



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

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

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

TESIS

PARA OBTENER EL GRADO DE

**ESPECIALISTA EN
ANESTESIOLOGÍA PEDIÁTRICA**

PRESENTA:

DRA. MARÍA GUADALUPE PLIEGO SÁNCHEZ

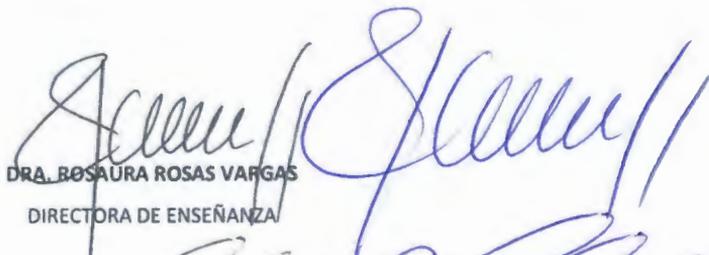
TUTOR:

DR. JOSÉ DE JESÚS BOBADILLA CHAVEZ

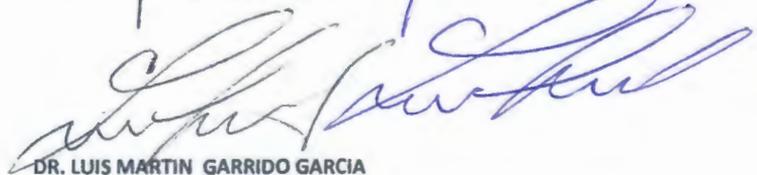


MÉXICO, DF. 2015

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

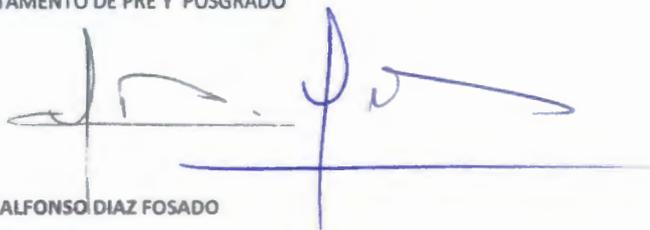


DRA. ROSAURA ROSAS VARGAS
DIRECTORA DE ENSEÑANZA



DR. LUIS MARTIN GARRIDO GARCIA

JEFE DEL DEPARTAMENTO DE PRE Y POSGRADO



DR. LUIS ALFONSO DIAZ FOSADO

PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE SUBESPECIALIDAD EN ANESTESIOLOGÍA
PEDIÁTRICA



DR. JOSE DE JESUS BOBADILLA CHAVEZ
TUTOR DE TESIS



INDICE:

TEMA	PÁGINA
Portada.....	1
Índice	3
Resumen estructurado	4
Marco teórico.....	5
Planteamiento del problema.....	9
Justificación.....	10
Hipótesis	10
Objetivos.....	11
Materiales y Método	11
Criterios de selección	11
Metodología	14
Operación de variables.....	22
Análisis estadístico.....	24
Aspectos éticos.....	25
Factibilidad del estudio	25
Cronograma de actividades	26
Anexos.....	27
Resultados	35
Referencia Bibliográfica.....	37

RESUMEN ESTRUCTURADO

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

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

Pregunta de Investigación: ¿Existe correlación entre la concentración plasmática de dexmedetomidina y la aparición de efectos adversos en los diferentes grupos etarios pediátricos?

Justificación: En el presente estudio se montará y validará por primera vez en la población pediátrica el método analítico para la determinación de DEX en sangre, utilizaremos la farmacocinética poblacional, recolectando únicamente tres muestras de cada paciente para construir el perfil farmacocinético, calcular los parámetros farmacocinéticos, conocer si existe una correlación entre el nivel plasmático de dexmedetomidina y aparición de efectos adversos y realizar el cálculo de la dosis óptima para cada grupo de edad pediátrica.

Objetivos: Describir la farmacocinética poblacional de dexmedetomidina en tres grupos etarios pediátricos, para establecer si existe correlación entre la concentración plasmática del medicamento y la aparición de efectos adversos.

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

Material y Métodos: 60 pacientes pediátricos con clasificación de ASA I y II, que se distribuirán en 3 grupos: <2 años, de 2-11 años y de 12-18 años, que se someten a alguna intervención quirúrgica, en los que se administre dexmedetomidina como coadyuvante en sedación o anestesia.

Estudio Farmacocinético: A cada paciente se le administrará DEX por infusión intravenosa a una dosis de carga de 0.7mcg/kg, pasando en un tiempo de 15min y se le tomarán únicamente tres muestras a diferentes tiempos, asignados en forma aleatoria para construir la curva farmacocinética de dexmedetomidina: (muestra previa (0) y a los 5, 10, 15, 20, 30, 45min, 1, 1:30, 2, 3, 5, 7 y 10hrs, post infusión). La extracción de sangre será de 2.5ml por tiempo de muestreo. Las muestras serán procesadas por HPLC acoplado a espectrometría de masas por la técnica de Li W. El análisis farmacocinético se realizará con el paquete MONOLIX 4.2.

Monitoreo de Reacciones Adversas: Se estarán monitoreando cada 5min los signos vitales del paciente por medio de un monitor de signos vitales durante el procedimiento quirúrgico, una vez concluido, cada 15 min las primeras 4hrs y posteriormente cada hora hasta las 10hrs después de la infusión con DEX, con el fin de detectar alguna variación en los mismos. Se estará valorando el estado de sedación del paciente utilizando la Escala de Ramsay.

Análisis Estadístico: Se utilizarán las siguientes pruebas estadísticas: la prueba de bondad de ajuste de W de Shapiro-Wilk, modelo de regresión logística, ANOVA, comparación múltiple de Tukey-Kramer, prueba de Kruskal-Wallis y la comparación múltiple de Steel-Dwass. Se utilizará el paquete estadístico JMP10 de SAS Institute, Inc y el MONOLIX 4.2.

MARCO TEÓRICO

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

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

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

CARACTERÍSTICAS FARMACOCINÉTICAS

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

Farmacocinética en niños

En pacientes pediátricos, el 93% de la dexmedetomidina se une a proteínas plasmáticas (sero albúmina y 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%. (15-17), por infusión tiene un volumen de distribución de 0.81 L/kg, aclaramiento de 0.013L/kg/min, con vida media de eliminación de 1.8hrs (7, 18-21). En diferentes estudios realizados en niños, se hace mención, que existen diferencias en los parámetros farmacocinéticos de dexmedetomidina en pacientes pediátricos de diferentes edades, sobre todo en el volumen de distribución en estado estacionario, siendo más grande en niños pequeños que en niños más grandes, al igual que en la vida media de eliminación, por lo que se sugiere que se debe de tener en cuenta la edad del paciente al utilizar este medicamento y realizar más estudios farmacocinéticos en este tipo de pacientes.

FARMACODINÁMIA

Dexmedetomidina es un fármaco agonista sobre receptores alfa2 adrenérgico, con la posibilidad de ejercer efectos excitatorios o inhibitorios por sí, activando distintos segundos mensajeros, esto implica estimulación de proteínas fijadoras de nucleótidos de Guadinidina (proteína Gi), que inhibe a la adenilciclasa determinando bajos niveles de AMPc y esto media los efectos celulares de la activación de receptores adrenérgicos, por transormar 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 (analgésica) (6, 12, 22).

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

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

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

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

MECANISMO DE ACCIÓN

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

ascenso inicial de presión arterial tras la administración de dexmedetomidina se debe al estímulo de receptores α_2 pos-sinápticos de localización vascular periférica, siendo el descenso de la frecuencia cardíaca tanto por estimulación de los baro receptores, como por una depresión simpática de origen central (22). La Dexmedetomidina también media efectos como antiarrítmico, por sus efectos simpaticolíticos reduciendo la respuesta a la agresión quirúrgica con la reducción de los niveles de norepinefrina sin observarse depresión miocárdica, disminuye la presión arterial sistémica y produce vasoconstricción (1, 28).

- Acciones ventilatorias: Un estudio de Belleville (29), realizado en voluntarios sanos sugiere que los receptores α_2 adrenérgicos tienen una escasa implicación en el control central de la respiración. Puesto que el sueño no REM causa un descenso en la pendiente y un desplazamiento a la derecha de 3-5 mmHg de la curva de respuesta ventilatoria hipercapnia, por lo que los efectos ventilatorios son explicados por el estado de sueño inducido por dexmedetomidina al actuar sobre el Locus Coeruleus.
- Acciones renales: Los α_2 agonistas inducen diuresis posiblemente mediante la atenuación de la secreción de hormona antidiurética o por el bloqueo de su efecto en los túbulos renales (30).
- Acciones endocrinas: Estarían relacionadas con la disminución del flujo simpático con la consiguiente disminución de catecolaminas circulantes (31, 32).
- Acciones intestinales: La disminución del flujo salival se produce por efecto directo de los α_2 agonistas sobre los receptores α_2 adrenérgicos de las glándulas salivales y por inhibición de la liberación de acetilcolina. Los α_2 agonistas disminuyen la secreción gástrica por activación de los α_2 adrenoreceptores pre-sinápticos de las células parietales gástricas y por inhibición vagal (33-35).
- Acciones oculares: Los α_2 agonistas descienden la presión intraocular reduciendo la formación de humor acuoso mediante mecanismos centrales o periféricos (36).

REACCIONES ADVERSAS

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

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

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

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

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

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

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

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

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

FARMACOCINÉTICA POBLACIONAL

¿Qué es el análisis farmacocinético de poblaciones o farmacocinética poblacional?

La farmacocinética estudia la relación entre la dosis de una droga y el curso temporal de sus concentraciones en plasma. 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 y, a partir de ésta 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 y aclaramiento. Ésta metodología, sin embargo, tiene la limitante que se requiere de un muestreo extensivo, el cual no es factible en algunos grupos de pacientes como los pediátricos, ancianos o críticamente enfermos. A partir de los trabajos de Sheiner and Grasela (43) 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 ésta 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 farmacocinético (ej, la

depuración (CL) 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 para 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 ajuste a 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 o de variabilidad interindividual. 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 farmacostatística de farmacocinética poblacional, para el diseño y análisis de los datos obtenidos en nuestra población de pacientes pediátricos.

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. El beneficio y efectos adversos están documentados muy ampliamente en la 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, 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 y correlacionar los parámetros farmacocinéticos con la aparición de efectos adversos.

Ejemplos de estos estudios son los siguientes:

Autor	Año	Muestra	Tipo de estudio
Koroglu A. et al. (44)	2005	80 niños (1-7 años)	Estudio comparativo de eficacia de midazolam vs dexmedetomidina
Alvarez M. et al. (45)	2006	30 niños (1-10 años)	Estudio de reacciones adversas de dexmedetomidina. Se necesitan estudios de farmacocinética, específicamente en niños, para determinar las concentraciones plasmáticas y dosis necesarias para alcanzar el efecto deseado.
Mason KP. et al. (46)	2006	62 niños (6 meses-9 años)	Estudio de eficacia de la DEX en niños que requiere tomografía axial computarizada.
Diaz SM. et al. (21)	2007	10 niños (4 meses-7.9 años)	Farmacocinética de DEX y monitoreo de efectos adversos en niños de terapia intensiva. Se recomienda realizar mas estudios de farmacocinética y farmacodinamia de DEX, para garantizar la eficacia y seguridad en pacientes pediátricos.
Smania MC. et al. (47)	2008	26 niños (2-14 años)	Estudio doble ciego y placebo controlado para conocer la eficacia de DEX.
Mason KP.	2008	250 niños	Estudio realizado en niños sometidos a

et al (37)		(0.1-10.6 años)	imagenología, concluyen que hay cambios en la depuración y efectos adversos de DEX por efecto de la edad.
Vilo S. et al. (20)	2008	16 niños (28 días-11 años)	Estudio de farmacocinética de DEX y concluyen que hay diferencias por edad.
Phan H.and Nahata MC. (48)	2008	Pacientes pediátricos	Artículo de revisión de dexmedetomidina. Concluye que en los estudios revisados, existen variaciones en las dosis utilizadas en pacientes de la misma edad y existen variaciones en los parámetros farmacocinéticos por lo que se tienen que realizar más estudios de farmacocinética de DEX en pacientes pediátricos.
Su F. et al. (49)	2010	36 niños (1-24 meses)	Farmacocinética poblacional en niños con cirugía cardíaca. Hay cambios en la depuración de dexmedetomidina por el peso y edad del paciente. Se necesitan realizar más estudios de farmacocinética de DEX.
Uday SA. et al. (50)	2012	28 niños (1mes-10 años)	Estudio de eficacia de DEX por vía intranasal en pacientes que requieren resonancia magnética nuclear.
Cimen ZS. et al. (51)	2012	62 niños (2-6 años)	Estudio comparativo de dexmedetomidina por vía intranasal y vía bucal.

En nuestro Instituto se está empleando cada vez con más frecuencia este medicamento, por lo que se tienen que considerar las siguientes situaciones:

No hay indicaciones específicas de este medicamento en niños.

A pesar de experiencias clínicas, la farmacocinética de DEX en niños está poco estudiada y los estudios realizados hasta el momento concluyen la necesidad de realizar estudios de farmacocinética en diferentes grupos de edad pediátrica.

La mayoría de los estudios están realizados en pacientes de la unidad de terapia Intensiva, en que sabemos que existen condiciones fisiológicas que pueden alterar la farmacocinética de los medicamentos.

En los estudios realizados hasta el momento se utilizan diferentes dosis y vías de administración de DEX, no existiendo una dosis recomendada para los pacientes pediátricos. Todavía existen pocos reportes de una correlación entre los niveles plasmáticos de la dexmedetomidina y la aparición de reacciones adversas.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Existe correlación entre la concentración plasmática de dexmedetomidina y la aparición de efectos adversos en los diferentes grupos etarios pediátricos?

HIPÓTESIS

La aparición de reacciones adversas se correlaciona positivamente con el nivel sanguíneo de DEX en cualquier grupo etario de población pediátrica.

JUSTIFICACIÓN

En el presente estudio se desarrollará y validará en población pediátrica mexicana el método analítico para la determinación de DEX en plasma.

Utilizaremos la farmacocinética poblacional, recolectando únicamente tres 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.

Podremos conocer si existe una correlación entre el nivel plasmático de dexmedetomidina y aparición de efectos adversos al medicamento y realizar el cálculo de la dosis óptima para cada grupo de edad pediátrica.

La presente investigación generará los datos necesarios para diseñar un ensayo clínico controlado aleatorizado para determinar la eficacia y seguridad de este medicamento, lo cual se tiene programado realizar posteriormente agrupando adecuadamente a niños por diferentes edades para determinar la dosis adecuada de DEX justificable en cada grupo y tiempo de muestreo adecuado para el manejo seguro y eficaz de este medicamento.

OBJETIVO GENERAL

Describir la farmacocinética poblacional de dexmedetomidina en tres grupos etarios pediátricos, para establecer si existe correlación entre la concentración plasmática del medicamento y la aparición de efectos adversos.

OBJETIVOS SECUNDARIOS

1. Desarrollar y validar el método analítico para la determinación de DEX en plasma en población pediátrica.
2. Construir la curva farmacocinética de DEX con los siguientes tiempos de muestreo: 0, 5, 10, 15, 20, 30, 45 min, 1, 1:30, 2, 3, 5, 7 y 10hrs y estimar los parámetros farmacocinéticos (volumen de distribución, área bajo la curva, vida media de eliminación, tiempo máximo, concentración máxima y depuración).
3. Describir el tipo y frecuencia de reacciones adversas con el uso de DEX
4. Establecer la correlación entre las reacciones adversas y la concentración plasmática de DEX.
5. Establecer esquemas de dosificación de DEX en población pediátrica por grupo etario.

CLASIFICACIÓN DE LA INVESTIGACIÓN

Estudio prospectivo, observacional, descriptivo y longitudinal

MATERIAL Y MÉTODOS

■POBLACIÓN:

Población objetivo

Pacientes pediátricos previamente sanos, femeninos y masculinos, con edades entre 0 y 18 años, que acudan al INP, para someterse a cualquier intervención quirúrgica, en los que se administre dexmedetomidina como coadyuvante en sedación o anestesia.

Población elegible

Pacientes pediátricos femeninos y masculinos con edades entre 0 y 18 años, en que el niño se considera sano a pesar de requerir un procedimiento quirúrgico y entra en la clasificación de ASA I y ASA II, que serán sometidos a alguna intervención quirúrgica como: apendicetomía, hemioplastia, circuncisión, fracturas, en la que dentro del protocolo de anestesia se utilizará un bolo de dexmedetomidina.

CRITERIOS DE SELECCIÓN

Criterios de inclusión:

1. Pacientes pediátricos:

2. Con edades entre 0 y 18 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) (52, 53).
7. Pacientes sometidos a una intervención quirúrgica como apendicetomía, hernioplastia, circuncisión, fracturas, 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.

■ UBICACIÓN DEL ESTUDIO

El reclutamiento de pacientes y aplicación del fármaco se llevará a cabo en el Servicio de Quirófano del INP en un periodo entre tres y seis meses a partir de que sea aprobado el protocolo y validado el método analítico en el 2014. El desarrollo y validación del método analítico, procesamiento de las muestras, análisis de los resultados y la elaboración de base de datos serán realizados en Laboratorio de Farmacología del INP y con apoyo del Dr. Gustavo Lugo del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias. El análisis estadístico de los datos se llevará a cabo en el Departamento de Metodología de la Investigación del INP.

■ TAMAÑO DE MUESTRA

Se calculó el tamaño de muestra para cumplir el objetivo general, el cual es construir el perfil farmacocinético de DEX en cada uno de los grupos etarios con las siguientes especificaciones: Nivel de confianza de 95% con la δ de 10% de la media de la concentración plasmática de dexmedetomidina.

El cálculo se realizó con la siguiente fórmula:

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

Donde se utilizan los siguientes valores específicos:

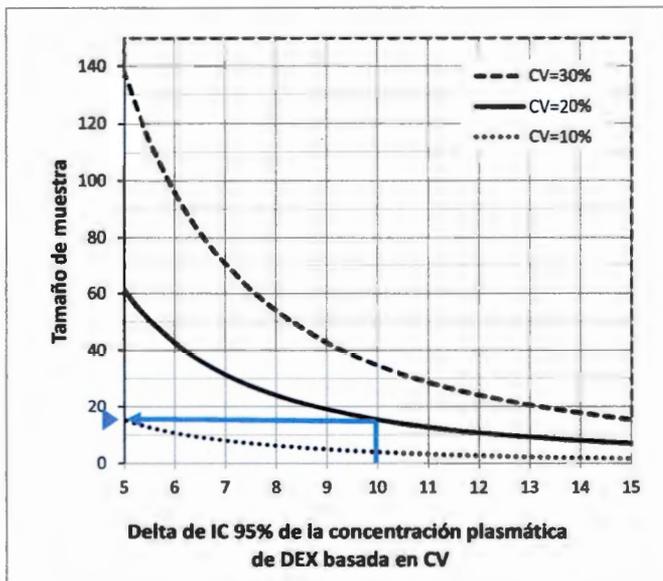
$$Z_{1-\alpha/2} = 1.96 \text{ (Coeficiente de precisión del intervalo de confianza de 95\%)}$$

$$\frac{100 \times \delta}{\bar{x}} = 20\% \text{ (Coeficiente de variación estimada con base en el artículo Ebert TJ et al (54))}$$

$$\frac{100 \times \delta}{\bar{x}} = 10\% \text{ (Precisión del intervalo de confianza de 95\% en término de porcentaje ante el valor de la media de concentración plasmática de dexmedetomidina).}$$

Con ésta especificación se requieren 16 pacientes por grupo etario y previniendo posibles pérdidas de datos y aumentando 20%, nos quedaría un tamaño de muestra de 20 pacientes por grupo etario.

Total de tamaño de muestra = 60 pacientes.



Para este tamaño de muestra es factible realizar la determinación de dexmedetomidina en plasma, ya que el costo del estándar de DEX es aproximadamente de \$10,000.00 M.N cada frasco, consideramos que es posible utilizar dos frascos para el análisis de las muestra sanguíneas obtenidas de los pacientes, ya que cada frasco sirve para realizar 200 determinaciones aproximadamente. A cada paciente se le realizarán 3 determinaciones de DEX, para la construcción del perfil farmacocinético, por lo que el número total de muestras será de 180, las cuales se tienen que determinar por duplicado dando un total de 360 muestras.

Respecto al número de pacientes seleccionados ASA I Y ASA II, sometidos a procedimientos quirúrgicos como apendicetomía, hemioplastia, circuncisión y reducción de fracturas, a diario llegan un promedio de 5 pacientes al instituto y con el recurso humano con el que contamos (dos personas que se dedicaran a la toma de muestras dentro del quirófano) se podrán estudiar 2 pacientes por día.

Por último tenemos que tomar en cuenta la capacidad del procesamiento de muestras, un laboratorista, más un tesista se encargarán del procesamiento de las muestras y el manejo del equipo. Por lo que para procesar las muestras de 60 pacientes se requerirán aproximadamente de 6 a 8 meses, los cuales consideramos como un tiempo adecuado para llevar a cabo el procesamiento de las muestras.

Por otro lado, en la literatura los estudios publicados en pacientes pediátricos con DEX, se basan en el tamaño de muestra de 8 a 62 pacientes.

Tamaño de muestra	Autor	Año	Título	Referencia Bibliográfica
n=36	Buck ML et al	2010	Dexmedetomidine use in pediatric intensive care and procedural sedation.	7
n=8	Iriola T, Vilo	2008	Bioavailability of dexmedetomidine after intranasal administration.	16
n=62	Cimen ZS et al	2012	Estudio comparativo de dexmedetomidina por vía intranasal y vía bucal.	51
n=10	Díaz SM et al	2007	Pharmacokinetics of dexmedetomidine in postsurgical pediatric intensive care unit patients: Preliminary study.	21

Específicamente utilizando modelos de farmacocinética poblacional en pacientes pediátricos, contamos con dos estudios realizados en el laboratorio de farmacología del INP en los cuales se ocuparon 9 y 25 pacientes para el análisis poblacional de cefuroxima y cloranfenicol respectivamente (55, 56) y en un estudio más reciente realizado con dexmedetomidina ocuparon únicamente 36 pacientes (49).

De acuerdo con esto, el tamaño de muestra calculado, es comparable con los estudios reportados previamente en la literatura.

METODOLOGÍA

1era Etapa: DESARROLLO Y VALIDACIÓN DEL MÉTODO ANALÍTICO PARA LA DETERMINACIÓN DE DEXMEDETOMIDINA EN PLASMA.

Se realizará el desarrollo y validación del método analítico para la determinación de dexmedetomidina, reportada por Li W, por Cromatografía de Líquidos de Alta Resolución acoplado a Espectrometría de Masas (57).

Reactivos y Materiales

Estandar de Dexmedetomidina usp

Acetonitrilo

Metanol

Agua grado HPLC

Carbonato de sodio

Diétil-éter

Ácido fórmico grado analítico

Instrumentos de HPLC - MS / MS.

Cromatógrafo de líquidos acoplado a espectrometría de masas.

Membranas para filtración de Celulosa 0.22µm

Condiciones Cromatográficas

Las separaciones cromatográficas se realizarán usando una columna Xselect HSS Cyano tamaño de partícula de 5.0µm (dimensión de 150 mm×2.1mm.). Las Muestras son eluidas con una fase móvil que consta de acetonitrilo: Solución de ácido de fórmico 0.5 % (30:70, v/v) a una velocidad de flujo de 0.2 mL/min. El Autoinyector tendrá una temperatura 15°C, la temperatura de la columna será de 40 °C el volumen de inyección de 10µL. El tiempo de corrida es de 4.0 minutos.

Condición de espectrómetro de masas

El sistema de MS está equipado con una fuente de ionización de electrospray (ESI). El espectrometro de masas sera operado en modo ión positivo para MS/MS. Se utilizará nitrógeno como gas nebulizador y de colisión. La transición de masas son Dex, *m/z* 201→95 and IS, *m/z* 161→77.a 95.1, adquisición y el procesamiento de datos será por un software Analyst V1.4

Preparación de las soluciones

Las soluciones de DEX serán preparadas en metanol en las concentraciones de 1.0 mg/mL (solución stock) las soluciones de trabajo serán preparadas en metanol:agua 50/50 v/v.

Preparación de las muestra

Todas las muestras de los pacientes serán centrifugadas para la separación del plasma y serán almacenadas a -80°C hasta su análisis.

Procedimiento de Semipurificación de la muestra

Las muestras de plasma (0.2 ml) serán extraídas con 3.0 mL de dietil éter alcalinizando con 100 µL de carbonato de sodio 0.1M y mezcladas en vortex a máxima velocidad por 1.0 minuto, la mezcla será centrifugada por 10.0 minutos a 4000 rpm. La capa orgánica superior será trasladada y evaporada a sequedad bajo una corriente de nitrógeno en evaporador a una temperatura de 40°C. Los residuos secos se reconstituirán con 200µl de fase móvil y serán filtrados,10µL de este sobrenadante será inyectado en el sistema cromatográfico

Curva de calibración y muestras de control de calidad.

La Curva de calibración en plasma constara de los siguientes puntos equivalentes a 5, 10, 50, 100, 500, 1000, 2000 pg/mL. En cada corrida, una muestra de plasma blanco (procesado sin estándar interno) será analizada para confirmar la ausencia de la interferencia. Muestras de control de calidad (QC) serán preparadas e intercaladas dentro de la curva de calibración (15pg/mL; nivel bajo), (750 pg/mL;nivel medio) y (1500 pg/mL;nivel alto).

Criterios de validación:

Validación del método analítico, los métodos de análisis para la cuantificación del fármaco de interés deben cumplir con las siguientes características:

Todos los métodos analíticos empleados para la cuantificación de muestras biológicas deben ser validados en el sitio de análisis y alcanzar el propósito para el que han sido desarrollados, Las curvas de calibración y las muestras de control de calidad se deben preparar en la misma matriz biológica que las muestras a analizar.

Las muestras control deben ser diferentes a las de la curva de calibración y deben estar incluidas en el intervalo de trabajo.

Al preparar las soluciones patrón del fármaco en la matriz biológica, el porcentaje del disolvente utilizado no debe ser mayor al 5% del volumen final preparado; cualquier desviación a este criterio debe sustentarse científicamente.

El diseño del estudio debe estar basado en el análisis del fármaco inalterado, a menos que no sea posible su cuantificación por limitaciones analíticas, debido a una biotransformación rápida o necesidades específicas del estudio, en cuyo caso, se debe incluir una justificación científica apropiada en el protocolo clínico correspondiente, para el (los) analito(s) que será(n) evaluado(s).

Una vez establecidas las condiciones analíticas; la validación del método debe incluir como mínimo:

Selectividad.

Demostrar la no interferencia de compuestos endógenos de la matriz biológica, mediante la evaluación individual de al menos 6 unidades de ésta. Analizar la matriz biológica normal, la lipémica y la hemolizada. Considerar posibles interferencias de fármacos de uso común, metabolitos, anticoagulantes u otras sustancias que puedan estar presentes en la matriz biológica. La respuesta analítica de las interferencias próximas al tiempo de retención debe ser menor al 20% para el límite inferior de cuantificación del analito y del 5% para el E.I.

En el caso de métodos donde el fármaco de interés sea una entidad endógena, la evaluación de la selectividad se centra en que el método sea capaz de diferenciar la cuantificación del fármaco de interés adicionado intencionalmente del endógeno, presente en la matriz biológica que pueda interferir en la cuantificación.

Efecto de matriz para métodos por espectrometría de masas.

Analizar individualmente, al menos 6 unidades de matriz blanco, adicionalmente considerar al menos matriz biológica lipémica y hemolizada.

Extraer cada muestra blanco de matriz, posteriormente adicionar el analito y el E.I. en solución para obtener la respuesta analítica correspondiente. Comparar las respuestas analíticas obtenidas respecto a las respuestas del analito y el E.I.

El CV% calculado de las 6 unidades de la matriz no debe ser mayor que el 15%. Esta determinación debe ser realizada con la MCB y MCA.

Efecto de acarreo para métodos por espectrometría de masas.

Realizar un mínimo de 3 inyecciones de la misma muestra blanco siendo una antes y dos después de una inyección del límite superior de cuantificación. Los resultados deben ser comparados respecto a la respuesta del límite inferior de cuantificación.

La respuesta analítica de las interferencias próximas al tiempo de retención debe ser menor al 20% para el límite inferior de cuantificación del analito y del 5% para el E.I.

Límite inferior de cuantificación.

Se debe determinar con base en el 5% del $C_{máx}$ reportado para el analito de interés, a menos que los objetivos del estudio especifiquen otra cosa, por ejemplo un muestreo truncado, una distribución rápida o alta variabilidad farmacocinética.

Curva de calibración.

Establecer el intervalo de la curva de calibración en función a las concentraciones esperadas del (os) analito(s) a cuantificar durante el análisis de las muestras.

Caracterizar por lo menos seis concentraciones distintas sin incluir las muestras blanco.

Definir un modelo matemático que describa adecuadamente la relación entre la concentración y la respuesta, la cual debe ser continua y reproducible en el intervalo de trabajo de la curva de calibración.

Cada curva de calibración debe incluir una muestra de blanco de matriz (muestra procesada sin la adición del analito y del EI) y muestra cero (muestra procesada con la adición del EI).

Deben ser evaluadas un mínimo de 3 curvas de calibración e incluir los resultados de la concentración recuperada y el por ciento de desviación.

Los datos de concentración recuperada de la curva de calibración deben estar dentro del 15% de la concentración nominal en cada nivel de concentración, excepto para el límite inferior de cuantificación, ya que puede ser menor o igual que el 20%. Al menos el 75% de las concentraciones de la curva de calibración con un mínimo de 6 puntos deben cumplir con este criterio.

Cuando un punto de la curva de calibración no cumpla con el criterio de aceptación, debe ser rechazado y la curva de calibración debe ser recalculada sin modificar el modelo matemático.

Del total de las curvas evaluadas, al menos el 50% de cada nivel de concentración debe cumplir con el criterio del 15% de la concentración nominal y 20% para el límite inferior de cuantificación.

Precisión y Repetibilidad.

Analizar en un mismo día al menos por quintuplicado las siguientes muestras control LIC, MCB, MCM, MCA y MCD. Calcular la concentración obtenida para cada nivel interpolando su respuesta analítica en la curva de calibración.

La MCD debe ser realizada para cada factor de dilución que será aplicado a las muestras durante el estudio. La dilución debe ser realizada con la matriz biológica exenta del fármaco.

El CV% del valor promedio no debe ser mayor que el 15%, excepto para el límite inferior de cuantificación, el cual debe ser menor o igual que 20%

Reproducibilidad.

Analizar al menos por quintuplicado en tres comidas analíticas diferentes y en al menos 2 días, las muestras control LIC, MCB, MCM y MCA.

Para cada MC calcular la concentración recuperada interpolando la respuesta analítica en la curva de calibración. La adición de otro analista o el uso de otro equipo, debe cumplir con los criterios de reproducibilidad.

El CV% del valor promedio no debe ser mayor que el 15%, excepto para el límite inferior de cuantificación, el cual debe ser menor o igual que 20% para métodos cromatográficos y para métodos inmunológicos, no debe ser mayor que el 20%, excepto para el límite inferior de cuantificación, el cual debe ser menor o igual que 25%. Viernes 20 de septiembre de 2013 DIARIO OFICIAL (Primera Sección)

Exactitud.

De los datos de repetibilidad y reproducibilidad calcular la desviación de la concentración obtenida respecto al valor nominal (% de desviación) empleando la siguiente ecuación.

El valor promedio del % de desviación no debe ser mayor que el 15%, excepto para el límite inferior de cuantificación, el cual debe ser menor o igual que 20%.

Estabilidad de la muestra.

Determinar las condiciones de temperatura y tiempo entre otros, en las que el fármaco permanezca estable en la matriz biológica, durante su manejo, toma de muestra, almacenamiento y procesamiento analítico.

Evaluar por triplicado la respuesta del analito a las concentraciones de las MCB y MCA, las cuales son analizadas inmediatamente después de su preparación y después de ser sometidas a las condiciones del ensayo evaluadas.

Las muestras control son interpoladas en una curva de calibración recién preparada y las concentraciones obtenidas son comparadas contra la concentración nominal. La concentración promedio de cada nivel debe estar dentro del 15% de la concentración nominal.

Estabilidad a corto plazo.

Evaluar la estabilidad del (os) analito(s) en la matriz biológica a la temperatura y tiempo de procesamiento de la muestra.

Estabilidad a largo plazo.

Evaluar la estabilidad del (os) analito(s) en la matriz biológica, bajo las condiciones de almacenamiento en las que se mantendrán las muestras, por un periodo de tiempo por lo menos equivalente al que transcurre desde la obtención de la muestra hasta su análisis.

Estabilidad de la muestra procesada.

Evaluar la estabilidad del (os) analito(s) en la muestra procesada a temperatura ambiente o bajo las condiciones de almacenamiento a ser usadas durante el estudio.

Estabilidad en el automuestreador.

Evaluar la estabilidad del (os) analito(s) en la muestra procesada a la temperatura del inyector o automuestreador.

Estabilidad ciclos de congelación-descongelación.

Evaluar la estabilidad del(os) analito(s) en la matriz biológica, almacenadas a la temperatura de congelación en que estarán las muestras reales por al menos 12 h, descongelarlas completamente a temperatura ambiente y volver a congelar por al menos 12 h bajo las mismas condiciones. El número de ciclos de congelación-descongelación debe ser al menos de 3 ciclos.

Estabilidad en solución.

En caso de no utilizar una solución de referencia de manera inmediata, demostrar la estabilidad del (os) analito(s) y El (si aplica), en al menos una muestra inyectada por triplicado de una solución de referencia principal (de mayor concentración) y de una solución de trabajo (de menor concentración) por triplicado por un tiempo igual o mayor al periodo de uso o almacenamiento que será utilizado durante el análisis de las muestras.

Las estabildades de la solución de referencia principal y de trabajo deben ser evaluadas con una dilución apropiada, teniendo en consideración la linealidad y detector de medición utilizado.

El valor promedio de la respuesta analítica del o las soluciones en estudio deben ser comparadas con respecto al valor promedio obtenido por el análisis por triplicado de una solución recién preparada.

En el caso de que sea empleado un isótopo estable como El en espectrometría de masas, no es necesario realizar un estudio de estabilidad en solución, siempre y cuando se compruebe la ausencia de reacciones de intercambio de isótopos a las mismas condiciones de estabilidad que fueron demostradas para el analito de interés.

Las soluciones serán consideradas estables si la desviación de la respuesta analítica promedio con respecto a la obtenida con muestras recién preparadas, no es mayor que 10%.

Todas las respuestas analíticas obtenidas deben ser incluidas en el cálculo del valor promedio y sólo se pueden eliminar aquellas que presentaron problemas por alguna causa asignable.

Las especificaciones establecidas anteriormente podrán actualizarse tomando en consideración el tipo de técnica, el avance tecnológico y la actualización que de dichas especificaciones se prevea en la bibliografía científica reconocida internacionalmente.

Informe de la validación del método analítico.

Elaborar un informe de la validación del método analítico. El informe debe presentar los parámetros señalados.

Validación del método analítico.

Con respecto a la validación del método analítico se evaluarán los siguientes parámetros de acuerdo con lo que determina la norma NOM-177-SSA-2013 (58):

- 1) Linealidad (coeficiente de correlación $r \geq 0.990$).
- 2) Reproducibilidad ([coeficiente de variación] C.V. $\leq 15\%$).
- 3) Exactitud (C.V. $\leq 15\%$).
- 4) Selectividad: demostrar la no interferencia de compuestos endógenos de la matriz biológica (las interferencias próximas al tiempo de retención deben ser menor al 20% para el límite inferior de cuantificación del analito y del 5% para el E.I.).
- 5) Recuperación: (datos de concentración recuperada de la curva de calibración deben estar dentro del 15%).
- 6) Efecto de matriz para métodos por espectrometría de masas. Extraer cada muestra blanco de matriz, posteriormente adicionar el analito y el E.I. en solución para obtener la respuesta analítica correspondiente.
- 7) Estabilidad de la muestra y de las soluciones a largo y corto plazo.
- 8) Estabilidad de la muestra procesada.
- 9) Estabilidad en el auto inyector.
- 10) Estabilidad de ciclos de congelado –descongelado.

En todas las estabildades el CV% del valor promedio no debe ser mayor que el 15%.

2da Etapa: ESTUDIO FARMACOCINÉTICO DE DEXMEDETOMIDINA

Se identificarán pacientes ASA I Y ASA II en la programación diaria un día antes del evento quirúrgico; en el caso de urgencias a través de las solicitudes de cirugía y en coordinación con los diferentes jefes en turno de anestesiología. Se explicará al familiar responsable y/o al paciente según sea el caso, el procedimiento anestésico que el anestesiólogo tratante tenga planeado, así como sus riesgos y complicaciones, se firmara de manera habitual el consentimiento informado posteriormente se explicará en qué consiste el estudio de DX; así como su utilidad posibles riesgos y complicaciones; se dará respuesta clara y precisa de todas las dudas que surjan al familiar responsable, se buscará firma de consentimiento/asentimiento informado y se procederá al estudio farmacocinético.

Procedimiento anestésico.

Ingreso de paciente a sala de anestesia para el procedimiento anestésico planeado por el anestesiólogo tratante a canalizado de piso, se monitoriza con electrocardiografía (ECG), presión arterial no invasiva (PANI), oximetría de pulso (SpO2) y capnografía en su caso; se toman primeros parámetros como basales, se programa monitor de signos vitales para toma de los mismos cada 5min; o en su defecto se canaliza como habitualmente se realiza en el quirófano, con el paciente monitorizado se procede a realizar la anestesia planeada con anterioridad por su anestesiólogo tratante, una vez anestesiado el paciente, se canaliza una segunda vía para toma de muestras (lo cual no ocasionará ninguna molestia al paciente), tomando la primera muestra como basal. Se comienza infusión de dexmedetomidina IV con una dosis de carga de 0.7mcg/kg, pasando en un tiempo de 15min diluidos en solución fisiológica 0.9% a 10ml/kg. Si durante la infusión el paciente presenta bradicardia o hipotensión (según tabla de constantes vitales por grupo de edad adjunta más adelante), se administrará atropina a dosis bolo de 0.020- 0.030 mg/kg o efedrina en bolo de 0.2- 0.3 mg/kg correspondientemente; o en su defecto se suspenderá la infusión de la misma a criterio del anestesiólogo tratante. Administrado el bolo se inicia la toma inmediata de las muestras a los 5, 10, 15, 20, 30, 45 min, 1, 1:30, 2, 3, 5, 7 y 10hrs Se continúa procedimiento anestésico según criterio del anestesiólogo correspondiente en la sala. Una vez terminado el procedimiento quirúrgico, el paciente pasara a

una sala de recuperación si es ambulatorio, en la que estará vigilado y monitoreado cada 15min durante las primeras 4hrs y posteriormente cada hora hasta completar 10hrs después de haber terminado la infusión de DEX, se proporcionará dieta correspondiente, según indicación médica. Si el paciente pasa a hospitalización, la vigilancia continuará en su piso, con la monitorización correspondiente cumpliendo con las indicaciones que su médico tratante proporcione.

Estudio farmacocinético.

A cada paciente se le tomarán únicamente tres muestras a diferentes tiempos, asignados en forma aleatoria para construir la curva farmacocinética de dexmedetomidina:(muestra previa (0) y a los 5, 10, 15, 20, 30, 45min, 1, 1:30, 2, 3, 5, 7 y 10hrs, post infusión). La extracción de sangre será de 2.5ml por tiempo de muestreo y se hará a través de un catéter colocado en una vena del antebrazo para este propósito; las muestras se recolectarán en tubos con anticoagulante, se llevarán al laboratorio de Farmacología del tercer piso de la torre de Investigación "Dr. Joaquín Cravioto" y se centrifugarán a 2000rpm durante 10min, posteriormente el plasma se separará y se colocará en tubos debidamente etiquetados y tapados con para film y se congelarán a -20°C hasta su análisis.

Monitoreo de reacciones adversas.

Se estarán monitoreando cada 5min los signos vitales del paciente por medio de un monitor de signos vitales durante su procedimiento quirúrgico una vez concluido, cada 15 min las primeras 4hrs y posteriormente cada hora hasta las 10hrs después de la infusión con DEX, con el fin de detectar alguna variación en los mismos y se registrarán en el formato de llenado de reacciones adversas (Anexo II). SE estará valorando el estado de sedación del paciente utilizando la Escala de Ramsay (59), (Anexo III).

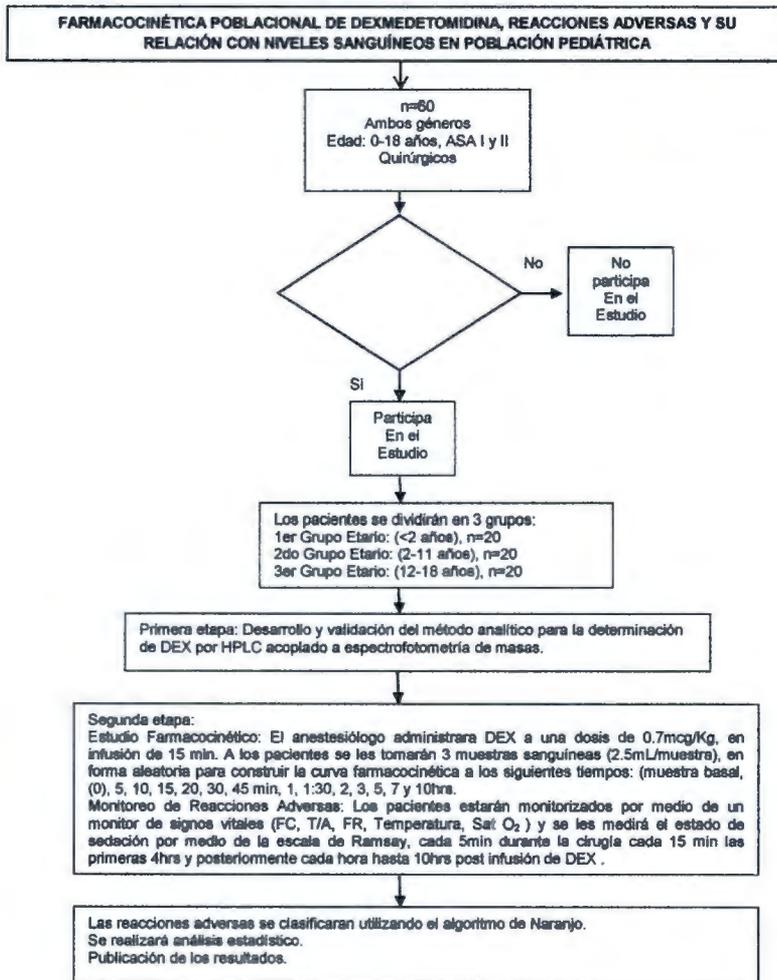
Análisis de las muestras.

Las muestras de DEX serán analizadas por duplicado por Cromatografía de Masas con la técnica reportada por Li W. (57) y previamente validada en el laboratorio en la etapa 1 del protocolo.

Construcción del modelo farmacocinético.

Modelo estructural: Los datos de concentración vs tiempo serán descritos utilizando un modelo FC compartimental. Modelos de uno, dos y tres compartimentos se analizarán y se escogerá el mejor modelo en base a criterios estadísticos estándar con el paquete MONOLIX 4.2. Se llevará una hoja de concentración de datos farmacocinéticos de DEX (Anexo IV).

DIAGRAMA DE FLUJO



VARIABLES DEL ESTUDIO

Las variables principales que se estudiarán son las siguientes:

Variable	Tipo de variable	Unidad de medición/ categorías	Definición operacional
Demográficas y antropométricas			
Edad	cuantitativa continua	días, 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
Estatura	cuantitativa continua	cm	Estatura más reciente del paciente registrado.
Índice de masa corporal	cuantitativa continua	m ²	Obtenida por la formula de Quetelet.
Grupo etario	cualitativa, ordinal	<2años 2-11 años 12-18 años	Dicho de varias personas que tienen la misma edad.
Género	cualitativa, nominal, dicotómica	femenino masculino	Conjunto de individuos que tienen uno o varios caracteres comunes.
Clínicas			
Frecuencia cardiaca	cuantitativa continua	Latidos/minuto	El número de pulsaciones por unidad de tiempo.
Presión arterial sistémica sistólica/diastólica	cuantitativa continua	mmHg	Fuerza ejercida por la sangre al circular por el cuerpo
Frecuencia respiratoria	cuantitativa continua	Respiración/min	Es la cantidad de 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 1-6	Inducción farmacológica de un estado de disminución de la conciencia sin que se produzca una pérdida de la misma.
Laboratorio			
Hemoglobina	cuantitativa continua	g/dL	Proteína presente en el torrente sanguíneo que permite que el oxígeno sea transportado a todos los tejidos.
Hematocrito	cuantitativa continua	%	Índice que señala la proporción de glóbulos y plasma respecto al total de la muestra.
Creatinina	cuantitativa continua	mg/dL	Producto de desecho del metabolismo normal de los músculos que habitualmente produce el cuerpo en una tasa muy constante.
Urea	cuantitativa continua	mg/dL	Principio que contiene gran cantidad de nitrógeno y constituye la mayor parte de la

			materia orgánica contenida en la orina en su estado normal.
BUN	cuantitativa continua	mg/dL	Por sus siglas en inglés es el nitrógeno ureico en sangre, se forma cuando la proteína se descompone.
AST	cuantitativa continua	UI/L	La aspartato amino transferasa es una enzima que se encuentra en altas cantidades en las células del hígado, corazón y los músculos.
ALT	cuantitativa continua	UI/L	Alanino amino transferasa, es una enzima que se encuentra en mayores cantidades en el hígado, la lesión de este órgano ocasiona la liberación de la sustancia dentro de la sangre.
DHL	cuantitativa continua	UI/L	La deshidrogenasa láctica es una enzima que se encuentra principalmente involucrada en la producción de energía en las células.
FA	cuantitativa continua	UI/L	La fosfatasa alcalina, es una proteína que se encuentra en todos los tejidos corporales, las cantidades más altas abarcan el hígado, vías biliares y los huesos.
Estudio Farmacocinético			
Procedimiento	cualitativa	Nominal politómica	Ejecución de técnica anestésica. (sedación)
Vía administración	cualitativa	nominal	Oral, subcutánea, intravenosa, intramuscular.
Dosis de DEX administrada	cuantitativa continua	µg/kg/hr	Cantidad de medicamento calculado por el médico anesthesiologo.
Medicamento asociado	cualitativa nominal politómica	Sedantes/ anestésicos	Anotada y prescrita por el anesthesiologo.
Dosis de sedante o anestésico administrado	cuantitativa continua	mg/kg volúmenes %	Anotada y prescrita por el anesthesiologo
Muestreo	numérica	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 la muestra	cuantitativa continua	(hrs)	Tiempo en que se debe de tomar la muestra sanguínea.
Concentración de dexmedetomidina	cuantitativa continua	pg/mL	Cantidad cuantificable del medicamento en sangre.
Reacción adversa	cualitativa ordinal	Dudosa/ posible/ probable/ definitiva	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. Con el uso de la escala de Naranjo (Anexo V) (60)
Reacción adversa atribuible a DEX	cualitativa nominal dicotómica	Si/No	Reacción adversa causada por la administración de dexmedetomidina

Constantes vitales normales por grupo de edad: (61)

Edad	FC (latidos/min)	PA sistólica (mmHg)	FR Resp/min	Temperatura °C
Prematuro	120-180	40-60	55-60	36.1-37.7
Recién nacido	95-145	50-70	35-40	36.1-37.7
6 meses	110-180	60-110	25-30	36.1-37.2
1 a 2 años	100-160	65-115	20-24	36.1-37.2
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
12 a 14 años	55-105	100-140	10-14	36.1-37.0
14-18 años	55-105	100-140	10-14	36.0-37.0

Se considerará desaturación de oxígeno con una SaO₂ <95%

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

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

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

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Con los datos de las variables cualitativas se reportarán las frecuencias absolutas y relativas. Los datos de las variables cuantitativas serán resumidos en media y desviación estándar o mediana y amplitud intercuartil, según la forma de distribución de datos observada. La compatibilidad de éstas distribuciones de las variables estudiadas con el modelo normal se evaluará por medio de la prueba de bondad de ajuste de W de Shapiro-Wilk.

La validación del método analítico se llevará a cabo evaluando los parámetros y criterios establecidos de acuerdo con lo que determina la norma NOM-177-SSA-2013: (1era Etapa: Desarrollo y validación del método analítico para la determinación de dexmedetomidina en plasma) (58).

La curva farmacocinética de concentración vs tiempo se construirá con el conjunto total de datos obtenidos de todos los pacientes (cada paciente aporta tres muestras), aplicando la metodología de análisis farmacocinético poblacional, el cual utiliza un modelo no lineal de efectos mixtos. Los valores individuales de los parámetros farmacocinéticos para cada paciente (volumen de distribución y aclaramiento), se estimarán utilizando un modelo bayesiano tomado como distribución a priori los valores obtenidos de la muestra. Una vez obtenidos estos valores, se calculará para cada paciente, el área bajo la curva como una medida de exposición al fármaco.

La asociación entre las reacciones adversas con el uso de DEX y la concentración plasmática del fármaco se analizará utilizando un modelo de regresión logística: las variables dependientes se dicotomizan como: bradicardia sí y no; hipotensión sí y no; depresión respiratoria sí y no;

sedación inapropiada por falta de su efecto farmacológico sí y no; así como sedación inapropiada por exceso de efecto farmacológico sí y no, siendo variable independiente, el nivel plasmático de DEX (pg/mL). Los puntos de corte del nivel plasmático de DEX para cada una de las variables dependientes se determinarán, comparando las probabilidades calculadas por los modelos logísticos obtenidos, despejando el término de la probabilidad estimada de la categoría "sí" de las variables dependientes.

La comparación de los parámetros farmacocinéticos de DEX entre los grupos etarios se llevará a cabo por medio de ANOVA de una vía. La comparación múltiple será realizada por el método de Tukey-Kramer. En caso de que el modelo estadístico no satisfaga los supuestos del modelo lineal (asimetría fuerte en la distribución del residuo y/o falta de homocedasticidad entre los grupos en comparación) se empleará la prueba de Kruskal-Wallis y la comparación múltiple de Steel-Dwass. La distribución del residuo se evaluará por la compatibilidad con el modelo normal de la distribución estudentizada y la prueba de homocedasticidad de Levene. El error estándar que se utiliza para estos análisis de asociación se calculará por el modelo multinivel.

Los estimadores puntuales de los parámetros serán reportados con su intervalo de confianza de 95%. El nivel de significancia estadística se fija a $\alpha < 0.05$ para todas las pruebas estadísticas de efecto principal. El análisis estadístico de la construcción de la curva farmacocinética y la estimación de los parámetros farmacocinéticos, se realizará con el uso de MONOLIX 4.2. Otros análisis estadísticos se realizarán con el paquete estadístico JMP10 de SAS Institute, Inc

ASPECTOS ETICOS

El estudio se someterá a la aprobación de los Comités de Investigación y de Ética del Instituto Nacional de Pediatría. Los datos recolectados en la investigación serán estrictamente de carácter científico e informativo, confidencial, manteniendo en todo momento el anonimato de los pacientes y de los profesionales de la salud involucrados.

No se llevará a cabo ningún tipo de intervención para el paciente, que no esté indicada por su médico tratante por lo que los pacientes reclutados tienen por indicación para su padecimiento algún procedimiento quirúrgico y la indicación por parte del anestesiólogo de utilización de dexmedetomidina.

Para todos los participantes se deberá contar con consentimiento informado el cual deberá estar firmado por el padre y/o madre o los tutores y en los casos que el paciente sea mayor de 12 años tendrá que firmar la carta de asentimiento informado.

Seguridad de la Dexmedetomidina

A pesar de que existen varios trabajos publicados acerca de la seguridad y eficacia del uso de la dexmedetomidina en niños, en la mayoría de ellos, se ha utilizado dexmedetomidina en pacientes de terapia intensiva o pacientes con falla cardíaca, a dosis de 1mcg/kg, en los cuales se concluye que se deben de realizar más estudios de la farmacocinética de DEX en pacientes pediátricos para reforzar más la seguridad y eficacia del uso de este medicamento, ya que la presencia de reacciones adversas ha sido variable y sobre todo en este tipo de pacientes graves. Algunos de los autores que han trabajado en este tema son: Tobias and Berkenbosch, 2004 (62); Buck and Willson, 2008 (63); Carroll et al, 2008 (64); Walker et al, 2006 (65); por lo que para disminuir aún más la presencia variable de estas reacciones adversas solo se aplicara a pacientes ASA I y II (Anexo I).

FACTIBILIDAD DEL ESTUDIO

Factibilidad operativa

En el servicio de Anestesiología del Instituto Nacional de Pediatría, se utiliza este medicamento como adyuvante de la anestesia en aquellos pacientes que así lo ameritan durante los procedimientos quirúrgicos. Cabe señalar que para llevar a cabo esta investigación se cuenta con médicos especialistas en anestesia pediátrica (este protocolo será la tesis de la Dra.

Guadalupe Pliego para graduarse de R5 de Anestesiología), quienes establecerán la utilización de dexmedetomidina como adyuvante de la anestesia y en colaboración con los Investigadores en Ciencias Médicas, se realizará el estudio de farmacocinética DEX.

Factibilidad técnica

El INP cuenta con quirófanos y salas para procedimientos diagnósticos bien equipados, en los que se realizan cirugías en forma rutinaria. Además cabe mencionar que en el laboratorio de Farmacología de la Torre de Investigación "Dr. Joaquín Cravioto", se cuenta con un cromatógrafo de masas para realizar el análisis de DEX. Los investigadores en ciencias médicas, los médicos especialistas y los técnicos de laboratorio, poseen la experiencia y habilidades necesarias, para realizar ésta investigación.

Factibilidad económica

Contamos con quirófanos y salas de procedimientos diagnósticos bien equipados, se cuenta con el cromatógrafo de masas para la determinación de DEX, las hojas de recolección de datos se podrán imprimir en el laboratorio de farmacología. El estudio se realizará en pacientes que requieren cirugía indicada por su médico tratante.

Planeamos participar en diferentes convocatorias para obtener financiamiento interno y/o externo (Convocatoria de Fondos Federales o Salud de CONACyT), para comprar las columnas y reactivos necesarios para el desarrollo y validación de la técnica cromatografía de masas para la determinación de dexmedetomidina.

■CARTA DE CONSENTIMIENTO.

En este caso se utilizara tanto carta de consentimiento informado (Anexo VI), como de asentimiento informado (Anexo VII), ya que la edad de los niños será de recién nacidos a 18 años.

■PRESUPUESTO.

Únicamente se necesitará presupuesto para el desarrollo y validación del método analítico de dexmedetomidina, apoyo a congresos y gastos de publicación, ya que los pacientes que estudiaremos, serán los pacientes que por indicación médica necesiten entrar a cirugía, en los que el médico anestesiólogo administrará dexmedetomidina como lo hacen rutinariamente. Estos pacientes ya cuentan en su expediente con exámenes de laboratorio que se necesitan realizar como preoperatorios de rutina.

Para el desarrollo y validación del método analítico de dexmedetomidina y el análisis de las muestras de plasma de los pacientes, se necesitará comprar material de laboratorio, columnas de HPLC y reactivos que forman parte del gasto corriente y del activo fijo y se describen en el ANEXO VIII.

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

El tiempo estimado para la ejecución de este trabajo es de dos años, a partir de su aprobación por los comités de Ética e Investigación; las etapas se describen en el ANEXO IX.

ANEXOS

Anexo I. CLASIFICACIÓN DEL ESTADO FÍSICO DE LA ASA (52, 53).

Categoría ASA	Estado de Salud Preoperatorio	Comentarios , Ejemplos
ASA 1	Paciente sano normal	Ausencia de alteración orgánica, fisiológica, o psiquiátrica; excluye a los muy jóvenes y muy viejos; sanos con buena tolerancia al ejercicio.
ASA 2	Pacientes con enfermedad sistémica leve	Sin limitaciones funcionales, tiene una enfermedad bien controlada de un sistema corporal, hipertensión o diabetes controlada sin efectos sistémicos, tabaquismo sin enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), obesidad leve, embarazo.
ASA 3	Pacientes con enfermedad sistémica severa	Alguna limitación funcional, tiene una enfermedad controlada de más de un sistema corporal o de un sistema mayor; no hay peligro inmediato de muerte; insuficiencia cardíaca congestiva controlada (ICC), angina de pecho estable, infarto de miocardio antiguo, hipertensión arterial pobremente controlada, obesidad mórbida, insuficiencia renal crónica; enfermedad bronco espástica con síntomas intermitentes.
ASA 4	Pacientes con enfermedad sistémica severa que amenaza en forma constante la vida	Presenta al menos una enfermedad severa que está pobremente controlada o en etapa terminal; posible riesgo de muerte; angina inestable, EPOC sintomática, ICC sintomática, insuficiencia 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	

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

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

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

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

ANEXO III. HOJA DE VALORACION DE NIVEL DE SEDACIÓN. ESCALA DE RAMSAY (59).

Nombre:	Registro:	Fecha:
Diagnóstico:	Procedimiento	

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

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

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

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

NIVEL DE SEDACIÓN						
Hora	1	2	3	4	5	6

NIVEL DE SEDACIÓN						
Hora	1	2	3	4	5	6

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				

Observaciones _____

ANEXO V. ALGORITMO DE NARANJO DE REACCIONES ADVERSAS (60).

PREGUNTAS	SI	NO	NO SABE	PUNTAJE
	1-Hay informes previos concluyentes sobre la RAM.	1+	0	0
2-El evento adverso apareció cuando se administró el medicamento sospechoso	2+	-1	0	0
3-La RAM mejoro al suspender o al administrar un antagonista específico	1+	0	0	0
4-La RAM reapareció al re administrar el medicamento	2+	-1	0	0
5-Existen causas alternativas que pueden causar esta reacción	-1	2+	0	0
6-Ocurrió la RAM después de administrar placebo?	-1	1+	0	0
7-Se detectó la droga en sangre u otros líquidos en concentraciones tóxicas	1+	0	0	0
8-La RAM fue más severa con más dosis o menos severa al disminuir la dosis	1+	0	0	0
9-Tuvo el paciente reacciones similares con el medicamento o similares en el pasado	1+	0	0	0
10-La RAM fue confirmada mediante alguna evidencia objetiva?	1+	0	0	0
PUNTAJE TOTAL				0

PROBADA puntaje 9 (mayor o igual a)
 PROBABLE puntaje 5-8
 POSIBLE puntaje 1-4
 DUDOSA puntaje 0

RESULTADOS PARCIALES:

El protocolo titulado "FARMACOCINÉTICA POBLACIONAL DE DEXMETETOMIDINA, REACCIONES ADVERSAS Y SU RELACIÓN CON NIVELES SANGUÍNEOS EN POBLACIÓN PEDIÁTRICA" fue registrado y aprobado con el número 062/2014 por el Comité de Investigación el 19 de agosto, y el Comité de Ética el 26 de septiembre del 2014 y autorizado por la Dirección de Investigación según las normas vigentes de este Instituto.

A partir de esta fecha y hasta Enero de 2014, debido a que se realizará la instalación en el Laboratorio para correr los reactivos; así como la compra de la dexmedetomidina se han realizado los estudios en dos pacientes para la validación del método.

A continuación se resumen los datos obtenidos de los 2 pacientes hasta ahora valorados:

Paciente No. 1

Nombre: Adan Christian Hernandez Cervantes

Nº expediente: 440688

Diagnóstico principal: Neurofibromatosis, nevo congénito

Edad: 9 años

Resultados:

Se consintió paciente así como familiares, previo a pasar a quirófano; se explica protocolo, así como riesgos y complicaciones.

Ingresó paciente a sala de quirófano, tranquilo cooperador, diagnóstico neurofibromatosis, nevo congénito, se realizó resección de neurofibromas. Monitorización PANI, ECG, pulsioximetría, capnografía. Signos vitales basales: TA 121/74, FC 105x', FR 10 x', TC 36 °C, SpO2 del 97%. Se canaliza vía periférica y se procede a inducción para anestesia general balanceada, se ministró: lidocaína 60 mg IV, Fentanilo 150 mcg IV para inducción, Propofol 120 mg IV, Cisatracurio 4 mg IV. Se procede a canalizar segunda vía periférica intravenosa; se realizó la toma de la muestra basal e inicia bolo de dexmedetomidina 28.7 microgramos programados para 20 minutos en infusión. Previa oxigenación laringoscopia directa hoja Macintosh curva No. 3 cormack Lehane I, TET No. 6.5 armado, neumotaponamiento de 1 cc, se fija y conecta a circuito anestésico VC 325 ml, FR 18 x', relación I:E 1:2 FIO2 al 50% sin eventualidades. Mantenimiento con Oxígeno FIO2 al 50% Desflurane a 1 CAM, bolo de Fentanilo de 100mcg IV, bolo de Cisatracurio 2 mg IV. Trasanestésico estable. Adyuvantes dexametasona 8 mg IV, ranitidina 50 mg IV, paracetamol 400 mg IV, ondansetrón 8 mg IV, tramadol 40 mg IV. Emersión

por lisis metabólica, extubación previa aspiración de secreciones y recuperación de parámetros ventilatorios adecuados. Egresos totales de 1276ml, Ingresos totales 1500 ml balance hídrico positivo de 224 ml, con un sangrado de 270 ml. Tiempo anestésico de 2 horas con 5 minutos, Tiempo quirúrgico de 1 hora. Se toman las dos muestras aleatorizadas subsecuentes. Egresos a UCPA con EVA 0 Aldrette9, Ramsay 3 TA 98/49, FC 91x', SpO2 del 96%.

Paciente No. 2

Nombre: Gerardo Sandoval Suarez

Nº expediente: 375903

Diagnóstico principal: secuelas de Labio y Paladar Hendido (LPH)

Edad:19 años

Se consintió paciente así como familiares, previo a pasar a quirófano; se explica protocolo, así como riesgos y complicaciones.

Ingresó paciente a sala de quirófano, tranquilo cooperador, diagnóstico secuelas de LPH, se realizó rinoseptoplastia. Monitorización PANI, ECG, pulsioximetría, capnografía. Signos vitales basales: TA 115/70, FC 84x', FR 20 x', TC 36.7 °C, SpO2 del 98%. Se canaliza vía periférica y se procede a inducción para anestesia general balanceada, se ministró: lidocaína 60 mg IV, Fentanilo 150 mcg IV para inducción, Propofol 110 mg IV, Cisatracurio 5 mg IV. Se procede a canalizar segunda vía periférica intravenosa; se realizó la toma de la muestra basal e inicia bolo de dexmedetomidina 40 microgramos programados para 20 minutos en infusión. Previa oxigenación laringoscopia directa hoja Macintosh curva No. 3 cormack Lehane III, TET No. 7.0 con globo, neumotaponamiento de 2 cc, se fija y conecta a circuito anestésico VC 400 ml, FR 10 x', relación I:E 1:2 FiO2 al 50% sin eventualidades. Mantenimiento con Oxígeno FiO2 al 50% Desflurane 0.8 - 1 CAM, bolo de Fentanilo de 150mcg IV, bolo de Cisatracurio 5 mg IV. Trasanestésico estable. Adyuvantes dexametasona 8 mg IV, ranitidina 50 mg IV, Cefalotina 2g IV, ondansetrón 8 mg IV, tramadol 50 mg IV, Efedrina 5 mg IV. Emersión por lisis metabólica, extubación previa aspiración de secreciones y recuperación de parámetros ventilatorios adecuados. Egresos totales de 1250ml, Ingresos totales 1500 ml balance hídrico positivo de 250 ml, con un sangrado de 60 ml. Tiempo anestésico de 1 hora con 35 minutos, Tiempo quirúrgico de 1 hora 10 min. Se toman las dos muestras aleatorizadas subsecuentes. Egresos a UCPA con EVA 0 Aldrette 9, Ramsay 3 TA 107/57, FC 96x', SpO2 del 98%.

REFERENCIA BIBLIOGRAFICA

- 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, Penttilä J, Helminen A, Vuoriolehto L, Scheinin H. Bioavailability of dexmedetomidine after extravascular doses in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol* 2003;56:691-693.
- 16-Iirola 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):897-700.
- 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, Buthemann 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: 318-319.
- 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-Sheiner LB and Grasela TH. An Introduction of Mixed Effect Modeling: Concepts, Definitions, and Justification. *J Pharmacokinet Biopharm* 1991;19(3):11S-24S.
- 44-Koroglu A, Demirtilek 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.
- 45-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.
- 46-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.
- 47-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- Phan H, Nahata MC. Clinical uses of dexmedetomidine in pediatric patients. *Paediatr Drugs* 2008;10(1):49-69.
- 49-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.
- 50-Uday S Ambi,Chhaya Joshi,Anilkumar Ganeshnavar and ES Adarsh. *Indian J Anaesth* 2012;56(6):587-588.

- 51-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.
- 52-Owens WD, Felts JA, Spitznagel EL Jr. ASA physical status classifications: a study of consistency of ratings. *Anesthesiology* 1978;49(4):239-43.
- 53-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.
- 54-Ebert TJ, Hall JE, Barney JA, Uhrich TD, Colarco MD. The Effects of Increasing Plasma Concentrations of Dexmedetomidine in Humans. *Anesthesiology* 2000; 93:382-94
- 55-Lares-Asseff I, Lugo GG, Perez GMG, Flores PJ, Juarez OH, Moreno MAR. Farmacocinética Bayesiana de Cefuroxima en Niños Infectados Gravemente Enfermos. *Rev Invest Clin* 1998;50:311-318.
- 56-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.
- 57-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
- 58-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.
- 59-Ramsay M, Savege T, Simpson BR, Goodwin R: Controlled sedation with alphaxolone-alphadolone. *BMJ* 1974; 2 (920):656-659
- 60-Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, Sandor P, Ruiz I, Roberts EA, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther* 1981;30(2):239-245.
- 61-Charlotte Bell, Zeev N y Kain C. *Manual de Anestesia Pediátrica*. 2da. Ed. Hughes editorial Mosby. 1998;3-13.
- 62-Tobias JD, Berkenbosch JW. Sedation during mechanical ventilation in infants and children: dexmedetomidine versus midazolam. *South Med J* 2004;97:451-455.
- 63-Buck ML, Willson DF. Use of dexmedetomidine in the pediatric intensive care unit. *Pharmacotherapy* 2008;28:51-57.
- 64-Carroll CL, Krieger D, Campbell M, et al. Use of dexmedetomidine for sedation of children hospitalized in the intensive care unit. *J Hosp Med* 2008;3:142-147.
- 65-Walker J, MacCallum M, Fischer C, et al. Sedation using dexmedetomidine in pediatric burn patients' *Burn Care Res* 2008;27:208-210.