

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
NIÑOS (0-11 AÑOS) DE AMBOS SEXOS.**

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

PRESENTA:
DRA. CLAUDIA OROZCO GALICIA.

TUTOR:
DRA. MARÍA GABRIELA PÉREZ GUILLÉ.



MÉXICO 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 NIÑOS (0-11 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 -----	11
Hipótesis -----	11
Justificación -----	11
Objetivos -----	12
Clasificación de la Investigación -----	12
Material y métodos -----	12
Resultados-----	16
Discusión-----	19
Conclusión-----	21
Referencias -----	22
Anexos -----	26

RESUMEN

Introducción. Dexmedetomidina es un fármaco que posee propiedades sedantes, hipnóticas, analgésicas y disminuye los requerimientos de otros fármacos sedantes. Su uso para sedación en adultos fue aprobado en 1999 por la Food and Drug Administration (FDA); sin embargo, su uso en niños no ha sido aprobado, pero es utilizada. 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.

Farmacocinética. Se une el 93% a proteínas plasmáticas, 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.

Farmacodinamia. Tiene acción antinociceptiva, sobre el receptor $\alpha 2A$ adrenérgico de la médula espinal. Acción hipnótico-sedante a nivel del locus ceruleus, efecto inhibitorio sobre la transmisión central noradrenérgica y tiene acción sobre varios aparatos y sistemas.

Aplicaciones. Se utiliza como agente en la premedicación, sola o combinada en anestesia pediátrica, con la finalidad de obtener un adecuado estado de cooperación por parte del paciente al iniciar el evento anestésico. También se ha usado para mantenimiento anestésico, en el postanestésico o como auxiliar en unidades de cuidados intensivos, y en procedimientos diagnósticos por imagen.

Reacciones Adversas. Bradicardia e hipotensión.

JUSTIFICACIÓN

El uso de la dexmedetomidina parece tener un futuro prometedor en la población pediátrica, al conocer las concentraciones plasmáticas 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

Describir las reacciones adversas de dexmedetomidina en pacientes pediátricos de 2 a 10 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

15 pacientes pediátricos con clasificación de ASA I y II, con edades entre 2-10 años, que se someten a alguna intervención quirúrgica, en los que se administre dexmedetomidina como coadyuvante en sedación o anestesia.

A cada paciente se les administro DEX por infusión intravenosa a una dosis de carga de 0.7mcg/kg, pasando en un tiempo de 15 minutos y se le tomaron muestras sanguíneas 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, 45min, 1, 1:30, 2, 3, 5, 7, 10 y 12hrs, post infusión). La extracción de sangre fue de 2.5ml por tiempo de muestreo. Las muestras fueron procesadas por HPLC acoplado a espectrometría de masas por la técnica de Li W. El análisis farmacocinético se realizó con el paquete MONOLIX 4.2. Se monitorearon cada 5 minutos los signos vitales por medio de un monitor durante el procedimiento quirúrgico; una vez concluido, se tomaron los signos vitales en cada tiempo de muestreo que fue seleccionado. Se valoró el estado de sedación del paciente utilizando la Escala de Ramsay

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

ANTECEDENTES:

La anestesia se refiere al uso concomitante de varias drogas utilizadas para alcanzar el estado de anestesia sin derivar en efectos adversos (1).

Actualmente se usan diferentes fármacos como coadyuvantes en la práctica diaria, uno de los coadyuvantes más utilizados es la dexmedetomidina (DEX), por poseer efectos de utilidad en anestesia general (2-5), por sus propiedades sedantes similares al sueño (6; 7), por su rápida recuperación y por su analgesia útil para el manejo del dolor postoperatorio de pacientes sometidos a procedimientos largos (8).

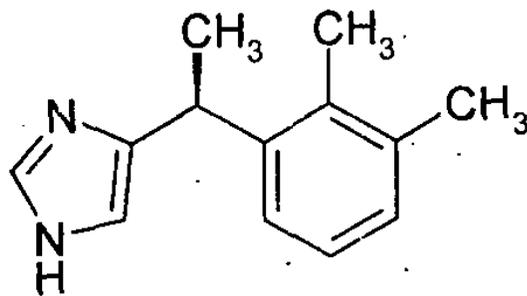
Hasta enero de 1998 se habían realizado un total de 79 estudios sobre el uso perioperatorio de dexmedetomidina en pacientes sometidos a una amplia variedad de tipos de cirugía general y especialidad. De estos estudios realizados en animales y ensayos clínicos controlados sobre voluntarios y sobre pacientes, se han obtenido los principales datos farmacocinéticos y farmacodinámicos que se conocen sobre dexmedetomidina, concluyendo que este fármaco posee propiedades sedantes, hipnóticas, analgésicas y los estudios muestran que dexmedetomidina disminuye los requerimientos de otros fármacos sedantes como propofol o midazolam para proporcionar sedación o de morfina para la analgesia, con unos efectos muy discretos sobre la ventilación de los pacientes.(9)

El uso de la dexmedetomidina para sedación en adultos fue aprobado por la Food and Drug Administration en diciembre 24 de 1999 para pacientes adultos intubados en la unidad de terapia intensiva y en 2008 para pacientes fuera de terapia intensiva, sin embargo el uso de la DEX en niños no ha sido aprobado, pero es utilizada (10) para sedación, analgesia y como coadyuvante en anestesia disminuyendo los requerimientos de medicamentos anestésicos en los procedimientos que requieren anestesia total intravenosa (11, 12).

Basados en la eficacia en adultos, DEX, es una alternativa o se adjunta a las benzodiazepinas y opioides en la terapia intensiva de pacientes pediátricos. En el 2010, se documentó el uso de la DEX para procedimientos en radiología, intervencionistas, endoscopia, cirugía de columna e instrumentaciones de vía aérea en pediatría. También se ha reportado el uso 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. (11; 13; 14; 15).

La dexmedetomidina, es un d-enantiómero de la medetomidina, 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 lipofílico y es soluble en agua (16-21).

FORMULA ESTRUCTURAL



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) 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 glucurónidos (11, 22, 23).

Farmacocinética en niños

En pacientes pediátricos, el 93% de la dexmedetomidina se une a proteínas plasmáticas (sero albúmina y α 1-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%. (24-26), 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 (11, 27-30). 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, 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.

Farmacodinamia

Dexmedetomidina es un fármaco agonista sobre receptores alfa2 adrenérgico, con la posibilidad de ejercer efectos excitatorios o inhibitorios por sí, 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) (21, 31).

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 (32, 33).

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 (16, 21, 26, 33-35). Al administrar DEX junto con otros anestésicos y sedantes, se produce una interacción farmacodinámica y se mejora la sedación del paciente (11).

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 (36).
- **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 (36).
- **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 (31).
- **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 baroreceptores, como por

una depresión simpática de origen central (31). 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 (16, 37).

- Acciones ventilatorias: Un estudio de Belleville (38), 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 Ceruleus.
- 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 (39).
- Acciones endócrinas: Estarían relacionadas con la disminución del flujo simpático con la consiguiente disminución de catecolaminas circulantes (40, 41).
- 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 presinápticos de las células parietales gástricas y por inhibición vagal (42-44).
- Acciones oculares: Los α_2 agonistas disminuyen la presión intraocular reduciendo la formación de humor acuoso mediante mecanismos centrales o periféricos (45).

Reacciones adversas

Las principales reacciones adversas a dexmedetomidina, reportadas en la literatura son bradicardia e hipotensión, no teniendo ningún efecto sobre el sistema ventilatorio del paciente (31, 46, 47).

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La dexmedetomidina es un medicamento que se utiliza como coadyuvante en la inducción, el mantenimiento y la emersión de un procedimiento anestésico, cuyo beneficio fundamental es proporcionar sedación y analgesia con la subsecuente disminución en las dosis totales de los medicamentos anestésicos. La farmacocinética está bien documentada en población adulta, pero los estudios realizados hasta el momento en niños, son en pacientes de terapia intensiva, en niños sometidos a algún procedimiento de radiodiagnóstico, o sometidos a procedimientos quirúrgicos diversos y principalmente en cirugía cardíaca, utilizando en los estudios diferentes dosis y vías de administración y en la mayoría de ellos se concluye que se necesitan realizar más estudios de la farmacocinética y reporte de reacciones adversas de dexmedetomidina en diferentes grupos de edades pediátricas para conocer si hay variaciones de los parámetros farmacocinéticos por efecto de la edad [Vilo S. et al. (29), Diaz SM. et al. (30), Mason KP. et al (46), Su F. et al. (48), Mason KP. et al. (49), Phan H. and Nahata MC. (50)].

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Existe correlación entre la concentración de dexmedetomidina y la presencia de reacciones adversas en pacientes de 2-10 años de edad?

HIPÓTESIS

A mayor concentración de dexmedetomidina, mayor riesgo de presentar reacciones adversas.

JUSTIFICACIÓN

El uso de la dexmedetomidina parece tener un futuro prometedor en la población pediátrica, al conocer las concentraciones plasmáticas 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.

OBJETIVO GENERAL

Describir las reacciones adversas de dexmedetomidina en pacientes pediátricos de 2 a 10 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 elegible

Pacientes pediátricos con clasificación de ASA I y ASA II, femeninos y masculinos, con edades entre 2 y 10 años, sometidos a un procedimiento quirúrgico como hernio plastia, circuncisión, hipospadias, apendicetomías, cirugía plástica y rinoplastias, 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, en los primeros 6 meses del 2015.

CRITERIOS DE SELECCIÓN

Criterios de inclusión

1. Pacientes pediátricos:
2. Con edades entre 2 y 10 años.
3. Femeninos y masculinos.
4. Que firmen el consentimiento o 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 hernio plastia, circuncisión, hipospadias, apendicetomías, cirugía plástica y rinoplastias, 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 2-10 años con las siguientes especificaciones:

Nivel de confianza de 95%.

El cálculo fue de 15 pacientes para este grupo de edad.

Metodología

Se identificaron a los pacientes que cumplieran con los criterios de inclusión antes mencionados y se explicó al familiar responsable los objetivos del estudio así como los métodos para realizarlo, también se explicó el procedimiento anestésico que se utilizaría en la cirugía del paciente; se informó también sobre los posibles riesgos y complicaciones del mismo. Una vez que aceptada la participación del paciente en el estudio, se firmó el consentimiento informado por el familiar. Se respondieron a todas las dudas existentes sobre el proceso.

Procedimiento anestésico.

Ingreso de paciente a sala de anestesia para el procedimiento anestésico planeado por el anesthesiólogo tratante, con acceso venoso permeable. En caso de provenir de su domicilio, se inicia inducción inhalatoria gradual con sevoflurano manteniendo ventilación espontánea y se coloca acceso venoso para continuar con inducción intravenosa; se monitorizo con electrocardiografía (ECG), presión arterial no invasiva (PANI), oximetría de pulso (SpO₂) (Anexo II) y se tomaron los primeros signos vitales 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 y se toma la primera de ellas para registrarse como muestra basal. Esta segunda vía se utilizara solo para la toma de muestras posteriores y se retira al término. Se comenzó la infusión de dexmedetomidina IV con una dosis de impregnación de 0.7mcg/kg aforada a 20 ml de solución salina al 0.9% administrándose en un tiempo de 20 minutos. Se administra anestesia general balanceada, 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 de las muestras a los 5, 10, 15, 20, 30, 45 min, 1, 1:30, 2, 3, 5, 7, 10 y 12hrs. Se continuo procedimiento anestésico según criterio del anesthesiólogo. Durante el transanestésico se utilizaron dosis estándar de coadyuvantes como ranitidina 1mg/kg, dexametasona 0.15 mg/kg, ondasetrón 0.15 mg/kg, paracetamol 15mg/kg, tramadol 1mg/kg. Una vez terminado el procedimiento quirúrgico, el paciente se traslada a la sala de recuperación, en la que se mantuvo vigilado y monitorizado. Se continuo con la toma de muestras correspondientes y se registraron los signos vitales al momento del muestreo. Se reinicia la dieta según indicación médica. Los pacientes hospitalizados se reingresaron a su cama, monitorizados y bajo las indicaciones de su médico tratante. Se registró el estado de sedación según la escala de Ramsay (Anexo III).

Estudio farmacocinético.

A cada paciente se le tomaron 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, 45min, 1, 1:30, 2, 3, 5, 7, 10 y 12hrs, postinfusión). La extracción de sangre

fue de 2.5ml por tiempo de muestreo y se hizo a través de un catéter corto colocado en una vena del antebrazo para este propósito; las muestras se recolectaron en tubos sin anticoagulante y se trasladaron al laboratorio de Farmacología del tercer piso de la torre de Investigación "Dr. Joaquín Cravioto" , se centrifugaron a 2000rpm durante 10min, para separar el suero y colocarlo 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 tomó 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 (mmHg)	sistólica	FR Resp/min	Temperatura °C
2 a 3 años	90-150	75-125		16-22	36.1-37.0
3 a 5 años	65-135	80-120		14-20	36.1-37.0
5 a 8 años	70-115	92-120		12-20	36.1-37.0
9 a 12 años	55-110	92-130		12-20	36.1-37.0

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

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

Consideramos como hipertermia temperaturas por arriba de 37.5 C

Consideramos como hipotermia temperaturas por debajo de 35. C

Análisis Estadístico.

Se utilizará el paquete estadístico Paquest. La comparación de la concentración plasmática de DEX con el efecto adverso se realizó 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.

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 de los pacientes de 0-11 años de edad

DATOS DEMOGRÁFICOS

	Niños	Niñas
N	10	3
Edad (años)	7.44 ± 2.94	7 ± 3.9
Peso (kg)	33.21 ± 15.61	32.16 ± 2.51
Talla (m)	113.48 ± 49.73	1.22 ± 0.25
IMC (kg/m²)	19.62 ± 3.72	19.83 ± 4.24

Tabla 2. Procedimientos quirúrgicos a los que fueron sometidos los pacientes de 0-11 años de edad.

PROCEDIMIENTO QUIRÚRGICO

CIRUGÍA	N
Apendicetomía	0
Hernioplastía	1
Circuncisión	0
Septoplastía	1
Resección de granuloma	1
Cirugía endoscópica nasal	1
Resección de malformación	1
Adenoamigdalectomía	1
Corrección de fístula anal + Hipospadias	3
Orquidopexia	2
Resección de neurofibroma	1
Palatofaringoplastía	0
Ureteroplastia	1
Remodelación de cicatriz quirúrgica	1

Tabla 3. Signos vitales registrados durante las tomas de muestras

SIGNOS VITALES

Tiempo (min/hr) /signo vitales	0	0.05	0.15	0.30	0.45	1.0	1.30	2.0	2.30	3.0
FC	87.35 ± 29.3	66.82 ± 26.3	62.8 ± 23.5	62.5 ± 22.2	58.7 ± 22.4	59.26 ± 23.8	65.20 ± 29.4	71.3 ± 41.6	57.51 ± 37.3	68.2 ± 42.8
T/A Sistólica	105.09 ± 12.90	98.08 ± 17.43	95.46 ± 18.15	88.84 ± 9.25	88.6 ± 13.3	90.4 ± 14.28	90.6 ± 12.8	86.25 ± 26.32	100 ± 35.35	104.5 ± 44.54
T/A Diastólica	63.90 ± 10.05	50.5 ± 9.80	48.38 ± 7.5	42.46 ± 7.42	45.6 ± 7.91	49.11 ± 10.6	45.6 ± 7.91	49.11 ± 10.6	45 ± 7.96	46.5 ± 9.32
FR	20.43 ± 8.68	18.01 ± 8.34	17.80 ± 8.41	17.21 ± 8.57	15.73 ± 8.09	15.56 ± 8.52	16.86 ± 9.91	17.48 ± 10.59	12.87 ± 10.33	12.87 ± 9.66
SaO ₂	97.91 ± 1.67	99 ± 1	98.4 ± 0.96	98.4 ± 1.26	98.1 ± 1.51	98.22 ± 1.20	98.8 ± 1.47	97.7 ± 3.21	97.5 ± 0.71	98 ± 1.41

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)
1	1350.68	882.35	556.33				
2				182.05	138.42	122.33	232.52

DISCUSIÓN

El uso eficaz de los agentes sedativos-hipnóticos y analgésicos es algo que forma parte de la comodidad y de la seguridad del paciente. La elección del agente o su combinación apropiada, es fundamental para aliviar los estímulos nocivos, el estrés y la ansiedad, al mismo tiempo en que minimiza el riesgo de efectos adversos. La dexmedetomidina es un potente y un alto seleccionador agonista de los adrenoceptores α -2 con propiedades simpaticolíticas, sedativas, amnésicas y analgésicas 1,2, que ya ha sido descrito como un suplemento útil y seguro en varias aplicaciones clínicas. Es el agente que se ha desarrollado y comercializado más recientemente en esa clase farmacológica. Suministra una "sedación consciente" única sin la disminución de la carga respiratoria. Esta sustancia posee efectos analgésicos mucho mejor descritos como limitador de opioide.

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 principal desventaja descrita sobre el uso de la dexmedetomidina corresponde a sus efectos hemodinámicos adversos (4,9,10,12,19) sin embargo, episodios graves de hipotensión, bradicardia y paro cardíaco han sido reportados en casos de bolos iniciales administrados en tiempos menores a 10 minutos y/o en pacientes cardiopatas (7,9) En niños no han sido informadas alteraciones hemodinámicas importantes. En este estudio no se presentaron casos de alteraciones hemodinámicas en ninguno de los pacientes en el momento de la infusión, ni en el transanestésico, además de que se mantuvieron en condiciones de estabilidad hemodinámica en recuperación y en hospitalización.

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 aquellos sometidos a sedación con otros fármacos (22) Está ampliamente descrita la carencia de depresión ventilatoria de la dexmedetomidina (23,24) lo cual es una de las ventajas más importantes de este fármaco sobre otros agentes utilizados para la ansiólisis y sedación. En nuestro estudio no se presentó ningún caso de depresión ventilatoria durante el periodo postanestésico y de recuperación.

Una observación adicional en este estudio fue la persistencia del efecto hipnótico, sedación y tranquilidad del paciente en la sala de recuperación y hospitalización con puntajes de 2 en la escala de Ramsay. 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 esas etapas se encontraba aún con niveles séricos importantes.

CONCLUSIONES

La farmacología de la dexmedetomidina presenta ventajas ya probadas para la utilización en el contexto de la anestesiología, pero también se han observado beneficios en la anestesiología pediátrica; en donde, tanto en infusión como en bolo, logra sedar adecuadamente, es decir, una depresión de la consciencia aunada con una adecuada respuesta a la estimulación durante los procedimientos.

En cuanto a efectos colaterales, de los cuales la bradicardia y la hipotensión son los más comunes; 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 presentaran los efectos adversos en forma aguda siempre y cuando se administre en un tiempo adecuado y sin sobrepasar las dosis recomendadas; 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)

En este estudio se evidencia que la dexmedetomidina es una opción más para el anesthesiologo, con buenos resultados en la sedación, la disminución de los requerimientos de otros medicamentos, y como coadyuvante de la analgesia. El uso de la dexmedetomidina en el paciente pediátrico aun es virgen y por lo tanto queda abierta a la realización de investigación en este grupo de pacientes.

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 y se podrán determinar los parámetros farmacocinéticos para este grupo de edad y realizar el cálculo de la dosis optima de dexmedetomidina.

REFERENCIAS.

- 1-García BA, Rodríguez 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 broncoespástica 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 hepatorrenal.
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	

AnexoII.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
En caso de 2da infusión:	IV	Tiempo:	Admon:
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											

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						
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 _____

