



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

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

**EFICACIA TERAPÉUTICA DE MIDAZOLAM EN
AMPOLLETAS UTILIZADAS PARA SEDACIÓN EN
PACIENTES PEDIÁTRICOS DE TERAPIA INTENSIVA**

**TRABAJO DE INVESTIGACIÓN
QUE PRESENTA EL**

DR. EDGAR ROCHA ORTUÑO

**PARA OBTENER EL TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN MEDICINA DEL ENFERMO
PEDIÁTRICO EN ESTADO CRÍTICO**

**DRA. PATRICIA ZÁRATE CASTAÑON
TUTORA**

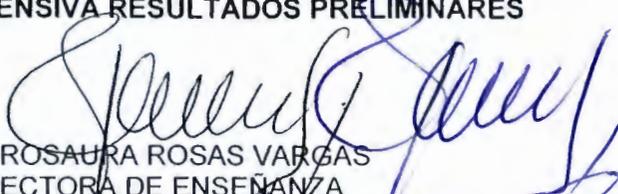
**M.EN C. SANDRA LUZ LIZÁRRAGA LÓPEZ
CO - TUTORA**

**M.EN C. LUISA DIAZ GARCIA
TUTORA DE METODOLOGIA**



MÉXICO, D.F. MARZO 2014

**EFICACIA TERAPÉUTICA DE MIDAZOLAM EN AMPOLLETAS
UTILIZADAS PARA SEDACIÓN EN PACIENTES PEDIÁTRICOS
DE TERAPIA INTENSIVA RESULTADOS PRELIMINARES**

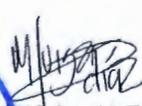

DRA. ROSAURA ROSAS VARGAS
DIRECTORA DE ENSEÑANZA


DR. LUIS MARTÍN GARRIDO GARCÍA
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE PRE Y POSGRADO


DRA. MARTHA PATRICIA MÁRQUEZ AGUIRRE
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE MEDICINA DEL
ENFERMO PEDIÁTRICO EN ESTADO CRÍTICO


DRA. PATRICIA ZARATE CASTAÑON
TUTORA DE TESIS


M. EN C. SANDRA LUZ LIZÁRRAGA LÓPEZ
CO - TUTORA


M. EN C. LUISA DÍAZ GARCÍA
TUTORA DE METODOLOGÍA



Agradezco infinitamente a:

Dios:

Agradecer al ser divino que guía mis pasos y pone sus manos para guiarme con todos nuestros niños.

Niños de la terapia:

A todos nuestros niños que gracias a ellos trabajamos con una sonrisa a lado de ellos y no solo nos enseñan lo académico, también nos enseñan muchas lecciones de vida y nos sorprende su valentía

A toda mi familia desde mis hijos, mi esposa, hermanos y padres:

Con todo mi cariño y mi amor para las personas que hicieron todo en la vida para que yo pudiera lograr mis sueños, por motivarme y darme la mano cuando sentía que el camino se terminaba, a ustedes por siempre mi corazón y mi agradecimiento.

Mis maestros (as):

A los que en este andar por la vida, influyeron con sus lecciones y experiencias en formarme como una persona de bien y preparada para los retos que pone la vida, a todos y cada uno de ellos les dedico cada una de estas páginas de mi tesis.

Carmen Flores:

Agradecer a una persona que desde el inicio del proyecto pese a las adversidades del mismo trabaja incansablemente para que esto sea posible y gracias nuevamente por confiar en mi persona.

Itzel Carrillo:

Agradecer a una persona que me ayudo a elaborar la tesis y también trabaja para que este proyecto salga adelante.

Eficacia terapéutica de midazolam en ampolletas utilizadas para sedación en pacientes pediátricos de terapia intensiva. Resultados preliminares.

INDICE

Contenido	Página
Resumen estructurado	3
Introducción	4
Antecedentes	4
Manejo de sedación en el paciente crítico	4
Farmacología de midazolam	5
Efectos adversos del midazolam	6
Relación entre la concentración plasmática y el efecto farmacológico	8
Factores que modifican la biodisponibilidad de un fármaco	9
Factores de la formulación farmacéutica que intervienen en la absorción de los medicamentos	9
Sedación en los pacientes de Terapia Intensiva	10
Índice Biespectral (BIS)	11
Estudios farmacocinéticos-farmacodinámicos en pacientes de Terapia Intensiva	13
Planteamiento del problema	14
Justificación	14
Preguntas de investigación	15
Objetivos	16
Hipótesis	16
Clasificación de la investigación	16
Material y métodos	16
Criterios de inclusión	20
Criterios de exclusión	20
Criterios de eliminación	21
Consideraciones éticas	21
Ubicación del estudio	21
Resultados	23
Discusión	28
Referencias bibliográficas	31
Glosario	35
Anexos	35

EFICACIA TERAPÉUTICA DE MIDAZOLAM EN AMPOLLETAS UTILIZADAS PARA SEDACIÓN EN PACIENTES PEDIÁTRICOS DE TERAPIA INTENSIVA

1. RESUMEN ESTRUCTURADO

Antecedentes. Midazolam es ampliamente utilizado como sedante en pacientes pediátricos atendidos en unidades de terapia intensiva (UTI). En el Departamento de Terapia Intensiva del Instituto Nacional de Pediatría (INP), se atienden niños críticamente enfermos tanto médicos como quirúrgicos, para la sedación de los pacientes se utiliza midazolam. Con respecto a la sedación con midazolam, médicos y enfermeras de este Departamento han observado que cuando se administra el medicamento genérico a dosis terapéuticas (dosis iniciales de infusión continua de 200 µg/kg/h) no se logra el efecto terapéutico de sedación, por lo que generalmente se administran dosis mayores de hasta 1500 µg/kg/h. Sin embargo cuando se utiliza el medicamento innovador (sal original), se consigue una sedación efectiva a dosis de 200 µg/kg/h. **Objetivos.** Determinar la eficacia terapéutica de midazolam de la sal original y genérica utilizada para sedación en pacientes pediátricos atendidos en la Terapia Intensiva del Instituto Nacional de Pediatría. Evaluar el grado de sedación en los pacientes estudiados hasta este momento. **Material y métodos.** Etapa 1 (Laboratorio): Estudio transversal comparativo: se cuantificó la concentración de midazolam en las ampollas mediante un método por Cromatografía de Líquidos de Alta Resolución (HPLC). Etapa 2 (Clínica): Ensayo clínico, comparativo, prospectivo, longitudinal, hasta el momento se han incluido 10 pacientes de 1 a 18 años de edad, los cuales se dividieron en dos grupos aleatoriamente (grupo A y grupo B), a los cuales se les administró midazolam mediante infusión continua, a una dosis inicial de 200 µg/kg/h. La medición del nivel de sedación se realizó mediante el Índice Biespectral (BIS). Se tomaron muestras sanguíneas durante la primera, 3, 12 y 24 horas después de iniciada la infusión de Midazolam, así como en la primera dosis de reducción y a las 3 y 24 horas después de haber suspendido la infusión. Durante este tiempo se mantuvo la medición continua de BIS. Asimismo, se llevó un registro de reacciones adversas del medicamento en cada uno de los pacientes que ingresaron al estudio. **Resultados.** Se muestran resultados preliminares de tipo descriptivo del estudio, se estudiaron 10 pacientes (de 1 a 18 años), se excluyeron 3 paciente e ingresaron 7 al estudio, de los cuales 5 tenían diagnóstico de choque séptico y leucemia y 2 pacientes insuficiencia respiratoria aguda secundaria a neumonía; los valores de BIS se reportaron en un rango amplio, entre 21 a 70 y dosis elevadas de midazolam, entre 50 a 600 mcg/kg/h. **Conclusión.** Los resultados son preliminares, aún no se puede determinar la eficacia terapéutica de midazolam sea el medicamento innovador o el medicamento genérico. Se puede evidenciar que para lograr una sedación adecuada en cada uno de los pacientes se debe de individualizar cada caso hasta conseguir la sedación deseada en función de las necesidades clínicas, edad, estado general, presencia de disfunciones orgánicas y la medicación concomitante con las cuales puedan existir interacciones medicamentosas. El estudio continúa en proceso hasta completar el número de pacientes y entonces se realizará el análisis comparativo entre ambos medicamentos.

PALABRAS CLAVES: *Eficacia terapéutica, midazolam, índice biespectral, niños graves*

EFICACIA TERAPÉUTICA DE MIDAZOLAM EN AMPOLLETAS UTILIZADAS PARA SEDACIÓN EN PACIENTES PEDIÁTRICOS DE TERAPIA INTENSIVA.RESULTADOS PRELIMINARES

2. INTRODUCCIÓN.

El midazolam es una benzodiazepina ampliamente utilizada como sedante en pacientes pediátricos atendidos en unidades de cuidados intensivos. Este fármaco ejerce su efecto clínico mediante la unión a un receptor complejo que facilita la acción de inhibición del neurotransmisor ácido gama-amino butírico (GABA). La sedación es imprescindible para facilitar el cuidado y el manejo del paciente pediátrico en estado crítico, existen escalas clínicas y de monitorización para manejo adecuado de la sedación, como es el BIS (índice bispectral).El presente estudio pretende determinar la eficacia terapéutica de la sal original comparada con la marca genérica de midazolam y que actualmente se utiliza para sedación de los pacientes pediátricos críticamente enfermos atendidos en el Departamento de Terapia Intensiva del Instituto Nacional de Pediatría, donde se ha observado que cuando se administra el medicamento genérico a dosis terapéuticas (dosis iniciales de infusión continua de 200 µg/kg/h) no se logra el efecto terapéutico de sedación, por lo que generalmente se administran dosis mayores de hasta 1500 µg/kg/h. Sin embargo cuando se utiliza el medicamento innovador (sal original), se consigue una sedación efectiva a dosis de 200 µg/kg/h.

Los resultados de esta tesis son preliminares ya que el estudio es prospectivo a dos años más por lo que aún se está realizando en la UTI del INP.

3. ANTECEDENTES.

Manejo de sedación en el paciente crítico.

Los pacientes críticamente enfermos que ingresan a la unidad de cuidados intensivos pediátricos cursan con múltiples factores que ameritan control del dolor y el uso de sedación; la analgesia es la atenuación o eliminación de la sensación de dolor y la sedación son las medidas encaminadas a disminuir la ansiedad, la agitación y el estrés.^{1,2}

El agente sedante ideal debe producir su acción en el menor tiempo posible, ser de corta duración y tener los mínimos efectos adversos. En la elección del sedante se debe tener en cuenta el estado hemodinámico del paciente ya que la hipotensión es un efecto secundario frecuente.³

Durante el manejo de la ventilación mecánica (una vez intubado al paciente crítico), se considera que un paciente esta desadaptado cuando la ventilación mecánica no se sincroniza con la ventilación del paciente, es decir "el paciente lucha, y no se deja llevar por el respirador", la utilización de sedantes y analgésicos pueden prevenir o tratar la desadaptación permitiendo una ventilación menos agresiva, es por esta razón (y otras más), que en la unidad de terapia intensiva está indicado el uso de sedante en infusión durante el manejo del paciente crítico, se procede a la adaptación farmacológica programando el nivel de sedación.⁴

La sociedad Americana de Anestesia (ASA) ha definido 4 niveles generales de sedación; comprende desde la sedación mínima o ansiolisis hasta la anestesia general:⁵

- Sedación mínima o ansiolisis se refiere al estado inducido por medicamentos en el cual la capacidad cognitiva y motora se altera; normalmente el paciente responde al llamado. La función ventilatoria y cardiovascular no se altera.
- Sedación y analgesia moderada; conocida también como sedación consciente, es un estado en el cual hay disminución del estado de consciencia pero el niño responde espontáneamente al estímulo verbal o con estímulo táctil débil. La función cardiovascular y ventilatoria se conserva.

- Sedación profunda y analgesia; es un estado con disminución del estado de conciencia ante el cual el niño responde sólo a un estímulo doloroso o persistente. La ventilación espontánea y reflejos de la vía aérea están alterados y puede requerir asistencia de los mismos. La función cardiovascular usualmente esta conservada.
- En cuanto a la anestesia general; hay pérdida total del estado de conciencia, durante el cual no hay respuesta a los estímulos dolorosos, el paciente no es capaz de mantener de forma adecuada la función ventilatoria o de proteger la vía aérea y la función cardiovascular también puede estar alterada.

Farmacología de midazolam.

El midazolam es una benzodiazepina que es ampliamente utilizada como sedante en pacientes pediátricos atendidos en unidades de cuidados intensivos. Este fármaco ejerce su efecto clínico mediante la unión a un receptor complejo que facilita la acción de inhibición del neurotransmisor ácido gama-amino butírico (GABA). A través de este mecanismo, midazolam ejerce su efecto sedante, ansiolítico, anticonvulsivante, relajante muscular y amnésico, tanto en adultos como en niños.^{6,7}

La acción farmacológica del midazolam se caracteriza por un rápido inicio de efecto, y debido a su rápida transformación metabólica, tiene una acción de corta duración. Debido a su baja toxicidad, tiene un amplio rango terapéutico. Tiene un efecto inductor del sueño y sedante muy rápidos, con intensidad pronunciada.⁸ Es soluble en agua en la formulación comercial (parenteral) pero se vuelve liposoluble a pH fisiológico y puede entonces atravesar la barrera encefálica.⁷

El midazolam provee de sedación efectiva de 0.07 a 0.15 mg/kg en jóvenes de 20 años de edad, con una disminución de dosis de aprox. 15% por década de edad. La sedación es efectiva de 20 a 40 minutos.⁸

Cuando midazolam es administrado por vía intravenosa, la curva de concentración plasmática *versus* tiempo muestra una o dos fases distintas de distribución. El volumen de distribución en el estado estable es de 0.7 a 1.2 L/kg. Del 96 al 98% del midazolam se une a las proteínas plasmáticas, siendo la albúmina la principal proteína a la que se une. El rango de depuración de midazolam va de 6 a 11 mL/kg/min.⁹

Tiene un tiempo de vida media de distribución de 7.2 minutos y un tiempo de vida media de eliminación de 2.5 h, intervalo de 2.1 a 3.4 h.¹⁰

El tiempo de vida media en niños mayores de 12 meses es de 0.8 a 1.8 h, con una depuración de 4.7 a 19.7 mL/min/kg. Dosis administradas en niños deben ser calculadas en mg/kg. Para niños de 6 meses a 5 años la dosis inicial es de 0.05 a 0.1 mg/kg. Dosis total hasta de 0.6 mg/kg pueden ser necesarias para lograr el punto final deseado. Para niños de 6 a 12 años la dosis inicial es de 0.025 a 0.05 mg/kg con una dosis total de hasta 0.4 mg/kg para lograr el punto final deseado.⁷

Es metabolizado en el hígado por el citocromo P450, y su metabolito principal es el 1-OHmidazolam. Este último es conjugado con ácido glucurónico, el 1-OH-midazolam glucurónico, el cual tiene poca actividad biológica.⁷ Del 60% al 80% de la dosis es excretada en la orina como conjugado glucurónico-alfa-hidroxiimidazolam, con una vida media de una hora. Menos del 1% de la dosis se excreta en la orina en forma inalterada.¹¹ Sin embargo, se sabe que el 1-OH-midazolam glucurónico parece tener propiedades sedativas a concentraciones altas, como se ha observado en pacientes adultos con falla renal.¹²

Cuadro 1. Características farmacocinéticas principales del midazolam

Absorción	Rápida y completa a partir del tejido muscular. La biodisponibilidad (BD) sobrepasa el 90%. Administrado por vía oral la BD es del 44%.
Curva de concentración plasmática	Administrado intravenosamente la curva muestra una o dos fases distintas de distribución.
Distribución	Paso lento y reducido al líquido cefalorraquídeo. Atraviesa lentamente la placenta y penetra en circulación fetal.
Volumen de distribución	1 a 2.5 L/Kg (o 77L/70Kg).
Unión a proteínas	95% principalmente a albúmina.
Vida media	1.8 a 3 horas en voluntarios sanos. Puede alargarse hasta 3 veces en pacientes ancianos y quirúrgicos, y hasta 6 veces cuando se usa en infusión para sedación prolongada.
Metabolismo	Extracción hepática del 40% a 50%. Es hidroxilado por la enzima CYP3A4.
Principal metabolito	Alfa-hidroximidazolam, farmacológicamente activo. Contribuye en un 10% a los efectos de la dosis intravenosa.
Eliminación	Menos del 1% de la dosis se recupera en orina en forma inalterada. El 60% a 80% de la dosis es excretada en la orina como conjugado glucorónidoalfahidroximidazolam.

Fuente: Katzung, Basic & Clinical Pharmacology, 1995. Reves et al, Midazolam: pharmacology and use, 1985. Heizmann et al. Pharmacokinetics and bioavailability of midazolam in man, 1983. Allonen et al. Midazolam kinetics. 1981.

La falla en la sedación adecuada con midazolam parece tener mecanismos multifacéticos. La heterogeneidad del complejo del receptor GABA(A) y de las alteraciones por las que este complejo puede atravesar, pueden explicar funcionalmente, hasta algún grado, la diversidad en los resultados fisiológicos y farmacológicos.¹³

Otros factores responsables en la diversidad de la respuesta pueden incluir medicaciones concomitantes, edad del paciente, enfermedades concurrentes (del hígado, riñón), el estatus general de salud, el uso del alcohol, el fumar y el estatus hormonal.¹⁴

Cuatro mecanismos por los que posiblemente puede fallar la sedación con el uso de Midazolam son: 1. Variación y alteración en la estructura, número y función del receptor; 2. Alteración en la concentración de medicamento que llega al receptor; 3. Variación en la concentración de un ligando en un receptor endógeno, y 4. Cambios en los componentes de la respuesta distal al receptor.

Efectos adversos del midazolam.

Del midazolam se han reportado los siguientes efectos adversos más comunes: hipo, náusea, vómito, espasmo laríngeo, disnea, alucinaciones, mareo, ataxia, movimientos involuntarios. También produce baja de la presión arterial, baja saturación de oxígeno y cambios en el ritmo cardíaco y respiratorio.^{13,15,16} Marriot y colaboradores estudiaron 117 pacientes sometidos a sedación consciente bajo un protocolo establecido y detectaron que los eventos adversos ocurren en el 35% (CI 95%=27- 44%) de los pacientes, sobre todo agitación (17.1%), hipotensión (12.8%) y la hipoxemia (2.6%) asociada.¹⁷ Con una sobredosificación puede ocurrir depresión ventilatoria, apnea, arreflexia, arresto respiratorio y/o cardíaco (usualmente en combinación con

fármacos depresores del sistema nervioso central) y episodios de hipotensión.¹⁶ Sin embargo, en los pacientes de terapia intensiva el efecto de depresión del sistema nervioso central es un efecto deseado.

En la administración intravenosa se recomienda que esta se practique lentamente (unos 2.5 mg en 10 segundos para la inducción de la anestesia y 1 mg en 30 segundos para la sedación consciente). El efecto se instaura unos 2 minutos contados desde el comienzo de la inyección.^{19,20}

Como el midazolam es metabolizado a un metabolito activo llamado alfa-hidroximidazolam, mismo que se acumula en caso de insuficiencia renal aguda, en este tipo de pacientes puede ocurrir sedación prolongada.^{22,28} Los efectos del midazolam se potencializan y así llevan a efectos indeseados, por interacciones con medicamentos inhibidores de la enzima CYP3A4 del citocromo P450, como es el caso del ketoconazol o de itraconazol, mismos que dan lugar a un incremento del área bajo la curva del midazolam en 10 a 15 veces y a un incremento de las concentraciones plasmáticas en fase de equilibrio de 3 a 4 veces.^{19,20}

Las principales contraindicaciones de uso del midazolam y las interacciones farmacológicas con otros medicamentos, se exponen en el siguiente cuadro:

Cuadro 2. Contraindicaciones, precauciones de uso e interacciones farmacológicas del midazolam

Contraindicaciones y precauciones de uso	Interacciones
Hipersensibilidad al midazolam o a las benzodiazepinas	Potencializan la acción sedante central entre sí: Miastenia grave. Neurolépticos, tranquilizantes, antidepresivos, hipnoinductores, analgésicos y anestésicos.
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica, disfunción renal o hepática, insuficiencia cardíaca congestiva, shock o coma	Retarda o disminuye su metabolismo y eliminación, el uso concomitante de inhibidores del CYP3A4: Cimetidina, eritromicina, claritromicina, diltiacem, verapamilo, gestodeno, jugo de pomelo, itraconazol, ketoconazol, fluconazol, amiodarona, mibefradilo, ritonavir, indinavir, troleandomicina.
Glaucoma de ángulo estrecho, glaucoma de ángulo abierto no tratado	
Intoxicación alcohólica aguda con depresión de signos vitales	
Desbalance severo hidro-electrolítico	Puede aumentarse el metabolismo por inducción del CYP3A4: Barbitúricos, fenitoína, carbamacepina, dexametasona, troglitazona y rifampicina.
Primer trimestre de embarazo	

Fuente: Dundee et al. Clinical pharmacology of dormicum and anexale, 1988. Reves et al. Midazolam pharmacology and use anesthesiology, 1985. Shenfield, The cytochrome P450 system and adverse drug interactions, 1999.

Las principales indicaciones y forma de uso del midazolam constan en el siguiente cuadro:

Cuadro 3. Indicaciones y forma de uso del midazolam

INDICACIÓN	FORMA DE ADMINISTRACIÓN
Pre medicación quirúrgica	Sedación del estado de conciencia, 30 minutos antes de inducir la anestesia. Dosis en niños (0.08 a 0.20 mg/Kg) IM. Por vía rectal en solución (0.3 a 0.5 mg).
Ataranalgesia, en niños, por administración intramuscular	Midazolam (0.15 a 0.20 mg/kg intramuscular) en combinación con ketamina intramuscular. Se consigue sueño profundo de 2 a 3 minutos.
Sedación consciente intravenosa, para intervenciones diagnósticas o quirúrgicas y procedimientos endoscópicos, bajo anestesia local	Dosis inicial: 2.5 mg IV unos 5 a 10 minutos antes de comenzar la intervención. Dosis complementarias: 1 mg según necesidad. No suele necesitarse más de un total de 5 mg para conseguir el nivel de sedación deseado. En pacientes muy enfermos, de edad avanzada o estado precario, ha de reducirse la dosis inicial a 1 o 1.5 mg y no suele necesitarse más de unos 3.5 mg en total.
Sedación intravenosa a largo plazo en unidades de cuidado intensivo	Dosificación individual hasta conseguir la sedación deseada en función de las necesidades clínicas, estado general, edad y medicación concomitante. Dosis inicial: 0.03 mg/Kg. Dosis de mantenimiento: 0.03 a 0.2 mg/Kg/h. La dosis inicial debe reducirse o no darse en caso de hipovolemia, vasoconstricción o hipotermia.

Fuente: Dundee et al. Midazolam: a review of its pharmacological properties and therapeutic use, 1984. Reves et al. Midazolam: pharmacology and use, 1985.

Las indicaciones del midazolam son varias, pero se debe tener muy en cuenta las contraindicaciones y precauciones que también conlleva, a fin de evitar complicaciones en el paciente, especialmente las relacionadas con sobredosificaciones.

Los efectos de la sobredosis con midazolam (y otras benzodiazepinas) pueden ser controlados con flumazenil. El flumazenil es una imidazobenzodiazepina que bloquea los efectos centrales de las benzodiazepinas por interacción competitiva a nivel del receptor.^{25,26} Por lo tanto es un antagonista de las benzodiazepinas indicado para revertir los efectos centrales (la sedación, debilitación de la memoria, disminución de actividad psicomotora y depresión ventilatoria) de estos medicamentos.^{22,23} Generalmente el flumazenil se utiliza a una dosis entre 0.2 a 3 mg administrados intravenosamente y si no se obtiene un nivel adecuado de conciencia a los 30 segundos, debe administrarse otra dosis de 0.3 mg a 0.5 mg a intervalos de 1 minuto, hasta un máximo de 3 mg. Ocasionalmente, algunos pacientes requieren una dosis total de 5 mg y si a la misma no responden luego de 5 minutos, lo más probable es que la causa de la sedación no sea una benzodiazepina.²⁵

Relación entre la concentración plasmática y el efecto farmacológico.

Cuando se administra un medicamento por vía intravenosa, la concentración plasmática alcanzada depende de dos factores, la distribución y la eliminación del fármaco. Asumiendo que exista una relación directa entre el efecto farmacológico y la concentración plasmática de un medicamento administrado por vía intravenosa, para obtener un efecto terapéutico óptimo se tendrá que ajustar la dosis tomando en cuenta estos dos procesos. Al

administrar un fármaco por vía intravenosa, éste se diluye en el plasma y de esta manera puede llegar a todos los tejidos irrigados por la circulación. De esta forma, el fármaco puede llegar tanto a su sitio de acción y producir su efecto terapéutico, como a otros tejidos donde también puede provocar efectos, llamados colaterales. Una vez que se establece el equilibrio entre la concentración del fármaco en el plasma y la concentración de fármaco en el sitio de acción, es posible establecer una relación entre la concentración plasmática y el efecto farmacológico. De esta manera, concentraciones plasmáticas bajas, se relacionan con un efecto poco intenso, mientras que concentraciones plasmáticas elevadas se relacionan con un efecto de gran intensidad. Para establecer la relación entre la concentración plasmática y el efecto, se llevan a cabo estudios en los que los voluntarios sanos o pacientes reciben un fármaco por vía sistémica. A diversos tiempos se mide la intensidad del efecto farmacológico y se toman simultáneamente muestras de sangre. Se mide la concentración del fármaco en plasma y se relacionan los valores de concentración con los del efecto.²⁴

Factores que modifican la biodisponibilidad de un fármaco.

Se entiende por biodisponibilidad a la cantidad de fármaco que se absorbe y a la velocidad a la que se lleva a cabo la absorción. Se refiere a la fracción del fármaco administrado que llega a la circulación sistémica. A continuación se mencionan los factores que la modifican:

1. *Metabolismo hepático de primer paso*: cuando se absorbe un fármaco en el tubo digestivo, ingresa a la circulación portal antes de llegar a la circulación sistémica. Si el agente se metaboliza con rapidez en el hígado, disminuye la cantidad que llega a la circulación sistémica.

2. *Solubilidad del fármaco*: Las sustancias hidrofílicas se absorben en forma deficiente debido a su incapacidad para cruzar las membranas celulares ricas en lípidos. En forma paradójica, los compuestos que son demasiado hidrofóbicos tampoco se absorben bien porque son por completo insolubles en los lípidos corporales y, por lo tanto, no pueden acceder a la superficie de las células. Para que un fármaco se absorba con o conservar cierto grado de solubilidad en soluciones acuosas.

3. *Inestabilidad química*: algunos fármacos, como la penicilina G, son inestables en el pH gástrico. Otros, como la insulina, pueden destruirse en el tubo digestivo por la acción de diversas enzimas.

4. *Tipo de formulación del fármaco*: diversos factores que no tienen relación con la composición química pueden alterar la absorción de un compuesto. Por ejemplo, el tamaño de las partículas, el tipo de sal, el polimorfismo de sus cristales y la presencia de excipientes (como agentes dispersantes o para conferir consistencia) pueden modificar la facilidad con que se disuelve, a la vez que su velocidad de absorción.²⁵

Factores de la formulación farmacéutica que intervienen en la absorción de los medicamentos.

Para comercializar un medicamento, se requiere hacer una gran cantidad de estudios de investigación sobre el principio activo o fármaco, es decir sobre los efectos producidos y sus mecanismos de acción. La investigación farmacológica se realiza desde el nivel molecular hasta el nivel clínico y permite contar con principios activos cada vez más efectivos y seguros. Sin embargo, todos los medicamentos pueden producir efectos colaterales si sus concentraciones en plasma exceden de la ventana terapéutica. Por lo tanto, es necesario realizar investigación adicional para determinar cómo administrar el medicamento, de manera que las concentraciones plasmáticas se mantengan dentro de esa ventana terapéutica.

Los factores derivados de la formulación de los medicamentos son, probablemente, la causa más frecuente de la inequivalencia de las formas farmacéuticas. Estos son sistemas complejos donde el principio activo, los excipientes o coadyuvantes, así como los factores tecnológicos, pueden jugar un rol fundamental en la liberación de los principios activos. En una formulación farmacéutica deben ser considerados un sinnúmero de factores que son susceptibles de modificar la disponibilidad de los fármacos.

Indudablemente, las propiedades físicas y químicas del fármaco son importantes en sus características de absorción. La solubilidad, su coeficiente de partición lípido/agua, la existencia de formas polimórficas, entre otros. Algunos de los factores que pueden alterar la biodisponibilidad de una forma farmacéutica son:

a) *Estereoisomería*. Los recientes avances en la tecnología permiten la separación de estereoisómeros, que han tenido un fuerte impacto en el diseño de protocolos de bioequivalencia. Un buen número de fármacos que se encuentran en el comercio están constituidos por mezclas racémicas y frecuentemente la actividad terapéutica o tóxica reside principalmente en uno u otro.²⁶

b) *Tamaño de partícula del principio activo*. Este factor es muy importante, ya que la velocidad de disolución de un fármaco es directamente proporcional a la superficie del sólido que está expuesto al líquido de disolución. De tal manera que un menor tamaño de partícula deberá proporcionar una mejor absorción.²⁷

c) *Efecto de los excipientes o coadyuvantes*. Los excipientes o coadyuvantes se han definido como sustancias inertes e inactivas que ayudan a la obtención y conservación de una forma farmacéutica. Sin embargo, hoy en día se sabe muy bien que los excipientes no son tan inertes como se les suponía y que, por el contrario, pueden originar interacciones químicas y físicas como muchos fármacos, alterando las características de estabilidad de éstos. Un ejemplo dramático de la importancia de los excipientes en la biodisponibilidad es el que se reportó en Australia, donde el cambio de sulfato de calcio por lactosa, dio origen a intoxicaciones graves por la mayor biodisponibilidad en comprimidos de fenitoína.²⁸

d) *Efecto del almacenamiento*. La duración del almacenamiento, así como las condiciones de éste, son factores importantes a considerar en la conservación de las características de disponibilidad de las formas farmacéuticas, especialmente las sólidas. Cambios en las cinéticas de disolución a través del tiempo, reflejan una disminución gradual de la disponibilidad de algunos fármacos en líquidos, la biodisponibilidad se puede ver afectada con el tiempo.²⁹

Sedación en los pacientes de Terapia Intensiva

La sedación se ha convertido en parte integral en la práctica diaria, ya que reduce la respuesta al estrés, provee ansiólisis y mejora la tolerancia al apoyo ventilatorio.³⁰⁻³² Desafortunadamente, los sedantes tienen efectos adversos, tienen el potencial de prolongar la ventilación mecánica, y pueden incrementar los costos en salud. Un agente sedante ideal tendría un rápido inicio de acción, efectivo al proveer sedación adecuada, permitiría una rápida recuperación después de suspenderlo, fácil de administrar, carente acumulación del fármaco, pocos efectos adversos, interactuaría mínimamente con otros fármacos y su costo fuera bajo.

En una encuesta realizada en 164 Unidades de Cuidados Intensivos en Estados Unidos,³³ se encontró que fueron usados 18 diferentes agentes sedantes, entre los más comunes fueron sulfato de morfina, lorazepam, midazolam, diazepam y haloperidol; en otra encuesta realizada en el Reino Unido se utilizaron 11 diferentes agentes,³⁴ en donde también se incluye al midazolam; por otro lado, otro autor reporto el uso de 23 diferentes fármacos para sedación, ansiedad y dolor en su unidad de cuidados intensivos^{35,36} donde destaca también el uso de la benzodiazepina de interés. Estas encuestas indican la variación que hay en la práctica de administración de sedantes para pacientes críticamente enfermos.³⁷

Existen varios agentes farmacológicos que proveen sedación, sin embargo la medicación está basada en la respuesta del paciente, así como la variabilidad en su farmacocinética y farmacodinamia.

Las benzodiazepinas son los agentes más comúnmente utilizados para sedación en la Unidad de Terapia Intensiva Pediátrica (PICU). Las benzodiazepinas se unen a la subunidad- α del receptor para la inhibición del aminoácido, Ácido Gamma-Amino Butírico (GABA). Esta interacción aumenta la unión de la molécula GABA a la subunidad- β , lo cual facilita la conducción de cloro a través de la membrana neuronal, resultando en una hiperpolarización. Este mecanismo primario de acción vía sistema GABA es compartido por muchos agentes sedantes usados en la PICU, incluyendo las benzodiazepinas, propofol y los barbituratos.

Midazolam es una benzodiazepina soluble en agua de rápida acción y un tiempo de vida media de eliminación corto. Se ha demostrado la eficacia de infusiones continuas de midazolam en el paciente comenzando con dosis desde 0.05 hasta 0.2 mg/Kg/h.³⁸⁻⁴¹ Además de su eficacia, la disponibilidad de formas genéricas del midazolam lo hace un modelo de sedación costoefectivo. Rosen & Rosen (1988) demostraron que el midazolam administrado como una dosis en bolo de 0.25mg/Kg seguido por una infusión continua de 0.4 a

4µg/Kg/min (0.02 a 0.2mg/kg/h) dio una sedación efectiva durante la ventilación mecánica sin efectos hemodinámicos adversos.¹ Varios factores, incluyendo la edad y la enfermedad, pueden alterar la farmacocinética del midazolam. La depuración de midazolam en pacientes de PICU en rangos de edad de 3 a 10 años es significativamente mayor (5.5 ± 3.5 h) que la reportada en niños sanos del mismo rango de edad (1.2 ± 0.3 h).⁶ Debido a que en estos pacientes, el promedio de tiempo de vida media es de 5.5 h, la concentración sérica en estado estacionario no será alcanzada por aproximadamente 20 h después de iniciada la infusión (4 a 5 vidas medias de la medicación). Por lo tanto, la sedación debe ser iniciada con una dosis en bolo antes de empezar una infusión continua.¹

Evaluación de la sedación.

La obtención de un grado óptimo de sedación y analgesia es un aspecto muy importante para el correcto tratamiento del niño críticamente enfermo. El objetivo es conseguir una sedación y analgesia suficientes para eliminar el dolor, la ansiedad y agitación sin provocar efectos secundarios como una disminución excesiva de la actividad cerebral y/o respiratoria, ya que una sedación y analgesia inadecuadas pueden prolongar la ventilación mecánica y aumentar la morbimortalidad y la duración del ingreso en la unidad de cuidados intensivos pediátricos de los niños críticamente enfermos.⁴²

La evaluación del estado de consciencia, sedación y analgesia es subjetiva y los medios disponibles para su monitorización son escasos. Los métodos más utilizados para analizar el nivel de sedación son las escalas clínicas de puntuación que analizan diferentes parámetros fisiológicos. En niños las más utilizadas son la escala de Ramsay modificada⁴³ y la de COMFORT,⁴⁴ aunque ambas son poco sensibles a los cambios en la profundidad del nivel de sedación.

En los últimos años se han desarrollado varios métodos que permiten analizar de forma objetiva el grado de consciencia mediante el análisis del electroencefalograma (EEG). Los más utilizados son los potenciales audioevocados y el Índice Biespectral (BIS),^{45,46} este último estima el grado de actividad eléctrica cerebral y por tanto, el de sedación del paciente mediante el análisis de las frecuencias de las ondas del EEG (SFS% frecuencias rápidas/% frecuencias lentas).⁴⁷ La información del EEG se obtiene a través de un sensor que se coloca en la frente del paciente. Su valor puede oscilar entre 0 y 100, cero en el caso de supresión completa del EEG y 100 en el paciente completamente despierto. La monitorización el BIS ha sido validada como medida de hipnosis en adultos y niños mayores de 1 año. Su empleo en niños es todavía incipiente, aunque algunos estudios ya han demostrado su utilidad durante la cirugía^{47,48} y en pacientes ingresados en la UCIP.^{49,50}

Índice Biespectral (BIS).

El BIS es muy utilizado en la UCIP, debido a que es una medición objetiva continua del nivel de consciencia del paciente. En algunos pacientes, sobre todo en aquellos con sedación moderada a profunda o sometidos a tratamientos con bloqueadores neuromusculares, los sistemas de escalas de sedación tienen una efectividad limitada. BIS puede desempeñar un papel crucial al comprobar si existe o no sobre- o infra-sedación en este tipo de pacientes. En el entorno de cuidados intensivos, el monitor BIS se suele utilizar para conseguir una valoración objetiva de la sedación.

Cuadro 4. Ventajas que proporciona BIS en estos grupos de pacientes:

<p>Sedación profunda para la ventilación mecánica</p>	<ul style="list-style-type: none"> - BIS puede medir de forma objetiva el nivel de sedación facilitando así la dosificación óptima de sedantes con el fin de impedir la sobre- o infra-sedación. - Reducción de las complicaciones clínicas y los costos debido a destetes más rápidos. - Un mejor control de la dosis de sedantes puede evitar la necesidad de utilizar agentes bloqueadores neuromusculares. - Monitorización del riesgo de consciencia intraoperatoria. - Capacidad de impedir acontecimientos adversos asociados con la infra-sedación, por ejemplo, recuerdo de experiencias desagradables.
<p>Bloqueo neuromuscular</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Las escalas de evaluación de sedación no son eficaces en estos pacientes. BIS proporciona una medición objetiva de la profundidad de la sedación. - Aporta más información para asegurar la dosificación adecuada de fármacos y el tipo de fármaco necesario. - Asegura una baja probabilidad de memoria explícita (BIS < 60). - Monitorización del riesgo de consciencia intraoperatoria.
<p>Coma inducido por fármacos</p>	<ul style="list-style-type: none"> - A pesar de que la monitorización BIS no sustituye el diagnóstico completo mediante EEG, la información objetiva continua que se proporciona simplifica la interpretación de la respuesta del paciente y facilita la dosificación de fármacos. - El monitor BIS muestra un trazado continuo de los datos en bruto del EEG. Calcula el porcentaje de tiempo en el último minuto en el que la señal de EEG se considera suprimida, indicándolo mediante la tasa de supresión (TS). - La TS se relaciona con burstdsuppression e intervalos de BIS bajos. - El valor de BIS y la TS pueden utilizarse como guía para dosificar los agentes de sedación necesarios para mantener el coma inducido por fármacos. - La tasa de supresión se muestra continuamente en el monitor mediante un valor numérico, pudiéndose presentar también en forma de tendencia. - Mejor ajuste de las dosis con información continua y objetiva.
<p>Procedimientos realizados junto a la cama del paciente</p>	<ul style="list-style-type: none"> - La utilización del BIS permite aplicar dosis de sedación específicas para cada paciente con el fin de evitar la sobre- o infra-sedación durante el procedimiento. - Monitorización del riesgo de consciencia intraoperatoria. - Mejora de la calidad de los cuidados optimizando la sedación. - Permite el mismo nivel de calidad de cuidados que en los pacientes que reciben anestesia y sedación en procedimientos quirúrgicos en el quirófano. - Ahorro potencial de costos.
<p>Cuidados al final de la vida</p>	<ul style="list-style-type: none"> - La sedación es un componente crítico en los cuidados al final de la vida. La medición objetiva del nivel de consciencia minimiza la aparición de ansiedad y la posible recuperación inesperada de la consciencia del paciente. - Tranquilidad para familiares y personal sanitario.

Fuente: Archivos de Aspect Medical Systems, 2003.

Las complicaciones de una *sedación insuficiente* que han sido reportadas son: miedo, ansiedad y agitación; riesgo de recordar situaciones desagradables o de ser consciente de ellas; posibilidad de quitarse dispositivos médicos de forma no intencionada; necesidad de más cuidados de enfermería y costos adicionales.⁵¹

En tanto que las complicaciones de la sobre sedación son: periodos de ventilación mecánica más largos; permanencia más prolongada en la UCI o en el hospital; mayor riesgo de complicaciones; necesidad de realizar pruebas diagnósticas adicionales y costos adicionales.⁵²

Las consideraciones de su uso en la UCI son que el médico debe emitir su juicio siempre que interprete el BIS en conjunción con otros signos clínicos disponibles; las lecturas BIS deben interpretarse con respecto al tiempo y en respuesta al estímulo, así como en función del estado del paciente y del plan de tratamiento; considerar que con valores BIS bajos, puede producirse movimiento, lo que suele ser indicio de analgesia inadecuada; no se recomienda confiar sólo en los valores BIS para determinar la dosis de sedantes; los valores BIS deben interpretarse con precaución en pacientes que padezcan desórdenes neurológicos, así como en aquellos a los que se les esté administrando algún tipo de medicación psicoactiva.

En la práctica clínica, la utilización conjunta de la tendencia BIS a lo largo del tiempo y de las herramientas de evaluación tradicionales de comportamiento del paciente y parámetros fisiológicos permite una monitorización continua y, por tanto, una dosificación dinámica de los fármacos sedantes.⁵³ Los valores BIS están directamente relacionados con las escalas de evaluación de sedación que se utilizan habitualmente como: escala de Ramsey,⁵⁴⁻⁵⁶ escala de sedación-agitación (SAS),^{51,55,56} escala de sedación-agitación de Richmond⁵⁷ y puntuación de COMFORT.^{58,59}

Con respecto a si ha sido validado el BIS en la UCI, se sabe que la mayoría de los datos publicados relativos al BIS están relacionados con su uso en voluntarios (estudios de validación temprana) y pacientes en el quirófano. Un creciente número de estudios están evaluando la utilidad clínica del BIS en la UCI y la UCIP.^{50,60-63}

En pacientes con sedación ligera, el BIS actúa de la siguiente manera: cuanto más ligera es la sedación de un paciente, más importante será el papel que desempeña el Electromiograma (EMG), por ejemplo elevando los valores del BIS. La potencia del EMG recogido por el BIS debe tenerse en cuenta a la hora de monitorizar a los pacientes con menor sedación. Las escalas de evaluación de sedación pueden ser más apropiadas en pacientes con altos niveles de respuesta y ligera sedación.

Cabe mencionar, que el BIS se ha validado para su uso en niños de 1 año de edad o mayores, debido a que en menores de un año, se dispone de pocas experiencias clínicas. Inclusive hay disponible un sensor pediátrico,⁴⁵ el cual se requiere cambiar cada 24 horas, sobre todo si se trata de pacientes de UCI que dependiendo de su patología, deben permanecer bajo sedación de 3 a 5 días.

Estudios farmacocinéticos-farmacodinámicos en pacientes de Terapia Intensiva.

La farmacocinética de midazolam en pacientes críticamente enfermos puede ser alterada como resultado de una falla simple o múltiple de órganos.⁴⁶ La disfunción de órganos como el hígado y riñón puede afectar la farmacocinética de midazolam de una a manera diferente a cada paciente.^{24,44,47} En pacientes adultos atendidos en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI), la eliminación de midazolam está afectada en comparación con los adultos sanos;^{76,77} mientras que en pacientes pediátricos, no se ha encontrado diferencia en la eliminación del fármaco entre pacientes de UCI y niños sanos.^{70,72} Sin embargo, de Wildt y colaboradores (2003), realizaron un estudio de farmacocinética poblacional y metabolismo de midazolam donde incluyeron 21 pacientes pediátricos atendidos en la UCI, de edades desde 2 días hasta 17 años, con una dosis inicial i.v. en bolo de 0.1 mg/kg seguido de una infusión i.v. en dosis de 0.1 mg/kg/h cada 12 h, y encontraron que los pacientes tenían una baja eliminación de midazolam en comparación con otros estudios en pacientes pediátricos de cuidados intensivos, debido probablemente a diferencias en el diseño del estudio y a diferencias en los pacientes como la edad y el estado de enfermedad. Covariables como falla renal, falla hepática y la administración concomitante de inhibidores del CYP3A son predictores importantes que alteran la farmacocinética de midazolam y de su

metabolito en pacientes pediátricos atendidos en las UCI, por lo que se requieren alternativas en las estrategias para la dosificación de este fármaco.

Por otro lado, se ha relacionado la respuesta farmacocinética con incrementos de dosis de midazolam, resultando que hay mayor posibilidad de presentarse reacciones adversas conforme la dosis aumenta.⁷³

4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

En el Departamento de Terapia Intensiva, se atienden niños críticamente enfermos tanto médicos como quirúrgicos, y se requiere de un cuidado extremo en la dosificación de medicamentos en este tipo de pacientes.

Para la sedación de los pacientes se utiliza midazolam. Generalmente la sedación se asocia con un analgésico opioide y un bloqueador neuromuscular, si así es requerido. Con respecto a la sedación con midazolam, médicos y enfermeras de este Servicio, han observado que cuando administran ampolletas de la marca genérica, a dosis terapéuticas (dosis iniciales de infusión continua de 200 µg/kg/h), los pacientes no se encuentran completamente sedados, por lo que generalmente tienen que administrarles dosis mayores de hasta 1500 µg/kg/h para lograr el efecto. Sin embargo, cabe mencionar que cuando utilizan ampolletas de la marca del medicamento innovador (sal original), si se logran observar una sedación efectiva a la dosis de 200 µg/kg/h.

Cabe mencionar que a dosis mayores de midazolam hay mayor probabilidad de que los pacientes presenten reacciones adversas como hipotensión o depresión cardio-respiratoria y alteraciones psicomotoras. Por otro lado, desde el punto de vista económico, si los pacientes requieren que se les administren dosis mayores del medicamento genérico para lograr la sedación, implica el uso de más ampolletas y por lo tanto, esto genera un mayor gasto por parte del hospital, en una relación aproximada de 8:1 del medicamento genérico con respecto al medicamento innovador.

Si bien el presente estudio no tiene como objetivo principal llevar a cabo un estudio de fármaco-economía, se generaría información relevante que tendría impacto en la licitación de la compra de ampolletas de midazolam en el Instituto.

Por lo tanto, es necesario llevar a cabo un estudio en el que se determinen las causas por las cuales el efecto sedante de la marca genérica no se está dando de igual manera que el innovador. Se planteará la estrategia farmacológica más adecuada para el paciente que nos permita determinar los factores que modifican la eficacia de midazolam al utilizar ampolletas de dos marcas comerciales en pacientes pediátricos de terapia intensiva.

5. JUSTIFICACIÓN.

En el presente estudio se pretende determinar la eficacia terapéutica de midazolam en una marca genérica de ampolletas comparada con la marca del innovador y que actualmente se utiliza para sedación de los pacientes pediátricos críticamente enfermos atendidos en el Departamento de Terapia Intensiva del INP. Se ha observado que con la marca del genérico no se obtiene el efecto sedativo en los pacientes a las dosis de infusión que utilizan en el Servicio, la cual es de 200 µg/kg/h. Revisando la libreta de los diagnósticos de los pacientes que se ven en el Servicio, se atienden aproximadamente de 600 a 650 pacientes por año, más del 99% de la sedación es con midazolam, solo 2 ó 3 casos son con tiopental. Pacientes con ventilación mecánica: en Octubre de 47 ingresos 25 venían intubados con midazolam, en Noviembre de 53 ingresos 26 fueron tratados con dicho fármaco y en Diciembre de 52 ingresos 30 fueron tratados con este medicamento, es decir, aprox. el 50% de los ingresos son tratados con midazolam, a su vez, 8 de cada 10 pacientes tratados presentaron falla terapéutica con el medicamento genérico.

Por lo cual, se propone llevar a cabo un estudio para la determinación de niveles plasmáticos del midazolam de ambas marcas en los pacientes pediátricos y su relación con el efecto sedante. Por otro lado, se pretenden realizar las siguientes pruebas: análisis de contenido del fármaco en la formulación, monitoreo del

almacenamiento de las ampollas tanto en el almacén de farmacia como en el sub-almacén de Terapia Intensiva, y finalmente cómo se lleva a cabo la preparación del medicamento que se administrará al paciente. Asimismo se realizará un reporte de las reacciones adversas que se presenten durante el tratamiento, que será de utilidad para llegar a proponer un esquema de dosificación adecuado, seguro y eficaz para la sedación de los pacientes cuando se utilizó la marca del medicamento genérico que se está probando, que es la marca que actualmente se utiliza en el hospital.

Cabe mencionar que a dosis mayores de midazolam hay mayor probabilidad de que los pacientes presenten reacciones adversas como hipoventilación, disminución de saturación de oxígeno, apnea e hipotensión, depresión respiratoria, cardiovascular y alteraciones psicomotoras. Por otro lado, desde el punto de vista económico, si los pacientes requieren que se les administren dosis mayores del medicamento genérico para lograr la sedación, implica el uso de más ampollas y por lo tanto, esto genera un mayor gasto por parte del hospital, en una relación aproximada de 8:1 del medicamento genérico con respecto al medicamento innovador. Por lo tanto, nos dimos a la tarea de investigar en la Farmacia del Instituto el costo para el hospital de las ampollas genéricas de midazolam (caja con 5 ampollas de 15 mg/3ml, Laboratorios PiSA) y es de 58 pesos, sin embargo no viene indicado en la caja el costo máximo al público, el cual podríamos tomarlo de referencia para compararlo contra el costo de las ampollas de la marca Dormicum, cuyo costo va desde \$ 962.00 hasta \$ 988.00, en las farmacias San Pablo y de Especialidades Medica Sur, respectivamente. Debido a que no sabríamos el costo al cual el Instituto compraría las ampollas de la marca Dormicum, el cual sería a un costo más bajo del que se vende en las Farmacias, resulta difícil hacer la comparación de ambas marcas en cuanto a costos, sin embargo, existe un problema de falla terapéutica con el medicamento genérico, por lo que, proponemos con el presente estudio explicar las causas por las cuales no se está dando el efecto sedativo a dosis terapéuticas en los pacientes de terapia intensiva con uno de los fármacos más utilizados en el hospital.

En la literatura no hay estudios como el que se plantea en el presente trabajo donde se compare el efecto sedante de dos marcas comerciales de midazolam en población pediátrica mexicana atendidos en unidades de terapia intensiva, por lo que sería el primer estudio en nuestra población infantil que además lleve un soporte farmacológico para conocer las causas en la diferencia en el efecto sedante del midazolam.

6. PREGUNTAS DE INVESTIGACIÓN.

Etapa 1

¿Existirán diferencias en la sedación de los pacientes de Terapia intensiva debido a diferencias en el contenido del fármaco en la formulación de ambas marcas comerciales?

Etapa 2

¿Existirá relación entre los niveles plasmáticos de midazolam, a una dosis de infusión continua desde 200 hasta 1500 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ utilizando ambas marcas con el grado de sedación en pacientes pediátricos de Terapia Intensiva?

¿Cuáles serán las reacciones adversas de midazolam asociadas con las dosis utilizadas para sedación en pacientes pediátricos atendidos en el Servicio de Terapia Intensiva al utilizar las dos marcas comerciales?

7. OBJETIVOS.

OBJETIVO GENERAL.

Determinar la eficacia terapéutica de midazolam en ampolletas de dos marcas utilizadas para sedación en pacientes pediátricos atendidos en terapia intensiva, a través del estudio del contenido del fármaco, la dosificación.

OBJETIVOS PARTICULARES.

Etapa 1

-Cuantificar el contenido de midazolam en la formulación de la marca del innovador y del medicamento genérico

Etapa 2

-Evaluar el grado de sedación en los pacientes.

-Correlacionar las variables de biodisponibilidad con el grado de sedación en los pacientes de la UTI.

-Describir las reacciones adversas que se presenten durante la sedación.

8. HIPÓTESIS.

Etapa 1

-Las diferencias en la biodisponibilidad del midazolam de dos marcas comerciales se deberán a diferencias en la formulación de ambas marcas, como el contenido del fármaco (midazolam hidrocloreuro) y los excipientes (cloruro de sodio, ácido clorhídrico, hidróxido de sodio, agua para inyección).

Etapa 2

-El fármaco innovador tendrá una congruencia con la dosificación sugerida del 80% y el medicamento genérico tendrá una congruencia con la dosificación sugerida del 20%, debido a que de cada 10 pacientes atendidos en el Servicio 8 presentan falla terapéutica.

-Al emplear una dosis de infusión continua de 200 µg/kg/h, es probable que se presenten reacciones adversas del medicamento en 1 de cada 10 de los pacientes pediátricos que sean más sensibles al midazolam de ambas marcas comerciales.

9. CLASIFICACIÓN DE LA INVESTIGACIÓN.

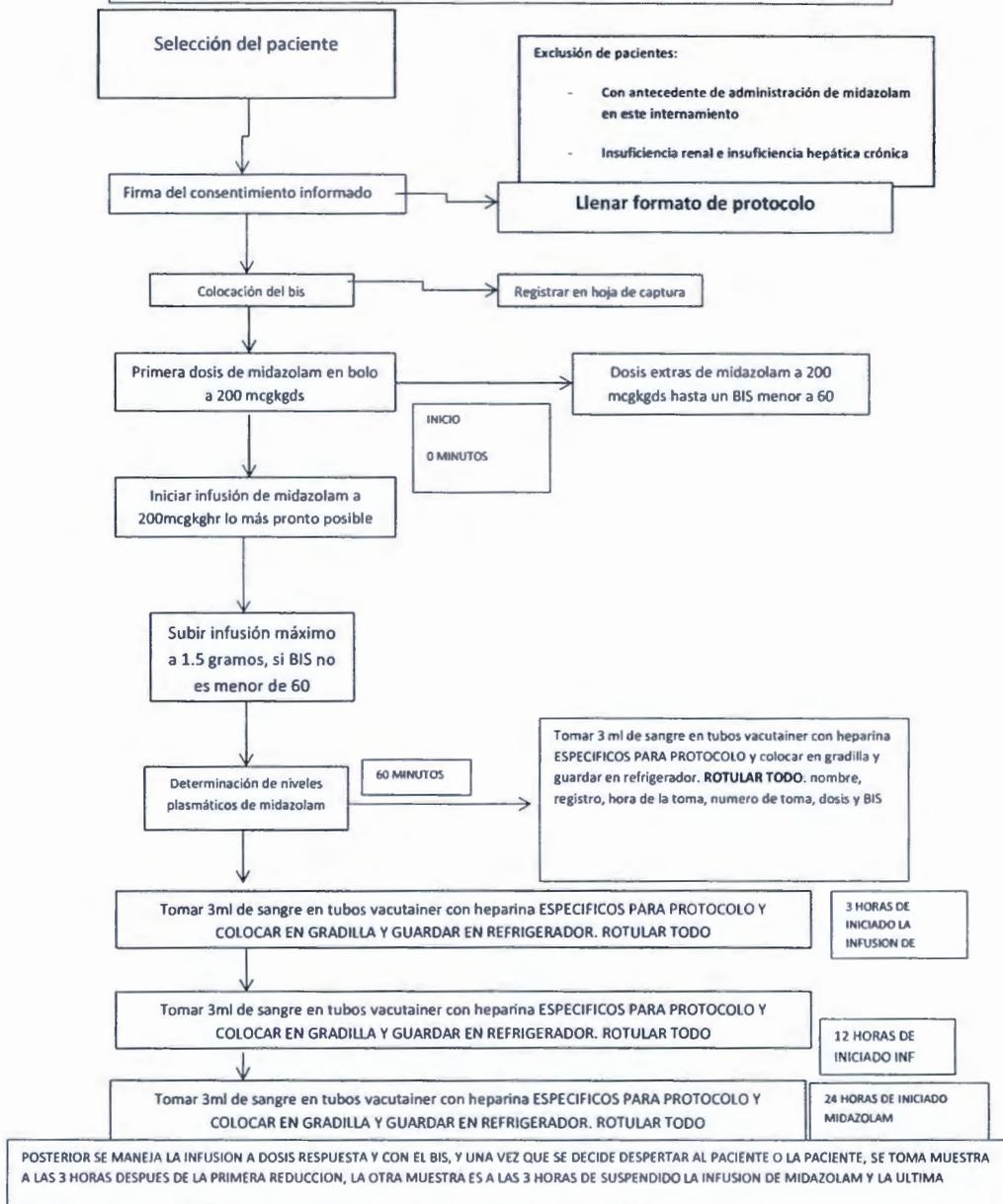
Etapa 1: Estudio transversal comparativo

Etapa 2: Ensayo clínico, Comparativo, Prospectivo, Longitudinal.

10. MATERIAL Y MÉTODO.

Figura 1

Protocolo número 59/2012: "Eficacia terapéutica de midazolam en ampollas utilizadas para sedación en pacientes pediátricos de Terapia Intensiva"



Todos los datos serán captados en una hoja de recolección de datos (Ver anexo 2)

Etapa 1

Análisis del contenido de midazolam en las ampollitas

Se determinó el contenido del fármaco en las marcas A y B, mediante una técnica por HPLC previamente validada en nuestro laboratorio, la cual es una modificación a la técnica reportada por ter Horst *et al* (2003)⁷⁴ y Yasui-Furukoriet *al* (2004),⁷⁵ El análisis se hizo por triplicado.

Cuadro 5: Definición operacional de las variables de parámetros farmacológicos.

Variable	Definición operacional	Tipo y escala
Concentración de midazolam en la formulación	Es la cantidad de fármaco contenido en las ampollitas	Cuantitativa, continua, se expresa en mg/ml
Quién prepara la infusión del fármaco	Persona encargada de preparar la solución del fármaco	Cualitativa, continua
Cómo se prepara la infusión del fármaco	Modo de preparación de la solución del fármaco previo a su administración al paciente	Cualitativa, continua
Cómo se dosifica la infusión del fármaco	Manera en que se lleva a cabo la dosificación de la solución del fármaco al paciente	Cualitativa, continua

Etapa 2

Eficacia terapéutica de midazolam en los pacientes sedados

Para conocer la eficacia terapéutica de midazolam se hizo la determinación de los niveles plasmáticos del fármaco a diferentes tiempos en los pacientes pediátricos que ingresaron en al Servicio de Terapia Intensiva, para la medición de la sedación se utilizó un monitor BIS modelo A-2000 con un sensor BIS Quatro pediátrico (Aspect Medical Systems Inc., MA, USA), considerando que los valores de BIS para sedación profunda deben ser menores de 40.

Se incluirán 36 pacientes del Servicio de Terapia Intensiva una vez que hayan firmado la Carta de consentimiento informado, de edades de 1a 18 años de edad, se dividen en dos grupos aleatoriamente y se les administra una dosis en bolo a 200 µg/kg/dosis y después se continua con una infusión de 200 µg/kg/h de midazolam durante 3 a 5 días, dependiendo dela patología, ya sea de la marca A (medicamento innovador) o de la marca B(medicamento genérico). Para evaluar los niveles plasmáticos del fármaco, se toman 3 ml de sangre a diferentes tiempos: a la 1, 3, 12, 24 h; posterior a iniciar la infusión de midazolam, posterior se toma muestra a las 3 horas de la primera reducción de midazolam, a las 3 horas de suspendido el midazolam y las 24 horas de suspendido el midazolam.

Las muestras se conservan a -20°C hasta su análisis, el análisis se realiza por un método de HPLC, previamente validado en nuestro laboratorio. Los resultados obtenidos de las concentraciones se analizaron utilizando el programa Wionlin versión 2.1 para la caracterización de perfil farmacocinético y la descripción de cada uno de los parámetros farmacocinéticos.

Determinación de los niveles plasmáticos de midazolam

El análisis de las muestras se llevó a cabo por un método desarrollado y validado en nuestro Laboratorio mediante Cromatografía de Líquidos de Alta Resolución (HPLC) de acuerdo a lo que establece la Norma Oficial Mexicana NOM 177-SSA1-1998.⁷⁶El método está basado en ter Horst *et al* (2003) y en Yasui-Furukoriet *al* (2004) con algunas modificaciones.

A un tubo se le adicionan 500 μ L de plasma y 200 μ L de hidróxido de sodio 1N, luego se agita con vórtex durante 30 seg y se agregan 5 mL de éter, se agita nuevamente en vórtex por 1 min y se centrifuga a 3000 r.p.m. durante 10 min, se separa la fase orgánica y se evapora a sequedad en baño de agua a 40°C y aire, se suspende la muestra en 110 mL de fase móvil y se agregan 10 μ L de propranolol 10 μ g/mL como estándar externo, se agita con vórtex durante 40 seg y se inyectan 100 μ L al sistema cromatográfico.

El sistema cromatográfico consta de una columna Pursuit C18 marca Varian (150 x 3.9 mm de diámetro), fase móvil de buffer de fosfatos 35 mM pH 4.4 y acetonitrilo (70:30 v/v) a un flujo de 1mL/min y detección por UV a una longitud de onda de 220 nm.

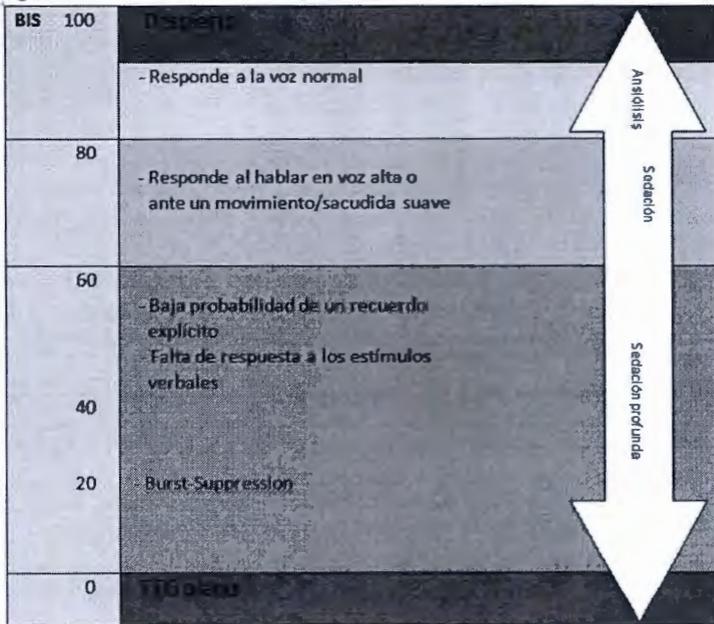
Medición del nivel de sedación

Para la medición de la sedación profunda en los pacientes, se utiliza un monitor BIS modeloA-2000 con un sensor BIS Quatro (Aspect Medical Systems Inc., MA, USA). Cabe mencionarse que se inicia la medición del BIS antes de la administración de la primera dosis de midazolam.

A continuación se describe el *funcionamiento del BIS*:

- La información de electroencefalograma (EEG) se obtiene a través de un sensor colocado en la frente del paciente.
- El sistema BIS procesa la información del EEG y calcula un número entre 0 y 100 que proporciona una medición directa del nivel de consciencia del paciente y de su respuesta a la sedación.
- Un valor BIS cercano a 100 indica que el paciente está despierto.
- Un valor BIS de cero indica la ausencia de actividad eléctrica cerebral.
- La dosificación de sedantes según los intervalos de BIS debería realizarse en función de los objetivos individuales de sedación establecidos para cada paciente. Estos objetivos y los intervalos de BIS asociados pueden experimentar variaciones con el tiempo y en el contexto del estado del paciente y del plan de tratamiento.
- Las publicaciones demuestran el adecuado funcionamiento del BIS en la medición del efecto sedante de los fármacos utilizados en la UCI (Simmons L et al, 1999; Triltsch A et al, 1999; Shah N et al, 1996).

Figura 2: Guía de intervalos del BIS



Reporte de reacciones adversas

De manera simultánea con el estudio de biodisponibilidad y medición del nivel de sedación, se lleva a cabo el reporte de las reacciones adversas al medicamento (RAMs) que pudieran presentar los pacientes durante el estudio. El registro se realiza en formatos que se utilizan en nuestra Institución y que están acorde a la Norma Oficial Mexicana NOM-220-SSA1-2002⁷⁷ sobre Instalación y operación de la Farmacovigilancia; aquellas RAMs consideradas como moderadas o graves se notificarán mediante el formato al Centro Nacional de Farmacovigilancia. Ver formato en el anexo 3.

Criterios de inclusión:

- Pacientes del departamento de terapia intensiva que requieren sedación conmidazolam y que no hayan recibido dosis previas de midazolam.
- Pacientes de 1a 18 años de edad, de cualquier sexo.
- Pacientes con Síndrome de Insuficiencia Respiratoria Aguda (SIRA) o Daño pulmonar Agudo (DPA).
- Hemorragia pulmonar.
- Choque séptico
- El familiar responsable o tutor que aceptaron y/o acepten participar en el estudio previa firma de consentimiento informado, dependiendo de la edad de los niños.

Criterios de exclusión:

- Niños que presentan falla múltiple de órganos.

- Pacientes pediátricos con diagnóstico de insuficiencia renal crónica, insuficiencia hepática crónica con patología de base que afecte al SNC.
- Pacientes que tienen hipersensibilidad a las benzodiazepinas.
- Pacientes que están tomando inhibidores del citocromo P450 3A4 (CYP3A4) como derivados de imidazol, eritromicina, claritromicina o cimetidina.

Criterios de eliminación:

- Individuos que presenten efectos adversos serios después del inicio del medicamento.
- Individuos cuyo muestreo sea incompleto o que la muestra sea insuficiente.
- En el caso de que algún paciente desee retirarse del estudio, se incluirán sus datos para el reporte de resultados, pero no se tomarán en cuenta para la biodisponibilidad del fármaco.

Consideraciones éticas.

Nos apoyamos en la Ley General de Salud en el Título Quinto, respecto a la Investigación en Salud, el *Artículo 100*.- La investigación en seres humanos se desarrollará conforme a las siguientes bases:

I. Deberá adaptarse a los principios científicos y éticos que justifican la investigación médica, especialmente en lo que se refiere a su posible contribución a la solución de problemas de salud y al desarrollo de nuevos campos de la ciencia médica; IV. Se deberá contar con el consentimiento por escrito del sujeto en quien se realiza la investigación, o de su representante legal en caso de incapacidad legal de aquél, una vez enterado de los objetivos de la experimentación y de las posibles consecuencias positivas o negativas para su salud; V. Sólo puede realizarse por profesionales de la salud en instituciones médicas que actúen bajo la vigilancia de las autoridades sanitarias competentes; VI. El profesional responsable suspenderá la investigación en cualquier momento, si sobreviene el riesgo de lesiones graves, invalidez o muerte del sujeto en quien se realice la investigación.

El protocolo se lleva a cabo en base a los lineamientos internos de la Institución y a las guías de buenas prácticas clínicas y de laboratorio internacionales, establecidas por la FDA y a la Regulación de Salud en México. Cabe mencionar, que los participantes del protocolo, van y están siendo atendidos en todo momento por personal médico del Servicio de Terapia Intensiva y que las tomas de muestra sanguínea que se necesitan para el presente estudio, van a ser tomadas del catéter que tengan instalado los pacientes y van a servir para llevar a cabo un monitoreo de la eficacia del fármaco. La carta de consentimiento informado se encuentra en el Anexo 1.

Ubicación del estudio:

Departamento de Terapia Intensiva Pediátrica del INP y Laboratorio de Farmacología, 3er. Piso, Torre de Investigación "Dr. Joaquín Cravioto", INP.

Cuadro 6: Definición operacional de las variables de parámetros clínicos.

Variable	Definición operacional	Tipo y escala
<i>Edad</i>	Tiempo que ha vivido una persona	Cualitativa, continua, se mide en años
<i>Sexo</i>	Condición orgánica masculina o femenina en los seres humanos	Cualitativa, nominal dicotómica: femenino o masculino
<i>Patología</i>	Conjunto de síntomas de una enfermedad	Cualitativa, categórica
<i>Dosis</i>	Cantidad de medicamento administrado al paciente por infusión continua	Cuantitativa, nominal, dosis de 0.2 mg de midazolam/kg/h
<i>Duración del tratamiento</i>	Comprende desde la primera vez que se administra el medicamento y hasta la suspensión del mismo	Cuantitativa, continua, se mide en días
<i>Concentración plasmática del fármaco</i>	Cantidad de fármaco en la circulación sistémica después de su administración por via.i.v. (infusión continua)	Cuantitativa, continua, se mide en µg de midazolam/ml
<i>Tiempo de muestreo</i>	Toma de muestras sanguíneas a diferentes tiempos para un estudio farmacocinético	Cuantitativa, continua, se mide en horas
<i>Tiempo de vida media de eliminación (t_{1/2})</i>	Es el tiempo que necesita la concentración plasmática o la cantidad del fármaco en el cuerpo para disminuir a la mitad	Cuantitativa, continua, se mide en horas
<i>Volumen de distribución (Vd)</i>	Relaciona la cantidad de fármaco en el organismo con la concentración que presenta en el plasma	Cuantitativa, continua, se expresa en litros
<i>Depuración (Cl)</i>	Es la tasa de eliminación del fármaco en relación con su concentración en plasma	Cuantitativa, continua, se expresa en l/h
<i>Área Bajo la Curva (ABC)</i>	Área que se obtiene debajo de la curva al graficar la concentración plasmática del fármaco con respecto al tiempo	Cuantitativa, continua, se expresa en mg/ml/h
<i>Biodisponibilidad</i>	Es el grado en que un fármaco llega a su sitio de acción	Cuantitativa, continua, es la relación de las ABC del medicamento genérico con respecto a la del innovador
<i>Índice Biespectral (BIS)</i>	Es una medición directa del nivel de consciencia del paciente y de su respuesta a la sedación	Cuantitativa, ordinal, se utiliza una guía de intervalos del BIS
<i>Reacciones adversas al medicamento</i>	Cualquier efecto perjudicial y no deseado que se presenta a las dosis empleadas en el hombre para la profilaxis, el diagnóstico, la terapéutica o la modificación de una función fisiológica. Se clasifican de acuerdo a la severidad en: <i>Leves:</i> Se presentan con signos y síntomas fácilmente tolerados, no necesitan tratamiento, ni prolongan la hospitalización y pueden o no requerir de la suspensión del medicamento. <i>Moderadas:</i> Interfiere con las actividades habituales (pudiendo provocar bajas laborales o escolares), sin amenazar directamente la vida del paciente. Requiere de tratamiento farmacológico y puede o no requerir la suspensión del medicamento causante de la reacción adversa. <i>Graves:</i> Cualquier manifestación morbosa que se presenta con la administración de cualquier dosis de un medicamento y que pone en peligro la vida o causa muerte del paciente, hace necesario hospitalizar o prolongar la estancia hospitalaria, es causa de	Cualitativa, categórica, se clasifican en leves, moderadas o graves

	invalidez o de incapacidad persistente, es causa de alteraciones o malformaciones en el recién nacido.	
--	--	--

Estandarización del procedimiento de dosificación del medicamento.

Cabe mencionar que la supervisión de la preparación y dosificación del medicamento está acargo de la jefa de enfermeras en turno así como del residente de terapia intensiva a los cuales se les capacitó e informó oportunamente del protocolo.

Relación de los niveles plasmáticos con el efecto sedante.

Para relacionar los niveles plasmáticos del fármaco con el efecto sedante, se realizaron curvas de concentraciones plasmáticas versus nivel de sedación (en la presentación final), para ambas marcas (medicamento A y medicamento B) en cada uno de los pacientes.

Reporte de reacciones adversas. (Anexo 3)

Se realiza el registro de las reacciones adversas al medicamento de acuerdo a su severidad (leves, moderadas y graves) y se determinara la frecuencia de las RAMs en este grupo de pacientes.

11. RESULTADOS.

Se exponen de acuerdo a las etapas que tiene el proyecto:

Etapa 1. De laboratorio:

Se determinó el contenido de midazolam en la formulación en las marcas A y B, mediante una técnica por HPLC previamente validada en el laboratorio de farmacología del INP. Observando que el contenido de las ampollas de las dos presentaciones es acorde con lo reportado en cada una de las formulaciones.

Etapa 2. Clínica:

Hasta el momento se ingresaron diez pacientes al proyecto, se excluyeron tres por desviaciones al protocolo, y se incluyeron siete para el análisis. Se describe el primer objetivo particular de esta etapa, que consiste en evaluar el grado de sedación y los niveles plasmáticos de midazolam, omitimos la información en cuanto a qué grupo pertenece cada uno de los pacientes, ya que el proyecto aún sigue realizándose, por lo cual no se puede abrir el ciego.

De los siete pacientes estudiados, cinco fueron del sexo masculino y dos del sexo femenino, la edad varía desde uno hasta los 18 años de edad.

Los criterios de ingreso a la terapia intensiva fueron en 5 pacientes choque séptico y leucemia, y en dos pacientes insuficiencia respiratoria secundaria a neumonía.

Cuadro 7. Características clínicas y demográficas de los pacientes:

Folio	Sexo	Edad	Estado de nutrición	Diagnósticos	Intervalo BIS	Intervalo Dosis	PCR	VSG	Albumina inicial	t 1/2 (h)	Vd (L/kg)	Cl (ml/kg/min)
1	M	12	Desnutrición grado III	Insuficiencia respiratoria secundaria a neumonía Intrahospitalaria	45-51	200-600	12.2	-	1.7	†		
2	F	14	Eutrófico	Choque séptico. Leucemia aguda linfoblástica	46-52	200-400	18	24	2.3	38.5	5.11	1.53
3	M	1	Desnutrición grado I	Insuficiencia respiratoria secundaria a neumonía	39-69	200-600	2.8	-	3.4	38.5	1.83	1.06
4	M	12	Sobrepeso	Choque séptico, Leucemia aguda mieloblástica (M4 por FAB)	21-62	200-500	21.6	-	2.6	38.5	1.33	0.21
5	M	6	Desnutrición grado I	Choque séptico. Leucemia aguda linfoblástica	63-70	200-300	7.57	-	3.3	†		
6	F	17	Sobrepeso	Choque séptico secundario a colitis neutropénica	32-68	200-500	27.4	70	2	13.9	0.08	0.06
7	M	18	Eutrófico	Choque séptico. Leucemia aguda linfoblástica	45-63	50-254	-	-	2.1	99	1,842	0.21

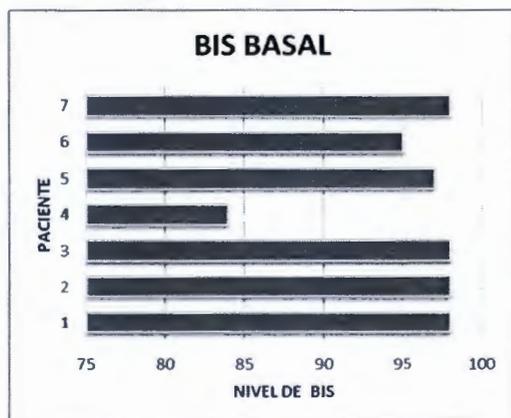
Valores de referencia: Vida media (t ½) 2.9 a 4.5 h; Depuración (Cl) : 3.2 a 13.3 ml/kg/min; Volumen de Distribución (Vd) : 1.24 A 2.02 L/kg (1- 16 años); Albúmina: 3.9- 5.3 g/dl (1 a 19 años); VSG: <10 (niños); PCR: <2 (niños) .
 Notas: †: fallecimiento; Estado nutricional: Calculado por IMC en mayores de 2 años y con P/T en menores de 2 años ajustados por la edad.

Relación de los niveles plasmáticos con el efecto sedante.

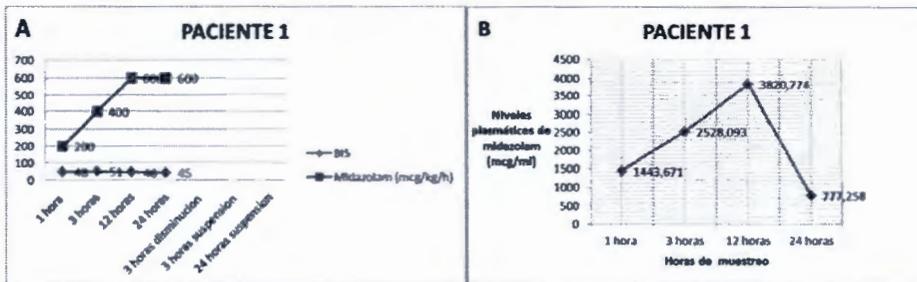
Relación de los niveles plasmáticos con el efecto sedante.

El BIS basal (antes de la primera dosis de midazolam), que se observó en los pacientes fue entre 84 a 98, indicando que los pacientes se encontraban despiertos y podían seguir indicaciones, siendo un dato indirecto de la buena perfusión a nivel cerebral, por lo tanto no existieron datos de sedación al ingresar al proyecto de investigación.

Gráfica 1. Niveles de BIS basal de los pacientes en estudio.

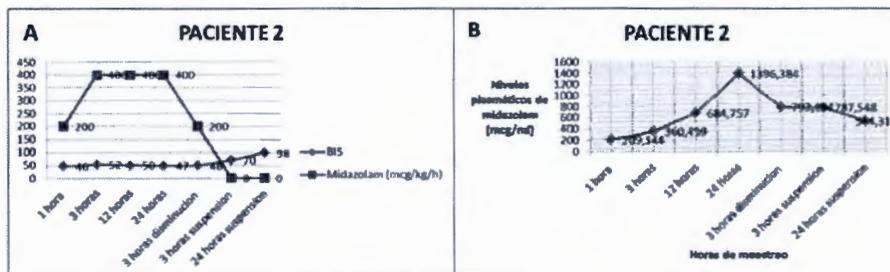


Gráfica 2: A.Relación BIS con dosis de midazolam por hora de muestreo. B.Niveles plasmáticos de midazolam por hora de muestreo.



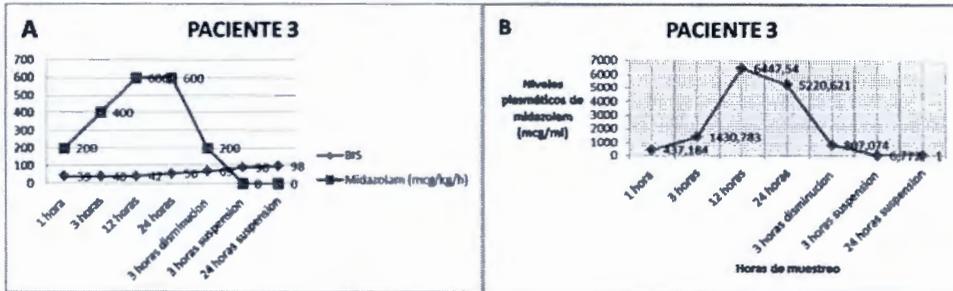
Paciente 1: Masculino de 12 años de edad, con insuficiencia respiratoria secundaria a neumonía, desnutrición grado III, con hipoalbuminemia. Este paciente recibió dosis de 200 hasta 600 mcg/kg/h y mantuvo los niveles de BIS en sedación profunda. El rango de los niveles de midazolam van de 1443.671 a 7777.258. mcg/ml. El paciente evolucionó a la disfunción orgánica y falleció durante las primeras 24 horas del estudio por lo que no se realizaron los estudios de vida media, volumen de distribución y depuración del medicamento.

Gráfica 3: A.Relación BIS con dosis de midazolam por hora de muestreo. B.Niveles plasmáticos de midazolam por hora de muestreo.



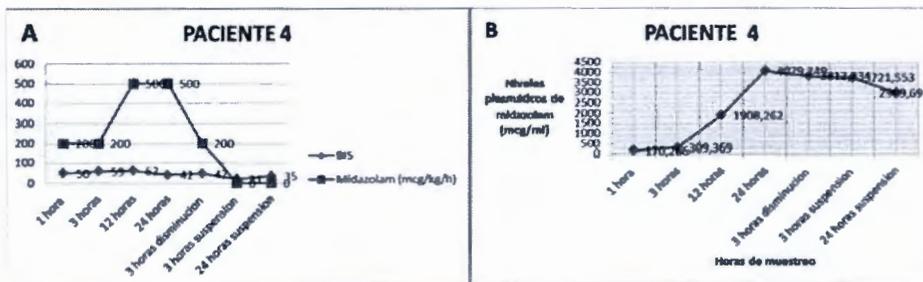
Paciente 2: Femenino de 14 años de edad, eutrófica con diagnóstico de choque séptico y leucemia aguda linfoblástica, con niveles bajos de albúmina; recibió infusión de midazolam de 200 a 400 mcg/kg/h, mantuvo los niveles de BIS en sedación profunda hasta la primera dosis de reducción; tres horas después de la suspensión, la paciente se mantuvo despierta y obedeciendo indicaciones verbales. El rango de los niveles plasmáticos se incrementaron alcanzando un pico máximo a las 24 horas después de iniciar la infusión, los cuales disminuyeron al 56% aproximadamente posterior a la disminución de la dosis de infusión a la mitad, existiendo correlación entre el BIS-dosis de infusión de midazolam y los niveles plasmáticos de midazolam. La vida media se mantuvo elevada y su depuración baja.

Gráfica 4: A.Relación BIS con dosis de midazolam por hora de muestreo. B.Niveles plasmáticos de midazolam por hora de muestreo.



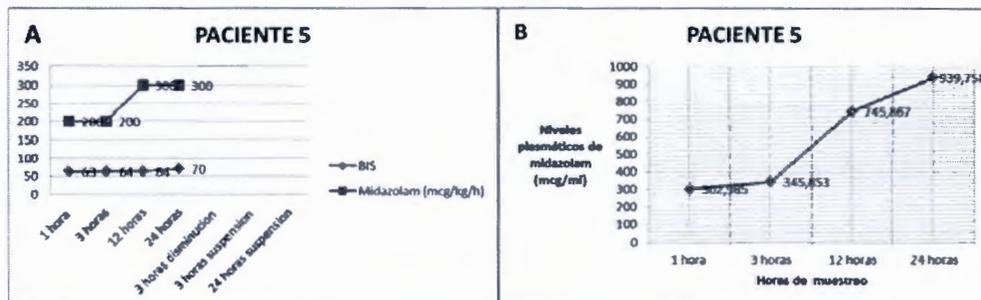
Paciente 3: Masculino de 1 año de edad, con desnutrición de primer grado con diagnóstico de insuficiencia respiratoria secundaria a neumonía, con albúmina sérica disminuida; recibió infusión de midazolam de 200 a 600 mcg/kg/h, mantuvo los niveles de BIS en sedación profunda hasta tres horas después de la suspensión, el paciente se mantuvo despierto y obediendo indicaciones verbales. El rango de los niveles plasmático se fueron incrementando alcanzando un pico máximo (6447.54 mcg/ml) a las 12 horas después del inicio de la infusión. Tres horas después de la primera disminución de la infusión de midazolam, los niveles solo disminuyeron en un 12% aproximadamente y hasta después de tres horas después de la suspensión los niveles plasmáticos casi por completo. Existió correlación entre el BIS-dosis de infusión de midazolam y los niveles plasmáticos de midazolam. La vida media se mantuvo elevada y su depuración baja.

Gráfica 5: A.Relación BIS con dosis de midazolam por hora de muestreo. B.Niveles plasmáticos de midazolam por hora de muestreo.



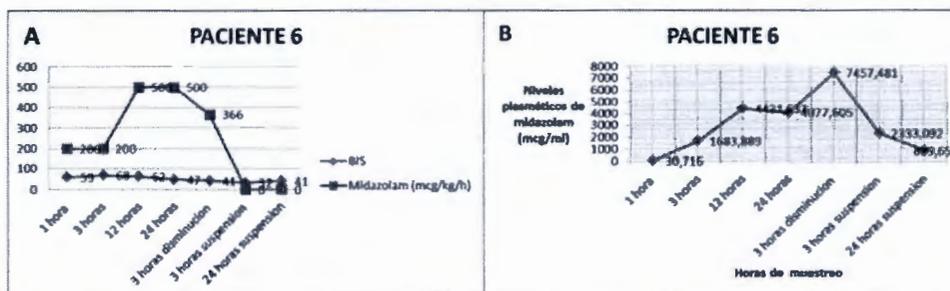
Paciente 4: Masculino de 12 años de edad, con sobrepeso y diagnóstico de choque séptico y leucemia aguda mieloblástica, con niveles bajos de albúmina; recibió infusión de midazolam de 200 a 500 mcg/kg/h, mantuvo los niveles de BIS en sedación profunda incluso hasta 24 horas posterior a suspender midazolam. El rango de los niveles plasmático se fueron incrementando alcanzando un pico máximo a las 24 horas después de la infusión, los cuales bajaron solo un 7% posterior a la primeras tres horas de disminución de la dosis y solo bajo un 26% después de 24 horas de suspensión de la infusión de midazolam. Los niveles de vida media se mantuvieron muy elevados y su depuración muy disminuida.

Gráfica 6: A.Relación BIS con dosis de midazolam por hora de muestreo. B.Niveles plasmáticos de midazolam por hora de muestreo.



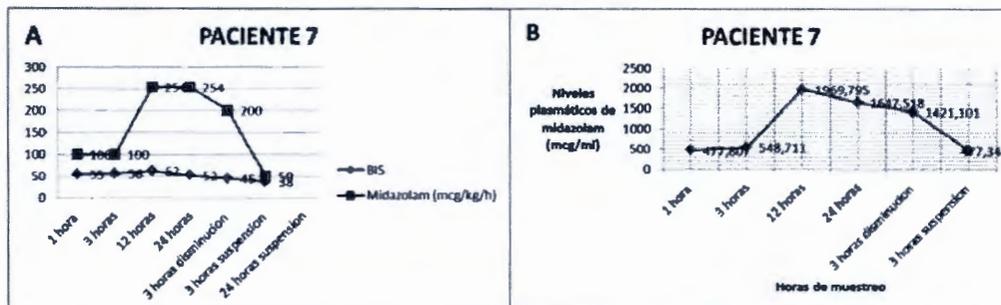
Paciente 5: Masculino de 6 años de edad, con desnutrición de primer grado y diagnóstico de choque séptico y leucemia aguda linfoblástica, con niveles de albúmina en límite inferior; recibió infusión de midazolam de 200 a 300 mcg/kg/h, mantuvo los niveles de BIS en sedación profunda, pero en límites de sedación superficial, ameritando durante su proceso dosis extra de midazolam a 200 mcg/kg/dosis. El pico de los niveles plasmático se alcanzando fue a las 24 horas después de la infusión, no se pudo seguir con la evolución ya que paciente falleció, por lo que no se realizaron los estudios de vida media, volumen de distribución y depuración del medicamento.

Gráfica 7: A.Relación BIS con dosis de midazolam por hora de muestreo. B.Niveles plasmáticos de midazolam por hora de muestreo.



Paciente 6: Femenino de 17 años de edad, con sobrepeso y diagnóstico de choque séptico secundario a colitis neutropénica, con hipoalbuminemia; recibió infusión de midazolam de 200 a 500 mcg/kg/h, mantuvo los niveles de BIS en sedación profunda incluso después de 24 horas posterior a suspender midazolam, no observamos relación entre la infusión y niveles plasmáticos de midazolam; la vida media del medicamento estuvo elevada y la depuración del mismo muy disminuida.

Gráfica 8: A.Relación BIS con dosis de midazolam por hora de muestreo. B.Niveles plasmáticos de midazolam por hora de muestreo.



Paciente 7: Masculino de 18 años de edad, eutrófico con diagnóstico de choque séptico y leucemia aguda linfoblástica, con hipoalbuminemia; recibió infusión de midazolam de 50 a 254 mcg/kg/h, solo recibió dos y media dosis extra de midazolam y con ello, los niveles de BIS se reportaron en sedación profunda durante todo el estudio. Se disminuyó la dosis de midazolam a 50 mcg/kg/h y los niveles plasmáticos se mantuvieron elevados después de tres horas. La vida media reportada fue muy elevada hasta de 99 horas y la depuración del medicamento se observó disminuida.

Reacciones adversa al medicamento.

Hasta el momento no se han documentado efectos adversos atribuibles al uso del midazolam en los pacientes.

12. DISCUSIÓN

En el Departamento de Terapia Intensiva del INP, se atienden niños críticamente enfermos tanto médicos como quirúrgicos, y la sedación es imprescindible para facilitar el cuidado y el tratamiento del paciente pediátrico en estado crítico, disminuyendo la respuesta al estrés, controlar la ansiedad y mantener una sincronía con el soporte ventilatorio y con ello facilitar tanto los cuidados de enfermería así como el tratamiento instituido en la terapia intensiva. Existen escalas clínicas y de monitorización para manejo adecuado de la sedación como es el índice bispectral (BIS); la benzodiazepina más utilizada para la sedación de los pacientes es el midazolam.

En lo referente al nivel de sedación y la medición objetiva con el BIS basal, encontramos que todos los pacientes estaban despiertos; este parámetro coincide con lo descrito en la literatura,^{56,59} Vender y col. describen que los pacientes atendidos en la UCI (Unidad de Cuidados Intensivos) por sepsis el uso del BIS tal vez sea de utilidad para la titulación adecuada de sedantes, sobre todo en quienes requieren el uso de relajantes musculares.⁷⁹

Por lo tanto la utilización del BIS permitió evaluar el grado de sedación al aplicar las dosis necesarias de midazolam para una sedación profunda, estas dosis fueron específicas para cada paciente con el fin de mantener la dosis adecuada del medicamento y con ello evitar la sobre o infra-sedación durante el procedimiento de intubación. Tobias¹, refiere que la sedación debe ser iniciada con una dosis en bolo antes de

empezar una infusión continua, debido a que en estos pacientes el promedio de tiempo de vida media es de 5.5 h y la concentración sérica no será alcanzada hasta aproximadamente 20 h después de iniciada la infusión (4 a 5 vidas medias de la medicación); lo que explica por qué algunos de los pacientes incluidos hasta el momento han necesitado dosis extra del medicamento sobre todo durante la intubación endotraqueal y en los procesos de aspiración de secreciones.

Se documentaron dosis muy amplias de infusión para lograr la sedación adecuada en los pacientes las dosis varían entre 50 a 600 mcg/kg/hr, la dosis no coincide con la literatura ya que se recomienda mantener dosis máxima de 400 mcg/kg/hora,⁷⁸ especialmente para evitar efectos adversos. Rosen y Rosen demostraron que el midazolam administrado como una dosis en bolo de 0.25mg/Kg seguido por una infusión continua de 0.4 a 0.02 a 0.2mg/kg/h obtuvieron una sedación efectiva durante la ventilación mecánica sin efectos hemodinámicos adversos.⁴⁰ Por otro lado, se ha relacionado la respuesta farmacocinética con incrementos de dosis de midazolam, con mayor posibilidad de presentar reacciones adversas conforme aumento la dosis. Marriot y colaboradores estudiaron 117 pacientes sometidos a sedación consciente bajo un protocolo establecido y detectaron que los eventos adversos ocurren en el 35% (CI 95%=27- 44%) de los pacientes, sobre todo agitación (17.1%), hipotensión (12.8%) y la hipoxemia (2.6%) asociada.¹⁷ Hasta el momento no se han documentado efectos adversos atribuibles al uso del midazolam en los pacientes en estudio, esta información contrasta con la literatura ya que se ha evidenciado efectos adversos especialmente hemodinámicos como hipotensión con dosis mayor 200 mcg/kg/hora.⁴⁰ La publicación de Delgado sobre el uso de midazolam en unidades de terapia intensiva pediátrica, recomienda midazolam en bolo iniciar entre 100-200 mcg/kg/dosis, seguido de infusión continua de 100-400 mcg/kg/hora, porque si se sube más la dosis se ha reportado el "síndrome de infusión de midazolam" con dosis mayores de 230 mcg/kg/hora,⁸¹ este síndrome consiste en: retraso en el despertar, prolongación innecesaria del tiempo de ventilación mecánica con su correspondiente morbi-mortalidad asociada o cuadros de privación horas o días después de cesar en su administración por lo que no recomiendan subir la dosis más de 230 mcg/kg/hora.⁸⁰ En 2 pacientes del estudio se evidenció el BIS en sedación profunda pese a suspender la infusión de midazolam y el despertar fue más prolongado y en ambos se administró dosis de midazolam hasta 500 mcg/kg/h.

Con respecto a los parámetros farmacocinéticos, se observó una disminución en la depuración y un incremento importante en la vida media así como de niveles plasmáticos de midazolam, con rangos muy amplios que van desde 30.716 hasta 7777.258, estos niveles pueden estar en relación a la edad, el metabolismo general de cada paciente, la presencia de disfunciones orgánicas y a los medicamentos concomitantes. Respecto a esto Wildt y colaboradores realizaron un estudio de farmacocinética poblacional y metabolismo de midazolam donde incluyeron 21 pacientes pediátricos atendidos en la UCI, de edades desde 2 días hasta 17 años, con una dosis inicial i.v. en bolo de 0.1 mg/kg seguido de una infusión i.v. en dosis de 0.1 mg/kg/h cada 12 h, y encontraron que los pacientes tenían una baja eliminación de midazolam en comparación con otros estudios en pacientes pediátricos de cuidados intensivos, debido probablemente a diferencias en el diseño del estudio y a diferencias en los pacientes como la edad y el estado de enfermedad. Covariables como falla renal, falla hepática y la administración concomitante de inhibidores del CYP3A son predictores importantes que alteran la farmacocinética de midazolam y de su metabolito en pacientes pediátricos atendidos en las UCI, por lo que se requieren alternativas en las estrategias para la dosificación de este fármaco⁶.

En conclusión; los resultados son preliminares, aún no se puede determinar la eficacia terapéutica de midazolam sea el medicamento innovador o el medicamento genérico. Se puede evidenciar que para lograr una sedación adecuada en cada uno de los pacientes se debe de individualizar cada caso hasta conseguir la sedación deseada en función de las necesidades clínicas, edad, estado general, la presencia de disfunciones orgánicas y la medicación concomitante con las cuales puedan existir interacciones medicamentosas. El estudio continúa en proceso hasta completar el número de pacientes y entonces se realizará el análisis comparativo entre ambos medicamentos, así como las interacciones medicamentosas que pueden influir en el metabolismo del mismo. Es conveniente considerar a los pacientes que han requerido dosis de infusión elevadas de midazolam, y que sean reportados como evento adverso y buscar en cada caso las interacciones medicamentosas que estén ocasionando incrementos en las dosis.

13. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Tobias JD. Sedation and analgesia in the pediatric intensive care unit. *Pediatr Ann* 2005;34(8):636-46.
2. Kress JP, Hall JB. Sedation in the mechanically ventilated patient. *Crit Care Med* 2006;34(10):2541-6.
3. Casado FJ, Martínez de Azagra A. Intubación endotraqueal. Ventilación mecánica en recién nacidos, lactantes y niños 2011;(2):49-58
4. Ruza F. Sedación: Técnicas en situaciones específicas. *Cuidados Intensivos Pediátricos* 2003; (3):157-64.
5. Doyle L, Colletti JE. Pediatric procedural sedation and analgesia. *Pediatr Clin North Am* 2006;53(2): 279-92
6. de Wildt SN, de Hoog M, Vinks AA, van der Giesen E, van den Anker JN. Population pharmacokinetics and metabolism of midazolam in pediatric intensive care patients. *Crit Care Med* 2003 Jul; 31(7):1952-58.
7. Blumer JL. Clinical pharmacology of midazolam in infants and children. *Clin Pharmacokinet* 1998 Jul; 35(1): 37-47.
8. Miller RD, Miller's Anesthesia, 4th edition, Ed. Churchill Livingstone, 1994, Chapters 11, 28.
9. Reves JG. Benzodiazepines. In Prys-Roberts C, Hug CC, editores. *Pharmacokinetics of Anaesthesia*. Boston, MA: Blackwell Scientific Publications; 1984: 157.
10. Greenblatt DJ, Shader RI, Harmatz JS. Benzodiazepines: a summary of pharmacokinetic properties. *Br J Clin Pharmacol* 1981; 11(Suppl 1):115-165.
11. Oldenhof H, de Jong M, Steenhoek A, Janknegt R. Clinical pharmacokinetics of midazolam in intensive care patients, a wide interpatient variability? *Clin Pharmacol Ther* 1988 Mar; 43(3): 263-69.
12. Bauer TM, Ritz R, Haberthür C, Ha HR, Hunkeler W, Sleight AJ, Scollo-Lavizzari G, Haefeli WE. Prolonged sedation due to accumulation of conjugated metabolites of midazolam. *Lancet* 1995; 345: 145-47.
13. Dundee JW, Halliday NJ, Harper KW, et al. Midazolam: a review of its pharmacological properties and therapeutic use. *Drugs* 1984; 28: 519-543.
14. Chen C, Pereira J. When midazolam fails. *J Pain Symptom Manage* 2002; 3: 256-65.
15. Amrein R, Hetzel W, Bonetti EP, et al. Clinical pharmacology of Dormicum (midazolam) and Anexate (flumazenil). *Resuscitation* 1988; 16 (suppl): S5-S27.
16. Reves JG, Fragen RJ, Vinik HR, et al. Midazolam: pharmacology and use. *Anesthesiology* 1985; 62: 310-24.
17. Marriot P, Laasch HU, Wilbraham L, Marrito A, England RE, Martin DF. Conscious sedation for endoscopic and non-endoscopic interventional gastrointestinal procedures: meeting patients expectations, missing the standard. *Clin Radiol*. 2004 Feb; 59(2): 180-185.
18. Heizmann P, Eckert M, Ziegler WH. Pharmacokinetics and bioavailability of midazolam in man. *Br J Clin Pharmacol* 1983; 16 (suppl 1): 435-495.
19. Olkkola KT, Backman JT, Neuvonen PJ. Midazolam should be avoided in patients receiving the systemic antimycotics ketoconazole or itraconazole. *Clin Pharmacol Ther* 1994; 55: 481-85.
20. Shenfield G, Gross A. The cytochrome P450 system and adverse drug reactions. *Adv Drug React Bull* 1999; 194: 739-42.
21. Katzung BG, *Basic & Clinical Pharmacology*, 10th edition, New York, USA, 1995:1182.
22. Wille RT, Chaffee BW, Ryan ML, Elta GH, Walter V, Barnett JL. Pharmacoeconomic evaluation of flumazenil for routine outpatient EGD. *Gastrointest Endosc* 2000 Mar; 51 (3): 282-87.
23. Chang AC, Solinger MA, Yang DT, Chen YK. Impact of flumazenil on recovery after outpatient endoscopy: a placebo-controlled trial. *Gastrointest Endosc* 1999 May; 49(5): 573-79.
24. Cadwallader DE. *Biopharmaceutics and Drug interactions*, 3rd edition. New York, USA: Raven Press; 1983.
25. Mycek JM, Harvey AR, Champe CP. *Farmacología*, 2da edición, México D.F.: McGraw- Hill Interamericana; 2004: 7-8.
26. Lake CR, Rosemberg DB, Gallant S, Zaloga G y Chernow B. Ephedra and Ephedrine for Weight Loss and Athletic Performance Enhancement: Clinical Efficacy and Side Effects. *Clin Pharmacol Ther* 1990; 447(6):675-85.
27. Carstensen, J.T. *Solid Pharmaceutics*, New York, USA: Academic Press Inc.; 1980: 52.

28. Bochner F, Hooper WD, Tyrer JH, Eadie MJ. Factors involved in an outbreak of phenytoin intoxication. *J NeuroSci* 1972; 16(4):481-87.
29. Martínez-Pacheco R, Vila-Jato JL, Concheiro A, Souto C. 2nd European Congress of Biopharmaceutics and Pharmacokinetics, Vol. I, 289 (1984).
30. Mazzeo AJ. Sedation for the mechanically ventilated patient. *Crit Care Clin* 1995; 11:937-55.
31. Tung A, Rosenthal M. Patients requiring sedation. *Crit Care Clin* 1995; 11: 791-802.
32. Durbin CG Jr. Sedation in the critically ill patient. *New Horiz* 1994; 2: 64-74.
33. Hansen-Flaschen JH, Brazinsky S, Basile C, Lanken PN. Use of sedation drugs and neuromuscular blocking agents in patients requiring mechanical ventilation for respiratory failure. *JAMA* 1991; 266: 2870-75.
34. Reeve WG, Wallace PGM. A survey of sedation in intensive care. *Care Crit Ill* 1991; 7:238.
35. Dasta JF, Fuhman TM, McCandles C. Patterns of prescribing and administering drugs for agitation and pain in patients in a surgical intensive care unit. *Crit Care Med* 1994; 22: 974-80.
36. Lamas A. and López-Herce J. Monitoring sedation in the critically ill child. *Anaesth* 2010; 65: 516-24.
37. Ostermann ME, Keenan SP, Seiferling RA, Sibbald WJ. Sedation in the Intensive Care Units. A Systematic Review. *JAMA* 2000; 283 (11): 1451-62.
38. Lloyd-Thomas AR, Booker PD. Infusions of midazolam in paediatric patients after cardiac surgery. *Br J Anaesth* 1986; 58(10): 1109-15.
39. Silvasi DL, Rosen DA, Rosen KR. Continuous intravenous midazolam infusion for sedation in the pediatric intensive care unit. *Anesth Analg* 1998; 67(3): 286-88.
40. Rosen DA, Rosen KR. Midazolam for sedation in the paediatric intensive care unit. *Intensive Care Med* 1991; 17 Suppl 1: S15-S19.
41. Jacqz-Aigrain E, Daoud P, Burtin P, Desplanques L, Beaufilet F. Placebo-controlled trial of midazolam sedation in mechanically ventilated newborn babies. *Lancet* 1994; 344(8923): 646-50.
42. Kollef M, Levy NT, Ahrens TS, Schaiff R, Prentice D, Sherman G. The use of continuous i.v. sedation is associated with prolongation of mechanical ventilation. *Chest* 1998; 114: 541-8.
43. De Jonghe B, Cook D, Appere De Vecchi C, Guyatt G, Meade M, Outin H. Using and understanding sedation scoring systems: A systematic review. *Intensive Care Med*. 2000; 26: 275-85.
44. Ista E, Van Dijk M, Tibboel D, De Hoog M. Assessment of sedation levels in pediatric intensive care patients can be improved by using the COMFORT behavior scale. *Pediatr Crit Care Med*. 2005; 6:58-63.
45. Weber F, Bein T, Hobbhahn J, Taeger K. Evaluation of the Alaris Auditory Evoked Potential Index.
46. Rampil IJ. A primer for EEG signal processing in anesthesia. *Anesthesiology* 1998; 89: 980-1002.
47. Denman WT, Swanson EL, Rosow D, Ezbicki K, Connors PD, Rosow CE. Pediatric evaluations of the bispectral index (BIS) monitor and correlation of BIS with end-tidal sevoflurane concentration in infants and children. *Anesth Analg* 2000; 90: 872-77.
48. Bannister CF, Brosius KK, Sigl JC, Meyer BJ, Sebel PS. The effect of bispectral index monitoring on anesthetic use and recovery in children anesthetized with sevoflurane in nitrous oxide. *Anesth Analg* 2001; 92: 877-81.
49. Aneja R, Heard AM, Fletcher JE, Heard CM. Sedation monitoring of children by the Bispectral index in the pediatric intensive care unit. *Pediatric Crit Care Med* 2003; 4:60-4.
50. Courtman SP, Wardurgh A, Petros AJ. Comparison of the bispectral index monitor with the Comfort score in assessing level of sedation of critically ill children. *Intensive Care Med* 2003; 29: 2239-46.
51. Fraser G, Riker R, Wilkins M, et al. What is the incidence and cost of patient-initiated device removal in the ICU? *International Pharmaceutical Abstracts*. 1999; 36(6):540.
52. Ekman A, Lindholm ML, Lenmarken C, et al. Reduction in the incidence of awareness using BIS monitoring. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2004; 48: 20-6.
53. Crain N, Slonim A, Schwartz L, et al. Bispectral Index (BIS) correlates with Comfort Score in critically ill children. *Crit Care Med*. 2000; 28(suppl. 12):544.
54. Venn R, Cusack RJ, Rhodes A, Grounds RM. Monitoring of the depth of sedation in the intensive care unit. *Clin Intensive Care* 1999; 10(3):11-22.

55. Triltsch A, Spies C, Lenhardt A, et al. Bispectral Index (BIS) correlates with Ramsay Sedation Scores in Neurosurgical ICU Patients. *Anesthesiology* 1999; 91(3A):A295.
56. Takeda T, Tanigawa K, Goto E, et al. Usefulness of the Bispectral Index (BIS) for mechanically ventilated patients in intensive care unit. *Crit Care Med* 2000; 28(suppl.12):114.
57. Shah N, Clack S, Chea F, et al. Can Bispectral Index (BIS) of EEG be useful in assessing sedation in ICU patients? *Anesth Analg* 1996; 82:S400.
58. Riker RR, Fraser GL, Simmons LE, et al. Validating the Sedation-Agitation Scale with the Bispectral Index and Visual Analog Scale in adult ICU patients after cardiac surgery. *Intensive Care Med* 2001; 27(5):853-58.
59. Ely EW, Truman B, May L, et al. Validating the Bispectral EEG for ventilated ICU patients. *Am Respir Crit Care Med* 2001; 163(5):A899.
60. Simmons L, Riker R, Prato S, et al. Assessing sedation during intensive care unit mechanical ventilation with the Bispectral Index and the Sedation-Agitation Scale. *Crit Care Med* 1999; 27(8):499-504.
61. Mencía-Bartolomé S, López-Herce Cid J, Lamas-Ferreiro A, Borrego Domínguez R, Sancho Pérez L, Carrillo Álvarez A. Aplicación del índice bispectral en la monitorización del niño enfermo crítico. *An Pediatr* 2006; 64(1):96-99.
62. Muñoz HR, Cortínez LI, Ibacache ME, León PJ. Effect site concentrations of propofol producing hypnosis in children and adults: comparison using the bispectral index. *Acta Anaesthesiol Scand* 2006; 50: 882-87.
63. Froom S.R., Malan CA, Mecklenburgh JS, Price M, Chawathe MS, Hall JE, Goodwin N. Bispectral Index asymmetry and COMFORT score in paediatric intensive care patients. *Br J Anaesth* 2008; 100: 690-96.
64. Datos de archivos de Aspect Medical Systems.
65. Shelly MP, Mendel L, Park GR. Failure of critically ill patients to metabolize midazolam. *Anaesth* 1987; 42: 619-26.
66. Vree TB, Shimoda M, Driessen JJ, et al. Decreased plasma albumin concentration results in increased volume of distribution and decreased elimination of midazolam in intensive care patients. *Clin Pharmacol Ther* 1989; 46: 537-44.
67. Park GR, Miller E, Navapurkar V. What changes drug metabolism in critically ill patients? II. Serum inhibits the metabolism of midazolam in human microsomes. *Anaesth* 1996; 51: 11-15.
68. Malacrida R, Fritz ME, Suter PM, et al. Pharmacokinetics of midazolam administered by continuous intravenous infusion to intensive care patients. *Crit Care Med* 1992; 20:1123-26.
69. Smith MT, Eadie MJ, O'Rourke Brophy T. The pharmacokinetics of midazolam in man. *Eur J Clin Pharmacol* 1981; 19: 271-78.
70. Payne K, Mattheyse FJ, Liebenberg D, et al. The pharmacokinetics of midazolam in paediatric patients. *Eur J Clin Pharmacol* 1989; 37: 267-72.
71. Hughes J, Gill AM, Mulhearn H, et al. Steady state plasma concentration of midazolam in critically ill infant and children. *Ann Pharmacother* 1996; 30: 27-30.
72. Mathews HM, Carson IW, Lyons SM, et al. A pharmacokinetic study of midazolam in paediatric patients undergoing cardiac surgery. *Br J Anaesth* 1988; 61: 302-7.
73. Bornemann LD; Min BH, Crews T, Rees MM, Blumenthal Hp, Colburn WA, Patel IH. Dose dependent pharmacokinetics of midazolam. *Eur J Clin Pharmacol* 1985; 29(1): 91-5.
74. ter Horst PG, Foudraïne NA, Cuyppers G, van Dijk EA, Oldenhof NJ. Simultaneous determination of levomepromazine, midazolam and their major metabolites in human plasma by reversed-phase liquid chromatography. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci* 2003 Jul 5; 791(1-2):389-98.
75. Yasui-Furukori N, Inoue Y, Tateishi T. Sensitive determination of midazolam and 1'-hydroxymidazolam in plasma by liquid-liquid extraction and column switching liquid chromatography with ultraviolet absorbance detection and its application for measuring CYP3A activity. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci* 2004 Nov 25; 811(2): 153-57.

76. Norma Oficial Mexicana NOM-177-SSA1-1998. Pruebas y procedimientos para demostrar que un medicamento es intercambiable. Requisitos a que deben sujetarse los terceros autorizados que realicen las pruebas. En: Diario Oficial de la Federación, México.
77. Norma Oficial Mexicana NOM-220-SSA1-2002. Instalación y operación de la Farmacovigilancia. En: Diario Oficial de la Federación, México.
78. Delgado. Uso de midazolam en unidades de terapia intensiva pediátrica. Medigraphic Artemisa en línea Vol. IX Número 1 Abril 2007.
79. Vender JS. Sedation, analgesia and relajación muscular blockade in sepsis: an evidencia-based review. Crit Care Med 2004;32(11) Suppl:S554-S561.
80. Chamorro C. Revista Electrónica de Medicina Intensiva Artículo nº 25. Vol 5 nº 1, enero 2005.
81. Chamorro C. Analgesia y sedación del paciente crítico. Presente y futuro. Med Intensiva 2004; 2 (Supl. 3): 1-4.

14. GLOSARIO

Eficacia terapéutica. Máxima capacidad de un fármaco o tratamiento para producir un resultado, con independencia de la dosis.

Biodisponibilidad. Se entiende por biodisponibilidad a la cantidad de fármaco que se absorbe y a la velocidad a la que se lleva a cabo la absorción. Se refiere a la fracción del fármaco administrado que llega a la circulación sistémica. La biodisponibilidad se expresa como la fracción del fármaco administrado que logra acceder a la circulación sistémica sin modificaciones químicas. Por ejemplo, si se administran 100 mg de un fármaco por vía oral y 70 mg del mismo se absorben sin cambios, la biodisponibilidad es de 70%.

Medicamento innovador. Producto o especialidad medicinal que contiene una nueva molécula, no comercializada hasta ese momento y que ha pasado por todas las fases de desarrollo de un nuevo producto y/o un nuevo principio activo (fases preclínicas y fases clínicas I a III). Obtiene la patente de producto mediante un proceso de investigación que incluye síntesis química, desarrollo preclínico y clínico.

Medicamento genérico. Es una especialidad farmacéutica que tiene el mismo principio activo, la misma dosis, la misma forma farmacéutica y las mismas características farmacocinéticas, farmacodinámicas y farmacotécnicas que un medicamento que es utilizado como referencia legal.

El medicamento genérico debe demostrar bioequivalencia terapéutica con el medicamento original que le sirve de referencia, por lo tanto ambos son intercambiables ya que poseen la misma eficacia terapéutica.

Equivalencia terapéutica. Dos fármacos relacionados entre sí son equivalentes desde el punto de vista terapéutico si su eficacia y seguridad son semejantes. La efectividad clínica depende a menudo de las concentraciones máximas del fármaco en el suero y el tiempo necesario tras la administración para alcanzarlas. Por esta razón, dos agentes que son bioequivalentes pueden no serlo desde el punto de vista terapéutico (Mycek JM, 2004)

Ventana terapéutica. Todo medicamento tiene efectos benéficos e indeseables. La diferencia es la concentración plasmática que se alcanza. De esta forma, se puede definir un rango de concentración plasmática dentro del cual hay que mantenerse para lograr un tratamiento efectivo y seguro. A este rango se le llama ventana terapéutica. La ventana terapéutica se encuentra delimitada por debajo de la concentración mínima terapéutica. Concentraciones por debajo de este límite no producen un efecto de suficiente intensidad como para lograr una concentración máxima tolerada. Concentraciones por debajo de este umbral no se relacionan con efectos colaterales indeseables. Sin embargo, concentraciones por arriba de este umbral ocasionan efectos indeseables.

15. ANEXOS

ANEXO 1. CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO ESTUDIO:

EFICACIA TERAPÉUTICA DE MIDAZOLAM EN AMPOLLETAS UTILIZADAS PARA SEDACIÓN EN PACIENTES PEDIÁTRICOS DE TERAPIA INTENSIVA

Se le invita a usted (a su hijo) a participar en un estudio de investigación. Es necesario que usted (su hijo) decida si participará o no en el estudio. Lea cuidadosamente este formato y pregunte al médico del estudio cualquier duda al respecto.

¿Para qué se efectúa este estudio?

El midazolam es un medicamento muy utilizado para sedación en niños que se atienden en las Unidades de Terapia Intensiva debido a su baja toxicidad y a su rápido efecto.

En el presente estudio se medirán los niveles en sangre de este medicamento comparando dos marcas comerciales, y se medirá el grado de sedación en un grupo de pacientes críticamente enfermos del Servicio de Terapia Intensiva, ya que se ha observado que en estas dos marcas comerciales, el efecto que tienen es diferente cuando se utilizan a la misma dosis del medicamento.

¿En qué consiste el estudio?

El paciente recibirá una dosis inicial de manera continua a través de la vena de 0.2 mg/kg/h de midazolam de una de las dos marcas comerciales elegida al azar y el medicamento se le administrará durante 3 a 5 días, dependiendo de la enfermedad que tenga.

Cabe mencionar que si el paciente requiere de dosis mayores para la sedación, el médico responsable procederá a aumentar dicha dosis de acuerdo a un procedimiento preestablecido en la Unidad de Terapia Intensiva.

Se tomarán muestras de 3 mL de sangre (aproximadamente media cucharadita) a través del catéter, que ya tiene colocado el paciente, posterior a la toma del medicamento a diferentes tiempos: 1h, 3h, 12h, 24h, además otra a las 3h después de la primera disminución de dosis y finalmente 3h después de la suspensión del tratamiento, haciendo un total de 6 muestras.

Simultáneamente, se medirá el nivel de sedación del paciente mediante el monitoreo de un índice clínico (Índice BIS) y se llevará a cabo el reporte de las reacciones adversas al medicamento que pudieran presentar los pacientes durante el estudio.

¿Quiénes pueden participar en el estudio?

Pacientes con Síndrome de Insuficiencia Respiratoria Aguda (SIRA) o Daño pulmonar Agudo (DPA) (dificultad para respirar por daño en el pulmón) y con hemorragia pulmonar (ruptura de un vaso sanguíneo en el pulmón); que requieran sedación con midazolam y que no hayan recibido dosis previas de este medicamento, que tengan de 1 a 18 años de edad, de cualquier sexo y que cuenten con conocimiento y aceptación por parte de los padres para la participación del estudio.

¿Quiénes no deben participar en el estudio?

Pacientes que presenten falla múltiple de órganos, con diagnóstico de insuficiencia renal crónica (falla en riñones), insuficiencia hepática crónica (falla en hígado) con patología de base que afecte al SNC, que tengan hipersensibilidad (son muy sensibles) a las benzodiazepinas (grupo de fármacos) y que estén tomando inhibidores del citocromo P450 3A4 (CYP3A4) (enzimas del hígado que intervienen en el metabolismo de los fármacos) como derivados de imidazol, eritromicina, claritromicina o cimetidina (inhibe acción farmacológica del midazolam).

¿Qué se conoce acerca de esta prueba a realizar?

Hasta el momento no hay estudios similares donde se evalué la relación de las concentraciones del medicamento en la sangre con el nivel de sedación al utilizar dos marcas de medicamentos inyectables de midazolam en pacientes del Servicio de Terapia Intensiva. Únicamente se ha observado que en estas dos marcas comerciales, el efecto que tienen es diferente cuando se utilizan a la misma dosis del medicamento.

¿Quién sufragará los gastos del estudio?

Los costos del medicamento y la realización de las mediciones tanto en sangre como del nivel de sedación serán absorbidos por la Institución o los investigadores. Usted sólo pagará todos los demás costos relacionados con la hospitalización del paciente.

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

Los efectos adversos del medicamento más comunes son: hipo, náusea, vómito, espasmo laríngeo (contracción prolongada de la laringe), disnea (dificultad para respirar), alucinaciones, mareo, ataxia (disminución de la capacidad de coordinar movimientos), movimientos involuntarios. También produce baja de la presión arterial y cambios en el ritmo del corazón y de la respiración. Sin embargo, si se llegara a presentar alguno de ellos se otorgara atención inmediata por parte del médico responsable del estudio.

¿Qué debo hacer en caso de que tenga mi hijo alguna molestia después del estudio?

Usted deberá contactarse con la Dra. Patricia Zarate o con la Dra. Sandra Lizárraga, médicos responsables del estudio al teléfono 1084-0900 a las extensiones 1273, 1289 o al celular de la Dra. Lizárraga al 553475-3958.

¿Qué beneficio puede mi hijo esperar?

El beneficio esperado de este estudio es personalizar la dosis del medicamento (midazolam) que requiere su hijo(a) para mantenerlo sedado durante su estancia en la Unidad de Terapia Intensiva, cuando se utilice una de las dos marcas de ampollas que se evaluarán en el estudio.

¿A quién debo llamar en caso de tener preguntas?

En caso de dudas o preguntas comunicarse al Laboratorio de Farmacología del Instituto Nacional de Pediatría al teléfono 10840900 extensiones 1426 ó 1428 o al 551798-5507 con la Q.A. Carmen Flores Pérez, investigadora responsable de este estudio. En caso de dudas sobre los derechos del participante como paciente del Instituto, puede comunicarse al teléfono 10840900, extensión 1581 con la Dra. Matilde Ruiz García, Presidente del Comité de Ética del Instituto Nacional de Pediatría.

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

La participación en este estudio es voluntaria, por lo cual desde el inicio o en el momento en que lo desee puede abandonar el estudio, sin perder ninguno de los derechos que actualmente tiene como paciente del Instituto Nacional de Pediatría y sin perder la atención de sus médicos.

Sin embargo, el médico responsable del estudio puede solicitarme que mi paciente abandone el estudio si a su consideración la salud de mi hijo(a) se ve comprometida.

¿Quiénes van tener información de mi hijo?

Los datos que se obtengan de este estudio solo serán conocidos por Investigadores y el personal médico directamente involucrado, son confidenciales y no habrá posibilidad de que se asocien a su hijo(a), ya que en las publicaciones que se generen o la difusión de los resultados obtenidos, no se va a incluir ningún nombre de los participantes.

¿Qué se va a hacer con las muestras biológicas?

Las muestras de 3 ml de sangre (aproximadamente media cucharadita) serán trabajadas en el laboratorio de Farmacología del Instituto Nacional de Pediatría, a fin de ser procesadas en su totalidad para medir el los niveles del medicamento del estudio y el resto será destruido.

¿Puedo conocer los resultados del estudio?

En el momento en el que se requiera, usted puede consultar los datos y los resultados del estudio con el investigador responsable de manera directa o a los teléfonos previamente indicados.

Al firmar a continuación, acepto que:

- He leído este formato de consentimiento.
- He tenido la oportunidad de formular preguntas y éstas han sido contestadas.
- Entiendo que la participación de mi hijo(a) es voluntaria.
- Acepto que mi hijo(a) participe en el estudio.
- Doy permiso para que se use y comparta la información referente a mi hijo (a) como se describe en este formato.

- Puedo elegir que mi hijo(a) no participe en el estudio o que lo abandone en cualquier momento, comunicándolo al Doctor del estudio.

Nombre del niño o participante Fecha

Nombre y firma del Padre o Tutor Fecha

Teléfono:

Nombre y firma de la Madre o Tutor Fecha

Teléfono:

Nombre y firma de la persona que conduce la revisión del Fecha
consentimiento

Nombre y firma de Testigo Fecha

Dirección Relación que tiene con el paciente

Nombre y firma de Testigo Fecha

Dirección Relación que tiene con el paciente

Recibí copia de este consentimiento

Nombre y firma Fecha

Investigador responsable:

Q.A. Carmen Flores Pérez

Investigador en Ciencias Médicas "D"

Laboratorio de Farmacología

Domicilio: Torre de Investigación "Dr. Joaquín Cravioto"

Av. Imán no. 1, 3er piso, Col. Insurgentes Cuicuilco,

Delegación Coyoacán, CP 04530, México D.F.

En caso de que usted tenga duda de algún procedimiento que se le esté haciendo a su hijo relacionado con el estudio lo podemos atender al teléfono 1084-0900 a las extensiones 1426,

1428 con la Q.A. Carmen Flores Pérez (Laboratorio de Farmacología) y a las extensiones 1273, 1289 con las Dras. Patricia Zarate o Sandra Lizárraga (Servicio de Terapia Intensiva).

Para cualquier aclaración o duda con respecto a los aspectos éticos puede llamar a la Dra. Matilde Ruíz García quien es Presidente del Comité de Ética Institucional al teléfono 1084-0900 extensión 1581.

NOMBRE PACIENTE:									
SEXO:									
EXPEDIENTE:									
EDAD:									
DIAGNOSTICOS:									
					OTRAS INFUSIONES Y DOSIS				
HORA	DOSIS	DOSIS EXTRA	BIS	OBSERVACIONES					
23:00									
24:00:00									
01:00									
02:00									
03:00									
04:00									
05:00									
06:00									
07:00									



Instituto Nacional de Pediatría
DIRECCIÓN MÉDICA
COMITÉ DE FARMACIA Y TERAPÉUTICA

"REPORTE DE PROBABLE EFECTO ADVERSO A MEDICAMENTO"

FECHA DE ELABORACIÓN.	DÍA	MES	AÑO
IDENTIFICACIÓN DEL PACIENTE			
NOMBRE DEL PACIENTE			
APELLIDO PATERNO		APELLIDO MATERNO	
REGISTRO	DEPARTAMENTO / SERVICIO		CAMA
PESO	TALLA	SEXO	EDAD
	CM	M <input type="radio"/> F <input type="radio"/> ID <input type="radio"/>	AÑOS MESES
DIAGNÓSTICO DE BASE			
ANTECEDENTES DE IMPORTANCIA EN LA HISTORIA CLÍNICA (DIAGNOSTICOS, ALERGIAS, EMBARAZO, CIRUGIA PREVIA, DATOS DE LABORATORIO)			

IDENTIFICACIÓN DEL PROBABLE EVENTO			
DIAGNÓSTICO MOTIVO DE LA PRESCRIPCIÓN			
NOMBRE DEL MEDICAMENTO		DOSIS	VIA DE ADMINISTRACIÓN
FECHA DEL INICIO DE LA ADMINISTRACION DEL MEDICAMENTO.		FECHA DE INICIO DEL PROBABLE EFECTO	
DÍA	MES	AÑO	DÍA MES AÑO
HORA DE INICIO DEL EFECTO ADVERSO. HORA MINUTO			
DESCRIBIR SIGNOS Y SINTOMAS, EXPLORACION FISICA Y DATOS DE LABORATORIO			
SE SUSPENDIO EL MEDICAMENTO SOSPECHOSO.		DESAPARECIO LA REACCION AL SUSPENDER EL MEDICAMENTO.	
SI <input type="radio"/>	NO <input type="radio"/>	SI <input type="radio"/>	NO <input type="radio"/>
SE DISMINUYO LA DOSIS DEL MEDICAMENTO:		ANOTAR NUEVA DOSIS	
SI <input type="radio"/>	NO <input type="radio"/>		
FECHA DE TÉRMINO DEL EFECTO ADVERSO		HORA DE TÉRMINO DEL EFECTO ADVERSO	
DÍA	MES	AÑO	HORA MINUTOS
SI NO SE RETIRO EL MEDICAMENTO PERSISTIO LA REACCION?		SI <input type="radio"/>	NO <input type="radio"/>
SE CAMBIO EL MEDICAMENTO.		ANOTAR NOMBRE DEL NUEVO MEDICAMENTO	
SI <input type="radio"/>	NO <input type="radio"/>		
REAPARECIO LA REACCION AL INICIAR EL NUEVO MEDICAMENTO:		SI <input type="radio"/>	NO <input type="radio"/>

CONSECUENCIA DEL EFECTO		
<input type="radio"/> RECUPERADO SIN SECUELAS	<input type="radio"/> MUERTE, DEBIDA A LA REACCIÓN	<input type="radio"/> NO SE SABE
<input type="radio"/> RECUPERADO CON SECUELAS	<input type="radio"/> MUERTE, EL FARMACO PUUDO HABER CONTRIBUIDO	
<input type="radio"/> NO RECUPERADO	<input type="radio"/> MUERTE, NO RELACIONADA AL MEDICAMENTO	

IDENTIFICACIÓN DEL MEDICAMENTO			
MEDICAMENTO NOMBRE GENÉRICO		DENOMINACION DISTINTIVA	
LABORATORIO PRODUCTOR			
NUMERO DE LOTE	FECHA DE CADUCIDAD		
	DÍA	MES	AÑO

FARMACOTERAPIA CONCOMITANTE					
MEDICAMENTO	DOSIS	VIA DE ADMINISTRACIÓN	FECHAS		MOTIVO DE PRESCRIPCIÓN
			INICIO	TERMINO	
			DIA /MES/AÑO	DIA/MES/AÑO	
PROCEDENCIA DE LA INFORMACION					
NOMBRE DEL INFORMANTE					
DIRECCIÓN DEL INFORMANTE Av. Insurgentes Sur 3700 "c" Colonia Insurgentes Cuicuilco C. P. 04530 TELEFONO 10 64 09 00 EXTENSIÓN 1336					
INFORMÓ ESTA REACCIÓN AL LABORATORIO PRODUCTOR SI <input type="radio"/> NO <input type="radio"/>					
ORIGEN Y TIPO DEL INFORME					
PROFESIONAL					
TIPO DE INFORME					
INICIAL <input type="radio"/> SEGUIMIENTO <input type="radio"/> ESTUDIO <input type="radio"/>					
ORIGEN					
HOSPITAL <input type="radio"/> ASISTENCIA EXTRAHOSPITALARIA <input type="radio"/>					
NOTA: EL ENVÍO DE ESTE INFORME NO CONSTITUYE NECESARIAMENTE UNA ADMISIÓN DE QUE EL MEDICAMENTO CAUSÓ LA REACCIÓN ADVERSA					

(a) EN CASO DE QUE EL INFORMANTE SEA EL LABORATORIO PRODUCTOR
(b) EN CASO DE QUE EL INFORMANTE SEA UN PROFESIONAL

ESTE FORMATO DEBE PERMANECER EN EL EXPEDIENTE.
UNA VEZ LLENADO ESTE FORMATO FAVOR DE NOTIFICAR A SU JEFE INMEDIATO Y AL COFAT A LA EXTENSIÓN 1336 O BIEN AL CORREO ufarmacovigilancia.inp@hotmail.com

INSTRUCTIVO DE LLENADO

AVISO DE SOSPECHA DE PROBABLE EFECTO ADVERSO A MEDICAMENTOS	
FECHA	ANOTAR LA FECHA DE ELABORACIÓN
IDENTIFICACIÓN DEL PACIENTE	
NOMBRE	ANOTAR EL NOMBRE COMPLETO DEL PACIENTE INICIANDO POR EL APELLIDO PATERNO, APELLIDO MATERNO Y NOMBRE
REGISTRO	ANOTAR EL NÚMERO DE REGISTRO EN EL INP
CAMA	ANOTAR EL NÚMERO DE CAMA
DEPARTAMENTO / SERVICIO	ANOTAR EL DEPARTAMENTO O SERVICIO DONDE SE ENCUENTRA HOSPITALIZADO
PESO	ANOTAR EL PESO EN KILOGRAMOS (Kg)
TALLA	ANOTAR LA TALLA EN CENTÍMETROS
SEXO	MARCAR CON UNA CRUZ EN EL CÍRCULO CORRESPONDIENTE MASCULINO FEMENINO O INDETERMINADO
EDAD	ANOTAR LA EDAD EN AÑOS Y MESES. EN LOS MENORES DE 2 AÑOS SE CONSIGNARÁ SOLO EN MESES. SI PRESENTA MALFORMACIONES CONGENITAS AGREGAR LA EDAD DE LA MADRE
DIAGNÓSTICO	ANOTAR EL DIAGNÓSTICO DE BASE MOTIVO DE LA HOSPITALIZACIÓN
ANTECEDENTES DE IMPORTANCIA	ANOTAR LOS ANTECEDENTES HEREDO FAMILIARES Y PERSONALES PATOLÓGICOS DE IMPORTANCIA.
IDENTIFICACIÓN DEL PROBABLE EVENTO ADVERSO	
DIAGNÓSTICO MOTIVO DE LA PRESCRIPCIÓN	ANOTAR EL MOTIVO POR EL CUAL SE LE INDICO EL MEDICAMENTO
MEDICAMENTO	ANOTAR EL NOMBRE DEL MEDICAMENTO SOSPECHOSO
DOSIS	ANOTAR LA DOSIS A LA CUAL SE ESTA ADMINISTRANDO
VÍA DE ADMINISTRACIÓN	INDICAR LA VÍA DE ADMINISTRACIÓN DEL MEDICAMENTO
FECHA DE INICIO DE LA ADMINISTRACIÓN DEL MEDICAMENTO	ANOTAR EL DÍA EL MES Y EL AÑO EN QUE SE INICIO LA ADMINISTRACIÓN DEL MEDICAMENTO
FECHA DE INICIO DEL PROBABLE EFECTO	ANOTAR EL DÍA EL MES Y EL AÑO EN QUE SE INICIO LA ADMINISTRACIÓN DEL MEDICAMENTO
HORA DE INICIO DE LA REACCIÓN	ANOTAR LA HORA DE INICIO DE LA REACCIÓN CONSIGNANDO HORA Y MINUTOS
SIGNOS Y SÍNTOMAS, EXPLORACIÓN FÍSICA Y DATOS DE LABORATORIO	ANOTAR LOS SIGNOS Y SÍNTOMAS DE LA PROBABLE REACCIÓN ADVERSA, CONSIGNAR LA EXPLORACIÓN FÍSICA. CONSIGNAR LOS RESULTADOS DE LABORATORIO RELACIONADOS CON EL EVENTO
SUSPENSIÓN DEL MEDICAMENTO SOSPECHOSO	MARCAR CON UNA CRUZ EN EL CÍRCULO CORRESPONDIENTE
DESAPARICIÓN DE LA REACCIÓN	MARCAR CON UNA CRUZ EN EL CÍRCULO CORRESPONDIENTE
DISMINUCIÓN DE LA DOSIS DE MEDICAMENTO	MARCAR CON UNA CRUZ EN EL CÍRCULO CORRESPONDIENTE
NUEVA DOSIS	ANOTAR LA NUEVA DOSIS DEL MEDICAMENTO
FECHA DE TÉRMINO DEL PROBABLE EFECTO ADVERSO	ANOTAR DÍA MES Y AÑO EN QUE CONCLUYO EL PROBABLE EFECTO ADVERSO
HORA DE TÉRMINO	ANOTAR LA HORA Y LOS MINUTOS EN QUE CONCLUYO EL EFECTO ADVERSO
SI NO SE SUSPENDIO EL MEDICAMENTO	MARCAR CON UNA CRUZ EN EL CÍRCULO CORRESPONDIENTE
PERSISTIO LA REACCIÓN	MARCAR CON UNA CRUZ EN EL CÍRCULO CORRESPONDIENTE
SE CAMBIO EL MEDICAMENTO	MARCAR CON UNA CRUZ EN EL CÍRCULO CORRESPONDIENTE
NOMBRE DEL NUEVO MEDICAMENTO	ANOTAR EL NOMBRE DEL NUEVO MEDICAMENTO EMPLEADO
REAPARICIÓN DE LA SOSPECHA	MARCAR CON UNA CRUZ EN EL CÍRCULO CORRESPONDIENTE SI REAPARECIÓ LA SINTOMATOLOGÍA AL INICIAR EL NUEVO MEDICAMENTO
FARMACOTERAPIA CONCOMITANTE	
MEDICAMENTO	ANOTAR OTROS MEDICAMENTOS QUE SE ESTEN APLICANDO
DOSIS	ANOTAR LA DOSIS QUE SE ESTA APLICANDO
VIA DE ADMINISTRACIÓN	ANOTAR LA VÍA DE ADMINISTRACIÓN INDICADA
FECHA DE INICIO DEL TRATAMIENTO	INDICAR EL DÍA EL MES Y EL AÑO EN QUE SE INICIA EL TRATAMIENTO
FECHA DE TÉRMINO	INDICAR EL DÍA EL MES Y EL AÑO EN QUE SE INICIA EL TRATAMIENTO
MOTIVO DE PRESCRIPCIÓN	INDICAR EL MOTIVO QUE JUSTIFICA LA PRESCRIPCIÓN DEL MEDICAMENTO
PROCEDENCIA DE LA INFORMACIÓN	
DATOS REQUERIDOS POR EL CENTRO NACIONAL DE FARMACOVIGILANCIA	
NOMBRE DEL INFORMANTE	ANOTAR EL NOMBRE COMPLETO DEL INFORMANTE
INFORMO ESTA REACCIÓN AL LABORATORIO	MARCAR CON UNA CRUZ EN EL CÍRCULO CORRESPONDIENTE.
PRODUCTOR	
ORIGEN Y TIPO DEL INFORME	
TIPO Y ORIGEN DEL INFORME	MARCAR CON UNA CRUZ EN EL CÍRCULO CORRESPONDIENTE.

COLABORADORES DEL PROTOCOLO

"EFICACIA TERAPÉUTICA DE MIDAZOLAM EN AMPOLLETAS UTILIZADAS PARA SEDACIÓN EN PACIENTES PEDIÁTRICOS DE TERAPIA INTENSIVA".

Residentes de terapia intensiva

MARISOL FONSECA FLORES
JOSE ALFREDO HERNANDEZ SUAREZ
ARACELI MALDONADO CISNEROS
MIGUEL ALEJANDRO SANCHEZ DURAN
TANIA VENTURA GOMEZ
GRACIELA GUADALUPE ARELLANO MALDONADO
IRAISS CRUZ LARA
GLORIA LILIANA QUINTERO JURADO
THELMA TERAN MIRANDA
MONICA GUZMAN
SHEILA GOMEZ
DIANA REYES
DANIEL AGUILAR

Personal de laboratorio de farmacología

Carmen Flores Perez, Itzel Carrillo

Personal de enfermería

Jefa de enfermeras: Enf. María Gloria García Mendoza y Enf. Silvia Vilchis (turno vespertino)

Todo el equipo de terapia intensiva