



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN
SECRETARÍA DE SALUD

INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA

**REACCIONES ADVERSAS DE DEXMEDETOMIDINA Y SU
RELACIÓN CON LAS CONCENTRACIONES SÉRICAS EN
ADOLESCENTES (12-18 AÑOS) DE AMBOS SEXOS.**

TESIS
PARA OBTENER EL TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN:
ANESTESIOLOGÍA PEDIÁTRICA.

PRESENTA:
DRA. ANA LILIA ZAMORA GUTIÉRREZ.

TUTOR:
DRA. MARÍA GABRIELA PÉREZ GUILLÉ.



MEXICO D.F

2016



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.

TÍTULO DE TESIS:

**REACCIONES ADVERSAS DE DEXMEDETOMIDINA Y SU RELACIÓN CON LAS
CONCENTRACIONES SÉRICAS EN ADOLESCENTES (12-18 AÑOS) DE AMBOS SEXOS.**

DRA. ROSAURA ROSAS VARGAS
DIRECTORA DE ENSEÑANZA.

DR. MANUEL ENRIQUE FLORES LANDERO
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE PRE Y POSGRADO.

DR. LUIS ALFONSO DÍAZ FOSADO
PROFESOR TITULAR DEL CURSO.

DRA. MARÍA GABRIELA PÉREZ GUILLÉ
TUTOR DE TESIS

ÍNDICE

| | |
|-----------------------------------------|----|
| Resumen ----- | 4 |
| Antecedentes ----- | 6 |
| Planteamiento del Problema ----- | 11 |
| Pregunta de investigación ----- | 13 |
| Hipótesis ----- | 13 |
| Justificación ----- | 13 |
| Objetivos ----- | 13 |
| Clasificación de la Investigación ----- | 13 |
| Material y métodos ----- | 14 |
| Resultados----- | 18 |
| Discusión----- | 20 |
| Conclusión----- | 21 |
| Referencias ----- | 22 |
| Anexos ----- | 26 |

RESUMEN

La dexmedetomidina (DEX), es un medicamento alfa agonista 2 adrenérgico puro, es utilizado para sedación, analgesia y como coadyuvante de la anestesia. Se utiliza en procedimientos quirúrgicos, en radiología, endoscopia e instrumentación de vía aérea en pediatría. Tiene ventajas debido a su vida media relativamente corta y los pocos efectos sobre el manejo respiratorio. Se ha observado que existen diferencias en los parámetros farmacocinéticos de DEX en pacientes pediátricos de diferentes edades. Las principales reacciones adversas a DEX, reportadas en la literatura son bradicardia e hipotensión.

Planteamiento del Problema: En nuestro Instituto se está empleando cada vez con más frecuencia la dexmedetomidina, por lo que se tienen que considerar las siguientes situaciones: 1) No hay indicaciones específicas del uso de este medicamento en menores de edad, 2) a pesar de experiencias clínicas, la farmacocinética de DEX en niños está poco estudiada, 3) la mayoría de los estudios están realizados en pacientes de la unidad de terapia Intensiva, en que sabemos que existen condiciones fisiológicas que pueden alterar la farmacocinética de los medicamentos, 4) en los estudios realizados hasta el momento, se utilizan diferentes dosis y vías de administración de DEX, no existiendo una dosis uniforme para los pacientes pediátricos, 5) todavía existen pocos reportes de una correlación entre los niveles séricos de la dexmedetomidina y la aparición de reacciones adversas.

Pregunta de Investigación: ¿Existe correlación entre la concentración sérica de dexmedetomidina y la aparición de efectos adversos en los adolescentes?

Justificación: Es importante conocer los efectos adversos a la dexmedetomidina y si guardan relación con las concentraciones séricas, ya que este medicamento parece tener un futuro prometedor en la población pediátrica, al conocer las concentraciones séricas de dexmedetomidina en este tipo de pacientes, se podrán calcular las dosis óptimas para alcanzar los niveles terapéuticos adecuados de este medicamento y demostrar su eficacia y seguridad

Objetivos: Detectar las reacciones adversas a dexmedetomidina en un grupo de adolescentes de ambos géneros, para establecer si existe correlación entre la concentración sérica del medicamento con la aparición de las reacciones adversas.

Clasificación de la Investigación: Estudio prospectivo, observacional, descriptivo y longitudinal.

Material y Métodos: 15 pacientes adolescentes (12-18 años), con clasificación de ASA I y II, que se someten a alguna intervención quirúrgica, en los que se administre dexmedetomidina como coadyuvante en sedación o anestesia.

Estudio Farmacocinético: A cada paciente se le administrará DEX por infusión intravenosa a una dosis de carga de 0.7mcg/kg, pasando en un tiempo de 20 minutos y se le tomarán únicamente tres muestras a diferentes tiempos, asignados en forma aleatoria para construir la curva farmacocinética de dexmedetomidina:(muestra previa (0) y a los 5, 10, 15, 20, 30, 45 minutos, 1, 1:30, 2, 3, 5, 7, 10 y 12hrs, post infusión). La extracción de sangre será de 2.5ml por tiempo de muestreo. Las muestras serán procesadas por HPLC acoplado a espectrometría de masas por la técnica de Li W. El análisis farmacocinético se realizará con el paquete MONOLIX 4.2. **Monitoreo de Reacciones Adversas:** El estado de sedación se valoro utilizando la Escala de Ramsay. Los signos vitales se monitorearon cada 5 minutos durante el procedimiento quirúrgico por medio de un monitor de signos vitales, una vez concluida la cirugía se tomaron los signos vitales al momento de la toma de sangre que le fue seleccionado en forma aleatoria.

Análisis Estadístico: Se utilizará el paquete estadístico Paquest.. La comparación de la concentración sérica de dexmedetomidina con el efecto adverso se realizará por medio de la prueba de coeficiente de correlación simple por rangos de Sperman.

ANTECEDENTES:

La dexmedetomidina, d-enantiómero de la medetomidina, (DEX) es un medicamento superselectivo con afinidad alfa2-alfa1 de 1600:1 respectivamente, por lo cual se le denomina alfa agonista 2 adrenérgico puro (RAA2), siete veces más potente que la clonidina que es menos selectiva (300:1 alfa2-alfa1 respectivamente). La DEX posee una estructura básica imidazolica, es muy lipofílica y es soluble en agua (1-6).

Fue aprobado por la United States Food and Drug Administration en diciembre 24 de 1999 y es utilizado para sedación, analgesia y como coadyuvante en anestesia, disminuyendo los requerimientos de medicamentos anestésicos en los procedimientos que requieren anestesia total intravenosa (7-9).

Basados en la eficacia en adultos, DEX, se ha estado utilizando como una alternativa al uso de benzodiazepinas y opioides en terapia intensiva de pacientes pediátricos. En el 2010, se empezó a utilizar en radiología, endoscopia, tomografías, resonancia magnética nuclear, cirugía de columna e instrumentación de vía aérea en pediatría: también se ha reportado su utilización en pacientes pediátricos con disautonomía, en los cuales la dexmedetomidina se ha utilizado con éxito produciendo ansiolisis postoperatoria y disminuyendo el riesgo de desencadenar crisis hipertensivas. Tiene ventajas en los procedimientos sedativos de pacientes pediátricos, debido a su vida media relativamente corta y los pocos efectos sobre el manejo respiratorio y es bien tolerada en pacientes de terapia intensiva con ventilación mecánica (7, 10, 11, 12).

CARACTERÍSTICAS FARMACOCINÉTICAS

Después de la administración IV en adultos, la DEX tiene una fase de distribución rápida, con una vida media de eliminación de aproximadamente 6 min. Presenta una cinética lineal, ajustándose a un modelo bicompartimental, se metaboliza vía hepática por el citocromo P450 2A6 (CYP2A6). Sufre 1)N-glucuronidación produciendo metabolitos inactivos, 2)hidroxilación produciendo, 3-hydroxy-dexmedetomidina y 3 carboxydexmedetomidina y 3)N-metilación produciendo dos metabolitos activos que son la 3-hydroxy-N-metil-dexmedetomidina y dexmedetomidina-N-metil-O-glucurónido, sin actividad farmacológica. Los metabolitos son eliminados por la orina (95%) y heces (4%) en forma de conjugados metil y glururónidos (7, 13, 14).

Farmacocinética en niños

En pacientes pediátricos, el 93% de la dexmedetomidina se une a proteínas plasmáticas (sero albúmina y a1-glicoproteína ácida), con distribución bicompartimental. Tiene una fase rápida de redistribución con vida media de 7 min, depuración de 15ml/kg/min y vida media de eliminación de 2 hrs. La biodisponibilidad de la DEX por vía orogástrica es de 16%, intranasal de 65%, bucal 82% e IM 104%. (15-17), por infusión tiene un volumen de distribución de 0.81 L/kg, aclaramiento de 0.013L/kg/min, con vida media de eliminación de 1.8hrs (7, 18-21). En diferentes estudios realizados en niños, se hace mención, que existen diferencias en los parámetros farmacocinéticos de dexmedetomidina en pacientes pediátricos de diferentes edades, sobre todo en el volumen de distribución en estado estacionario, siendo más grande en niños pequeños que en niños más grandes, al igual que en la vida media de eliminación, por lo que se sugiere que se debe de tener en cuenta la edad del paciente al utilizar este medicamento y realizar más estudios farmacocinéticos en este tipo de pacientes.

FARMACODINÁMIA

Dexmedetomidina es un fármaco agonista sobre receptores alfa2 adrenérgico, con la posibilidad de ejercer efectos excitatorios o inhibitorios por si, activando distintos segundos mensajeros, esto implica estimulación de proteínas fijadoras de nucleótidos de Guadinina (proteína Gi), que inhibe a la adenilciclase determinando bajos niveles de AMPc y esto media los efectos celulares de la activación de receptores adrenérgicos, por transtornar la actividad de la proteinquinasa, el grado de fosforilación proteínica y la inhibición de las vías del Ca++ sensibles al voltaje. El tono simpático reducido en el Locus Coeruleus favorece la activación del sistema gabaérgico (potenciación del efecto) y en la médula disminuye la liberación de sustancia P (analgesia) (6, 12, 22).

Su acción adrenérgica alfa2 agonista, bloquea la actividad aferente de fibras A y C, asociadas con reflejos somatosimpáticos y flujo somático espontáneo, por lo que brinda protección contra el estrés. Disminuye el tono simpático colinérgico preganglionar y regulan la disminución de otros neurotransmisores excitatorios al igual que la secreción de noradrenalina y el consumo metabólico de oxígeno cerebral.

A nivel de la corteza cerebral por medio de inhibidores noradrenérgicos de los núcleos ventrolaterales preópticos (VLP 14), causa liberación del ácido-gamma aminobutírico (GABA) en el núcleo tuberomamilar que inhibe la liberación de la histamina en la corteza cerebral y causa la pérdida de la conciencia (23, 24).

La dexmedetomidina tiene efectos como facilitador de la hipnosis similar al sueño lento, analgesia aditiva, con importante bloqueo neurovegetativo; la sedación que causa a nivel de sistema nervioso se ha descrito como cooperativa, es decir, el paciente al ser llamado coopera con lo que se le indica y se despierta fácilmente, se utiliza en el manejo de la agitación del despertar en niños y no lo prolonga y no influye negativamente en la recuperación de anestesia, conserva la función inmunológica y cognitiva (1, 6, 17, 24-26).

Al administrar DEX junto con otros anestésicos y sedantes, se produce una interacción farmacodinámica y se mejora la sedación del paciente (7).

MECANISMO DE ACCIÓN

- Acción antinociceptiva: Dexmedetomidina ejerce ésta acción predominantemente sobre el receptor α_2A adrenérgico de la médula espinal. La administración sistémica de α_2 agonistas como clonidina o dexmedetomidina produce efectos antinociceptivos y sedantes (27).
- Acciones hipnótico-sedantes: A nivel de receptores, dexmedetomidina parece ejercer su acción hipnótico-sedante a nivel del Locus Coeruleus mediante su unión a receptores α_2A de este grupo celular, que provoca una disminución dosis dependiente de la liberación de noradrenalina, disminuyendo la actividad noradrenérgica en la vía ascendente hacia el córtex y provocando que tanto la disminución de la neurotransmisión noradrenérgica como de la serotoninérgica estén asociadas con la transición del estado de vigilia al sueño (27).
- Acción anestésica: Una de las propiedades farmacológicas de los α_2 agonistas es la de disminuir los requerimientos de otros fármacos empleados en la inducción y el mantenimiento anestésico. Al parecer esto está en relación por el efecto inhibitorio sobre la transmisión central de tipo noradrenérgico, propia de los α_2 agonistas (22).

- **Acciones cardiovasculares:** Las acciones cardiovasculares de dexmedetomidina se deben a la estimulación de receptores α_2 adrenérgicos a nivel medular, cerebral y periféricos. El ascenso inicial de presión arterial tras la administración de dexmedetomidina se debe al estímulo de receptores α_2 pos-sinápticos de localización vascular periférica, siendo el descenso de la frecuencia cardíaca tanto por estimulación de los baro receptores, como por una depresión simpática de origen central (22). La Dexmedetomidina también media efectos como antiarrítmico, por sus efectos simpaticolíticos reduciendo la respuesta a la agresión quirúrgica con la reducción de los niveles de norepinefrina sin observarse depresión miocárdica, disminuye la presión arterial sistémica y produce vasoconstricción (1, 28).
- **Acciones ventilatorias:** Un estudio de Belleville (29), realizado en voluntarios sanos sugiere que los receptores α_2 adrenérgicos tienen una escasa implicación en el control central de la respiración. Puesto que el sueño no REM causa un descenso en la pendiente y un desplazamiento a la derecha de 3-5 mmHg de la curva de respuesta ventilatoria hipercapnia, por lo que los efectos ventilatorios son explicados por el estado de sueño inducido por dexmedetomidina al actuar sobre el Locus Coeruleus.
- **Acciones renales:** Los α_2 agonistas inducen diuresis posiblemente mediante la atenuación de la secreción de hormona antidiurética o por el bloqueo de su efecto en los túbulos renales (30).
- **Acciones endocrinas:** Estarían relacionadas con la disminución del flujo simpático con la consiguiente disminución de catecolaminas circulantes (31, 32).
- **Acciones intestinales:** La disminución del flujo salival se produce por efecto directo de los α_2 agonistas sobre los receptores α_2 adrenérgicos de las glándulas salivales y por inhibición de la liberación de acetilcolina. Los α_2 agonistas disminuyen la secreción gástrica por activación de los α_2 adrenoceptores pre-sinápticos de las células parietales gástricas y por inhibición vagal (33-35).
- **Acciones oculares:** Los α_2 agonistas disminuyen la presión intraocular reduciendo la formación de humor acuoso mediante mecanismos centrales o periféricos (36).

REACCIONES ADVERSAS

Las principales reacciones adversas a dexmedetomidina, reportadas en la literatura son las siguientes:

➤**CARDIOVASCULARES:** La presencia de bradicardia e hipotensión son los efectos secundarios más frecuentes, debidos a la actividad simpaticolítica. Causa un descenso dosis dependiente de las presiones sistólica y diastólica, en niños sanos, la severidad de la hipotensión varía directamente con la dosis de DEX, con una pequeña respuesta inicial hipertensiva y descenso de la frecuencia cardiaca. Dexmedetomidina disminuye el tono simpático y atenúa la respuesta hiperdinámica a la anestesia y cirugía, e incrementa la propensión a hipotensión (22).

Los efectos cardiovasculares son mediados vía adrenoreceptores tanto en sistema nervioso central como periférico. En los niños, dosis prolongadas de DEX, causan vasoconstricción periférica, la cual conduce a hipertensión sistémica transitoria (18, 19).

Dosis prolongadas de DEX (2-3 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{dosis}$, seguidas de una infusión continua de 2 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$) producen un 16% de incidencia de bradicardia, con frecuencias menores de 30 pulsaciones por minuto, es más frecuente esto en infantes jóvenes que en niños mayores. También se ha reportado bradicardia en niños hipotérmicos y a los cuales se les aplico DEX (37-39).

➤**RESPIRATORIAS:** Dexmedetomidina en general tiene un perfil favorable en cuanto a sus efectos sobre la ventilación, con dosis superiores a 2 $\mu\text{g}/\text{Kg}$ se produce leve depresión respiratoria y su efecto sobre la saturación de oxígeno y frecuencia respiratoria son similares al causado por diclofenaco (22).

➤**NEUROLÓGICAS:** Se ha reportado también la aparición de síntomas neurológicos, como agitación, discurso anormal e irritabilidad, así como rebote de taquicardia, cuando la infusión prolongada de DEX es suspendida abruptamente, por lo que se sugiere monitorear al paciente entre 12 y 24hrs después de retirada la infusión (40, 41).

➤ **ENDOCRINO–METABÓLICAS:** Se ha demostrado que DEX presenta un efecto bifásico sobre el consumo de oxígeno, con un incremento inicial de hasta el 16%, seguido de un pronunciado descenso. Estos efectos endocrino-metabólicos, principalmente están relacionados con la inhibición del flujo simpático y el descenso de los niveles plasmáticos de catecolaminas circulantes. En voluntarios sanos se ha demostrado un descenso dosis dependiente de hasta un 92% en la concentración de noradrenalina plasmática. Atenúa la respuesta al estrés de estímulos fuertes como la intubación orotraqueal o la cirugía, causando un menor ascenso de noradrenalina, adrenalina, sus metabolitos, cortisol y beta endorfina. Produce también un incremento en los niveles de glucemia dosis dependiente de la DEX (22).

➤ **OTROS EFECTOS:** Existen reportes en la literatura de la presencia de reacciones adversas como: náusea, anemia, oliguria, inhibición del vaciado gástrico y del tránsito gastrointestinal, sequedad de boca y sed (1, 7, 12, 22).

➤ **POBLACIÓN INFANTIL:** En la población infantil, están reportadas las siguientes reacciones adversas como: cardiovasculares (vasoconstricción periférica, hipotensión, hipertensión transitoria, bradicardia, fibrilación auricular), gastrointestinales (náuseas), anemia, edema pulmonar, oliguria, sed y neurotoxicidad. Las reacciones se presentaron utilizando dexmedetomidina sola o en combinación con fentanil y/o midazolam (40). Está reportado que éstas reacciones adversas suelen ceder al suspender la administración de DEX, sin embargo, los reportes son incompletos y escasos, por lo que se sugiere la necesidad de realizar más estudios de las reacciones adversas en niños de diferentes edades y con características especiales como son los infantes de pre-término (1, 42).

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La dexmedetomidina se esta utilizando cada día mas en los pacientes pediátricos aunque no este aprobada por la FDA, cuyo beneficio fundamental es proporcionar sedación y analgesia con la subsecuente disminución en las dosis totales de los medicamentos anestésicos. Se han realizado diversos estudios en población adulta y hasta el momento en pacientes pediátricos de terapia intensiva, sometidos a algun procedimiento de radiodiagnóstico, o procedimientos quirúrgicos diversos, utilizando diferentes dosis y vías de administración de dexmedetomidina llegando en todos estos estudios a la conclusion de que se necesitan realizar más estudios de

en diferentes grupos de edades pediátricas y correlacionar los parámetros farmacocinéticos con la aparición de efectos adversos.

Ejemplos de estos estudios son los siguientes:

| Autor | Año | Muestra | Tipo de estudio |
|----------------------------|------|-----------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Koroglu A. et al. (43) | 2005 | 80 niños (1-7 años) | Estudio comparativo de eficacia de midazolam vs dexmedetomidina |
| Alvarez M. et al. (44) | 2006 | 30 niños (1-10 años) | Estudio de reacciones adversas de dexmedetomidina. Se necesitan estudios de farmacocinética, específicamente en niños, para determinar las concentraciones plasmáticas y dosis necesarias para alcanzar el efecto deseado. |
| Mason KP. et al. (45) | 2006 | 62 niños (6 meses-9 años) | Estudio de eficacia de la DEX en niños que requiere tomografía axial computarizada. |
| Diaz SM. et al. (21) | 2007 | 10 niños (4 meses-7.9 años) | Farmacocinética de DEX y monitoreo de efectos adversos en niños de terapia intensiva. Se recomienda realizar mas estudios de farmacocinética y farmacodinámia de DEX, para garantizar la eficacia y seguridad en pacientes pediaticos. |
| Smania MC. et al. (46) | 2008 | 26 niños (2-14 años) | Estudio doble ciego y placebo controlado para conocer la eficacia de DEX. |
| Mason KP. et al (37) | 2008 | 250 niños (0.1-10.6 años) | Estudio realizado en niños sometidos a imagenología, concluyen que hay cambios en la depuración y efectos adversos de DEX por efecto de la edad. |
| Vilo S. et al. (20) | 2008 | 16 niños (28 dias-11 años) | Estudio de farmacocinética de DEX y concluyen que hay diferencias por edad. |
| Phan H.and Nahata MC. (47) | 2008 | Pacientes pediátricos | Artículo de revisión de dexmedetomidina. Concluye que en los estudios revisados, existen variaciones en las dosis utilizadas en pacientes de la misma edad y existen variaciones en los parámetros farmacocinéticos por lo que se tienen que realizar más estudios de farmacocinética de DEX en pacientes pediátricos. |
| Su F. et al. (48) | 2010 | 36 niños (1-24 meses) | Farmacocinética poblacional en niños con cirugía cardíaca. Hay cambios en la depuración de dexmedetomidina por el peso y edad del paciente. Se necesitan realizar más estudios de farmacocinética de DEX. |
| Uday SA. et al. (49) | 2012 | 28 niños (1mes-10 años) | Estudio de eficacia de DEX por via intranasal en pacientes que requieren resonancia magnética nuclear. |
| Cimen ZS. et al. (50) | 2012 | 62 niños (2-6 años) | Estudio comparativo de dexmedetomidina por vía ntranasal y vía bucal. |

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Existe correlación entre la concentración sérica de dexmedetomidina y la aparición de efectos adversos en los adolescentes de 12-18 años en el Instituto Nacional de Pediatría?

HIPÓTESIS

La aparición de efectos adversos se correlaciona positivamente con el nivel sanguíneo de DEX en los adolescentes de 12-18 años en el Instituto Nacional de Pediatría.

JUSTIFICACIÓN

Podremos conocer si existe una correlación entre el nivel sérico de dexmedetomidina y aparición de reacciones adversas al medicamento y realizar el cálculo de la dosis óptima para este grupo de edad.

La presente investigación generará los datos necesarios para diseñar un ensayo clínico controlado aleatorizado para determinar la eficacia y seguridad de este medicamento.

OBJETIVO GENERAL

Describir los efectos adversos de dexmedetomidina en pacientes adolescentes de 12 a 18 años y su relación con la concentración sérica, utilizando una dosis de carga de 0.7mcg/kg

CLASIFICACIÓN DE LA INVESTIGACIÓN

Estudio prospectivo, observacional, descriptivo y longitudinal

MATERIAL Y MÉTODOS

▪**POBLACIÓN:** Pacientes adolescentes de 12 a 18 años con clasificación de ASA I y ASA II, femeninos y masculinos, sometidos a un procedimiento quirúrgico como apendicetomía, hernioplastía, circuncisión, adenoamigdalectomías o cirugía plástica, en los que se administre dexmedetomidina como coadyuvante en sedación o anestesia, atendidos por el Servicio de Anestesia en el Quirófano del Instituto Nacional de Pediatría, durante los primeros seis meses del 2015.

CRITERIOS DE SELECCIÓN

Criterios de inclusión:

1. Pacientes pediátricos:
2. Con edades entre 12 y 18 años.
3. Femeninos y masculinos.
4. Que firmen el consentimiento y el asentimiento informado según sea el caso.
5. Atendidos por el Servicio de Anestesia en el Quirófano del Instituto Nacional de Pediatría (INP).
6. Pacientes con Clasificación del Estado Físico de la Asociación Americana de Anestesiólogos (American Society of Anesthesiologists (ASA)), ASA I y ASA II (Anexo I) (51, 52).
7. Pacientes sometidos a una intervención quirúrgica como apendicetomía, hernioplastía, circuncisión, o alguna otra intervención quirúrgica en los que se administre DEX como coadyuvante en sedación o en anestesia.

Criterios de exclusión

Pacientes que no entren dentro de la clasificación de ASA I y ASA II por presentar daño hepático o renal.

Criterios de eliminación

1. Pacientes que no concluyan el muestreo farmacocinético de dexmedetomidina.
2. Pacientes en los que por decisión del anestesiólogo se suspenda la administración de DEX.
3. Pacientes que presenten alguna complicación o fallezcan en el procedimiento quirúrgico.

▪TAMAÑO DE MUESTRA

- Se calculó el tamaño de muestra para cumplir el objetivo general, el cual es construir el perfil farmacocinético de DEX en el grupo de edad de 12-18 años con las siguientes especificaciones:
- Nivel de confianza de 95%.
- El cálculo fue de 15 pacientes para este grupo de edad

▪METODOLOGÍA

En la programación diaria de anestesia un día antes o el mismo día del evento quirúrgico, se identificaron los pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión. Se explico al familiar responsable, el procedimiento anestésico que el anestesiólogo seguiría durante la cirugía, se explico en qué consiste el estudio de dexmedetomidina; así como su utilidad, posibles riesgos y complicaciones; se dio respuesta clara y precisa de todas las dudas que surgieron al familiar responsable, se busco la firma del consentimiento y asentimiento informado ya que son pacientes de 12 años en adelante y se procedió a que tomaran un sobre en el cual se encuentran los tiempos de muestreo que le toco a ese paciente.

Procedimiento anestésico.

Ingreso de paciente a sala de anestesia para el procedimiento anestésico planeado por el anestesiólogo tratante ya canalizado de piso, en caso de encontrarse hospitalizado; en caso de provenir de su domicilio, se inicia inducción inhalada con sevoflorano en caso de que el paciente no coopere a la venopunción despierto; se monitorizo con electrocardiografía (ECG), presión arterial no invasiva (PANI), oximetría de pulso (SpO2) (Anexo II) y se tomaron los primeros parámetros como basales, se programo el monitor de signos vitales para toma de los mismos cada 5min, una vez anestesiado el paciente, se canaliza una segunda vía para toma de muestras (lo cual no ocasiono ninguna molestia al paciente), tomando la primera muestra como basal; esta segunda vía se utilizara solo para la toma de muestras posteriores y se retira al terminar estas. Se comenzó la infusión de dexmedetomidina IV con una dosis de carga de 0.7mcg/kg, pasando en un tiempo de 20 minutos diluidos en solución fisiológica 0.9% a un total de 20ml. Se utiliza una técnica anestésica general con dosis de inducción de fentanil 3mcg/kg, lidocaína 1mg/kg, cisatracurio 100mcg/kg (en caso de que la cirugía lo requiriera), Propofol 3mg/kg, de manera estándar. Si durante la infusión el paciente presenta bradicardia o hipotensión, se administro atropina a dosis bolo de 0.020- 0.030 mg/kg o efedrina en bolo de 0.2-0.3 mg/kg correspondientemente. Una vez que termino la infusión se inicio la toma inmediata de las muestras a los 5, 10, 15, 20, 30, 45 minutos, 1, 1:30, 2, 3, 5, 7, 10 y 12hrs. Se

continúo procedimiento anestésico según criterio del anestesiólogo correspondiente en la sala; ya sea por medio de sevoflorano o infusión endovenosa de Propofol en combinación con opioide de elección. Durante transanestésico se utilizaron dosis de manera estándar de coadyuvantes como ranitidina 1mg/kg, dexametasona 0.15 mg/kg, ondasetrón 0.15 mg/kg, paracetamol 15mg/kg, tramadol 1mg/kg; la utilización de estos fue a criterio en base al paciente y al tipo de cirugía. Una vez terminado el procedimiento quirúrgico, el paciente paso a una sala de recuperación si es ambulatorio, en la que estuvo vigilado y monitoreado, se tomaron los signos vitales al momento en que le toco su tiempo de muestreo, se proporciono dieta, según indicación médica. Si el paciente era de hospitalización paso a su cama y la vigilancia se continúo en su piso, con la monitorización correspondiente cumpliendo con las indicaciones que su médico tratante proporciono. Se llevo registro del estado de sedación según la escala de Ramsay (Anexo III).

Estudio farmacocinético.

A cada paciente se le tomaron únicamente cuatro muestras a diferentes tiempos, asignados en forma aleatoria para construir la curva farmacocinética de dexmedetomidina (incluyendo la muestra (0) o basal y a los 5, 10, 15, 20, 30, 45minutos, 1, 1:30, 2, 3, 5, 7, 10 y 12hrs, post infusión). La extracción de sangre fue de 2.5ml por tiempo de muestreo y se hizo a través de un catéter colocado en una vena del antebrazo para este propósito; las muestras se recolectaron en tubos sin anticoagulante, se llevaron al laboratorio de Farmacología del tercer piso de la torre de Investigación "Dr. Joaquín Cravioto" y se centrifugaron a 2000rpm durante 10min, posteriormente el suero se separo y se coloco en tubos debidamente etiquetados y tapados con para film y se congelaron a -80°C hasta su análisis (Anexo IV).

Análisis de las muestras.

Las muestras de DEX se analizaron por duplicado por Cromatografía de Masas con la técnica reportada por Li W. (53) y previamente validada en el laboratorio de farmacología.

Construcción del modelo farmacocinético.

Se utilizará el paquete MONOLIX 4.2, para la concentración de datos farmacocinéticos de DEX.

Monitoreo de reacciones adversas y estado de sedación.

Con el fin de detectar alguna variación en los signos vitales se registraron en el formato de llenado de reacciones adversas (Anexo II). Se estuvo valorando el estado de sedación del paciente utilizando la Escala de Ramsay (54), (Anexo III).

Se tomo como base la siguiente tabla de signos vitales por edad del paciente.

Constantes vitales normales por grupo de edad: (55)

| Edad | FC (latidos/min) | PA sistólica (mmHg) | FR Resp/min | Temperatura °C |
|--------------|-----------------------------|--------------------------------|------------------------|---------------------------|
| 9 a 12 años | 55-110 | 92-130 | 12-20 | 36.1-37.0 |
| 12 a 14 años | 55-105 | 100-140 | 10-14 | 36.1-37.0 |
| 14-18 años | 55-105 | 100-140 | 10-14 | 36.0-37.0 |

Se considerará desaturación de oxígeno con una SaO₂ <95%, o menor a la basal registrada.

Se considerará bradicardia e hipotensión con un 30% debajo de la toma basal.

Cualquier elevación de la temperatura de la considerada como normal se considerará hipertermia.

Cualquier disminución de la temperatura de la considerada como normal se considerará hipotermia.

Análisis Estadístico.

Se utilizará el paquete estadístico Paquest. La comparación de la concentración plasmática de DEX con el efecto adverso se realizo por medio de la prueba de coeficiente de correlación simple por rangos de Sperman

Aspectos Éticos.

El estudio está aprobado por los Comités de Investigación y de Ética del Instituto Nacional de Pediatría con número de registro 062/2014. Los datos recolectados en la investigación son estrictamente de carácter científico e informativo, confidencial, manteniendo en todo momento el anonimato de los pacientes y de los profesionales de la salud involucrados.

Todos los participantes firmaron el consentimiento informado por el padre y/o madre o tutores y el asentimiento informado por ser de pacientes de 12 años en adelante.

RESULTADOS.

Se estudiaron 15 pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión del estudio.

En la tabla 1 se presentan las características de los pacientes estudiados.

En la tabla 2 se reportan las cirugías a las que fueron sometidos los pacientes.

El promedio de los signos obtenidos durante todo el tiempo de estudio se presenta en la tabla 3.

Donde podemos observar que no se han obtenido alteración de los signos vitales monitoreados, en ningún paciente se ha presentado bradicardia ni hipotensión.

Hasta el momento la técnica de determinación de dexmedetomidina se encuentra en fase de validación, por lo que solamente se ha podido realizar la determinación de las muestras de dos pacientes, las cuales se presentan en la tabla 4.

En cuanto al nivel de sedación, todos los pacientes durante la cirugía estuvieron en una escala de Ramsay de 6 pero al momento del postoperatorio se puede observar que la mayoría de los pacientes emergen en una escala de 2

Tabla 1.

DATOS DEMOGRÁFICOS

Datos demográficos de los niños estudiados de 12-18 años.

| | Niños | Niñas |
|-------------------------------|---------------|---------------|
| n | 9 | 6 |
| Edad (años-meses) | 15.55 ± 2.65 | 16.5 ± 1.37 |
| Peso (kg) | 53.83 ± 14.13 | 58 ± 10.38 |
| Talla (cm) | 161 ± 13.46 | 158.66 ± 7.96 |
| IMC (kg/m²) | 20.64 ± 3.32 | 22.92 ± 2.46 |

Tabla 2.

PROCEDIMIENTO QUIRÚRGICO

| Tipo de cirugía | n |
|-----------------------------------------|----------|
| Apendicectomía | 1 |
| Hernioplastía | 1 |
| Quiste de inclusión | 1 |
| Colecistectomía laparoscópica | 1 |
| Rinoplastía | 2 |
| Rinoseptoplastía | 5 |
| Septoplastía | 1 |
| Queiloplastía y rinoplastía | 2 |
| Reconstrucción auricular derecha | 1 |

Tabla 3. Monitoreo de signos vitales de los niños de 12-18 años tratados con Dexmedetomidina.

SIGNOS VITALES

| Tiempo (min) /signo vitales | 0 | 0.05 | 0.15 | 0.30 | 0.45 | 1.0 | 1.30 | 2.0 | 2.30 | 3.0 |
|------------------------------------|----------------------|-------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|---------------------|----------------------|--------------|---------------------|
| FC (lat/min) | 82.26 ± 18.19 | 66.3 ± 19.2 | 60.1 ± 7.85 | 61.33 ± 7.43 | 60.33 ± 6.41 | 61.8 ± 8.35 | 71.11 ± 16.25 | 75 ± 20.23 | 68 ± 0 | 92 ± 15.85 |
| T/A Diastólica (mmHg) | 122.26 ± 30.05 | 97.9 ± 17.6 | 86.5 ± 15.3 | 88.9 ± 15.6 | 87.8 ± 14.7 | 93 ± 18 | 98.6 ± 15 | 110.16 ± 18.36 | 89 ± 0 | 108.5 ± 13.02 |
| T/A Sistólica (mmHg) | 61.67 ± 11.64 | 47.2 ± 8.16 | 41.5 ± 7.98 | 40.5 ± 8.24 | 40 ± 8.04 | 45 ± 12 | 49 ± 10 | 53 ± 11.24 | 39 ± 0 | 52.25 ± 14.36 |
| FR (resp/min) | 18.85 ± 6.82 | 16.8 ± 7.5 | 17.4 ± 7.58 | 15.4 ± 6.78 | 16.1 ± 6.72 | 15.42 ± 7.54 | 17 ± 7.6 | 16.3 ± 7.39 | 15 ± 0 | 14 ± 2.28 |
| SaO₂ (%) | 95.07 ± 7.09 | 98.3 ± 1.98 | 98.67 ± 1.17 | 98.7 ± 1.23 | 98.8 ± 1.15 | 98.8 ± 0.7 | 98.8 ± 0.79 | 98.8 ± 0.75 | 98 ± 0 | 96 ± 1.15 |

Tabla 4. Concentración de dexmedetomidina de dos pacientes.

| Tiempo/Nombre | 0.05 min (pg/ml) | 0.10 min (pg/ml) | 0.15 min (pg/ml) | 1:00 hr (pg/ml) | 1:30 hr (pg/ml) | 2:00 hr (pg/ml) | 12:00 hr (pg/ml) |
|----------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|------------------------|------------------------|------------------------|-------------------------|
| GSS | 1350.68 | 882.35 | 556.33 | | | | |
| ACHC | | | | 182.05 | 138.42 | 122.33 | 232.52 |

DISCUSIÓN.

Siendo la dexmedetomidina un fármaco ampliamente utilizado en el ámbito de anestesia y terapia intensiva, es necesario conocer la seguridad y eficacia de este en la población pediátrica. Existen muchos estudios realizados sobre este fármaco que no cuentan con resultados fehacientes de su amplio uso.

Aunque es un medicamento aprobado por la FDA en adultos desde 1999; fue hasta 2010 que se empezó a utilizar en los ambientes de terapia intensiva o donde los pacientes requirieran una sedación que no afectara el centro respiratorio como son las benzodiacepinas y los opiodes ambos utilizados para este propósito (7,9). La ventaja que nos ofrece sobre estos mencionados es precisamente poder realizar una sedación en donde el paciente no requiera un efecto prolongado; donde se pudiera realizar procedimientos radiológicos o endoscópicos o precisamente progresar la ventilación de un paciente intubado en la terapia intensiva (7,10,11,12).

La farmacocinética de DEX en población pediátrica es escasa; diversos estudios antes mencionados nos reportan que se necesitan más investigaciones al respecto (20,21,45-50); lo que se sabe es que como la mayoría de los medicamentos su volumen de distribución dependen de la edad del paciente; en este caso tenemos un grupo homogéneo, ya que se trata de adolescentes que casi concuerdan con el de adultos. Al administrar DEX junto con otros anestésicos y sedantes, se produce una interacción farmacodinámica y se mejora la sedación del paciente; se dice que consiste en un efecto a nivel de sistema nervioso con una sedación cooperaytiva, es decir puede estar sedado y recibir y realizar ordenes (1,6,7).

La DEX no es inocua como otros medicamentos adyuvantes en la anestesia; sus principales efectos adversos consisten en bradicardia y en hipotensión por la actividad simpaticolítica. Esto se presenta dosis dependiente. En estudios realizados con dosis de 2-3 $\mu\text{g}/\text{kg}$ seguidos de infusión continua de 2 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{hr}$, presentando en un 16% de frecuencia estos efectos (37); en nuestro caso tuvimos un margen de seguridad de una dosis de 0.7 $\mu\text{g}/\text{kg}$ infundidos en 20 minutos.

CONCLUSIÓN.

El estudio presentado nos proporciona información valiosa a cerca del uso de la Dexmedetomidina en la población pediátrica; ya que esta se encuentra escasa en cuanto a la farmacocinética de este grupo.

Los resultados encontrados en este grupo etario nos muestran seguridad con la dosis utilizada de bolo de 0.7 µg/kg, y la infusión lenta de 20 minutos nos aseguro que no se presentaron los efectos adversos en forma aguda como se presentan en dosis más altas; así mismo el estandarizar los medicamentos coadyuvantes en la anestesia nos hizo más sencillo detectar si existe relación para la aparición de los efectos adversos que queríamos detectar. Los signos vitales durante el procedimiento quirúrgico se mantuvieron estables (sin mayores variaciones), dentro de parámetros normales o esperados en pacientes bajo anestesia general; sobre todo tratándose de pacientes sanos (o en clasificaciones ASA I y II).

Las cirugías presentadas en estos casos son la mayoría de carácter ambulatorio, siendo en su mayoría los casos de rinoseptoplastias (con 5 casos); los casos que se hospitalizaron nos permitieron observar más de cerca a los pacientes por más tiempo, incluso el obtener el comentario de los mismos a cerca de su experiencia con el evento anestésico, por tratarse de pacientes mayores de 12 años. Con esto confirmamos más el hecho de que el paciente emerge de la anestesia en una escala de Ramsay 2, lo cual generalmente ocurre de manera agitada o combativa (Ramsay 1) cuando no se utiliza DEX por tratarse de pacientes adolescentes.

Las concentraciones plasmáticas encontradas en dos pacientes podrán servir para la validación del método para la medición de esta, y posteriormente continuar con mas estudios que nos lleven a saber la dosis exacta y segura para cada rango de edad; con esto disminuir los efectos adversos antes mencionados. Hasta el momento las concentraciones encontradas nos aseguran seguridad y eficacia.

REFERENCIAS.

- 1-García BA, Rodriguez L, Salazar PF, Venegas SA. Uso de dexmedetomidina en anestesia total intravenosa (TIVA). Rev Colomb Anesthesiol. 2011 Nov; 39(4):514-526.
- 2--Hoospira Inc. Procedex (dexmedetomidine hydrochloride) injection: prescribing information (online) . Available from URL. http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2010/021038s0171hl.pdf (Accessed 2011 Jul 14).
- 3--Tan JA., Ho KM. Use of dexmedetomidine as a sedative and analgesic agent in critically ill adult patients: a meta analysis. Intensive Care Med. 2010;Jun: 36(6):926-39.
- 4-Murthy TVSP. Singh R. Alpha 2 adrenoceptor agonist dexmedetomidine role in anesthesia and intensive care: a clinical review. J Anaesthesiol Clin Pharmacol. 2009;23(3):267-72.
- 5-Miller RD. Anesthetic pharmacologic, intravenous Anesthetics. En: Miller's Anesthesia. 7ed. Churchill Livingstone. Elsevier, 2009;26.
- 6-Gutierrez PR. Alfa dos agonistas en Anestesia Pediátrica. Anestesia Pediatrica e Neonatale 2008;6(1): Italian Internet Journal of Pediatric and Neonatal Anesthesia
- 7- Buck ML. Dexmedetomidine use in pediatric intensive care and procedural sedation. JPPT 2010;15(1):17-29.
- 8-Ramsey MA, Luteran DL. Dexmedetomidine as a total intravenous anesthetic agent. Anesthesiology 2004;101:787-90.
- 9-Garcia R Del Angel. Dexmedetomidina as preventive postoperative analgesia in inguinal hernioplasty. Gac Med Mex. 2006;jun-feb: 142(1):9-12.
- 10-Biccard BM, Goga S, de Beurs J. Dexmedetomidine and cardiac protection for non-cardiac surgery; a meta analysis of randomised controlled trials, Anaesthesia. 2008;63:4-14.
- 11-Mani V, Morton NS. Overview of total intravenous anesthesia in children. Pediatric Anesthesia. 2010;20:211-22.
- 12-Sheridan M, and Gillian M. Keating. DEXMEDETOMIDINE. A review of its use for sedation in mechanically ventilated patients in an intensive care setting and for procedural sedation. Drugs 2011;71(11):1481-1501.
- 13-Veran RM, Karol MD, Grounds RM. Pharmacokinetics of dexmedetomidine infusions for sedation of postoperative patients requiring intensive care. Br J Anaesth. 2002;88:669-75.
- 14-De Wolf AM, Fragen RJ, Avram MJ, Fitzgerald PC, Rahumi DF. The pharmacokinetics of dexmedetomidine in volunteers with severe renal impairment. Anesth Analg. 2001;93:1205-9.
- 15-Anttila M, Penttila J, Helminen A, Vuorilehto L, Scheinin H. Bioavailability of dexmedetomidine after extravascular doses in healthy subjects. Br J Clin Pharmacol 2003;56:691-693.

- 16-Iiro T, Vilo S, Manner T, Aantaa R, Lahtinen M, Scheinin M, Olkkola KT. Bioavailability of dexmedetomidine after intranasal administration. *Eur J Clin Pharmacol* 2011;67:825-831.
- 17-Masson KP, Lerman J. Dexmedetomidine in children: Current Knowledge and future applications. *ANESTHESIA & ANALGESIA*. 2011;113(5):1129-1142.
- 18-Potts AL, Anderson BJ, Holford NH, Vu TC, Warman GR. Dexmedetomidine hemodynamics in children after cardiac surgery. *Paediatr Anaesth* 2010;20:425-433.
- 19-Petroz GC, Sikich N, James M, van Dyk H, Shafer SL, Schily M, Lerman J. A phase I, two-center study of the pharmacokinetics and pharmacodynamics of dexmedetomidine in children. *Anesthesiology* 2006;105:1098-1110.
- 20-Vilo S, Kaisti K, Aantaa R, Scheinin M, Manner T, Olkkola KT. Pharmacokinetics of intravenous dexmedetomidine in children. *Br J Anaesth* 2008;100(5):697-700.
- 21-Diaz SM, Rodarte A, Foley J, Capparelli EV. Pharmacokinetics of dexmedetomidine in postsurgical pediatric intensive care unit patients: Preliminary study. *Pediatr Crit Care Med* 2007;8(5):419-423.
- 22-Mato M, Pérez A, Otero J, Torres LM. Dexmedetomidina, un fármaco prometedor. *Esp Anesthesiol Reanim* 2002;49: 407-420.
- 23-Alfonso J, Reis F. Dexmedetomidina: Rol Actual en Anestesia y Cuidados Intensivos. *Rev Bras Anesthesiol* 2012; 62: 1: 118-133
- 24-Nelson LE, Lu J, Guo T, Saper CB, Franks NP, Maze M. The alpha2 adrenoceptor agonist dexmedetomidine, converges on an endogenous sleep-promoting pathway to exert its sedative effects. *Anesthesiology* 2003; 98:428-36.
- 25-Talke PO, Caldwell JE, Richardson CA, Kirkegaard-Nielsen H, Stafford M. The effects of increasing plasma concentrations of dexmedetomidine in humans. *Anesthesiology*. 2000;93:382-94.
- 26-Yazbeck-Karam V, Aouad M. Perioperative uses of dexmedetomidine. *Middle East Journal of Anesthesiology*. 2006;6:1043-58.
- 27-Guo TZ, Jiang JY, Buthermann AE, Maze M. Dexmedetomidine injection into the Locus Coeruleus produces antinociception. *Anesthesiology* 1996; 84: 873-881.
- 28-Shug SA. Et al. Neuraxial drug administration: a review of treatment options for anaesthesia and analgesia. *CNS. Drugs* 2006;20(11):917-33.
- 29-Belleville JP, Ward DS, Bloor BC, Maze M. Effects of intravenous dexmedetomidine in humans. I. Sedation, ventilation and metabolic rate. *Anesthesiology* 1992; 77: 1125-1133.
- 30-Smyth DD, Umemura S, Pettinger WA. Alpha 2-adrenoceptor antagonism of vasopressin-induced changes in sodium excretion. *Am J Physiol* 1985; 248: 67-72.

- 31-Hokfelt B, Hedeland H, Hansson BG. The effect of clonidine and penbutolol, respectively on catecholamines in blood and urine, plasma and urinary aldosterone in hypertensive patients. *Arch Int Pharmacodynamics* 1975; 213: 307-321.
- 32-Angel I, Langer SZ. Adrenergic induced hyperglycaemia in anesthetized rats: involvements of peripheral (alpha) 2-adrenoceptors. *Euro J Pharmacol* 1988; 154: 191-196.
- 33-Karhuvaara S, Kallio AM, Salonen M, Tuominen J, Scheinin M. Rapid reversal of alpha 2 - adrenoceptors agonist effects by atipamezole in human volunteers. *Br J Clin Pharmacol* 1991;31:160-165.
- 34-Berthelsen S, Pettinger WA. A functional basis for classification of alpha-adrenergic receptors. *Life Sci* 1977; 21: 595-606.
- 35-Asai T, Vickers MD, Power I. Clonidine inhibits gastric motility in the rat. *Eur J Anaesthesiol* 1997; 14: 316-319.
- 36-Lee DA, Topper JE, Brubaker RF. Effect of clonidine on aqueous humor flow in normal human eyes. *Exp Eyes Research* 1984; 38: 239-246.
- 37-Mason KP, Zurakowski D, Zgleszewski SE, Robson CD, Carrier M, Hickey PR, dinardo JA. High dose dexmedetomidine as the sole sedative for pediatric MRI. *Paediatr Anaesth* 2008;18:403-411.
- 38-Rivera D and Rodriguez L. Administración de dexmedetomidina a dosis por encima de la usual. *Rev Col Anest* 2008;36(3):220-222.
- 39-Tobias JD. Bradycardia during dexmedetomidine and therapeutic hypothermia. *J Intensive Care Med* 2008;23:403-408.
- 40-Honney BL, Harrison DL, Cormley AK, Johnson PN. Evaluation of adverse events noted in children receiving continuous infusions of dexmedetomidine in the intensive care unit. *JPPT* 2010;15:30-37.
- 41-Miller JL, Allen C, Johnson PN. Neurologic withdrawal symptoms following abrupt discontinuation of a prolonged dexmedetomidine infusion in child. *JPPT* 2010;15:38-42.
- 42-Su F, Hammer GB. Dexmedetomidine: pediatric pharmacology, clinical uses and safety. 2011;10(1):55-66.
- 43-Koroglu A, Demirbilek S, Teksan H, Sagir O, But AK, Ersoy MO. Sedative, haemodynamic and respiratory effects of dexmedetomidine in children undergoing magnetic resonance imaging examination: preliminary results. *Br J Anaesth*. 2005;94(6):821-824.
- 44-Álvarez MI, Gallardo AL, Martínez LE, Araceli Alonso MA, Abraham Gutiérrez GA, Mendoza RR, Arturo GA. Dexmedetomidina oral como medicación preanestésica en pacientes pediátricos. Comparación entre dosis y efectos clínicos. *An Med (Mex)* 2006;51(3):113-119.

- 45-Mason KP, Zgleszewski SE, Dearden JL, Dumont RS, Pirich MA, Stark CD, D'Angelo P, Macpherson S, Fontaine PJ, Connor L, Zurakowski D. Dexmedetomidine for pediatric sedation for computed tomography imaging studies. *Anesth Analg* 2006;103(1):57-62.
- 46-Smania MC, Piva JP, Garcia PC. Dexmedetomidine in anesthesia of children submitted to Videolaparoscopic appendectomy: a double-blind, Randomized and placebo-controlled study. *Rev Assoc Med Bras* 2008; 54(4): 308-13.
- 47- Phan H, Nahata MC. Clinical uses of dexmedetomidine in pediatric patients. *Paediatr Drugs* 2008;10(1):49-69.
- 48-Su F, Nicolson S, Gastonguay M, Barrett J, Adamson P, Kang D, Godinez R, Zuppa A. Population Pharmacokinetics of Dexmedetomidine in Infants After Open Heart Surgery. *ANESTHESIA & ANALGESIA* 2010; 110(5):1383-1392.
- 49-Uday S Ambi, Chhaya Joshi, Anilkumar Ganeshnavar and ES Adarsh. *Indian J Anaesth* 2012;56(6):587–588.
- 50-Cimen ZS, Hanci A, Sivrikaya GU, Kilinc LT, Erol MK. Comparison of buccal and nasal dexmedetomidine premedication for pediatric patients. *Paediatr Anaesth* 2013;23(2):134-138.
- 51-Owens WD, Felts JA, Spitznagel EL Jr. ASA physical status classifications: a study of consistency of ratings. *Anesthesiology* 1978;49(4):239-43.
- 52-Mak PH, Campbell RC, Irwin MG; American Society of Anesthesiologists. The ASA Physical Status Classification: inter-observer consistency. *American Society of Anesthesiologists. Anaesth Intensive Care* 2002;30(5):633-40.
- 53-Li W, Zhang Z, Wu L, Tian Y, Feng S, Chen Y. Determination of dexmedetomidine in human plasma using high performance liquid chromatography coupled with tandem mass spectrometric detection: application to a pharmacokinetic study. *J Pharm Biomed Anal.* 2009 Dec 5;50(5):897-904. Epub 2009 Jun 16
- 54-Ramsay M, Savege T, Simpson BR, Goodwin R: Controlled sedation with alphaxolone-alphadolone. *BMJ* 1974; 2 (920):656-659
- 55-Charlotte Bell, Zeev N y Kain C. *Manual de Anestesia Pediátrica*. 2da. Ed. Hughes editorial Mosby. 1998;3-13.

ANEXOS

ANEXO I. CLASIFICACIÓN DEL ESTADO FÍSICO DE LA ASA.

| Categoría ASA | Estado de Salud Preoperatorio | Comentarios , Ejemplos |
|----------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| ASA 1 | Paciente sano normal | Ausencia de alteración orgánica, fisiológica, o psiquiátrica; excluye a los muy jóvenes y muy viejos; sanos con buena tolerancia al ejercicio. |
| ASA 2 | Pacientes con enfermedad sistémica leve | Sin limitaciones funcionales, tiene una enfermedad bien controlada de un sistema corporal, hipertensión o diabetes controlada sin efectos sistémicos, tabaquismo sin enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), obesidad leve, embarazo. |
| ASA 3 | Pacientes con enfermedad sistémica severa | Alguna limitación funcional, tiene una enfermedad controlada de más de un sistema corporal o de un sistema mayor; no hay peligro inmediato de muerte; insuficiencia cardíaca congestiva controlada (ICC), angina de pecho estable, infarto de miocardio antiguo, hipertensión arterial pobremente controlada, obesidad mórbida, insuficiencia renal crónica; enfermedad bronco espástica con síntomas intermitentes. |
| ASA 4 | Pacientes con enfermedad sistémica severa que amenaza en forma constante la vida | Presenta al menos una enfermedad severa que está pobremente controlada o en etapa terminal; posible riesgo de muerte; angina inestable, EPOC sintomática, ICC sintomática, insuficiencia hepatorenal. |
| ASA 5 | Pacientes moribundos que no se espera que sobrevivan sin la operación | No se espera que sobreviva más de 24 horas sin cirugía; riesgo inminente de muerte; falla orgánica múltiple, sepsis con inestabilidad hemodinámica, hipotermia, y coagulopatía pobremente controlada. |
| ASA 6 | Paciente con muerte cerebral declarada y los órganos están siendo removidos para donación | |

ANEXO II. FARMACOCINÉTICA POBLACIONAL DE DEXMEDETOMIDINA, REACCIONES ADVERSAS Y SU RELACIÓN CON NIVELES SANGUÍNEOS EN POBLACIÓN PEDIÁTRICA.

| | | | |
|-----------------------------------|-----------------|---------------------|--------------------|
| Nombre: | Registro: | Fecha: | Genero (F) (M) |
| Edad: años | Peso: Kg | Estatura: cms. | |
| IMC: m ² | Dosis indicada: | Dosis administrada: | |
| Vía admon: 1era infusión: | IV | Tiempo: | Otra vía de Admon: |
| En caso de 2da infusión: | IV | Tiempo: | |
| Diagnostico: | | | |
| Tipo de procedimiento quirúrgico: | | | |

| SIGNOS VITALES | | | | | | SIGNOS VITALES | | | | | |
|----------------|------------|----------|---------|-------------|--------------------|----------------|------------|----------|---------|-------------|--------------------|
| Hora | FC lat/min | T/A mmHg | Temp °C | FR resp/min | SaO ₂ % | Hora | FC lat/min | T/A mmHg | Temp °C | FR resp/min | SaO ₂ % |
| Previa (0) | | | | | | 1:20 | | | | | |
| 0:05 min | | | | | | 1:25 | | | | | |
| 0:10 | | | | | | 1:30 | | | | | |
| 0:15 | | | | | | 1:35 | | | | | |
| 0:20 | | | | | | 1:40 | | | | | |
| 0:25 | | | | | | 1:45 | | | | | |
| 0:30 | | | | | | 1:50 | | | | | |
| 0:45 | | | | | | 1:55 | | | | | |
| 0:50 | | | | | | 2:00 | | | | | |
| 0:55 | | | | | | 2:05 | | | | | |
| 1:00hr | | | | | | 2:10 | | | | | |
| 1:05 | | | | | | 2:15 | | | | | |
| 1:10 | | | | | | 2:20 | | | | | |
| 1:15 | | | | | | 2:25 | | | | | |

| SIGNOS VITALES | | | | | | SIGNOS VITALES | | | | | |
|----------------|------------|----------|---------|-------------|--------------------|----------------|------------|----------|---------|-------------|--------------------|
| Hora | FC lat/min | T/A mmHg | Temp °C | FR resp/min | SaO ₂ % | Hora | FC lat/min | T/A mmHg | Temp °C | FR resp/min | SaO ₂ % |
| 2:30 | | | | | | 3:40 | | | | | |
| 2:35 | | | | | | 3:45 | | | | | |
| 2:40 | | | | | | 3:50 | | | | | |
| 2:45 | | | | | | 3:55 | | | | | |
| 2:50 | | | | | | 4:00 | | | | | |
| 2:55 | | | | | | 5:00 | | | | | |
| 3:00 | | | | | | 6:00 | | | | | |
| 3:05 | | | | | | 7:00 | | | | | |
| 3:10 | | | | | | 8:00 | | | | | |
| 3:15 | | | | | | 9:00 | | | | | |
| 3:20 | | | | | | 10:00 | | | | | |
| 3:25 | | | | | | 12:00 | | | | | |
| 3:30 | | | | | | | | | | | |
| 3:35 | | | | | | | | | | | |

| Reacciones Adversas: | | | | | | | |
|--------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------|-------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------------------------------------|------------|------------------|-----------|
| Sistema Nervioso Central | | Sistema Cardiovascular | | Aparato Respiratorio | | Aparato Urinario | |
| Signo/síntoma | hr inicio | Signo/síntoma | hr inicio | Signo/síntoma | hr inicio | Signo/síntoma | hr inicio |
| Agitación | | Hipotensión | | Tos | | Oliguria | |
| Temblores | | Bradicardia | | Edema pulmonar | | | |
| Convulsiones | | Hipertensión | | | | | |
| Coma | | Taquicardia | | | | | |
| Se suspendió el medicamento sospechoso: Si No | | | | Desapareció la reacción al suspender el medicamento: Si No | | | |
| Se disminuyó la dosis del medicamento: Si No | | | | Anotar la nueva dosis: | | | |
| Fecha y hora del inicio de RAM: | | | | Fecha y hora de término de RAM. | | | |
| Si no se retiró el medicamento persistió la RAM: Si No | | | | Se cambió el medicamento: Si No Nombre: | | | |
| Recuperado sin secuelas | | Recuperado con secuelas | | No recuperado | | | |
| Muerte debida a la reacción | Muerte: el farmaco pudo haber contribuido | | Muerte: no relacionada al medicamento | | No se sabe | | |

Medicamentos concomitantes

1- _____ dosis _____ Vía _____ Fecha y hora de admon _____

2- _____ dosis _____ Vía _____ Fecha y hora de admon _____

3- _____ dosis _____ Vía _____ Fecha y hora de admon _____

4- _____ dosis _____ Vía _____ Fecha y hora de admon _____

5- _____ dosis _____ Vía _____ Fecha y hora de admon _____

Notas: _____

ANEXO III. HOJA DE VALORACIÓN DE NIVEL DE SEDACIÓN. ESCALA DE RAMSAY.

| | | |
|--------------|---------------|--------|
| Nombre: | Registro: | Fecha: |
| Diagnóstico: | Procedimiento | |

| NIVEL DE SEDACIÓN | | | | | | |
|-------------------|---|---|---|---|---|---|
| Hora | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
| Basal | | | | | | |
| 0:05 min | | | | | | |
| 0:10 | | | | | | |
| 0:15 | | | | | | |
| 0:20 | | | | | | |
| 0:25 | | | | | | |
| 0:30 | | | | | | |
| 0:45 | | | | | | |
| 0:50 | | | | | | |
| 0:55 | | | | | | |
| 1:00hr | | | | | | |
| 1:05 | | | | | | |
| 1:10 | | | | | | |
| 1:15 | | | | | | |

| NIVEL DE SEDACIÓN | | | | | | |
|-------------------|---|---|---|---|---|---|
| Hora | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
| 1:20 | | | | | | |
| 1:25 | | | | | | |
| 1:30 | | | | | | |
| 1:35 | | | | | | |
| 1:40 | | | | | | |
| 1:45 | | | | | | |
| 1:50 | | | | | | |
| 1:55 | | | | | | |
| 2:00 | | | | | | |
| 2:05 | | | | | | |
| 2:10 | | | | | | |
| 2:15 | | | | | | |
| 2:20 | | | | | | |
| 2:25 | | | | | | |

| NIVEL DE SEDACIÓN | | | | | | |
|-------------------|---|---|---|---|---|---|
| Hora | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
| 2:30 | | | | | | |
| 2:35 | | | | | | |
| 2:40 | | | | | | |
| 2:45 | | | | | | |
| 2:50 | | | | | | |
| 2:55 | | | | | | |
| 3:00 | | | | | | |
| 3:05 | | | | | | |
| 3:10 | | | | | | |
| 3:15 | | | | | | |
| 3:20 | | | | | | |
| 3:25 | | | | | | |
| 3:30 | | | | | | |
| 3:35 | | | | | | |

| NIVEL DE SEDACIÓN | | | | | | |
|-------------------|---|---|---|---|---|---|
| Hora | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
| 3:40 | | | | | | |
| 3:45 | | | | | | |
| 3:50 | | | | | | |
| 3:55 | | | | | | |
| 4:00 | | | | | | |
| 5:00 | | | | | | |
| 6:00 | | | | | | |
| 7:00 | | | | | | |
| 8:00 | | | | | | |
| 9:00 | | | | | | |
| 10:00 | | | | | | |
| 12:00 | | | | | | |
| | | | | | | |
| | | | | | | |

| Nivel de sedación | Descripción |
|-------------------|-------------------------------------------------|
| 1 | Paciente ansioso, agitado |
| 2 | Paciente cooperador, orientado y tranquilo |
| 3 | Paciente dormido con respuesta a las órdenes |
| 4 | Dormido con breves respuestas a la luz y sonido |
| 5 | Dormido con sólo respuesta al dolor |
| 6 | No respuesta |

ANEXO IV. HOJA DE CONCENTRACIÓN DE DATOS FARMACOCINÉTICOS DE DEXMEDETOMIDINA.

Nombre del Paciente _____ Registro _____
 Fecha de la cirugía _____
 Medico Anestesiólogo _____
 Diagnóstico: _____
 Procedimiento: Quirúrgico _____
 Hora de inicio de la cirugía _____
 Hora de inicio de la anestesia _____
 1-Medicamento anestésico _____ Hora de inicio _____ Dosis _____
 Vía de admon _____
 2-Medicamento anestésico _____ Hora de inicio _____ Dosis _____
 Vía de admon _____
 3-Medicamento anestésico _____ Hora de inicio _____ Dosis _____
 Vía de admon _____
 4-Medicamento anestésico _____ Hora de inicio _____ Dosis _____
 Vía de admon _____
 Dexmedetomidina _____ Hora de inicio _____ Dosis _____
 Vía de admon _____

Fecha de análisis cromatográfico: _____

| Tiempo de muestreo | Se tomó la muestra | Hora de toma de muestra | Volumen de muestra | [C] (pg/mL) |
|--------------------|--------------------|-------------------------|--------------------|-------------|
| 0 previa | | | | |
| 0:05 min | | | | |
| 0:10 | | | | |
| 0:15 | | | | |
| 0:20 | | | | |
| 0:30 | | | | |
| 0:45 | | | | |
| 1:00 hr | | | | |
| 1:30 | | | | |
| 2:00 | | | | |
| 3:00 | | | | |
| 5:00 | | | | |
| 7:00 | | | | |
| 10:00 | | | | |
| 12:00 | | | | |

Observaciones _____

