



BENEMERITA UNIVERSIDAD AUTONOMA DEL ESTADO DE PUEBLA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

HOSPITAL PARA EL NIÑO POBLANO

**TESIS PARA OBTENER EL DIPLOMA EN LA SUB ESPECIALIDAD EN
ANESTESIOLOGÍA PEDIATRICA.**

**“USO DE DEXMEDETOMIDINA EN PACIENTES PEDIÁTRICOS QUEMADOS EN
FASE HIPERDINAMICA PROGRAMADOS PARA ASEO QUIRÚRGICO Y
DESBRIDAMIENTO”**

PRESENTAN

DRA. SARA IDALI CHAVEZ CONTRERAS
Tesisista

Asesores expertos:

DRA. MAYTE LETICIA VAZQUEZ CORTES.
Sub. Especialista en anestesiología Pediátrica.

DR. SAMUEL MARGARITO LOZANO CAMACHO.
Sub. Especialista en anestesiología Pediátrica.

DR. ABISAID JONATHAN SALINAS MEMIJE.
Sub. Especialista en anestesiología pediátrica.

Asesor metodológico:

DR. FROYLAN EDUARDO HERNÁNDEZ LARA DE GONZÁLEZ.
M.C en ciencias e investigación
Especialista en pediatría
Sub. Especialidad en Nefrología Pediátrica

PUEBLA, PUEBLA A ABRIL DEL 2019

ÍNDICE

1.- ANTECEDENTES GENERALES	2
DIAGNOSTICO.	4
FISIOPATOLOGIA GRAN QUEMADO	5
SEDACION.....	8
CONSIDERACIONES FARMACOLOGICAS.	9
DEXMEDETOMIDINA	10
ANTECEDENTES ESPECIFICOS.	11
2.- JUSTIFICACIÓN	15
3.- PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	16
4.- HIPÓTESIS	17
5.- OBJETIVOS	17
6.- DISEÑO DE ESTUDIO.....	17
6.1 TIPO DE INVESTIGACION.....	17
6.2 GRUPOS DE ESTUDIO:.....	18
DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO.	20
7.- MATERIAL Y METODOS:.....	21
RESULTADOS	23
DISCUSION.....	28
CONCLUSIONES:.....	29
ASPECTOS ÉTICOS.....	31
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	32
ANEXOS	35

1.- ANTECEDENTES GENERALES

Las quemaduras en edades pediátricas son un problema de salud pública, aparte del riesgo de morir, estas pueden dejar secuelas invalidantes, funcionales y estéticas, que causaran trastornos psicológicos, sociales y laborales serios durante toda la vida. El anestesiólogo pediatra debe conocer de esta patología desde el punto de vista fisiopatológico y del diagnóstico, para determinar un adecuado manejo anestésico perioperatorio.

Los pacientes pediátricos quemados se enfrentan a aseos quirúrgicos cada 3 o 4 días dependiendo del tipo de quemadura evaluando la evolución, los criterios de diagnóstico y hospitalización, que implique un cambio de conducta en la planificación del tratamiento (aseos quirúrgicos, escarectomía y eventuales injertos, etc.). Es por ello la importancia de una adecuada sedación y manejo del dolor, para disminuir el requerimiento farmacológico en esta fase hiperdinámica de los pacientes pediátricos quemados.¹

La experiencia del anestesiólogo en el tratamiento de pacientes críticos y en el manejo de pacientes quemados y sus alteraciones fisiológicas es esencial para la supervivencia del paciente. El paciente quemado presenta múltiples desafíos en anestesia, los que incluyen el manejo de la vía aérea, ventilación, hipotermia, manejo de fluidos y balance hidroelectrolítico, volúmenes distribución de medicamentos y alteraciones circulatorias.

Deben estar familiarizados con las fases del quemado agudo y ser capaces de anticiparse a las complicaciones perioperatorias. Además, apoya en la planificación de las múltiples intervenciones y al manejo analgésico una vez en la unidad.¹

Los accidentes son la primera causa de muerte en la niñez luego del primer año de vida. Dentro de estos, las quemaduras son una causa frecuente de morbimortalidad.

La mayoría de ellas ocurren en el hogar y son resultado de accidentes previsibles.

Se define quemadura a la lesión producida en la piel u otros tejidos por diversos agentes físicos, químicos o biológicos capaces de producir trastornos que van desde el simple eritema a la destrucción total o parcial de los tejidos involucrados.

Se consideran grandes quemados a los niños con compromiso mayor al 10% de la superficie corporal.⁷

Los niños corren particularmente el riesgo de sufrir quemaduras debido a su incapacidad para reconocer los posibles peligros en el hogar. En un país subdesarrollado, el 70% de las quemaduras ocurren en menores de 4 años, predominantemente niños de 1 y 2 años. La mayoría de las lesiones son escaldaduras en lugar de quemaduras por flama. Las escaldaduras son más comunes que las quemaduras por flama y con frecuencia son secundarias a la ebullición agua u ocasionalmente aceite de cocina. El tiempo de contacto de la quemadura con las escaldaduras suele ser breve, aunque cuando la ropa está involucrada, esto aumenta el tiempo de contacto. Las quemaduras de llamas tienen una temperatura más alta y causan las lesiones más graves. Tales quemaduras clásicamente tienen un núcleo necrótico con dos zonas de estasis venosa e hiperemia.¹⁴

La piel es el órgano más grande del organismo, nos proporciona sensibilidad, protección e inmunidad a los agentes externos, tiene aproximadamente 2 m² de superficie, 5 kg de peso, siendo el 6% del peso corporal total y recibiendo el 30% de Gasto cardíaco, en los pacientes con quemaduras esta barrera, es la primera lesión de una serie de cambios fisiopatológicos que se presentan.

El pronóstico del paciente pediátrico quemado está determinado con base en el porcentaje de superficie corporal quemada, la profundidad, localización, la existencia de las lesiones asociadas y la edad del paciente.⁸

DIAGNOSTICO.

La clasificación de las quemaduras según su profundidad está dada en cuatro grados; el primer grado sólo afecta a la epidermis; el segundo grado que a su vez se divide en superficie (epidermis y dermis superficial) y profundo (epidermis y dermis profunda); tercer grado (epidermis y espesor total de epidermis) y cuarto grado (fascia, músculos y hueso).⁹

Los cambios fisiopatológicos se presentan en pacientes grandes quemados, es decir con quemaduras mayores, en los niños se define quemadura mayor con cualquiera de las siguientes condiciones:

- Mayor a 10% de superficie corporal total quemada de tercer grado.
- Mayor a 20% de superficie corporal total quemada de segundo grado.
- Mayor del 15% de superficie corporal total quemada de segundo grado en lactantes y neonatos.
- Quemaduras que involucran cara, manos, pies, genitales o periné.

Para determinar la extensión de la superficie corporal total quemada no se ocupa la regla de los 9s como en los adultos, se utiliza la fórmula de Lund y Browder (cuadro 1) que toma en cuenta los cambios obtenidos por el crecimiento, por lo que es la más indicada para determinar la superficie corporal quemada ⁹.

Cuadro 1. FORMULA DE LUND Y BROWDER (GPC evaluación del niño “gran quemado”)

Edad	0-1 años	1-4 años	5-9 años	10-14 años
Cabeza (A)	9.50%	8.50%	6.50%	5.50
Cuello	1.00%	1.00%	1.00%	1.00%
Tronco	13.00%	13.00%	13.00%	13.00%
Brazo	2.00%	2.00%	2.00%	2.00%
Antebrazo	1.50%	1.50%	1.5%	1.50%
Mano	1.25%	1.25%	1.25%	1.25%
Órganos genitales	1.00%	1.00%	1.00%	1.00%
Nalgas	2.50%	2.50%	2.50%	2.50%
Muslo (B)	2.75%	3.25%	4.00%	4.25%
Pierna (C)	2.50%	2.50%	2.75%	3.00%
Pie	1.75%	1.75%	1.75%	1.75%

FISIOPATOLOGIA GRAN QUEMADO

Las quemaduras importantes causan destrucción masiva de tejido y dan como resultado la activación de una respuesta inflamatoria mediada por citoquina, esto lleva a efectos fisiopatológicos dramáticos en sitios locales y distantes de la quemadura. Los efectos sistémicos ocurren en dos fases distintas, una fase de choque de quemaduras (reflujo) seguida por una fase hipermetabólica (de flujo), descrita por primera vez por Cuthbertson en 1942.

Comprender las alteraciones fisiopatológicas y el curso temporal es esencial para el clínico que proporciona reanimación temprana y cuidados perioperatorios para estos pacientes. Existe en estos pacientes un edema generalizado incluso en tejidos no lesionados cuando la lesión excede del 25 al 30% de la superficie corporal total (SCTQ). Después de una gran lesión por quemadura, la pérdida continua de plasma

en el tejido quemado puede ocurrir hasta las primeras 48 horas o más. La pérdida de líquido intravascular en áreas quemadas y la formación de edema (en sitios no quemados) pueden provocar rápidamente un shock por quemadura con alteración de la perfusión de órganos y tejidos. En contraste con el trauma sin quemaduras, la pérdida de líquido inducida por la quemadura se produce en ausencia de una pérdida marcada de volumen de glóbulos rojos que da como resultado una hemoconcentración en lugar de anemia.

Los cambios fisiopatológicos en la fase temprana ocurren dentro de las primeras 24 a 48 horas de la lesión por quemaduras. La fase temprana (reflujo) de la lesión por quemadura se caracteriza por disminución del gasto cardíaco y disminución del flujo sanguíneo a todos los órganos. La disminución del gasto cardíaco se debe a la pérdida intravascular de volumen, depresión miocárdica directa, aumento de la resistencia vascular pulmonar y sistémica (PVR y SVR, respectivamente), hemoconcentración y puede conducir a acidosis metabólica y desaturación venosa (\downarrow SvO₂). Existe también una disminución de flujo de orina por disminución de la filtración glomerular e incremento de los niveles de aldosterona y hormona antidiurética (ADH). En relación a la Oxigenación y ventilación pueden ocurrir problemas debido a lesiones por inhalación y / o efectos distantes de quemaduras en las vías respiratorias y el pulmón. El síndrome del compartimiento se produce si hay una quemadura circunferencial sin escarotomía realizada para liberar la constricción.

El síndrome compartimental también puede ocurrir en abdomen, extremidades u órbitas sin quemaduras locales o circunferenciales. El estado mental puede ser alterado debido a la hipoxia, toxinas inhaladas y / o drogas.⁶

Para el anestesiólogo el manejo transoperatorio es todo un reto, ya que este tipo de pacientes presentan cambios farmacocinéticos y farmacodinámicos importantes dependiendo de la fase en la que se encuentren, siendo la primera fase las primeras 24 a 48 horas o después en la fase hiperdinámica caracterizada posterior a las 48 horas de la quemadura la cual puede durar hasta 12 semanas después.⁸

El pronóstico del paciente pediátrico quemado está determinado con base en el porcentaje de superficie corporal quemada, la profundidad, localización, la existencia de las lesiones asociadas y la edad del paciente.

La clasificación de las quemaduras según su profundidad está dada en cuatro grados; el primer grado sólo afecta a la epidermis; el segundo grado que a su vez se divide en superficie (epidermis y dermis superficial) y profundo (epidermis y dermis profunda); tercer grado (epidermis y espesor total de epidermis) y cuarto grado (fascia, músculos y hueso).⁹

Los cambios fisiopatológicos se presentan en pacientes grandes quemados, es decir con quemaduras mayores, en los niños se define quemadura mayor con cualquiera de las siguientes condiciones:

- Mayor a 10% de superficie corporal total quemada de tercer grado.
- Mayor a 20% de superficie corporal total quemada de segundo grado.
- Mayor del 15% de superficie corporal total quemada de segundo grado en lactantes y neonatos.

- Quemaduras que involucran cara, manos, pies, genitales o periné.

Para determinar la extensión de la superficie corporal total quemada no se ocupa la regla de los 9s como en los adultos, se utiliza la fórmula de Lund y Browder, que toma en cuenta los cambios obtenidos por el crecimiento, por lo que es la más indicada para determinar la superficie corporal quemada.⁹

SEDACION

La sedación es un procedimiento que se define como el uso de agentes amnésicos, ansiolíticos o analgésicos para evitar que el niño recuerde o sienta procedimientos dolorosos. El número de procedimientos no invasivos y mínimamente invasivos realizados fuera del quirófano ha crecido exponencialmente en las últimas décadas. Aunque los procedimientos son una parte integral de la atención de los pacientes con quemaduras, también pueden ser perjudiciales. Los procedimientos regulares para el cuidado de las quemaduras pueden causar dolor y miedo extremos, que pueden provocar un trastorno de estrés postraumático, secuelas psicológicas o dolor crónico. El porcentaje de la superficie corporal total quemada se asocia con un aumento de la ansiedad de procedimiento. Una vez que se determina que la sedación es necesaria, el proveedor debe determinar la profundidad de la sedación que se requerirá. La sedación mínima (ansiolisis) es un estado inducido por fármacos durante el cual los pacientes responden normalmente a órdenes verbales. Aunque la función cognitiva y la coordinación física pueden verse afectadas, los reflejos de las vías respiratorias y las funciones ventilatorias y cardiovasculares no se ven afectadas.³

Existen varias escalas para medir la sedación y tienen como objetivo medir el grado de sedación de los pacientes. Para ello se utilizan escalas de puntuación basadas en la observación de signos clínicos.

La escala de Ramsey se basa en respuestas verbales o motoras. Inicialmente se desarrolló para valorar la sedación inducida farmacológicamente. Como inconveniente destaca la falta de precisión para evaluar la agitación y del exceso de sedación.¹²

CONSIDERACIONES FARMACOLOGICAS.

Las quemaduras mayores causan destrucción masiva de tejido y la activación de una inflamación mediada por citoquinas respuesta que conduce a fisiopatología dramática efectos. La respuesta inflamatoria inicia minutos después de una lesión por quemadura, lo que resulta en una cascada de irritantes que sensibilizan y estimular las fibras del dolor Las quemaduras pueden convertirse en heridas principalmente hiperalgésico a mecánico y / o térmico estímulos, existen dos fases distintas, un choque de quemaduras fase seguida por una fase hipermetabólica, descrito por primera vez por Cuthbertson en 1942. En quemaduras que involucran más del 20% de la superficie total, existe una pérdida continua de plasma en el tejido quemado, pérdida de proteína plasmática a través de la piel quemada y una mayor dilución de las proteínas plasmáticas por los líquidos de resucitación disminuyen la concentración de albúmina. Hay un aumento de volumen de distribución, en casi cada medicamento estudiado, incluido propofol, fentanilo, y relajantes musculares.

Los pacientes quemados pueden demostrar respuestas variables o impredecibles a las drogas, lo que requiere ajustes a la dosificación o la exclusión completa de ciertos

medicamentos (p. ej., succinilcolina), A continuación, la fase hiperdinámica conduce a un mayor gasto cardíaco y flujo sanguíneo a los riñones y el hígado, lo que significa una mayor eliminación de drogas dependientes del flujo sanguíneo del órgano para la eliminación.¹¹

Los trastornos metabólicos en el músculo esquelético son una complicación clínicamente importante de los traumatismos graves, como las quemaduras, y afectan la trayectoria clínica de los pacientes con traumatismos graves. Estas alteraciones metabólicas incluyen diversos aspectos del metabolismo, como hiperlactatemia, resistencia a la insulina, pérdida de masa muscular y disfunción mitocondrial. Los mecanismos moleculares que subyacen a estas alteraciones no se comprenden por completo. Además, se dispone de un conocimiento limitado sobre la relación entre estos trastornos metabólicos. La hiperlactatemia es un sello distintivo de pacientes críticamente enfermos, incluidos aquellos con quemaduras graves. La hiperlactatemia es un factor de riesgo independiente para la mortalidad de pacientes quemados. Más allá de la hipoperfusión y la posterior hipoxia tisular, un cambio metabólico de la fosforilación oxidativa mitocondrial a la síntesis de ATP.¹⁸

DEXMEDETOMIDINA

La dexmedetomidina es un agonista selectivo de los receptores alfa-2 con un amplio espectro de propiedades farmacológicas. Tiene un efecto simpaticolítico a través de la disminución de la liberación de noradrenalina en las terminaciones nerviosas simpáticas. Los efectos sedantes están mediados por la inhibición del locus coeruleus, el núcleo noradrenérgico predominante, situado en el tronco cerebral.

La dexmedetomidina tiene efectos analgésicos y ahorradores de anestésicos/analgésicos. Los efectos cardiovasculares dependen de la dosis; con ritmos de perfusión más bajas, dominan los efectos centrales produciendo una disminución de la frecuencia cardíaca y la presión sanguínea. Con dosis más altas, prevalecen los efectos vasoconstrictores periféricos llevando a un aumento en la resistencia vascular sistémica y la presión sanguínea, mientras que el efecto de bradicardia se ve aumentado. La dexmedetomidina está relativamente libre de efectos depresivos respiratorios cuando se administra en monoterapia a sujetos sanos.

Dexmedetomidina muestra un modelo de distribución bi-compartimental. Los parámetros farmacocinéticos estimados son: $t_{1/2}$ aproximadamente 1,5 horas, V_{ss} aproximadamente 93 litros y Cl aproximadamente 43 l/h. La farmacocinética de la dexmedetomidina es lineal en el rango de dosis de 0,2 a 1,4 microgramos/kg/h, y no se acumula en los tratamientos de una duración de hasta 14 días.

Biotransformación y eliminación. Se elimina por metabolismo extensivo en el hígado. Los datos disponibles sugieren que la formación de los metabolitos oxidados está mediada por varias formas CYP (CYP2A6, CYP1A2, CYP2E1, CYP2D6 y CYP2C19). Estos metabolitos tienen actividad farmacológica despreciable.¹⁹

ANTECEDENTES ESPECIFICOS.

Los efectos más beneficiosos de la dexmedetomidina parecen ser aparente en la fase perioperatoria, según lo documentado por Scheinin et al, quienes describieron que redujo el requerimiento de opioides perioperatorios en la sala de recuperación. Los requisitos analgésicos de los pacientes quemados son diferentes en comparación con la población general debido a mayor sensibilidad y adaptación de los niveles de dolor

causados por la alta frecuencia de procedimientos quirúrgicos o cambios de apósito. La dexmedetomidina mostró una contribución importante a la sedación de pacientes y un cambio en el bienestar de pacientes críticos quemados.²⁰

Una de las propiedades farmacológicas de los α_2 agonistas es la de disminuir los requerimientos de otros fármacos empleados en la inducción y el mantenimiento anestésico. Esto podría ser explicado por el efecto inhibitorio sobre la transmisión central de tipo noradrenérgico, propia de los α_2 agonistas. Se ha demostrado que la aplicación de un bolo intravenoso de 0.5-1 $\mu\text{g}/\text{kg}$, seguida o no de infusión

Continua, causa una reducción significativa de analgésicos trans- y postoperatorios en adultos y en niños.⁴

Para alcanzar una cierta concentración plasmática, en niños menores de 2 años se necesitan dosis iniciales más altas de dexmedetomidina que los niños mayores, esto debido a que tienen un mayor volumen de distribución de la droga, S. Vilo and Col. Estudiaron la Farmacocinética de la dexmedetomidina intravenosa en niños menores de 11 años, seleccionaron ocho niños de entre 2 y 11 años sometidos a Broncoscopia electiva o resonancia magnética nuclear, les administraron Dexmedetomidina 1mg kg, se infundió Intravenosa (IV). Más de 5 min. Se tomaron muestras de sangre para medir las concentraciones plasmáticas de dexmedetomidina, Los cálculos farmacocinéticos se basaron en métodos no compartimentales. concluyeron que para alcanzar una cierta concentración plasmática, se necesitan dosis iniciales más altas de dexmedetomidina en niños menores, así como también que el aclaramiento plasmático de dexmedetomidina es independiente de la edad, se pueden obtener tasas de infusión similares independiente de la edad pediátrica.²¹

La ansiólisis antes de la inducción de la anestesia es un importante aspecto de la planificación perioperatoria pediátrica, sobre todo en este tipo de pacientes que se someten a aseos quirúrgicos en múltiples ocasiones, en un artículo de revisión realizado por M. Mahmoud en el 2015 , menciona que la premedicación intranasal de dexmedetomidina a dosis de $1 \mu\text{g/kg}$, tuvo un inicio más rápido de sedación sin diferencia demostrable en las condiciones de inducción, emergencia y recuperación, en comparación con midazolam a $.5\text{mg/kg}$ vía oral como premedicación en pacientes sometidos a cirugía ambulatoria , previamente sanos.²²

Pero hablemos de la seguridad de la dexmedetomidina en estos pacientes críticos, resulta que Omar Pardesi y Col. Hicieron una revisión de la literatura sobre el manejo del dolor en quemaduras pediátricas ellos evaluaron tres estudios con el uso de dexmedetomidina para la sedación. El primero descubrió por primera vez que la adición de dexmedetomidina a un régimen de morfina/ midazolam existente permitido para una mejor sedación en 65 niños previamente difíciles de sedar, sin ningún efecto adverso adicional sobre un promedio de 11 días de sedación. El segundo grupo comparó retrospectivamente 42 niños con quemaduras graves que recibieron midazolam o dexmedetomidina para sedación, y descubrió que el grupo de dexmedetomidina tuvo menos episodios de hipotensión y fue más sensible, el estudio final encontró que cuando un bolo de dexmedetomidina se añadió al régimen de sedación de ocho pacientes con quemaduras intubados, hubo una disminución significativa (promedio del 27%) en la presión arterial media y llegaron a la conclusión de que la reanimación con líquidos, los vasopresores y / o el ajuste de los sedantes preexistentes pueden ser necesarios si se inicia la dexmedetomidina de esta manera. Estos datos sugieren que la dexmedetomidina es segura y efectiva para la sedación

en pacientes pediátricos gravemente heridos, incluso por un período prolongado, aunque de inicio necesitan ser monitoreados hemodinámicamente.²³

Por otro lado, se realizó un meta análisis donde Laura Pasin y Col. Reportaron en un grupo de 1,870 pacientes pediátricos críticos, a los cuales administraron dexmedetomidina, donde comprobaron una mayor tasa de bradicardia en un 16% en comparación con el grupo control en el cual disminuyó solo el 5% y con una tendencia hacia una mayor tasa de hipotensión en 31% para el grupo de dexmedetomidina vs. 22% , sin embargo no se registraron diferencias en la mortalidad.²⁵

En otro meta análisis realizado por Juan N. and Col. Sobre el efecto de la dexmedetomidina en la prevención de la agitación postoperatoria en niños demostró que la dexmedetomidina tiene un efecto beneficioso en los niños que reciben anestesia general para prevenir la agitación de emergencia (EA) que es un estado de inquietud, falta de cooperación e inconsolabilidad sin propósito. A menudo se acompaña de llanto, gritos y desorientación. Sin embargo dicha droga, extendió ligeramente el tiempo para abrir los ojos y el tiempo para estancia de la UCPA.

La efectividad de la dexmedetomidina para prevenir la EA fue similar a la del midazolam y la ketamina. Sin embargo, fue más eficaz que el fentanilo y el propofol.

EA es una de las complicaciones postoperatorias más comunes en niños, con incidencias reportadas en esa población oscila entre el 10% y el 80%.

La causa definitiva de EA aún no está clara, pero se han implicado varios factores, como el dolor, la ansiedad preoperatoria, el tipo de procedimiento quirúrgico y anestésico y las características personales del paciente. EA puede provocar lesiones al niño, que interfiere con la recuperación de la cirugía y prolonga la estadía en la unidad de cuidados posanestésicos. En comparación con los opioides, la

dexmedetomidina puede ser más apropiada para niños después de la operación porque no causa depresión respiratoria.²⁴

2.- JUSTIFICACIÓN

El trauma por quemadura es la principal causa de muerte y discapacidad en los niños. Una reanimación coordinada inmediata y centrada en la patología contribuirá a mejorar los resultados de morbilidad y mortalidad.

Debe adoptarse un enfoque multiprofesional para el tratamiento de niños gran quemados, esto incluye un examen detallado para identificar y manejar otras lesiones sutiles o menos graves. La atención a la terapia de fluidos, la analgesia, la termorregulación, la coagulación sanguínea y la homeostasis de glucosa forman aspectos importantes.

Los aseos quirúrgicos en pacientes pediátricos quemados, son procedimientos que generan miedo, ansiedad y dolor, con frecuencia esto resulta en una difícil separación de los padres, sobre todo por el número de veces que el niño va a ser sometido a aseos quirúrgicos.

Si el niño padece dolor, ansiedad o miedo podrá quedar con una huella afectiva difícil de mediar y esto condiciona respuestas traumáticas futuras.

Este trabajo busca optimizar el recurso humano y técnico para que los procedimientos, como son los aseos quirúrgicos en pacientes pediátricos quemados de esta unidad, se realicen con una adecuada sedación, logrado con ello disminuir la ansiedad así como un mejor manejo perioperatorio, esto incluye disminuir los requerimientos farmacológicos, además de que esto ayude a un mejor manejo del dolor posoperatorio.

El medico anestesiólogo pediatra juega un papel muy importante, en la elección de un fármaco u otro al momento de la premedicación, es necesario conocer los cambios fisiopatológicos en el paciente pediátrico que sufre quemaduras para poder tomar la mejor decisión, es por ello que me es de interés el uso de dexmedetomidina como premedicación principalmente como sedación , de la cual ya se conoce bien su farmacocinética y su farmacodinamia , pero en el paciente pediátrico quemado es complicado su manejo pre anestésico, perioperatorio y posoperatorio, en esta fase hiperdinámica.

3.- PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Los pacientes pediátricos quemados se enfrentan a aseos quirúrgicos cada 3 o 4 días dependiendo del tipo de quemadura evaluando la evolución, los criterios de diagnóstico y hospitalización, es por ello la importancia de una adecuada sedación y manejo del dolor, para disminuir el requerimiento farmacológico en esta fase hiperdinámica.

Estos eventos quirúrgicos tiene un impacto físico y psicológico para el niño quemado, alguno de ellos ya fueron tratados de manera prehospitolaria , donde los manipularon sin una adecuada sedación , lo que provoca un manejo preanestésico difícil , el niño se encuentra ansioso, la separación de los padres se torna traumática para ambas partes y muchas de las veces no es suficiente una sedación con fármacos convencionales y con dosis ya determinadas , debido a que se encuentran en esta etapa hiperdinámica.

Pregunta de investigación

¿Cuál es la evolución de pacientes pediátricos quemados en fase hiperdinámica con el uso de dexmedetomidina como premedicación?

4.- HIPÓTESIS

Con base a la estructura metodológica de dicho estudio no requiere hipótesis

5.- OBJETIVOS

GENERALES

Determinar la evolución de los pacientes pediátricos quemados en fase hiperdinámica, que se encuentren en la unidad pediátrica de quemados, con el uso de dexmedetomidina como premedicación.

ESPECÍFICOS

- ❖ Establecer la edad promedio con mayor dificultad para lograr una adecuada sedación con el uso de Dexmedetomidina.
- ❖ Establecer el género que tuvo una mejor sedación previa a ingresar a quirófano para realizar aseo quirúrgico con el uso de Dexmedetomidina.
- ❖ Describir los efectos de la Dexmedetomidina en relación a la sedación en etapa hiperdinámica del paciente pediátrico quemado.
- ❖ Conocer la evolución de los pacientes al dolor postoperatorio con EVA y FLCC según el grupo de edad.

6.- DISEÑO DE ESTUDIO

6.1 TIPO DE INVESTIGACION.

CARACTERISTICAS DEL ESTUDIO

Estudio observacional, longitudinal, prospectivo, unicéntrico, homodémico y no probabilístico.

6.2 GRUPOS DE ESTUDIO:

GRUPO PROBLEMA: pacientes pediátricos quemados en fase hiperdinámica de 0 a 17 años 11 meses programados para aseo quirúrgico más desbridamiento.

TAMAÑO DE LA MUESTRA.

Para este estudio será obtenido de forma conveniente y limitada por el periodo de estudio, no aleatorizada, determinística.

CRITERIOS DE SELECCIÓN

INCLUSION:

- Pacientes en edad pediátrica de 0 años hasta 17 años 11 meses y 29 días.
- Cualquier género
- Previamente sanos
- Que se atiendan en la unidad pediátrica de quemados.
- Programados para aseo quirúrgico más desbridamiento.
- Pacientes que tengan consentimiento informado firmado.

EXCLUSION:

- ❖ Pacientes que no tengan adecuado estado de alerta.
- ❖ Pacientes con infección de vía aérea superior
- ❖ Pacientes con complicaciones postquirúrgicas que no permitan la extubación y la emersión anestésica

ELIMINACIÓN:

- ❖ Cambio de plan quirúrgico.
- ❖ Que se encuentren hemodinámicamente inestables.
- ❖ Desencadene reacción alérgica a los medicamentos.
- ❖ Con Expediente incompleto
- ❖ Defunción del paciente.

DEFINICIONES OPERACIONALES.

SEDACION: La sedación corresponde a un estado clínico de depresión del sistema nervioso central inducido por fármacos.

ESCALA DE SEDACION DE RAMSEY: se basa en respuestas verbales o motoras. Inicialmente se desarrolló para valorar la sedación inducida farmacológicamente.

ESCALA VISUAL ANALOGA DEL DOLOR: Permite medir la intensidad del dolor con la máxima reproductibilidad entre los observadores. Consiste en una línea horizontal de 10 centímetros, en cuyos extremos se encuentran las expresiones extremas de un síntoma.

ESCALA FLACC: Se utilizan en niños en etapa pre-verbal (<3-4 años). También se usan en pacientes no colaboradores. Es útil que los padres ayuden a la valoración conductual (principalmente en niños con trastornos cognitivos). Algunas de

Estas escalas se combinan con parámetros fisiológicos.

Tabla 2. Variables

Variables	Tipo de variables	Escala de medición	de Valores
Edad	Cuantitativa	Razón	Años (0-17 años)
Género	Cualitativa	Nominal Dicotómica	1= mujer 2= hombre
EVA	Cuantitativa	Ordinal	0,1,2,3,4,5,6,7,8,9,10
FLACC	Cuantitativa	Ordinal	0,1,2,3,4,5,6,7,8,9,10
RAMSAY	Cuantitativa	Ordinal	1, 2, 3, 4,5 ,6

DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO.

Para la realización del siguiente estudio, se seleccionaron a pacientes pediátricos con edad de 0 a 17 años 11 meses y 29 días, programados para aseo quirúrgico más desbridamiento, de una unidad de quemados pediátricos. Durante el periodo del 15 de abril del 2019 al 1 de julio del 2019.

Se seleccionaron en cualquier etapa de la fase hiperdinámica, se les administraron dexmedetomidina vía endovenosa, dosis de carga de 0.7 mcg/kg/min, en una solución fisiológica al .9 % a pasar en 10 min, 20 minutos antes del procedimiento. En esta administración se realizó una evaluación con el fin de ofrecer una sedación eficaz y segura.

La población de estudio se analizó en la unidad de quemados pediátrica anexa al Hospital para el Niño Poblano.

Se aplicó escala de sedación de Ramsay para todos los pacientes previo a ingresar a quirófano para valorar el grado de sedación, se ingresaron pacientes con Ramsay 2-3 y en el posoperatorio escala de EVA para mayores de 4 años y FLACC para menores de 4 años.

7.- MATERIAL Y METODOS:

Análisis estadístico

Para el análisis de las variables de escala nominal u ordinal, se utilizó prueba de Chi cuadrada considerando una $p < 0.05$ como significativa. Para las variables de escala continua, T de student para muestras independientes con una $p < 0.05$ para considerarla significativa. Para buscar la asociación entre variables de escala de medición ordinales y nominales se utilizó coeficiente de Spearman y Razón de Momios (OR) con mismo valor de $P < 0.05$ para significancia estadística. Para las variables nominales y ordinales se emplearon medidas de frecuencia y para las de razón medidas de tendencia central y dispersión.

Humanos

- Tesista
- Asesores expertos
- Asesor metodológico

Materiales

- Solución fisiológica
- Franco de Dexmedetomidina

- Jeringas de insulina.
- Equipo de cómputo (personal)
- Lápices y bolígrafos
- Programas estadísticos.

Financiamiento

Se requirió inversión adicional por parte del investigador para adquirir dexmedetomidina, destinada a la administración de los pacientes, al igual que los gastos de papelería, computadora.

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

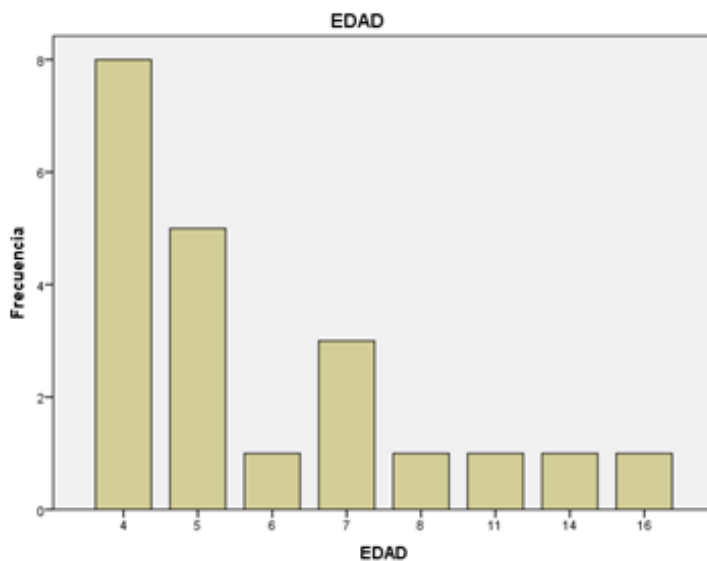
Mayo 2018 Mayo 2019	MA Y	JU N	JU L	JU L	AG O	AG O	SE P	OC T	MA R	AB R	MA Y
TITULO											
BUSQUEDA DE BIOGRAFIA											
MARCOTEORICO											
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA											
JUSTIFICACION											
OBJETIVOS											
HIPOTESIS											
VARIABLES											
TIPO DE ESTUDIO											
UNIVERSO DE TRABAJO											
RECOLECCION DE DATOS											
ANALISIS DE DATOS											
TECNICA ESTADISTICA											
RESULTADOS											
DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS											
CONCLUSION											
REVISION FINAL											
IMPRESIÓN DEL TRABAJO											

RESULTADOS

Se estudiaron 33 pacientes pediátricos de 0 a 17 años, en unidad pediátrica de quemados de los cuales se identificó el rango de edad de pacientes que sufren quemaduras, observando en primer lugar pacientes de 4 años de edad, en segundo

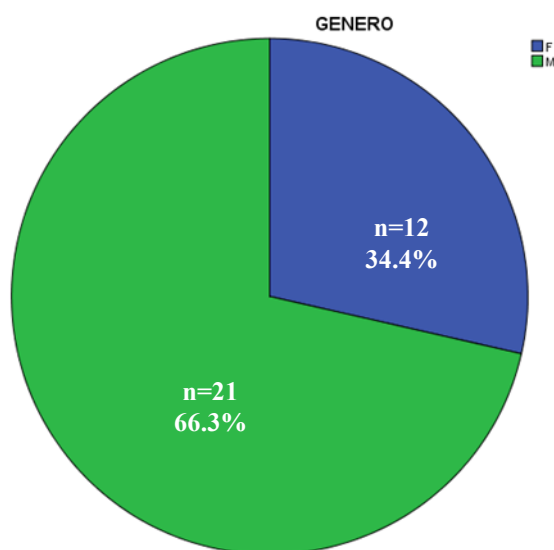
lugar pacientes de 5 años de edad y tercer lugar de 7 años de edad. El promedio de edad en nuestra población fue de 4.9 años y la desviación estándar de ± 3.4 años

Gráfica 1.- Distribución de los sujetos por edad.



El género de pacientes pediátricos quemados que predominó en este estudio, fue el masculino como se observa en la siguiente gráfica.

Gráfica 2. Distribución por género



Pero con ellos también se puede observar que no hubo gran diferencia en relación a la sedación, ya que ambos géneros ingresaron a quirófano con un Ramsay de 2-3, teniendo una χ^2 2.69, $p=0.26$.

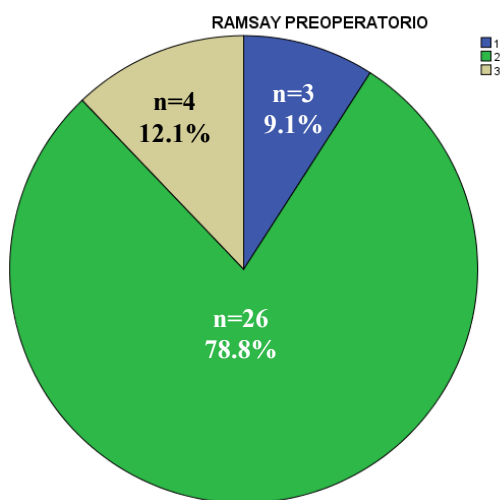
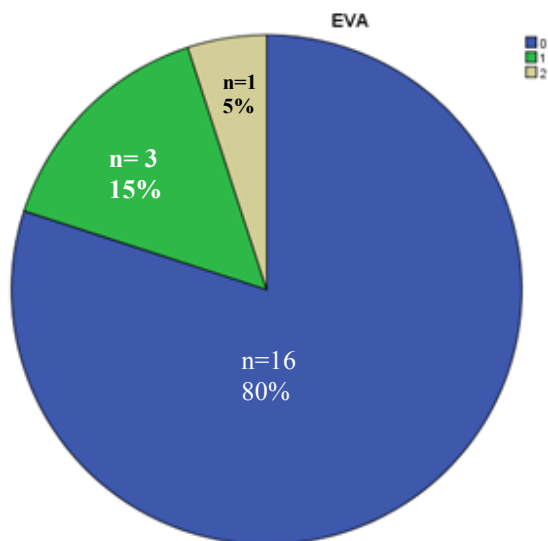


Gráfico 3. Distribución de los sujetos por Ramsay

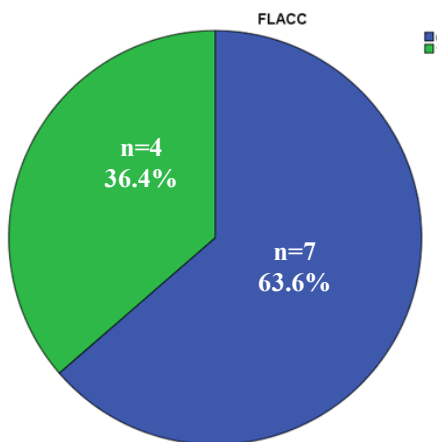
En esta gráfica podemos observar que el 80 % de los pacientes presentaron EVA 0 en el posoperatorio, el 15 % EVA de 1 y el 5 % EVA 2. Esto quiere decir que los sujetos presentaron en su mayoría ausencia o dolor leve.

Gráfica 4.- distribución de sujetos por EVA



En la siguiente grafica observa que el 36.4% de los sujetos estudiados obtuvo FLACC 1 y el 63.6% obtuvo un FLACC 0 en ambos grupos significa que presentaron nada de dolor.

Grafico 5.- distribución de sujetos por FLACC



Como parte de la seguridad del fármaco para nuestro estudio, se registró la frecuencia cardiaca basal, a los 10 y 15 min de la aplicación de dexmedetomidina para

asegurarnos de que no hubiera cambio significativo en estos pacientes, como resultado no se observó disminución de la frecuencia cardíaca por debajo del 10% lo cual se considera como segura. (Ver tabla 3 y 4).

Tabla 3. Análisis estadístico de frecuencia cardíaca.

	Media de la diferencia	Desviación estándar	t	p
FC basal vs 10 minutos	3.6	4.5	4.56	0.00
FC basal vs 15 minutos	9.5	8.1	6.67	0.00
FC 10 minutos vs 15 minutos	5.9	7.7	4.31	0.00

Tabla 4. Promedio de las frecuencias cardíacas (FC)

	Media	Desviación estándar (\pm)
FC basal	110	15
FC a los 10 min	106	16

Como se observan en las tablas anteriores, se obtuvo un valor de p estadísticamente significativo en las diferencias entre los promedios de los valores de frecuencia cardíaca entre la basal y a los 10 y 15 minutos, y entre los 10 y los 15 minutos de la administración de Dexmedetomidina, sin embargo, como ya se mencionó, esto clínicamente no tuvo traducción importante.

DISCUSION

En el presente estudio, el rango de edad de los pacientes pediátricos quemados fue de 4 años, con predominio del sexo masculino, resultados similares a los que arroja Moctezuma-Paz y colaboradores, que reportaron en el año 2010 que en menores de 5 años de edad las lesiones predominan en el sexo masculino. Además, se observó que resultó más difícil conseguir una adecuada sedación en pediátricos de uno y dos años quemados en fase hipermetabólica, debido a que el porcentaje de la superficie corporal total quemada se asocia con un aumento de la ansiedad de procedimiento.

Lo anterior también se explica porque entre menor sea la edad pediátrica, mayor es su volumen de distribución como lo menciona S. Vilo and Cols. En su estudio sobre la Farmacocinética de la dexmedetomidina intravenosa en niños menores de 11 años.

Otro punto que debemos considerar al momento de administrar dexmedetomidina es, es identificar los episodios de bradicardia y/o hipotensión arterial, lo cual es valorable de la cual no se observó en este estudio, los pacientes pediátricos quemados incluidos en este estudio mantuvieron una frecuencia cardíaca dentro de percentiles para su

edad ya que no se observó una disminución de la misma por debajo del 10%, por lo que se corrobora la seguridad de la dexmedetomidina en pacientes críticos como es el caso de este trabajo. Como los datos que publicaron Omar Pardesi and Col. en su revisión literaria en el cual demostraron que la dexmedetomidina es segura y efectiva para la sedación en pacientes pediátricos gravemente heridos, incluso su administración por un período prolongado, aunque ellos consideraron como rango de seguridad un descenso de la presión arterial media promedio de 27%, no consideraron valores de frecuencia cardíaca.²³ En relación a esto, existe un contraste con lo reportado por Pasin L y colaboradores en el 2013, ya que se menciona que el uso de este fármaco se asoció con un índice elevado de bradicardia (16% en comparación con 5% del grupo control, con un RR de 1.43 IC 95% (1.88-3.14) con una $p < 0.001$). Sin embargo, debemos hacer la consideración que el tamaño de nuestra población en estudio fue pequeña ($n=33$).

Un meta análisis realizado por Juan Ni and Col. Sobre el efecto de la dexmedetomidina en la prevención de la agitación postoperatoria en niños demostró que la dexmedetomidina tiene un efecto beneficioso en los niños que reciben anestesia general para prevenir la agitación de emergencia, al igual que en este trabajo se demostró que la premedicación con el mismo fármaco evitó que los pacientes pediátricos en esta fase hiperdinámica tuvieran un despertar con estas características de agitación de emergencia.

CONCLUSIONES:

De acuerdo a lo reportado en la literatura y lo realizado en mi estudio concluyo que la edad pediátrica con mayor incide de quemaduras que se hospitaliza en esta unidad

pediátrica de quemados se encuentra en un rango de 4 años, los cuales se someten a procedimientos repetidos de cuidado de heridas, como aseos quirúrgicos y desbridamiento en serie, cambios de vendaje y fisioterapia, deben llevar un control del dolor, la ansiedad y el estrés asociados con esto, es un desafío continuo para el anestesiólogo .

Una inadecuada sedación, no solo provoca agitación de emergencia si no también se comprobó que tiene un impacto sobre la analgesia para niños con quemaduras, sin embargo con el uso de dexmedetomidina como premedicación se observó un despertar sin dolor y sin agitación y se comprobó con las escalas de FLACC y EVA.

En este grupo de pacientes considerados como críticos por presentar quemaduras, se mantienen bajo monitorización continua no invasiva, no observando en este estudio cambios clínicos en la frecuencia cardíaca durante la misma hasta en 15 minutos con respecto a la basal en el momento de la administración de dexmedetomidina y durante todo el procedimiento anestésico por lo que en este sentido, pudimos comprobar que en estos pacientes quemados en fase hiperdinámica, la administración de este fármaco es seguro.

De los resultados encontrados en nuestra población, se observó que los pacientes pediátricos quemados menores ingresaban a quirófano con un Ramsay de 1, lo que significa que no se logró conseguir una adecuada sedación con la misma dosis que para los pediátricos mayores, por lo que esto nos permitirá abrir nuevas líneas de investigación , con grupos de mayor población pediátrica para seguir evaluando su efectividad, ante lo cual se sugiere continuar premedicando con este fármaco considerando lo anterior.

ASPECTOS ÉTICOS

Nos adherimos a los lineamientos del Reglamento de la Ley General de Salud en materia de investigación para la salud en México, en la declaración de Helsinki y con el Código de Nüremberg. Donde establece que en los procedimientos de investigación que conlleva riesgo como aquellos sin intervención en los individuos participantes, tal como en el presente se requiere la firma de consentimiento informado, se cuenta con él y se anexa toda la información se maneja con criterios de estricta confidencialidad. Se sometió al comité de investigación y al comité de ética de investigación de dicha unidad pediátrica de quemados anexa al hospital para el niño poblano.

Este estudio por el uso de medicamentos anestésicos no tiene conflicto de intereses para su desarrollo, siendo obtenidos por el mismo equipo de investigadores, sin requerir retribución de ninguna especie.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. David Ferj b. Pediatric Burns: initial management, Departamento Cirugía Infantil y Neonatal. Clínica Las Condes. Jefe de la Unidad de Quemados Hospital Luis Calvo Mackenna. 2009.
2. Woo Sung Kim, Ji Yeon Ku, Hanbyul Choi, Hyo Jeong Choi, Ho Jung Kim, Bora Lee, Considerations for physicians using ketamine for sedation of children in emergency departments, 26 de Septiembre del 2017.
3. Alice Fagin and Tina L. Palmieri. Considerations for pediatric burn sedation and analgesia, Fagin and Palmieri Burns & Trauma 2017, pag.1.
4. Orlando Carrillo-Torres, María Guadalupe Pliego-Sánchez, María Mónica Gallegos-Allier, Lourdes Carmen Santacruz-Martínez. Utilidad de la dexmedetomidina en diversos contextos en la medicina actual. Art de Rev, Vol. 37. No. 1 Enero-Marzo 2014, pp 31-34.
5. Alistair Gales, Stuart Maxwell, Royal Cornwall, Royal Cornwall, Ketamina: Evidencia y usos Corrientes, Consultant Critical Care Medicine and Anaesthesia, Royal Cornwall Hospitals NHS Trust, UK. Publicado 12 Junio 2018.
6. Edward A. Bittner, Erik Shank, Lee Woodson, A. Jeevendra Martyn, Acute and Perioperative Care of the Burn-injured Patient, Anesthesiology 2015; 122:448-64.
7. María Ambrosoni, Héctor Telechea, Federico Cristiani, Beatriz Manaro, Marcela Pizarro, Amanda Menchaca, Propuesta de tratamiento del gran quemado en la unidad de cuidados intensivos del CHPR, Arch. Pediatr. Urug. vol.89 no.2 Montevideo abr. 2018.
8. Nancy Fabiola Escobar-Escobar, Manejo anestésico del paciente quemado: Anestesia en el paciente con quemaduras, Vol. 39. Supl. 1 Abril-Junio 2016, pp S132-S13.
9. Yesica Ortiz-Mauricio, Anestesia en el paciente pediátrico quemado: Grandes retos en anestesia, Vol. 38. Supl. 1 Abril-Junio 2015, pp S236-S239.
10. Cristián Arriagada, manejo multidisciplinario del gran quemado, Rev. med. clin. condes - 2016; 27(1) 38-41.

11. Cornelia Griggs, Jeremy Goverman, Edward A. Bittner, Benjamin Levi, Sedation and Pain Management in Burn Patients, 2017 Elsevier Inc. All rights reserved.
12. J.L. Santos Pérez, Escalas de valoración y sedación, Manual de analgesia y sedación en urgencias de pediatría, Sociedad Española de Urgencias de Pediatría, 2009. pp 18.
13. Evaluación y manejo inicial del NIÑO “GRAN QUEMADO” Evidencias y manejo, guía de práctica clínica, CENETEC.
14. Mairi Crawford, Jon G McCormack, Trauma and burns in children: Anaesthesia and intensive care medicine 2017.
15. Peter J. Davis, Franklyn P. Cladis, Etsuro K. Montoyama, SMITH’S, Anesthesia for infants and children, 8 edition, part II, chapter 9 pp. 291-292.
16. C. Chamorro, J.L. Martinez-Melgarb, R. Barrientoc, grupo de trabajo de analgesia y sedación de la SEMICYUC, Monitorización de la sedación, Med. Intensiva. 2008; 32 Supl 1:45-52.
17. Brian J. Anderson , Adrian Bosenberg, Thomas Engelharat, Linda J. Mason , and Joseph D. Tobias, Pediatrics Anesthesia, chapter 30, pp 491.
18. Harumasa Nakazawa, Kazuhiro Ikeda, Shohei Shinozaki, Yong-Ming Yu, J. A. J, Burn-induced muscle metabolic derangements and mitochondrial dysfunction are associated with activation of HIF-1 α and mTORC1: Role of protein farnesylation, 26 Jul. 2017.
19. Ibarra, Ignacio. Dexmedetomidina en pacientes pediátricos, intervenidos de cardiopatías congénitas, hospital Reina Sofía Córdoba, Nov. 2016.
 Disponible en:
https://www.juntadeandalucia.es/servicioandaluzdesalud/hrs3/fileadmin/user_upload/area_atencion_alprofesional/acceso_pro/farmacia/dexmedetomidina.pdf
20. G Scibelli¹, L Maio , M Sasso, A Lanza, G Savoia, Dexmedetomidine: Current role in burn UCI, 2017, 16(1): 1-10.
21. S. Vilo, P. Rautiainen, K. Kaisti, R. Aantaa, M. Scheinin, T. Manner and K. T. Olkkola, Pharmacokinetics of intravenous dexmedetomidine in children under 11 yr. of age, British Journal of Anaesthesia 100 (5): 697–700 (2008).

22. M. Mahmoud, K. P. Mason, Dexmedetomidine: review, update, and future considerations of pediatric perioperative and perprocedural applications and limitations, *British Journal of Anaesthesia* 2015, 171–82.
23. Pardesi, O y Fuzaylov, G. Pain Management in Pediatric Burn Patients: Review of Recent Literature and Future Directions. *J Burn Care Res.* 2017 ;38(6):335-347
24. Juan Ni, Jiafu Wei, Yusheng Yao, Xiaoping Jiang, Linli Luo, Dong Luo, Effect of Dexmedetomidine on Preventing Postoperative Agitation in Children: A MetaAnalysis, Published: May 21, 2015.
25. Pasin Laura, Greco Teresa, Feltracco Paolo, Annalisa Vittorio, Caetano Nigro Neto, Cabrini Luca, Landoni Geovanni, Gabriele Finco, Zangrillo Alberto, Dexmedetomidine as a Sedative Agent in Critically Ill Patients: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials, December 2013 , Vol. 8.

ANEXOS

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

BENEMÉRITA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE PUEBLA	
COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN	
HOSPITAL PARA EL NIÑO POBLANO	
CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO	
(PEDIÁTRICOS)	
Nombre del estudio:	USO DE DEXMEDETOMIDINA EN PACIENTES PEDIÁTRICOS QUEMADOS EN FASE HIPERDINÁMICA PROGRAMADOS PARA ASEO QUIRÚRGICO Y DESBRIDAMIENTO"
Patrocinador externo (si aplica):	No se requirió en este estudio.
Lugar y fecha:	
Número de registro:	En trámite.
Justificación y objetivo del estudio:	Usar dexmedetomidina como premedicación para una adecuada sedación, en pacientes pediátricos quemados programados para aseo quirúrgico más desbridamiento del hospital para el niño poblano.
Procedimientos:	Administración de anestesia vía endovenosa.
Posibles riesgos y molestias:	Dolor, hipotensión, aumento de secreción en vía aérea.
Posibles beneficios que recibirá al participar en el estudio:	Disminución de la ansiedad, disminución de dolor, disminución de requerimientos farmacológicos.
Información sobre resultados y alternativas de tratamiento:	Al finalizar el estudio.
Participación o retiro:	Sí el paciente así lo decida o la cirugía sea diferida.
Privacidad y confidencialidad:	Los datos personales de los pacientes serán totalmente resguardados.
En caso de colección de material biológico (si aplica):	
<input type="checkbox"/>	No autoriza que se tome la muestra.
<input type="checkbox"/>	Si autorizo que se tome la muestra solo para este estudio.
<input type="checkbox"/>	Si autorizo que se tome la muestra para este estudio y estudios futuros.
Disponibilidad de tratamiento médico en derechohabientes (si aplica):	Se dará el tratamiento que necesite el paciente.
Beneficios al término del estudio:	Disminución de la ansiedad , mejor manejo del dolor.
En caso de dudas o aclaraciones relacionadas con el estudio podrá dirigirse a:	
Investigador responsable:	Dra. Sara Idali Chávez Contreras
Colaboradores:	
_____ Nombre y firma del sujeto	_____ Nombre y firma de quien obtiene el consentimiento
_____ Testigo 1	_____ Testigo 2
_____ Nombre, dirección, relación y firma	_____ Nombre, dirección, relación y firma
Este formato constituye una guía que deberá completarse de acuerdo con las características propias de cada protocolo de investigación, sin omitir información relevante del estudio	