE
DEXMEDETOMIDINA Y MORFINA EN LA PREMEDICACIÓN
ANESTÉSICA PEDIÁTRICA DETERMINADO POR EL ÍNDICE
BIESPECTRAL”**

Tesis para obtener diploma de grado en
ANESTESIOLOGÍA PEDIÁTRICA

Presenta:

MCP. HUGO ARTURO OLMOS PADILLA

Investigador Responsable:

DRA. ANA RUTH HERNÁNDEZ CERVANTES
Anestesiólogo Pediatra

Asesor Metodológico:

M. EN C. LUIS RAYMUNDO BAÑALES MARTÍNEZ

Guadalajara, Jalisco, 2013



Universidad Nacional
Autónoma de México



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.

ÍNDICE

I. RESUMEN	3
II. INTRODUCCIÓN	7
III. MARCO TEÓRICO	5
IV. ANTECEDENTES	15
V. PLANTAMIENTO DEL PROBLEMA	19
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	19
HIPÓTESIS	19
VI. JUSTIFICACIÓN	20
VII. OBJETIVOS	21
VIII. PACIENTES Y MÉTODOS	
DISEÑO	22
UNIVERSO DE TRABAJO	22
TAMAÑO DE A MUESTRA	22
CRITERIOS DE SELECCIÓN	23
ASIGNACION	23
CEGAMIENTO	23
VARIABLES	24
DESARROLLO DE ESTUDIO	24
OPERALIZACIÓN DE VARIABLES	27
IX. ANÁLISIS ESTADÍSTICO	28
X. CONSIDERACIONES ÉTICAS	28
XI. RECURSOS, FINANCIAMIENTO Y FACTIBILIDAD	
RECURSOS HUMANOS, MATERIALES	30
FINANCIAMIENTO	30
FACTIBILIDAD	30
XII. RESULTADOS	31
XIII. DISCUSION	46
IX. CONCLUSION	49
IX. REFERENCIAS	50
XIII. ANEXOS	53

I. RESUMEN

ANTECEDENTES: La medicación pre anestésica yugula la respuesta general al estrés llevando al niño a una sedación óptima que le genere confort. El análisis biespectral es una variable derivada del electroencefalograma que indica la actividad eléctrica cortical.

OBJETIVO: Determinar la eficacia y seguridad de la administración de dexmedetomidina y morfina en la pre medicación anestésica pediátrica determinado por el índice biespectral.

MATERIAL Y MÉTODOS: Ensayo clínico aleatorizado, ciego simple. Se estudiaron dos grupos: Grupo A: dexmedetomidina 2mcg/kg vía oral y grupo B: morfina 100 mcg/kg vía oral. Se realizó monitoreo inicial no invasivo de signos vitales cada 5 minutos: tensión arterial, temperatura, frecuencia respiratoria, oximetría y frecuencia cardiaca con trazo electrocardiográfico continuo y el del índice biespectral (BIS). Se registró el tiempo de latencia, nivel de sedación con evaluación de las escalas Houpt y Ramsay, cambios hemodinámicos y eventos adversos en cada grupo. Estadística inferencial con chi cuadrada para proporciones y *t* de Student para diferencia de medias inter grupos, prueba de *t* pareada para diferencia intra grupos. Paquete estadístico SPSS 20.0.

RESULTADOS Se estudiaron 59 niños en el grupo A y 61 niños en el B. Hubo diferencias significativas de la presión arterial media a los 15 minutos ($p=0.006$) y 20 minutos ($p=0.009$). La modificación en el BIS con la Dexmedetomidina se disminuyó hasta el 10%, la morfina se disminuyó en promedio 4.7% ($p=0.339$). En la escala de Ramsay se tuvo una diferencia significativa desde los 10 minutos ($p=0.000$), a los 15 minutos ($p=0.000$), 20 minutos ($p=0.000$) y hasta los 25 minutos ($p=0.027$). En la escala de Hount se tuvo una diferencia significativa estadísticamente y clínicamente desde los 20 minutos ($p=0.036$), a los 25 minutos ($p=0.020$).

CONCLUSION Ambos medicamentos fueron efectivos y seguros, siendo mejor la dexmedetomidina ya que disminuye los niveles de BIS y los niveles de ansiedad, la emersión anestésica y de estancia en recuperación posoperatoria. En nuestro estudio se alcanzó una disminución del BIS al los 20 + 5 minutos.

II. INTRODUCCIÓN

La intervención quirúrgica en el niño, está cargada de ansiedad y constituye una fuente de estrés psicológico. La ansiedad preoperatoria puede generar nocivas repercusiones en el manejo anestésico, desencadena en el organismo la reacción general al estrés, que implica una descarga de catecolaminas, generando una hiperactividad simpática, hipermetabolismo, cambios neuroendocrinos (elevación del cortisol, acetilcolinesterasa, glucagón, aldosterona, vasopresina, prolactina, hormona antidiurética, resistencia a la insulina, alteraciones hidroelectrolíticas (descenso del potasio sérico, retención hídrica) y modificaciones inmunológicas, que afectarían la estabilidad transanestésica del paciente.^{1,2}

La medicación pre anestésica es muy importante, ya que disminuye esta respuesta al estrés. El análisis biespectral (BIS) es una variable derivada del electroencefalograma (EEG) que indica la actividad eléctrica cortical. Se trata de un algoritmo calculado empíricamente en base a los cambios en el patrón de EEG acordes con la profundidad de sedación o anestesia en los pacientes. Son traducidos en un valor adimensional que va desde 0 que correspondería a un EEG isoelectrico o coma o anestesia muy profunda hasta un valor 100 del paciente despierto.³ En general, una cifra de BIS cercana a 100 refleja un estado de vigilia, 80 un estado de sedación, 60 estado hipnótico moderado y 40 estado hipnótico profundo. Se ha estimado que los niveles de BIS para una sedación adecuada van de 60 a 80.

Actualmente para procedimientos invasivos en pediatría, existen dos fármacos muy utilizados, dexmedetomidina agonista del receptor adrenérgico alfa-2, proporciona sedación y analgesia, sin depresión respiratoria, durante la cual los pacientes pueden responder y cooperar, de igual forma morfina produce sedación y analgesia por su efecto agonista de los receptores opiáceos μ , y en menor grado los kappa en el sistema nervioso central.^{3,4} Este estudio tiene por objeto mostrar los valores BIS obtenidos durante la administración de dexmedetomidina vs morfina en la premedicación anestésica del paciente pediátrico.⁴

III. MARCO TEÓRICO

MEDICACIÓN PREANESTÉSICA

La medicación pre anestésica tiene como objeto yugular la ansiedad preoperatoria del paciente, de tal forma que, en la sala de pre anestesia, el paciente se encuentre en un estado ideal de sedación que facilite su manejo anestésico posterior.⁵ Estas condiciones ideales de sedación son obligatorias ante cualquier paciente que será sometido a una intervención quirúrgica.⁶ Los pacientes pediátricos pueden tener cambios variados durante la inducción anestésica cuando no están medicados previamente.^{7,8} Varios estudios han demostrado que la medicación previa reduce el nivel estado de conciencia y puede ser evaluado.^{9,10} Lumley menciona en su estudio sobre la ansiedad provocada en los niños como consecuencia de una falta de medicación previa por lo cual demuestra la disminución de la ansiedad con la pre medicación.¹¹ El paciente pediátrico requiere una atención especial, ya que por inmadurez psicológica no tiene el poder adaptativo de un adulto ante la amenaza que para él representa una intervención quirúrgica.^{12,13}

ANSIEDAD PREOPERATORIA

La ansiedad se define como la relación particular entre el individuo y el entorno, el cual es evaluado por el individuo como amenazante o desbordante de sus recursos y que pone en peligro su bienestar.¹⁴ La ansiedad presente en el ser humano oscila desde una respuesta adaptativa hasta un trastorno incapacitante. Es decir que bajo condiciones normales, mejoran el rendimiento y la adaptación. La respuesta a la ansiedad es impredecible, puede movilizar a la persona para evitar el riesgo, sin embargo puede llegar a límites generando reacciones paralizantes.¹⁵

Cada persona, según su predisposición biológica o psicológica, se muestra más vulnerable o susceptible a unos u otros síntomas. La respuesta del niño a la ansiedad está determinada por la forma familiar aprendida de enfrentamiento de conflictos o niveles de respuesta familiar al estrés. Un niño ansioso, experimenta una sensación general de aprehensión afectiva, de la que se desconoce el origen preciso, pudiendo influir en el curso de la enfermedad que padezca.¹⁵

La respuesta de ansiedad en los niños hospitalizados varía con la edad y el sexo, así como con el tiempo de hospitalización u hospitalizaciones previas. El mayor nivel de ansiedad se presenta sobre todo en niños pequeños. En niños, niveles elevados de ansiedad en el período preoperatorio, pueden estar asociados a consecuencias médicas, psicológicas y sociales negativas.¹⁵ Una adaptación emocional ineficaz frente al estrés preoperatorio determina un riesgo quirúrgico adicional, de origen psicológico y psiquiátrico, que debería ser evaluado junto con los demás factores de riesgo.¹⁶

Uno de los rasgos distintivos de las reacciones emocionales anormales frente al estrés quirúrgico es el mal manejo de la ansiedad, de lo que se desprende la necesidad de su adecuada evaluación y control con psicofármacos y otras medidas terapéuticas. La medicación pre anestésica debe ser óptima para evitar complicaciones transoperatorias y postoperatorias.¹⁶

Las principales consecuencias médicas que pueden presentarse secundarias a elevados niveles de ansiedad preoperatoria son: una inducción anestésica intempestiva, disminución de las defensas contra infección, aumento en el consumo de anestésicos en el período intraoperatorio así como aumento en los requerimientos analgésicos en el período postoperatorio.^{16, 17}

En el niño las consecuencias psicológicas pueden perdurar a largo plazo, aun cuando el niño ha retornado a su hogar, estas consecuencias puede ser el reinicio de enuresis, dificultad para alimentación, apatía, ansiedad continuada, irritabilidad y disturbios del sueño, pudiendo presentar consecuencias sociales, tales como indisciplina y falta de cooperación con los profesionales de la salud.¹⁷

Un niño hospitalizado es aquel que es internado por presentar un estado físico alterado o comprometido, de comienzo repentino que amenaza su vida o debido a una cirugía planificada o también un niño que puede tener que ingresar a un hospital por un accidente que requiere tratamiento inmediato. Ante esto, el niño no tiene los

elementos de madurez psicológicos para enfrentar el miedo que le genera la comprensión del dolor físico que presenta y la agresión que representa para él estar rodeado de desconocidos que le agraden con agujas y procedimientos invasivos.¹⁷

El control del nivel de ansiedad preoperatorio, permite disminuir la incidencia de inestabilidad cardiovascular, arritmias cardíacas durante la anestesia y la cirugía, además favorece una recuperación más rápida en el postoperatorio, reduciendo o evitando los trastornos del comportamiento que se observan en algunos pacientes, sobre todo en este grupo vulnerable de niños. Algunos trastornos del comportamiento se pueden manifestar en forma de desorientación, agresividad, requerimientos excesivos de analgesia, conductas psicóticas, hipocinesia, aislamiento e incluso conductas regresivas, lo que produciría un aumento en la morbimortalidad peri operatoria.¹⁸

A menudo, la permanencia en el hospital de los pacientes pediátricos es breve, aunque algunos niños o adolescentes con enfermedades crónicas o terminales permanecen por varias semanas o meses en el hospital. El niño hospitalizado sometido a intervención quirúrgica presenta una serie de respuestas de ansiedad que interfieren en forma negativa no sólo en su comportamiento durante la estancia hospitalaria sino también en su comportamiento tras la alta médica.¹⁹

INDICE BIESPECTRAL

El Bispectral Índice (BIS) es un método no invasivo que estima la actividad eléctrica cerebral mediante el análisis de las frecuencias de las ondas del electroencefalograma. El resultado de este análisis es una cifra que va de 0 a 100, donde 100 implica que el paciente está despierto y 0 que el EEG es plano. El EEG es el registro de la actividad eléctrica de las neuronas que componen el córtex cerebral. El BIS se basa en un algoritmo derivado de la señal procesada del EEG que traduce el nivel de profundidad hipnótica (o sedación) a un número adimensional comprendido entre 0-100. Existe una correlación estrecha entre este valor numérico y el nivel de hipnosis del paciente.²⁰

Durante la medicación pre anestésica, deben emplearse métodos de monitorización, para evaluar la profundidad sedante lograda, el índice biespectral (BIS), parámetro derivado del electroencefalograma (EEG) permite obtener la evaluación numérica de esta profundidad sedante. Los valores óptimos que debiera tener un paciente sedado serían 60 a 80. Durante la medicación pre anestésica debe esperarse un descenso del valor BIS.^{20,21}

Los agentes utilizados para la medicación pre anestésica, producen una reducción dosis dependiente en el flujo sanguíneo cerebral y de la tasa de metabolismo cerebral, estos cambios pueden ser monitorizados a partir de los valores BIS. Se acepta que el inicio de la sedación comienza cuando el valor de BIS baja a 90 o menos. En la figura 1 se muestra una guía sobre los valores BIS.²²

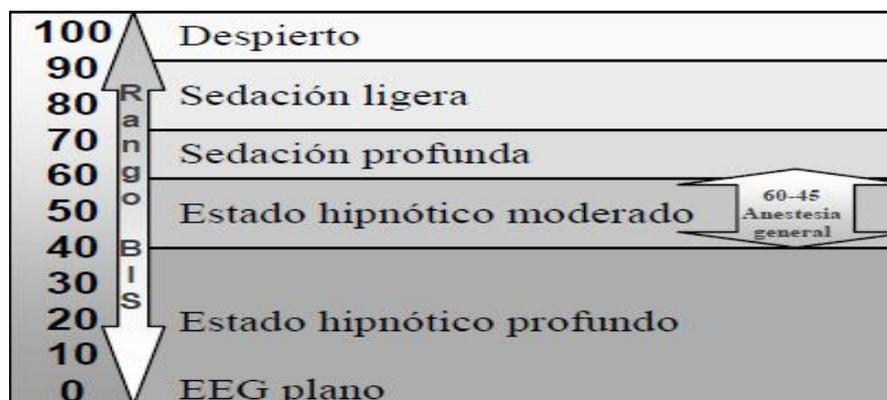


Fig. 1 Guía de Escala de Valores BIS

El BIS es un software que aborda parámetros como cifra, tiene un decalaje de 15-30 segundos y se actualiza cada segundo. A su vez, una tasa de supresión que es el porcentaje de tiempo, de los últimos 63 segundos, un Índice de calidad de señal, mientras más alta, más confiable será. El BIS descompone el electroencefalograma y cuantifica el nivel de sincronización de la señal, asociando dos parámetros: la amplitud y la frecuencia, y trae como resultado una descripción más completa del complejo electroencefalográfico. En la figura 2 se muestra el equipo.²³



Fig. 2 Equipo Bispectral Índice

Por tanto BIS es el resultado del procesamiento digital del electroencefalograma, monitoriza de inducción y profundidad sedante o anestésica frente a los fármacos administrados, los cuales activan o aumentan la actividad de los receptores tipo A ácido gamaminobutírico (GABA-A). Solo Ketamina poseen efectos negativos sobre estos receptores, resaltando su acción sobre los receptores n-metil-d-aspartato (NMDA). La activación de los receptores tipo NMDA aumenta más la liberación de la norepinefrina que la acetilcolina, mientras que en los tipos GABA-A predomina más la acetilcolina, aunque los dos neurotransmisores se conocen como sustancias generadoras de la vigilia.^{24,25}

Existe la hipótesis de que los agentes anestésicos que actúan sobre esas neuronas promotoras de la vigilia, de tal forma que la anestesia general sea el resultado, no solamente de la inhibición, sino también de la supe excitación de esas neuronas. Los fármacos hipnóticos, sedantes o anestésicos actúan sobre las membranas neuronales pueden tener diversos comportamientos en función a la integridad de los receptores.²⁰ El monitoreo BIS durante la medicación pre anestésica, puede mostrar la efectividad mostrada por dexmedetomidina vs morfina como fármacos ideales para la sedación óptima del paciente pediátrico.^{26,27}

FÁRMACOS

De los medicamentos que más se utilizan en la actualidad como premedicación para producir sedación en pediatría son las benzodiacepinas, sin embargo has surgido

nuevos medicamentos con propiedades farmacológicas que pueden ofrecer mayores beneficios.

DEXMEDETOMIDINA: es un agonista alfa2-adrenérgico altamente específico con propiedades anestésicas, analgésicas y simpaticolíticas con capacidad para atenuar la respuesta al estrés durante el peri operatorio.

Es un fármaco agonista alfa 2 adrenérgico derivado imidazólico, de carácter lipofílico, con mayor afinidad, por los receptores alfa 2 adrenérgicos. Estos receptores se localizan en el sistema nervioso central y periférico a nivel de los ganglios autonómicos en sitios pre sinápticos y pos sinápticos.²⁸

Se han identificado tres subtipos de receptores α 2-adrenérgicos: α 2A, α 2B y α 2C con una afinidad y homología entre ellos de 70 a 75%. Se encuentran distribuidos en diversas estructuras del organismo con diferentes densidades. Se ha sugerido que cada uno es responsable de respuestas específicas.²⁹

El efecto simpaticolítico de los α 2-agonista a nivel central es mediado por los receptores α 2A-adrenérgicos, que se concentran en el área pontina del locus cerebelo un punto clave en la inervación adrenérgica del cerebro anterior que modula la presión sanguínea, la frecuencia cardíaca e interviene en la regulación del estado de alerta. De aquí se derivan sus efectos adversos que son sedación, bradicardia y por consiguiente hipotensión sin pérdida del esfuerzo respiratorio.^{28,29}

Los receptores α 2B localizados en el músculo liso vascular generan un estado transitorio de hipertensión al ser activados por altas dosis de agonistas α 2-adrenérgicos. Los receptores α 2C tienen un papel relevante en la modulación del estado de ansiedad. La dexmedetomidina es clínicamente efectiva como terapia única y primaria para producir sedación.^{29,30}

La dexmedetomidina activa los receptores α 2-adrenérgicos cerebrales y espinales, inhibiendo así la transmisión neuronal, causando hipnosis y analgesia. La activación pre sináptica de los receptores α 2, inhibe la liberación de norepinefrina,

interrumpiéndola propagación de las señales dolorosas. Ha sido utilizada como sedante, analgésico, ansiolítico y coadyuvante anestésico.²⁹ Recientemente la sedación pediátrica ha tomado auge en diferentes situaciones, tales como sedación para cirugía ambulatoria, diversos procedimientos diagnósticos, control de agitación, delirio y temblor postoperatorio en niños.²⁹⁻³¹

Urriola y asociados reportan que la biodisponibilidad de la dexmedetomidina por vía sublingual es de 82%, con una concentración plasmática máxima alcanzada a los 90 minutos, con un tiempo de latencia de 10-15 minutos. La biodisponibilidad por vía oral de 16% con una concentración plasmática máxima alcanzada a las dos horas con un tiempo de latencia entre 30 y 50 minutos.²⁸ Beneth y colaboradores reportaron el uso de dexmedetomidina oral en pacientes pediátricos y con alteraciones neurológicas administradas a dosis de 1 a 4.2 $\mu\text{gr}/\text{kg}$.³⁰ La principal desventaja descrita sobre el uso de la dexmedetomidina corresponde a sus efectos hemodinámicos adversos; aunque en niños no han reportado alteraciones hemodinámicas importantes; sólo se ha descrito bradicardia severa en un paciente bajo tratamiento con digoxina.^{31,32}

MORFINA:

Es un alcaloide fenantreno del opio siendo preparado el sulfato por neutralización con ácido sulfúrico. La morfina, es un opioide agonista, utilizado en premedicación anestésica. La morfina es un polvo blanco, cristalino, inodoro y soluble en agua. La estructura molecular es $(\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{NO}_3)_2 \cdot \text{H}_2\text{SO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ con un peso molecular 758.83. El mecanismo de acción está relacionado con la existencia de receptores estereoespecíficos opioides pre sinápticos y pos sinápticos en el sistema nervioso central y otros tejidos. Los opioides imitan la acción de las endorfinas produciendo una inhibición de la actividad de la adenilciclase. Esto se manifiesta por una hiperpolarización neuronal con supresión de la descarga espontánea y respuestas evocadas. Los opioides también interfieren en el transporte transmembrana de iones calcio y actúa en la membrana pre sináptica interfiriendo con la liberación del neurotransmisor. El efecto primario de la morfina se manifiesta en el SNC y órganos

que contienen músculo liso. La morfina produce analgesia, euforia, sedación, disminución de la capacidad de concentración, náuseas, sensación de calor en el cuerpo, pesadez en los miembros, sequedad de boca, y prurito.³³

La morfina es administrada normalmente por vía intravenosa en el periodo peri operatorio con un inicio del efecto de menos de un minuto con un efecto analgésico pico que aparece a los 20 minutos de la inyección. La morfina intramuscular tiene una iniciación del efecto de unos 15-30 minutos, y un efecto pico de 45-90 minutos. La absorción de la morfina del tracto gastrointestinal no es fiable, sin embargo, esto no excluye su uso con dosis más grandes para lograr niveles analgésicos. La duración de acción es de unas 4 horas. Los niveles plasmáticos de morfina no se correlacionan con la actividad farmacológica, reflejando una demora en la penetración de la morfina a través de la barrera hematoencefálica. La pobre penetración de la morfina en el SNC es por su relativa pobre solubilidad en lípidos, 90% de ionización a pH fisiológico, unión a las proteínas, y conjugación con el ácido glucurónico. Se metaboliza primariamente por conjugación con el ácido glucurónico en el hígado y otros lugares, especialmente en riñones. Alrededor del 5-10% de la morfina aparece como morfina-6-glucuronido, un metabolito activo que produce analgesia y depresión de la ventilación acumulándose en pacientes con insuficiencia o fallo renal. La vida media de eliminación es de 114 minutos para la morfina y de 173 minutos para la morfina-3-glucuronido, un inactivo y predominante metabolito.³⁴

ESCALAS DE MEDICIÓN SUBJETIVA:

Todas las escalas de evaluación existentes buscan encontrar la profundidad de sedación lograda. Algunas intentan incluir conductas o comportamientos evaluables en combinación con la profundidad sedante.

La escala Ramsay evalúa en función a niveles de sedación, encontrando las siguientes características clínicas para el puntaje con el que se asignará al paciente el nivel de sedación lograda.³⁵

Escala Ramsay para evaluar el nivel de sedación

- NIVEL 1** Paciente agitado, ansioso o inquieto.
- NIVEL 2** Paciente cooperador, orientado y tranquilo.
- NIVEL 3** Dormido con respuesta a órdenes.
- NIVEL 4** Dormido con breves respuestas a la luz y el sonido.
- NIVEL 5** Dormido con respuesta sólo al dolor.
- NIVEL 6** No tiene respuestas.

La escala de Houpt evalúa la conducta observable en el niño, a la par de la sedación.

Escala de Houpt para evaluar el grado de sedación

1. Valoración del sueño

- * Despierto 4
- * Somnoliento, desorientado 3
- * Dormido, fácil de despertar 2
- * Dormido, difícil de despertar 1

2. Valoración del movimiento

- * No movimiento 4
- * Movimiento intermitente que no afecta al tratamiento 3
- * Movimiento continuo que afecta el tratamiento 2
- * Movimiento violento que interrumpe el tratamiento 1

3. Valoración de llanto

- * No llanto 4
- * Llanto intermitente 3
- * Llanto continuo o persistente 2
- * Llanto histérico 1

4. Evaluación total del procedimiento

* Excelente, no interrumpido	6
* Muy bueno, interrumpido limitadamente	5
* Bueno, alguna dificultad, pero todo el tratamiento terminado	4
* Regular, mucha dificultad pero todo el tratamiento terminado	3
* Malo, tratamiento parcial	2
* Interrumpido	1

IV. ANTECEDENTES

Múltiples estudios en la literatura médica muestran la importancia de la medicación pre anestésica ya que todo paciente manifiesta temor ante una intervención quirúrgica. En los niños este estado de ansiedad es más intenso, desproporcional e impredecible, donde se agrega temor al dolor y miedo a enfrentarse a un medio desconocido así como también temor a la separación de los padres.⁴

Se reporta que el 30 al 60% de los niños a quienes no se administra medicación pre anestésica se resisten a la colocación de mascarilla facial, haciendo más laboriosa y comprometida la inducción de la anestesia inhalada, por ello, es obligatoria una medicación pre anestésica adecuada.⁵ Existen múltiples estudios bibliográficos sobre los beneficios de uno u otro fármaco para premeditar a los niños, desde sedantes, hipnóticos, narcóticos u otros, se reporta en esas investigaciones los niveles de sedación obtenidos, generalmente esos resultados son producto de la evaluación en escala Ramsay, sin embargo, la monitorización con BIS de la profundidad sedante no se realiza frecuentemente ya que muchas instituciones hospitalarias no cuentan con esta tecnología, por ello no existen estudios sobre el tema, o son mínimos.^{5,6}

El (BIS) es un método validado para monitorización de la actividad eléctrica cerebral en la medicina humana, se relaciona con la actividad cerebral consciente o durante la administración de fármacos, por lo cual es un método eficaz para evaluar la profundidad sedante de un fármaco específico o la profundidad anestésica.^{8-10,20, 21}

La Food and Drug Administration FDA aprobó la utilización de BIS como método de monitorización anestésica desde 1996, es un método cuantitativo que establece valores de 100 para una actividad cerebral consciente y valores menores a 90 mostrarán el inicio de una sedación, considerándose que valores BIS de 60 a 80 establece una sedación óptima.^{9,10}

Todos los fármacos sedantes actúan en función a la relación dosis dependiente del flujo sanguíneo cerebral y de la tasa de metabolismo cerebral, recordando que estas condiciones son diferentes en el niño en relación al paciente adulto.^{10,11}

En México está documentado por estadísticas que el 10% de la población infantil se hospitaliza por diversas razones en algún momento de la infancia, de ellos el 100% presenta algún grado de ansiedad preoperatoria evaluada en escala Ramsay.¹¹ Esta ansiedad eleva la frecuencia 9.5 veces más del dolor postoperatorio intenso o de difícil control con los analgésicos habituales. La evolución del conocimiento médico obliga a ofrecer al paciente pediátrico una atención médica con mayor confort, de ahí que nuevos medicamentos puedan evitar este estrés preoperatorio, sobre todo cuando se va a someter al niño a una intervención quirúrgica.¹²

La mayoría de las investigaciones pediátricas con tecnología BIS son estudios comparativos en relación a otras variables tales como las escalas de sedación, las concentraciones de agente anestésico o demostraciones de la utilidad clínica de un grupo usando la sedación guiada por BIS y comparándolo con un grupo estándar.¹³ La monitorización BIS sólo es usada rutinariamente por el 10% de los anestesiólogos pediátricos. Con los datos existentes actualmente, no se podría recomendar el uso del BIS en niños menores de 1 año de edad. En niños mayores (al igual que en los adultos) la anestesia guiada por BIS resulta en un menor utilización de anestésico y una recuperación más rápida si se compara con la práctica estándar.¹⁴

Estudios pediátricos relacionados con BIS, incluyen una evaluación comparativa con escalas de sedación subjetivas, entre ellas la escala, la University of Michigan Sedation Scale (UMSS), la escala de sedación de Ramsay, la Observer's Assessment Awareness/Sedation Scale (OAAS) y otras escalas. La mayoría de estos estudios proporcionan datos que correlacionan los valores del BIS con las escalas de sedación clínica.¹⁵⁻¹⁸ En un estudio observacional prospectivo en 86 niños, March et al encontraron una correlación significativa entre el BIS y la escala UMSS ($r = -0,704$; $p < 0,0001$), incluidos niños menores de 6 meses de edad ($r = -0,761$; $p < 0,001$).^{18, 19}

Kelle al hallan una buena correlación entre el BIS y las escalas OAAS y UMSS, concluyendo que el BIS es un sistema inocuo, cuantitativo y fácil de utilizar para valorar la profundidad de la sedación en niños mayores de 1 año de edad, pero que es un sistema de monitorización que no tiene un patrón de referencia por lo que no sería confiable en niños menores de 6 meses de edad sometidos a anestesia general (Nivel de evidencia II).²⁰

La capacidad del BIS para distinguir niveles de sedación muy profunda, contribuye a prevenir una sobre sedación en niños y los efectos adversos asociados a ella (ventilación mecánica prolongada, alargamiento de la estancia en UCI, etc.)²⁰⁻²¹ en niños críticamente enfermos con mayor riesgo (nivel de evidencia II), especialmente en aquellos tratados con bloqueantes neuromusculares.²¹ BIS puede ser usado de forma efectiva por periodos prolongados en pacientes pediátricos sedados, o en aquellos sometidos a ventilación mecánica, puede correlacionarse con las escalas clínicas de sedación. Todos los estudios concluyen que el monitor BIS permite diferenciar una sedación clínica adecuada de una inadecuada.²¹⁻²²

El índice bispectral por tanto, permite evaluar en forma cuantitativa la yugulación de la ansiedad ofrecida por diferentes fármacos y el grado de sedación obtenido ante una dosis específica del fármaco utilizado, favoreciendo un manejo óptimo en el paciente pediátrico.²²⁻²³

El uso de dexmedetomidina en pediatría ha tenido auge en los últimos años, utilizándose para sedación ante una ventilación mecánica, o procedimientos invasivos como endoscopia de tubo digestivo, realización de estudios como resonancia magnética, los recientes estudios han mostrado resultados alentadores, se ha utilizado también para el control de agitación y temblor postoperatorio.²³⁻²⁵

Existen preparados especiales para ser administrados por cualquier vía ya sea oral, nasal, intravenosa obteniéndose niveles plasmáticos adecuados por cualquier vía. La biodisponibilidad de la dexmedetomidina ante la absorción por mucosas se ha

reportado en un 82% de los casos con una concentración plasmática máxima a los 90 minutos posteriores a su administración, con un tiempo de latencia de 10 a 15 minutos. Todos los estudios en la literatura coinciden con estas condiciones farmacocinéticas del fármaco.²⁶⁻²⁸

Morfina es alcaloide derivado del opio y un analgésico potente, su efecto narcótico se caracteriza por producir analgesia y sueño, posee buena absorción por mucosas, actúan sobre receptores específicos, ampliamente distribuidos por el sistema nervioso central, así como a nivel periférico.²⁸

En niños, la morfina suele administrarse en forma fraccionada “con ajuste de la dosis”, en función de la situación, principalmente la edad del paciente y buscando el efecto deseado, evitando alguna reacción adversa. La literatura muestra gran eficacia sedoanalgésica en los niños.^{28, 29} En la actualidad ambos fármacos han mostrado gran utilidad como medicación pre anestésica o como sedoanalgésicos y brindar amnesia.³⁰

V. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Es de uso común la premedicación con benzodíacepinas, sin embargo en los últimos años se ha incursionado con fármacos que por sus condiciones farmacológicas pueden ofrecer al niño un mayor confort durante este periodo pre anestésico, entre estos fármacos se ha utilizado dexmedetomidina y morfina con buenos resultados sedantes, estos resultados han sido evaluados por escalas de sedación subjetivas.

Si bien, la monitorización BIS ha sido validada con éxito en la población adulta cada día aumenta el interés de mostrar la utilidad del monitoreo BIS en el paciente pediátrico. Si partimos de que una sedación óptima en el niño yugula adecuadamente la respuesta al estrés quirúrgico al desaparecer la ansiedad preoperatoria, entonces encontraremos la importancia de realizar estudios que permitan mostrar la eficacia de los fármacos sedantes utilizados en los niños a través de un monitoreo objetivo como lo es el índice bispectral.

El paciente pediátrico que va a ser sometido a un procedimiento invasivo, requiere un adecuado nivel de sedación, BIS permite llevar al paciente a la sedación óptima requerida para dicho procedimiento, esto lo hace al mostrar valores descendentes durante la administración del fármaco sedante hasta lograr la profundidad requerida, evitando una sobredosificación.

Pregunta de investigación: ¿Cuál es la eficacia y seguridad de la administración de dexmedetomidina y morfina en pre medicación anestésica pediátrica determinado por el BIS?

HIPÓTESIS

HIPÓTESIS ALTERNA La sedación con dexmedetomidina es más eficaz y segura que la morfina en pre medicación anestésica pediátrica determinada por el BIS.

HIPÓTESIS NULA La sedación con dexmedetomidina y la morfina son igualmente eficaces y seguras en pre medicación anestésica pediátrica determinada por el BIS.

VI. JUSTIFICACIÓN

El Índice Biespectral (BIS) es el resultado del procesamiento digital del electroencefalograma, monitoriza la inducción y profundidad sedante o anestésica frente a los fármacos administrados, los cuales activan o aumentan la actividad de los receptores tipo A ácido gamaminobutírico (GABA-A). Este monitoreo evita el riesgo de una sobre dosificación de fármacos, optimiza la utilización del fármaco administrado, permite controlar el estado hipnótico del paciente o la necesidad de mayor suministro farmacológico. Estas condiciones de utilidad de BIS, mejoran el costo-efectividad y el costo-beneficio llevando al paciente pediátrico a una óptima sedación preoperatoria.¹⁰

Monitorear el índice biespectral en el periodo preoperatorio del paciente pediátrico a quien se le suministra dexmedetomidina vs morfina para el procedimiento invasivo, permitirá mostrar los beneficios de estos fármacos en la premedicación anestésica, así como considerar sus beneficios en la medicación pre anestésica, permitiendo por la naturaleza de los resultados, reajustar las normas de manejo en el paciente pediátrico.

En la UMAE Hospital de Pediatría, diariamente se atiende un número importante de pacientes que serán sometidos a procedimientos invasivos, por lo cual se cuenta con el elemento humano necesario para la investigación haciéndola factible. Así como la disponibilidad de los fármacos mencionados y el equipo BIS de monitoreo.

Para su realización, contamos en el Departamento de Anestesiología con el equipo BIS necesario para la monitorización, a su vez se cuenta con el conocimiento científico de los Asesores.

VII. OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL:

Determinar la eficacia y seguridad de la administración de dexmedetomidina y morfina en la pre medicación anestésica pediátrica determinado por el índice bispectral.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

- 1) Determinar los valores del BIS basal y cada cinco minutos de la aplicación
- 2) Determinar el tiempo de latencia de los medicamentos
- 3) Determinar el nivel de sedación posterior a la aplicación de dexmedetomidina y morfina intranasal con las escalas de Houpt y la de Ramsay a los 30 minutos
- 4) Evaluar los cambios hemodinámicos presentados por los pacientes posterior a la aplicación de dexmedetomidina y morfina oral
- 5) Registrar eventos adversos relacionados a la intervención farmacológica

VIII. PACIENTES Y MÉTODOS

A) DISEÑO DE ESTUDIO:

Ensayo clínico con asignación al azar simple cegado.

B) UNIVERSO DE ESTUDIO:

Pacientes pediátricos programados para cirugía en la UMAE Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional de Occidente durante un año.

C) TAMAÑO DE LA MUESTRA

60 pacientes por grupo, total de 120 pacientes

$$N = \frac{(Z_{a/2} + Z_B)^2 p(1-p)(r+1)}{(d)^2 r}$$

$$(Z_{a/2} + Z_B)^2 p = 7.849 \quad \text{si } \alpha = .05 \quad \text{y } \beta = .20$$

$$p = (p_2 + rp_1) / (1 + r) = 0.45 + 1(0.2) / 1+1 = 0.32$$

$p_2 = 0.45$ Proporción de individuos que no se recuperan con el peor tratamiento.

$p_1 = 0.2$ Proporción de individuos que no se recuperan en el mejor tratamiento.

$$d = p_2 - p_1 = .2 \quad D = 0.25$$

D) CRITERIOS DE SELECCIÓN

Criterios de Inclusión

- 1) Pacientes de 5 a 16 años
- 2) Paciente de cualquier género
- 3) Programado para procedimiento invasivo.
- 4) Estado físico ASA I y II
- 5) Con peso de 20 a 60 kilogramos
- 6) Participación voluntaria mediante firma del consentimiento bajo información por el padre o tutor

Criterios de no inclusión

- 1) Dificultades en la administración de medicamento nasal como estornudo, vomito, etc.
- 2) Pacientes que estén recibiendo medicación farmacológica que interfiera en la actividad cerebral evaluada como fenitoina, carbamazepina
- 3) Hipersensibilidad conocida a cualquiera de los fármacos de estudio.

Criterios de Exclusión

Pacientes que necesiten otro medicamento para lograr sedación.

E) ASIGNACIÓN AL AZAR

Los pacientes fueron asignados al azar con técnica de sobres cerrados: uno contiene dexmedetomidina y el otro con morfina. El anestesiólogo participante estuvo enterado del objetivo y diseño del estudio, pero no tuvo conocimiento a qué grupo pertenece cada paciente, otro anestesiólogo administró los medicamentos en estudio. Esta asignación al azar se realizó a los pacientes que hayan cubierto con los criterios de selección, que el padre o tutor haya aceptado y firmado el consentimiento bajo información. El familiar eligió el sobre se lo entregó al colaborador el cual vera que medicamento se le administró, después cerró el sobre herméticamente.

F) CEGAMIENTO:

El anestesiólogo colaborador realizó los sobres con las dosis y solo el sabía el contenido, el padre o tutor escogió un sobre el colaborador recibió el sobre elegido por el padre, abrió el sobre, observó a qué grupo de medicamento corresponde, cerró el sobre herméticamente y lo depositó en un lugar seguro el contenido solo se conoció por el colaborador, administró al paciente el medicamento cegando al investigador principal y a la persona que realizó el análisis estadístico para su evaluación objetiva. El código de cegamiento se abrirá únicamente en caso de alguna reacción del paciente o bien en caso de complicación o falla del medicamento. Este se conocerá abiertamente una vez que se haya hecho todo el análisis estadístico.

G). VARIABLES:

VARIABLE INDEPENDIENTE:

Dexmedetomidina y Morfina

VARIABLES DEPENDIENTES:

Sedación y Bis

VARIABLES CONFUSORAS

Presión arterial, frecuencia cardiaca, saturación, nauseas, vómito.

H). DESARROLLO DEL ESTUDIO:

1. SELECCIÓN DE PACIENTES

- a. Considerando un estudio de ensayo clínico con asignación al azar simple cegado se partió de la autorización por el Comité Local de Investigación y ética en salud No. 1302 de la UMAE Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional de Occidente del IMSS.
- b. A todos los pacientes a su ingreso a la sala de pre anestesia, se les realizará Historia Clínica completa.
- c. A los que cumplieron con los criterios establecidos, el investigador explicó a los familiares el estudio, que es una nuevo medicamento para sedación previa a la cirugía para disminuir el estrés del paciente al entrar a quirófano que brinda sedación amnesia, analgesia, confort, estabilidad hemodinámica, se dieron detalles específicos de los posibles efectos adversos, y que tratamiento se hará en caso de que se presenten , que en todo momento estarán bajo vigilancia estrecha con monitoreo tipo uno continuo el investigador estará alerta.
- d. Si están de acuerdo firmaron un consentimiento informado, previo a la asignación al azar.

2. Se llevó a cabo la asignación de pacientes al azar.
3. Previo a la administración del medicamento, se colocó al paciente en una camilla con barandales se obtuvieron signos vitales basales, estado físico, presión arterial, frecuencia cardiaca, frecuencia respiratorio, temperatura, oximetría se hará limpieza de la región frontal se le colocará el sensor de (BIS) se calibrará el (BIS). Y se obtuvo la primera lectura de signos basales.
4. El colaborador administró el medicamento, se retiró con él sobre cerrado.
5. El investigador y otro colaborador registraron en la hoja de recolección de datos (anexo1) los valores BIS obtenidos y de signos vitales.
6. Una vez terminada el investigador hizo el vaciado de datos al programa estadístico se graficaron los resultados, se explicaron y se hizo discusiones y conclusiones.

TECNICA DE ADMINISTRACION DE MEDICAMENTOS

DEXMEDETOMIDINA.

Presentación: frascos ampula con tapa verde nombre comercial (PRECEDEX)* con 200mcg en 2 mililitros.

Dosis administrada: 2mcg/kg **Vía:** oral

Técnica de preparación: con una jeringa de insulina de un mililitro se tomó la muestra correspondiente según el peso del paciente. El mililitro son 100 mcg en donde, 0.1 corresponde a 10 mcg. Ejemplo si el paciente pesa 20 kilos, le corresponden 40mcg, por lo se tomaron 0.4 mililitros del frascos ampula. Sin diluir.

20 kg.....	40mcg.....	0.4ml
25kg.....	50mcg.....	0.5ml
30kg.....	60mcg.....	0.6ml
40kg.....	80mcg.....	0.8ml
50kg.....	100cmg.....	1ml

60kg.....120mcg.....1.2ml

Técnica de administración; el paciente estaba sentado en una camilla con barandales, con la jeringa de insulina sin aguja se le dio la dosis vía oral . Después se colocó la camilla en 40 grados de semifowler.

MORFINA

PRESENTACION: frasco con dosificador graduado. Color blanco con nombre comercial (GRATEN)* suspensión oral. 600 mg de sulfato de morfina, pre hidratada. En 100 ml donde cada ml tiene 6 mg. 6000 mcg

DOSIS: 100 mcg/kg. **VIA** Oral. Con sabor a cereza.

TECNICA DE PREPARACION: mediante la pipeta dosificadora se tomó la muestras según el peso del paciente, ejemplo si el paciente 20 kg, le corresponderán 2000 mcg que serian 0.33 ml. La cantidad de medicamento a administrar es mínimo y no causa cambios en el olor ni cambios de coloración en la mucosa oral.

20 kg.....2000mcg.....0.33ml

25kg.....2500mcg.....0.4ml

30kg..... 3000mcg.....0.5ml

40kg.....4000mcg.....0.66ml

50kg.....5000cmg.....0.83ml

60kg.....6000mcg.....1.ml

Técnica de administración; el paciente estaba sentado se le dio el medicamento por vía oral, después se colocó en decúbito dorsal con 40 grados de semifowler en una camilla con barandales.

TÉCNICA DE COLOCACIÓN DEL MONITOR BIS El colaborador limpió la frente del paciente con una torunda con alcohol, conectó el monitor bis a la corriente eléctrica, espero a que termine el proceso de inicialización y calibración, pegará el sensor de bis en la frente del paciente, posterior conectará el sensor al monitor de bis.

I. OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

VARIABLE	DEFINICIÓN	TIPO DE VARIABLE	ESCALA	ESTADÍSTICA
Edad	Tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta el momento	Cuantitativa Continua	Años	Medias y desviaciones estándar
Género	Condición de género de la especie humana.	Cualitativa Nominal	Masculino Femenino	Frecuencia y porcentaje.
Frecuencia Cardíaca	Pulsaciones cardíacas por minuto. Medida a través de monitor Datex Ångström.	Cuantitativa Continua	Latidos por minuto	Medias y desviaciones estándar
Bradicardia después de la medicación.	Disminución de frecuencia cardíaca por debajo de 10% de basal	Cualitativa nominal	No = 0 Si = 1	Frecuencia y porcentaje.
Tensión arterial media	Suma de la TAD a la diferencia entre TAS-TAD y esto dividido entre 3	Cuantitativa continua	mmHg	Medias y desviaciones estándar
Hipotensión arterial después de la medicación	Disminución de la presión arterial por debajo de 10% de valor basal	Cualitativa nominal	No = 0 Si = 1	Frecuencia y porcentaje.
Frecuencia respiratoria	Número de respiraciones por minuto.	Cuantitativa continua	Respiraciones por minuto	Medias y desviaciones estándar
Bradipnea después de la medicación	Disminución de frecuencia cardíaca por debajo de 10% de la basal	Cualitativa nominal	No = 0 Si = 1	Frecuencia y porcentaje.
Saturación Arterial de Oxígeno	Relación entre el contenido en oxígeno de la sangre y su capacidad en oxígeno y mide el valor de la función pulmonar de oxigenación de la sangre	Cualitativa continua	Porcentaje	Medias y desviaciones estándar
Hipoxemia	Disminución de niveles de oxemia en relación a valor basal	Cualitativa nominal	No = 0 Si = 1	Frecuencia y porcentaje.
Escala Ramsay	Escala subjetiva para evaluar el nivel de sedación presentado en un paciente.	Cualitativa ordinal	NIVEL 1 al 6	Frecuencia y porcentaje.
Escala Houpt	Escala subjetiva que evalúa la conducta y el grado de sedación en un paciente	Cualitativa ordinal	Valoración del sueño Valoración del movimiento Valoración de llanto Evaluación global procedimiento	Frecuencia y porcentaje.
Valores BIS	Son los valores emitidos a través del índice bispectral (BIS), el cual es un método validado de monitorización en medicina que se relaciona de forma satisfactoria con la profundidad anestésica.	Cualitativa ordinal	Sedación profunda: Valores 61 a 70 Sedación Ligera: Valores 71 a 90 Despierto: Valores 91 a 100	Frecuencia y porcentaje.
Náuseas	Situación de malestar estomacal, asociada a tener necesidad de vomitar	Cualitativa nominal	No = 0 Si = 1	Frecuencia y porcentaje.
Vomito	Expulsión violenta y espasmódica del contenido del estómago a través de la boca	Cualitativa Nominal	No = 0 Si = 1	Frecuencia y porcentaje.

IX. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

- El análisis estadístico descriptivo de variables cualitativas se realizó a través de frecuencias y porcentajes.
- Para las variables cuantitativas este análisis descriptivo se realizó primero con medias y desviaciones estándar debido a la curva de distribución simétrica de los datos.
- Para la estadística inferencial se utilizó χ^2 cuadrada para proporciones para variables cualitativas
- Para el análisis inferencial de variables cuantitativas se utilizó t de Student debido a la curva de distribución simétrica de los datos numéricos.
- Para la diferencia de medias intra grupos se utilizó t pareada.
- Se determinó los efectos colaterales de los medicamentos a través de riesgo relativo.
- Se utilizó una base de datos en Excel de Microsoft office 2010.
- El análisis estadístico fue a una cola de acuerdo a su hipótesis alterna.
- El análisis de los datos se estableció en el paquete estadístico SPSS versión 20.0
- Se consideró diferencia estadísticamente significativa con un valor de $p < 0.05$.

X. CONSIDERACIONES ÉTICAS

- Este estudio de investigación se apegó a los principios emanados de la 18ª asamblea médica de Helsinki, Finlandia en 1964, de las modificaciones hechas por la propia asamblea en Tokio, Japón en 1975 y en el 2001 donde se contempla la investigación médica (Investigación Clínica).
- Acorde con la ley General de Salud de México y el reglamento del Instituto Mexicano del Seguro Social.
- El presente estudio fue de con riesgo mayor al mínimo, por lo cual requiere de firma de consentimiento bajo información por escrito, por lo que cuenta con el formato correspondiente para obtener la autorización del padre o tutor del paciente y poder ser incluido en el estudio, como parte del proceso asistencial, se pedirá de manifiesto el respeto a la persona, la vida, la seguridad y todos los derechos de quienes integraron la unidad de investigación.
- Los resultados conservaran la confidencialidad de los datos y en ningún momento serán revelados en los mismos tanto nombres u otras características que pudieran permitir la identificación del paciente en específico.
- Consideraciones de la norma de instituciones e instrucciones en materia de investigación científica.
- Se realizó por el personal calificado adscrito al Centro Médico Nacional de Occidente de la UMAE Hospital de Pediatría.
- Se solicitó la autorización del Comité de Investigación de la UMAE Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional de Occidente del IMSS.
- Las condiciones para poder suspender un estudio ya aceptado son:
 - I Datos generados por ensayo: Evidencia inequívoca de beneficio o perjuicio, Número alto de efectos colaterales, Ausencia de beneficios
 - II Cuestiones de desarrollo del estudio: Insuficientes pacientes, Mal cumplimiento de tratamiento de muchos casos Insuficientes recursos financieros, III Datos de fuentes externas: Datos de otros ensayos de beneficio o perjuicio.

XI. RECURSOS, FINANCIAMIENTO Y FACTIBILIDAD

Humanos:

- Pacientes del centro médico de occidente UMAE Pediatría,
- Investigador principal Ana Ruth Hernández Cervantes, Hugo Arturo Olmos Padilla y asesor metodológico Dr. Luis Raymundo Bañales Martínez.

Materiales:

- Equipo BIS Monitor,
- Monitor Datex Engstrom
- Computadora Mac Air Apple,
- Ipad 2. 64 gb
- Impresora hp 5500,
- Calculadora,casio científica doble pantalla
- 200 hojas blancas marca Xerox ,
- Lápiz mirado del número 2,
- Material de oficina.
- Engrapadora

Financiamiento:

- El costo de este protocolo fue cubierto por el investigador y los recursos propios del hospital.
- Los medicamentos están en cuadro básico de sector salud por lo que su costo está a cargo del instituto.
 - Dexmedetomidina: clave imss 040-000-4247
 - Morfina: clave imss 040-000-4029

Factibilidad

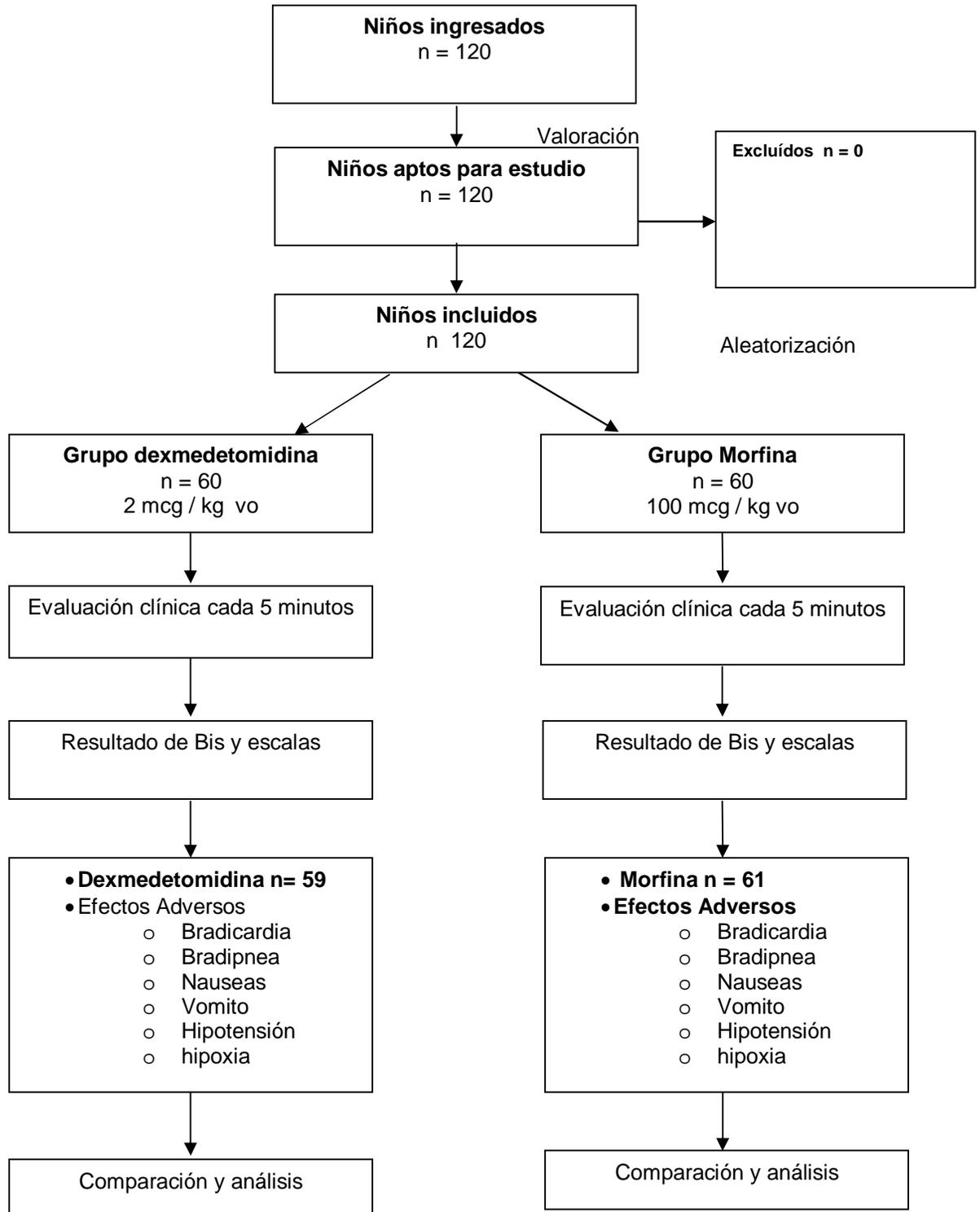
Este estudio no presentó conflictos de interés. No se tiene ningún tipo de apoyo con la casa comercial de los medicamentos utilizados y se cuenta en el hospital con infraestructura e insumos necesarios para su realización.

RESULTADOS

Se estudiaron 120 niños ingresados a la Unidad Médica de alta Especialidad, hospital de pediatría, en el periodo de diciembre 2012 a marzo de 2013. En cuales se buscó la premedicación con dexmedetomidina vía oral comparándola con morfina vía oral para un confort más adecuado antes de ingresar a quirófano. De los pacientes que tenían los criterios de inclusión, ningún padre se negó y aceptaron participar en el estudio. De esta manera 120 niños fueron aleatorizados en dos grupos de tratamiento farmacológico para medicación pre anestésica. Obteniendo los siguientes resultados.

Flujograma

Descripción general del estudio del tratamiento con dexmedetomidina contra morfina en la premedicación anestésica



Se compararon las características clínicas de los niños entre los grupos de tratamiento de dexmedetomidina y morfina. Los dos grupos de tratamiento fueron similares en edad $p=0.699$, peso $p=0.352$, talla, $p=0.589$ genero $p=0.591$, asa, $p=0.129$ los cuales se describen en la (tabla 1).

Tabla 1. Características clínicas y socio demográficos por grupo de estudio.

VARIABLES	Grupo Dexmedeto <i>n = 59</i>	Grupo Morfina <i>n = 61</i>	Valor de p
Edad en años, media \pm DS	8.25 \pm 3.3	8.07 \pm 3.2	0.699
Peso en gramos media \pm DS	30.5 \pm 15.1	29.6 \pm 0.352	0.352
Talla en metros media \pm DS	1.22 \pm 0.17	1.23 \pm 0.18	0.589
Género masculino n (%)	30 (51)	34(55)	0.591
Género femenino n (%)	29 (49)	27(45)	0.591
ASA I n (%)	39 (66)	32(52)	0.129
ASA II n (%)	20 (34)	29(48)	0.129

PAM presión arterial media, mmHg milímetros de Mercurio, DS desviación estándar

En relación con los cambios hemodinámicos encontramos que hubo diferencias significativas de la presión arterial media con una p a los 15 minutos, 20 minutos de (0.006) y (0.009) respectivamente, en el grafico 1 se muestra la similitud con ambos medicamentos y los cambios mostrados a los 15 y 20 minutos.

Tabla 2. Signos vitales por grupo de estudio de niños sometidos a premedicación

VARIABLE PAM	Grupo Dexmedetomidina n = 59	Grupo Morfina n= 61	Valor de (p)
PAM Basal en mmHg, media±DS	78.8 ± 11.1	74.3 ± 10.5	0.596
PAM 5 min en mmHg, media±DS	71.7±12.9	70.3 ± 9.96	0.710
PAM 10min en mmHg, media ±DS	70.10±13.92	65.46±18.4	0.273
PAM 15min en mmHg, media ±DS	69.45±11.92	69.12±13.92	0.006
PAM 20min en mmHg, media ±DS	69.31±9.26	69.68±14.02	0.009
PAM 25min en mmHg, media ±DS	68±17.03	69.75±15.93	0.064
PAM 30min en mmHg, media ±DS	69.36±11.60	71.07±11.60	0.093

PAM presión arterial media, mmHg milímetros de Mercurio, DS desviación estándar
Comparación de medias con t de Student

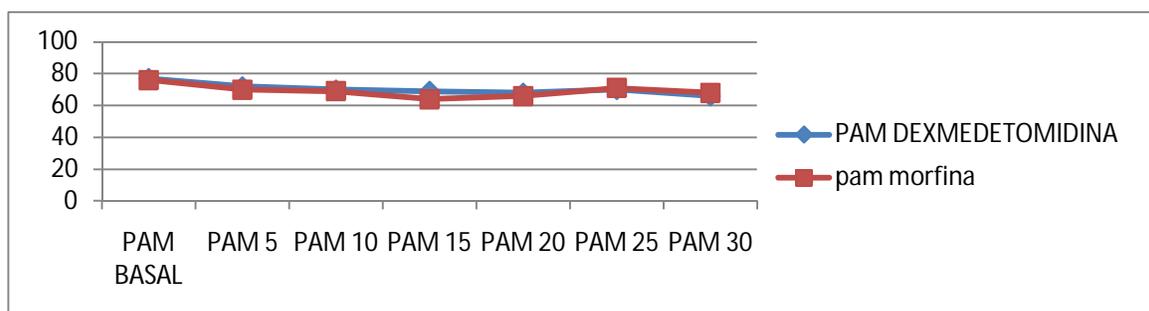


Grafico 1 PAM

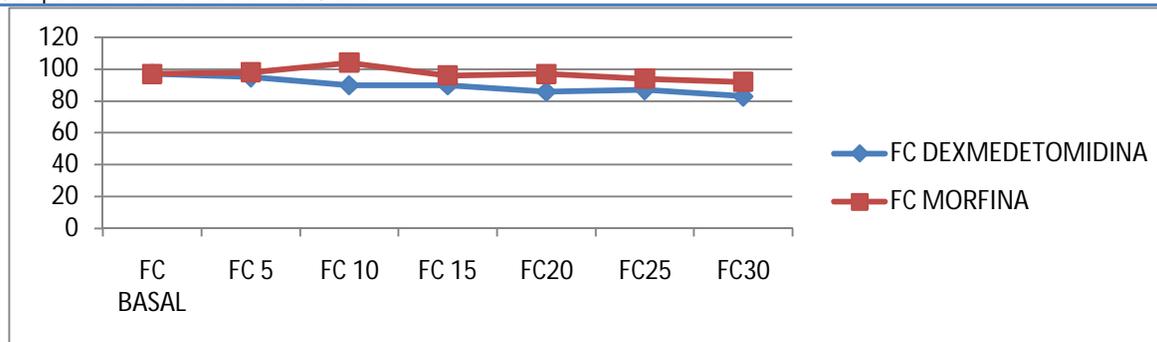
En la variable de la frecuencia cardiaca encontramos que no hubo diferencias estadísticas, como se muestra en la (tabla 3), sin embargo clínicamente si hubo cambios con el grupo dexmedetomidina como se muestra en el grafico 2.

Tabla 3. Signos vitales por grupo de estudio de niños sometidos a premedicación

Variable FC	Grupo Dexmedetomidina n = 59	Grupo Morfina n= 61	Valor de (p)
FC Basal en LPM, media \pm DS	97.76 \pm 14.72	98.36 \pm 14.44	0,797
FC 5 min en LPM, media \pm DS	94.64 \pm 20.54	103.2 \pm 20.12	0.175
FC 10 min en LPM, media \pm DS	90.54 \pm 20.54	103.9 \pm 22.17	0.243
FC 15 min en LPM, media \pm DS	90.59 \pm 21.57	98.82 \pm 20.91	0.700
FC 20 min en LPM, media \pm DS	88.17 \pm 21.35	95.33 \pm 22.83	0.410
FC 25 min en LPM, media \pm DS	86.98 \pm 19.06	92.64 \pm 20.72	0.304
FC 30 min en LPM, media \pm DS	85.78 \pm 19.61	92.23 \pm 21.86	0.251

FC frecuencia cardiaca, MIN minutos, DS desviación estándar

Comparación de medias con t de Student



La frecuencia respiratoria encontramos que no hubo diferencias significativas estadísticas ni clínicas como se muestra en la tabla 4 y en el grafico 3.

Tabla 4. Signos vitales por grupo de estudio de niños sometidos a premedicación

Variable FR	Grupo Dexmedetomidina n = 59	Grupo Morfina n= 61	Valor de (p)
FR Basal en RPM, media \pm DS	20.05 \pm 3.60	20.82 \pm 3.31	0.586
FR 5 min. en RPM, media \pm DS	19.42 \pm 3.38	20.36 \pm 3.21	0.492
FR 10 min en RPM, media \pm DS	18.64 \pm 3.26	19.28 \pm 3.30	0.960
FR 15 min en RPM, media \pm DS	17.81 \pm 3.29	18.66 \pm 3.13	0.621
FR 20 min en RPM, media \pm DS	17.05 \pm 3.28	17.93 \pm 3.07	0.323
FR 25 min en RPM, media \pm DS	16.03 \pm 3.05	17.15 \pm 3.21	0.951
FR 30 min en RPM, media \pm DS	15.71 \pm 3.02	16.56 \pm 2.91	0.679

(FR) frecuencia respiratoria MIN minutos
RPM: reparaciones por minuto
, DS desviación estándar
Comparación de medias con t de Student

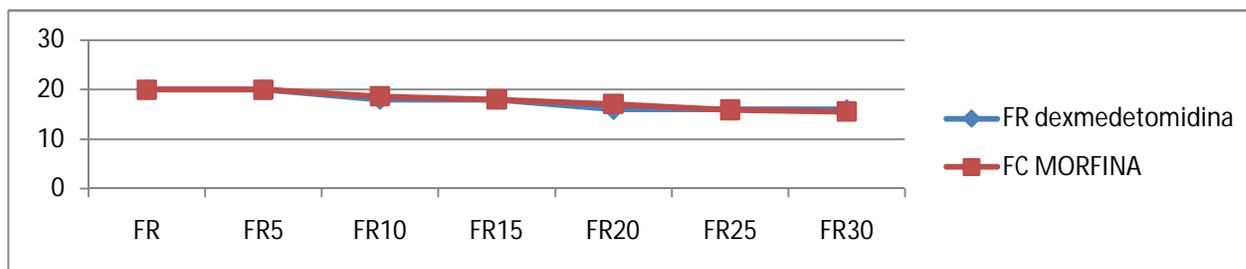


Grafico 3 Frecuencia respiratoria

En la saturación de oxígeno tampoco se encontraron diferencias significativas estadísticas, ni clínicas como se muestra en la tabla 5 y en el gráfico 4.

Tabla 5. Signos vitales por grupo de estudio de niños sometidos a premedicación

Variable Saturación	Grupo Dexmedetomidina n = 59	Grupo Morfina n= 61	Valor de (p)
Sat. Basal en % media. ± DS	96.68±1.332	95.98±1.147	0.034
Sat. 5 min en % media. ± DS	99.00±0.000	99.00±0.000	1.0
Sat. 10 min en % media. ± DS	99.00±0.000	99.00±0.000	1.0
Sat. 15 min en % media. ± DS	99.00±0.000	99.00±0.000	1.0
Sat. 20 min en % media. ± DS	99.00±0.000	99.00±0.000	1.0
Sat. 25 min en % media. ± DS	99.00±0.000	99.00±0.000	1.0
Sat. 30 min en % media. ± DS	99.00±0.000	99.00±0.000	1.0

(FR) frecuencia respiratoria MIN minutos
 , DS desviación estándar
 Comparación de medias con t de Student

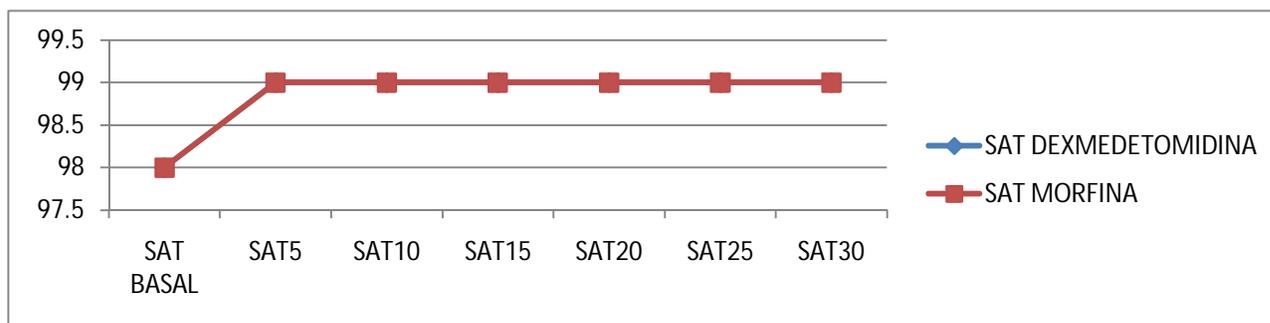


Gráfico 4 saturación.

La modificación en el BIS con la Dexmedetomidina se disminuyó hasta el 10% siendo en promedio de 91 por lo que se comprueba la hipótesis de éste estudio; la morfina se disminuyó en promedio 4.7% Con una $p = 0.339$. No siendo significativa estadísticamente. (Tabla 6 y grafico 5). Por lo que ambos medicamentos son útiles en la población pediátrica, para premedicación quirúrgica teniendo mejores resultados pos quirúrgicos.

Tabla 6. Evaluación del BIS de los pacientes por grupo de estudio

Variable Bis	Grupo Dexmedetomidina n = 59	Grupo Morfina n= 61	Valor de (p)
BIS Basal, mediana (rango)	98 (98-98)	98(98-98)	1.0
BIS 5 min, mediana (rango)	98 (98-98)	98 (98-98)	1.0
BIS 10 min mediana (rango)	98 (95-98)	98 (95-98)	0.182
BIS 15 min mediana (rango)	97 (91-98)	97 (91-98)	0.354
BIS 20 min mediana (rango)	96 (90-98)	96 (90-98)	0.197
BIS 25 min, mediana (rango)	95 (88-98)	96 (90-98)	0.825
BIS 30 min, mediana (rango)	92 (86-98)	93 (86-98)	0.339

(BIS) índice biespectral MIN minutos
Comparación de proporciones χ^2

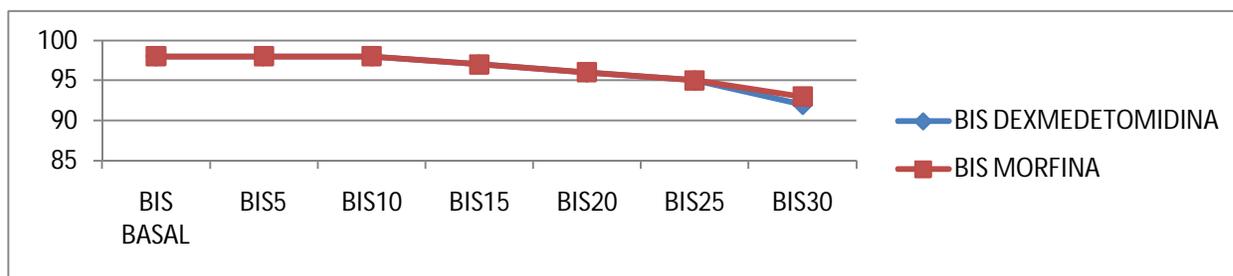


Grafico 5 BIS

En las escalas de sedación en ambos grupos si hubo diferencias significativas ya que en las dos hubo disminución. En la escala de ramsay se tuvo una diferencia significativa estadísticamente y clínicamente desde los 10 minutos, con un valor de p de 0.000, a los 15 minutos, con un valor de p 0.000, 20 minutos con un valor de p de 0.000 y hasta los 25 minutos, con valor de p 0.027, (tabla 7 y grafico 6), lo cual no habla de que ambos medicamentos disminuyen le estado de conciencia, pero el grupo dexmedetomidina lo disminuyó en menor tiempo. Al final ambos medicamentos lograron la disminución del estado de conciencia.

Tabla 7. Evaluaciones de sedación Ramsay por grupo de estudio en pacientes sometidos a pre medicación.

Variable Ramsay	Grupo Dexmedetomidina n = 59	Grupo Morfina n= 61	Valor de (p)
RAMSAY, Basal, mediana (rango)	1 (1-2)	1 (1-1)	0.041
RAMSAY 5 MIN, mediana (rango)	1 (1-2)	1 (1-1)	0.041
RAMSAY 10 MIN, mediana (rango)	1 (1-2)	1 (1-1)	0.000
RAMSAY 15 MIN, mediana (rango)	1 (1-2)	1 (1-2)	0.000
RAMSAY 20 MIN, mediana (rango)	1 (1-3)	1 (1-2)	0.000
RAMSAY 25 MIN, mediana (rango)	2 (1-3)	1 (1-2)	0.027
RAMSAY30 MIN, mediana (rango)	2 (1-3)	2 (1-2)	0.066

(min) minutos
Comparación de proporciones CHI²

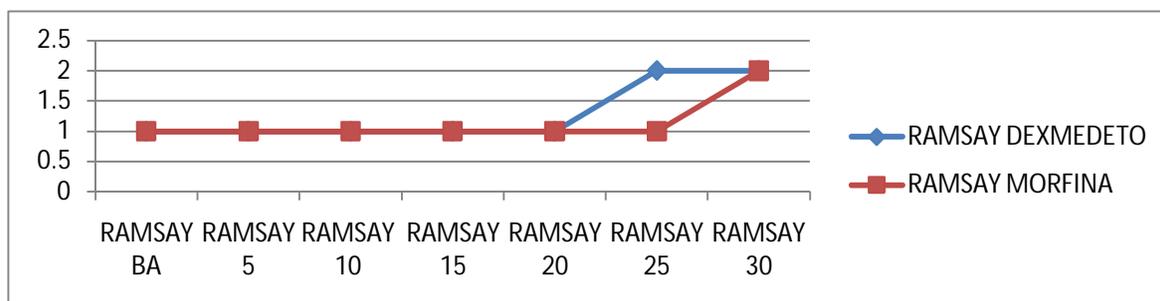


Grafico 6 ramsay

En la escala de Hount se tuvo una diferencia significativa estadísticamente y clínicamente desde los 20 minutos, con un valor de p de 0.036, a los 25 minutos, con un valor de p 0.020 (tabla 8) (grafico 7), como se mencionó anteriormente se obtuvieron resultados después de los 20 minutos y al final ambos medicamentos tuvieron cambios en el estado de conciencia siendo la dexmedetomidina la que lo logro en menor tiempo.

Tabla 8. Evaluaciones de sedación Hount por grupo de estudio en pacientes sometidos a pre medicación

Variable Hount	Grupo Dexmedetomidina n = 59	Grupo Morfina n= 61	Valor p
HOUNT BASAL, mediana (rango)	18 (18-18)	18 (18-18)	0.985
HOUNT 5 min, mediana (rango)	18 (18-18)	18 (18-18)	0.854
HOUNT 10 min, mediana (rango)	18 (18-18)	18 (18-18)	0.589
HOUNT 15 min, mediana (rango)	18 (18-18)	18 (18-18)	0.058
HOUNT 20 min, mediana (rango)	18 (15-18)	18 (16-18)	0.036
HOUNT 25 min, mediana (rango)	18 (15-18)	18 (16-18)	0.020
HOUNT 30 min, mediana (rango)	18 (15-18)	18 (15-18)	0.054

(min) minutos
Comparación de proporciones CHI²

Gráfico 7. Valor de Hount

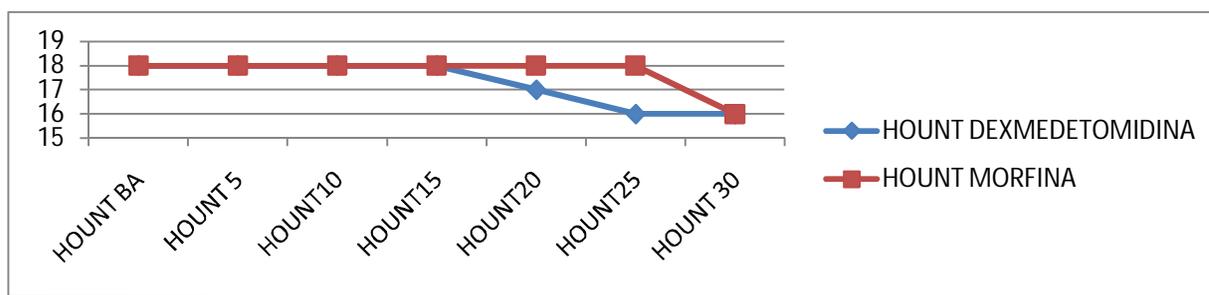


grafico 7 hount

Se presentaron efectos adversos en algunos pacientes no siendo significativos estadísticamente, ni clínicamente ya que no hubo necesidad de administrar medicamentos coadyuvantes para revertir el cuadro clínico específico. Sin tener ninguna consecuencia o repercusión clínica importante, ya que en ningún caso hubo necesidad de interrumpir el proceso, del estudio.

Tabla 9. Efectos adversos de los pacientes pediátricos medicados con dexmedetomidina y morfina.

Variable Efecto adverso	Grupo Dexmedetomidina n = 59	Grupo Morfina n= 61	Valor p
Bradycardia, n (%)	8 (13.5)	2 (3.2)	0.220
Náuseas, n (%)	3 (5.0)	8 (13.1)	0.101
Vomito n (%)	1 (1.6)	10 (16.9)	0.245
Hipotensión, n (%)	2 (3.3)	1 (1.60)	0.973
Hipoxemia, n (%)	1 (1.6)	1 (1.60)	0.982
Bradipnea, n (%)	1 (1.6)	4 (6.5)	0.480
Comparación de proporciones CHI²			

En la tabla 9 observamos la asociación de efectos colaterales de los medicamentos comparando dexmetomidina con morfina. En esta tabla nos muestra que a pesar que hay factores de riesgo asociados como bradicardia, hipotensión e hipoxemia estos no son significativos de acuerdo al intervalo de confianza.

Tabla 9. Riesgo relativo con intervalo de confianza

Variable	Efecto adverso	Riesgo Relativo	IC 95%
Bradicardia, n (%)		4.14	0.92 – 18.68
Náuseas, n (%)		0.39	0.11 – 1.39
Vomito n (%)		0.10	0.01 – 0.78
Hipotensión, n (%)		2.07	0.19 – 22.10
Hipoxemia, n (%)		1.03	0.07 – 16.15
Bradipnea, n (%)		0.26	0.03 – 2.25

IC intervalo de confianza

La tabla 10 nos muestra las tasas de respuesta al tratamiento de los medicamentos comparando dexmetomidina y morfina. Se encuentra que hay una tasa de respuesta al tratamiento con la determinación de Ramsay a los 15 minutos en adelante, principalmente este primero pero los intervalos de confianza no son significativos.

Tabla 10. Tasa de respuesta a tratamiento con intervalo de confianza

Variable Ramsay	Tasa de respuesta a tratamiento	IC 95%
RAMSAY, Basal,	0	0
RAMSAY 5 min	0	0
RAMSAY 10 min	0	0
RAMSAY 15 min	3.62	0.78 – 16.71
RAMSAY 20 min	1.81	0.98 – 3.34
RAMSAY 25 min	1.36	0.94 - 1.94
RAMSAY30 min	1.03	0.76 - 1.40

(min) minutos, IC intervalo de confianza

La tabla 11 nos documenta la tasa de respuesta al tratamiento evaluada con el nivel de Hount, en ella observamos niveles desde la medición a los 20 minutos, sin embargo por los intervalos de confianza estas tasas no son significativas cuando se compara la dexmetomidina comparada con la morfina.

Tabla 11. Tasa de respuesta a tratamiento con intervalo de confianza

Variable Hount	Tasa de respuesta a Tratamiento	IC 95%
HOUNT BASAL,	0	0
HOUNT 5 min,	0	0
HOUNT 10 min	0	0
HOUNT 15 min	0	0
HOUNT 20 min	1.24	0.69 - 0.23
HOUNT 25 min	1.31	0.74 – 1.33
HOUNT 30 min	1.15	0.87 – 1.53

(min) minutos IC intervalo de confianza

La tabla 12 nos resume los valores de las evaluaciones de Ramsay y Hount a diferentes momentos, su significancia estadística y las tasas de respuesta al tratamiento.

Tabla 12. Tasa de respuesta a tratamiento con intervalo de confianza de comparación de dexmetomidina con la morfina.

Variable	Dexmeto n=59	Morfina n=61	Valor p	Tasa de respuesta a tratamiento	IC 95%
RAMSAY basal >2, n (%)	0 (0)	0 (0)	1	0	0
RAMSAY 5 min >2, n (%)	0 (0)	0 (0)	1	0	0
RAMSAY 10 min >2, n (%)	5 (8.5)	0 (0)	1	0	0
RAMSAY 15 min >2, n (%)	7 (11.8)	2 (3.2)	0.074	3.62	0.78–16.71
RAMSAY 20 min >2, n (%)	21 (35.59)	12 (19.67)	0.054	1.81	0.98–3.34
RAMSAY 25 min >2, n (%)	33 (55.91)	25 (40.98)	0.101	1.36	0.94-1.94
RAMSAY30 min >2, n (%)	35 (59.32)	35 (57.37)	0.828	1.03	0.76- 1.40
HOUNT Basal <18 , n (%)	0 (0)	0 (0)	1	0	0
HOUNT 5 min <18n(%)	0 (0)	0 (0)	1	0	0
HOUNT 10 min <18,n (%)	0 (0)	0 (0)	1	0	0
HOUNT 15 min <18 n (%)	0 (0)	0 (0)	1	0	0
HOUNT 20 min <18 n (%)	18 (30.50)	15 (24.59)	0.467	1.24	0.69-2.23
HOUNT 25 min <18 n (%)	19 (32.30)	15 (24.59)	0.354	1.31	0.74-2.33
HOUNT 30 min <18 n (%)	39 (66.20)	35 (57.37)	0.325	1.15	0.87-1.53

(min) minutos, IC intervalo de confianza,

DISCUSION

Diversos fármacos han sido utilizados para premedicación en el paciente pediátrico con la finalidad de proporcionar hipnosis y ansiólisis, trascendental para permitir la separación de los padres sin estrés emocional y ofrecer una inducción anestésica segura y no traumática para el niño.⁷ En este estudio se describe el uso potencial de dexmedetomidina por vía oral como medicación preanestésica en niños, informando sus efectos clínicos, ventilatorios y hemodinámicos comparándola con morfina oral.

Recientemente, Alonso y colaboradores²⁹ reportaron el uso de dexmedetomidina oral en pacientes pediátricos con alteraciones neurológicas, administrada a dosis entre 1 y 4.2 µg/kg. En el presente estudio se utilizó con una dosis de 2 µg/kg.

Sedación efectiva se ha informado que van desde 39% a 75% 27-30 cuando una preparación parenteral se utiliza para la administración oral.²⁸⁻²⁹

Aunque estudios previos han documentado la efectividad del Midazolam oral como un ansiolítico preoperatoria nuestro, sistema de puntuación de comportamiento nos permiten evaluar el nivel de ansiedad de los niños. Hemos demostrado en esta investigación que el comportamiento de los niños en la separación de los padres y en la inducción de la anestesia fueron similares en los niños que recibieron dexmedetomidina y morfina oral basada en nuestra escala de conducta. A pesar de que la morfina oral no produjo sedación significativa, se podría haber producido ansiolítico significativo y / o efectos amnésicos. Tampoco está claro si el efecto sedante de la dexmedetomidina oral está asociado con ningún efecto ansiolítico.

El uso de otras escalas de ansiedad validada como el Scale33 Yale modificada ansiedad preoperatoria permitiría evaluar el cambio en el nivel de ansiedad de los niños después de la premedicación y para delinear el efecto sedante de efecto ansiolítico.

En nuestro estudio, el inicio de la inducción anestésica fue reducido a 30 minutos. La principal desventaja descrita sobre el uso de la dexmedetomidina corresponde a sus efectos hemodinámicos adversos;²⁹⁻³² sin embargo, episodios graves de hipotensión, bradicardia y paro cardiaco han sido reportados en casos de bolos iniciales administrados en tiempos menores a 10 minutos y/o en pacientes cardíopatas.^{7,9} En niños no han sido informadas alteraciones hemodinámicas importantes; sólo se ha descrito bradicardia severa en un paciente bajo tratamiento con digoxina.⁹

El presente estudio observó una disminución significativa de la FC menor al 30% en ambos grupos antes de la inducción anestésica, sin llegar a bradicardia de acuerdo a las percentiles para cada edad. Solamente 10 niños presentaron bradicardia después de la inducción anestésica, pero fue revertida adecuadamente con atropina; esta reacción puede explicarse por la interacción del efecto cardiodepresor de los anestésicos generales empleados para la inducción; la presencia de esta reacción adversa no tuvo diferencia significativa entre los dos grupos y concuerda con lo descrito por Bennett y colaboradores,³⁰ quienes reportan pausa sinusal y episodios de bradicardia al combinar dexmedetomidina con propofol, lo que sugiere que puede haber un efecto vagotónico sinérgico, y recomiendan la administración previa de algún anticolinérgico.

Ningún paciente presentó bradicardia en la Unidad de Recuperación. No se observaron episodios de hipotensión que requiriera tratamiento farmacológico durante el tiempo de su estancia hospitalaria. La depresión ventilatoria es una complicación que puede presentarse como efecto secundario de la sedación o medicación preanestésica; en los niños se ha reportado hasta en 5.5% en aquéllos sometidos a sedación con otros fármacos.³² Está ampliamente descrita la carencia de depresión ventilatoria de la dexmedetomidina,²⁹⁻³² lo cual es una de las ventajas más importantes de este fármaco sobre otros agentes utilizados para la ansiólisis y sedación, En este estudio no se observó depresión ventilatoria.

A diferencia de los trabajos publicados donde la sedación con dexmedetomidina oral para la obtención de muestras sanguíneas, con mínimo estrés emocional del niño, se alcanzó a los 45-60 minutos, en nuestro estudio se alcanzó una disminución del BIS a los 20 + 5 minutos. Sin embargo, este nivel de sedación no fue suficiente para poder lograr obtener el acceso venoso, en función al poco tiempo que se tuvo para iniciar la cirugía. La calidad de la ansiólisis al llegar a quirófano se consideró buena en la mayoría de los niños, con adecuada aceptación de mascarilla facial y mínima resistencia a la inducción inhalatoria.

Una observación adicional en este estudio fue la persistencia del efecto hipnótico, incluso mayor a la de su ingreso a sala de operaciones, con puntajes hasta de 3 en la escala de Ramsay, durante el tiempo que permanecieron en el área de recuperación. Esta situación se puede explicar por el efecto aditivo y/o sinérgico de los anestésicos utilizados con el de la dexmedetomidina y que probablemente en esa etapa se encontraba aún con niveles plasmáticos importantes, ya que como describen Anttila y asociados,²⁹⁻³² la concentración plasmática máxima se alcanza en 2.2 + 0.5 horas; sin embargo, los pacientes de este estudio se despertaban fácilmente con estímulo verbal o táctil, lo que coincide con reportes anteriores,²⁹⁻³² situación que apoya para considerarlo como un medicamento seguro en la medicación preanestésica.

Presentamos la experiencia preliminar del uso de dexmedetomidina administrada por vía oral para medicación preanestésica en pacientes pediátricos de forma segura y práctica, ya que la solución administrada es insípida y ofrece un volumen menor a 2 ml, debido a que el tiempo de estancia en recuperación fue más placentero y con buena analgesia posoperatoria.

Las limitaciones de este estudio no hemos podido evaluar las concentraciones en sangre. El tiempo de inicio de la dexmedetomidina 2 mg / kg oral fue de aproximadamente 30 min con un efecto máximo a 60-105. En este estudio, el periodo de premedicación fue de 30 min sin embargo, algunos los niños fueron

transferidos a la sala de quirófano con muy poco efecto deseado. Si el período de premedicación se completa, los pacientes posiblemente podrían haber alcanzado una sedación satisfactoria en la separación de los padres y en la inducción de la anestesia. La sedación producida por la dexmedetomidina se diferencia de otros sedantes como los pacientes pueden ser fácilmente despertados y cooperativos. Algunos anestesiólogos y cirujanos no estaban de acuerdo con el tiempo de espera para alcanzar el efecto deseado por la premedicación

La estrategia de dosificación óptima para la droga en la población pediátrica está aún en desarrollo, e incluso las dosis para adultos que figuran en el prospecto a menudo operan el límite máximo de $0,7 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ durante 24 horas.³²

CONCLUSION

Ambos medicamentos pueden ser utilizadas con excelentes resultados, siendo mejor la dexmedetomidina ya que disminuye los niveles de BIS y los niveles de ansiedad, la emersión anestésica y de estancia en recuperación posoperatoria; fue más placentera

El presente estudio demostró el potencial uso de dexmedetomidina para la medicación preanestésica en pacientes pediátricos, de fácil y práctica administración por ser insípida y con un mínimo volumen. Se necesitan más estudios prospectivos aleatorizados, doble ciego, con un número mayor de pacientes y la comparación con otros medicamentos utilizados para este fin, para determinar el papel de la dexmedetomidina como agente útil en la medicación preanestésica, así como estudios en la farmacocinética, específicamente en niños, para determinar las concentraciones plasmáticas y dosis necesarias para alcanzar el efecto deseado.

XII. BIBLIOGRAFÍA

1. Weissman C. The metabolic response to stress: an overview and update. *Anesthesiology* 2005;73:308-327.
2. Badner NH, Nielson WR, Munk S, Kwiatkowska C, Gelb AW. Preoperative anxiety: detection and contributing factors. *Can J Anaesth* 1990;37(4 Pt 1):444-447.
3. Sadhasivam S, Ganesh A, Robison A, Kaye R, Validation of the Bispectral Index Monitor for Measuring the Depth of Sedation in Children. *Anesth Analg* 2006;102 (2):383-388.
4. Jeffrey C. Sigl, Nassib G, Chamoun MS. An introduction to bispectral analysis for electroencephalogram *J Clin Monit* 1994;10:392-404.
5. Chernow B, Alexander R, Smallridge R et al. Hormonal response to graded surgical stress. *Arch Intern Med* 1987;147:1273-1278.
6. Davidson AJ, Huang GH, Czarnecki C, Gibson MA, Stewart SA, Jansen K et al. Awareness during anesthesia in children: a prospective cohort study. *Anesth Analg* 2005;100 (3):653-661.
7. Malviya S, Voepel-Lewis T, Tait AR. A comparison of observational and objective measures to differentiate depth of sedation in children from birth to 18 years of age. *Anesth Analg* 2006;102(2):389-394.
8. Rodriguez RA, Hall LE, Duggan S, Splinter WM. The bispectral index does not correlate with clinical signs of inhalational anesthesia during sevoflurane induction and arousal in children. *Can J Anaesth* 2004;51(5):472-480.
9. Mencía Bartolomé S, López-Herce Cid J, Lamas Ferreiro A, Borrego Domínguez R, Sancho Pérez L, Carrillo Alvarez A. Aplicación del índice bispectral en la monitorización del niño enfermo crítico. *An Pediatr Barc* 2006;64(1):96-99.
10. Grindstaff RJ, Tobias JD Applications of bispectral index monitoring in the pediatric intensive care unit. *J Intensive Care Med* 2004;19(2):111-116.
11. Lumley MA, Melamed BG, Abeles LA. Predicting children's presurgical anxiety and subsequent behavior changes. *J Pediatr Psychol* 1993;18(4):481-497.
12. Bustos R, Fuentes C. Correlación entre análisis bispectral y escala COMFORT en la evaluación sedación en la unidad de cuidados intensivos pediátricos. *Rev Chil Pediatr* 2007;78(6):592-598.

13. Crain N, Slonim A, Pollack MM. Assessing sedation in the pediatric intensive care unit by using BIS and the COMFORT scale. *Pediatr Crit Care Med* 2002;3(1):14.
14. Domar A, Everett L, Myra G. Preoperative anxiety: is it a predictable entity? *Anesth Analg* 2005;69:763-767.
15. Maranets I. Preoperative anxiety and intraoperative anesthetic requirements. *Anesth Analg* 2000;89:1346-1351.
16. ZN Kain, LC Mayes, TZ O'Connor Preoperative anxiety in children. Predictors and outcomes. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2006;150:1238-1245.
17. Duran C Los temores de la anestesia. *Rev Esp Anestesiología Reanimación* 2005;42:39-40.
18. March JS, JDA Parker, K Sullivan, P Stallings. The Multidimensional Anxiety Scale for Children: factor structure, reliability, and validity. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1997;36:554-565.
19. Moerman N, FS Van Dam, MJ Muller, H Oosting. The Amsterdam Preoperative Anxiety and Information Scale. *Anesth Analg* 2006;82:445-451.
20. Kelley Ellen C, Stephen JS. Monitoring consciousness. Using the bispectral index during anesthesia. *Anesth Analg* 2006;101:785-789.
21. Marco Sanjuan JC, Bondia Gimeno A, Perena Soriano. Estudio del malestar psicológico y del miedo preoperatorio en pacientes quirúrgicos pediátricos. *Rev Esp Anestesiología Reanimación* 2006;46:191-196.
22. Leslie K, Myles P, Forbes A, Chan M. The effect of bispectral index monitoring on long-term survival in the B-Aware trial. *Anesth Analg* 2010;110:816-822.
23. Sigl JC, Chamoun NG. An introduction to bispectral analysis for electroencephalogram *J Clin Monit* 2004;10:392-404.
24. Sebel PS, Payne F, Gan T, et al. Bispectral analysis (BIS) monitoring improves PACU recovery from propofol alfentanil/N₂O anesthesia. *Anesthesiology* 2006;85(3A):A468.
25. Tonner P, Sholz J, eds. Monitoring Consciousness. Best Practice and Research Clinical. *Anesthesiology* 2006;20:81-146.
26. Barnard J, Bennett C, Voss L, Sleigh J. Can anaesthetists be taught to interpret the effects of general anaesthesia on the electroencephalogram? Comparison of performance with the BIS *Br J Anaesth* 2007;99:532-537.

27. Liu J, Sing H, White PF. Electroencephalographic bispectral index correlates with intraoperative recall and depth of propofol induced sedation. *Anesth Analg* 2004;84:185-189.
28. Urriola-Martínez M. ¿Se modifica el pronóstico del paciente monitorizado con BIS en anestesia? *Rev Mex Anestesiol* 2011;34(Supl. 1):S30-S31.
29. Martínez IÁ, LG Alonso, EM Leyva, AA Mercado Dexmedetomidina oral como medicación pre anestésica en pacientes pediátricos. Comparación entre dosis y efectos clínicos *An Med (Mex)* 2006;51(3):113-119.
30. Bennett JC, Voss L, Sleight Buccal administration of dexmedetomidine as a preanesthetic in chil. *J Anesth* 2010;24:49-53.
31. Walsh D, Doona M Pharmacokinetics of intravenous dexmedetomidine in children under 11 yr of age. *Brit J of Anest* 2008;100(5):697-700.
32. Sadhasivam S, Ganesh A, Robison A, Kaye. A Comparison of Intranasal Dexmedetomidine and Oral Midazolam for Premedication in Pediatric Anesthesia: A Double-Blinded Randomized Controlled Trial. *Anesth Analg* 2008;106:1715-1721.
33. Rosen DA, JT Daume Short Duration Large Dose Dexmedetomidine in a Pediatric Patient During Procedural Sedation. *Brit J of Anest* 2006;103(1):24-31.
34. Stoelting RK. GG Brigg, B Pharm, ML Berman Morphine Pharmacology and Physiology in Anesthetic Practice. 2nd ed., Philadelphia: JB Lippincott Company; *Brit J of Anest* 2001 100, No. 5, July 2011 25-36.
35. Zhukovsky DS, Walsh D, Doona M. The relative potency between high dose oral oxycodone and intravenous morphine: a case illustration. *J Pain Symptom Manage* *Brit J of Anest* 2009;18(1):53-55.
36. Quiles MJ, CJ Van-der Hofstadt Y. Instrumentos de evaluación de ansiedad en pacientes pediátricos. *Rev Soc Esp Dolor* 2004;11:360-369.

Anexo 1

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

ETAPA	NOVIEMBRE DICIEMBRE	ENERO FEBRERO 2013	MARZO 2013	ABRIL ,MAYO, JUNIO. JULIO 2013
Realización y entrega del protocolo a revisión por los asesores	X			
Modificaciones hechas por los asesores de tesis	X			
OBTENCIÓN AUTORIZACIÓN Por el Comité Local de Investigación en salud	X			
RECOLECCION INFORMACIÓN		X		
ALMACENAMIENTO DE DATOS			X	X
ORDENAMIENTO DE DATOS				X
CONTROL DE CALIDAD				X
REALIZACION DE RESULTADOS DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES				X
ALMACENAR INFORMACION				X
PROCESAMIENTO Y ANÁLISIS DE DATOS. REPORTE FINAL DE TESIS				X

Anexo 2



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
 CMNO UMAE PEDIATRIA
 HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

De caso: _____

Ficha de Identificación:

Nombre: _____ Afiliación: _____ Edad: _____ años
 Peso: _____ Kg. Talla: _____ mts. ASA: I II
 Diagnóstico..... procedimiento a realizar.....

	Basal	5 minutos	10 minutos	15 minutos	20 minutos	25 minutos	30 minutos
TAM							
FC							
FR							
Sat O2							
BIS 40 A 100							
RAMSAY 1 A 5							
HOUNT 1 A 18							
bradicardia sí-nó							
nauseas si no							
vómitos si o no							
hipotensión si o no							

Bradycardia SI NO Hipoxemia SI NO Bradipnea SI NO

Eventos adversos SI CUÁL ----- NO

Observaciones: _____

Fecha _____ 2012 Realizó la encuesta: Dr. _____

Anexo 3

CONSENTIMIENTO BAJO INFORMACIÓN

Fecha

Investigador:

Dr. Hugo Arturo Olmos Padilla

Residente de Anestesiología Pediátrica

Institución: IMSS CMNO UMAE PEDIATRIA, Guadalajara, Jal.

Yo _____ con capacidad jurídica, como
REPRESENTANTE LEGAL DEL MENOR _____,

Quien es paciente del Servicio de Anestesiología, reconozco que me han proporcionado toda información en forma amplia y precisa sobre el estudio ha realizar llamado **eficacia y seguridad de la administración de dexmedetomidina y morfina en la premedicación anestésica pediátrica determinado por el índice biespectral**

El cual consiste en administra un nuevo medicamento anestésico para que mi hijo este mas tranquilo y no este nervioso al momento de ingresar a quirófano evaluándolo con un aparato que medirá el nivel de estado de conciencia y vigilado en todo momento por el anesthesiologo, el cual nos hará una entrevista, preguntas y observaciones de la actitud de mi hijo. Esta evaluación se realizara en la sala de pre anestesia el día que se realice la cirugía. El objetivo de hacer estas evaluaciones es determinar el nivel de tranquilidad y sedación que presentará mi hijo.

Desventajas y posibles efectos secundarios que puede presentar es disminución de la frecuencia cardiaca, presión arterial, puede presentar nauseas y vomito, reacción alérgica al medicamento de tipo rash cutáneo.

Reconozco que se me ha informado de los beneficios de que mi hijo participe en este estudio ya que permitirá diagnosticar previamente alguna alteración que aumente el riesgo en su cirugía y de requerirse se le dará tratamiento. Así también este estudio mostrará el nivel de sedación que presento mi hijo para que al momento de ingresar a quirófano sin nosotros que no entre llorando ni nervioso ya que será sometidos a una cirugía, para que se enfrente una intervención quirúrgica en mejores condiciones de tranquilidad.

Firmo este CONSENTIMIENTO por mi libre voluntad, en presencia de dos testigos y sin haber estado sujeto (a) a ningún tipo de presión o coerción para hacerlo. En el entendimiento de que puedo negarme en el momento que lo desee, sin repercusión en la atención médica de mi hijo.

Nombre y firma del Padre o Tutor

Dirección y teléfono

Firma del testigo (1)

Dirección y teléfono

Firma del Testigo (2)

Dirección y teléfono

Instituto Mexicano del Seguro Social Centro Medico Nacional de Occidente UMAE Hospital de Pediatría Tel. 33-36-30-00

Nombre, Firma matricula del Investigador

Dirección y Teléfono

Anexo 4

EVALUACION RAMSAY

Escala Ramsay para evaluar el nivel de sedación

NIVEL 1 Paciente agitado, ansioso o inquieto.

NIVEL 2 Paciente cooperador, orientado y tranquilo.

NIVEL 3 Dormido con respuesta a órdenes.

NIVEL 4 Dormido con breves respuestas a la luz y el sonido.

NIVEL 5 Dormido con respuesta sólo al dolor.

NIVEL 6 No tiene respuestas.

Anexo 5

EVALUACION HUOPT

Escala de Houpt para evaluar el grado de sedación

1. Valoración del sueño

* Despierto	4
* Somnoliento, desorientado	3
* Dormido, fácil de despertar	2
* Dormido, difícil de despertar	1

2. Valoración del movimiento

* No movimiento	4
* Movimiento intermitente que no afecta al tratamiento	3
* Movimiento continuo que afecta el tratamiento	2
* Movimiento violento que interrumpe el tratamiento	1

3. Valoración de llanto

* No llanto	4
* Llanto intermitente	3
* Llanto continuo o persistente	2
* Llanto histérico	1

4. Evaluación total del procedimiento

* Excelente, no interrumpido	6
* Muy bueno, interrumpido limitadamente	5
* Bueno, alguna dificultad, pero todo el tratamiento terminado	4
* Regular, mucha dificultad pero todo el tratamiento terminado	3
* Malo, tratamiento parcial	2
* Interrumpido	1

Anexo 6

**INFORME DE EVENTOS (EFECTOS Y RELACIONES) ADVERSOS
PRESENTADOS EN LOS PACIENTES INCLUIDOS EN EL PROTOCOLO DE
INVESTIGACION.**

Guadalajara Jal. A 30 Julio del 2012

El que suscribe Dra. Ana Ruth Hernández Cervantes.

En calidad de investigador responsable del protocolo titulado.

**“EFICACIA Y SEGURIDAD DE LA ADMINISTRACION DE DEXMEDETOMIDINA Y
MORFINA EN LA PREMEDICACION ANESTESICA PEDIATRICA
DETERMINADO POR EL INDICE BIESPECTRAL”**

Número de registro del IMSS En trámite.

Fecha de autorización. En trámite.

Lugar Donde se realiza IMSS CMNO UMAE PEDIATRIA, Guadalajara, Jal.

Informo que he revisado cada uno de los eventos (efectos/reacciones) adversas que se han presentado en los pacientes que he incluido en el protocolo de investigación a continuación describo:

Fecha	Núm. De caso	Descripción de la reacción	Desenlace	Clasificación de la sospecha cierta o probable	Tipo de reporte inicial o seguimiento

Favor de marcar con una x una de las opciones y de ser la segunda explicar el o los motivos:

___ Después de efectuar un análisis de los mismos declaro q ninguno de los efectos adversos descritos previamente obliga a suspender el protocolo de investigación.

___ Se suspendió el protocolo de investigación por los siguientes motivos _____

Ana Ruth Hernández Cervantes
Nombre y firma del investigador responsable