



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN
SECRETARÍA DE SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA

**CARACTERIZACIÓN DE LA FARMACOCINÉTICA POBLACIONAL DE
DEXMEDETOMIDINA EN PACIENTES PEDIÁTRICOS**

TESIS

PARA OBTENER EL TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN ANESTESIOLOGÍA PEDIÁTRICA

PRESENTA:

DRA. KARINA RAMÍREZ MORALES

TUTOR:

DRA. MARÍA GABRIELA PÉREZ GUILLÉ





Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



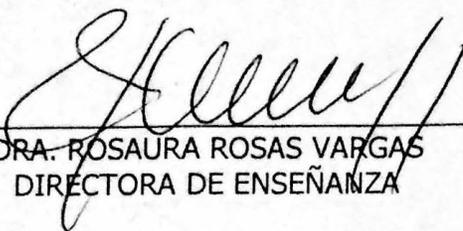
UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

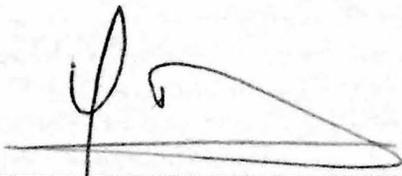
**CARACTERIZACIÓN DE LA FARMACOCINÉTICA POBLACIONAL DE
DEXMEDETOMIDINA EN PACIENTES PEDIÁTRICOS**



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 DE ANESTESIOLOGÍA PEDIÁTRICA



DRA. MARÍA GABRIELA PÉREZ GUILLÉ
TUTOR DE TESIS

ÍNDICE

	Página
1. INTRODUCCIÓN.....	1-7
a. ANTECEDENTES	
2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	7
3. JUSTIFICACIÓN.....	7
4. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.....	8
5. OBJETIVOS.....	8
a. Objetivo general	
b. Objetivos secundarios	
6. HIPÓTESIS.....	8
7. MATERIAL Y MÉTODOS.....	9
8. TIPO DE ESTUDIO.....	9
9. POBLACIÓN ELEGIBLE.....	9
a. CRITERIOS DE SELECCIÓN.....	9
i. Criterios de inclusión.....	9
ii. Criterios de exclusión.....	9
iii. Criterios de eliminación.....	10
b. TAMAÑO DE MUESTRA.....	10-11
c. VARIABLES.....	12-14
10. METODOLOGÍA.....	15-16
a. Procedimiento	
b. Estudio Farmacocinético	
c. Procesamiento de las muestra	
d. Construcción del modelo farmacocinético	
e. Análisis Estadístico	
11. ASPECTOS GENERALES.....	17
a. Aspectos Éticos	
12. RESULTADOS.....	17- 26
13. DISCUSION.....	27
14. CONCLUSIONES.....	28
15. BIBLIOGRAFIA.....	29-34
16. ANEXOS.....	35-49

CARACTERIZACIÓN DE LA FARMACOCINÉTICA POBLACIONAL DE DEXMEDETOMIDINA EN PACIENTES PEDIÁTRICOS

INTRODUCCIÓN

En la práctica anestésica pediátrica, los pacientes que serán sometidos a algún procedimiento anestésico requieren de la administración de una serie de fármacos para conseguir el objetivo planteado, bien sea como parte de la premedicación, como sedación para procedimientos fuera de quirófano o como parte de la técnica anestésica en la sala de operaciones; estos fármacos se conocen como coadyuvantes y tienen como objetivo disminuir que los niños experimentan ansiedad, temor y angustia a lo desconocido, implicando en ello el separarse de sus padres, el ingreso a la sala de operaciones, el inicio de la técnica anestésico quirúrgica, así como mantener un buen control hemodinámica y de la analgesia en el trasn y post anestésico (1,2).

La dexmedetomidina (DEX) es uno de los coadyuvantes más utilizados por poseer efectos de utilidad en anestesia general (3-7), por sus propiedades sedantes similares al sueño (8,9), por su rápida recuperación y por su analgesia útil para el manejo del dolor postoperatorio de pacientes sometidos a procedimientos largos (10).

En diciembre de 1988 Segal IS y colaboradores (11) realizan la primera publicación a cerca de Dexmedetomidina en una cohorte en ratas en la cual se observa una disminución de los requerimientos anestésicos del halotano.

En 1998 se habían realizado estudios con 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, ansiolíticas y los estudios muestran que dexmedetomidina disminuye los requerimientos de otros fármacos como propofol o midazolam, para proporcionar sedación o de morfina para

la analgesia, con unos efectos muy discretos sobre la ventilación de los pacientes, de manera que preserva la función respiratoria y facilitando así la extubación en los adultos. (12,13).

El uso de la dexmedetomidina(Precedex®; Abbott Labs, Abbott Park IL), para sedación en adultos fue aprobado en los Estados Unidos por la Food and Drug Administration (FDA) el 24 de diciembre de 1999 para pacientes intubados en la unidad de terapia intensiva y en 2008 para pacientes fuera de terapia intensiva, sin embargo el uso de la Dexmedetomidina en niños no ha sido aprobado, pero es utilizada (13-16)

La Dexmedetomidina es un agonista alfa 2 selectivo, 1600 veces más selectividad para el receptor α_2 comparado con el receptor α_1 . (17)

Es un anestésico intravenoso introducido y aprobado por la FDA en 1999 . Produce sedación, hipnosis y analgesia, es muy usado para periodos de sedación postoperatoria menores de 24 horas y en unidades de Terapia Intensiva.

Su acción principal como adyuvante en la analgesia es a nivel del Locus Coeruleus, su nombre proviene del latín y significa núcleo celeste, llamado así por su tono azulado en tejidos humanos frescos, que se observa debajo del epéndimo del IV ventrículo.

Dentro de las funciones del locus Coeruleus están: la regulación del ritmo circadiano, el estado de alerta, antinocicepción y aprendizaje asociativo olfatorio (18).

El uso de la Dexmedetomidina en procedimientos de radiología, intervención, endoscopia, cirugía de columna e instrumentación de la vía aérea en pediatría ya se han documentado. También se ha reportado el uso en pacientes pediátricos con disautonomía, en los cuales la dexmedetomidina se ha utilizado con éxito, produciendo ansiólisis postoperatoria y disminuyendo el riesgo de desencadenar crisis hipertensivas.

La dexmedetomidina tiene una vida media de eliminación corta y pocos efectos a nivel respiratorio, en terapia intensiva los pacientes la toleran bien estando bajo ventilación mecánica (16, 19- 21).

El cloridrato de dexmedetomidina es un polvo cristalino de color blanco o casi blanco, con un punto de fusión de 157°C. Es una sustancia soluble en agua, cloroformo, etanol,

metanol y ácido clorhídrico 0.1 molar, causando precipitación en presencia de hidróxido sódico 0.1 molar. Cuando el fármaco es envasado en ampollas de cristal (100 mcgs/ml en suero salino 0.9%) y conservado a temperatura ambiente (25°C), no se ha observado que se produzca una disminución significativa de su actividad, ni incremento en su degradación durante un periodo prolongado de tiempo (5 años), ni cambios significativos en el ingrediente activo (3 años a 5°, 25° o 35°C) (22-28).

Características farmacocinéticas de dexmedetomidina:

La dexmedetomidina tiene un volumen de distribución de 300 L, con una amplia distribución tisular, por lo tanto su comportamiento es apegado a un modelo tricompartmental. Scheinin y colaboradores obtuvieron unos tiempos para lograr la máxima concentración plasmática de 1.6 a 1.7 horas, con una vida media de eliminación de 1.6 a 2.4 horas, aclaramiento plasmático total de 0.7 a 0.9 L/kg/hr, y volumen aparente de distribución de 2.1 a 2.6 L/kg (17). Se ha determinado una tasa de unión a proteínas plasmáticas del 94%, uniéndose principalmente a sero- albúmina y α 1-glicoproteína ácida. Es metabolizada por el hígado mediante reacciones de hidroxilación y N-metilación, por lo que en pacientes que presenten algún tipo de afección hepática, el metabolismo se verá seriamente afectado (presentando mayor volumen de distribución y vida media) (17). Su eliminación es renal del 95% en forma de conjugados metil y glucurónidos (29-30).

La biotransformación implica tanto la glucuronidación directa y el metabolismo el cual se lleva a cabo por la vía hepática mediado por el citocromo P-450.

Sus principales vías metabólicas son:

1. N-glucuronidación directa.
2. Hidroxilación alifática mediada principalmente por CYP2A6
3. N-metilación de dexmedetomidina. (31)

La primera produciendo metabolitos inactivos, la segunda 3-hydroxy-dexmedetomidina y 3 carboxydexmedetomidina y la última 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 glucuronidos (16, 32, 33).

Farmacocinética en niños

En pacientes pediátricos, el 93% de la dexmedetomidina se une a proteínas plasmáticas (seroalbúmina 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 dexmedetomidina por vía orogástrica es de 16%, intranasal de 65%, bucal 82% e IM 104%. (34, 35, 14), por infusión tiene un volumen de distribución de 0.81 L/kg, aclaramiento de 0.013L/kg/min, con vida media de eliminación de 1.8 hrs. 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 (16, 36- 39).

Farmacocinética poblacional

La farmacocinética estudia la relación entre la dosis de una droga y el curso temporal de sus concentraciones en suero. La forma clásica consiste en la administración de una dosis del fármaco y posteriormente la obtención de múltiples muestras a diferentes tiempos para caracterizar la curva de concentración vs tiempo, a partir de esta realizar el ajuste de los datos a un modelo farmacocinético. El resultado es la obtención de los parámetros que definen el comportamiento del fármaco en ese individuo, por ejemplo: su volumen de distribución (Vd) y aclaramiento (Cl). Tiene la limitante que se requiere de un muestreo extensivo, el cual no es factible en algunos pacientes como son los grupos pediátricos, ancianos o críticamente enfermos.

La farmacocinética poblacional tiene su principal aplicación en el estudio del comportamiento de los fármacos, así como la variabilidad interindividual (40). A partir de los trabajo de Sheiner y Grasela (41) se desarrolló la farmacocinética de

poblaciones, la cual tiene como propósito caracterizar los valores típicos (media) y la variabilidad de los parámetros farmacocinéticos en poblaciones o grupos específicos de pacientes, utilizando un mínimo de muestras sanguíneas por paciente. De esta forma la curva de concentración vs tiempo se construye, con la contribución de las escasas muestras obtenidas en cada paciente. Además, permite modelar el efecto de las características clínicas, fisiopatológicas y genéticas sobre los parámetros del modelo farmacocinética (ej, la depuración como una función del aclaramiento de creatinina o de un polimorfismo de alguna de las enzimas implicadas en su metabolismo). Con ésta información es posible entonces elaborar esquemas o pautas de dosificación individualizadas que permiten optimizar la eficacia y minimizar el riesgo de efectos adversos. Sin embargo, el análisis es más complicado que el método clásico, ya que se tiene que considerar la variabilidad interindividual e intraindividual. Brevemente, la construcción de modelo requiere un primer modelo estructural que representa el modelo farmacocinético que mejor ajusta los datos (1, 2 ó 3 compartimentos) y un modelo de regresión para relacionar los parámetros del modelo con las covariables de interés. Posteriormente se requiere de un modelo para la variabilidad interindividual y finalmente un modelo de error. Una vez obtenido el modelo final, se tiene que validar. Dos métodos de validación son aceptables; una validación interna utilizando bootstrap y/o una validación externa probando la capacidad predictiva del modelo en un nuevo grupo de pacientes de la población de interés. En nuestro estudio utilizaremos ésta herramienta de farmacocinética poblacional, para el diseño y análisis de los datos obtenidos en nuestra población de pacientes pediátricos.

Existen pocos estudios de farmacocinética poblacional de Dexmedetomidina en pacientes pediátricos, uno de los realizados en niños es el estudio de Felice Su y Cols (42), en que utilizaron 36 pacientes con edades entre uno y veinticuatro meses, en el cual se concluyen que el aclaramiento de dexmedetomidina aumenta en relación al peso y la edad del paciente.

Características que influyen en un modelo poblacional

La farmacocinética poblacional estudia la variabilidad e interindividual de las concentraciones plasmáticas que alcanzan los fármacos, cuando se administran regímenes de dosificación estándar a un grupo de pacientes con características

clínicas definidas. Ciertamente, las características demográficas, fisiopatológicas y terapéuticas como: peso corporal, funciones metabólicas y de eliminación; además coexistencia de otros tratamientos, pueden alterar la relación dosis-concentración. Entre los factores fisiopatológicos y clínicos que pueden modificar las características farmacocinéticas destacan los siguientes:

Demográficas: edad, peso corporal o superficie corporal, género, raza.

Fenotipo genético al afectar el metabolismo hepático de los fármacos debido a polimorfismos de las isoformas del citocromo P450 (CYP2D6, CYP2C19, CYP3A4).

Ambientales: tabaquismo, dieta.

Fisiológicas-fisiopatológicas: insuficiencia renal (depuración de creatinina), insuficiencia hepática, hipertensión arterial sistémica, etc.

Medicación concomitante. Causas de variabilidad por el medicamento: formas farmacéuticas, vías de administración e interacciones farmacológicas. Otros factores: variación circadiana (43, 44).

Una de las principales aplicaciones de los estudios de farmacocinética poblacional es la identificación de las variables que influyen en el comportamiento cinético, entre las que destacan el género, la edad y el peso, así como poblaciones especiales, principalmente los extremos de la vida.

Los estudios poblacionales pueden contribuir al uso de regímenes de dosificación individualizados que resulten ser más racionales y con la menor incidencia de eventos adversos, garantizando de esta forma el éxito terapéutico y, sobre todo, que puedan utilizarse menos muestras por paciente con este abordaje, lo que resulta más factible en estudios realizados en una población de pacientes(40).

Mecanismo de acción

"El mecanismo de acción de los fármacos agonistas α -2 adrenérgico es a través del efecto directo que produce al unirse al receptor α -2 adrenérgico, de tal forma que la acción antinociceptiva se obtiene al actuar sobre los receptores α -2 adrenérgico de la médula espinal. La acción hipnótico sedante está dada por la unión a los receptores α -2 adrenérgicos localizados en el locus coeruleus, situación que produciría disminución en la liberación de noradrenalina y de esta forma disminuir la actividad

noradrenérgica, situación que ha sido asociada con la transición del estado de vigilia al sueño (1).

Efectos adversos

Los principales efectos adversos a dexmedetomidina, reportados en la literatura son bradicardia e hipotensión, no teniendo ningún efecto sobre el sistema ventilatorio del paciente (11, 45,46).

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La dexmedetomidina es un medicamento que se está utilizando cada día más en los pacientes pediátricos aunque no esté aprobada por la Food and Drug Administration (FDA); el cual funciona 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 cardiaca; 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 de dexmedetomidina en diferentes grupos de edades pediátricas, con el fin de conocer si hay variaciones de los parámetros farmacocinéticos por efecto de la edad.

JUSTIFICACIÓN

Se determinará la farmacocinética poblacional, recolectando únicamente cuatro muestras de cada paciente para construir el perfil farmacocinético de cada grupo etario y con esto se podrán establecer los parámetros farmacocinéticos en los diferentes grupos de la población pediátrica, los cuales no han sido descritos hasta la fecha en la población mexicana.

La presente investigación generará los datos necesarios para conocer si existen diferencias en los parámetros farmacocinéticos de este medicamento por efecto de la

edad y poder con esto realizar una dosificación adecuada según la edad del paciente para que sea más eficaz y segura su administración.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Existe diferencia entre los parámetros farmacocinéticos de dexmedetomidina en los diferentes grupos etarios pediátricos?

OBJETIVOS

- **GENERAL**

Describir el comportamiento farmacocinético de la dexmedetomidina en cuatro grupos etarios pediátricos.

- **SECUNDARIOS**

1. Construir la curva farmacocinética de dexmedetomidina con los siguientes tiempos de muestreo: 0, 5, 10, 15, 20, 30, 45 min, 1, 1:30, 2, 3, 5, 7, 10 y 12 hrs y estimar los parámetros farmacocinéticos (volumen de distribución, área bajo la curva, vida media de eliminación, tiempo máximo, concentración máxima y depuración de acuerdo a su medición sérica).
2. Establecer si existen diferencias en los parámetros farmacocinéticos calculados por grupo de edad pediátrica.
3. Establecer esquemas de dosificación de dexmedetomidina en población pediátrica por grupo etario.
4. Describir la aparición de reacciones adversas durante la administración de dexmedetomidina.

HIPOTESIS

Los parámetros farmacocinéticos de dexmedetomidina varían de acuerdo a la edad en los pacientes pediátricos.

MATERIAL Y METODOS

TIPO DE ESTUDIO:

Estudio prospectivo, descriptivo, observacional y longitudinal.

POBLACIÓN ELEGIBLE

Se incluyeron pacientes atendidos por el servicio de anestesia en el quirófano del Instituto Nacional de Pediatría entre el año 2105-2016, con edades entre 0-18 años, con clasificación de ASA I y ASA II, ambos géneros, que fueron sometidos a procedimientos quirúrgicos como plastías en general, cirugías endoscópicas y estéticas (por ejemplo: hernioplastía, circuncisión, amigdalectomía, palatoplastía, así como biopsias y apendicectomía, etc.) en las que se administró dexmedetomidina como coadyuvante en sedación y anestesia, en la que dentro del protocolo de anestesia se utilizará un bolo de dexmedetomidina, con previa autorización por parte del padre/madre o tutor con firma de consentimiento y asentimiento informado en su caso con lo que aceptaban participar en el protocolo.

CRITERIOS DE SELECCIÓN

Criterios de inclusión:

Pacientes de ambos sexos, con edades entre 0 a 18 años, con clasificación de ASA I y II Owens WD, et al. 1978(54); Mak PH, et al. 2002(55) (Anexo I), que fueron atendidos por el servicio de anestesia de Instituto Nacional de Pediatría durante los años 2015 al 2016 a los cuales se les administró dexmedetomidina durante la cirugía como coadyuvante en sedación o en anestesia utilizando un bolo de la misma, que contaron con el consentimiento informado y asentimiento informado si correspondía el caso.

Criterios de exclusión:

Se excluyeron los pacientes con daño renal o hepático; así como pacientes críticamente enfermos.

Criterios de eliminación:

1. Pacientes en los que se suspendió la administración de dexmedetomidina.
2. Paciente que no concluyeron el muestreo sanguíneo.
3. Pacientes que fallecieron durante la cirugía.

TAMAÑO DE LA MUESTRA

El objetivo general fue construir el perfil farmacocinético de dexmedetomidina en cada uno de los grupos etarios por lo cual, se calculó el tamaño de muestra con las siguientes especificaciones:

El cálculo fue de 16 pacientes por grupo de edad dando un total de 64 pacientes.

A cada paciente se le realizaron 3 determinaciones de dexmedetomidina aparte del basal para la construcción del perfil farmacocinético, por lo que el número total de muestras fue de más de 192, las cuales se determinaron por duplicado dando en total más de 384 muestras.

Lo anterior en base a que se utilizaron modelos de farmacocinética poblacional en pacientes pediátricos, con previos antecedentes en el laboratorio de farmacología del INP (Lares, et al 1998-1999) en los cuales se ocuparon 9 y 25 pacientes para el análisis poblacional de cefuroxima y cloranfenicol respectivamente y en un estudio más reciente (Felice Su y cols) realizado con dexmedetomidina en que ocuparon únicamente 36 pacientes.

De acuerdo con esto, el tamaño de muestra fue calculado en comparación a los estudios reportados previamente en la literatura.

El cálculo se realizó con la siguiente fórmula:

$$n = \frac{Z_{1-\alpha/2}^2 \times \left(\frac{100 \times \hat{\sigma}}{\bar{x}}\right)^2}{\left(\frac{100 \times \delta}{\bar{x}}\right)^2}$$

Donde se utilizaron los siguientes valores específicos:

$Z_{1-\alpha/2}$ (Coeficiente de precisión del intervalo de confianza de 95%)

$\frac{100 \times \hat{\sigma}}{\bar{x}}$ (Coeficiente de variación estimada con base en el artículo Ebert TJ et al (54))

$\frac{100 \times \delta}{\bar{x}}$ (Precisión del intervalo de confianza de 95% en término de porcentaje ante el valor de la media de concentración plasmática de dexmedetomidina).

Con ésta especificación se formaron 4 grupos con 16 integrantes.

Total de tamaño de muestra = 64 pacientes

VARIABLE	TIPO	UNIDAD DE MEDICIÓN	DEFINICIÓN
EDAD	CUANTITATIVA CONTINUA	DÍA, MES, AÑOS	Tiempo en años a partir de la fecha de nacimiento anotada en el expediente.
PESO	CUANTITATIVA CONTINUA	KG	Peso más reciente registrado del paciente
TALLA	CUANTITATIVA CONTINUA	CM	Talla más reciente del paciente registrado.
IMC	CUANTITATIVA CONTINUA	M2	Obtenida por la fórmula de Quetelet.
GRUPO ETARIO	CUALITATIVA ORDINAL	Grupo 1 de 0-1año. Grupo 2 de 1.1-2 años. Grupo 3: de 2.1-10 años. Grupo 4: de 10.1-18 años.	Personas que tienen la misma edad
GÉNERO	CUALITATIVA NOMINAL DICOTÓMICA	FEMENINO MASCULINO	Conjunto de individuos que tienen uno o varios caracteres comunes.
FRECUENCIA CARDIACA	CUANTITATIVA CONTINUA	LATIDOS POR MINUTO	El número de pulsaciones por unidad de tiempo.
PRESIÓN ARTERIAL SISTÉMICA	CUANTITATIVA CONTINUA	mmHg	Fuerza ejercida por la sangre al circular por el cuerpo
FRECUENCIA RESPIRATORIA	CUANTITATIVA CONTINUA	RESPIRACIONES POR MINUTO	Ciclos respiratorios que aparecen en un

			individuo durante un minuto
SATURACIÓN DE OXÍGENO	CUANTITATIVA CONTINUA	%	Es la relación entre el contenido en oxígeno de la sangre y su capacidad en oxígeno.
TEMPERATURA CORPORAL	CUANTITATIVA CONTINUA	°C	Nivel de calor que presenta o no un cuerpo.
SEDACIÓN	CUALITATIVA ORDINAL	ESCALA ANALÓGICA DE RAMSAY 1AL 6	Inducción farmacológica es un estado de disminución de la conciencia sin que se produzca una pérdida de la misma.

DOSIS ADMINISTRADA DE DEXMEDETOMIDINA	CUANTITATIVA CONTINUA	mcg/kg	Cantidad de medicamento calculado por el médico anesthesiologo
MUESTREO	CUANTITATIVA CONTINUA	horario	Pre infusión (0), 5, 10, 15, 20, 30 y 45 minutos, 1, 1:30, 2, 3, 5, 7 y 10 horas.
VOLUMEN DE MUESTRA SANGUÍNEA	CUANTITATIVA CONTINUA	ml	Cantidad de sangre extraída para su análisis
TIEMPO DE TOMA DE MUESTRA	CUANTITATIVA CONTINUA	min/hrs	Tiempo en que se debe tomar la muestra sanguínea.
CONCENTRACIÓN SÉRICA DE DEXMEDETOMIDINA	CUANTITATIVA CONTINUA	pg/mL	Cantidad cuantificable del medicamento en sangre.

REACCIÓN ADVERSA	CUALITATIVA ORDINAL	dudosa- posible- probabl e- definitiv a	Respuesta a un medicamento que sea nociva y no intencionada, que tenga lugar a dosis que se apliquen normalmente en el ser humano para la profilaxis, diagnóstico o el tratamiento de enfermedades o para modificar funciones fisiológicas.
VOLUMEN DE DISTRIBUCIÓN	CUANTITATIVA CONTINUA	mL/kg	volumen necesario para contener de forma homogénea en todo el organismo una cantidad determinada de fármaco
VIDA MEDIA DE ELIMINACIÓN	CUANTITATIVA CONTINUA	hr	tiempo que tarda la concentración plasmática del fármaco en reducirse a la mitad de sus niveles máximos
ACLARAMIENTO/DE PURACIÓN	CUANTITATIVA CONTINUA	ml/kg/min	volumen plasmático libre totalmente de fármaco por unidad de tiempo
CONCENTRACION MÁXIMA	CUANTITATIVA CONTINUA	pg/mL	es la concentración máxima del fármaco en sangre.
TIEMPO MÁXIMO	CUANTITATIVA CONTINUA	min	es el tiempo expresado en minutos que indica el momento en el que el fármaco alcanza su concentración máxima en sangre.

METODOLOGÍA

Procedimiento: En la consulta diaria de anestesia, se identificaron a los pacientes que contaron con los criterios de inclusión y el anestesiólogo tratante deberá contar con el consentimiento o asentimiento informado de protocolo, se les dio al familiar un sobre cerrado con los tiempos de muestreo el cual lo escogió el familiar al azar, de acuerdo a la hora de la cirugía y los tiempos de muestreo se preparó el material necesario para ingresar junto con el paciente a quirófano. El Procedimiento anestésico se realizó de acuerdo al tipo de anestesia planeado, iniciando con inducción inhalatoria si el paciente no iba canalizado. Se administró inducción inhalada con sevoflurano, se realizó monitorización de signos vitales con electrocardiografía (ECG), presión arterial no invasiva (PANI), oximetría de pulso (SpO₂), se mantuvieron tomando cada 5min, se canalizó una vena periférica al paciente y de esta se tomará la primera muestra sanguínea (basal, muestra 0); la anestesia se administrará de la siguiente manera: fentanilo 3mcg/kg, lidocaína 1mg/kg, propofol 3mg/kg, y cisatracurio 100 mcg/kg (en caso de que la cirugía lo requiriera), ya anestesiado el paciente, se canalizó otra vía periférica para la toma de muestras sanguíneas posteriores a la administración de dexmedetomidina la cual se retiró al terminar la toma de muestras; la infusión de dexmedetomidina fue vía intravenosa a dosis de 0.7mcg/kg, diluidos en solución fisiológica al 0.9% aforados en 20ml a pasar en un tiempo de 15 min. En caso necesario se administró atropina en bolo a dosis de 0.020-0.030 mg/kg o efedrina en bolo de 0.2- 0.3 mg/kg en los pacientes que presentaron bradicardia o hipotensión arterial; cuando el paciente no respondió se suspendió la infusión. Terminado la infusión de dexmedetomidina, se comenzó a la toma inmediata de las muestras a los 5, 10, 15, 20, 30, 45 minutos, 1, 1:30, 2, 3, 5, 7, 10 y 12 hrs. Se continuó procedimiento anestésico según criterio del anestesiólogo correspondiente en la sala; ya sea por medio de sevoflurano o infusión endovenosa de Propofol en combinación con opioide de elección (fentanilo). Durante transanestésico se utilizaron dosis de manera estándar de coadyuvantes como ranitidina 1mg/kg, dexametasona 0.15 mg/kg, ondansetrón 0.15 mg/kg, paracetamol 15mg/kg, tramadol 1mg/kg; la utilización de estos fue a criterio del anestesiólogo y en base al tipo de paciente así como al tipo de cirugía. Una vez terminado el procedimiento quirúrgico, el paciente paso a una sala de recuperación, en la que se mantendrá vigilado y monitorizado; después si contaba con cama en

hospitalización, pasaba a su cama, la vigilancia se continuaba en su piso, y en caso de tomad e muestras se realizaba en tiempo correspondiente..

- **Estudio Farmacocinético:**

Se tomaron de tres a cuatro muestras por paciente una inicial o basal antes de la infusión de dexmedetomidina, para pacientes mayores de 2 años se tomaron muestras de 2.5ml de sangre cada una; los niños menores de 2 años se les recolecto por tarjetas Guthrie 4 círculos por tiempo de muestreo.

Al finalizar la infusión de dexmedetomidina se inició la recolección de muestras con los siguientes tiempos: 5, 10, 15, 20, 30, 45, 60, 90, 120, 180, 300, 420, 600 y 720 minutos, según fueron asignadas aleatoriamente, para poder construir la curva farmacocinética por grupo de edad. Las muestras se recolectaron en tubos sin anticoagulante y se centrifugarán a 2000 rpm durante 10min, se separará el suero y se colocara en tubos especialmente etiquetados y cerrados a congelación a -80°C hasta su análisis. En el caso de las tarjetas Guthrie se guardaron en bolsa sellada ante humedad a temperatura ambiente. Para el registro del estado de sedación se utilizó la Escala de Ramsay (Anexo III).

Procesamiento de las muestras:

Las muestras de Dexmedetomidina se analizaron por Cromatografía de Masas con la técnica reportada por Li W, et al. (58) y en base a la norma NOM-177-SSA-2013 (59). El análisis se realizó por duplicado (Anexo IV).

Construcción del modelo farmacocinético:

Para construir la curva farmacocinética se ajustaron los datos a un modelo abierto de dos compartimentos utilizando el paquete MONOLIX 4.2

Análisis Estadístico:

Se utilizó la prueba U de Mann-Whitney para muestras independientes, por medio del paquete Paquest, para la comparación de los parámetros farmacocinéticos de dexmedetomidina entre los grupos estudiados.

Aspectos Éticos

El estudio se aprobó por los comités de investigación y 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 salud involucrados. Todos los participantes firmaron el consentimiento informado por el padre y/o madre o tutor, y el paciente cuando fue mayor de 12 años con su firma en el asentimiento informado.

RESULTADOS

Las muestras obtenidas hasta el momento es de 51 niños, con edades de 1.1 mes hasta 18 años y fueron divididos en 4 grupos:

	Edad en años	
Grupo 1	0	1
Grupo 2	1.1	2
Grupo 3	2.1	10
Grupo 4	10.1	18

Grupo 1, se han podido muestrear únicamente 5 niños (1 paciente de 1.1 meses, 1 de 5 meses y 3 de 9 meses), de esos cinco niños únicamente de dos pacientes se pudieron procesar sus muestras, por lo que faltan de muestrear 11 niños para completar la n de 16 pacientes para este grupo y procesar las muestras, esto debido a que los pacientes de esa edad que se someten a cirugía cuentan con al menos un padecimiento que los excluyó del estudio.

De los pacientes del grupo 2, van muestreados 4 niños con edades de (1.1, 1.2, 1.7 y 1.8 años) de este grupo nos faltan muestrear 12 pacientes para completar el grupo y procesar todas sus muestras.

Contamos con una n de 22 niños para del grupo 3 y una n de 20 niños para el grupo 4.

N muestras

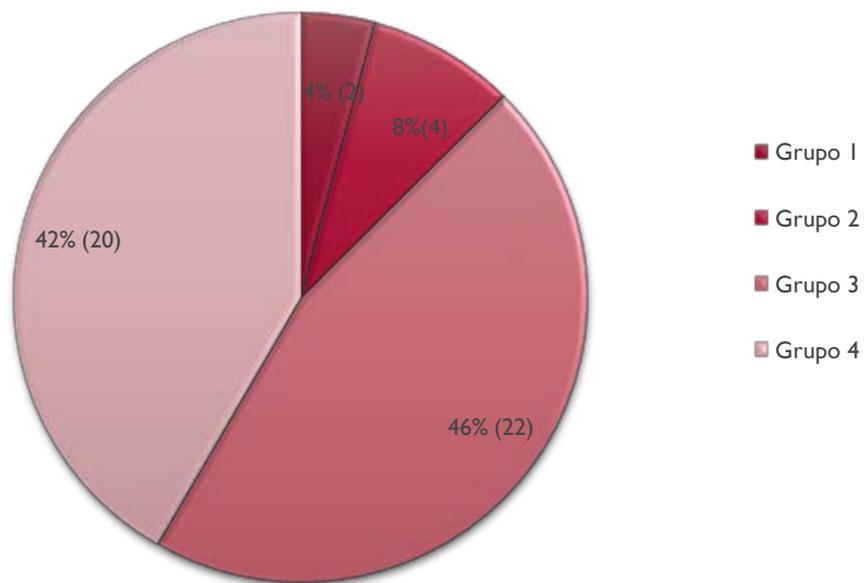


Figura 1. Porcentaje de muestras procesadas de acuerdo al grupo etareo.

Porcentaje de Genero

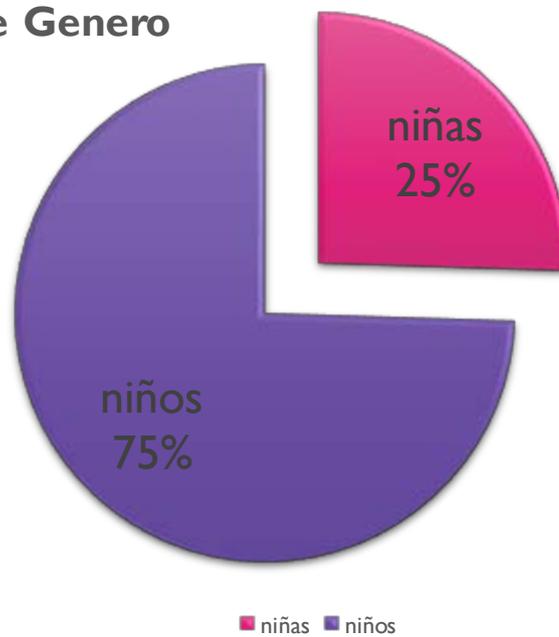


Figura 2. Porcentaje de pacientes de acuerdo a género.

Se presentan los resultados de 48 pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión del estudio y se les han podido procesar sus muestras, excluyendo a los dos pacientes del grupo 1 que tienen sus muestras procesadas, porque no se ha podido realizar el cálculo de sus parámetros farmacocinéticos.

	Grupo 1 (0-1 año) X±D.E.	Grupo 2 (1.1-2 años) X±D.E.	Grupo 3 (2.1-10 años) X±D.E.	Grupo 4 (10.1-18 años) X±D.E.
N	5	4	22	20
Edad (meses)	6.6±3.2	16.5±3.04	70.8±32.4	178.8±30.33
Peso (kg)	6.832±2.232	10.4±0.82	22.42±14.42	53.19±11.74
Talla (m)	0.66±0.106	0.81±0.05	1.01±0.40	1.49±0.35
IMC (kg/m²)	13.69±1.92	15.71±1.70	16.82±6.9	20.56±5.81
Niñas	0	0	5	8
Niños	5	4	17	12

Tabla 1. Datos demográficos de los pacientes por grupo de edad.

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

Hasta el momento, contamos con una n de 51 niños, podemos observar que los pacientes entran dentro de los parámetros clínicos para el peso y talla con respecto a la edad.

En la tabla 2 se enlistan las cirugías a las que fueron sometidos los pacientes por grupo de edad.

Tabla 2. Procedimientos quirúrgicos realizados a los pacientes por grupos de edad.

PROCEDIMIENTO QUIRÚRGICO	GRUPO 1	GRUPO 2	GRUPO 3	GRUPO 4
CORRECCION DE HIPOSPADIAS + FISTULA ANAL			1	
RESECCIÓN DE MALFORMACIÓN			1	
ADENOAMIGDALECTOMIA			4	
CORRECCION DE HIPOSPADIA			2	
ORQUIDOPEXIA		2	3	1
BIOPSIA DE LINFANGIOMA			1	
FARINGOPLASTÍA			1	
RESECCIÓN DEL GRANULOMA			1	
RESECCIÓN DE NEUROFIBROMA			1	
PLASTIA INGUINAL	1		1	
SEPTOPLASTIA				5
CORRECCIÓN DE HIPOSPADIAS + CRIPTORQUÍDEA				1
RINOSEPTOPLASTIA				4
APENDICECTOMIA				1
RECONSTRUCCIÓN AURICULAR				1
TURBINOPLASTÍA			1	1
BIOPSIA EXCISIONAL				1
HERNIOPLASTIA				1
QUEILOPLASTIA				2
COLECISTECTOMÍA LAPAROSCÓPICA				1

PILOTOMIA	1			
URETEROPLASTIA		1	1	1
PLASTIA INGUINAL + URETEROPLASTIA	1		1	
RESECCIÓN DE QUISTE OSEO			1	
TENOTOMÍA DEL TENDÓN DE AQUILES			1	
URETEROPLASTIA + HIDROCELECTOMÍA+ PLASTÍA INGUINAL			1	
PALATOFARINGOPLASTÍA	1			
REDUCCIÓN DE FRACTURA DE RADIO Y CUBITO		1		
ORQUIDOPEXIA + URETEROPLASTIA	1			

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.

Todos los pacientes salieron satisfactoriamente del proceso quirúrgico, no se presento ninguna complicación ni fallecimiento, ni ningún efecto adverso a la dexmedetomidina por lo que el anestesiólogo en ningún caso tuvo que suspender la administración de dexmedetomidina.

En la tabla 3 se reporta la mediana de los parámetros farmacocinéticos de los pacientes estudiados agrupados por edad, únicamente se presentan los datos del

grupo 3 y 4 por que son los únicos dos grupos que se ha acompletado su n, el grupo 1 y 2 no hemos podido terminar el muestreo, ni se han podido procesar sus muestras.

Tabla 3.- Parámetros farmacocinéticos de los grupos estudiados.

PARAMETRO	GRUPO 3	GRUPO 4
n	22	20
ABC (mg/ml/min)	16.28	32.66
t ½ (hr)	1.60	2.42
Vd(L/Kg)	0.02	0.04
Cl (ml/Kg/min)	10.1	11.5
Cmax(pg/ml)	712.43	846.13
Tmax(min)	5	5

ABC: área bajo la curva, t ½ : vida media de eliminación, Vd: volumen de distribución, Cl: depuración o aclaramiento, Cmax: concentración máxima, Tmax: tiempo máximo.

Los datos se ajustaron a un modelo abierto de dos compartimentos.



Figura 3. Comparativo de Vida media de eliminación

En cuanto a la vida media de eliminación ($t_{1/2}$), es más corta la vida media de eliminación del grupo de niños de 2.1 a 10 años (grupo 3), estos niños eliminan más rápidamente la dexmedetomidina que el grupo de niños más grande, sin embargo no se alcanzaron diferencias estadísticamente significativas ($p > 0.05$), en cuanto al volumen de distribución y la depuración no existen diferencias significativas en ambos grupos.

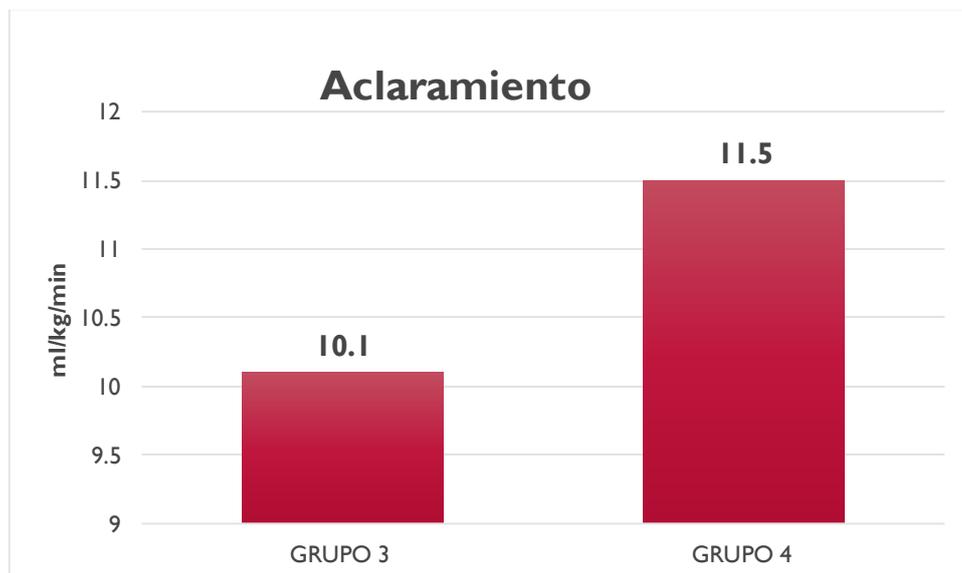


Figura 4. Comparativo de Aclaramiento

Solamente se puede observar que la concentración máxima (Cmax) y el área bajo la curva (ABC) son mayores en el grupo 4, pero tampoco se logró observar una diferencia estadísticamente significativa.

El tiempo en el que se alcanza la concentración máxima (Tmax) fue similar en ambos grupos.

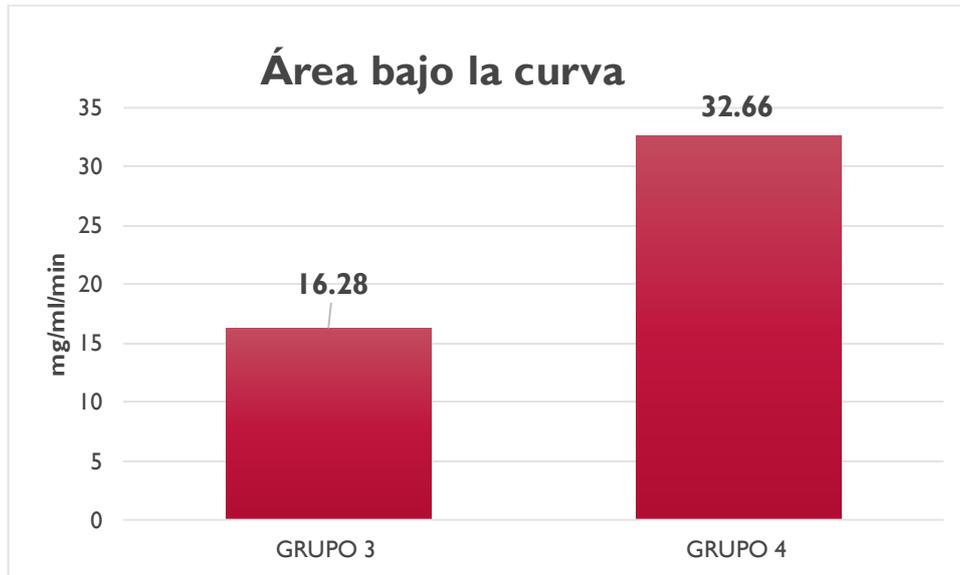


Figura 5. Comparativo de Área bajo la curva

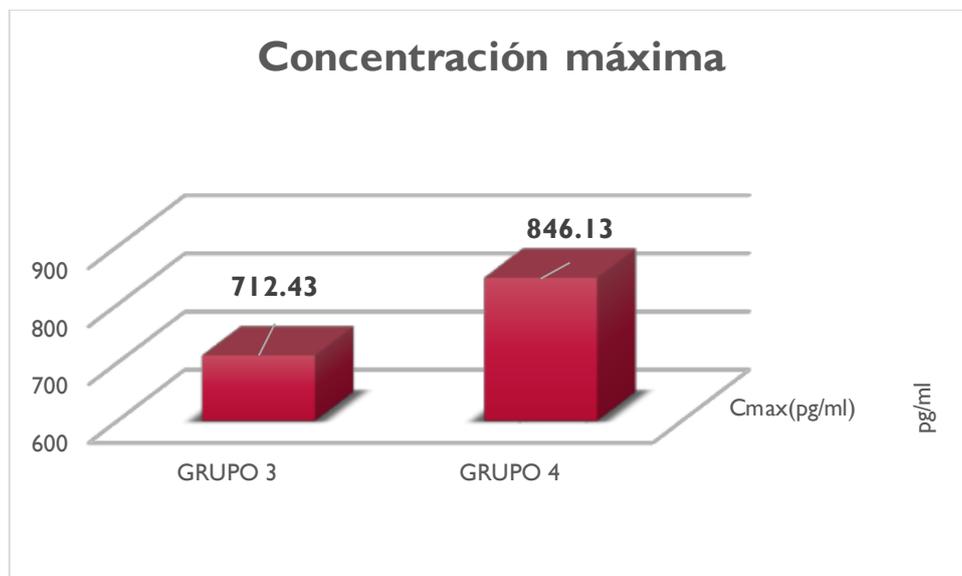


Figura 6. Comparativo de Concentración máxima

En la figura 7 se muestra el perfil farmacocinético de los 2 grupos estudiados hasta el momento (grupo 3 y 4), este se construyó con el promedio de las concentraciones vs tiempo, se puede observar claramente en la figura como el área bajo la curva y la concentración máxima es mayor en el grupo de niños mayores (grupo 4), con respecto a los niños de 2.1 a 10 años (grupo 3).

Figura 7. Perfil farmacocinético de los grupos estudiados.

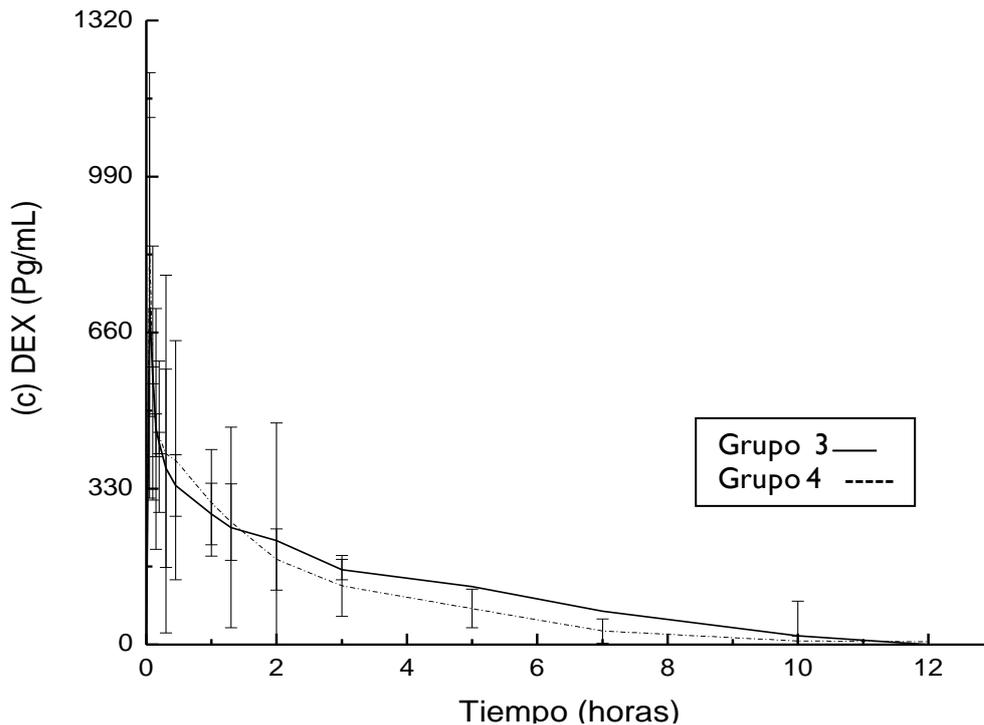


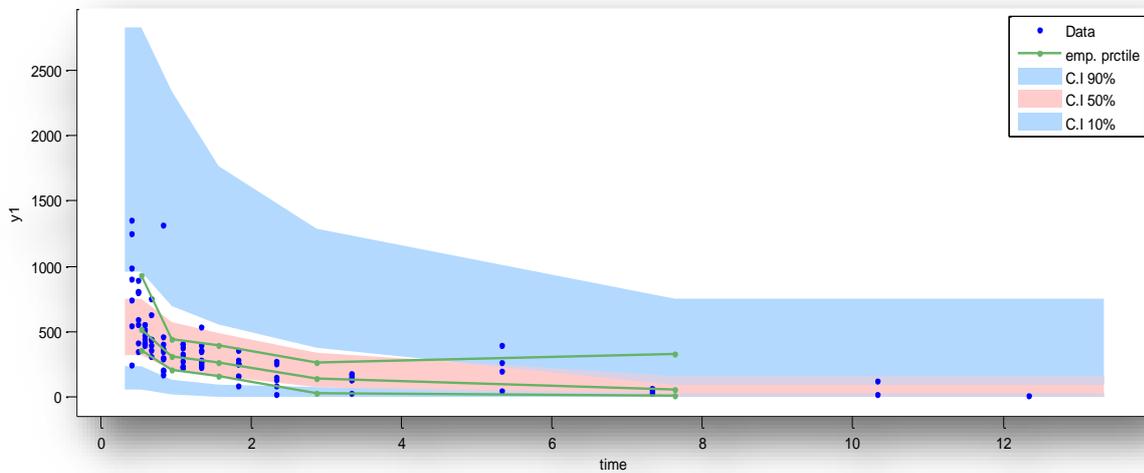
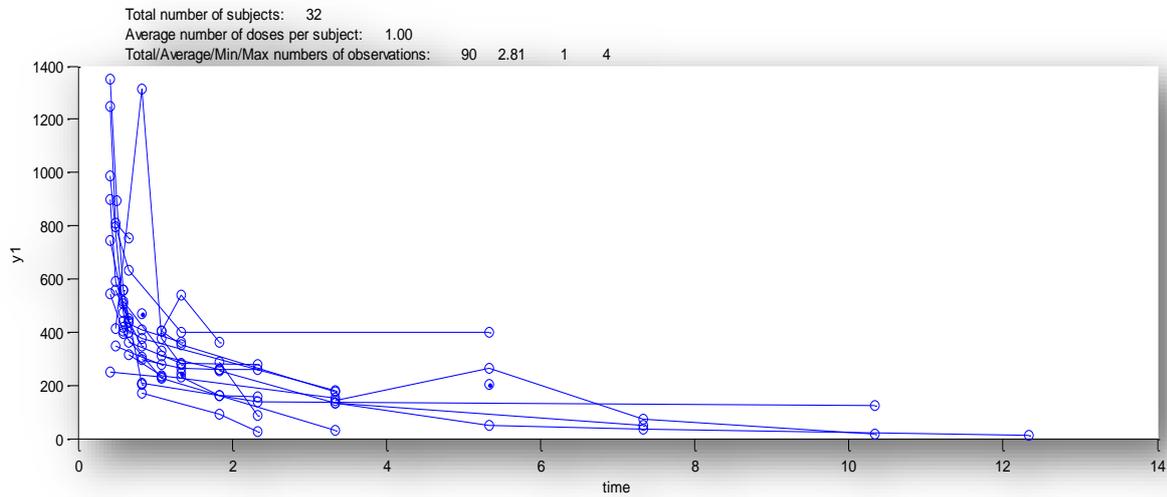
Figura 8 se presenta el análisis poblacional del grupo 3 y 4, podemos ver los datos observados de ambos grupos así como los datos individuales.

Los niños del grupo 1 y 2, que corresponden a los niños menores de 2 años, se tomaron muestras por el método de gota de sangre en tarjetas Guthrie, recolectando 4 gotas de sangre por tiempo de muestreo, sin embargo se está validando la técnica analítica de dexmedetomidina en esta forma de recolección de muestra. Por lo cual no hemos podido realizar la determinación de la concentración de dexmedetomidina en los niños hasta el momento muestreados del grupo 1 y 2.

Con los resultados obtenidos en los grupos de 2.1 a 18 años, no es necesario realizar ningún ajuste de dosificación de dexmedetomidina, ya que los parámetros farmacocinéticos obtenidos en ambos grupos de edad son similares y con la dosis

establecida, y se alcanzó perfectamente el grado de sedación requerido en el procedimiento anestésico y en el postqnestésico.

Figuras 8 y 9. Análisis poblacional de los grupos estudiados.



En las figuras 8 y 9 observamos las distribuciones por paciente y así mismo en conjunto de todos los pacientes estudiados.

DISCUSION

El realizar trabajos de farmacocinética poblacional en niños, nos ha proporcionado una herramienta para poder realizarlos con los menores contratiempos, ya que este trabajo no lo hubiésemos podido desarrollar con una farmacocinética convencional, debido a que tomarle 15 muestras de 2.5ml cada una a un solo paciente no se hubiera considerado ético, además, que hubiésemos tenido los contratiempos de que se colapsara la vena y se tuviera que cambiar el catéter de lugar causándole al paciente molestias.

Se implementó el método de toma de muestra por gota de sangre en los niños pequeños, aunque método analítico se encuentra en validación en el laboratorio de farmacología de la torre de investigación del INP, para la determinación de la dexmedetomidina en tarjetas Guthrie.

Realizando las comparaciones de los parámetros farmacocinéticos por grupos de edad, observamos que nos se alcanzan diferencias estadísticamente significativas, lo cual concuerda con los resultados reportados hasta el momento por otros autores como Vilo S et al y Diaz SM et al, ellos no encontraron diferencias en los parámetros farmacocinéticos por efecto de la edad, aunque refieren que existe una tendencia a haber diferencias sobre todo en la vida media de eliminación (Buck, 2010; Potts, et al. 2010; Petroz, et al. 2006, Vilo, et al. 2008; Diaz, et al. 2007).

Otra característica importante es que la dexmedetomidina es efectiva en el delirio del despertar anestésico(60); esto debido a que se emplean nuevos agentes para la anestesia general que nos proveen de un despertar cada vez más rápido pero que tiene como consecuencia la agitación como sevoflurano. Ibacache y cols. revisaron este efecto en 90 niños entre las edades de 1 a 10 años(61). A fin de evitar la agitación al despertar con el desflorano Hanafy y cols. realizaron un estudio en 46 niños de edades entre 4 y 12 años en los que se realizó adenoamigdalectomía, encontrando disminución significativa de la incidencia de agitación al momento del despertar tras la administración de dexmedetomidina con dosis única(62). A lo que encontramos similar a este proyecto en el despertar de los pacientes la mayoría se podían clasificar en la escala de 2 de Ramsay.

CONCLUSIONES

La dosificación de los fármacos en la mayoría de los niños se basa en extrapolación de los datos farmacocinéticos y farmacodinámicos obtenido a partir de los adultos que utilizan de escala el peso corporal, la edad y de vez en cuando otras características del paciente pero a veces no se tiene en cuenta la diferencia de la maduración de órganos en los niños.

Pero en la identificación de estos parámetros se observó que no existen diferencias en los parámetros farmacocinéticos de dexmedetomidina por efecto de la edad, en niños de 2.1 a 18 años, y tomando en cuenta que en los adolescentes la farmacocinética es muy similar en pacientes adultos.

En los grupos de edad estudiados se vio que el comportamiento farmacocinético es similar, solo parece que los niños mayores alcanzan un C_{max} y un ABC más grande que los niños más pequeños, pero no así se alcanzaron diferencias estadísticamente significativas.

Podemos concluir que no se tiene que realizar ajuste en la dosificación por edad de dexmedetomidina y se puede emplear este medicamento a una dosis de 0.7 mcg/kg en infusión lenta por vía intravenosa y de forma eficaz en estas edades, ya que se alcanzó el estado de sedación requerido.

Aunque falta la comparación de los grupos más pequeños de edad donde en otros estudios de diversos fármacos se han reflejado diferencias significativas, esperamos lo más pronto posible realizar la determinación de las concentraciones de dexmedetomidina en estos grupos y así mismo el análisis estadístico y realmente conocer su comportamiento farmacocinético, y si existieran diferencias en los parámetros farmacocinéticos de dexmedetomidina por efecto de la edad entre niños recién nacidos y niños más grandes poder realizar el ajuste de dosificación para cada grupo etario.

BIBLIOGRAFÍA

1. Sánchez HE, Chávez BOF, Hernández GD. Dexmedetomidina en anestesia pediátrica. *Anestesia en México* 2006; (1): 112-119.
2. Rodríguez LMC, Calvo SP, García SL. Comparación de Analgesia y Sedación en Pacientes Sometidos a Rinosectomía Premedicados con Dexmedetomidina vs. Midazolam. *Anestesia en México* 2007;19(3): 139-142.
3. Pereira CT, Alves GJM, Carvalho PFE, Calvante SL, Tigre de ArrudaLeitao IM, Sousa MH, Escalante RD. Avaliação hemodinâmica e metabólica da infusão contínua de dexmedetomidina e remifentanyl em colecistectomía videolaparoscópica. *Estudiodiagnóstico comparativo. Rev Bra Anest* 2003;53: 419- 430.
4. Miltz AS. Prolonged dexmedetomidine infusion as an adjunct in treating sedation- induced withdrawal. *AnesthAnalg* 2003;96:1054-1055.
5. Ramsay MAE, Luterma n DL. Dexmedetomidine as total intravenous anesthetic agent. *Anesthesiology* 2004;10:787-790
6. McCutcheon CA, Orme RM, Scott DA, Davies MJ, McGlade DP. Comparison of dexmedetomidine *versus* conventional therapy for sedation and hemodynamic control during carotid endarterectomy performed under regional anesthesia. *Anest Anal* 2006;102:668-675
7. Curtis FG, Machado CYM, Albres SA, Ronzella E, Vanni SMD, Do Nascimento JP. Dexmedetomidine e sufentanyl como analgésicos per-operatorios. *Estudio comparativo. Rev Bras Anest* 2002;52:525-534.
8. Bacache ME, Muñoz HR, Brandes V, Morales A. Single dose dexmedetomidine reduces de agitation after sevoflurane anaesthesia in children. *Anest Anal* 2004;98:60-63.
9. Arain SR, Ruehlow RM, Uhrich TD, Ebert TJ. The efficacy of dexmedetomidine versus morphine for postoperative analgesia after major inpatient surgery. *Anesth Analg* 2004;98:153-158.
10. Segal IS, Vickery RG, Walton JK, Doze VA, Maze M. Dexmedetomidine diminishes halothane anesthetic requirements in rats through a postsynaptic alpha 2 adrenergic receptor. *Anesthesiology* 1988; 69(6): 818-823.
11. Mato M, Perez A, Otero J, Torres LM. Dexmedetomidina, un fármaco prometedor. *Rev Esp Anestesiología Reanim* 2002;49:407

12. Felice Su, Susan C. Nicolson, Marc R. Gastonguay, Jeffrey S. Barrett, Peter C. Adamson, David S. Kang, Rodolfo I. Godinez, and Athena F. Zuppa. Population Pharmacokinetics of Dexmedetomidine in Infants After Open Heart Surgery. *AnesthAnalg*. 2010; 110 (5): 1383-1392.
13. Coursin DB, Coursin DB, Maccioli GA – Dexmedetomidine. *Curr Opin Crit Care* 2001;7: 221-226.
14. Mason KP, Lerman J. Dexmedetomidine in children: Current knowledge and future applications. *AnesthAnalg*. 2011;113 (5):1129-1142.
15. Garcia R Del Angel. Dexmedetomidina as preventive postoperative analgesia in inguinal hernioplasty. *Gac Med Mex*. 2006;142:9-12.
16. Buck ML. Dexmedetomidine use in pediatric intensive care and procedural sedation. *JPPT* 2010;15:17-29.
17. M, Tranquilli W: Alpha-2 adrenoceptor agonists: Defining the role in clinical anesthesia. *Anesthesiology* 1991 74:581-605.
18. Jones SL, and Gebbart GF. Characterization of coeruleospinal inhibition of the nociceptive tail-flick reflex in the rat: mediation by spinal alpha-2 adrenoceptors. *Brain Res* 1986, 3 64: 315-330.
19. 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
20. Mani V, Morton NS. Overview of total intravenous anesthesia in children. *Pediatric Anesthesia*. 2010;20:211-22.
21. Sheridan M, hoy 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;71:1481-1501.
22. Cunningham FE, Baughman VL, Tonkovich L. Pharmacokinetics of dexmedetomidine in patients with hepatic failure. *Clin Pharmacol Ther* 1999; 65:128.
23. Gutierrez PR. Alfa dos agonistas en Anestesia Pediátrica. *Anestesia Pediatrica e Neonatale* 2008;6: Italian Internet Journal of Pediatric and Neonatal Anesthesia.
24. Murthy TVSP. Singh R. Alpha 2 adrenoceptor agonist dexmedetomidine rele in anesthesia and intensive care: a clinical review. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol*. 2009;23:267-272.

25. Miller RD. Anesthetic pharmacologic, intravenous Anesthetics. En: Miller's. Anesthesia. 7ed. Churchill Livingstone. Elsevier 2009;26.
26. 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: 36:926- 939.
27. García BA, Rodríguez L, Salazar PF, Venegas SA. Uso de dexmedetomidina en anestesia total intravenosa (TIVA). Rev Colomb Anesthesiol 2011 Nov;39:514-526.
28. 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).
29. Kaukinen S, Kaukinen L, Eerola R: Preoperative and postoperative use of clonidine with neurolept anaesthesia. Acta Anaesthesiol Scand 1979, 23:113-120.)
30. Scheinin H, Karhurvaara S, Olkkola KT, Kallio A, Anttila M, Vuorilehto L. Pharmacodynamics and pharmacokinetics of intramuscular dexmedetomidine. Clin Pharmacol Ther 1992;52:537-546.
31. Goldman M, Ausiello D. Cecil Textbook of Medicine. 22nd ed. Philadelphia, PA: W.B. Saunders Co., 2004.
32. Veran RM, Karol MD, Grounds RM. Pharmacokinetics of dexmedetomidine infusions for sedation of postoperative patients requiring intensive care. Br J Anaesth. 2002;88:669-675.
33. De Wolf AM, Fragen RJ, Avram MJ, Fitzgerald PC, Rahumi DF. The pharmacokinetics of dexmedetomidine in volunteers with severe renal impairment. Anesth Analg. 2001;93:1205-1209.
34. Anttila M, Penttilä J, Helminen A, Vuorilehto L, Scheinin H. Bioavailability of dexmedetomidine after extravascular doses in healthy subjects. Br J Clin Pharmacol 2003;56:691-693.
35. Eerola 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.
36. 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.

37. 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;8:419-423.
38. Vilo S, Kaisti K, Aantaa R, Scheinin M, Manner T, Olkkola KT. Pharmacokinetics of intravenous dexmedetomidine in children. *Br J Anaesth* 2008;100:697-700.
39. Potts AL, Anderson BJ, Holford NH, Vu TC, Warman GR. Dexmedetomidine hemodynamics in children after cardiac surgery. *Paediatr Anaesth* 2010;20:425-433.
40. Barranco GLM, Neri SJC, León MH, Carrasco PMC, Flores MFJ, Patiño CSI. La farmacocinética poblacional y su importancia en la terapéutica. *Med Int Mex* 2011;27(4):370-377.
41. Sheiner LB and Grasela TH. An Introduction of Mixed Effect Modeling: Concepts, Definitions, and Justification. *J Pharmacokinet Biopharm* 1991;19(3):11S-24S.
42. 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; 110:1383-1392.
43. Samara E, Granne R. Role of Pharmacokinetics in Drug Development: a Pharmaceutical Industry Perspective. *Clin Pharmacokinet* 1997;32:294-312.
44. Whiting B, Kelman AW, Grevel J. Population Pharmacokinetics: Theory and Clinical Application. *Clin Pharmacokinet* 1986;11:387-401.
45. 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.
46. Tobias JD. Bradycardia during dexmedetomidine and therapeutic hypothermia. *J Intensive Care Med* 2008;23:403-408.
47. 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. 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.
48. 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;103:57-62.
49. 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.
 50. Phan H, Nahata MC. Clinical uses of dexmedetomidine in pediatric patients. *Paediatr Drugs* 2008;10:49-69.
 51. 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; 110:1383-139
 52. Uday S Ambi, Chhaya Joshi, Anilkumar Ganeshnavar and ES Adarsh. *Indian J Anaesth* 2012;56(6):587–588.
 53. 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.
 54. Owens WD, Felts JA, Spitznagel EL Jr. ASA physical status classifications: a study of consistency of ratings. *Anesthesiology* 1978;49:239-43.
 55. 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;30:633-40.
 56. Lares-Asseff I, Lugo GG, Perez GMG, Flores PJ, Juarez OH, Moreno MAR. Farmacocinética Bayesiana de Cefuroxima en Niños Infeccionados Gravemente Enfermos. *Rev Invest Clin* 1998;50:311-316.
 57. Lares-Asseff I, Lugo GG, Perez GMG, Perez OB, Guille PA, Juarez OH, Flores PJ, Santiago P, Morlan M. Predicción Bayesiana de las Concentraciones Séricas de Cloranfenicol en Niños con Sepsis y Desnutrición. *Rev Invest Clin* 1999;51:159-165
 58. 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;50:897-904. Epub 2009 Jun 16
 59. Norma Oficial Mexicana NOM-177-SSA1-2013. Que establece las pruebas y procedimientos para demostrar que un medicamento es intercambiable. Requisitos a que deben sujetarse los Terceros Autorizados que realicen las pruebas de intercambiabilidad. Requisitos para realizar los estudios de

Biocompatibilidad. Requisitos a que deben sujetarse los Terceros Autorizados, Centros de Investigación o Instituciones Hospitalarias que realicen las pruebas de biocomparabilidad. Diario Oficial, 20 de Septiembre del 2013.

60. Rodarte A, Foley J, Capparelli EV. The pharmacokinetics of dexmedetomidina in post-surgical pediatric intensive care unit patients: A preliminary study. *Anaesthesiology* 2003;99: 423-42.
61. Ibacache ME, Muñoz HR, Brandes V, Morales AL. Single-dose dexmedetomidina reduces agitation after sevoflurano anesthesia in children. *Anesth Analg* 2004;98:60-63.
62. Fogarty MP, Perrine, Kobylarz K, Schwartz E, Theodore HL, Cynthia A: Dexmedetomidine and neurocognitive testing in awake craniotomy. *Journal of Neurosurgical Anesthesiology* 2004;16:20-25.

ANEXOS

ANEXO I. CLASIFICACIÓN DEL ESTADO FÍSICO DE LA ASA (Owens WD, et al. 1978; Mak PH, et al. 2002).

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	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.

	forma constante la vida	
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. FORMATO DE LABORATORIOS

PACIENTE:	EXPEDIENTE:	EDAD:	PESO:
DIAGNÓSTICO:		Fecha:	

PRUEBA	RESULTADO	VALORES DE REFERENCIA
BIOMETRIA HEMATICA COMPLETA		
HEMOGLOBINA	g/dL	10.9 – 15.7 g/dL
HEMATOCRITO	%	36 – 45 %
VCM	fL	80 – 90 %
CMH	pg	27.5 – 33.2 pg
CCMH	g/dL	32 – 36 g/dL
AMD	%	12.6 – 15.2 %
LEUCOCITOS	10 ³ /uL	4.50 – 13.50 10 ³ /UI
NEUTRÓFILOS	%	36.3 – 75.5 %
LINFOCITOS	%	13.4 – 55 %
MONOCITOS	%	4.4 – 9.1 %
EOSINÓFILOS	%	0 – 5.5 %
BASÓFILOS	%	0 – 1 %
NEUTRÓFILOS abs	10 ³ /uL	1.8 – 7 10 ³ /uL
LINFOCITOS abs	10 ³ /uL	1.0 – 6.5 10 ³ /uL
MONOCITOS abs	10 ³ /uL	0 – 0.8 10 ³ /uL
EOSINÓFILOS asb	10 ³ /uL	0 – 0.6 10 ³ /uL

BASÓFILOS	10 ³ /uL	0 – 0.2 10 ³ /uL
ERITROCITOS	10 ³ /uL	4.10 – 5.9 10 ³ /uL
PLAQUETAS	10 ³ /uL	170 – 450 10 ³ /uL
VPM	10 ³ /uL	7.4 – 10.4 10 ³ /uL

PRUEBA	RESULTADO	VALORES DE REFERENCIA
TIEMPOS DE COAGULACIÓN		
TP	seg	10.43 – 13.63 seg
TP %	%	76.04 – 124.04 %
INR		
Testigo	seg	
TTP	seg	24 – 37 seg

ANEXO III. HOJA DE VALORACIÓN DE NIVEL DE SEDACIÓN. ESCALA DE RAMSAY (Álvarez, et al. 2006).

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						

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						

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 término de la cirugía _____

Hora de inicio de la anestesia _____

Hora de término de la anestesia _____

1. Dexmedetomidina _____ Hora de inicio _____ Hora de término _____
 Dosis _____ mcg/Kg Dosis _____ mcg totales Vía de admón. _____

2. Medicamento anestésico _____ Hora de inicio _____
 Dosis _____ Vía de admón. _____

3. Medicamento anestésico _____ Hora de inicio _____
 Dosis _____ Vía de admón. _____

4. Medicamento anestésico _____ Hora de inicio _____
 Dosis _____ Vía de admón. _____

5. Medicamento anestésico _____ Hora de inicio _____
 Dosis _____ Vía de admón. _____

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 _____



ANEXO V: FORMATO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA LOS PADRES/ REPRESENTANTE LEGAL

INVESTIGADOR PRINCIPAL:	DR María Gabriela Pérez Guillé
INSTITUCIÓN:	Instituto Nacional de Pediatría
DOMICILIO	Insurgentes Sur 3700-C Colonia Insurgentes Cuicuilco Delegación Coyoacán, CP 04530 México D:F:
TELEFONO:	10840900 EXT 1459
TELEFONO DE EMERGENCIA	0445554057066

Este es un estudio clínico, un estudio de investigación. Este estudio solo incluye pacientes que acepten participar. La participación es totalmente voluntaria. Por favor, tómese el tiempo necesario para tomar una decisión sobre la participación de su hijo o no. Puede discutir su decisión con sus amigos o familiares. También puede discutirlo con el equipo médico que atiende a su hijo. Si tiene una pregunta, puede preguntar al médico de su hijo para obtener mayor información. En este formato de consentimiento, nos referiremos como responsable a usted o al representante legal.

Este estudio no tiene patrocinio de la Industria farmacéutica.

El estudio involucra un medicamento que se llama dexmedetomidina y se utiliza como sedante y analgésico en procedimiento anestésicos. Existen otros medicamentos, pero por las características y posibles bondades, se utiliza frecuentemente en niños y adultos.

¿ Quien a revisado este protocolo?

Este estudio ha sido aprobado por el Comité de Investigación y el Comité de Ética en Investigación, del Instituto Nacional de Pediatría.

¿Para qué se efectúa este estudio?

Nosotros estamos interesados en saber si su hijo(a), presenta alguna molestia relacionada al tratamiento con dexmedetomidina que se le va a aplicar durante la anestesia en la cirugía a realizar, que ordeno su médico tratante como parte del tratamiento de su hijo (a).

Con los resultados obtenidos podremos conocer cómo se comporta la dexmedetomidina en los niños mexicanos de diferentes edades, y conocer los márgenes de seguridad en nuestra población.

¿En qué consiste el estudio?

El estudio se realizará en el Instituto Nacional de Pediatría (INP) y consistirá en que cuando usted traiga a su hijo(a) a la cirugía que ordenó su médico tratante, si el anesthesiólogo decide que su hijo es candidato a utilizar dexmedetomidina, a su hijo le tomaremos 3 muestras de sangre de 2.5mL cada una, en un periodo de 10hrs. Para esto le colocaremos un catéter en el brazo una vez que su hijo esta anestesiado. A su hijo no se le dará ningún piquete extra al que le tiene que dar la enfermera al colocarle el catéter.

¿Quiénes pueden participar en el estudio?

Para participar en este estudio, su hijo(a) debe tener una indicación médica que debe ser corregida en una cirugía, y cuando el anesthesiólogo pediatra, considere utilizar dexmedetomidina en el procedimiento anestésico. Se incluirán pacientes en tres grupos menores de 2 años de edad, de 2 a 11 años y de 12 a 18 años de edad. Se espera la participación de 20 pacientes en cada grupo.

¿Quiénes no deben participar en el estudio?

No deben de participar en el estudio, los pacientes que tengan cualquier enfermedad grave diferente a la cirugía que se va a realizar, pacientes que se encuentren delicados de su corazón, riñón o hígado

o pacientes graves que se encuentren en terapia intensiva recibiendo medicamentos para mejorar la función de su corazón.

¿Qué se me pedirá (se le pedirá a su hijo) que haga?

A su hijo (a) se le colocará un catéter en una vena durante el procedimiento anestésico, que deberá durar hasta por 10 hrs desde que inicio la cirugía. Se tomarán por este catéter, 3 muestras de sangre de 2.5ml a diferentes tiempos para medir los niveles de dexmedetomidina en la sangre de su hijo. Además, estaremos vigilando sus signos vitales durante las 10 horas que dure la vigilancia.

Es importante que sepa usted, que el procedimiento quirúrgico y la estancia en la sala de recuperación, normalmente dura de 4 a 6 hrs. Este estudio, prolongará su estancia posoperatoria por no mas de 4 hrs. Una vez terminado las 10 hrs del estudio se retirara el catéter del brazo si el cirujano y anestesiólogo así lo consideran y el trámite de egreso se realizará de forma que normalmente se hace.

Quién sufragará los gastos del estudio?

Los gastos del cateter, toma de sangre y el análisis desmedetomidina en la sangre de su hijo, no tendrá costo alguno. Los costos del procedimiento al que será sometido su hijo, será de acuerdo a los establecido en los tabuladores de esta institución para su nivel socioeconómico.

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

La dexmedetomidina, puede disminuir la frecuencia cardiaca, bajar la presión, ocasionar dolor de cabeza o nausea. Estos efectos adversos, será controlados durante el procedimiento anestésico.

¿Qué debo hacer en caso de que tenga yo o mi hijo alguna molestia o alguna pregunta acerca del medicamento que le administraron a mi hijo o alguna duda acerca de la investigación?

Decirle lo que le sucede al investigador y al médico responsable que estarán en todo momento con su hijo (a) y ellos contestaran y resolverán sus dudas en cualquier momento del estudio.

¿Qué beneficio puedo (mi hijo puede) esperar?

No existe un beneficio directo su hijo(a) al participar en este estudio, el beneficio indirecto es conocer si la dexmedetomidina en su hijo se comporta diferente a lo esperado para otros niños y en caso de ser necesario volver a utilizarla, saber y poder considerar otro medicamento o ajustar la dosis. Los beneficios directos son para la población general, ya que este estudio permitirá conocer como se comporta este medicamento en población mexicana de diferentes edades.

¿Puedo negarme (mi hijo puede negarse) a participar en este estudio y se me puede pedir (pedirle a mi hijo) que abandone el estudio?

Si el paciente no desea participar en el estudio, se le brindara de igual forma la anestesia como tenga planeado su anestesiólogo tratante al momento de la cirugía.

Podrán retirarse en cualquier momento del estudio si así lo desean y no perderán ninguno de los derechos de su hijo(a) como paciente ni la atención de sus doctores.

Cabe mencionar que la atención médica será de la misma calidad, acepte o no el paciente participar en el estudio.

¿Se me comunicará la información que se obtenga de este estudio?

Una vez analizados los resultados, usted podrá solicitar la información de cómo se comportó este medicamento en el cuerpo de su hijo. El investigador principal, atenderá su solicitud verbal, y será proporcionado el dato.

¿Me pagarán si mi hijo/a participa en este estudio?

No se le pagará ni a usted, ni a su hijo por formar parte de este estudio. La información de este estudio, puede llevar a recomendaciones para el uso de este medicamento en niños, usted o su familia no recibirán ningún beneficio financiero o compensación, ya que este trabajo se realiza sin fines de lucro.

¿Cómo se utilizará y divulgará la información de salud de mi hijo/a?

Si usted firma este formato de consentimiento, le está concediendo autorización al Instituto Nacional de Pediatría para usar y divulgar (compartir) la información de salud de su hijo/hija que lo identifica únicamente para los propósitos de este estudio de investigación.

La información de salud que nos autoriza usar y compartir incluye toda la información de salud relacionada con su hijo/hija. Las leyes de nuestro país, estipulan que esta es información delicada que ha sido y será generada para este estudio y que estará en el expediente médico de su hijo/hija bajo resguardo del Instituto Nacional de Pediatría. El médico o el personal del estudio le avisarán en caso de que el uso de sus datos se modifique. La información de su hijo/hija será manejada confidencialmente.

Los datos del estudio pueden ser transferidos a otros investigadores fuera del Instituto Nacional de Pediatría para su procesamiento pero dentro de nuestro país. Contando con derechos para la protección de datos.

Usted tiene la libertad, en cualquier momento, de limitar al Instituto Nacional de Pediatría para usar y compartir la información de salud de su hijo/hija, sin castigos u otras consecuencias. Sin embargo, si usted en algún momento decide limitar su uso y compartir la información de salud de su hijo/hija, ya no podrá participar en este estudio de investigación.

De acuerdo con las normas Mexicanas de la “Ley de Protección de Datos Personales en Posesión de Particulares”, usted tiene el derecho de controlar el uso y divulgación de la información médica de su hijo/hija. También usted tiene el derecho de solicitar acceso, corrección o cancelación de la información personal de su hijo/hija escribiendo sus motivos al médico del estudio. Su petición será procesada a través del investigador principal. Además, puede pedir al médico del estudio un resumen por escrito de la información médica de su hijo/hija. Sin embargo, al firmar este formato de consentimiento usted está de acuerdo que no será posible revisar o recibir ninguna información relacionadas con los registros del estudio de su hijo/hija hasta después de que todo el estudio haya concluido.

El investigador principal y el Instituto Nacional de Pediatría, manejarán los datos obtenidos de su hijo/hija bajo la ley de Protección de Datos de México y se harán responsables de asegurar y proteger sus datos.

¿Qué se va a hacer con las muestras de sangre y los estudios de imágenes (si aplica)?

Las muestras de sangre serán procesadas en el Laboratorio de Farmacología de la Torre de Investigación en el Instituto Nacional de Pediatría, situado al 3er piso, donde por medio de un equipo se les medirá la cantidad de dexmedetomidina que contienen. Posterior a esta medición, las muestras será destruidas.

¿Si durante el estudio ustedes encuentran que algo malo le sucede a mi hijo con el medicamento, como voy a ser informado?

Si durante el procedimiento anestésico sucede algún evento adversos relacionado o no a la dexmedetomidina, este será corregido y vigilado por el médico anestesiólogo que realizará el procedimiento a su hijo/a. El será quien le de la información sobre el procedimiento anestésico. Posterior a este y conociendo como el medicamento se comportó en el cuerpo de su hijo/a el equipo de investigadores que incluye al anestesiólogo, le proporcionará la información que se concluya de este. Se le hará una invitación vía telefónica para tal fin y se concertará una cita dentro de las instalaciones del Instituto Nacional de Pediatría.

¿A quién debo llamar en caso de tener preguntas?

En caso de dudas puede comunicarse al Laboratorio de Farmacología 10840900 ext. 1459, con la Dra. Ma. Gabriela Pérez Guillé, responsable del estudio o al teléfono 10840900 ext. 1565, con el Dr. José de Jesús Bobadilla Chávez Co-responsable del estudio. En caso de dudas sobre los derechos de los niños como pacientes del Instituto Nacional de Pediatría, comunicarse con la Dra. Matilde Ruíz García, Presidenta del Comité de Ética del Instituto Nacional de Pediatría al teléfono 10840900 ext 1581.

Entiendo que se me entregará un duplicado de todas las hojas de este formato después de ser firmado y fechado. Lo he leído o me lo han leído. Entiendo la información y mis dudas han sido resueltas. Acepto voluntariamente que mi hijo/hija participe en este estudio de investigación y autorizo al Instituto Nacional de Pediatría para usar, divulgar (compartir) y transferir la información de salud mi hijo/hija como se describió en este Formato de Consentimiento Informado

Paciente
Nombre:
Fecha:
Firma:
Madre o representante legal:
Nombre:
Fecha:
Firma:
Padre o representante legal:
Nombre:
Fecha:
Firma:

Testigo 1
Nombre:
Fecha:
Firma:
Dirección:
Relación con el paciente:
Testigo 2
Nombre:
Fecha:
Firma:
Dirección:
Relación con el paciente:
Certifico que los padres / representante legal anteriormente mencionados tuvieron el tiempo suficiente para considerar esta información, tuvieron la oportunidad de hacer preguntas, y voluntariamente aceptaron que su hijo/hija participe en este estudio.
Nombre de la persona que realizó el procedimiento de consentimiento:
Nombre:
Fecha:
Firma:



ANEXO VI: FORMATO DE ASENTIMIENTO INFORMADO PARA LOS MENORES DE 12 A 18 AÑOS.

INVESTIGADOR PRINCIPAL:	Dra. María Gabriela Pérez Guillé
INSTITUCIÓN:	Instituto Nacional de Pediatría
DOMICILIO	Insurgentes Sur 3700-C Colonia Insurgentes Cuicuilco Delegación Coyoacán, CP 04530 México D.F:
TELEFONO:	10840900 EXT 1459
TELEFONO DE EMERGENCIA	0445554057066

Este es un estudio clínico, un estudio de investigación. Este estudio solo incluye pacientes que acepten participar. La participación es totalmente voluntaria. Por favor, tómate el tiempo necesario para tomar una decisión sobre si quieres o no participar. Puedes discutir tu decisión con tus amigos o familiares. También puedes discutirlo con el equipo médico que te atiende. Si tienes una pregunta, puede preguntar al médico para obtener mayor información. En este formato de consentimiento, nos referiremos a ti como responsable de tomar la decisión de participar o no.

Este estudio no tiene patrocinio de la Industria farmacéutica.

El estudio involucra un medicamento que se llama Dexmedetomidina y se utiliza como sedante y analgésico en procedimiento anestésicos. Existen otros medicamentos, pero por las características y posibles bondades, se utiliza frecuentemente en niños y adultos.

¿Quien a revisado este protocolo?

Este estudio ha sido aprobado por el Comité de Investigación y el Comité de Ética en Investigación, del Instituto Nacional de Pediatría.

¿Para qué se efectúa este estudio?

Nosotros estamos interesados en saber si presentas alguna molestia relacionada al tratamiento con dexmedetomidina que se te va a aplicar durante la anestesia en la cirugía a realizar, que ordeno tu médico tratante como parte de tu tratamiento médico.

Con los resultados obtenidos podremos conocer cómo se comporta la dexmedetomidina en los niños mexicanos de diferentes edades, y conocer los márgenes de seguridad en nuestra población.

¿En qué consiste el estudio?

El estudio se realizará en el Instituto Nacional de Pediatría (INP) y consistirá en que cuando vengas a la cirugía que ordenó tu médico tratante, si el anestesiólogo decide que eres candidato a utilizar dexmedetomidina, te tomaremos 3 muestras de sangre de 2.5mL cada una, en un periodo de 10hrs. Para esto te colocaremos un catéter en el brazo una vez que estés anestesiado. No se te dará ningún piquete extra al que te tiene que dar la enfermera al colocarte el catéter.

¿Quiénes pueden participar en el estudio?

Para participar en este estudio, debes tener una indicación médica que debe ser corregida en una cirugía, y cuando el anestesiólogo pediatra, considere utilizar dexmedetomidina en el procedimiento anestésico. Se incluirán pacientes en tres grupos menores de 2 años de edad, de 2 a 11 años y de 12 a 18 años de edad. Se espera la participación de 20 pacientes en cada grupo.

¿Quiénes no deben participar en el estudio?

No deben de participar en el estudio, los pacientes que tengan cualquier enfermedad grave diferente a la cirugía que se va a realizar, pacientes que se encuentren delicados de su corazón, riñón o hígado o pacientes graves que se encuentren en terapia intensiva recibiendo medicamentos para mejorar la función de su corazón.

¿Qué se me pedirá que haga?

Se te colocará un catéter en una vena durante el procedimiento anestésico, que deberá durar hasta por 10 hrs desde que inicio la cirugía. Se tomarán por este catéter, 3 muestras de sangre de 2.5ml a diferentes tiempos para medir los niveles de dexmedetomidina en la sangre. Además, estaremos vigilando tus signos vitales durante las 10 horas que dure la vigilancia.

Es importante que sepas, que el procedimiento quirúrgico y la estancia en la sala de recuperación, normalmente dura de 4 a 6 hrs. Este estudio, prolongará tu estancia posoperatoria por no mas de 4 hrs. Una vez terminado las 10 hrs del estudio se retirara el catéter del brazo si el cirujano y anesthesiólogo así lo consideran y el trámite de egreso se realizará de forma que normalmente se hace.

Quién sufragará los gastos del estudio?

Los gastos del catéter, toma de sangre y el análisis dexmedetomidina en la sangre, no tendrá costo alguno. Los costos del procedimiento al que serás sometido, serán de acuerdo a los establecidos en los tabuladores de esta institución para tu nivel socioeconómico.

¿Qué efectos indeseables puedo tener al participar en el estudio?

La dexmedetomidina, puede disminuir la frecuencia cardiaca, bajar la presión, ocasionar dolor de cabeza o náusea. Estos efectos adversos, será controlados durante el procedimiento anestésico.

¿Qué debo hacer en caso de que tenga yo alguna molestia o alguna pregunta acerca del medicamento que me administraron o alguna duda acerca de la investigación?

Decirle lo que le sucede al investigador y al médico responsable que estarán en todo momento contigo y ellos contestaran y resolverán tus dudas en cualquier momento del estudio.

¿Qué beneficio puedo esperar?

No existe un beneficio directo al participar en este estudio, el beneficio indirecto es conocer si la dexmedetomidina en ti se comporta diferente a lo esperado para otros niños y en caso de ser necesario volver a utilizarla, saber y poder considerar otro medicamento o ajustar la dosis. Los beneficios directos son para la población general, ya que este estudio permitirá conocer cómo se comporta este medicamento en población mexicana de diferentes edades.

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

Si tú no deseas participar en el estudio, se te brindara de igual forma la anestesia como tenga planeado el anesthesiólogo tratante al momento de la cirugía.

Podrás retirarse en cualquier momento del estudio si así lo deseas y no perderás ninguno de los derechos como paciente ni la atención de los doctores.

Cabe mencionar que la atención médica será de la misma calidad, aceptes o no participar en el estudio.

¿Se me comunicará la información que se obtenga de este estudio?

Una vez analizados los resultados, podrás solicitar la información de cómo se comportó este medicamento en tu cuerpo. El investigador principal, atenderá tu solicitud verbal, y será proporcionado el dato.

¿Me pagarán por participar en este estudio?

No se te pagará por formar parte de este estudio. La información de este estudio, puede llevar a recomendaciones para el uso de este medicamento en niños, tu o tu familiar no recibirán ningún beneficio financiero o compensación, ya que este trabajo se realiza sin fines de lucro.

¿Cómo se utilizará y divulgará la información de tu salud?

Si firmas este formato de consentimiento, le estás concediendo autorización al Instituto Nacional de Pediatría para usar y divulgar (compartir) la información de tu salud que te identifica únicamente para los propósitos de este estudio de investigación.

La información de salud que nos autorizas a usar y compartir incluye toda la información de salud relacionada contigo. Las leyes de nuestro país, estipulan que esta es información delicada que ha sido y será generada para este estudio y que estará en el expediente médico bajo resguardo del Instituto Nacional de Pediatría.

El médico o el personal del estudio te avisarán en caso de que el uso de tus datos se modifique. Tu información será manejada confidencialmente.

Los datos del estudio pueden ser transferidos a otros investigadores fuera del Instituto Nacional de Pediatría para su procesamiento pero dentro de nuestro país. Contando con derechos para la protección de datos.

Tú tienes la libertad, en cualquier momento, de limitar al Instituto Nacional de Pediatría para usar y compartir la información de tu salud, sin castigos u otras consecuencias. Sin embargo, si tú en algún momento decides limitar su uso y compartir la información de tu salud, ya no podrás participar en este estudio de investigación.

De acuerdo con las normas Mexicanas de la “Ley de Protección de Datos Personales en Posesión de Particulares”, tu tienes el derecho de controlar el uso y divulgación de tu información médica. También tienes el derecho de solicitar acceso, corrección o cancelación de tu información personal escribiendo tus motivos al médico del estudio. Tu petición será procesada a través del investigador principal. Además, puedes pedir al médico del estudio un resumen por escrito de la información médica. Sin embargo, al firmar este formato de consentimiento estás de acuerdo que no será posible revisar o recibir ninguna información relacionadas con los registros del estudio hasta después de que todo el estudio haya concluido.

El investigador principal y el Instituto Nacional de Pediatría, manejarán tus datos obtenidos bajo la ley de Protección de Datos de México y se harán responsables de asegurar y proteger tus datos.

¿Qué se va a hacer con las muestras de sangre y los estudios de imágenes (si aplica)?

Las muestras de sangre serán procesadas en el Laboratorio de Farmacología de la Torre de Investigación en el Instituto Nacional de Pediatría, situado al 3er piso, donde por medio de un equipo se les medirá la cantidad de dexmedetomidina que contienen. Posterior a esta medición, las muestras serán destruidas.

¿Si durante el estudio ustedes encuentran que algo malo le me sucede con el medicamento, como voy a ser informado?

Si durante el procedimiento anestésico sucede algún evento adverso relacionado o no a la dexmedetomidina, este será corregido y vigilado por el médico anesthesiólogo que te realizará el procedimiento. El será quien te de la información sobre el procedimiento anestésico. Posterior a este y conociendo como el medicamento se comportó en tu cuerpo el equipo de investigadores que incluye al anesthesiólogo, te proporcionará la información que se concluya de este. Se te hará una invitación vía telefónica para tal fin y se concertará una cita dentro de las instalaciones del Instituto Nacional de Pediatría.

¿A quién debo llamar en caso de tener preguntas?

En caso de dudas puedes comunicarse al Laboratorio de Farmacología 10840900 ext. 1459, con la Dra. Ma. Gabriela Pérez Guillé, responsable del estudio o al teléfono 10840900 ext. 1565, con el Dr. José de Jesús Bobadilla Chávez Co-responsable del estudio. En caso de dudas sobre los derechos de los niños como pacientes del Instituto Nacional de Pediatría, comunicarse con la Dra. Matilde Ruíz García, Presidenta del Comité de Ética del Instituto Nacional de Pediatría al teléfono 10840900 ext 1581.

Entiendo que se me entregará un duplicado de todas las hojas de este formato después de ser firmado y fechado. Lo he leído o me lo han leído. Entiendo la información y mis dudas han sido resueltas. Acepto voluntariamente participar en este estudio de investigación y autorizo al Instituto Nacional de Pediatría para usar, divulgar (compartir) y transferir la información de mi salud como se describió en este Formato de Asentimiento Informado

Paciente
Nombre:
Fecha:
Firma:
Madre o representante legal:
Nombre:
Fecha:
Firma:
Padre o representante legal:
Nombre:
Fecha:
Firma:

Testigo 1
Nombre:
Fecha:
Firma:
Dirección:
Relación con el paciente:
Testigo 2
Nombre:
Fecha:
Firma:
Dirección:
Relación con el paciente:
Certifico que los padres / representante legal anteriormente mencionados tuvieron el tiempo suficiente para considerar esta información, tuvieron la oportunidad de hacer preguntas, y voluntariamente aceptaron que su hijo/hija participe en este estudio.
Nombre de la persona que realizó el procedimiento de asentimiento:
Nombre:
Fecha:
Firma: