



Casa abierta al tiempo

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA

DOCTORADO EN CIENCIAS BIOLÓGICAS Y DE LA SALUD

**“Farmacocinética poblacional del midazolam durante la sedación
en pacientes pediátricos sometidos a cirugía menor”**

TESIS

**QUE PARA OBTENER EL GRADO DE DOCTORA EN CIENCIAS
BIOLÓGICAS Y DE LA SALUD**

PRESENTA

Q.A. Ana María del Carmen Flores Pérez

COMITÉ TUTORAL

Dr. Luis Alfonso Moreno Rocha (Codirector)

Dr. Juan Luis Chávez Pacheco (Codirector)

Dra. Norma Angélica Noguez Méndez (Asesor)

Ciudad de México, 4 de abril de 2023

El presente trabajo fue realizado en los Laboratorios de “Farmacocinética y Farmacodinamia” del Departamento de Sistemas Biológicos de la Universidad Autónoma Metropolitana-Xochimilco, bajo la dirección del Dr. Luis Alfonso Moreno Rocha y de “Farmacología” del Instituto Nacional de Pediatría, bajo la dirección del Dr. Juan Luis Chávez Pacheco, y forma parte del protocolo aprobado por los Comités de Investigación, Bioseguridad y Ética en Investigación (IRB 00013674) del Instituto Nacional de Pediatría (INP-012/2019). El asesoramiento del presente trabajo estuvo a cargo de la Dra. Norma Angélica Noguez Méndez.

El Doctorado en Ciencias Biológicas y de la Salud de la Universidad Autónoma Metropolitana pertenece al Sistema Nacional de Posgrados del CONACyT, con número de referencia 001480.

El jurado designado por la Comisión Académica del Doctorado en Ciencias Biológicas y de la Salud, de la Universidad Autónoma Metropolitana aprobó la tesis que presentó:

Q.A. Ana María del Carmen Flores Pérez

El día 7 de junio de 2023

JURADO:

Presidente: Dr. Luis Alfonso Moreno Rocha

Secretario: Dr. Juan Luis Chávez Pacheco

Vocal 1: Dra. Norma Angélica Noguez Méndez

Vocal 2: Dr. Luis Camilo Ríos Castañeda

Vocal 3: Dra. Martha Guadalupe Sosa Macías

AGRADECIMIENTOS

A Dios, por darme la vida y concederme el poder cumplir mi sueño de superación académica y personal, aspirando a ser mejor cada día.

A mis padres, Eulalia y David, por todo su amor y enseñanzas, y que desde el cielo me envían sus bendiciones.

A Manuel, Mary y Dany, quienes son mi gran motivación para ser mejor cada día y quienes con mucho amor siempre están a mi lado, inspirándome y animándome a cumplir mis sueños.

A mis tutores, los Doctores Luis Alfonso, Juan Luis y Norma, por creer en mí, cuya paciencia y conocimientos me guiaron en todo momento para poder caminar con paso firme y poder alcanzar con éxito mis metas.

A Janett, quien ha sido un ejemplo a seguir, cuya sabiduría, amor y paciencia, me alienta a seguir adelante.

A Vero y Lupita, por su amor incondicional, y por estar conmigo en todo momento.

A mis amigos (as) y colaboradores, quienes creyeron en mí y cuyas valiosas aportaciones sirvieron para culminar el presente proyecto de tesis.

A las autoridades del Instituto Nacional de Pediatría, quienes me han apoyado en todo momento para poder realizar mis estudios de Doctorado en una de las mejores Universidades de nuestro país, para continuar realizando investigación basada en la evidencia en el área de la Farmacología pediátrica, y que mis aportaciones contribuyan a desarrollar modelos de atención a la infancia y adolescencia aplicada a las necesidades priorizadas de la población mexicana.

DECLARACIÓN DE ORIGINALIDAD

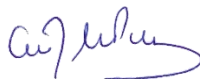
La que suscribe **Q.A. Ana María del Carmen Flores Pérez**, alumna del Doctorado en Ciencias Biológicas y de la Salud, de la División de Ciencias Biológicas y de la Salud, de la Universidad Autónoma Metropolitana, Unidad Xochimilco, y autora de la tesis titulada: **“Farmacocinética poblacional del midazolam durante la sedación en pacientes pediátricos sometidos a cirugía menor”**

Declaro que:

1. La tesis que presento ante el Doctorado en Ciencias Biológicas y de la Salud, para lo obtención del grado de Doctora es de mi autoría y original creación, producto del resultado de mi trabajo de investigación personal e individual; el cual cuenta con las correspondientes citas textuales del material bibliográfico utilizado y con el debido otorgamiento de los créditos autorales.
2. En la tesis no he reproducido párrafos completos; ilustraciones, fotografías, diagramas, cuadros y tablas, sin otorgamiento del crédito autorial y/o fuente correspondiente.
3. En consecuencia, relevo de toda responsabilidad a la Universidad Autónoma Metropolitana de cualquier demanda o reclamación que llegara a formular alguna persona física o moral que se considere con derecho sobre la tesis o idónea comunicación de resultados, respondiendo por la autoría y originalidad de la misma, asumiendo todas las consecuencias económicas y jurídicas si ésta no fuese de mi creación.

La presente declaración de originalidad se firma en la Ciudad de México el 9 de febrero del 2023.

Atentamente



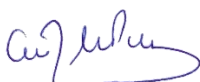
Q.A. Ana María del Carmen Flores Pérez

CARTA DE CESIÓN DE DERECHOS

En la Ciudad de México, el día 9 de febrero del año 2023, quien suscribe **Q.A. Ana María del Carmen Flores Pérez**, alumna del Doctorado en Ciencias Biológicas y de la Salud de la Universidad Autónoma Metropolitana, manifiesta que es autora intelectual de la tesis titulada **“Farmacocinética poblacional del midazolam durante la sedación en pacientes pediátricos sometidos a cirugía menor”**, bajo la dirección del Comité Tutoral conformado por Dr. Luis Alfonso Moreno Rocha, Dr. Juan Luis Chávez Pacheco y de Dra. Norma Angélica Noguez Méndez, cede los derechos del trabajo de tesis a la Universidad Autónoma Metropolitana para su difusión, con fines académicos y de investigación.

Los usuarios de la información no deben reproducir el contenido textual, gráficas o datos del trabajo sin permiso expreso del autor o del Comité Tutoral del trabajo. Con el fin de solicitar autorización, los usuarios podrán escribir al correo electrónico afloresp@pediatria.gob.mx; si el permiso es otorgado, el usuario deberá dar el seguimiento correspondiente y citar la fuente del mismo.

Atentamente



Q.A. Ana María del Carmen Flores Pérez

2191803131

ÍNDICE

ABREVIATURAS	11
RESUMEN	12
ABSTRACT.....	13
1. INTRODUCCIÓN.....	14
1.1 Farmacocinética del midazolam	14
1.2 Farmacocinética poblacional	15
1.2.1 Métodos para la estimación de parámetros poblacionales	16
1.3 Farmacodinamia del midazolam.....	17
1.4 Interacciones farmacológicas	18
1.5 Efectos adversos	19
2. MARCO TEÓRICO.....	19
2.1 Sedación con midazolam	19
2.2 Escalas de sedación.....	20
2.3 Índice Biespectral (BIS)	20
2.4 Factores clínicos que alteran la farmacocinética y farmacodinamia del midazolam	20
2.4.1 Edad	21
2.4.2 Sexo.....	21
2.4.3 Estado nutricional	23
2.5 Planteamiento del problema	23
2.6 Justificación.....	23
3. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.....	23
4. HIPÓTESIS.....	24
5. OBJETIVO GENERAL.....	24
5.1 Objetivos específicos	24
6. MATERIALES Y MÉTODOS	24
6.1 Clasificación de la investigación.....	24
6.2 Ubicación del estudio.....	24
6.3 Universo de estudio	25
6.3.1 Población objetivo	25
6.3.2 Población elegible.....	25
6.4 Tamaño de muestra	25
6.5 Criterios de selección.....	26
6.5.1 Criterios de inclusión.....	26
6.5.2 Criterios de exclusión	26
6.5.3 Criterios de eliminación	26
6.6 Variables del estudio.....	26
6.7 Flujograma del estudio	27

6.8 Manejo anestésico perioperatorio	27
6.9 Muestras	28
6.10 Determinación de concentraciones del midazolam en Dried Blood Spots (DBS).....	28
6.9.1 Método analítico y condiciones cromatográficas.....	28
6.11 Evaluación del grado de profundidad de la sedación.....	29
6.12 Registro de datos	30
6.13 Modelo farmacocinético.....	30
6.14. Modelo farmacodinámico.....	30
6.15 Relación farmacocinética-farmacodinámica (PK/PD).....	31
6.15.1 Modelo poblacional PK/PD E_{max} sigmoideo	31
6.15.2 Modelo poblacional PK/PD enlace indirecto E_{max} sigmoideo.....	31
6.16 Influencia de la edad y el sexo en la farmacocinética poblacional y en la profundidad de la sedación	31
6.17 Análisis estadístico	32
6.18 Consideraciones éticas.....	32
6.19 Consideraciones de bioseguridad	33
6.19.1 Toma de muestras	33
6.19.2 Transporte de muestras.....	33
6.19.3 Manejo y conservación de las muestras	33
6.19.4 Medidas de protección y bioseguridad.....	34
6.19.5 Manejo de RPBI y residuos CRETI.....	34
6.20 Financiamiento	35
7. RESULTADOS	36
7.1 Método para la cuantificación del midazolam en Dried Blood Spots (DBS).....	36
7.2 Características de los pacientes.....	37
7.3 Concentraciones del midazolam y grado de profundidad de la sedación.....	37
7.4 Modelo farmacocinético.....	40
7.5 Modelo farmacodinámico.....	40
7.6 Relación farmacocinética-farmacodinámica (PK/PD).....	42
7.6.1 Modelo poblacional PK/PD E_{max} sigmoideo	42
7.6.2 Modelo poblacional PK/PD enlace indirecto E_{max} sigmoideo.....	46
7.7 Factores fisiopatológicos y biofarmacéuticos.....	47
7.8 Influencia de la edad y el sexo en la farmacocinética poblacional del MDZ y en la profundidad de la sedación	47
8. DISCUSIÓN	52
9. CONCLUSIONES.....	59
10. PERSPECTIVAS	59
11. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	60
12. ANEXOS	69

ANEXO 1. Artículos publicados	69
ANEXO 2. Clasificación del estado físico de la Asociación Americana de Anestesiólogos (American Society of Anesthesiologists) en la evaluación de riesgo anestésico en pacientes que se someterán a eventos quirúrgicos (ASA)*	71
ANEXO 3. Descripción de las principales variables del estudio	72
ANEXO 4. Tabla de aleatorización de tiempos de muestreo para cada grupo etario (n=49)	76
ANEXO 5. Hoja de recolección de datos	77
ANEXO 6. Reporte de probable efecto adverso a medicamento	80
ANEXO 7. Carta de consentimiento informado	82
ANEXO 8. Carta de asentimiento informado	87
ANEXO 9. Cronograma de actividades	90

ÍNDICE DE CUADROS

Cuadro 1. Dosis de MDZ I.V. utilizadas para sedación en niños	15
Cuadro 2. Cálculo del tamaño de muestra	25
Cuadro 3. Insumos necesarios para el estudio	35
Cuadro 4. Parámetros de validación del método para la cuantificación de MDZ en DBS	36
Cuadro 5. Tiempos de retención de los fármacos coadministrados con MDZ	37
Cuadro 6. Características demográficas y clínicas de los pacientes	37
Cuadro 7. Parámetros farmacocinéticos del MDZ	40
Cuadro 8. Criterios de maximización de verosimilitud del modelo PK/PD E_{max} sigmoideo	42
Cuadro 9. Parámetros poblacionales del modelo PK/PD E_{max} sigmoideo	45
Cuadro 10. Parámetros individuales del modelo PK/PD E_{max} sigmoideo	45
Cuadro 11. Concentraciones en el sitio de efecto y del efecto predicho	46
Cuadro 12. Características demográficas y clínicas de los pacientes por rango de edad y sexo	48
Cuadro 13. Variables farmacocinéticas y farmacodinámicas por rango de edad y sexo	49

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Ruta metabólica del MDZ y sus metabolitos.	15
Figura 2. Sinapsis GABAérgica	17
Figura 3. Principales actividades que se llevaron a cabo durante el estudio.	27
Figura 4. Guía de intervalos del BIS	29
Figura 5. Curso temporal de concentraciones del MDZ por grupos de edad y de todos los pacientes	39
Figura 6. Curso temporal del BIS por grupos de edad y de todos los pacientes	39
Figura 7. Relación entre el grado de profundidad de la sedación medido a través del BIS y la concentración del MDZ (Histéresis en sentido antihorario)	41
Figura 8. Relación entre el ABC _{BIS} acumulativa y el ABC _{C_s} acumulativa del MDZ	41
Figura 9. Relación de concentraciones poblacionales de MDZ observadas <i>versus</i> predichas y del BIS poblacionales <i>versus</i> predichas, obtenidos del modelo poblacional PK/PD E_{max} sigmoideo	43

Figura 10. Control predictivo visual, de la distribución temporal de las concentraciones observadas de MDZ y del BIS	44
Figura 11. Relación entre el efecto medido a través del BIS y la concentración del MDZ en el sitio de efecto o biofase (Ce)	46
Figura 12. Perfiles farmacocinéticos distribuidos por rango de edad	50
Figura 13. Perfiles temporales del grado de profundidad de la sedación mediante el BIS distribuidos por rango de edad	50
Figura 14. Principales parámetros farmacocinéticos por edad y sexo de los pacientes sometidos a cirugías menores.	51

ABREVIATURAS

MDZ	Midazolam
I.V.	Vía intravenosa
ASA	Clasificación del estado físico de la Asociación Americana de Anestesiólogos (ASA, por sus siglas en inglés) en la evaluación de riesgo anestésico en pacientes que se someterán a eventos quirúrgicos.
ASA I	Paciente sano
ASA II	Enfermedad sistémica compensada o controlada
GABA	Ácido Gamma-Amino Butírico
CYP3A4	Citocromo P450 3A4
EEG	Electroencefalograma
BIS	Índice Biespectral
HPLC	Cromatografía de Líquidos de Alta Resolución
DBS	Dried Blood Spot
Cl	Depuración
Vd	Volumen de distribución
PopPK	Farmacocinética poblacional
NLEM	No lineal de efectos mixtos
E _{max}	Efecto máximo
γ	Coeficiente de Hill
CE ₅₀	Concentración que produce el 50% del efecto máximo
Ce	Concentración del fármaco en el sitio de efecto
R.S.E.	Error estándar relativo

RESUMEN

Antecedentes. El midazolam (MDZ) es un fármaco utilizado para la sedación en procesos quirúrgicos y permite una rápida recuperación comparada con otros benzodiazepinas; sin embargo, la intensidad de su efecto clínico, no sólo se relaciona con el grado de afinidad a sus receptores, sino también con la dosis administrada. Es importante considerar que cuando los pacientes pediátricos se someten a una cirugía, requieren de un cuidado extremo en la dosificación de medicamentos como el MDZ, por parte de los médicos del Departamento de Anestesiología, por lo que se recomienda llevar a cabo un estudio farmacocinético poblacional de este fármaco en niños que se someterán a cirugía menor, con la intención de determinar si con la administración vía intravenosa (I.V.) de una dosis simple de 0.05 mg/kg de MDZ, se obtienen niveles de sedación adecuados para evitar toxicidad y posibles efectos adversos en esta población de pacientes.

Objetivo. Determinar el comportamiento farmacocinético del midazolam de la marca genérica (PiSA® Farmacéutica) en una cohorte de pacientes pediátricos sometidos a cirugías menores, en el Instituto Nacional de Pediatría, para lograr una sedación adecuada.

Materiales y método. Es un estudio descriptivo, observacional, prospectivo y longitudinal. Se incluyeron pacientes de ambos sexos, de 2 a 17 años, de clasificación ASA I y ASA II a los que se les administró MDZ como sedante antes de iniciar la cirugía, previa firma de la carta de consentimiento y/o asentimiento informado. Después de la administración I.V. de una dosis simple de 0.05 mg/kg del fármaco, se tomaron 3 muestras de sangre, de manera aleatoria, a diferentes tiempos (5,10,15, 20, 25, 30, 45, 60, 90 y 120 min.) y simultáneamente se midió el nivel de sedación mediante la escala Índice Biespectral (BIS), considerando que un valor <60 correspondía a sedación profunda. Así mismo, se registraron los posibles efectos adversos durante el tratamiento con el MDZ. El análisis farmacocinético y de la relación farmacocinética-farmacodinámica (PK/PD), se realizó mediante un modelo no lineal de efectos mixtos, calculado mediante el programa Monolix Suite™ versión 2021R2 (Lixoft, Antony, Francia, 2021), y se ajustó al modelo bicompartimental con eliminación de primer orden.

Resultados. Los valores de concentraciones y de BIS se ajustaron tanto a un modelo poblacional PK/PD Emax sigmoideo y PK/PD enlace indirecto Emax sigmoideo, obteniéndose además los valores de concentración del fármaco en el sitio de efecto (biofase). Observamos que la relación entre el efecto farmacológico medido a través del BIS y las concentraciones del MDZ, presentó un bucle de histéresis en sentido antihorario, indicando un posible retraso en la distribución del fármaco entre el compartimento central y la biofase. Las ecuaciones obtenidas mediante el modelo PK/PD pueden ser utilizadas para predecir el grado de profundidad de la sedación a determinadas concentraciones del fármaco en la biofase cuando se administra una dosis I.V. de 0.05 mg/kg de MDZ en este grupo de pacientes.

Conclusiones. Se pudo establecer la relación PK/PD del MDZ al administrar la mitad de la dosis de sedación utilizada habitualmente en pacientes pediátricos programados para cirugías menores. A fin de optimizar los esquemas de dosificación en pacientes pediátricos, es necesario mayor investigación de la farmacocinética y farmacodinamia de fármacos en el área de la anestesiología, para evitar la sobredosificación y la presencia de posibles efectos adversos.

Palabras clave: Midazolam, farmacocinética poblacional, modelo PK-PD, pediatría, cirugías menores

ABSTRACT

Background. Midazolam (MDZ) is a drug used for sedation in surgical procedures and allows a rapid recovery compared to other benzodiazepines; however, the intensity of its clinical effect is not only related to the degree of affinity to its receptors, but also to the dose administered. It is important to consider that when pediatric patients undergo surgery, they require extreme care in the dosage of drugs such as MDZ, by the physicians of the Department of Anesthesiology, so it is recommended to carry out a population pharmacokinetic study of this drug in children undergoing minor surgery, with the intention of determining whether the intravenous administration (I.V.) of a single dose of 0.05 mg/kg of MDZ, adequate sedation levels are obtained to avoid toxicity and possible adverse effects in this patient population.

Objective. To determine the pharmacokinetic behavior of generic brand midazolam (PISA® Pharmaceuticals) in a cohort of pediatric patients undergoing minor surgeries, at the National Institute of Pediatrics, to achieve adequate sedation.

Materials and method. This is a descriptive, observational, prospective and longitudinal study. Patients of both sexes, aged 2 to 17 years, of ASA I and ASA II classification were included, who were administered MDZ as a sedative before starting surgery, after signing the letter of consent and/or informed assent. After I.V. administration of a single dose of 0.05 mg/kg of the drug, 3 blood samples were taken randomly at different times (5,10,15, 20, 25, 30, 45, 60, 90 and 120 min) and simultaneously the level of sedation was measured using the Bispectral Index scale (BIS), considering that a value <60 corresponded to deep sedation. Likewise, possible adverse effects during MDZ treatment were recorded. The pharmacokinetic and pharmacokinetic-pharmacodynamic (PK/PD) ratio analysis was performed using a nonlinear mixed-effects model, calculated using the Monolix Suite™ version 2021R2 program (Lixoft, Antony, France, 2021), and fitted to the bicompartamental model with first-order elimination.


Results. Concentrations and BIS values were fitted to both a population model PK/PD Emax sigmoid and PK/PD indirect linkage Emax sigmoid, obtaining in addition the values of drug concentration at the effect site (biophase). We observed that the relationship between the pharmacological effect measured through the BIS and MDZ concentrations presented a counterclockwise hysteresis loop, indicating a possible delay in drug distribution between the central compartment and the biophase. The equations obtained using the PK/PD model can be used to predict the degree of depth of sedation at given drug concentrations in the biophase when an I.V. dose of 0.05 mg/kg MDZ is administered in this group of patients.

Conclusions. It was possible to establish the PK/PD ratio of MDZ when administering half the commonly used sedation dose in pediatric patients scheduled for minor surgeries. In order to optimize dosing schedules in pediatric patients, further research on pharmacokinetics and pharmacodynamics of drugs in the area of anesthesiology is needed to avoid overdosage and the presence of possible adverse effects.

Key words: Midazolam, population pharmacokinetics, PK-PD model, pediatrics, minor surgery.


Dr. Luis Alfonso Moreno Rocha
Codirector


Dr. Juan Luis Chávez Pacheco
Codirector


Dra. Norma Angélica Noguez Méndez
Asesor

1. INTRODUCCIÓN

El midazolam (MDZ) es un fármaco que pertenece a la familia de las benzodiazepinas, el cual fue aprobado para su uso clínico en 1976 como un sedante hipnótico y en el tratamiento de las crisis refractarias, así como en la inducción y mantenimiento de la anestesia general con la finalidad de lograr sedación en los procedimientos diagnósticos o terapéuticos (Olkola & Ahonen, 2008; Young & Magnum, 2011). Los médicos anestesiólogos son directamente responsables de la anestesia durante los procedimientos quirúrgicos, incluyendo cirugías pediátricas en las cuales se requiere un cuidado extremo en la dosificación de fármacos, como el MDZ, el cual tiene un amplio uso intrahospitalario para sedación e inducción de la anestesia.

Debido a una alta probabilidad de reacciones adversas, tales como hipotensión y depresión cardiorrespiratoria, entre otras; cuando se administran dosis altas, es importante considerar todos estos factores antes de administrar la dosis del fármaco.

Por otro lado, es esencial considerar las características inherentes del paciente como la edad, sexo y el estado nutricional del paciente pediátrico, que podría tener relación con la administración del MDZ.

1.1 Farmacocinética del midazolam

La acción farmacológica del MDZ se caracteriza por un rápido inicio del efecto debido a su rápida transformación metabólica. Como resultado de su baja toxicidad, MDZ tiene un amplio rango terapéutico. Además de poseer un efecto inductor del sueño y sedante muy rápidos, con intensidad pronunciada (Smith et al., 2021). Este fármaco se absorbe muy bien después de su administración por vía intramuscular, oral, rectal o intranasal. A pesar de que MDZ está fabricado a pH ácido (pH=4) para hacerlo hidrosoluble, a pH fisiológico es altamente lipofílico y rápidamente atraviesa la barrera hematoencefálica accediendo fácilmente a los receptores benzodiazepínicos del sistema nervioso central (Blumer, 1998; García, 2003).

El MDZ provee sedación efectiva de 0.07-0.15 mg/kg en jóvenes de 20 años de edad, con una disminución de dosis recomendada del 15% por cada década de la vida; la sedación es efectiva de 20-40 minutos después de la administración (Smith et al., 2021). Cuando el MDZ es administrado por vía intravenosa (I.V.), la curva de concentración plasmática-tiempo muestra una o dos fases distintas de distribución. El volumen de distribución (Vd) en el estado estacionario es de 0.7-1.2 L/kg, y aproximadamente 96-98% del fármaco está unido a proteínas plasmáticas, principalmente a la albúmina. El intervalo de depuración (Cl) del MDZ va de 6-11 mL/min/kg, con un tiempo de vida media de eliminación ($t_{1/2}$) de 2.5 h (intervalo de 2.1-3.4 h) (Greenblatt et al., 1981; Reves et al., 1985).

El $t_{1/2}$ de MDZ en niños < 12 meses es de 0.8-1.8 h, con una Cl de 4.7-19.7 mL/min/kg. En la población pediátrica, debido a cambios en el metabolismo en las diferentes etapas de la vida, la dosis del fármaco vía I.V. debe ser administrada de acuerdo a la edad y debe ser calculada de acuerdo al peso del niño e indicada en mg/kg (Cuadro 1). Asimismo, una dosis simple intramuscular de 0.1-0.15 mg/kg es efectiva para inducir sedación, ansiólisis y amnesia antes de la anestesia (Blumer, 1998).

Cuadro 1. Dosis de MDZ I.V. utilizadas para sedación en niños

Edad (años)	Dosis inicial (mg/kg)	Dosis total (mg/kg)
0.5 a 5	0.05-0.1	≤ 0.6
6 a 12	0.025-0.05	≤ 0.4
>12	0.1	≤ 0.4

El MDZ tiene un extenso metabolismo hepático por el citocromo *CYP450*, y su principal metabolito activo es el 1-hidroimidazolam (Fig.1) (Link et al., 2007; Oldenhof et al., 1988; Reves et al., 1985). Este metabolito es conjugado con ácido glucurónico para formar 1-hidroimidazolam glucurónico, el cual tiene poca actividad biológica (Blumer, 1998).

Aproximadamente del 60-80% de la dosis es excretada en la orina como conjugado glucurónico-alfa-hidroimidazolam, con una $t_{1/2}$ de 1h y menos del 1% de la dosis se excreta en la orina en forma inalterada (Bauer et al., 1995). Sin embargo, el 1-hidroimidazolam glucurónico parece tener propiedades sedantes a concentraciones altas, como se ha observado en pacientes adultos con falla renal (de Wildt et al., 2003).

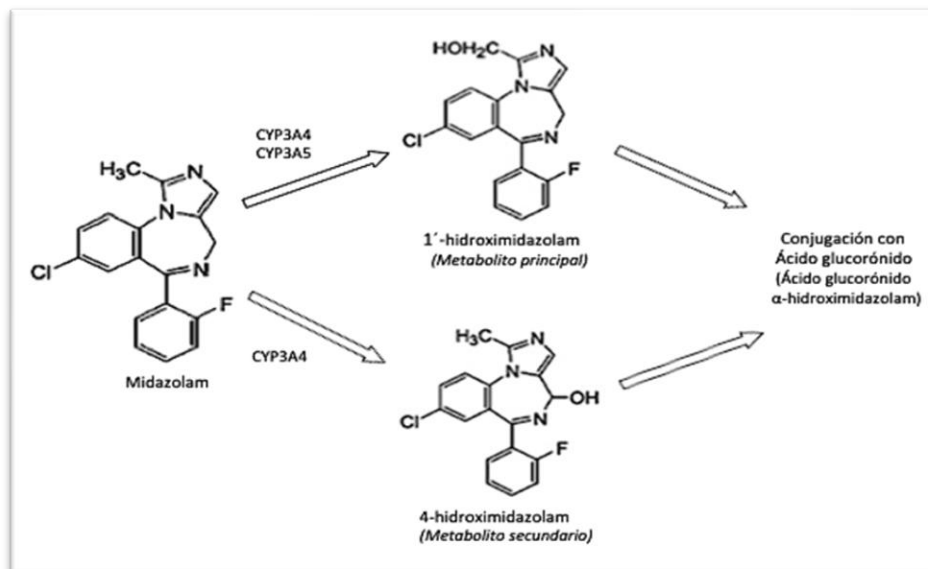


Figura 1. Ruta metabólica del MDZ y sus metabolitos (modificada de Reves et al., 1985 y Link et al., 2007).

1.2 Farmacocinética poblacional

La farmacocinética poblacional (PopPK) es el estudio de la variabilidad de las concentraciones séricas de un fármaco dentro de una población de pacientes que reciben dosis clínicamente relevantes de un fármaco de interés. Los métodos PopPK utilizan modelos matemáticos para describir los datos

farmacocinéticos y obtener conclusiones. Por lo tanto, este modelo aprovecha la variabilidad inter- e intraindividual de las concentraciones séricas de un fármaco, así como los parámetros que las condicionan cuando MDZ se administra en condiciones estandarizadas en un grupo de población con características definidas. Está constituido de un modelo estructural y un modelo de varianza.

El modelo estructural está constituido por un modelo farmacocinético y un modelo de regresión. El primero, es un modelo farmacocinético convencional, habitualmente compartimental, mientras que el segundo, es el que correlaciona los parámetros del modelo farmacocinético (Cl, Vd, etc.) con variables continuas (edad, peso, depuración de creatinina, etc.) y/o variables categóricas (sexo, diagnóstico, hábitos, etc.).

Por otro lado, el modelo de varianza cuantifica la magnitud de la variabilidad farmacocinética interindividual (parámetros farmacocinéticos) y residual (concentraciones); entendiendo esta última, como aquella que cuantifica la magnitud de los errores entre las concentraciones observadas en el individuo y las predichas utilizando los parámetros farmacocinéticos individualmente obtenidos.

1.2.1 Métodos para la estimación de parámetros poblacionales

1.2.1.1 Modelos en dos etapas

La primera fase analiza por separado la cinética de cada individuo, ajustado por regresión no lineal la curva de concentración-tiempo al modelo cinético seleccionado, utilizando un programa convencional de regresión no lineal mediante mínimos cuadrados ponderados.

La segunda fase analiza estadísticamente el conjunto de parámetros individuales obtenidos en la primera fase, con el objetivo de estimar los valores medios de los parámetros (efectos fijos) y sus correspondientes varianzas (efectos aleatorios).

1.2.1.2 Modelos de efectos mixtos

Estos modelos son una alternativa a los métodos en dos etapas. La resolución del modelo se realiza en una etapa, de manera computacional utilizando programas específicos.

Se realiza una estimación simultánea con el mismo ajuste de parámetros de efectos fijos y aleatorios, tanto inter- como intra individuales.

Programas como el Monolix™ y NONMEM™ (Non-linear Mixed Effects Modeling), se utilizan para la estimación paramétrica de datos poblacionales, que caracterizan la disposición del fármaco en el paciente individual como son la Cl y el Vd.

Para la validación de un modelo poblacional, se requiere la aceptación definitiva de un modelo para su posterior utilización en la práctica clínica. La validación puede realizarse utilizando datos tipo I (prospectivos), se diseña de acuerdo con el modelo de población, un régimen posológico que permita la obtención de un determinado nivel sérico en estado estacionario. En este modelo se trabaja con un dato por paciente y es más complejo de realizar.

Datos tipo II o III (retrospectivos) provienen de individuos que recibieron tratamiento en el pasado, pero que no se incluyeron en la construcción del modelo poblacional. La información se considera de tipo II

de un canal de cloro, y en el citoplasma, el receptor GABA se une a la proteína llamada Gafirina (modificado de Flores Pérez et al., 2019).

La potencia sedante del MDZ es aproximadamente de 3-4 veces mayor comparada con el diazepam. Por lo que, ha sido asociado con un mayor nivel de amnesia y una mayor aceptabilidad en pacientes adultos con respecto al diazepam (Boussofara & Raucoles-Aimé, 2016; Cheng et al., 2002; Marçon et al., 2018; Tolia et al., 1991). El MDZ permite un mayor control de la sedación y una rápida recuperación comparada con otras benzodiazepinas, incluyendo el diazepam, en niños (Sagarin et al., 2002).

El inicio de la sedación con el MDZ I.V. en adultos es aproximadamente de 2-2.5 min. sin premedicación con opioides y de 1-1.5 min. con premedicación utilizando opioides. El efecto pico ocurre entre 2-3 min. en adultos sanos (Sakata, 2010). La duración de acción del MDZ es de 2-6 h, y los pacientes generalmente empiezan a recuperarse del efecto sedante entre los 5-30 min (Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, 2021).

En un estudio clínico en niños sometidos a esófago-gastroduodenoscopia, los investigadores notaron que hubo una correlación positiva entre las concentraciones plasmáticas del MDZ y el grado de sedación en la escala COMFORT, observándose que la sedación máxima correspondió con una concentración plasmática pico de 229 µg/L. La sedación pico ocurrió 5 min. después de la administración del fármaco, observándose que la sedación disminuye conforme la concentración plasmática va en descenso (Ashton, 1994).

Los efectos ansiolíticos y anticomiciales, se obtienen a un porcentaje de unión a los receptores <20%. Una ocupación de los mismos del 30-50% va a provocar efectos sedantes y amnésicos, y el efecto hipnótico se va a presentar con valores >60% (Fragen, 1997).

Es importante considerar que la intensidad del efecto clínico no sólo se relaciona con el grado de afinidad del fármaco por los receptores, sino también con la dosis administrada. Esto debe ser considerado cuando se administra el MDZ, debido a que puede requerir un ajuste de dosis para obtener el efecto deseado, con lo cual se limita el riesgo de sobredosis y otros efectos adversos sobre el sistema inmune y el sistema nervioso central. Otros factores responsables en la diversidad de la respuesta posterior a la administración de MDZ, pueden incluir medicamentos concomitantes, edad del paciente, otras comorbilidades (enfermedades hepáticas o renales), estado general de salud, alcoholismo, fumar y el estado hormonal (Nelson and Chouinard, 1999).

1.4 Interacciones farmacológicas

Las interacciones farmacocinéticas con los inhibidores o inductores de CYP3A4 son más pronunciadas con la administración oral del MDZ en comparación con la administración intravenosa, concretamente porque el CYP3A4 también está presente en la parte superior del tracto gastrointestinal. Esto se debe a que, para la vía oral, tanto el aclaramiento sistémico como la disponibilidad se ven alterados, mientras que con la vía parenteral sólo se altera el aclaramiento sistémico (Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, 2021).

Las principales interacciones farmacológicas del MDZ son: Atorvastatina, inductores e inhibidores moderados del CYP3A4 como la dexametasona, verapamilo, propofol, Inhibidores Selectivos de la Recaptura de Serotonina, buprenorfina, clozapina. Inductores fuertes del CYP3A4 como la carbamazepina, fenitoína, rifampicina, azitromicina, eritromicina, mifepristona, oxicodona, teofilina, itraconazol,

ketoconazol (sistémico), olanzapina, orfenadrina, indinavir, nelfinavir, ritonavir y saquinavir (Ashton, 1994; Fragen, 1997; Nelson and Chouinard, 1999).

1.5 Efectos adversos

Se han reportado los siguientes efectos adversos más comunes: hipo, náuseas, vómito, espasmo laríngeo, disnea, alucinaciones, mareo, ataxia, movimientos involuntarios. También produce hipotensión, baja saturación de oxígeno y cambios en el ritmo cardíaco y respiratorio (Amrein et al., 1988; Dundee et al., 1984; Reves et al., 1985).

Con una sobredosificación puede ocurrir depresión respiratoria, apnea, arreflexia, paro respiratorio y/o cardíaco (usualmente en combinación con fármacos depresores del sistema nervioso central) y episodios de hipotensión (Reves et al., 1985). 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 y posibilidad de quitarse dispositivos médicos de forma no intencionada (Fraser et al., 1999).

2. MARCO TEÓRICO

2.1 Sedación con MDZ

El objetivo de la sedación es producir un estado donde el paciente se encuentra relajado, tranquilo y en contacto verbal racional con el personal a cargo de su cuidado: anestesiólogo y cirujano (Rojas-Rivera y Camacho-Aguilar, 2004).

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, sin acumulación apreciable, efectos adversos mínimos, interacción farmacológica despreciable y que su costo fuera bajo (Hansen-Flaschen et al., 1991).

Como se mencionó anteriormente, las benzodiazepinas se unen a la subunidad alfa del receptor que facilita la acción de inhibición del neurotransmisor GABA. Esta interacción aumenta la unión de la molécula GABA a la subunidad-beta, lo cual facilita la conducción del 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 como el propofol y los barbitúricos.

El midazolam, tiene la ventaja de ser una benzodiazepina de rápida acción y un tiempo de vida media de eliminación corto. Además, es soluble en agua, por lo que no necesita utilizarse propilenglicol en la fabricación de la formulación parenteral. El propilenglicol, es un componente utilizado con otras benzodiazepinas, como diazepam o lorazepam, y está asociado con efectos adversos como flebitis (Blumer, 1998; Reed et al., 2001).

Puede ser utilizado para sedación perioperatoria, para reducir la ansiedad en los pacientes antes de la cirugía, especialmente, cuando se trata de pacientes pediátricos, los cuales se angustian cuando son separados de sus familiares al momento de ser llevados hacia el quirófano. Este fármaco también es utilizado en combinación con otros agentes como los opioides, propofol o barbitúricos, para inducir la anestesia general. También puede usarse durante la cirugía para ayudar al mantenimiento de la anestesia

en combinación con otros agentes, e incluso si se requiere, puede ser utilizado para sedación postoperatoria (Blumer, 1998).

2.2 Escalas de sedación

La evaluación del estado de conciencia, 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 y la de COMFORT, aunque ambas son poco sensibles a los cambios en la profundidad del nivel de sedación (de Jonghe et al., 2000; Ista et al., 2005).

En los últimos años se han desarrollado varios métodos que permiten analizar de forma objetiva el grado de conciencia mediante el análisis del electroencefalograma (EEG). Los más utilizados son los potenciales audio-evocados y el Índice Biespectral (BIS) (Rampil, 1998; Weber et al., 2004). 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 (Synch-FastSlow % frecuencias rápidas/% frecuencias lentas) (Rampil, 1998).

2.3 Índice Biespectral (BIS)

El BIS es muy utilizado debido a que es una medición objetiva y continua del nivel de conciencia del paciente. 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 del BIS ha sido validada como medida de hipnosis en niños mayores de 1 año y adultos (Bannister et al., 2001; Denman et al., 2000).

La interpretación del BIS por parte del médico debe ir acompañada de la valoración de otros signos clínicos disponibles. Los valores BIS están directamente relacionados con las escalas de evaluación de sedación que se utilizan habitualmente como: escala de Ramsay, escala de sedación-agitación (SAS), escala de sedación-agitación de Richmond y puntuación de COMFORT (Ely et al., 2003; Fraser et al., 1999; Riker et al., 2001; Shah et al., 1996; Takeda et al., 2000; Triltsch et al., 1999; Venn et al., 1999).

Se sabe que la mayoría de los datos publicados están relacionados con su uso en voluntarios (estudios de validación temprana) y pacientes en el quirófano. Las publicaciones demuestran el adecuado funcionamiento del BIS en la medición del efecto sedante de algunos fármacos (Shah et al., 1996; Simmons et al., 1999; Triltsch et al., 1999).

2.4 Factores clínicos que alteran la farmacocinética y farmacodinamia del midazolam

Hay factores inherentes a los pacientes, que están involucrados en el metabolismo de MDZ. La duración del efecto, el $t_{1/2}$ y la dosis necesaria para lograr el efecto deseado son aspectos influenciados por la presencia de metabolitos activos, interacción con otros fármacos, metabolismo de los fármacos, premedicación con analgésicos opioides, etc. Estos mismos aspectos, pueden estar alterados por las características propias de los pacientes como son la edad, el sexo o el estado nutricional. Por lo tanto, el paciente debe ser evaluado para identificar qué puede aumentar o disminuir la sensibilidad a los efectos

anestésicos y sedantes del MDZ. Esto ayudaría a determinar la administración y dosis adecuada del medicamento para cada paciente (Hansen-Flaschen et al., 1991; Rojas-Rivera & Camacho-Aguilar, 2004).

2.4.1 Edad

Debido a las diferencias observadas en la expresión y actividad del CYP3A4 en hígado e intestino en diferentes grupos de edad, se ha observado que la CI del MDZ es menor en niños que en adultos (Dundee et al., 1984, Marçon et al., 2018). En los niños, el tiempo para lograr el efecto clínico es mayor para este fármaco que para cualquier otro agente sedante (Amrein et al., 1988; Dundee et al., 1984; Sagarin et al., 2002).

Los recién nacidos tienen una función orgánica reducida o inmadura, por lo que son vulnerables a los efectos respiratorios profundos y/o prolongados del MDZ. En estos pacientes, el $t_{1/2}$ es en promedio de 6-12 h y la CI está disminuida. Los pacientes pediátricos menores de 6 meses de edad son particularmente vulnerables a la obstrucción de las vías aéreas y la hipoventilación, por lo que es esencial ajustar las dosis con pequeños incrementos en función de los efectos clínicos y un control cercano de la frecuencia respiratoria y saturación de oxígeno.

En niños de 3-10 años, el $t_{1/2}$ tras la administración intravenosa o rectal es más corta (1-1.5 h) en comparación con la de los adultos. La diferencia se debe al elevado CI metabólico en los niños de este grupo de edad. La alta tasa metabólica observada en niños en comparación con adolescentes se explica por una disminución en la CI renal de α -hidroximidazolam relacionada con una edad temprana (Dundee et al., 1984; Fraser et al., 1999; Reed et al., 2001).

Los ancianos tienen una función hepática disminuida debido a una disminución del tamaño del hígado y una reducción del flujo sanguíneo hepático. La reducción de la capacidad metabólica depende del sistema enzimático afectado, lo que supone una variabilidad interindividual en la CI hepática. En adultos mayores de 60 años, el $t_{1/2}$ se puede extender hasta cuatro veces. Como consecuencia de todo ello, las interacciones se asocian a síntomas más graves y tienen consecuencias más importantes que en la población joven (Fraser et al., 1999).

2.4.2 Sexo

El MDZ es utilizado para premedicación, inducción y mantenimiento de la anestesia general para lograr la sedación consciente durante procedimientos diagnósticos o terapéuticos (Lu et al., 2015; Olkkola and Ahonen, 2008). La disposición del fármaco puede variar entre niños y adultos debido a la edad y a diferencias en los procesos de absorción, distribución, metabolismo y excreción, ya que los niños tienen un intestino más pequeño y la permeabilidad intestinal se ve alterada conforme avanza la edad (Brussee et al., 2018; van Groen et al., 2019). Con respecto a la diferencia por sexo, se conoce que las mujeres poseen un menor gasto cardíaco y por ende menor flujo sanguíneo hepático, sin embargo, es la actividad de las enzimas hepáticas la principal responsable de las diferencias en el metabolismo y, en consecuencia, de la depuración de los fármacos.

Dentro de las diferencias relacionadas con el sexo en la farmacocinética y la farmacodinamia se incluyen las que se refieren a la fisiología, como el contenido de grasa corporal y la influencia hormonal, entre otras (Farkouh et al., 2020). Se ha estudiado que ocurren variaciones en el ciclo menstrual en los sistemas renal,

cardiovascular y hematológico, con el potencial de afectar la unión de proteínas y el volumen de distribución (Nicolas et al., 2009).

Las diferencias fisiológicas entre hombres y mujeres pueden explicar las variaciones en la farmacocinética, las cuales se han descrito ampliamente (Anderson, 2013; Buchanan et al., 2009; Campesi et al., 2012; Franconi et al., 2011, 2007; Marino et al., 2011; Soldin et al., 2011; Spoletini et al., 2012). De hecho, en los seres humanos, se estima que existe una diferencia del 40% en la farmacocinética entre hombres y mujeres (Anderson, 2013). Las mujeres son más pequeñas y tienen más grasa y menos músculos en comparación con los hombres y el agua corporal total es menor (~ 15-20%) que en los hombres.

Algunas de estas diferencias pueden estar relacionadas con respuestas determinadas genéticamente (metabolismo) a los fármacos, pero la mayoría están relacionadas con el efecto de las hormonas sexuales en la farmacocinética (Franconi et al., 2011).

Las diferencias fisiológicas dependientes de hormonas sexuales que pueden afectar la cinética del fármaco incluyen el efecto sobre el índice de masa corporal y la deposición de grasa corporal, sobre el compartimento de agua absoluto y relativo y sobre las proteínas plasmáticas. Estas diferencias de género en los volúmenes de distribución son especialmente relevantes cuando los fármacos se administran en dosis fijas (mg) en lugar de considerar el peso corporal o la superficie corporal (mg/kg o mg/m²) como se observa frecuentemente con los agentes de premedicación y analgésicos postoperatorios (Booij, 2008).

En mujeres, el volumen de distribución de fármacos lipofílicos se encuentra incrementado (Buchanan et al., 2009; Jochmann et al., 2005; Pleym et al., 2003), incluyendo benzodiazepinas como diazepam (Greenblatt et al., 1980; Ochs et al., 1981) y MDZ (Greenblatt et al., 1984). La misma dosis de un medicamento lipofílico tendrá una concentración sérica más baja en una mujer en comparación con un hombre del mismo peso porque hay un compartimento lipofílico relativamente más grande en el que reside el medicamento. Existen diferencias en el metabolismo y las proteínas de transporte (Franconi et al., 2011, 2007; Schwartz, 2007; Soldin et al., 2011).

De hecho, gran parte de las diferencias de género podría deberse a la expresión diferencial de los genes del metabolismo de los fármacos entre hombres y mujeres (Restrepo et al., 2009; Scandlyn et al., 2008).

La mayoría de los estudios no han logrado encontrar diferencias sexuales significativas en el metabolismo del MDZ (Greenblatt et al., 1984; Kashuba et al., 1998; Nishiyama et al., 1998; Thummel et al., 1994); con la excepción de una mayor depuración en mujeres (Greenblatt et al., 1986; Kinirons et al., 1999), a pesar de haber considerado un tamaño de muestra pequeño.

Una razón que puede ayudar a explicar los resultados contradictorios obtenidos para los sustratos de CYP3A4 en términos de diferencias sexuales en el metabolismo hepático es la presencia del transportador glicoproteína-p (Gandhi et al., 2004). Esta es una proteína de transporte unida a la membrana que reduce las concentraciones intracelulares de muchos tipos de fármacos al promover la salida del fármaco. Como un fármaco debe ser intracelular para ser metabolizado por CYP3A4, un mayor número de glicoproteína-p en la membrana de los hepatocitos reducirá la tasa de metabolismo del fármaco (Gorski et al., 1998). Se ha descubierto que los hombres tienen más glicoproteína-p hepática (Cummins et al., 2002). Esto da como resultado, concentraciones de fármaco intracelular más altas en los hepatocitos femeninos, con el consiguiente aumento del metabolismo de fármacos específicos del CYP3A4 y la depuración de aquéllos que son sustratos tanto del CYP3A4 como de la glicoproteína-p (Gorski et al., 1998). Por lo tanto, esto puede explicar las diferencias basadas en el sexo en la actividad del CYP3A4 entre MDZ y verapamilo, ya

que el verapamilo es un sustrato tanto para el CYP3A4 como para la glicoproteína-p; mientras que el midazolam solamente es un sustrato del CYP3A4 (Gandhi et al., 2004).

2.4.3 Estado nutricional

En pacientes con desnutrición, hay una disminución de las proteínas plasmáticas, por ejemplo, la albúmina, que es responsable del transporte de muchos fármacos, incluido el MDZ. Esta situación conduce a las alteraciones en la farmacocinética de este fármaco que, entre otras, produce una disminución de su Cl (De Jonghe et al., 2000).

Esta benzodiazepina se acumula en el tejido adiposo cuando se administra en dosis repetidas. Por lo tanto, los pacientes obesos acumulan una mayor cantidad del fármaco y esto aumenta el riesgo de efectos de sedación significativamente prolongados. El $t_{1/2}$ es más largo en pacientes obesos que en no obesos (5-9 h frente a 2-3 h). Esto se asocia a un aumento del Vd observado en adolescentes obesos en comparación con adolescentes de peso normal. Sin embargo, la diferencia de la Cl entre los pacientes obesos y no obesos no es significativa (Fraser et al., 1999; Ista et al., 2005; Rojas-Rivera y Camacho-Aguilar, 2004).

2.5 Planteamiento del problema

Los médicos del Departamento de Anestesiología son los responsables directos de la anestesia en un procedimiento quirúrgico; los pacientes pediátricos que se someterán a cirugía requieren un cuidado extremo en la dosificación de medicamentos.

Con respecto a la sedación con MDZ, médicos y enfermeras de este Departamento desconocen si al administrar las ampollas de la marca genérica (PiSA® Farmacéutica), que es la utilizada en el hospital, se logran alcanzar valores de sedación adecuados (valores de BIS entre 40 y 60) o concentraciones plasmáticas apropiadas a las dosis utilizadas (dosis de premedicación de 1-2 mg y dosis máxima de inducción de 3-4 mg). Cabe mencionar que a dosis mayores del fármaco hay mayor probabilidad de que los pacientes presenten reacciones adversas como hipotensión o depresión cardio-respiratoria y alteraciones psicomotoras.

2.6 Justificación

Debido a que el MDZ es un fármaco muy utilizado para la sedación e inducción de la anestesia en pacientes pediátricos que se someterán a procedimientos quirúrgicos, se requiere conocer el comportamiento farmacocinético de la marca genérica que se utiliza en el hospital. Se recomienda llevar a cabo un estudio farmacocinético poblacional del MDZ de la marca genérica (PiSA® Farmacéutica) en pacientes pediátricos sometidos a cirugía menor, con la intención de determinar si a dosis de sedación de 0.05 mg/kg por vía I.V. se obtienen niveles de sedación adecuados (valores de BIS entre 40 y 60) con concentraciones plasmáticas apropiadas, y así evitar toxicidad y posibles efectos adversos en esta población de pacientes.

3. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿El comportamiento farmacocinético poblacional del MDZ, utilizando una dosis de sedación de 0.05 mg/kg vía I.V. de la marca genérica (PiSA® Farmacéutica), logrará una sedación adecuada en pacientes pediátricos sometidos a cirugía menor en el Instituto Nacional de Pediatría?

4. HIPÓTESIS

El comportamiento farmacocinético poblacional del MDZ, a una dosis de sedación de 0.05 mg/kg vía I.V. de la marca genérica (PiSA® Farmacéutica), logrará obtener niveles de sedación adecuados, en pacientes pediátricos sometidos a cirugía menor, en el Instituto Nacional de Pediatría.

5. OBJETIVO GENERAL

Determinar el comportamiento farmacocinético poblacional del MDZ de la marca genérica (PiSA® Farmacéutica), en una cohorte de pacientes pediátricos sometidos a cirugía menor en el Instituto Nacional de Pediatría.

5.1 Objetivos específicos

1. Desarrollar y validar un método analítico para la determinación del MDZ en sangre total y plasma en una población pediátrica.
2. Determinar los parámetros y el modelo farmacocinético del midazolam en una población de pacientes pediátricos sometidos a cirugía menor.
3. Evaluar los efectos de sedación mediante el Índice Biespectral y correlacionarlos con los parámetros farmacocinéticos obtenidos (modelo farmacocinético/farmacodinámico).
4. Identificar los factores fisiopatológicos y biofarmacéuticos que modifican las concentraciones plasmáticas del midazolam.
5. Proponer un esquema de dosificación que, basado en las características específicas del grupo en cuestión, optimice la eficacia y seguridad del tratamiento.

6. MATERIALES Y MÉTODOS

6.1 Clasificación de la investigación

Estudio descriptivo, observacional, prospectivo y longitudinal. La presente investigación forma parte del protocolo aprobado por los Comités de Investigación, Bioseguridad y Ética en Investigación (IRB 00008064) del Instituto Nacional de Pediatría (INP-012/2019).

6.2 Ubicación del estudio

Departamento de Anestesiología y Laboratorio de Farmacología, 3er. Piso, Torre de Investigación “Dr. Joaquín Cravioto”, Instituto Nacional de Pediatría.

6.3 Universo de estudio

6.3.1 Población objetivo

Pacientes pediátricos programados para cirugías menores a los que se les administró midazolam como sedante previo al procedimiento quirúrgico.

6.3.2 Población elegible

Pacientes pediátricos de ambos sexos, edades entre 2 y 17 años, con clasificación de la American Society of Anesthesiologists (ASA, por sus siglas en inglés) ASA I y ASA II, programados para cirugías menores a los que se les administró MDZ de la marca genérica (PiSA® Farmacéutica) como sedante previo al procedimiento quirúrgico en el Instituto Nacional de Pediatría durante el periodo de marzo de 2019 a marzo de 2021.

Cabe mencionar, que durante el primer año de la pandemia del COVID-19 (de marzo de 2020 a marzo del 2021) no se logró captar la cantidad de pacientes estimada para el tamaño de muestra propuesto, por lo que se solicitó ante el Comité de Investigación del Instituto Nacional de Pediatría una prórroga de terminación del proyecto por 18 meses más, pudiéndose captar un total de 117 pacientes.

6.4 Tamaño de muestra

Se estratificó a los pacientes en los siguientes grupos etarios: preescolares (de 2 a 5 años de edad), escolares (de 6 a 12 años de edad) y adolescentes (de 13 a 17 años).

Basados en los estudios publicados por de Wildt et al. (2003) y Tolia et al. (1991) (de Wildt et al., 2003; Tolia et al., 1991) se muestran los resultados arrojados para el cálculo del tamaño de muestra mediante el programa estadístico G power en su versión 3.1.9.2 (Cuadro 2), obteniéndose 49 pacientes por cada grupo etario, es decir, el tamaño de muestra total será de 147 pacientes; considerando un tamaño del efecto de 0.2, error $\alpha=0.05$, $1-\beta=0.80$ utilizando MANOVA para muestras repetidas independientes.

Cuadro 2. Cálculo del tamaño de muestra

F tests - MANOVA: Repeated measures, within factors
Options: Pillai V, O'Brien-Shieh Algorithm
Analysis: A priori: Compute required sample size
Input: Effect size $f = 0.2$
α err prob = 0.05
Power ($1-\beta$ err prob) = 0.8
Number of groups = 1
Number of measurements = 10
Corr among rep measures = 0
Output: Noncentrality parameter $\lambda = 19.6000000$
Critical F = 2.1240293
Numerator df = 9.0000000

Denominator df = 40.0000000
Total sample size = 49
Actual power = 0.8117031
Pillai V = 0.2857143

6.5 Criterios de selección

6.5.1 Criterios de inclusión

- Pacientes entre 2 años (cuyo peso sea mayor a 10 kg) y 17 años, de ambos sexos.
- Pacientes sometidos a cirugía menor provenientes de cirugía pediátrica, cirugía plástica, ortopedia, otorrinolaringología, oftalmología y cirugía urológica.
- Pacientes que cuenten con un acceso venoso permeable previo al ingreso a quirófano.
- Pacientes que sean tratados en el INP, en el Departamento de Anestesiología, que requieran MDZ de la marca genérica (PiSA® Farmacéutica) con fines de sedación, con clasificación ASA I y ASA II. Ver Anexo 1.
- Pacientes en los que el familiar o tutor responsable acepte la participación en el estudio a través de la firma del consentimiento informado; así como también, en los pacientes mayores de 7 años, que acepten participar en el estudio mediante firma del asentimiento informado.

6.5.2 Criterios de exclusión

- Pacientes ASA III a ASA IV que cursan con enfermedades sistémicas descompensadas o severas como Diabetes Mellitus, asma, hipotiroidismo, hipertensión arterial, cardiopatía congénita no corregida, insuficiencia renal o hepática, choque séptico.
- Pacientes que tengan el antecedente de hipersensibilidad a benzodiazepinas.

6.5.3 Criterios de eliminación

- Pacientes que presenten alguna complicación o fallezcan en el procedimiento quirúrgico.
- Aquéllos que por algún motivo deseen abandonar la investigación.

6.6 Variables del estudio

En el Anexo 3, se describen las principales variables del estudio de acuerdo a sus definiciones operacionales, conceptuales, tipo y escala.

6.7 Flujoograma del estudio

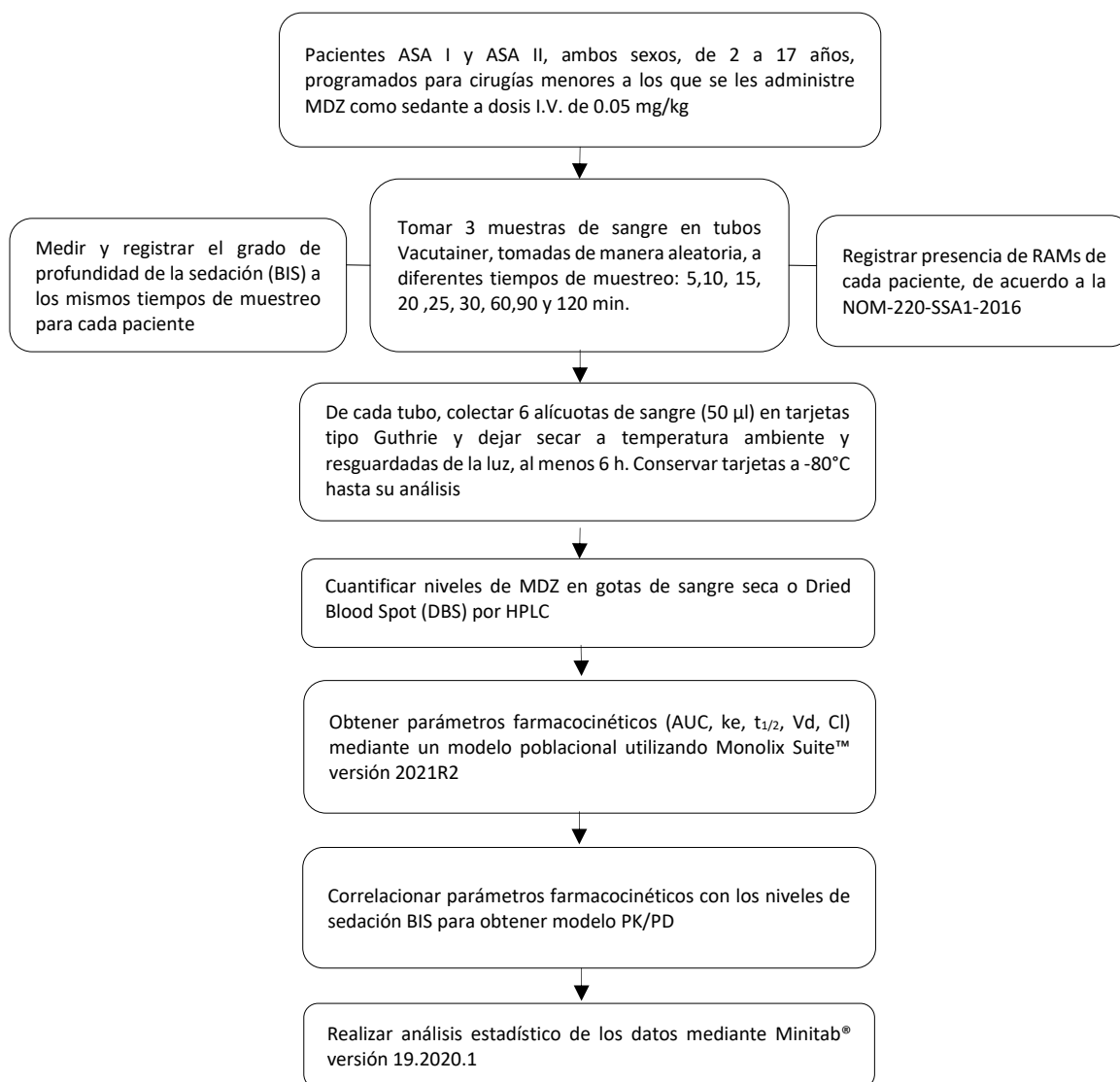


Figura 3. Principales actividades que se llevaron a cabo durante el estudio.

6.8 Manejo anestésico perioperatorio

Los pacientes en este estudio ingresaron a quirófano de dos formas: pacientes hospitalizados que contaban con acceso venoso periférico y pacientes ambulatorios que se canalizaron en quirófano corroborando que toda la documentación del paciente (incluyendo consentimiento y/o asentimiento informado) estuviera en conformidad; ambos grupos se premedicaron con MDZ a 0.05 mg/kg por vía intravenosa. A todos los pacientes se les realizó monitorización básica: electrocardiograma de 5 derivaciones, presión arterial no invasiva, oxímetro de pulso y sensor para medir el BIS anotando su valor basal. En el paciente con acceso venoso permeable se realizó la inducción vía intravenosa. Al paciente ambulatorio o sin acceso venoso periférico se le realizó inducción inhalatoria con sevoflurano a través

de máscara facial, en plano anestésico se canalizó la vía venosa periférica, se administró MDZ 0.05 mg/kg y se continuó con la inducción intravenosa dando latencia para continuar con el manejo de anestesia general balanceada y/o anestesia combinada.

La toma de muestras sanguíneas se realizó de forma aleatorizada, y abarcó 3 tiempos por paciente, anotando en cada toma el valor del BIS. Las muestras obtenidas fueron codificadas y se trasladaron al Laboratorio de Farmacología, para su posterior análisis de concentraciones del midazolam por cromatografía de líquidos de alta resolución (HPLC).

En el postoperatorio inmediato, se vigiló que los pacientes se encontraban hemodinámicamente estables, con automatismo ventilatorio, neurológicamente íntegros, sin dolor, náusea o vómito, tolerando vía oral, egresando de la unidad de cuidados postoperatorios y quedando a cargo del servicio tratante ya sea en hospitalización o de forma ambulatoria.

Para el registro de los posibles efectos adversos que pudieran presentarse durante el tratamiento con el MDZ, se utilizó un formato acorde a los lineamientos de la Norma Oficial Mexicana NOM-220-SSA1-2016 acerca de la instalación y operación de la farmacovigilancia (Secretaría de Salud, 2016).

6.9 Muestras

Las muestras de sangre fueron recolectadas en tubos Vacutainer™ de 3 mL con heparina (Becton Dickinson, NJ, USA) debidamente etiquetadas, asignadas de forma aleatoria, con base en la *Tabla de aleatorización de tiempos de muestreo para cada grupo etario* (Anexo 3), mediante el uso de sobres que contenían el número de paciente y los tiempos de muestreo correspondientes, los cuales estuvieron bajo el resguardo de las Dras. Delfina Ortiz Marmolejo y Lina Andrea Sarmiento Argüello del Departamento de Anestesiología. Estas muestras sirvieron para la construcción del perfil farmacocinético, considerando los siguientes tiempos de muestreo: 5,10,15,20,25,30,45,60,90 y 120 min. Las muestras se trasladaron del Servicio de Anestesiología al Laboratorio de Farmacología, donde se procesaron y resguardaron de acuerdo a lo descrito en el apartado *6.19 Consideraciones de bioseguridad*.

6.10 Determinación de concentraciones del midazolam en Dried Blood Spots (DBS)

De cada tubo, se tomaron 6 alícuotas (cada una de 50 µl) y se colocaron en los círculos que contienen las tarjetas Guthrie (903™, Marlab, México) y se dejaron secando a temperatura ambiente y resguardadas de la luz durante 6 h (Enderle et al., 2016). Posteriormente, las tarjetas se conservaron en congelación a -80°C (MDF-U76VC, Panasonic, Japan) hasta su análisis.

6.10.1 Método analítico y condiciones cromatográficas

El análisis de las muestras se basó en un método de HPLC previamente desarrollado y validado en el Laboratorio de Farmacología (Flores-Pérez et al., 2018), con una modificación en el procedimiento de extracción, que consiste en utilizar gotas de sangre seca o Dried Blood Spots (DBS) en lugar de plasma, bajo los criterios que establece la Norma Oficial Mexicana NOM-177-SSA1-2013 (Secretaría de Salud, 2013).

Para lo cual, de cada tarjeta Guthrie se cortaron dos círculos (conteniendo 50 µL de sangre cada uno) y se colocaron en un tubo de ensayo, por triplicado. Se agregaron 100 µL de una solución de hidróxido de sodio 1N y se agitaron en un vórtex durante 30 seg. Se adicionaron 3 mL de éter dietílico, se agitaron en vórtex por 1 min y se centrifugaron a 800 g durante 10 min. Los tubos se congelaron a -80°C durante 10 min, se decantó la fase orgánica y se pusieron en baño de agua a 40°C hasta sequedad. Posteriormente se resuspendió con 190 µL de fase móvil y se adicionaron 10 µL de propranolol (50 µg/mL) como estándar externo, se agitaron con vórtex durante 40 s y se inyectaron 100 µL al cromatógrafo.

El sistema cromatográfico consistió de un módulo de separación Alliance-BIO, detección UV (Waters Inc., Milford, MA, USA), columna Pursuit C18 5 µm, 150 x 3.9 mm (Agilent, USA), fase móvil de buffer de fosfatos 35 mM pH 4.4-ACN (60:40 v/v), flujo isocrático de 0.8 mL/min y longitud de onda 220 nm. El procesamiento de los datos se realizó mediante el programa Empower Pro® versión 2.0 (Waters Inc.).

6.11 Evaluación del grado de profundidad de la sedación

Para la medición de la sedación en los pacientes se utilizó la escala del Índice Biespectral (BIS), mediante el uso de un sensor BIS™ pediátrico y un monitor BIS™ modelo A-2000 (Covidien, Mansfield, MA, USA). A través del sensor colocado en la frente del paciente, se obtiene la información del electroencefalograma (EEG). 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. Basados en una guía de intervalos, se pueden visualizar los grados de profundidad según el valor del BIS; de tal manera que un valor de BIS cercano a 100 indica que el paciente está despierto, mientras que un valor de BIS de 0 indica la ausencia de actividad eléctrica cerebral. Valores de BIS menores a 60 indican sedación profunda (Figura 4) (Covidien, 2010).

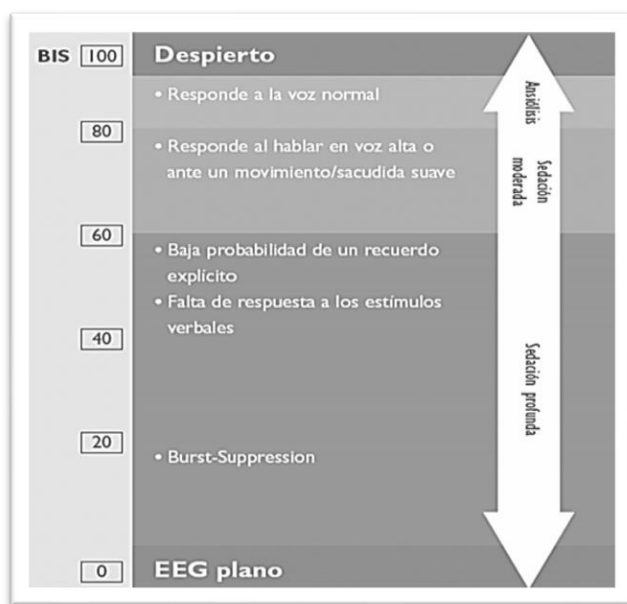


Figura 4. Guía de intervalos del BIS. Grados de profundidad según valor BIS (Aspect Medical System™).

La medición del BIS se inició inmediatamente después de la administración de la dosis de sedación de 0.05 mg/kg vía I.V. del MDZ de la marca genérica (PiSA® Farmacéutica, México), a los mismos tiempos de muestreo asignados para cada paciente de acuerdo a la aleatorización correspondiente para la toma de muestra, como se describe en el apartado 6.9 *Muestras*.

6.12 Registro de datos

Los datos de cada paciente se recolectaron por los investigadores en un formato que contiene los datos generales del paciente, los parámetros farmacocinéticos a evaluar y el registro del nivel de sedación mediante el BIS (Anexo 4).

Para el reporte de reacciones adversas al medicamento, se siguieron los lineamientos establecidos por el Comité de Farmacia y Terapéutica, y se realizó el reporte a la Unidad de Farmacovigilancia Hospitalaria junto con el registro en el formato institucional M-046 (Anexo 5).

6.13 Modelo farmacocinético

Se aplicó un enfoque de PK poblacional con un modelo no lineal de efectos mixtos (NLEM) utilizando el programa Monolix Suite™ versión 2021R2 (Lixoft, Antony, Francia, 2021), que combina el algoritmo de maximización de la expectativa estocástica y un procedimiento de cadenas de Markov Monte Carlo para la maximización de la verosimilitud (Chan et al., 2011; Kuhn & Lavielle, 2005) y se ajustó a un modelo bicompartimental con eliminación de primer orden.

6.14. Modelo farmacodinámico

Los fármacos pueden ser caracterizados desde el punto de vista farmacodinámico por su aparente afinidad al receptor (potencia, CE_{50}) y actividad intrínseca (eficacia, E_{max}), así como la pendiente del perfil de efecto-concentración (coeficiente de Hill, γ) (Ariens & Simonis, 1964; Aguilar et al., 2008).

La relación entre las concentraciones del fármaco y el efecto farmacológico, por lo general siguen un modelo E_{max} sigmoideo (Ecuación de Hill), a partir de la siguiente ecuación:

$$E = \frac{E_{max} \cdot C^\gamma}{CE_{50}^\gamma + C^\gamma} \quad [\text{Ec. 1}]$$

Donde E=efecto; E_{max} =efecto máximo; C=concentración del fármaco; γ =coeficiente de Hill y CE_{50} = concentración que produce el 50% del efecto máximo. Esta relación matemática está basada en la teoría del receptor, que define la relación de concentración del fármaco-efecto con los parámetros E_{max} y CE_{50} (Carrillo-Calzadilla et al., 2017; Louizos et al., 2014; Medina et al., 2018).

Se obtendrá la representación gráfica de la relación que predice el efecto en función de las concentraciones en sangre del MDZ y de la relación entre las Áreas Bajo la Curva (ABC) acumulativas del efecto y de las concentraciones, cuyos valores se ajustarán al modelo E_{max} sigmoideo utilizando la Ec. 1.

6.15 Relación farmacocinética-farmacodinámica (PK/PD)

6.15.1 Modelo poblacional PK/PD E_{max} sigmoideo

Se seleccionó un modelo NLEM, con administración por bolo, sin retraso, distribución bicompartimental, eliminación lineal, con el modelo del compartimento de efecto en E_{max}, sin una línea base y sin sigmoidicidad (asumiendo que el $\gamma=1$), calculado con el programa Monolix Suite™ versión 2021R2 (Lixoft, Antony, Francia, 2021), basado en los criterios de información de Akaike y bayesiana, para obtener el mejor modelo que describa tanto las concentraciones de MDZ como del grado de profundidad de la sedación a través del BIS.

6.15.2 Modelo poblacional PK/PD enlace indirecto E_{max} sigmoideo

A partir de los parámetros poblacionales estimados del modelo poblacional PK/PD E_{max} sigmoideo, se determinaron las concentraciones en el sitio de efecto o biofase (Ec. 2) y el efecto predicho (Ec. 3):

$$C_e = \frac{D \cdot k_{E0}}{Vd} \cdot \left[\frac{e^{-k_{10} \cdot t}}{(k_{E0} - k_{10})} + \frac{e^{-k_{E0} \cdot t}}{(k_{10} - k_{E0})} \right] \quad [\text{Ec. 2}]$$

Donde, C_e= concentración del fármaco en el sitio de efecto; D= dosis; k_{E0}= constante del efecto al t=0; k₁₀= constante de eliminación; e = constante de Euler = 2.718288; Vd= volumen de distribución y t= tiempo.

$$E = \frac{E_{max} \cdot C_e^\gamma}{CE_{50}^\gamma + C_e^\gamma} \quad [\text{Ec. 3}]$$

Donde, E= efecto predicho; E_{max}=efecto máximo; C_e= concentración del fármaco en el sitio de efecto; γ =coeficiente de Hill y CE₅₀= concentración que produce el 50% del efecto máximo.

6.16 Influencia de la edad y el sexo en la farmacocinética poblacional y en la profundidad de la sedación

Para este análisis se incluyeron a 117 pacientes y se consideraron las concentraciones plasmáticas y los valores de BIS obtenidos.

El análisis farmacocinético se realizó utilizando el modelado de efectos mixtos no lineales calculado mediante el software Monolix Suite™ versión 2021R1 (Lixoft, Antony, France, 2021), con ajuste al modelo bicompartimental con eliminación de primer orden. Las variables obtenidas se describieron mediante las medias y el error estándar. Se aplicaron según el tamaño y condición de los grupos formados, análisis no paramétricos de rangos, como la prueba de la U de Mann-Whitney o el análisis de varianza de Kruskal-Wallis. Empleando para tal propósito el paquete estadístico Minitab® Versión 19.2020.1. (Minitab Inc., State College, PA, USA). En todos los casos, una $p \leq 0.05$ se consideró como diferencia estadísticamente significativa. Alternativamente se empleó el programa SigmaPlot V.14.5 (Systat Software Inc. Palo Alto, CA, USA) para la creación de gráficos.

6.17 Análisis estadístico

El análisis estadístico de los datos se realizó con el programa Minitab® versión 19.2020.1 (Minitab Inc., State College, PA, USA). Los estimadores puntuales de los parámetros se mostraron con un intervalo de confianza de 95%. El nivel de significancia estadística se estableció con una $P \leq 0.05$ para todas las pruebas estadísticas de efecto principal. Para las variables cualitativas, se reportaron las frecuencias absolutas y relativas. Los datos de las variables cuantitativas se resumieron en media y desviación estándar o mediana y amplitud intercuartil, según la forma de distribución de datos observada. La compatibilidad de estas distribuciones de las variables estudiadas con el modelo normal se evaluó por medio de la prueba de bondad de ajuste de W de Shapiro-Wilk.

Para comparar las características clínicas del grupo se utilizó la t de Student para la edad y ANOVA para el valor de concentraciones plasmáticas del MDZ y el nivel de sedación en los diferentes tiempos de registro. Para la selección del modelo farmacocinético poblacional, se llevó a cabo aplicando el programa Monolix que asume que los parámetros en estudio se ajustan a una distribución conocida (normal o logaritmo normal), caracterizada por una media y sus correspondientes medidas de dispersión. Con los datos generados en la etapa de monitoreo en las muestras de pacientes y las características demográficas, fisiopatológicas y de tratamiento de cada paciente, se realizó la construcción de un modelo farmacocinético poblacional de efectos mixtos para el fármaco utilizando el programa Monolix, el cual proporcionó los parámetros farmacocinéticos poblacionales (valores medios de parámetros, varianzas interindividual y residual) y el modelo fármaco estadístico representativo para detectar cuali y cuantitativamente la influencia de las distintas variables sobre el comportamiento farmacocinético. Para la selección del mejor modelo se utilizaron diversos criterios estadísticos: diferencia de función objetivo, disminución de variabilidad interindividual y residual, disminución del error de estimación de parámetros farmacocinéticos y farmacocinéticos-farmacodinámicos calculados, gráficos de residuales ponderados frente a distintos parámetros y frente a valores predichos de concentraciones encontradas.

6.18 Consideraciones éticas

Toda la información referente al desarrollo del protocolo, se otorgó verbalmente y en forma escrita mediante la carta de consentimiento informado para los padres o tutores, además la petición del asentimiento informado se realizó en pacientes mayores a 7 años (Ver Anexos 6 y 7) conforme a Normas Éticas Institucionales, Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, Guía de Buenas Prácticas Clínicas conforme a la ICH, Declaración de Helsinki e Informe Belmont. Asimismo, se aclararon todas las dudas relacionadas con el proceso del estudio y la toma de muestras, así como su conservación y manejo. El uso de un código de identificación para cada muestra permitió el anonimato en todo momento, el cual sólo fue conocido por los investigadores responsables. Las muestras biológicas serán preservadas como máximo hasta por 5 años. El paciente que aceptó participar en el protocolo estuvo bajo supervisión del personal médico y paramédico del Departamento de Anestesiología. Cabe mencionar que los padres de los pacientes tenían todo el derecho de que sus hijos pudieran abandonar el estudio cuando así lo hubieran considerado, sin que esto tuviera alguna repercusión en la atención que reciben en el Instituto.

6.19 Consideraciones de bioseguridad

6.19.1 Toma de muestras

Se tomaron dos tipos de muestras sanguíneas, primero, en pacientes menores a 4 años (o a quienes se les dificultó el proceso de obtención de sangre periférica) se les realizó una punción dactilar con lanceta y se colectó una gota de sangre en tarjetas Guthrie (para tamiz neonatal), la tarjeta fue rotulada y etiquetada con los datos de cada paciente. Segundo, en pacientes mayores de 4 años o que fue factible la obtención de sangre periférica por punción venosa, se realizó la obtención de al menos 3 mL en tubo Vacutainer con heparina como anticoagulante. De igual manera, los tubos fueron etiquetados en forma adecuada para asignarles un código único en el proyecto.

El proceso de obtención de muestras se realizó en el Departamento de Anestesiología, Quirófano y/o área de recuperación (según el tiempo de muestreo) por un médico residente de Anestesiología, el cual estuvo registrado como participante en el protocolo y bajo la supervisión de las Dras. Delfina Ortiz Marmolejo y Lina Andrea Sarmiento Argüello.

Los punzocortantes (lancetas y/o dispositivos) una vez utilizados fueron depositados en el contenedor rojo y rígido, el cual está etiquetado para este fin. Personal especializado, contratado por el INP se encarga de la recolección y manejo de estos RPBI.

6.19.2 Transporte de muestras

Las muestras (tubos o tarjetas Guthrie) recolectadas y etiquetadas fueron entregadas al médico pasante de servicio social, quien las trasladó inmediatamente al Laboratorio de Farmacología, en donde fueron procesadas bajo la supervisión de la Q.A. Ana María del Carmen Flores Pérez.

El traslado se realizó de acuerdo con los lineamientos establecidos en la NOM-087-ECOL-2002, que establece los requisitos para la separación, envasado, almacenamiento, recolección, transporte, tratamiento y disposición final de los residuos peligrosos biológico-infecciosos que se generan en establecimientos que presten atención médica (Secretaría de Medio Ambiente y Recursos Naturales, 2002). Así como lo establecido en la guía sobre la reglamentación relativa al transporte de sustancias infecciosas 2009-2010 de la Organización Mundial de Salud. El traslado del área del Departamento de Anestesiología, tomó un tiempo aproximado de 10 min; las muestras en ningún momento salieron del Instituto Nacional de Pediatría. No obstante, en el momento que las muestras fueron retiradas del área, se colocaron en un contenedor perfectamente etiquetado, con datos del tipo de muestras que contiene, nombre de la responsable e información de contacto y lugar de destino; de acuerdo con lo establecido en la NOM 087-ECOL-2002 y en la guía sobre la reglamentación relativa al transporte de sustancias infecciosas 2009-2010 de la Organización Mundial de Salud.

6.19.3 Manejo y conservación de las muestras

De los tubos con heparina, se obtuvieron las muestras de plasma por centrifugación, las cuales se almacenaron a -80°C hasta su análisis, en tubos perfectamente sellados y etiquetados, a los cuales sólo tuvieron acceso los investigadores responsables. Las muestras podrán almacenarse hasta por un máximo

de 5 años bajo resguardo del Investigador Responsable del proyecto. Durante su procesamiento, las medidas de seguridad comprendieron áreas perfectamente limpias y el uso de una campana de extracción de solventes; en cuanto a la protección personal, es obligatorio el uso de bata de laboratorio, guantes y cubrebocas. Los tubos con RPBI fueron depositados en el contenedor rojo para estos residuos, cuyo contenido es recolectado por personal especializado al alcanzar un 80% de su capacidad. Los tubos de vidrio que contenían residuos de plasma siguieron el siguiente proceso: se adicionó hipoclorito de sodio al 5% (1:1 v/v) para inactivar la muestra, se dejaron por al menos 2 horas antes de realizar el proceso de lavado con Extran™. Los residuos de tarjeta tipo Guthrie, si aún contenían restos de la gota de sangre, fueron depositados en bolsa roja de RPBI hasta su recolección por personal especializado.

6.19.4 Medidas de protección y bioseguridad

En materia de bioseguridad, el manejo y procesamiento de muestras de sangre periférica, se desarrolló considerando niveles de seguridad II (BSLII; riesgo individual moderado, riesgo poblacional bajo), que especifica el manejo de material proveniente de vertebrados, específicamente células humanas (Centers for Disease Control (U.S.), National Institutes of Health (U.S.)). Así como la NOM-047-SSA1-2011 que considera los límites biológicos máximos permisibles de disolventes orgánicos en el personal ocupacionalmente expuesto (Secretaría de Salud, 2011).

Dentro de la normatividad vigente, el Laboratorio de Farmacología se clasifica como un laboratorio básico. En los procedimientos de protección, el personal usa en todo momento bata de laboratorio, guantes protectores apropiados, evitar contacto directo o accidental con sangre, líquidos corporales y otros materiales potencialmente infecciosos, así como reactivos CRETI. En el caso que lo amerite se utilizan gafas de seguridad para protección de ojos y rostro. En las zonas de trabajo está prohibido comer, beber, fumar, aplicarse cosméticos o manipular lentes de contacto. De igual forma el almacenamiento de alimentos o bebidas. En cuanto a procedimientos experimentales, no se permite el pipeteado con la boca. Todos los procedimientos técnicos se practican de manera que se reduzca al mínimo la formación de aerosoles. Todos los derrames, accidentes y exposiciones reales o potenciales a materiales infecciosos se comunican por escrito al Comité de Bioseguridad del Instituto. Manteniendo un registro escrito de esos accidentes e incidentes.

6.19.5 Manejo de RPBI y residuos CRETI

Los residuos peligrosos biológico-infecciosos (RPBI) y sustancias corrosivas, reactivas, explosivas, tóxicas e inflamables (CRETI) serán procesados, almacenados y desechados de acuerdo con lo establecido en el Plan de Manejo de Materiales Peligrosos y Residuos Hospitalarios del Instituto Nacional de Pediatría, vigente. Considerando también las NOM-087-ECOL-2002 y NOM-052-SEMARNAT-2005 (Secretaría de Medio Ambiente y Recursos Naturales, 2005, 2002).

De los compuestos que serán utilizados en este proyecto, se cuenta con las Hojas de Seguridad del hidróxido de sodio, éter dietílico, fosfato de sodio y acetonitrilo:

1. *Solución de hidróxido de sodio 1 N*. Grados de NFPA: Salud: 3 Inflamabilidad: 0 Reactividad: 0. El NaOH es usado para la precipitación de proteínas y extracción del fármaco, queda en solución acuosa, la cual es

almacenada en un frasco de vidrio, se rotula con la etiqueta naranja con su contenido y se coloca en el almacén temporal de CRETI dentro del laboratorio.

2. *Éter dietílico*. Grados de NFPA: Salud: 1 Inflamabilidad: 4 Reactividad: 0. El éter es usado para la extracción del fármaco, no quedan residuos dado que es evaporado a sequedad en campana de extracción.

3. *Amortiguador de fosfatos 35 mM, pH=4.4*. Grados de NFPA: Salud: 1 Inflamabilidad: 0 Reactividad: 0. Se utiliza en la fase móvil para cuantificar midazolam por HPLC. El residuo CRETI queda como mezcla con acetonitrilo (60:40 v/v).

4. *Acetonitrilo grado HPLC*. Grados de NFPA: Salud: 2 Inflamabilidad: 3 Reactividad: 0. Se utiliza en la fase móvil para cuantificar midazolam por HPLC. El residuo CRETI queda como mezcla con amortiguador de fosfatos 35 mM, pH=4.4-acetonitrilo (60:40 v/v).

Cabe mencionar que tanto el éter dietílico como los solventes, fueron manipulados en campana de extracción. El residuo CRETI se almacenó en recipientes de vidrio, los cuales se rotularon con la etiqueta naranja que contiene información del laboratorio generador y su contenido. Se almacenó en forma temporal dentro del Laboratorio de Farmacología y cada miércoles a las 12h fue llevado al almacén de CRETI institucional por el Técnico Jorge Dávila Barba o la Técnico Irene Deyanira Herrerías Macías.

Es importante mencionar que, en el Laboratorio de Farmacología, en el área de procesamiento de muestras, contamos con un kit para pequeños derrames de sustancias químicas para el caso de derrames de sustancias CRETI. Durante el desarrollo del protocolo no hubo incidentes que notificar, en caso de que hubiese alguno, se debió notificar de manera inmediata al Jefe de piso, el Dr. Juan Luis Chávez Pacheco, y en caso de ausencia a la Encargada de Protección Civil del INP, la Lic. María Auxilio Montiel a la ext. 1423. Tampoco se presentó derrame de RPBI, en caso de haber existido, se hubiera seguido el procedimiento: si durante la determinación del midazolam en DBS (sección 6.10, pág. 29), después de centrifugar los tubos con 3 mL de sangre y separar el plasma, se llegara a derramar el sobrante (menos de 2 mL de sangre), éste se recogería utilizando una gasa, la cual se desecharía en el contenedor de bolsa roja y finalmente se desinfectaría la zona utilizando una gasa limpia y solución de hipoclorito de sodio al 0.9%.

6.20 Financiamiento

Cuadro 3. Insumos necesarios para el estudio

Insumos	Costo unitario	Costo total
<i>-Materiales</i>		
6 cajas de Sensores BIS pediátricos (caja con 25 piezas)	\$20,000.00	\$120,000.00
3 columnas Pursuit C18 de 5 micras marca Agilent (150 x 3.9 mm de diámetro)	\$12,000.00	\$36,000.00
6 paquetes de fichas de papel filtro 903 (Tarjetas Guthrie para tamiz) marca Whatman, paquete con 100 piezas	\$1,000.00	\$6,000.00
<i>-Servicios</i>		
Traducción y edición de 2 artículos	\$10,000.00	\$20,000.00
Publicación de 2 artículos	\$60,000.00 y \$30,000.00	\$90,000.00
Viáticos para Congreso Internacional	\$50,000.00	\$50,000.00
	<i>Costo total aproximado</i>	<i>\$322,000.00</i>

7. RESULTADOS

7.1 Método para la cuantificación del MDZ en Dried Blood Spots (DBS)

El análisis de las muestras se basó en un método previamente reportado en nuestro laboratorio (Flores-Pérez et al., 2018) con algunas modificaciones y se llevó a cabo la revalidación de los parámetros para la cuantificación de las concentraciones del fármaco en DBS, los cuales se muestran en la Tabla 4. El método resultó ser confiable, mostrando ser lineal en el intervalo de 10-1000 ng/mL, con coeficientes de correlación y de determinación de $r=0.9999$ y $r^2=0.999$, respectivamente y valores de coeficientes de variación inter- e intradía <10%.

Cuadro 4. Parámetros de validación del método para la cuantificación de MDZ en DBS

Parámetros	Día 1	Día 2	Día 3
<i>Límite de cuantificación intra-día (n=5)</i>			
Promedio ± D.E.	13.61 ± 2.76	-	-
% CV	20.27		
<i>Precisión y exactitud inter-día (n=3/día)</i>			
Promedio ± D.E.	14.72 ± 2.42	14.65 ± 2.24	14.80 ± 2.25
% CV	16.44	15.29	15.20
Promedio ± D.E.	236.72 ± 9.97	245.25 ± 5.63	247.54 ± 5.32
% CV	4.21	2.29	2.14
Promedio ± D.E.	745.70 ± 5.08	747.52 ± 3.02	747.68 ± 3.27
% CV	0.68	0.40	0.43
	<i>CB (ng/mL)</i>	<i>CM (ng/mL)</i>	<i>CA (ng/mL)</i>
<i>Precisión y exactitud intra-día (n=5)</i>			
Promedio ± D.E.	14.65 ± 2.34	246.57 ± 3.25	747.24 ± 4.37
% CV	15.97	1.31	0.58
<i>Estabilidad Día 1 (6h, 25°C) (n=5)</i>			
Promedio ± D.E.	14.43 ± 2.85	245.51 ± 9.09	746.08 ± 4.80
% CV	19.75	3.70	0.64
<i>Estabilidad Día 15 (-80°C) (n=5)</i>			
Promedio ± D.E.	14.38 ± 2.06	245.67 ± 3.28	748.89 ± 3.26
% CV	14.32	1.33	0.43
<i>Estabilidad Día 30 (-80°C) (n=5)</i>			
Promedio ± D.E.	14.78 ± 2.31	246.18 ± 5.08	748.09 ± 3.88
% CV	15.62	2.06	0.51
<i>Efecto del hematocrito al 30% (n=6)</i>			
Promedio ± D.E.	14.96 ± 0.25	-	749.38 ± 2.11
% CV	1.67		0.28
<i>Efecto del hematocrito al 50% (n=6)</i>			
Promedio ± D.E.	14.06 ± 0.31	-	749.74 ± 4.34
% CV	2.20		0.57

D.E.= Desviación estándar, CV=Coefficiente de variación; Controles de calidad: bajo (CB), medio (CM) y alto (CA) con concentraciones de 15, 250 y 750 ng/mL, respectivamente.

Asimismo, se realizó la prueba de selectividad del método, en la cual se determinan los tiempos de retención de los medicamentos que se coadministran comúnmente con el MDZ durante las cirugías menores como el fentanilo, lidocaína, propofol, vecuronio, ranitidina, ketorolaco, dexametasona,

paracetamol, ondansetron, buprenorfina, morfina, tramadol, omeprazol, cefalotina, rocuronio, sevoflurano, cisatracurio, atropina y sufentanilo; resultando que sólo algunos de ellos se detectaron a la misma longitud de onda a la que absorbe nuestro compuesto ($\lambda=220$ nm), sin mostrar interferencia en el tiempo de retención del MDZ (Cuadro 5).

Cuadro 5. Tiempos de retención de los fármacos coadministrados con MDZ

Fármacos	Tiempo de retención* (min)
MDZ	4.95
Propranolol #	2.92
Fentanilo	3.0
Propofol	2.8
Lidocaína	2.8
Paracetamol	3.2
Cefalotina	3.5

* Ensayo por triplicado; # Estándar externo

7.2 Características de los pacientes

De un total de 102 pacientes pediátricos que aceptaron participar en el estudio y cumplieron con los criterios de inclusión, solamente 97 se ajustaron al modelo e incluyeron 59 masculinos y 38 femeninos, los cuales se estratificaron en tres grupos etarios para su análisis: Preescolares (2-5 años), escolares (6-12 años) y adolescentes (13-17 años). Cabe mencionar que no se reportaron efectos adversos en ningún paciente. Las características demográficas y clínicas de los pacientes se muestran en la Cuadro 6.

7.3 Concentraciones del midazolam y grado de profundidad de la sedación

En las Figuras 5 y 6, se muestra el curso temporal de concentraciones de MDZ y del grado de profundidad de la sedación utilizando la escala BIS, respectivamente, en los diferentes grupos etarios y en el total de los pacientes pediátricos sometidos a cirugía menor.

Cuadro 6. Características demográficas y clínicas de los pacientes

Características	Total (n=97)
<i>Número de pacientes (n)</i>	
Preescolares	26
Escolares	40
Adolescentes	31
<i>Sexo (masculino/femenino)</i>	
Preescolares	19/7
Escolares	22/18
Adolescentes	18/13
<i>Edad (años)*</i>	
Preescolares	4 (3-5)
Escolares	10 (8-12)
Adolescentes	15 (14-17)
<i>IMC (m²) *</i>	
Preescolares	15.45 (13.9-17.3)
Escolares	18.9 (16.1-21.8)
Adolescentes	22.2 (19.75-24.1)
<i>ASA n (%)</i>	
I	67 (69.1%)
II	30 (30.9%)
<i>Diagnósticos (Clasificación ASA) n (%)</i>	
Apendicitis (ASA II)	10 (10.3%)
Criptorquidia (ASA I)	10 (10.3%)
Microtia (ASA I)	7 (7.2%)
Desviación septal (ASA II)	4 (4.1%)
Varicocele (ASA I)	3 (3.1%)
Fibroadenoma de mama (ASA I)	3 (3.1%)
Labio leporino (ASA I)	2 (2.1%)
Otros	58 (59.8%)

* Valores expresados en mediana (rango intercuartil Q₂₅-Q₇₅);

IMC expresado en valores entre percentiles 10 y 90= Eutróficos (OMS, CDC)

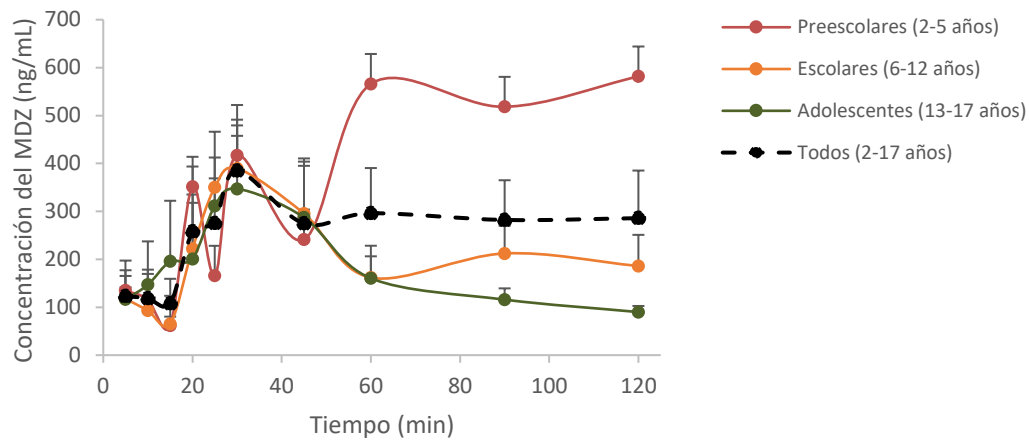


Figura 5. Curso temporal de concentraciones del MDZ por grupos de edad, preescolares, n=26; escolares, n=40; adolescentes, n=31 y del total de los pacientes, n=97, tras la administración de una dosis I.V. de 0.05 mg/kg en pacientes programados para cirugías menores. Los datos se expresan en promedio \pm E.E.

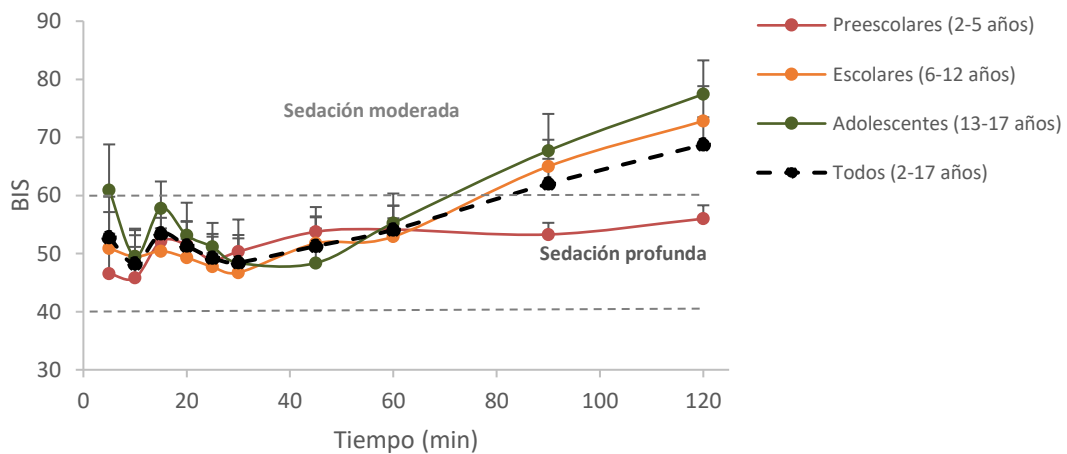


Figura 6. Curso temporal del BIS por grupos de edad, preescolares, n=26; escolares, n=40; adolescentes, n=31 y del total de los pacientes, n=97, tras la administración de una dosis I.V. de 0.05 mg/kg en pacientes programados para cirugías menores. Los datos se expresan en promedio \pm E.E.

Se aprecia gran variabilidad en los perfiles de concentración del MDZ debida a la edad (Figura 5), en particular en el grupo de 2-5 años, en donde se observan niveles elevados desde los 60 min. en comparación con los pacientes de mayor edad, en los cuales si se observa la fase de eliminación del fármaco desde de los 30 min. Con respecto al grupo total de pacientes, se puede decir que la concentración promedio del MDZ presenta una fase de eliminación desde los 30 min, pero no tan pronunciada y permanece casi constante desde los 45 min. En la Figura 6, el comportamiento del BIS es similar entre los grupos, encontrándose dentro del intervalo de sedación profunda (BIS entre 40 y 60) desde los 5 hasta los 60 min; posteriormente, los niños <5 años permanecen bajo sedación profunda hasta los 120 min; mientras que en los grupos de niños de mayor edad y en el total de los pacientes, se observa que a partir de los 90 min pasan a una fase de sedación moderada, indicando que están próximos a despertar.

7.4 Modelo farmacocinético

Se calcularon las variables farmacocinéticas de depuración (Cl), el Volumen de distribución del compartimento central (Vd1), tasa de flujo intercompartimental (Q) y el Volumen de distribución del compartimento periférico (Vd2), de las concentraciones del MDZ hasta los 120 min de los pacientes, n=97 (Cuadro 7).

Cuadro 7. Parámetros farmacocinéticos del MDZ

Parámetros estimados	Promedio ± E.E.
Cl (L/min)	$5.02 \times 10^{-5} \pm 1.43 \times 10^{-5}$
Vd1 (L)	$7.25 \times 10^{-4} \pm 5.61 \times 10^{-4}$
Q (L/min)	$1.11 \times 10^{-2} \pm 1.35 \times 10^{-3}$
Vd2 (L)	$8.07 \times 10^{-2} \pm 8.09 \times 10^{-2}$

Cl: Depuración; Vd1: Volumen de distribución del compartimento central;
Q: tasa de flujo intercompartimental; Vd2: Volumen de distribución del
compartimento periférico; E.E.: Error estándar

7.5 Modelo farmacodinámico

La relación que predice de manera hipotética el efecto en función de las concentraciones del MDZ, se muestra en la Figura 7. Se puede observar, que esta relación presenta un bucle de histéresis en sentido antihorario, que puede ocurrir como consecuencia de diferentes mecanismos farmacocinéticos y farmacodinámicos que incluyen retraso en la distribución, probablemente debido al equilibrio del fármaco entre el plasma y el sitio de efecto, o cambios en la tasa de entrada y salida del fármaco de un compartimento a otro (Arends et al., 1997; Carrillo-Calzadilla et al., 2017; Louizos et al., 2014; Medina et al., 2018).

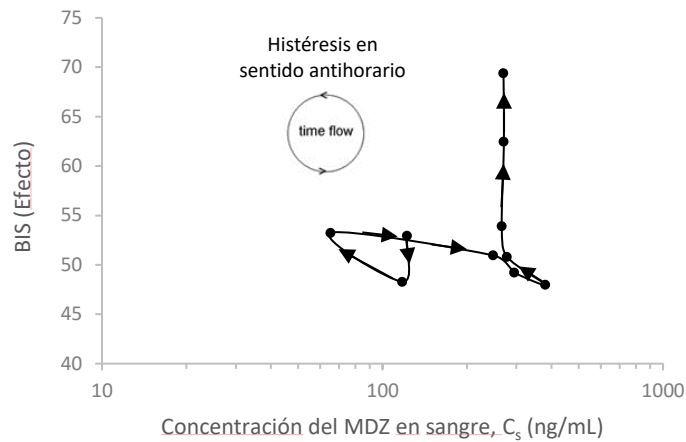


Figura 7. Relación entre el grado de profundidad de la sedación medido a través del BIS y la concentración del MDZ (Histéresis en sentido antihorario), después de la administración de una dosis I.V. de 0.05 mg/kg, en los pacientes pediátricos sometidos a cirugías menores. Los datos se expresan en promedio, n=97.

En la Figura 8, se muestra la relación entre el Área Bajo la Curva acumulativa del efecto (ABC_{BIS}) y el Área Bajo la Curva acumulativa de las concentraciones de MDZ en sangre (ABC_{C_s}).

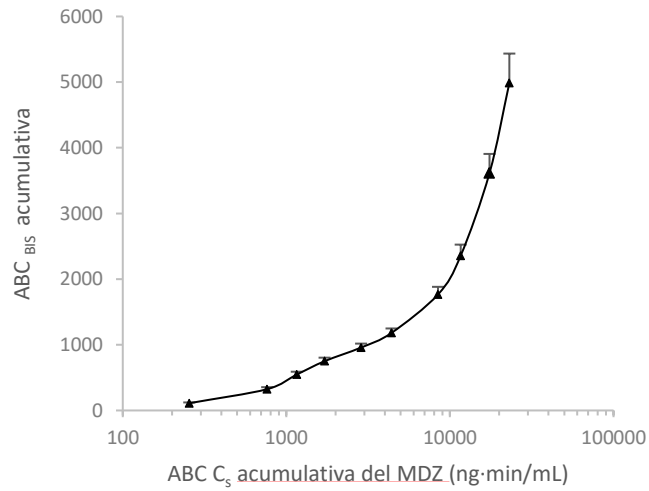


Figura 8. Relación entre el ABC_{BIS} acumulativa y el ABC_{C_s} acumulativa del MDZ (ng-min/mL), después de la administración de una dosis I.V. de 0.05 mg/kg de MDZ en pacientes pediátricos sometidos a cirugías menores. Los valores se expresan en promedio \pm E.E., n=97.

Los datos fueron ajustados a un modelo E_{max} sigmoideo (Ecuación de Hill) representado por la Ec. 1:

$$E = \frac{E_{max} \cdot C^{\gamma}}{CE_{50}^{\gamma} + C^{\gamma}} \quad [\text{Ec. 1}]$$

obteniéndose la siguiente ecuación:

$$ABC_{BIS} acum = \frac{4987.36 \cdot (ABC_{CS} acum)^{1.0047}}{(11432.21)^{1.0047} + (ABC_{CS} acum)^{1.0047}} \quad [\text{Ec. 4}]$$

Podemos decir que el grado de profundidad en la sedación medido a través del BIS, a la dosis de MDZ administrada en los pacientes, puede ser descrita con el modelo E_{max} sigmoideo.

7.6 Relación farmacocinética-farmacodinámica (PK/PD)

7.6.1 Modelo poblacional PK/PD E_{max} sigmoideo

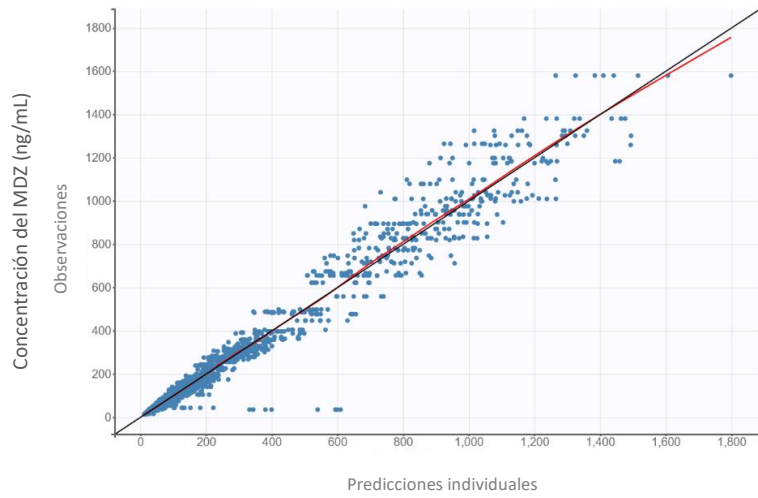
En el Cuadro 8, se muestran los criterios utilizados para verificar el mejor modelo que se ajustó a nuestros datos; en la Figura 9 se representan gráficamente las relaciones tanto de las concentraciones de MDZ como del BIS, de las predicciones individuales *versus* las observadas en el modelo poblacional.

Cuadro 8. Criterios de maximización de verosimilitud del modelo PK/PD E_{max} sigmoideo

Parámetros	Valor estimado
-2 x log-likelihood (OFV)	5495.71
Criterio de información de Akaike (AIC)	5529.71
Criterio de información bayesiano (BIC)	5573.31
Criterios de información bayesiana corregido (BICc)	5589.42

Para verificar que el modelo se ajustaba bien a nuestros datos, en la Figura 10 se muestran los gráficos que representan la mediana y los intervalos de confianza al 5 y 95% de los 500 datos simulados en el Control visual predictivo (VPC).

A)



B)

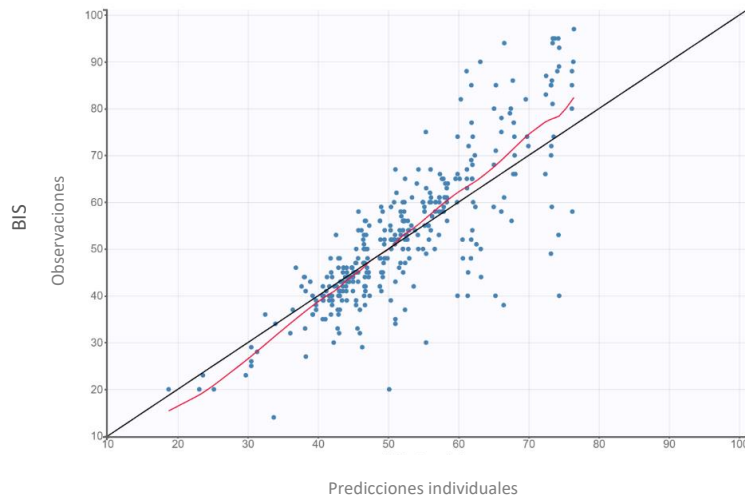
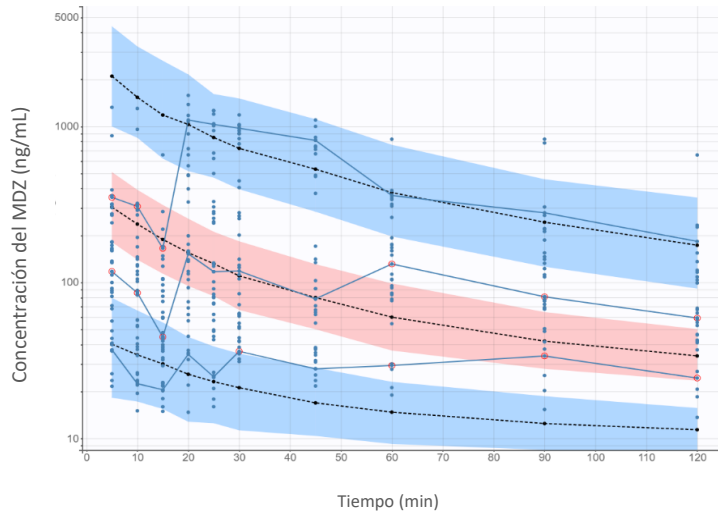


Figura 9. Relación de concentraciones poblacionales de MDZ observadas *versus* predichas (A) y del BIS poblacionales *versus* predichas (B) obtenidos del modelo poblacional PK/PD E_{max} sigmoideo, en pacientes pediátricos sometidos a cirugías menores (n=96).

A)



B)

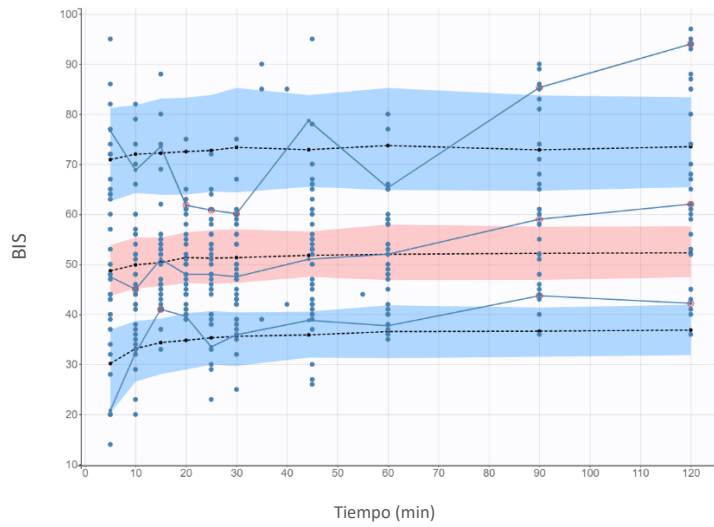


Figura 10. Control predictivo visual (VPC). Las líneas sólidas en color azul representan la distribución temporal de las concentraciones observadas de MDZ (A) y del BIS (B). Los percentiles 5, 50 y 95 (líneas discontinuas inferiores, medias y superiores, respectivamente) y los correspondientes intervalos de confianza del 95% simulados (áreas sombreadas) de 500 simulaciones, junto con las concentraciones de MDZ y del BIS observadas (puntos azules), en pacientes pediátricos sometidos a cirugías menores (n=96).

En los Cuadros 9 y 10, se muestran los valores de los parámetros poblacionales y los individuales del modelo PK/PD E_{max} sigmoideo del MDZ, respectivamente.

Cuadro 9. Parámetros poblacionales del modelo PK/PD E_{max} sigmoideo

Parámetros estimados	Mediana	E.E._a.e.	R.S.E (%)
<i>Efectos fijos</i>			
Cl_pop (L/min)	2.5×10^{-11}	8.1×10^{-11}	318
Vd1_pop (L)	0.14	0.029	20.2
Q_pop (L/min)	0.0034	0.00068	20.1
Vd2_pop (L)	2.61	1.07	40.9
ke0 (min ⁻¹)	0.00038	0.0005	130
E _{max}	53.22	1.43	2.68
EC ₅₀ (ng/mL)	0.0021	0.0019	91.2
<i>Parámetros del modelo de error</i>			
a1	0.16	0.012	7.71
a2	0.2	0.011	5.39

Cl: Depuración; Vd1: Volumen de distribución del compartimento central; Q: tasa de flujo intercompartimental; Vd2: Volumen de distribución del compartimento periférico; ke0= cte. del efecto al t=0; E_{max}= Efecto máximo; EC₅₀= Concentración que produce el 50% del efecto máximo; D.E.: Desviación estándar; E.E.: Error estándar; a.e.: Aproximación estocástica; R.S.E.: Error estándar relativo

Cuadro 10. Parámetros individuales del modelo PK/PD E_{max} sigmoideo

Parámetros estimados	Mediana (rango intercuartil Q ₂₅ -Q ₇₅)
Cl (L/min)	2.5×10^{-11} (2.5×10^{-11} — 2.5×10^{-11})
Vd1 (L)	0.16 (0.039 — 0.37)
Q (L/min)	0.004 (0.0014 — 0.012)
Vd2 (L)	2.6 (2.54 — 2.82)
ke0 (min ⁻¹)	0.00038 (0.00037— 0.00039)
E _{max}	53.27 (47.36— 58.77)
CE ₅₀ (ng/mL)	0.0021 (0.0021— 0.0021)

Cl: Depuración, Vd1: Volumen de distribución del compartimento central, Q: Aclaramiento intercompartimental, Vd2: Volumen de distribución del compartimento periférico, ke0= cte. del efecto al t=0; E_{max}= Efecto máximo; EC₅₀= Concentración que produce el 50% del efecto máximo

También se realizó un análisis de covariables como la edad, sexo, peso, talla, índice de masa corporal (IMC) y estado nutricional. El análisis se realizó mediante la prueba de ANOVA considerando significativo un valor de $p < 0.05$. Sin embargo, no se encontraron diferencias significativas en ninguno de los parámetros farmacocinéticos o farmacodinámicos con estas covariables.

7.6.2 Modelo poblacional PK/PD enlace indirecto E_{max} sigmoideo

A partir de los parámetros estimados del modelo poblacional PK/PD E_{max} sigmoideo, se determinaron las concentraciones en el sitio de efecto (C_e) o biofase y el efecto predicho hasta los 120 min (Cuadro 11), mediante la simulación con 500 pacientes, y la representación gráfica de esta relación se muestra en la Figura 11.

Cuadro 11. Concentraciones en el sitio de efecto y del efecto predicho

Tiempo (min)	Ce (ng/mL)	BIS promedio	BIS predicho
5	7.96	52.89	52.88
10	14.81	52.91	52.90
15	20.68	52.92	52.91
20	25.7	52.92	52.91
25	29.98	52.92	52.92
30	36.68	52.92	52.92
45	41.4	52.93	52.92
60	45.79	52.93	52.92
90	48.7	52.93	52.92
120	47.77	52.93	52.92

Ce=Concentración en el sitio de efecto o biofase; BIS=Índice Biespectral

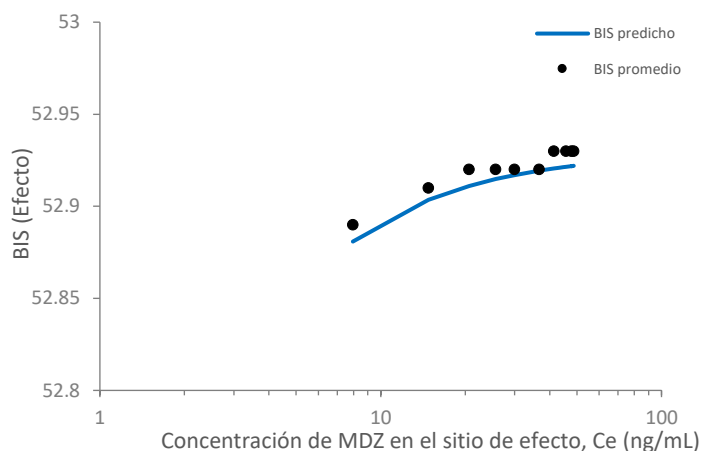


Figura 11. Relación entre el efecto medido a través del BIS y la concentración del MDZ en el sitio de efecto o biofase (C_e), tras la administración de una dosis I.V. de 0.05 mg/kg en pacientes programados para cirugías menores. Los datos se expresan en promedio, $n=97$.

Sustituyendo los parámetros de E_{max} , CE_{50} obtenidos del modelo poblacional PK/PD enlace indirecto E_{max} sigmoideo en la Ec. 3, se obtiene la ecuación:

$$E = \frac{Emax_{popPK/PD} \cdot Ce^{\gamma}}{CE_{50popPK/PD}^{\gamma} + Ce^{\gamma}} \quad [Ec. 4]$$

En la Ec. 4, considerando que el efecto (E) está representado por la profundidad de la sedación (BIS predicho) y sustituyendo los valores obtenidos del modelo poblacional, asumiendo que $\gamma=1$, se obtiene la ecuación para predecir la profundidad de la sedación en pacientes de 2-17 años de edad, a los que se les administre una dosis I.V. de 0.05 mg/kg de MDZ que se sometán a cirugías menores con duración de hasta 120 minutos:

$$BIS_{predicho\ en\ la\ población} = \frac{52.92 \cdot Ce}{0.0074 + Ce} \quad [Ec. 5]$$

7.7 Factores fisiopatológicos y biofarmacéuticos

Con base en el objetivo número 4 del presente proyecto de tesis, donde se planteó “Identificar los factores fisiopatológicos y biofarmacéuticos que modifican las concentraciones plasmáticas del midazolam”, cabe mencionar que debido a que no se tenían suficientes pacientes con las mismas características diagnósticas, se consideró no incluir la variable fisiopatológica en el análisis del modelo poblacional.

Con respecto al factor biofarmacéutico, cabe destacar que todos los pacientes que se incluyeron en el protocolo se les administró la misma marca genérica del midazolam (PiSA® Farmacéutica) durante todo el periodo de estudio. Esto es relevante, porque al haber un cambio de marca probablemente podría modificarse el comportamiento del fármaco en esta población de pacientes.

7.8 Influencia de la edad y el sexo en la farmacocinética poblacional del MDZ y en la profundidad de la sedación

Debido a que con el modelo poblacional PK/PD E_{max} sigmoideo, construido con datos de 97 pacientes, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas ($p \leq 0.5$) con las covariables estudiadas, se consideró pertinente tener un mayor número de pacientes, en nuestro caso 20 pacientes más, para llevar a cabo el análisis de la edad y sexo y ver su influencia en la relación farmacocinética-farmacodinámica del MDZ en este grupo de pacientes.

En nuestros resultados pudimos observar, que el sexo masculino (71/117) y el grupo de 6-12 años (49/117) fueron mayoritarios. La media de la población tuvo un IMC entre los percentiles 10 y 90, de acuerdo con las tablas de la OMS y CDC, indicando que eran pacientes eutróficos. Se registraron 67 diferentes diagnósticos quirúrgicos, siendo los principales: criptorquidia, apendicitis y microtia derecha (Cuadro 12).

Cuadro 12. Características demográficas y clínicas de los pacientes por rango de edad y sexo

Características	Total (n=117)
<i>Número de pacientes (n)</i>	
2-5 años	31
6-12 años	49
13-17 años	37
<i>Sexo (masculino/femenino)</i>	
2-5 años	21/10
6-12 años	28/21
13-17 años	22/15
<i>Edad (años)*</i>	
2-5 años	4 (3-5)
6-12 años	10 (8-12)
13-17 años	15 (13-16.5)
<i>IMC (kg/m²)*</i>	
2-5 años	15.5 (14-17.2)
6-12 años	19.0 (16.1-21.8)
13-17 años	22.3 (19.5-24.5)
<i>Diagnósticos n (%)</i>	
Criptorquidia	12 (10%)
Apendicitis	10 (9%)
Microtia derecha	7 (6%)
Desviación septal	4 (3%)
Hipospadias	4 (3%)
Labio leporino	4 (3%)
Otros	76 (66%)

* Valores expresados en mediana (rango intercuartil (Q₂₅-Q₇₅);

IMC expresado en valores entre percentilas 10 y 90= Eutróficos (OMS, CDC)

Para el análisis de los datos, los pacientes se estratificaron en tres grupos etarios: de 2-5 años, de 6-12 años y de 13-17 años; la determinación de los parámetros farmacocinéticos poblacionales se realizó con 351 muestras.

Se calcularon las variables farmacocinéticas de Cl, Vd1, Q y Vd2. Así mismo se obtuvo el valor del nivel de sedación máximo (I_{max}) como una medida del comportamiento farmacodinámico. Con los resultados obtenidos, se observó que la edad no influyó sobre algunas variables farmacocinéticas y la respuesta del MDZ, ya que no se mostraron diferencias significativas en la Cl, Q y el I_{max} ; sin embargo, sí hubo diferencias en el volumen de distribución, observándose que el volumen de distribución del primer compartimento (Vd1), mostró un aumento conforme disminuyó la edad en ambos sexos; mientras que, el volumen de distribución del segundo compartimento (Vd2), presentó un incremento conforme aumentó la edad en los pacientes masculinos; sin embargo, en las pacientes femeninas, no se observaron diferencias entre grupos de edad. Con respecto al efecto del sexo en la farmacocinética, únicamente se encontraron diferencias en el Vd2 en todos los rangos de edad (Cuadro 13).

Cuadro 13. Variables farmacocinéticas (Cl, Vd1, Q y Vd2) y farmacodinámicas (Imax) por rango de edad y sexo

Edad	Sexo	Cl (L/min)	Vd1 (L)	Q (L/min)	Vd2 (L)	Imax (BIS)
2-5 años	Masculino n=21	4.00 x10 ⁻⁶ ±4.15 x10 ⁻⁶ (6.1 x10 ⁻⁷ - 2.0 x10 ⁻⁵)	2.13 x10 ⁻⁴ ±1.41 x10 ⁻⁴ (3.20 x10 ⁻⁵ - 5.60 x10 ⁻⁴)	1.84 x10 ⁻³ ±4.00 x10 ⁻⁴ (3.90 x10 ⁻⁴ - 2.50 x10 ⁻³)	1.03 x10 ⁻² ±1.09 x10 ⁻² (4.20 x10 ⁻⁴ - 4.50 x10 ⁻²)	52.17±7.76 (38.18 - 68.46)
	Femenino n=10	4.03 x10 ⁻⁶ ±2.44 x10 ⁻⁶ (4.8 x10 ⁻⁷ - 8.1 x10 ⁻⁶)	1.73 x10 ⁻⁴ ±1.40 x10 ⁻⁴ (3.70 x10 ⁻⁵ - 5.00 x10 ⁻⁴)	1.93 x10 ⁻³ ±2.11 x10 ⁻⁴ (1.60 x10 ⁻³ - 2.30 x10 ⁻³)	1.93 x10 ⁻³ ±2.11 x10 ⁻⁴ # (1.60 x10 ⁻³ - 2.30 x10 ⁻³)	51.80±10.42 (32.89 - 69.08)
6-12 años	Masculino n=28	2.91 x10 ⁻⁶ ±7.10 x10 ⁻⁷ (2.0 x10 ⁻⁶ - 4.5 x10 ⁻⁶)	1.47 x10 ⁻⁴ ±1.04 x10 ⁻⁴ (1.5 x10 ⁻⁵ - 4.90 x10 ⁻⁴)	1.81 x10 ⁻³ ±2.24 x10 ⁻⁴ (9.50 x10 ⁻⁴ - 2.10 x10 ⁻³)	2.64 x10 ⁻² ±2.79 x10 ⁻² (3.40E-3 - 1.40E-1)	52.23±8.96 (39.39 - 73.63)
	Femenino n=21	2.83 x10 ⁻⁶ ±9.43 x10 ⁻⁷ (1.40 x10 ⁻⁶ - 5.00 x10 ⁻⁶)	9.70 x10 ⁻⁵ ±9.50 x10 ⁻⁵ (8.90 x10 ⁻⁵ - 3.8 x10 ⁻⁴)	1.83 x10 ⁻³ ±1.62 x10 ⁻⁴ (1.50 x10 ⁻³ - 2.10 x10 ⁻³)	1.83 x10 ⁻³ ±1.62 x10 ⁻⁴ # (1.50 x10 ⁻³ - 2.10 x10 ⁻³)	54.25±11.81 (41.61 - 76.8)
13-17 años	Masculino n=22	3.25 x10 ⁻⁵ ±1.17 x10 ⁻⁶ (2.2 x10 ⁻⁶ -7.5 x10 ⁻⁶)	3.75 x10 ⁻⁵ ±3.45 x10 ⁻⁵ * (4.80 x10 ⁻⁶ - 1.2 x10 ⁻⁴)	1.83 x10 ⁻³ ±1.88 x10 ⁻⁴ (1.50 x10 ⁻³ - 2.10 x10 ⁻³)	3.83 x10 ⁻² ±4.96 x10 ⁻² * (3.10 x10 ⁻³ - 2.30 x10 ⁻¹)	56.30±11.01 (41.91 - 74.69)
	Femenino n=15	3.90 x10 ⁻⁶ ±4.88 x10 ⁻⁶ (6.10 x10 ⁻⁷ - 2.00 x10 ⁻⁵)	5.72 x10 ⁻⁵ ±4.69 x10 ⁻⁵ * (7.70 x10 ⁻⁶ - 1.90 x10 ⁻⁴)	1.89 x10 ⁻³ ±1.67 x10 ⁻⁴ (1.50 x10 ⁻³ - 2.20 x10 ⁻³)	1.89 x10 ⁻³ ±1.67 x10 ⁻⁴ # (1.50 x10 ⁻³ - 2.20 x10 ⁻³)	51.57±11.17 (34.81 - 73.84)

Los datos se presentan como media ± EE; rango entre paréntesis. *P<0.05 vs. rango de edad, #P<0.05 vs. sexo; Análisis de varianza de Kruskal-Wallis, seguido de la prueba de comparaciones múltiples de Dunn.

Los perfiles temporales de concentración de midazolam y del grado de profundidad de la sedación mediante el BIS, se muestran en las Figuras 12 y 13, respectivamente. En la Figura 14, se aprecian los parámetros farmacocinéticos que tuvieron influencia de la edad y el sexo.

En la Figura 12, en los perfiles de los pacientes mayores de 6 años, se aprecia que el comportamiento del fármaco es bicompartimental, con concentraciones generalmente más bajas en el grupo de 6-12 años; sin embargo, en el perfil de los pacientes menores de 6 años, el midazolam se comporta diferente, con niveles más altos y en aumento hasta los 120 min, sin alcanzar a observarse la fase de eliminación del fármaco.

En la Figura 13, se observó que en el grupo de 2-5 años de edad, a una misma dosis del fármaco, se produce un efecto sedante profundo y prolongado (valores de BIS entre 40-60) hasta los 120 minutos, mientras que, en los sujetos de mayor edad se observó que a partir de los 60 minutos los valores de BIS aumentaron y la sedación pasaba de profunda a moderada.

En la Figura 14, se muestran los principales parámetros farmacocinéticos por edad y sexo. Se observa que no se presentaron diferencias en la Cl debidas a la edad y el sexo (A); se aprecian diferencias en el volumen de distribución del primer compartimento, mostrando un aumento conforme disminuye la edad en ambos sexos (B); y el volumen de distribución del segundo compartimento, presentó un incremento conforme aumentó la edad en los pacientes masculinos; sin embargo, en las pacientes femeninas, no se observaron diferencias con respecto a la edad. Al comparar ambos sexos, se encontraron diferencias en todos los rangos de edad (C).

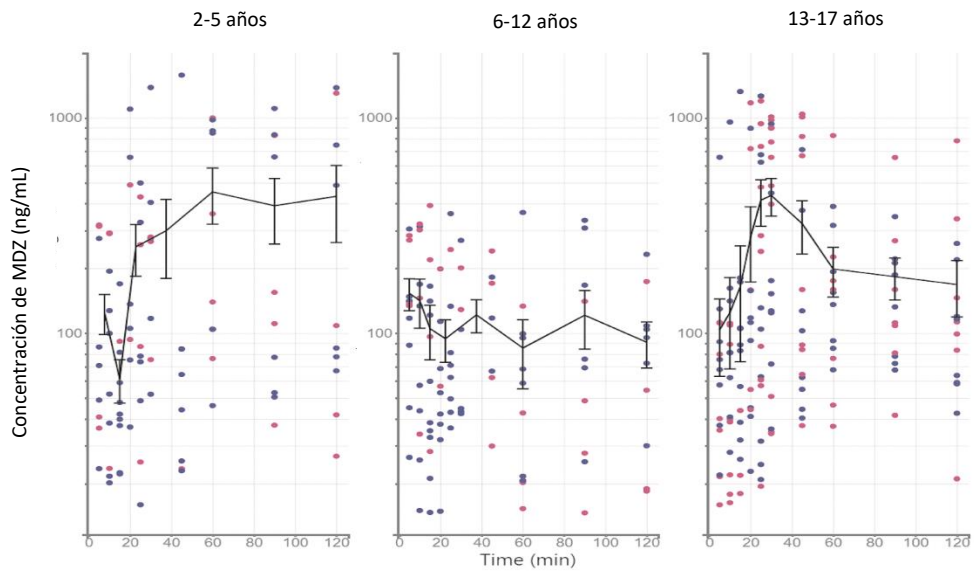


Figura 12. Perfiles farmacocinéticos distribuidos por rango de edad, la línea describe la media aritmética \pm EE. Los puntos azules indican pacientes masculinos, puntos rosas, pacientes femeninos.

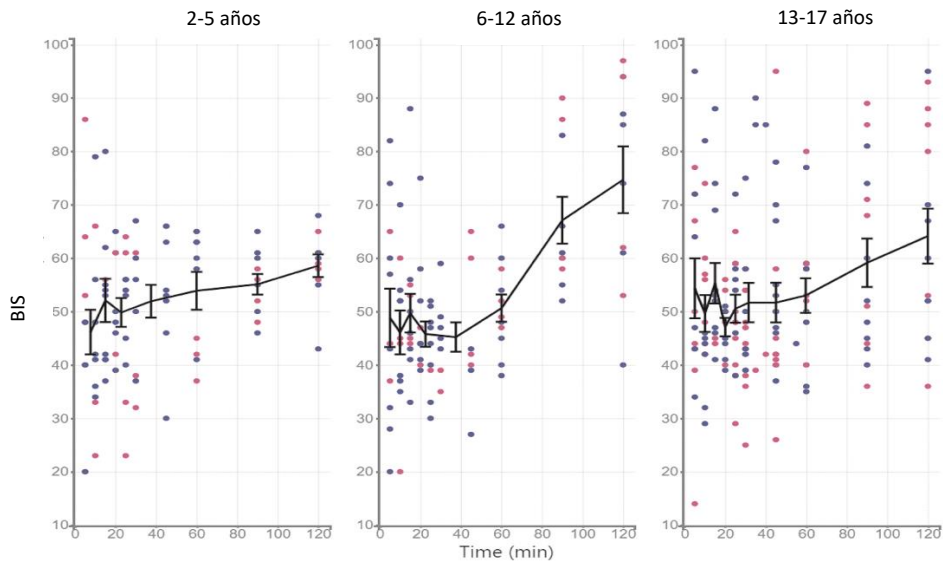


Figura 13. Perfiles temporales del grado de profundidad de la sedación mediante el BIS distribuidos por rango de edad, la línea describe la media aritmética \pm EE. Los puntos azules indican pacientes masculinos, puntos rosas, pacientes femeninos.

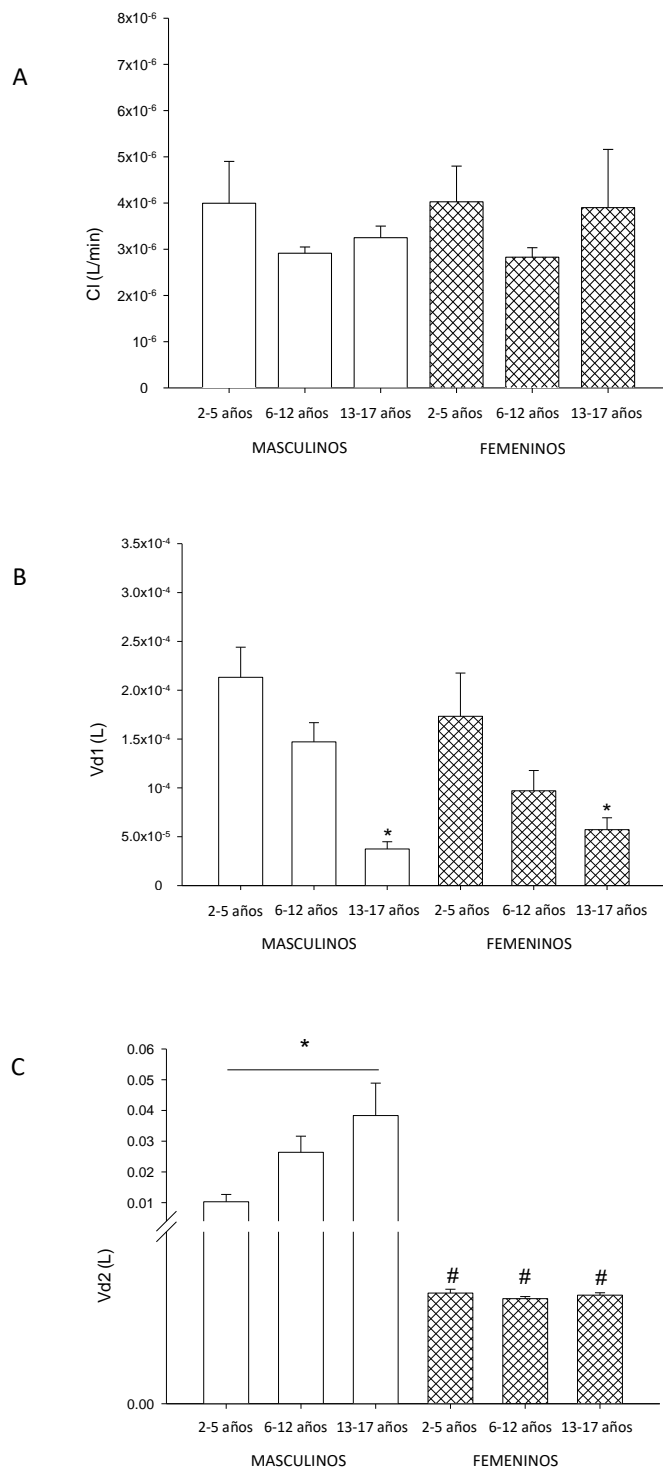


Figura 14. Principales parámetros farmacocinéticos por edad y sexo de los pacientes sometidos a cirugías menores.

8. DISCUSIÓN

En ausencia de estudios farmacocinéticos pediátricos para guiar el uso seguro y eficaz de los medicamentos, la dosificación pediátrica puede guiarse en el conocimiento de los factores anatómicos y fisiológicos, los cuales ayudan a saber sobre la disposición de los fármacos y la influencia de estos factores en esa población (Woolsey et al., 2016).

Se sabe que cambios anatómicos, fisiológicos y bioquímicos que ocurren desde el nacimiento afectan la relación farmacocinética-farmacodinámica y, por lo tanto, la biodisponibilidad de los medicamentos. Esta relación se puede ver afectada debido a procesos de desarrollo y maduración en los niños, condicionando la disposición de los fármacos, surgiendo la necesidad de llevar a cabo estudios específicos en las distintas edades pediátricas para establecer esquemas de dosificación en la población pediátrica (Fernandez et al., 2011); siendo el presente estudio, una propuesta para evaluar el comportamiento del MDZ, un fármaco muy utilizado en el área de la anestesiología pediátrica por sus propiedades sedantes, desde un enfoque poblacional farmacocinético-farmacodinámico.

Es importante mencionar, que a la dosis de sedación que habitualmente se utiliza de 0.1 mg/kg de MDZ, los médicos anestesiólogos del INP con los que se colaboró, observaron que los pacientes se encontraban muy sedados (con valores de BIS entre 28 y 32) y debido a que la mayoría son ambulatorios, el exceso de sedación aumentó el tiempo de alta de la unidad de cuidados postanestésicos. Por lo anterior se propuso llevar a cabo la disminución de la dosis de sedación a 0.05 mg/kg de MDZ a través de una enmienda sometida al Comité de Investigación del INP. Dicha enmienda fue aprobada para su uso en el presente estudio por considerarse adecuada y segura para los pacientes, y así evitar sobre sedación y presencia de efectos no deseados como hipotensión o depresión cardio-respiratoria.

A pesar de la utilidad y aplicabilidad de varias de las escalas de sedación, de acuerdo a una encuesta (Kudchadkar et al., 2014), la escala COMFORT es la más utilizada a nivel mundial. La puntuación COMFORT se desarrolló y validó inicialmente para evaluar la angustia general en pacientes pediátricos en estado crítico, pero además se ha demostrado que es válida para diferenciar el dolor de otras fuentes de angustia. La escala COMFORT-B modificada eliminó los elementos de los signos vitales de la escala COMFORT debido a la inquietud sobre su confiabilidad en la evaluación del dolor y la angustia en pacientes críticos (Ambuel et al., 1992; Carnevale & Razack, 2002; Smith et al., 2021; van Dijk et al., 2000). La puntuación COMFORT-B se puede utilizar para evaluar tanto el dolor como el nivel de sedación, lo que la convierte en una herramienta confiable capaz de ayudar a prevenir la sedación excesiva o insuficiente y dolor desapercibido (Boerlage et al., 2015; Ista et al., 2005; Johansson & Kokinsky, 2009). Sin embargo, estas escalas de puntuación, utilizadas en la evaluación del nivel de sedación, tienen la desventaja de ser subjetivas ya que requieren de un entrenamiento previo de los observadores para su validación.

En los últimos años, se han desarrollado varios métodos que permiten un análisis más objetivo del grado de conciencia de los pacientes mediante el análisis del EEG. Las herramientas más utilizadas son los potenciales evocados auditivos y el BIS (Rampil, 1998; Saboya Sánchez et al., 2009; Weber et al., 2004).

El BIS ha sido ampliamente utilizado como una medida objetiva y continua del nivel de conciencia del paciente. La información del EEG se obtiene a través de un electrodo colocado en la frente del paciente. Los valores pueden oscilar entre 0 y 100, entendiendo 0 como un caso de supresión completa del EEG y 100 cuando el paciente está completamente despierto. La monitorización BIS ha sido validada como medida de hipnosis en niños mayores de 1 año y en adultos (Bannister et al., 2001; Denman et al., 2000). La interpretación del BIS por el médico, debe acompañar la evaluación de otros signos clínicos disponibles. Los valores del BIS están directamente relacionados con las escalas de sedación utilizadas habitualmente, como la escala de Ramsay, la escala de Sedación-Agitación (SAS), la escala de Sedación-Agitación de Richmond y la puntuación COMFORT (Ely et al., 2003; Fraser et al., 1999; Riker et al., 2001; Shah et al., 1996; Takeda et al., 2000; Triltsch et al., 1999; Venn et al., 1999).

Es bien sabido que la mayoría de los datos publicados están relacionados con ensayos en voluntarios (estudios de validación temprana) y pacientes en quirófano. Las publicaciones muestran que el BIS funciona adecuadamente en la medición de algunos efectos sedantes de fármacos (Shah et al., 1996; Simmons et al., 1999; Triltsch et al., 1999; Flores-Pérez et al., 2022).

En la población estudiada, podemos decir que los cursos temporales de concentraciones de MDZ por grupo de edad (Figura 5), tanto en escolares como en adolescentes se observa una fase de eliminación del fármaco a partir de los 30 min; con respecto al grupo total de pacientes, se puede decir que la concentración promedio del MDZ presenta una fase de eliminación desde los 30 min, pero no tan pronunciada y permanece casi constante desde los 45 min; sin embargo, en los preescolares esto no sucede, ya que después de este tiempo los niveles tienden a incrementarse hasta los 120 min y no se observa una fase de eliminación del fármaco. Con respecto a los cursos temporales de BIS (Figura 6), se aprecia que entre los grupos al administrar la dosis I.V. de 0.05 mg/kg de MDZ, fue suficiente para alcanzar la sedación profunda (BIS entre 40-60), hasta los 120 min en los preescolares y hasta los 60 min en los escolares, adolescentes y en el total de los pacientes. Asimismo, en estos grupos de pacientes se nota que a partir de este tiempo y hasta los 120 min pasan a un estado de sedación moderada (BIS entre 60-80), lo que probablemente indica que después de este tiempo los pacientes comenzarán a despertar; sin embargo, esto no sucede en los preescolares, los cuales permanecen bajo sedación profunda hasta los 120 min. Esto probablemente sea debido, a que los niños más pequeños son más susceptibles al efecto sedante debido a la inmadurez que presentan en los procesos de absorción, distribución, metabolismo y excreción (van Groen et al., 2019) y por lo tanto, tardan más tiempo en despertar en comparación con los niños de mayor edad. Con respecto al comportamiento del fármaco en la población de pacientes, y considerando que el grupo mayoritario lo conforman los mayores o iguales a los 6 años de edad, se muestran los perfiles temporales de concentraciones y de BIS muy similares a los que se observaron cuando se estratificaron por grupo etario. En el perfil temporal de concentraciones, podemos decir que después de los 30 min se observa una fase de eliminación del fármaco hasta los 60 min, y a partir de ese momento se aprecia que las concentraciones disminuyen lentamente y permanecen casi constantes hasta los 120 min. Por otro lado, el comportamiento del BIS a través del tiempo, muestra que los pacientes permanecieron bajo sedación profunda hasta los 60 min y que a partir de este tiempo y hasta los 120 min los pacientes pasaron al estado de sedación moderada. Es decir, a partir de los 60 min, a pesar de que las concentraciones disminuyen lentamente permaneciendo casi constantes, se puede apreciar que los

valores de BIS aumentan indicando que el efecto sedante va disminuyendo pasando de un estado profundo a uno moderado, con la probabilidad de que los pacientes comiencen a despertar a partir de los 120 min.

También se sabe que diferencias fisiológicas entre niños y adultos pueden dar lugar a cambios en la farmacocinética y la farmacodinamia relacionados con la edad. Se han reportado diferencias en la absorción de fármacos y el metabolismo de primer paso en niños comparada con adultos. Estas diferencias pueden resultar de un intestino más pequeño en niños y permeabilidad alterada a través de la edad. Factores como el pH gástrico y el tiempo de vaciado, tiempo de tránsito intestinal, la inmadurez de la secreción, la actividad del líquido biliar y pancreático, así como el flujo sanguíneo a los intestinos y al hígado que puede estar alterado en niños, asimismo, la actividad de las enzimas metabolizadoras de fármacos intestinales y hepáticas puede ser diferentes a los de los adultos (Brussee et al., 2018; Fernandez et al., 2011). Los factores que explican las diferencias en la distribución de fármacos entre niños y adultos son la permeabilidad de la membrana, la unión a proteínas plasmáticas y el agua corporal total. En cuanto al metabolismo de los fármacos, se han encontrado diferencias importantes en la población pediátrica comparada con adultos tanto para las enzimas metabólicas de fase I como de fase II. La inmadurez de la filtración glomerular, la secreción tubular renal y la reabsorción tubular al nacer y su maduración determinan la diferente excreción de fármacos en la población pediátrica en comparación con los adultos (Fernandez et al., 2011). El midazolam puede ser más eficaz en niños debido a que tiene un inicio de acción más rápido y menor duración en comparación con otros benzodiazepinas (Salonen et al., 1987).

Bajo condiciones de estado no estacionario, por ejemplo, después de una dosis simple, así como también cuando están presentes cambios dependientes del tiempo en los parámetros farmacocinéticos, los modelos PK-PD básicos no son capaces de explicar la relación concentración-efecto. Cuando los datos están conectados en orden cronológico, la manera en la que aparecen permite definir la presencia de un bucle de histéresis, es decir, los cursos temporales de concentración y efecto están fuera de fase. El bucle de histéresis puede girar en sentido horario (en el sentido de las agujas del reloj) o antihorario (Holford & Sheiner, 1981).

En los resultados obtenidos, cabe destacar que la relación obtenida del efecto en función de las concentraciones del midazolam (Figura 7), presentó un bucle de histéresis en sentido antihorario, es decir, el efecto aumenta lentamente, alcanzando su pico máximo más tarde, y son más sostenidas que las concentraciones plasmáticas. Si la distribución en la biofase es tasa-limitante, un compartimiento cinético de la biofase se puede utilizar para explicar el desequilibrio entre las concentraciones observadas y los efectos (Sheiner et al., 1979). Un mecanismo indirecto de acción, por ejemplo, la inhibición o estimulación de la síntesis o degradación de productos endógenos, también puede llevar a ser tasa-limitante, y resultar en histéresis antihorario (Dayneka et al., 1993; Jusko & Ko, 1994). Finalmente, la aparición retrasada de metabolito(s) activo(s) interactuando con los mismos receptores que el compuesto original, en estado estacionario o no, también produce histéresis antihorario (Lee et al., 1999; Mandema et al., 1992).

En la Figura 8, se aprecia que la relación entre las áreas bajo la curva del efecto y las concentraciones del MDZ presenta un comportamiento sigmoideo, es decir, se observa que el efecto es sostenido y no aumenta conforme aumentan las concentraciones del fármaco; por lo que, esta relación puede ser descrita con el modelo E_{max} sigmoideo mediante la Ec 4, para obtener los parámetros farmacodinámicos que definen la eficacia (E_{max}) y la potencia (CE_{50}) (Lees et al., 2004), a la dosis administrada en este grupo de pacientes.

Los modelos PK-PD han surgido como una herramienta en la farmacología clínica para optimizar el uso de fármacos diseñando formas de dosificación racionales y regímenes de dosificación. La representación cuantitativa de la relación de la dosis-concentración-respuesta debe proveer de información para la predicción del nivel de respuesta a un cierto nivel de dosis del fármaco, siempre y cuando se consideren los procesos fisiológicos subyacentes como el estado de enfermedad, la edad, el género (Pérez-Urizar et al., 2000), así como también el peso y la etnia o genotipo, pueden influir en la depuración del fármaco (Altamimi et al., 2015).

Para la obtención del modelo poblacional que mejor se ajustó a nuestros datos, se realizó la simulación de las concentraciones y del efecto de 500 individuos, y se pudo verificar el ajuste del modelo al obtenerse los valores más bajos de los criterios OFV, AIC, BIS y BICc. En los gráficos mostrados en las Figuras 9 y 10, a pesar de que se aprecia una gran variabilidad interindividual en las concentraciones de MDZ y el efecto, el modelo utilizado de dos compartimentos se ajustó bien al comportamiento del fármaco en esta población de pacientes.

En el Cuadro 9, podemos observar que de acuerdo a los valores de R.S.E., que representan el porcentaje de variabilidad que hay entre los datos obtenidos por el modelo poblacional, existe una gran variabilidad interindividual en los parámetros de Cl , Ke_0 y EC_{50} en la población estudiada, esto quizá sea debido a que tenemos valores de mediana muy pequeños, los cuales están en términos de la concentración que se está administrando en este grupo de pacientes. Sin embargo, es probable que las variaciones no se expliquen por las covariables estudiadas sino más bien por otras variables que no consideramos y el modelo lo está tomando como efectos aleatorios. Con respecto a los parámetros de error residual obtenidos, son indicativos de un ajuste no lineal de las variables, ya que los valores tienden a acercarse a cero, y por lo tanto, de un buen ajuste del modelo ya que los valores que obtuvimos son adecuados, considerando valores de R.S.E. <20%.

Debido a las diferencias observadas en la expresión y actividad del CYP3A4 en hígado e intestino en diferentes grupos de edad, se ha observado que la Cl del midazolam es menor en niños que en adultos (Dundee et al., 1984, Marçon et al., 2018). Esto es consistente con nuestros resultados, en los Cuadros 8 y 9 se presentan los parámetros estimados poblacionales e individuales del modelo, observándose que los valores de Cl y V_d obtenidos son bajos, esto probablemente se deba a la administración concomitante de fármacos que también se metabolizan por vía CYP3A4, siendo los más empleados el propofol (98%), fentanilo y lidocaína (97%), dexametasona (85%) y el paracetamol (78%), o bien, que estuvieran asociadas variantes alélicas en nuestra población que pudieran modificar el metabolismo del fármaco. El midazolam

es un fármaco metabolizado por las enzimas del citocromo P450 (CYP450), en particular CYP3A4 y CYP3A5. La presencia de polimorfismos de un solo nucleótido (SNP) en los genes que codifican estas enzimas, como CYP3A4*1B, que se asocia a una baja expresión y actividad enzimática, y CYP3A5*3, se ha asociado a una disminución de la actividad enzimática y a una reducción del aclaramiento del fármaco, con efectos potenciales sobre los niveles del fármaco y/o su toxicidad (Daly, 2006; Flores-Pérez et al., 2021; Huang et al., 2004; Lee & Goldstein, 2005; Westlind et al., 1999; Wojnowski & Kamdem, 2006).

Por otro lado, dado que este tipo de modelaje considera también parámetros farmacodinámicos, se encontró que los valores de E_{max} obtenidos estuvieron dentro del intervalo de sedación profunda (valores de BIS entre 40-60) a la dosis I.V. administrada de 0.05 mg/kg de MDZ en este grupo de pacientes. Este hallazgo es importante, porque nos permite proponer el uso de la mitad de la dosis del MDZ que comúnmente se les aplica para sedación a los pacientes programados para cirugías menores en el INP, lo cual ofrece un beneficio para los pacientes debido a que a una menor dosis se obtendría el efecto deseado, evitando sobredosificación y presencia de reacciones adversas durante el tratamiento con MDZ.

En la relación del BIS (efecto) con respecto a la concentración de MDZ en el sitio de efecto (Figura 11), se puede decir, que los valores obtenidos de la simulación con 500 pacientes (BIS predicho) son similares a los observados en el grupo de pacientes (BIS promedio), y que describe un comportamiento lineal en todos nuestros datos; se hizo el cambio de escala en el gráfico para que se pudiera apreciar la curvatura, la cual se mantiene hasta los 120 min. A pesar de que hay gran variabilidad en los datos probablemente debido a que la CI presentó valores muy bajos, se encuentran dentro del intervalo de sedación profunda (BIS entre 40-60), que es el efecto que se desea obtener en este grupo de pacientes. Asimismo, con estos datos se pudo obtener la ecuación que describe este comportamiento del fármaco en la población de pacientes estudiados (Ec. 5), con la cual se puede llegar a predecir los valores de C_e y BIS predicho en pacientes pediátricos sometidos a cirugías menores con duración de hasta 120 min, con la ventaja de que no se requeriría muestra de sangre del paciente ni el uso de un monitor BIS en quirófano.

Cuando MDZ se administra a la dosis recomendada, la edad y el sexo también pueden tener efectos clínicamente relevantes sobre la farmacocinética y la farmacodinámica. Sun et al. (2008) evaluaron los efectos de la edad y el género en la premedicación de midazolam en adultos, este estudio se realizó principalmente para determinar si estas covariables alteran la ansiedad, la sedación y los resultados cardiorrespiratorios al administrar dos diferentes dosis I.V. de midazolam (0.02 y 0.06 mg/kg). Concluyeron que las diferencias de edad y género en las respuestas neuropsicológicas y fisiológicas después de la premedicación con midazolam fueron evidentes. El MDZ fue eficaz para producir sedación y ansiólisis a la dosis de 0.02 mg/kg, con efectos mínimos sobre la cardio-respiración y la saturación de oxígeno de los pacientes. Por lo tanto, son necesarios ajustes de dosis basados en estas covariables (Sun et al., 2008).

A pesar de que el estudio de Sun y cols (2008) fue llevado a cabo en adultos, da la pauta para recomendar que una menor dosis de midazolam puede ser clínicamente efectiva. Esto es consistente con los resultados obtenidos en el grupo de 2-5 años de edad (Figura 12), donde observamos que a la dosis I.V. de midazolam

de 0.05 mg/kg el efecto sedante fue prolongado hasta los 120 min, produciendo que los pacientes tardaran más tiempo en despertar de la anestesia. La farmacocinética necesaria para comprender la acción de un fármaco, puede no estar estrechamente relacionada con la respuesta farmacodinámica. Aunque las concentraciones plasmáticas del fármaco disminuyen rápidamente, la unión del MDZ a los receptores en el cerebro y a otros receptores puede provocar una acción desproporcionada con respecto a la vida media del fármaco (Harper et al., 1985). En nuestro estudio, se observó que, en niños menores de 6 años, probablemente requieran dosis menores de MDZ (<0.05 mg/kg) para obtener el efecto sedante; en tanto que, en los niños mayores de 6 años, quizá requieran una segunda dosis de midazolam después de los 120 minutos para permanecer sedados, por lo que probablemente el régimen de dosificación debe ajustarse en estos grupos de edad.

En la edad pediátrica algunos medicamentos tienen un comportamiento farmacodinámico distinto a los adultos, lo que determina particularidades en sus efectos terapéuticos, como por ejemplo los sedantes (Johnson et al., 2012). La medida del efecto común utilizada para evaluar la profundidad de la anestesia es el EEG o una modificación de las señales detectadas por éste (frecuencia de borde espectral, Biespectral, entropía, índice de estado cerebral) (Bennett et al., 2009). El BIS mostró una estrecha relación con la concentración modelada del propofol en el sitio del efecto y sirve como medida del efecto del fármaco anestésico en niños de más de un año de edad (Jeleazcov et al., 2008). Varios estudios clínicos sobre la efectividad del midazolam oral en niños no identificaron efectos significativos de la edad (Coté et al., 2002; Fraone et al., 1999). Por ejemplo, un estudio multicéntrico a gran escala (397 niños) encontró que la eficacia del midazolam no dependía de la edad y que una dosis de 0.25 mg/kg era tan eficaz como dosis más altas. Estos datos concuerdan con nuestros resultados, donde no apreciamos diferencias en la profundidad de la sedación mediante el BIS en los grupos de edad estudiados (Figura 13). La dosis I.V. de 0.05 mg/kg de midazolam administrada a los pacientes fue suficiente para obtener la sedación profunda (valores de BIS entre 40-60) en los tres grupos de edad, sin presentar cambios en la tasa de depuración del fármaco.

La depuración en muchos medicamentos metabolizados hepáticamente, como el midazolam (Reed et al., 2001) aumentan en niños (de 2 a 11 años) en comparación con los de los adultos. En nuestro estudio, no encontramos diferencias en la depuración de midazolam con respecto a la edad en niños de 2-17 años (Figura 14A). Los parámetros farmacocinéticos estimados en los modelos de adultos, sobreestiman las concentraciones plasmáticas en niños. La farmacocinética en niños está influenciada por el tamaño y la edad. En el caso de midazolam, el modelo farmacocinético de dos compartimentos describe de manera adecuada su comportamiento; este modelo suele describirse utilizando dos volúmenes ($Vd1$, $Vd2$) y dos depuraciones (Cl , Q), en donde Q es la depuración inter-compartimento y el volumen de distribución en estado estable (Vss) es la suma de $Vd1$ y $Vd2$ (Cary et al., 1991). Lo cual concuerda con el análisis farmacocinético de nuestra población, ya que el modelo bicompartimental fue el que mejor se ajustó a nuestros datos.

En los niños, el volumen de distribución se modifica con la edad y dichos cambios se deben a la composición corporal (en especial, los volúmenes de agua extracelular y corporal total) y la unión a

proteínas plasmáticas (Cary et al., 1991; Vaughns et al., 2018). Las diferencias de género en la disposición a los fármacos también se vuelven más evidentes durante la pubertad (Beierle et al., 1999; Kennedy, 2008; Lambert et al., 1986). Los efectos del crecimiento rápido, la maduración sexual y la gran variabilidad en la farmacocinética se deben considerar durante los estudios con adolescentes (Cary et al., 1991; Finkelstein, 1994; Kennedy, 2008). La determinación de la dosis en bolo para lograr una concentración objetivo depende del volumen de distribución y aumenta con la disminución de la edad (Ross et al., 2001). Esto concuerda con los resultados de nuestro estudio (Figura 14B), donde se notó que los valores de V_d1 fueron aumentando conforme disminuyó la edad en ambos sexos; retomando la cita de Vaughns et al. (2018), esto quizá se deba a que los niños a partir de un año de edad tienen un mayor porcentaje de grasa y menor porcentaje de proteínas (22.4% grasa y 13.4% proteínas) en comparación a los niños más grandes (13% grasa y 18.1% proteínas) (Vaughns et al., 2018).

Se cree que las diferencias de sexo en el metabolismo de los fármacos tienen una influencia importante en la farmacocinética (Buchanan et al., 2009). Los estudios indican que las mujeres metabolizan los fármacos más rápidamente que los hombres. Este es particularmente el caso de los sustratos de la principal enzima metabólica del citocromo P450, CYP3A4 lo cual puede explicar uno de los mecanismos por los cuales puede existir una diferencia entre el volumen de distribución y concentración entre niños y niñas (Woolsey et al., 2016).

Es posible que las diferencias encontradas en el V_d y en el BIS, en pacientes menores de 6 años con respecto a los mayores se deban a la inmadurez en la actividad del CYP3A y el contenido de grasa corporal; así mismo, el V_d varía con la edad. Esto se debe a modificaciones en la composición corporal y unión a proteínas. Una disminución en la unión, debido a un menor porcentaje de proteínas, puede aumentar el ya alto volumen de distribución del midazolam al permitir una redistribución más rápida y extensa. Los cambios en el tamaño de los compartimentos de fluidos biológicos y las alteraciones en el flujo sanguíneo regional y en la permeabilidad de la membrana también pueden alterar la velocidad y extensión de redistribución. La grasa corporal, que se unirá a un fármaco soluble en lípidos, aumenta con la edad e incrementará el volumen de distribución (Harper et al., 1985). Esto último, concuerda con los valores de volumen de distribución del compartimento periférico V_2 que obtuvimos en pacientes masculinos, los cuales aumentaron conforme a la edad (Figura 14C). A pesar de que estudios en la literatura reportan que los fármacos liposolubles, como el midazolam, se distribuyen más ampliamente en las mujeres que en los hombres (Lu et al., 2015), debido a que las mujeres son más pequeñas, tienen más grasa y menos músculo, así como menos agua corporal (Nordt & Clark, 1997) ; esto no lo pudimos apreciar en nuestro estudio, quizá porque como mencionamos antes, el sexo masculino fue el que predominó en todos los grupos de edad y no tuvimos el mismo número de pacientes femeninos para lograr observar las diferencias que pudieran existir entre ambos sexos.

9. CONCLUSIONES

Pudimos determinar el comportamiento farmacocinético-farmacodinámico del midazolam de la marca genérica (PiSA® Farmacéutica) a una dosis I.V. de 0.05 mg/kg en pacientes pediátricos de 2 a 17 años de edad, sometidos a cirugías menores para lograr una sedación profunda, con el beneficio de utilizar la mitad de la dosis habitual en este grupo de pacientes.

Con respecto a diferencias en la edad y el sexo, en pacientes menores de 6 años, probablemente se requieran menores dosis I.V. de 0.05 mg/kg del midazolam para lograr la sedación profunda; mientras que, en mayores de 6 años, quizá requieran una segunda dosis del fármaco en cirugías que tarden más de 120 min para permanecer profundamente sedados. Por lo tanto, se sugiere que el régimen de dosificación debe ajustarse en estos grupos de edad, en especial en pacientes masculinos, que probablemente podrían requerir una dosis de sedación mayor que las recomendadas, cuando se someten a cirugías menores.

Finalmente, se requieren de más estudios que consideren el efecto de la edad y el sexo en la farmacocinética y farmacodinamia de agentes sedantes, como el midazolam, por su importancia en la terapéutica en el área de la anestesiología pediátrica.

10. PERSPECTIVAS

Las ecuaciones obtenidas con este modelo pueden tener una aplicación en la clínica, ya que con ellas se podría predecir el efecto esperado, es decir, el grado de profundidad en la sedación en aquellos pacientes pediátricos que requieran una dosis de sedación I.V. de 0.05 mg/kg de MDZ sometidos a cirugías menores con duración de hasta 120 minutos. Otro beneficio para el paciente es que no se requeriría de una muestra de sangre y el médico anestesiólogo ya no necesitaría la monitorización de la profundidad de la sedación a través del BIS.

11. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. (2021). *Ficha técnica: Midazolam Accord*. https://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/72015/72015_ft.pdf.
- Aguilar Mariscal, H. (2008). *Estudio de la relación entre la farmacocinética y los efectos antihiperálgico y antiinflamatorio del meloxicam en la rata* [Tesis doctoral, Instituto Politécnico Nacional]. <http://tesis.ipn.mx/handle/123456789/4218>
- Ariens, E. J., & Simonis, A. M. (1964). A molecular basis for drug action. The interaction of one or more drugs with different receptors. *The Journal of pharmacy and pharmacology*, *16*, 289–312. <https://doi.org/10.1111/j.2042-7158.1964.tb07461.x>
- Altamimi, M. I., Sammons, H., and Choonara, I. (2015). Inter-individual variation in midazolam clearance in children. *Archives of Disease in Childhood*, *100*(1), 95–100. <https://doi.org/10.1136/archdischild-2013-305720>
- Ambuel, B., Hamlett, K. W., Marx, C. M., and Blumer, J. L. (1992). Assessing Distress in Pediatric Intensive Care Environments: The COMFORT Scale 1 Downloaded from. *Journal of Pediatric Psychology*, *17*(1), 95–109. <https://doi.org/doi:10.1093/jpepsy/17.1.95>.
- Amrein, R., Hetzel, W., Bonetti, E. P., and Gerecke, M. (1988). Clinical pharmacology of Dormicum (midazolam) and Anexate (flumazenil). *Resuscitation*, *16*(SUPPL.), S5–S27. [https://doi.org/10.1016/0300-9572\(88\)90002-0](https://doi.org/10.1016/0300-9572(88)90002-0)
- Anderson, B. J. (2013). La farmacología de la anestesia total intravenosa en pediatría. *Revista Colombiana de Anestesiología*, *41*(3), 205–214. <https://doi.org/10.1016/j.rca.2013.05.008>
- Arends, R., Shen, D., Desjardins, P., Max, M., Norwood, T., & McAuley, E. (1997). Pharmacokinetic-pharmacodynamic (PK-PD) correlation of ibuprofen analgesia: Comparison between ibuprofen arginate (IA) and Motrin IB (MO). *American Society for Clinical Pharmacology and Therapeutics Abstracts of Papers, * * Ninety-Eighth Annual Meeting, The Town and Country Hotel San Diego, CA*, 199. [https://doi.org/10.1016/S0009-9236\(97\)90074-6b](https://doi.org/10.1016/S0009-9236(97)90074-6b)
- Ashton, H. (1994). Guidelines for the Rational Use of Benzodiazepines: When and What to Use. *Drugs*, *48*(1), 25–40. <https://doi.org/10.2165/00003495-199448010-00004>
- Bannister, C. F., Brosius, K. K., Sigl, J. C., Meyer, B. J., & Sebel, P. S. (2001). The Effect of Bispectral Index Monitoring on Anesthetic Use and Recovery in Children Anesthetized with Sevoflurane in Nitrous Oxide. *Anesthesia and Analgesia*, *92*, 877–881.
- Bardhan, K. D., Morris, P., Taylor, P. C., & Hinchliffe, R. F. C. (1984). Intravenous sedation for upper gastrointestinal endoscopy: Diazepam versus midazolam. *British Medical Journal*, *288*(6423), 1046.
- Bauer, T. M., Ritz, R., Haberthür, C., Haefeli, W. E., Scollo-Lavizzari, G., Ha, H. R., Hunkeler, W., & Sleight, A. J. (1995). Prolonged sedation due to accumulation of conjugated metabolites of midazolam. *The Lancet*, *346*(8968), 145–147. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(95\)91209-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(95)91209-6)
- Beierle, I., Meibohm, B., & Derendorf, H. (1999). Gender differences in pharmacokinetics and pharmacodynamics. *International Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics*, *37*(11), 529–547.
- Bennett, C., Voss, L. J., Barnard, J. P. M., & Sleight, J. W. (2009). Practical use of the raw electroencephalogram waveform during general anesthesia: The art and science. *Anesthesia and Analgesia*, *109*(2), 539–550. <https://doi.org/10.1213/ane.0b013e3181a9fc38>
- Bianchi Porro, G., Baroni, S., Parente, F., & Lazzaroni, M. (1988). Midazolam versus diazepam as premedication for upper gastrointestinal endoscopy: a randomized, double-blind, crossover study. *Gastrointestinal Endoscopy*, *34*(3), 252–254. [https://doi.org/10.1016/S0016-5107\(88\)71323-1](https://doi.org/10.1016/S0016-5107(88)71323-1)
- Blumer, J. L. (1998). Clinical Pharmacology of Midazolam in Infants and Children. *Clinical Pharmacokinetics*, *35*(1), 37–47. <https://doi.org/10.2165/00003088-199835010-00003>

- Boerlage, A. A., Ista, E., Duivenvoorden, H. J., de Wildt, S. N., Tibboel, D., & van Dijk, M. (2015). The COMFORT behaviour scale detects clinically meaningful effects of analgesic and sedative treatment. *European Journal of Pain (United Kingdom)*, *19*(4), 473–479. <https://doi.org/10.1002/ejp.569>
- Booij, L. H. (2008). Sex, age, and genetics in anesthesia. In *Current Opinion in Anaesthesiology* (Vol. 21, Issue 4, pp. 462–466). <https://doi.org/10.1097/ACO.0b013e3283007ea3>
- Booker, P. D., Beechey, A., & Lloyd-thomas, A. R. (1986). Sedation of children requiring artificial ventilation using an infusion of midazolam. *British Journal of Anaesthesia*, *58*(10), 1104–1108. <https://doi.org/10.1093/BJA/58.10.1104>
- Boussofara, M., & Raucoules-Aimé, M. (2016). Pharmacology of benzodiazepines used in anesthesia-reanimation. *EMC - Anesthesia-Reanimation*, *42*(4), 1–11. [https://doi.org/10.1016/s0246-0289\(09\)46501-0](https://doi.org/10.1016/s0246-0289(09)46501-0)
- Brussee, J. M., Yu, H., Krekels, E. H. J., Palić, S., Brill, M. J. E., Barrett, J. S., Rostami-Hodjegan, A., de Wildt, S. N., & Knibbe, C. A. J. (2018). Characterization of Intestinal and Hepatic CYP3A-Mediated Metabolism of Midazolam in Children Using a Physiological Population Pharmacokinetic Modelling Approach. *Pharmaceutical Research*, *35*(9), 182. <https://doi.org/10.1007/s11095-018-2458-6>
- Buchanan, F. F., Myles, P. S., & Cicuttini, F. (2009). Patient sex and its influence on general anaesthesia. *Anaesthesia and Intensive Care*, *37*(2), 207–218. <https://doi.org/10.1177/0310057x0903700201>
- Campesi, I., Fois, M., & Franconi, F. (2012). Sex and gender aspects in anesthetics and pain medication. *Handbook of Experimental Pharmacology*, *214*, 265–272. https://doi.org/10.1007/978-3-642-30726-3_13
- Carnevale, F. A., & Razack, S. (2002). An item analysis of the COMFORT scale in a pediatric intensive care unit. *Pediatric Critical Care Medicine*, *3*(2), 117–180.
- Carrillo-Calzadilla, P. E., López-Muñoz, F. J., Moreno-Rocha, L. A., Medina-López, J. R., Cortés-Arroyo, A. R., & Domínguez-Ramírez, A. M. (2017). Pharmacokinetics and pharmacodynamics of metamizol in co-administration with morphine under acute and chronic treatments in arthritic rats. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, *69*(6). <https://doi.org/10.1111/jphp.12702>
- Carrougher, J. G., Kadakia, S., Shaffer, R. T., & Barrilleaux, C. (1993). Venous complications of midazolam versus diazepam. *Gastrointestinal Endoscopy*, *39*(3), 396–399. [https://doi.org/10.1016/S0016-5107\(93\)70113-3](https://doi.org/10.1016/S0016-5107(93)70113-3)
- Cary J, Hein K, & Dell R. (1991). Theophylline disposition in adolescents with asthma. *Therapeutic Drug Monitoring*, *13*, 309–313. <https://doi.org/https://dx.doi.org/10.1097/00007691-199107000-00005>
- Chan, P. L. S., Jacqmin, P., Lavielle, M., McFadyen, L., & Weatherley, B. (2011). The use of the SAEM algorithm in MONOLIX software for estimation of population pharmacokinetic-pharmacodynamic-viral dynamics parameters of maraviroc in asymptomatic HIV subjects. *Journal of Pharmacokinetics and Pharmacodynamics*, *38*(1), 41–61. <https://doi.org/10.1007/s10928-010-9175-z>
- Cheng, C., Roemer-Becuwe, C., & Pereira, J. (2002). When Midazolam Fails. *Journal of Pain and Symptom Management*, *23*(3), 256–265.
- Coté, C. J., Cohen, I. T., Suresh, S., Rabb, M., Rose, J. B., Craig Weldon, B., Davis, P. J., Bikhazi, G. B., Karl, H. W., Hummer, K. A., Hannallah, R. S., Chin Khoo, K., & Collins, P. (2002). A Comparison of Three Doses of a Commercially Prepared Oral Midazolam Syrup in Children. *Anesthesia and Analgesia*, *94*, 37–43. <https://doi.org/https://dx.doi.org/10.1213/00000539-200201000-00007>
- Covidien AG. (2010). *Índice Biespectral (BIS)*. Medtronic. <https://www.medtronic.com/covidien/es-mx/products/brain-monitoring.html>
- Cummins, C. L., Wu, C. Y., & Benet, L. Z. (2002). Sex-related differences in the clearance of cytochrome P450 3A4 substrates may be caused by P-glycoprotein. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, *72*(5), 474–489. <https://doi.org/10.1067/mcp.2002.128388>

- Daly, A. K. (2006). Significance of the Minor Cytochrome P450 3A Isoforms. *Clin Pharmacokinet*, 45(1), 13–31. <http://www.imm.ki.se/CYPalleles/>
- Dayneka, N. L., Garg, V., & Jusko, W. J. (1993). Comparison of four basic models of indirect pharmacodynamic responses. *Journal of pharmacokinetics and biopharmaceutics*, 21(4), 457–478. <https://doi.org/10.1007/BF01061691>
- de Jonghe B, Cook D, Appere-De-Vecchi C, Guyatt G, Meade M, & Outin H. (2000). Using and understanding sedation scoringsystems a systematic review. *Intensive Care Medicine*, 26, 275–285. <https://doi.org/https://doi.org/10.1007/s001340051150>
- Denman, W. T., Swanson, E. L., Rosow, D., Ezbicki, K., Connors, P. D., & Rosow, C. E. (2000). Pediatric Evaluation of the Bispectral Index (BIS) Monitor and Correlation of BIS with End-tidal Sevoflurane Concentration in Infants and Children. *Anesthesia and Analgesia*, 90, 872–879.
- de Wildt, S. N., de Hoog, M., Vinks, A. A., van der Giesen, E., & van den Anker, J. N. (2003). Population pharmacokinetics and metabolism of midazolam in pediatric intensive care patients. *Critical Care Medicine*, 31(7), 1952–1958. <https://doi.org/10.1097/01.ccm.0000084806.15352.da>
- Dundee, J. W., Halliday, N. J., Harper, K. W., & Brogden, R. N. (1984). Midazolam: A Review of its Pharmacological Properties and Therapeutic Use. *Drugs*, 28(6), 519–543. <https://doi.org/10.2165/00003495-198428060-00002>
- Ely, E. W., Truman, B., Shintani, A., Thomason, J. W. W., Wheeler, A. P., Gordon, S., Francis, J., Speroff, T., Gautam, S., Margolin, R., Sessler, C. N., Dittus, R. S., & Bernard, G. R. (2003). Monitoring Sedation Status Over Time in ICU Patients Reliability and Validity of the Richmond Agitation-Sedation Scale (RASS). *JAMA*, 289(22), 2983–2991. <http://jama.jamanetwork.com/>
- Enderle, Y., Foerster, K., & Burhenne, J. (2016). Clinical feasibility of dried blood spots: Analytics, validation, and applications. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 130, 231–243. <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2016.06.026>
- Farkouh, A., Riedl, T., Gottardi, R., Czejka, M., & Kautzky-Willer, A. (2020). Sex-Related Differences in Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Frequently Prescribed Drugs: A Review of the Literature. *Advances in Therapy*, 37(2), 644–655. <https://doi.org/10.1007/s12325-019-01201-3>
- Fernandez, E., Perez, R., Hernandez, A., Tejada, P., Arteta, M., & Ramos, J. T. (2011). Factors and mechanisms for pharmacokinetic differences between pediatric population and adults. *Pharmaceutics*, 3(1), 53–72. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics3010053>
- Finkelstein, J. W. (1994). The Effect of Developmental Changes in Adolescence on Drug Disposition. *Journal of Adolescent Health*, 15(8), 612–618. [https://doi.org/https://dx.doi.org/10.1016/S1054-139X\(94\)90627-0](https://doi.org/https://dx.doi.org/10.1016/S1054-139X(94)90627-0)
- Flores-Pérez, C., Moreno-Rocha, L. A., Chávez-Pacheco, J. L., Noguez-Méndez, N. A., Flores-Pérez, J., Alcántara-Morales, M. F., Cortés-Vásquez, L., Sarmiento-Argüello, L. (2022). Sedation level with midazolam: A pediatric surgery approach. *Saudi Pharmaceutical Journal*, 30(7), 906–917. <https://doi.org/10.1016/J.JSPS.2022.05.002>
- Flores-Pérez, C., Castillejos-López, M. de J., Chávez-Pacheco, J. L., Dávila-Borja, V. M., Flores-Pérez, J., Zárate-Castañón, P., Acosta-Bastidas, M., Cruz-Escobar, J., & Torres-Espíndola, L. M. (2021). The rs776746 variant of CYP3A5 is associated with intravenous midazolam plasma levels and higher clearance in critically ill Mexican paediatric patients. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*, 46(3), 633–639. <https://doi.org/10.1111/jcpt.13388>
- Flores Pérez C, Flores Pérez J, Peña Morales G, Delgado Vergara K, & Juárez Olguín H. (2019). Therapeutic monitoring of Midazolam: An approach to adequate sedation in critically ill pediatric patients. In Lowell T. Duncan (Ed.), *Advances in Health and Disease* (Vol. 9, pp. 187–225). Nova Science.
- Flores-Pérez, C., Flores-Pérez, J., Zárate-Castañón, P., López, S. L., Rivera-Espinosa, L., Juárez-Olguín, H., & Díaz-García, L. (2018). A reliable HPLC method for monitoring midazolam plasma levels in critically

- ill pediatric patients. *Current Pharmaceutical Analysis*, 14(3), 306–311. <https://doi.org/10.2174/1573412913666170621110407>
- Fragen, R. J. (1997). Pharmacokinetics and pharmacodynamics of midazolam given via continuous intravenous infusion in intensive care units. *Clinical Therapeutics*, 19(3), 405–419. [https://doi.org/10.1016/S0149-2918\(97\)80126-9](https://doi.org/10.1016/S0149-2918(97)80126-9)
- Franconi, F., Brunelleschi, S., Steardo, L., & Cuomo, V. (2007). Gender differences in drug responses. *Pharmacological Research*, 55(2), 81–95. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2006.11.001>
- Franconi, F., Carru, C., Malorni, W., Vella, S., & Mercurio, G. (2011). The Effect of Sex/Gender on Cardiovascular Pharmacology. *Current Pharmaceutical Design*, 17(11), 1095–1107. <https://doi.org/10.2174/138161211795656918>
- Fraone, G., Wilson, S., Casamassimo, P. S., Li, J. W., & Pulido, A. M. (1999). The effect of orally administered midazolam on children of three age groups during restorative dental care. *Pediatric Dentistry*, 21, 236–242.
- Fraser, G., Riker, R., & Wilkins, M. et al. (1999). What is the incidence and cost of patient-initiated device removal in the ICU? *Intern Pharm Abstracts*, 36(6), 540.
- Gandhi, M., Aweeka, F., Greenblatt, R. M., & Blaschke, T. F. (2004). Sex Differences in Pharmacokinetics and Pharmacodynamics. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*, 44, 499–523. <https://doi.org/10.1146/annurev.pharmtox.44.101802.121453>
- García A. (2003). Algunas características farmacológicas del midazolam. Riesgos de su uso en la práctica pediátrica general. *Archivos de Pediatría Del Uruguay*, 74(2), 85–86.
- Ginsberg, G. G., Lewis, J. H., Gallagher, J. E., Fleischer, D. E., Al-Kawas, F. H., Nguyen, C. C., Mundt, D. J., & Benjamin, S. B. (1992). Diazepam versus midazolam for colonoscopy: a prospective evaluation of predicted versus actual dosing requirements. *Gastrointestinal Endoscopy*, 38(6), 651–656. [https://doi.org/10.1016/S0016-5107\(92\)70559-8](https://doi.org/10.1016/S0016-5107(92)70559-8)
- Gorski, J. C., Jones, D. R., Haehner-Daniels, B. D., Hamman, M. A., O'mara, E. M., & Hall, S. D. (1998). The contribution of intestinal and hepatic CYP3A to the interaction between midazolam and clarithromycin. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 64(2), 133–143. [https://doi.org/https://doi.org/10.1016/s0009-9236\(98\)90146-1](https://doi.org/https://doi.org/10.1016/s0009-9236(98)90146-1)
- Greenblatt, D. J., Abernethy, D. R., Locniskar, A., Harmatz, J. S., Limjuco, R. A., & Shader, R. I. (1984). Effect of Age, Gender, and Obesity on Midazolam Kinetics. *Anesthesiology*, 61(1), 27–35. <https://doi.org/10.1097/0000542-198407000-00006>
- Greenblatt, D. J., Divoll, M., Harmatz, J. S., & Shader, R. I. (1980). Oxazepam kinetics: Effects of age and sex. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 215(1), 86–91.
- Greenblatt, D. J., Locniskar, A., Scavone, J. M., Blyden, G. T., Ochs, H. R., Harmatz, J. S., & Shader, R. I. (1986). Absence of interaction of cimetidine and ranitidine with intravenous and oral midazolam. *Anesthesia and Analgesia*, 65(2), 176–180.
- Greenblatt, D., Shader, R., Divoll, M., & Harmatz, J. (1981). Benzodiazepines: a summary of pharmacokinetic properties. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 11, 11S-16S. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.1981.tb01833.x>
- Hansen-Flaschen, J. H., Brazinsky, S., Basile, C., & Lanke, P. N. (1991). Use of Sedating Drugs and Neuromuscular Blocking Agents in Patients Requiring Mechanical Ventilation for Respiratory Failure: A National Survey. *JAMA: The Journal of the American Medical Association*, 266(20), 2870–2875. <https://doi.org/10.1001/jama.1991.03470200082040>
- Harper, K. W., Collier, P. S., Dundee, J. W., Elliott, P., Halliday, N. J., & Lowry, K. G. (1985). Age and nature of operation influence the pharmacokinetics of midazolam. *British Journal of Anaesthesia*, 57(9), 866–871. <https://doi.org/10.1093/bja/57.9.866>

- Holford, N. H. G., & Sheiner, L. B. (1981). Understanding the Dose-Effect Relationship. *Clinical Pharmacokinetics*, 6(6), 429–453. <https://doi.org/10.2165/00003088-198106060-00002>
- Huang, W., Lin, Y. S., McConn, D. J., Calamia, J. C., Totah, R. A., Isoherranen, N., Glodowski, M., & Thummel, K. E. (2004). Evidence of significant contribution from CYP3A5 to hepatic drug metabolism. *Drug Metabolism and Disposition*, 32(12), 1434–1445. <https://doi.org/10.1124/dmd.104.001313>
- Ista, E., van Dijk, M., Tibboel, D., & de Hoog, M. (2005). Assessment of sedation levels in pediatric intensive care patients can be improved by using the COMFORT “behavior” scale. *Pediatric Critical Care Medicine*, 6(1), 58–63. <https://doi.org/10.1097/01.PCC.0000149318.40279.1A>
- Jelezov, C., Ihmsen, H., Schmidt, J., Ammon, C., Schwilden, H., Schüttler, J., & Fechner, J. (2008). Pharmacodynamic modelling of the bispectral index response to propofol-based anaesthesia during general surgery in children. *British Journal of Anaesthesia*, 100(4), 509–516. <https://doi.org/10.1093/BJA/AEM408>
- Jochmann, N., Stangl, K., Garbe, E., Baumann, G., & Stangl, V. (2005). Female-specific aspects in the pharmacotherapy of chronic cardiovascular diseases. In *European Heart Journal* (Vol. 26, Issue 16, pp. 1585–1595). <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehi397>
- Johansson, M., & Kokinsky, E. (2009). The COMFORT behavioural scale and the modified FLACC scale in paediatric intensive care. *Nursing in Critical Care*, 14(3), 122–130. <https://doi.org/doi:10.1111/j.1478-5153.2009.00323.x>
- Johnson, P. N., Miller, J. L., & Hagemann, T. M. (2012). Sedation and analgesia in critically ill children. *AACN Advanced Critical Care*, 23(4), 415–434. <https://doi.org/10.1097/NCI.0b013e31826b4dea>
- Jusko, W. J., & Ko, H. C. (1994). Physiologic indirect response models characterize diverse types of pharmacodynamic effects. *Clinical pharmacology and therapeutics*, 56(4), 406–419. <https://doi.org/10.1038/clpt.1994.155>
- Kanto, J. H. (1985). Midazolam: The First Water-soluble Benzodiazepine; Pharmacology, Pharmacokinetics and Efficacy in Insomnia and Anesthesia. *Pharmacotherapy*, 5(3), 138–155. <https://doi.org/10.1002/j.1875-9114.1985.tb03411.x>
- Kashuba, A. D. M., Bertino, J. S., Rocci, M. L., Kulawy, R. W., Beck, D. J., & Nafziger, A. N. (1998). Quantification of 3-month intraindividual variability and the influence of sex and menstrual cycle phase on CYP3A activity as measured by phenotyping with intravenous midazolam. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 64(3), 269–277. [https://doi.org/10.1016/S0009-9236\(98\)90175-8](https://doi.org/10.1016/S0009-9236(98)90175-8)
- Kennedy, M. J. (2008). Hormonal regulation of hepatic drug-metabolizing enzyme activity during adolescence. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 84(6), 662–673. <https://doi.org/10.1038/clpt.2008.202>
- Kinirons, M. T., O’Shea, D., Kim, R. B., Groopman, J. D., Thummel, K. E., Wood, A. J. J., & Wilkinson, G. R. (1999). Failure of erythromycin breath test to correlate with midazolam clearance as a probe of cytochrome P4503A. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 66(3), 224–231. [https://doi.org/10.1016/S0009-9236\(99\)70029-9](https://doi.org/10.1016/S0009-9236(99)70029-9)
- Kudchadkar, S. R., Yaster, M., & Punjabi, N. M. (2014). Sedation, sleep promotion, and delirium screening practices in the care of mechanically ventilated children: A wake-up call for the pediatric critical care community. *Critical Care Medicine*, 42(7), 1592–1600. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000000326>
- Kuhn, E., & Lavielle, M. (2005). Maximum likelihood estimation in nonlinear mixed effects models. *Computational Statistics and Data Analysis*, 49(4), 1020–1038. <https://doi.org/10.1016/j.csda.2004.07.002>
- Lambert, G. H., Schoeller, D. A., Kotake, A. N., Flores, C., & Hay2, D. (1986). The Effect of Age, Gender, and Sexual Maturation on the Caffeine Breath Test. *Developmental Pharmacology and Therapeutics*, 9(6), 375–388. <https://doi.org/https://dx.doi.org/10.1159/000457262>

- Lee, D. Y., Lee, K. U., Kwon, J. S., Jang, I. J., Cho, M. J., Shin, S. G., & Woo, J. I. (1999). Pharmacokinetic-pharmacodynamic modeling of risperidone effects on electroencephalography in healthy volunteers. *Psychopharmacology*, *144*(3), 272–278. <https://doi.org/10.1007/s002130051003>
- Lee, S. J., & Goldstein, J. A. (2005). Functionally defective or altered CYP3A4 and CYP3A5 single nucleotide polymorphisms and their detection with genotyping tests. *Pharmacogenomics*, *6*(4), 357–371. <https://doi.org/10.1517/14622416.6.4.357>
- Lees, P., Giraudel, J., Landoni, M. F., & Toutain, P. L. (2004). PK-PD integration and PK-PD modelling of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: principles and applications in veterinary pharmacology. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, *27*, 491–502.
- Link, B., Haschke, M., Wenk, M., & Krähenbühl, S. (2007). Determination of midazolam and its hydroxy metabolites in human plasma and oral fluid by liquid chromatography/electrospray ionization ion trap tandem mass spectrometry. *Rapid Communications in Mass Spectrometry*, *21*(9), 1531–1540. <https://doi.org/10.1002/rcm.2987>
- Lloyd-Thomas, A. R., & Booker, P. D. (1986). Infusion of midazolam in paediatric patients after cardiac surgery. *British Journal of Anaesthesia*, *58*, 1109–1115.
- Louizos, C., Yáñez, J. A., Forrest, M. L., & Davies, N. M. (2014). Understanding the hysteresis loop conundrum in pharmacokinetic / pharmacodynamic relationships. *Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, *17*(1), 34–91. <https://doi.org/10.18433/j3gp53>
- Lu, H. B., Jia, Y. P., Liang, Z. H., Zhou, R., & Zheng, J. Q. (2015). Effect of continuous infusion of midazolam on immune function in pediatric patients after surgery. *Genetics and Molecular Research*, *14*(3), 10007–10014. <https://doi.org/10.4238/2015.August.21.7>
- Mak, P. H. K., Campbell, R. C. H., & Irwin, M. G. (2002). The ASA physical status classification: Inter-observer consistency. *Anaesthesia and Intensive Care*, *30*(5), 633–640. <https://doi.org/10.1177/0310057x0203000516>
- Mandema, J. W., Tuk, B., van Steveninck, A. L., Breimer, D. D., Cohen, A. F., & Danhof, M. (1992). Pharmacokinetic-pharmacodynamic modeling of the central nervous system effects of midazolam and its main metabolite alpha-hydroxymidazolam in healthy volunteers. *Clinical pharmacology and therapeutics*, *51*(6), 715–728. <https://doi.org/10.1038/clpt.1992.84>
- Marçon, F., Guittet, C., Manso, M. A., Burton, I., Granier, L. A., Jacqmin, P., & Dupont, H. (2018). Population pharmacokinetic evaluation of ADV6209, an innovative oral solution of midazolam containing cyclodextrin. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, *114*, 46–54. <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2017.11.030>
- Marino, M., Masella, R., Bulzomi, P., Campesi, I., Malorni, W., & Franconi, F. (2011). Nutrition and human health from a sex-gender perspective. *Molecular Aspects of Medicine*, *32*(1), 1–70. <https://doi.org/10.1016/j.mam.2011.02.001>
- Medina, R., Hurtado, M., Soria-Arteche, O., Moreno-Rocha, L. A., Jung, H., & López-Muñoz, F. J. (2018). PK/PD of rac-ibuprofen co-administered with caffeine: A preclinical study using PIFIR model. *Latin American Journal of Pharmacy*, *37*(8), 1638–1645.
- Nelson, J., & Chouinard, G. (1999). Guidelines for the clinical use of benzodiazepines: Pharmacokinetics, dependency, rebound and withdrawal. *Canadian Journal of Clinical Pharmacology*, *6*(2), 69–83.
- Nicolas, J. M., Espie, P., & Molimard, M. (2009). Gender and interindividual variability in pharmacokinetics. In *Drug Metabolism Reviews* (Vol. 41, Issue 3, pp. 408–421). <https://doi.org/10.1080/10837450902891485>
- Nishiyama, T., Matsukawa, T., & Hanaoka, K. (1998). The effects of age and gender on the optimal premedication dose of intramuscular midazolam. *Anesthesia and Analgesia*, *86*(5), 1103–1108. <https://doi.org/10.1097/0000539-199805000-00038>

- Nordt, S. P., & Clark, R. F. (1997). Midazolam: A Review of therapeutic uses and toxicity. *The Journal of Emergency Medicine*, 15(3), 357–365. [https://doi.org/https://doi.org/10.1016/s0736-4679\(97\)00022-x](https://doi.org/https://doi.org/10.1016/s0736-4679(97)00022-x)
- Ochs, H. R., Greenblatt, D. J., Divoll, M., Abernethy, D. R., Feyerabend, H., & Dengler, H. J. (1981). Diazepam kinetics in relation to age and sex. *Pharmacology*, 23(1), 24–30. <https://doi.org/10.1159/000137524>
- Oldenhof, H., de Jong, M., Steenhoek, A., & Janknegt, R. (1988). Clinical pharmacokinetics of midazolam in intensive care patients, a wide interpatient variability? *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 43(3), 263–269. <https://doi.org/10.1038/clpt.1988.31>
- Olkola, K. T., & Ahonen, J. (2008). Midazolam and other benzodiazepines. *Handbook of Experimental Pharmacology*, 182, 335–360. https://doi.org/10.1007/978-3-540-74806-9_16
- Pérez-Urizar, J., Granados-Soto, V., Flores-Murrieta, F. J., & Castañeda-Hernández, G. (2000). Pharmacokinetic-pharmacodynamic modeling: Why? In *Archives of Medical Research* (Vol. 31, Issue 6, pp. 539–545). [https://doi.org/10.1016/S0188-4409\(00\)00242-3](https://doi.org/10.1016/S0188-4409(00)00242-3)
- Pleym, H., Spigset, O., Kharasch, E. D., & Dale, O. (2003). Gender differences in drug effects: Implications for anesthesiologists. In *Acta Anaesthesiologica Scandinavica* (Vol. 47, Issue 3, pp. 241–259). <https://doi.org/10.1034/j.1399-6576.2003.00036.x>
- Rampil IJ. (1998). A primer for EEG Signal Processin in Anesthesia. *Anesthesiology*, 89(4), 980–1002.
- Reed, M. D., Rodarte, A., Blumer, J. L., Khoo, K. C., Akbari, B., Pou, S., & Kearns, G. L. (2001). The single-dose pharmacokinetics of midazolam and its primary metabolite in pediatric patients after oral and intravenous administration. *Journal of Clinical Pharmacology*, 41(12), 1359–1369. <https://doi.org/10.1177/00912700122012832>
- Restrepo, J., Garcia-Martin, E., Martinez, C., & Agundez, J. (2009). Polymorphic Drug Metabolism in Anaesthesia. *Current Drug Metabolism*, 10(3), 236–246. <https://doi.org/10.2174/138920009787846305>
- Reves, J. G., Fragen, R. J., Vinik, H. R., & Greenblatt, D. J. (1985). Midazolam: Pharmacology and uses. In *Anesthesiology* (Vol. 62, Issue 3', pp. 310–324). <https://doi.org/10.1097/00000542-198503000-00017>
- Riker, R. R., Fraser, G. L., Simmons, L. E., & Wilkins, M. L. (2001). Validating the sedation-agitation scale with the bispectral index and visual analog scale in adult ICU patients after cardiac surgery. *Intensive Care Medicine*, 27(5), 853–858. <https://doi.org/10.1007/s001340100912>
- Rojas-Rivera, W., & Camacho-Aguilar, M. (2004). Sedación ¿Qué es?, ¿Quién debe administrarla? *Acta Médica Costarricense*, 46(2), 68–71. http://www.scielo.sa.cr/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0001-60022004000200007&lng=en&nrm=iso&tlng=es
- Ross, A. K., Davis, P. J., Dear, G. del, Ginsberg, B., MCGowan, F. X., Stiller, R. D., Henson, L. G., Huffman, C., & Muir, K. T. (2001). Pharmacokinetics of Remifentanil in Anesthetized Pediatric Patients Undergoing Elective Surgery or Diagnostic Procedures. *Anesthesia and Analgesia*, 93(6), 1393–1401. <https://doi.org/https://dx.doi.org/10.1097/00000539-200112000-00008>
- Saboya Sánchez, S., Martín Vivas, A., Silva Obregón, J. A., Romera Ortega, M. Á., Chamorro Jambrina, C., la Torre Marco, I., & Camarero Jorge, E. (2009). Monitorización de la sedación profunda. El monitor BIS®. *Enfermería Intensiva*, 20(4), 159–166. [https://doi.org/10.1016/S1130-2399\(09\)73224-9](https://doi.org/10.1016/S1130-2399(09)73224-9)
- Sagarin, M. J., Chiang, V., Sakles, J. C., Barton, E. D., Wolfe, R. E., Vissers, R. J., & Walls, R. M. (2002). Rapid sequence intubation for pediatric emergency airway management. *Pediatric Emergency Care*, 18(6), 417–423. <https://doi.org/10.1097/00006565-200212000-00004>
- Sakata, R. K. (2010). Analgesia and sedation in Intensive Care Unit. *Revista Brasileira de Anestesiologia*, 60(6), 648–658.

- Salonen, M., Kanto, J., Iisalo, E., & Himberg, J. J. (1987). Midazolam as an induction agent in children: A pharmacokinetic and clinical study. *Anesthesia and Analgesia*, 66(7), 625–628.
- Scandlyn, M. J., Stuart, E. C., & Rosengren, R. J. (2008). Sex-specific differences in CYP450 isoforms in humans. In *Expert Opinion on Drug Metabolism and Toxicology* (Vol. 4, Issue 4, pp. 413–424). <https://doi.org/10.1517/17425255.4.4.413>
- Schwartz, J. B. (2007). The current state of knowledge on age, sex, and their interactions on clinical pharmacology. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 82(1), 87–96. <https://doi.org/10.1038/sj.clpt.6100226>
- Secretaría de Medio Ambiente y Recursos Naturales. (2002). *Norma Oficial Mexicana NOM-087-ECOL-SSA1-2002*. Diario Oficial de La Federación. http://dof.gob.mx/nota_detalle_popup.php?codigo=704675
- Secretaría de Medio Ambiente y Recursos Naturales. (2005). *Norma Oficial Mexicana NOM-052-Semarnat-2005*. Diario Oficial de La Federación. http://dof.gob.mx/nota_detalle_popup.php?codigo=4912592
- Secretaría de Salud. (2011). *Norma Oficial Mexicana NOM-047-SSA1-2011*. Diario Oficial de La Federación. http://dof.gob.mx/nota_detalle_popup.php?codigo=5249877
- Secretaría de Salud, D. O. de la F. (2013). *Norma Oficial Mexicana NOM-177-SSA1-2013, Que establece las pruebas y procedimientos para demostrar que un medicamento es intercambiable*. Diario Oficial de La Federación. http://www.dof.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=5314833&fecha=20/09/2013.
- Secretaría de Salud, D. O. de la F. (2016). *Norma Oficial Mexicana NOM-220-SSA1-2016, Instalación y operación de la farmacovigilancia*. DOF - Diario Oficial de La Federación. http://dof.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=5490830&fecha=19/07/2017
- Shah, N., Clack, S., Chea, F., Tayong, M., & Barker, S. (1996). Can Biespectral Index (BIS) of EEG be useful in assessing sedation in ICU patients? *Anesthesia and Analgesia*, S400.
- Sheiner, L. B., Stanski, D. R., Vozeh, S., Miller, R. D., & Ham, J. (1979). Simultaneous modeling of pharmacokinetics and pharmacodynamics: Application to d-tubocurarine. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 25(3). <https://doi.org/10.1002/cpt1979253358>
- Simmons, L. E., Riker, R. R., Prato, B. S., & Fraser, G. L. (1999). Assessing sedation during intensive care unit mechanical ventilation with the Bispectral Index and the Sedation-Agitation Scale. *Critical Care Medicine*, 27(8), 1499–1504.
- Smith, I., Skues, M. A., & Philip, B. K. (2021). Anestesia ambulatoria (sin ingreso)-Miller. Anestesia. In M. A., Gropper, R. D., Miller, N. H., Cohen, L. I., Eriksson, L. A., Fleisher, K. Leslie, & J. P. Wiener-Kronish (Eds.), *Miller. Anestesia* (Novena, pp. 2251–2283). Elsevier Science.
- Soldin, O. P., Chung, S. H., & Mattison, D. R. (2011). Sex differences in drug disposition. *Journal of Biomedicine and Biotechnology*, 2011, 1–14. <https://doi.org/10.1155/2011/187103>
- Spoletini, I., Vitale, C., Malorni, W., & Rosano, G. M. C. (2012). Sex differences in drug effects: Interaction with sex hormones in adult life. *Handbook of Experimental Pharmacology*, 214, 91–105. https://doi.org/10.1007/978-3-642-30726-3_5
- Sun, G. C., Hsu, M. C., Chia, Y. Y., Chen, P. Y., & Shaw, F. Z. (2008). Effects of age and gender on intravenous midazolam premedication: A randomized double-blind study. *British Journal of Anaesthesia*, 101(5), 632–639. <https://doi.org/10.1093/bja/aen251>
- Takeda, T., Tanigawa, K., Goto, Eiichi., Tomojiri, S., Kitamura, T., Asahara, Y., Tanaka, H., Hayashi, Y., Shirotani, G., Hirata, M., & Tanaka, Keiichi. (2000). Usefulness of the Biespectral index (BIS) for mechanically ventilated patients in intensive care unit. *Critical Care Medicine* 28 (12), A61.
- Thummel, K. E., Shen, D. D., Podoll, T. D., Kunze, K. L., Trager, W. F., Bacchi, C. E., Marsh, C. L., McVicar, J. P., Barr, D. M., Perkins, J. D., & Carithers, R. L. (1994). Use of midazolam as a human cytochrome

- P450 3A probe: II. Characterization of inter- and intraindividual hepatic CYP3A variability after liver transplantation. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 271(1), 557–566.
- Tolia, V., Brennan, S., Aravind, M. K., & Kauffman, R. E. (1991). Pharmacokinetic and pharmacodynamic study of midazolam in children during esophagogastroduodenoscopy. *The Journal of Pediatrics*, 119(3), 467–471. [https://doi.org/10.1016/S0022-3476\(05\)82066-9](https://doi.org/10.1016/S0022-3476(05)82066-9)
- Triltsch, A., Spies, C., Lenhart, A., Witt, M., & Welte, M. (1999). Biespectral index (BIS) correlates with Ramsay sedation scores in neurosurgical ICU patients. *Anesthesiology* 91 (3A) , A296.
- van Dijk, M., de Boer, J. B., Koot, H. M., Tibboel, D., Passchier, J., & Duivenvoorden, H. J. (2000). The reliability and validity of the COMFORT scale as a postoperative pain instrument in 0 to 3-year-old infants. *Pain* , 84((2-3)), 367–377. [https://doi.org/doi: 10.1016/s0304-3959\(99\)00239-0](https://doi.org/doi: 10.1016/s0304-3959(99)00239-0).
- van Groen, B. D., Vaes, W. H., Park, B. K., Krekels, E. H. J., van Duijn, E., Kõrgvee, L. T., Maruszak, W., Gryniewicz, G., Garner, R. C., Knibbe, C. A. J., Tibboel, D., de Wildt, S. N., & Turner, M. A. (2019). Dose-linearity of the pharmacokinetics of an intravenous [14C] midazolam microdose in children. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 85(10), 2332–2340. <https://doi.org/10.1111/bcp.14047>
- Vaughns, J. D., Conklin, L. S., Long, Y., Zheng, P., Faruque, F., Green, D. J., van den Anker, J. N., & Burckart, G. J. (2018). Obesity and Pediatric Drug Development. *Journal of Clinical Pharmacology*, 58(5), 650–661. <https://doi.org/10.1002/jcph.1054>
- Venn, R., Cusack, R. J., Rhodes, A., & Grounds, R. M. (1999). Monitoring of the depth of sedation in the intensive care unit. In *Clinical Intensive Care* (Vol. 10, Issue 3, pp. 81–90). BIOS Scientific Publishers Ltd. <https://doi.org/10.3109/tcic.10.3.81.90>
- Weber, F., Bein, T., Hobbhahn, J., & Taeger, K. (2004). Evaluation of the Alaris Auditory Evoked Potential Index as an Indicator of Anesthetic Depth in Preschool Children during Induction of Anesthesia with Sevoflurane and Remifentanyl. *Anesthesiology*, 101, 294–302. www.anesthesiology.org.
- Westlind, A., Löfberg, L., Tindberg, N., Andersson, T. B., & Ingelman-Sundberg, M. (1999). Interindividual differences in hepatic expression of CYP3A4: Relationship to genetic polymorphism in the 5'-upstream regulatory region. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 259(1). <https://doi.org/10.1006/bbrc.1999.0752>
- Wojnowski, L., & Kamdem, L. K. (2006). Clinical implications of CYP3A polymorphisms. *Expert Opinion on Drug Metabolism and Toxicology*, 2(2). <https://doi.org/10.1517/17425255.2.2.171>
- Woolsey, S. J., Beaton, M. D., Choi, Y. H., Dresser, G. K., Gryn, S. E., Kim, R. B., & Tirona, R. G. (2016). Relationships between Endogenous Plasma Biomarkers of Constitutive Cytochrome P450 3A Activity and Single-Time-Point Oral Midazolam Microdose Phenotype in Healthy Subjects. *Basic and Clinical Pharmacology and Toxicology*, 118(4), 284–291. <https://doi.org/10.1111/bcpt.12492>
- Young, T., & Magnum, B. (2011). Neofax: a manual of drugs used in neonatal care. *Thomson Reuters*, 24.

12. ANEXOS

ANEXO 1. Artículos publicados

1) El día 20 de mayo de 2022 fue aceptado el primer artículo en la revista *Saudi Pharmaceutical Journal*:

Saudi Pharmaceutical Journal 30 (2022) 906–917

Contents lists available at ScienceDirect



Saudi Pharmaceutical Journal




journal homepage: www.sciencedirect.com

Review

Sedation level with midazolam: A pediatric surgery approach

Carmen Flores-Pérez ^{a,b,*}, Luis Alfonso Moreno-Rocha ^c, Juan Luis Chávez-Pacheco ^a,
Norma Angélica Noguez-Méndez ^d, Janett Flores-Pérez ^a, María Fernanda Alcántara-Morales ^a,
Luz Cortés-Vásquez ^e, Lina Sarmiento-Argüello ^e



^a Laboratorio de Farmacología, Instituto Nacional de Pediatría (INP), Ciudad de México, México
^b Doctorado en Ciencias Biológicas y de la Salud, Universidad Autónoma Metropolitana (UAM), Ciudad de México, México
^c Laboratorio de Farmacocinética y Farmacodinamia, UAM Xochimilco, Ciudad de México, México
^d Laboratorio de Farmacia Molecular y de Liberación Controlada, UAM Xochimilco, Ciudad de México, México
^e Departamento de Anestesiología, INP, Ciudad de México, México

ARTICLE INFO

Article history:
Received 2 February 2022
Accepted 20 May 2022
Available online 23 May 2022

Keywords:
Midazolam
Pharmacokinetics-pharmacodynamics
Pharmacological interactions
Adverse reactions
Pediatrics
Sedation

ABSTRACT

Midazolam (MDZ) is a short-acting benzodiazepine that is widely used to induce and maintain general anesthesia during diagnostic and therapeutic procedures in pediatric patients due to its sedative properties. The aim of this study was to perform a systematic review without a meta-analysis to identify scientific articles and clinical assays concerning MDZ-induced sedation for a pediatric surgery approach. One hundred and twenty-eight results were obtained. After critical reading, 37 articles were eliminated, yielding 91 publications. Additional items were identified, and the final review was performed with a total of 106 publications.

In conclusion, to use MDZ accurately, individual patient characteristics, the base disease state, comorbidities, the treatment burden and other drugs with possible pharmacological interactions or adverse reactions must be considered to avoid direct alterations in the pharmacokinetics and pharmacodynamics of MDZ to obtain the desired effects and avoid overdosing in the pediatric population.

© 2022 The Authors. Published by Elsevier B.V. on behalf of King Saud University. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Contents


1. Introduction	907
2. Material and methods	907
3. Results	907
3.1. MDZ pharmacokinetics	907
3.2. Population pharmacokinetics	908
3.3. Methods for the estimation of population parameters	908
3.3.1. Two-stage models	908
3.3.2. Mixed-effect models	908
3.4. MDZ pharmacodynamics	909

Abbreviations: MDZ, Midazolam; V_d, Distribution volume; CL, Clearance; t_{1/2}, Elimination half-life; PopPK, Population pharmacokinetics; NONMEM, Nonlinear mixed effects modeling; GABA, Gamma-aminobutyric acid; BIS, Bispectral index; EEG, Electroencephalogram; CNS, Central nervous system.

* Corresponding author at: laboratorio de Farmacología, Instituto Nacional de Pediatría, 04530 Ciudad de México, México.

E-mail addresses: cflores@pediatria.gob.mx (C. Flores-Pérez), lamoreno@correos.xoc.uam.mx (L.A. Moreno-Rocha), jchavezp@pediatria.gob.mx (J.L. Chávez-Pacheco), nanoguez@correos.xoc.uam.mx (N.A. Noguez-Méndez), mflores@pediatria.gob.mx (J. Flores-Pérez), maferalc27@gmail.com (M.F. Alcántara-Morales), acortes@pediatria.gob.mx (L. Cortés-Vásquez), lsarmiento@pediatria.gob.mx (L. Sarmiento-Argüello).

Peer review under responsibility of King Saud University.



Production and hosting by Elsevier

<https://doi.org/10.1016/j.sps.2022.05.002>
1319-0164/© 2022 The Authors. Published by Elsevier B.V. on behalf of King Saud University.
This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

2) El día 9 de enero de 2023 fue aceptado el segundo artículo en la revista *Pharmaceutics*:



Article

Influence of Age and Sex on the Pharmacokinetics of Midazolam and the Depth of Sedation in Pediatric Patients Undergoing Minor Surgeries

Carmen Flores-Pérez ^{1,2,*}, Janett Flores-Pérez ¹, Luis Alfonso Moreno-Rocha ³, Juan Luis Chávez-Pacheco ¹, Norma Angélica Noguez-Méndez ⁴, Blanca Ramírez-Mendiola ¹, Yolopsi Sánchez-Maza ⁵ and Lina Sarmiento-Argüello ⁵

¹ Pharmacology Laboratory, National Institute of Pediatrics, Mexico City 04530, Mexico

² Doctorate in Biological and Health Sciences, Division of Biological and Health Sciences, Universidad Autónoma Metropolitana, Mexico City 04960, Mexico

³ Pharmacokinetics and Pharmacodynamics Laboratory, Division of Biological and Health Sciences, Universidad Autónoma Metropolitana, Mexico City 04960, Mexico

⁴ Molecular and Controlled Release Pharmacy Laboratory, Division of Biological and Health Sciences, Universidad Autónoma Metropolitana, Mexico City 04960, Mexico

⁵ Anesthesiology Department, INP, Mexico City 04530, Mexico

* Correspondence: aflorosp@pediatria.gob.mx; Tel: +52-55-10840900 (ext. 1428)

Abstract: Whether age and sex influence the depth of sedation and the pharmacokinetics of midazolam is currently unknown. The influence of age and sex was investigated in 117 children (2 to 17 years) who required intravenous sedation for minor surgery (0.05 mg/kg). Plasma concentrations and sedation effects were simultaneously measured. The measured concentrations were analyzed using a two-compartment model with first-order elimination. Among the age ranges, significant differences were found ($p < 0.05$) between the volume of distribution (Vd) of the first compartment (V1) and that of the second (V2). With respect to sex, differences in V2 were found between age groups. At the administered dose, in patients younger than 6 years, a profound sedative effect (40–60 BIS) was observed for up to 120 min, while in older children, the effect lasted only half as long. The differences found in the Vd and bispectral index (BIS) in patients younger than 6 years compared to older patients may be due to immature CYP3A activity and body fat content; furthermore, the Vd varies with age due to changes in body composition and protein binding. Patients younger than 6 years require intravenous (IV) doses <0.05 mg/kg of midazolam for deep sedation. Dosage adjustments according to age group are suggested.

Keywords: midazolam; sedation; age; sex; pediatrics; minor surgeries



Citation: Flores-Pérez, C.; Flores-Pérez, J.; Moreno-Rocha, L.A.; Chávez-Pacheco, J.L.; Noguez-Méndez, N.A.; Ramírez-Mendiola, B.; Sánchez-Maza, Y.; Sarmiento-Argüello, L. Influence of Age and Sex on the Pharmacokinetics of Midazolam and the Depth of Sedation in Pediatric Patients Undergoing Minor Surgeries. *Pharmaceutics* 2023, 15, 440. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics15020440>

Academic Editor: Katarina Vučković and Koyo Nishida

Received: 14 November 2022

Revised: 23 December 2022

Accepted: 9 January 2023

Published: 29 January 2023



Copyright: © 2023 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

1. Introduction

Midazolam is used for premedication before the induction of anesthesia and to achieve conscious sedation during diagnostic or therapeutic procedures [1]. The IV dose of midazolam to induce sedation in children ranges from 0.025 to 0.1 mg/kg [2].

Midazolam has a rapid onset of action after IV administration because, at physiological pH, it is highly lipophilic and quickly crosses the blood-brain barrier, easily accessing the benzodiazepine receptors of the central nervous system [3]. It is metabolized by cytochrome P450 (CYP450) into several metabolites, including an active metabolite, alpha-hydroxymidazolam (1-OHMDZ) [4]. It is eliminated from the plasma almost exclusively by hepatic oxidative processes involving CYP450 [5] catalyzed by the CYP3A subfamily, which is involved in the oxidation of numerous drugs [6]. 1-OHMDZ represents 50–70% of midazolam metabolism [7], and the elimination half-life of the drug is generally 1.5–3.5 h [8].

ANEXO 2. Clasificación del estado físico de la Asociación Americana de Anestesiólogos (American Society of Anesthesiologists) en la evaluación de riesgo anestésico en pacientes que se someterán a eventos quirúrgicos (ASA)*

ASA I	Paciente sano que requiere cirugía sin antecedente o patología agregada
ASA II	Paciente que cursa con alguna enfermedad sistémica, pero compensada.
ASA III	Paciente que cursa con alguna enfermedad sistémica pero descompensada o severa.
ASA IV	Paciente que cursa con alguna enfermedad sistémica severa incapacitante o con peligro de muerte.
ASA V	Paciente que, se le opere o no, tiene el riesgo inminente de fallecer dentro de las 24 horas posteriores a la valoración.
ASA VI	Paciente que se ha declarado con muerte cerebral y que donará sus órganos con el propósito de trasplante.

*Fuente: Datos basados en Mak et al., 2002.

ANEXO 3. Descripción de las principales variables del estudio

VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	TIPO	DEFINICIÓN OPERACIONAL
Demográficas y antropométricas			
Edad	Tiempo en años a partir de la fecha de nacimiento anotada en el expediente	Cuantitativa, continua	años/ meses/ días
Grupo etario	Dicho de varias personas que tienen la misma edad	Cualitativa, ordinal	Preescolares (2-5 años), Escolares (6-12 años) y Adolescentes (13-17 años)
Género	Conjunto de individuos que tienen uno o varios caracteres comunes	Cualitativa, nominal, dicotómica	Femenino o masculino
Peso	Peso más reciente registrado del paciente	Cuantitativa, continua	kg
Estatura	Estatura más reciente del paciente registrado	Cuantitativa, continua	cm
Índice de masa corporal	Obtenida por la fórmula de Quetelet	Cuantitativa, continua	m ²
Clínicas			
ASA	Clasificación del estado físico de la Asociación Americana de Anestesiólogos (ASA, por sus siglas en inglés) en la evaluación de riesgo anestésico en pacientes que se someterán a eventos quirúrgicos	Cualitativa, ordinal	ASA I. Paciente sano ASA II. Enfermedad sistémica compensada o controlada

VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	TIPO	DEFINICIÓN OPERACIONAL
Frecuencia cardiaca	El número de pulsaciones por unidad de tiempo	Cuantitativa, continua	Latidos por minuto
Tensión arterial	Fuerza ejercida por la sangre al circular por el cuerpo	Cuantitativa, continua	mm de Hg
Frecuencia respiratoria	Es la cantidad de ciclos respiratorios que aparecen en un individuo durante un minuto	Cuantitativa, continua	Respiraciones por minuto
Saturación de oxígeno	Es la relación entre el contenido en oxígeno de la sangre y su capacidad en oxígeno	Cuantitativa, continua	%
Temperatura corporal	Nivel de calor que presenta o no un cuerpo	Cuantitativa, continua	°C
Nivel de sedación	Nivel de consciencia del paciente y de su respuesta a la sedación	Cuantitativa, continua	Índice Biespectral (BIS): BIS= 0, Ausencia de actividad eléctrica cerebral BIS= 40-60, Sedación profunda BIS= 100, Paciente despierto
Cirugía menor	Cirugía ambulatoria o de corta estancia bajo anestesia general o combinada en áreas de cirugía pediátrica, ortopedia, cirugía plástica, urología, oftalmología y otorrinolaringología	Cualitativa, nominal	Fracturas, corrección de labio leporino, criptorquidea, adenoamigdalectomía, biopsia ganglionar, circuncisión, endoscopías diagnósticas, extirpación de dedos supernumerarios, de nevos, de quistes sebáceos, hernioplastía inguinal y umbilical

VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	TIPO	DEFINICIÓN OPERACIONAL
<i>Estudio farmacocinético-farmacodinámico</i>			
Dosis de midazolam	Cantidad de midazolam que se administra para sedación y es definida por el Anestesiólogo	Cuantitativa, continua	mg/kg
Concentración del midazolam	Cantidad cuantificable del midazolam en sangre	Cuantitativa, continua	ng/mL
Tiempo de muestreo	Tiempo en el que se deben tomar las muestras sanguíneas	Cuantitativa, continua	min
Constante de eliminación (ke)	Proporción del midazolam eliminado por unidad de tiempo	Cuantitativa, continua	min ⁻¹
Tiempo de vida media de eliminación (t _{1/2})	Tiempo que tarda en eliminarse la mitad de la concentración del midazolam en plasma o sangre	Cuantitativa, continua	min
Volumen de distribución (Vd)	Relación entre la dosis del midazolam y su concentración en sangre del paciente	Cuantitativa, continua	mL
Depuración (Cl)	Cantidad del midazolam que es eliminado del organismo expresado como volumen de sangre con respecto al tiempo	Cuantitativa, continua	mL/min
Área Bajo la Curva (ABC)	Se obtiene al graficar la concentración plasmática del fármaco con respecto al tiempo, nos da una idea de la biodisponibilidad del fármaco	Cuantitativa, continua	ng·min/mL

VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	TIPO	DEFINICIÓN OPERACIONAL
Constante del efecto al t=0 (ke ₀)	Proporción del efecto presente al inicio de la sedación	Cuantitativa, continua	min ⁻¹
Coefficiente de Hill (γ)	Pendiente de la curva de efecto-concentración	Cuantitativa, continua	adimensional
Efecto máximo (E _{max})	Mayor efecto alcanzado después de administrar una dosis del midazolam (eficacia)	Cuantitativa, continua	adimensional
Concentración que produce el 50% del efecto máximo (EC ₅₀)	Cantidad del midazolam que es afín a su receptor y produce la mitad del mayor efecto (potencia)	Cuantitativa, continua	ng/mL
Medicamento concomitante	Medicamento que se administra junto con midazolam y su dosis es definida por el Anestesiólogo	Cualitativa, nominal	Fentanilo, lidocaína, propofol, vecuronio, ranitidina, ketorolaco, dexametasona, paracetamol, ondansetrón, buprenorfina, morfina, tramadol, omeprazol
Efectos adversos atribuibles a midazolam	Respuesta a un medicamento que sea nociva y no intencionada, que tenga lugar a dosis que se apliquen normalmente en el paciente para la profilaxis, diagnóstico o el tratamiento de enfermedades	Cualitativa nominal	Hipo, náuseas, vómito, hipotensión, baja saturación de oxígeno y cambios en el ritmo cardíaco y respiratorio

ANEXO 4. Tabla de aleatorización de tiempos de muestreo para cada grupo etario (n=49)

Paciente	Muestra 1 (minutos)	Muestra 2 (minutos)	Muestra 3 (minutos)
1	5	10	25
2	5	10	30
3	5	10	15
4	5	10	45
5	5	10	45
6	5	15	45
7	5	15	25
8	10	15	45
9	5	15	25
10	10	15	25
11	10	15	45
12	5	15	20
13	10	15	20
14	10	15	20
15	10	15	30
16	10	15	45
17	10	20	45
18	5	15	25
19	15	20	45
20	10	20	25
21	10	20	45
22	5	20	25
23	5	20	25
24	5	20	45
25	20	45	90
26	5	20	30
27	15	20	25
28	5	25	30
29	20	25	30
30	25	30	45

Paciente	Muestra 1 (minutos)	Muestra 2 (minutos)	Muestra 3 (minutos)
31	20	25	30
32	25	30	45
33	25	30	60
34	30	45	90
35	30	60	90
36	30	45	120
37	30	60	120
38	30	90	120
39	30	60	120
40	60	90	120
41	60	90	120
42	60	90	120
43	60	90	120
44	60	90	120
45	60	90	120
46	60	90	120
47	60	90	120
48	60	90	120
49	60	90	120



INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA
ANEXO 5. HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Hoja 1

PROTOCOLO: “FARMACOCINÉTICA POBLACIONAL DEL MIDAZOLAM DURANTE LA SEDACIÓN EN PACIENTES PEDIÁTRICOS SOMETIDOS A CIRUGÍA MENOR”

DATOS DEL PACIENTE

Nombre: _____ Servicio: _____
Edad (Años/Meses/Días) _____ Registro: _____
Género (M/F) _____ Fecha de ingreso: _____
Fecha de nacimiento: _____ Peso actual: _____
Estatura actual: _____ IMC: _____
Diagnóstico principales:

CONDICIONES CLÍNICAS

Temperatura: _____ FC: _____ FR: _____ TA: _____ SO2: _____
ASA I _____ ASA II _____

DATOS DE MUESTREO

Fecha _____ Dosis de sedación _____
Estudio farmacológico
Muestra 1:
Hora _____
Muestra 2:
Hora _____
Muestra 3:
Hora _____
Observaciones _____

INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

Hoja 2

Nombre del fármaco	Grupo farmacológico	Se administró*
FENTANILO	Analgésico	Si () No ()
LIDOCAÍNA	Analgésico/Anestésico	Si () No ()
PROPOFOL	Anestésico	Si () No ()
VECURONIO	Relajante muscular	Si () No ()
RANITIDINA	Antiácido	Si () No ()
KETOROLACO	Antiinflamatorio/Antireumático	Si () No ()
DEXAMETASONA	Corticoesteroide	Si () No ()
PARACETAMOL	Analgésico/Antipirético	Si () No ()
ONDANSETRON	Antiemético	Si () No ()
BUPRENORFINA	Analgésico	Si () No ()
MORFINA	Analgésico	Si () No ()
TRAMADOL	Analgésico	Si () No ()
OMEPRAZOL	Antiácido	Si () No ()
Otros		
		Si () No ()
		Si () No ()
		Si () No ()

***Nota:** En caso de que el paciente requiera alguno de estos fármacos, anotar con una X si el fármaco se administró de manera concomitante con Midazolam.

RECOLECCIÓN DE DATOS FARMACOLÓGICOS

Hoja 3

MUESTRA	VALOR DE BIS	CONCENTRACIÓN PLASMÁTICA O SANGUÍNEA DEL MIDAZOLAM (ng/ml)	CONSTANTE DE ELIMINACIÓN k_e (h^{-1})	TIEMPO DE VIDA MEDIA DE ELIMINACIÓN $t_{1/2}$ (h)	VOLUMEN DE DISTRIBUCIÓN V_d (L)	DEPURACIÓN Cl (L/min)	ÁREA BAJO LA CURVA (ABC_{0-t}) (ng·min/mL)
Basal							
1							
2							
3							
IDENTIFICACIÓN DEL MEDICAMENTO							
MEDICAMENTO NOMBRE GENÉRICO					DENOMINACIÓN DISTINTIVA		
LABORATORIO PRODUCTOR							
NÚMERO DE LOTE				FECHA DE CADUCIDAD			
				DÍA		MES	AÑO

ANEXO 6. REPORTE DE PROBABLE EFECTO ADVERSO A MEDICAMENTO



Instituto Nacional de Pediatría
DIRECCIÓN MÉDICA
COMITÉ DE FARMACIA Y TERAPÉUTICA

ANEXO 6. REPORTE DE PROBABLE EFECTO ADVERSO A MEDICAMENTO

FECHA DE ELABORACIÓN:		DÍA	MES	AÑO
IDENTIFICACIÓN DEL PACIENTE				
NOMBRE DEL PACIENTE				
APELLIDO PATERNO		APELLIDO MATERNO		NOMBRE
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	VÍA 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 MIN				
DESCRIBIR SIGNOS Y SÍNTOMAS, EXPLORACIÓN FÍSICA 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 ¿PERSISTIÓ LA REACCIÓN?				
		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 NO	<input type="radio"/> MUERTE; EL FARMACO PUDO HABER CONTRIBUIDO			
<input type="radio"/> RECUPERADO	<input type="radio"/> MUERTE; NO RELACIONADA AL MEDICAMENTO			
IDENTIFICACIÓN DEL MEDICAMENTO				
MEDICAMENTO NOMBRE GENÉRICO		DENOMINACIÓN DISTINTIVA		
LABORATORIO PRODUCTOR				
NÚMERO DE LOTE		FECHA DE CADUCIDAD		
		DÍA	MES	AÑO



INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA
ANEXO 7. CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

PROTOCOLO: “FARMACOCINÉTICA POBLACIONAL DEL MIDAZOLAM DURANTE LA SEDACIÓN EN PACIENTES PEDIÁTRICOS SOMETIDOS A CIRUGÍA MENOR”

Investigador principal: Q.A. Ana María del Carmen Flores Pérez

Investigador en Ciencias Médicas “D”

Laboratorio de Farmacología

Torre de Investigación “Dr. Joaquín Cravioto”

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

Delegación Coyoacán, CP 04530, Ciudad de México

Se le invita a usted (a su hijo) a participar en un estudio de investigación. Lea cuidadosamente este formato; puede comentarlo con alguien con quien usted se sienta cómodo y preguntarle al médico cualquier duda con respecto al estudio en este momento o posteriormente. Tómese el tiempo necesario para reflexionar y decida si usted (su hijo) participará o no en el estudio.

¿Para qué se efectúa este estudio?

El midazolam es un medicamento muy utilizado para sedación (proceso en el que se quedan completamente dormidos) en niños que se someten a cirugía menor (a una operación) debido a su rápido efecto. En el presente estudio se medirá cuánto medicamento tiene su hijo en la sangre y se vigilará todo el tiempo que esté dormido durante la operación en el Quirófano, con la intención de determinar si a una dosis de 0.05 mg/kg vía intravenosa (inyectada en la vena) del medicamento es adecuada para que su hijo se quede completamente dormido y esa cantidad de medicina no le cause efectos no deseados.

¿En qué consiste el estudio y qué tendrá que hacer mi hijo (a)?

Le solicitaremos tres muestras de 3.0 mL de sangre (más de media cucharadita) en tres diferentes momentos durante el estudio. Si su hijo es menor de 4 años, se tomarán muestras menores a 1.0 mL de sangre en papel filtro especial (tarjeta Guthrie), por medio de punción en la yema de algún dedo

(como cuando se realiza una prueba para medir el azúcar en la sangre), en tres diferentes momentos durante el estudio. Todo esto, una vez que haya entendido, aceptado y firmado este consentimiento.

¿Quiénes pueden participar en el estudio?

Pacientes entre 2 años (cuyo peso sea mayor 10 kg) y 17 años, de cualquier sexo. Que sean tratados en el Instituto Nacional de Pediatría, en el Departamento de Anestesiología, que requieran midazolam con fines de sedación, con Clasificación del Estado Físico ASA I y ASA II (sanos o con una enfermedad controlada, que acudan por una cirugía menor). Pacientes en los que los padres o tutor responsable acepte la participación en el estudio a través de la firma del consentimiento informado; así como también, en los pacientes mayores de 7 años, que acepten participar en el estudio mediante firma del asentimiento informado.

¿Quiénes no deben participar en el estudio?

Pacientes que no entren dentro de la clasificación de ASA I y ASA II con enfermedades sistémicas severas (como diabetes o asma) no controladas o que tengan el antecedente de hipersensibilidad a benzodicepinas (que les haga daño el uso de algún medicamento como el Midazolam).

¿Qué se conoce acerca de esta prueba a realizar?

Con este tipo de estudios podemos conocer que cantidad de medicamento es adecuada para que su hijo se quede completamente dormido y si esa cantidad de medicina no le cause efectos no deseados.

¿Quién pagará los gastos del estudio?

El estudio no tiene ningún costo para usted. Sin embargo, deberá seguir pagando los gastos correspondientes al tratamiento médico de su hijo (a) como lo ha hecho hasta el momento. También es importante aclarar que NO recibirá ninguna compensación económica por participar.

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

Los efectos adversos (efectos no deseados) 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 otorgará atención inmediata por parte del personal médico responsable del estudio.

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

Usted puede contactarse con la investigadora responsable de este estudio, la Q.A. Ana María del Carmen Flores Pérez al teléfono 1084-0900 Exts. 1426 ó 1428, o a su celular 551798-5507. Asimismo, puede contactarse con los médicos responsables del estudio, Dras. Delfina Ortiz Marmolejo y Lina

Andrea Sarmiento Argüello del Departamento de Anestesiología, al teléfono 1084-0900 Ext. 1286, o bien, al celular de la Dra. Lina Sarmiento 554490-6442.

¿Qué beneficios puedo esperar?

Usted y su hijo no obtendrán un beneficio inmediato; sin embargo, conocer que cantidad de medicamento es adecuada para que su hijo se quede completamente dormido y si esa cantidad de medicina no le cause efectos no deseados, podrá ser benéfico en un futuro a pacientes que necesiten una operación o incluso si su hijo requiriera de una nueva operación, se podría tener una dosis o cantidad de medicamento personalizada para su completa sedación sin que le llegue a producir efectos no deseados.

También es importante mencionar que los resultados de este estudio podrán ser dados a conocer en reuniones de especialistas y publicados en revistas científicas, pero los datos de su hijo no aparecerán y no se podrá relacionar su información con lo que se presente para difundir los resultados.

¿A quién debo llamar en caso de tener preguntas?

Usted puede contactarse con la investigadora responsable de este estudio, la Q.A. Ana María del Carmen Flores Pérez al teléfono 1084-0900 Exts. 1426 ó 1428, o a su celular 551798-5507. Asimismo, puede contactarse con los médicos responsables del estudio, Dras. Delfina Ortiz Marmolejo y Lina Andrea Sarmiento Argüello del Departamento de Anestesiología, al teléfono 1084-0900 Ext. 1286, o al celular de la Dra. Sarmiento 554490-6442. En caso de dudas sobre los derechos del participante como paciente del Instituto, puede comunicarse al teléfono 1084-0900 Ext. 1581 con el Dr. Alberto Olaya Vargas, 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 solicitarle que su paciente abandone el estudio si a su consideración la salud de su hijo(a) se ve comprometida.

¿Quiénes van tener información de mi hijo?

Los datos que se obtengan de este estudio sólo serán conocidos por los investigadores y el personal médico directamente involucrado en este estudio. Cabe mencionar que también las autoridades como el Comité de Ética en Investigación, tendrán libre acceso a los datos. Todos los datos serán manejados por el personal médico y de investigación bajo estricta confidencialidad y codificados, por lo que 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 o siglas que pudieran asociarse con los participantes del estudio. Los resultados serán confidenciales y usted puede conocerlos si lo desea al finalizar el protocolo de investigación.

¿Qué se va a hacer con las muestras biológicas?

Las muestras de sangre serán codificadas, analizadas y almacenadas en el Laboratorio de Farmacología del Instituto Nacional de Pediatría por 5 años, después se destruirán y no se utilizarán más que para los fines descritos en esta carta. Ninguna persona ajena al proyecto recibirá información relacionada con la historia clínica de su hijo (a) ni con su muestra. Si es su decisión, podrá retirar la muestra de su hijo (a) en cualquier momento del estudio, haciendo la solicitud personal a los investigadores responsables

¿Puedo conocer los resultados del estudio?

Los resultados del estudio los podrá consultar con el investigador responsable de manera directa o a los teléfonos previamente indicados, al finalizar el protocolo de investigación.

Al firmar a continuación, acepto que:

He leído este formato de consentimiento informado.

He tenido la oportunidad de formular preguntas y éstas han sido contestadas satisfactoriamente.

Consiento voluntariamente la participación de mi hijo(a) en este estudio.

Concedo 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 los investigadores responsables del estudio, sin que esto afecte su cuidado médico.

Nombre del niño (a) participante:

Fecha: _____

Nombre y firma del Padre o Tutor: _____

Fecha: _____

Teléfono: _____

Nombre y firma de la Madre o Tutor: _____

Fecha: _____

Teléfono: _____

He sido testigo de la lectura exacta del documento de consentimiento para el potencial participante y el individuo ha tenido la oportunidad de hacer preguntas. Confirmando que el individuo ha dado consentimiento libremente.

Nombre y firma del testigo 1: _____

Fecha: _____

Dirección: _____

Relación que tiene con el paciente: _____

Nombre y firma del testigo 2: _____

Fecha: _____

Dirección: _____

Relación que tiene con el paciente: _____

Nombre y firma de quien conduce el consentimiento informado:

Fecha: _____

- Ha sido proporcionada al participante una copia de este documento de consentimiento informado _____ (iniciales de quien conduce el consentimiento)
- Recibí copia de este consentimiento

Nombre y firma: _____

Fecha: _____



INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA
ANEXO 8. CARTA DE ASENTIMIENTO INFORMADO

PROTOCOLO: “FARMACOCINÉTICA POBLACIONAL DEL MIDAZOLAM DURANTE LA SEDACIÓN EN PACIENTES PEDIÁTRICOS SOMETIDOS A CIRUGÍA MENOR”

Investigador principal: Q.A. Ana María del Carmen Flores Pérez
Investigador en Ciencias Médicas “D”
Laboratorio de Farmacología
Torre de Investigación “Dr. Joaquín Cravioto”
Av. Imán no. 1, 3er piso, Col. Insurgentes Cuicuilco,
Delegación Coyoacán, CP 04530, Ciudad de México

Por medio de la presente, se te invita a participar en un estudio de investigación. Para que decidas participar o no en el estudio, debes leer cuidadosamente este formato y preguntar a los investigadores responsables del estudio cualquier duda al respecto.

¿Para qué se efectúa este estudio?

El midazolam es un medicamento que te ayuda a relajarte y a sentirte adormilado (a) durante la cirugía. Con la intención de conocer si a la dosis que te administró el médico (de 0.05 mg/kg), te servirá para que te quedes completamente dormido (a) y saber qué cantidad de medicamento tenías en sangre en el momento de tu operación. Después esta información le podría servir al médico como apoyo al tratamiento en pacientes que son programados para cirugía.

¿Quiénes pueden participar en el estudio?

Pacientes como tú, que serán programados para cirugía menor.

¿En qué consiste el estudio y qué tendrás que hacer?

Se te tomarán 3 muestras de sangre (más de media cucharadita) durante la cirugía cuando ya estés dormido (a). Este procedimiento no tiene riesgo para ti. Todo esto, una vez que hayas entendido, aceptado y firmado este asentimiento.

¿Quién pagará los gastos del estudio?

El estudio no tiene ningún costo, aunque tus padres deben seguir pagando tu tratamiento médico

como lo han hecho hasta el momento. También es importante aclarar que NO recibirás ningún pago por participar.

¿Qué efectos no deseables pueden pasarme al participar en el estudio?

El procedimiento de la toma de muestra de sangre, no representa ningún riesgo adicional para ti, pero si te llegará a provocar molestias menores como un ligero dolor en el sitio de la punción o un ligero moretón, se te dará atención inmediata por parte del médico responsable del estudio.

¿Qué beneficios puedo esperar?

El beneficio esperado de este estudio es saber si a la dosis del medicamento (midazolam) que se te administró para mantenerte dormido durante tu cirugía, es la adecuada para ti y evitar efectos no deseados al medicamento. También es importante mencionarte que los resultados de este estudio podrán ser dados a conocer en reuniones de especialistas y publicados en revistas científicas, pero nadie sabrá que eres tú porque no se pondrá ningún dato que puede identificarte.

¿Puedo negarme a participar en este estudio?

Puedes negarte a participar en el estudio en cualquier momento y esta decisión no repercutirá en la atención médica que se otorga en el Hospital, ya que tu participación es completamente voluntaria.

¿Quiénes van tener información de mis datos?

Tus datos personales sólo estarán disponibles para el médico a cargo y los investigadores responsables. Las muestras serán marcadas sin tus datos personales y los resultados son confidenciales. La información que se publique en revistas científicas o se presente en congresos, no incluirá ningún dato personal que permita conocer tu identidad.

¿Qué se va a hacer con las muestras que me tomen?

Las muestras de sangre serán codificadas, analizadas y almacenadas por 5 años en el Laboratorio de Farmacología del Instituto Nacional de Pediatría. Ninguna persona ajena al proyecto recibirá información relacionada con tu historia clínica ni con tus muestras. Si es tu decisión, podrás retirar las muestras en cualquier momento del estudio y una vez que hayas platicado con tus padres, ellos podrán pedir a los doctores responsables que desechen tus muestras.

¿Puedo conocer los resultados del estudio?

Si lo deseas, puedes tener acceso a tus resultados al finalizar el estudio.

Al firmar a continuación, acepto que: He leído este asentimiento. He tenido la oportunidad de realizar preguntas y éstas han sido contestadas claramente. Entiendo que mi participación es voluntaria. Acepto participar en el estudio. Doy permiso para que se use y comparta la información referente a mí como se describe en este formato. Puedo elegir no participar en el estudio o abandonarlo en cualquier

momento, comunicándolo a los investigadores responsables del estudio, sin que esto afecte mi cuidado médico.

Nombre del niño (o del participante)	Fecha
Nombre y firma de la persona que conduce la revisión del asentimiento	Fecha
Nombre y firma de testigo 1	Fecha
Relación que tiene con el paciente	Dirección
Nombre y firma de testigo 2	Fecha
Relación que tiene con el paciente Recibí copia de este asentimiento	Dirección
Nombre y firma	Fecha

ANEXO 9. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

ACTIVIDADES	TRIMESTRES												2023
	2019			2020			2021			2022			
OBLIGATORIAS	19/I	19/P	19/O	20/I	20/P	20/O	21/I	21/P	21/O	22/I	22/P	22/O	23/I
Artículo de revisión bibliográfica para entregar en la 10 semana a la Comisión Académica del Doctorado (CAD)		100%											
Constancia de certificado de acreditación de idioma inglés Nivel B1 del MCER/EALE						100%							
Presentación de avances de investigación ante la CAD			100%			100%			100%				
Presentación de avances de investigación ante Comité Tutoral (CT)	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	
Constancia de publicación enviada o aceptada en revista indizada en JCR (factor de impacto >1) dentro del área farmacológica o de anestesiología									100%			100%	
Redacción de la tesis	40%	45%	50%	55%	60%	65%	70%	75%	80%	85%	90%	95%	100%
Presentación de avances de investigación en un congreso internacional							50%	100%					
Preexamen doctoral													100%
Examen doctoral y disertación pública													100%
ESPECÍFICAS													
Desarrollo y validación del método de HPLC para la determinación del midazolam en sangre (DBS)	100%												
Determinación de niveles de midazolam en sangre (DBS)		100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%					
Evaluación del nivel de sedación mediante BIS durante el procedimiento quirúrgico		100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%					
Detección de presencia de efectos adversos asociados al fármaco		100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%					
Determinación de parámetros y modelo farmacocinético						30%	30%	50%	100%				
Correlación del nivel de sedación con parámetros farmacocinéticos (modelaje PK/PD)						30%	30%	50%	100%				
Preparación del manuscrito para su publicación							10%	20%	50%	75%	100%		