



UNIVERSIDAD PERUANA
CAYETANO HEREDIA

Facultad de
MEDICINA

LA AUSENCIA DE PRESION DE OCLUSION EQUIVALE A UN NIVEL DE RELAJACION DIFERENTE DE 0, MEDIDO POR METODO DE TREN DE CUATRO EN PACIENTES CON COVID 19 CRITICAMENTE ENFERMOS

THE ABSENCE OF OCCLUSION PRESSURE IS EQUIVALENT TO A RELAXATION LEVEL DIFFERENT FROM 0, MEASURED BY THE FOUR TRAIN METHOD IN CRITICALLY ILL PATIENTS WITH COVID-19

PROYECTO DE INVESTIGACIÓN PARA OPTAR POR EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN MEDICINA INTENSIVA

AUTOR

EDUARDO JAVIER CHARCAPE LLAURY

ASESORES

RENAN VICTOR VILLAMONTE CALANCHE

LIMA - PERÚ

2022

1. RESUMEN

La infección por SARS-CoV-2, causa un compromiso severo pulmonar condicionando la necesidad de ventilación mecánica de muchos pacientes, así mismo la necesidad de sedación y relajación durante misma, cada una con efectos adversos relacionados al uso de dosis excesivas. Así el uso de relajantes musculares suele ser monitorizado con aceleromiografía utilizando el método tren de cuatro, lamentablemente este sistema de monitoreo no está disponible en todas las Unidades de Cuidados Intensivos del país, dificultando el monitoreo de la relajación muscular, condicionando mayores efectos adversos.

El objetivo de la relajación muscular es paralizar el musculo diafragma para evitar el esfuerzo respiratorio, evitado asincronías y la lesión inducida por el respirador. Realizar una pausa durante la espiración puede orientarnos sobre la presencia o ausencia de actividad diafragmática al generar una caída de presión desde la línea de base, conocida como presión de oclusión. Por tanto, la presencia de presión de oclusión indicaría la necesidad de aumentar la relajación o no.

Se realizará un estudio cuasiexperimental, para evaluar el nivel de relajación medida por tren de cuatro además de la presencia o ausencia de presión de oclusión, ambas de forma escalonada para determinar el grado de relajación al cual se consigue la ausencia de presión de oclusión.

Los datos obtenidos serán evaluados usando estadísticos de tendencia central, así como las pruebas estadísticas más apropiadas según corresponda y los datos obtenidos serán analizados usando el programa estadístico SPSS ver. 25.0

Palabras clave: Bloqueo neuromuscular; COVID-19; Monitoreo Respiratorio

TABLA DE CONTENIDOS

	Pág.
I. INTRODUCCIÓN	3
II. OBJETIVOS	5
III. MATERIALES Y MÉTODOS	6
IV. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS	12
V. TABLAS, GRAFICOS Y FIGURAS	14
VI. PRESUPUESTO Y CRONOGRAMA	16
VII. ANEXOS	17

1. INTRODUCCION:

El coronavirus 2 (SARS-CoV-2), causante de la enfermedad por coronavirus 2019 (Covid-19), y de la actual pandemia debido al síndrome respiratorio agudo severo; tiene un cortejo sintomático que varía desde la enfermedad asintomática hasta la lesión pulmonar rápidamente progresiva que conduce a la hipoxemia y al daño orgánico en un grupo importante de pacientes, (1)

Más del 80% de los casos de enfermedad por coronavirus se presenta como una enfermedad leve, ya sea asintomática u oligosintomática (2), pero un pequeño grupo de pacientes presentan daño pulmonar severo con insuficiencia respiratoria y en algunos casos evoluciona al Síndrome de Distrés Respiratorio Agudo (ARDS) (2).

En los pacientes con coronavirus que llegan a requerir ventilación mecánica, el manejo de los mismos se rige por los mismos principios de ventilación mecánica convencional (3); esto es mantener una “*driving pressure*” < 15 cm H₂O, presión meseta < 30 cm H₂O, presión pico menor de 35 cm H₂O y volumen corriente de 6 a 8 ml /kg de peso predicho (3,4).

El lograr metas de protección pulmonar implica fisiológicamente ventilar el pulmón con el menor cizallamiento posible debido a que la ventilación brindada por el respirador mecánico es un proceso anti fisiológico que puede incrementar el daño pulmonar, proceso conocido como injuria pulmonar inducida por el ventilador (VILI) (5).

Por otro lado, los pacientes con ARDS en ventilación mecánica, presentan un grado de incomodidad y posibilidad de VILI significativamente alto debido a las asincronías causadas al recibir ventilación a presión positiva, esto hace necesario utilizar sedación y analgesia para disminuir el malestar de estos pacientes; aun así el daño pulmonar tan severo vuelve insuficiente la sedación en los pacientes y hace necesario el uso de los relajantes musculares con la finalidad de mejorar la sincronía con el respirador, minimizar el desagrado, limitar por tanto la posibilidad de VILI y por ende mejorar la sobrevida de estos pacientes, como lo reporta Papazian y col. (6).

Sin embargo el uso de relajantes musculares no es inocuo; debido a que el uso de los mismos podría asociarse a mayor riesgo de polineuropatía del paciente crítico, (7) aunque a la fecha la evidencia es controversial.

Sin embargo es razonable considerar que las dosis altas de relajantes sean potencialmente más nocivas; por lo tanto utilizar la dosis mínima necesaria de relajante debería ser la norma, para evitar una parálisis prolongada en la Unidad de Cuidados Intensivos, (8) por lo que la monitorización del nivel óptimo de relajación se vuelve

necesario. Actualmente están disponibles monitores cuantitativos portátiles que permiten valorar objetivamente el nivel de relajación ya que miden y calculan el recuento y proporción del tren de cuatro en un paciente que recibe bloqueadores neuromusculares.(9)

El método de tren se cuatro se basa en la aplicación de cuatro estímulos consecutivos a intervalos de 0.5 s., presentándose un debilitamiento progresivo de las respuestas en los pacientes curarizados y la magnitud del debilitamiento es proporcional al grado de curarización. (10)

Estos sistemas de monitoreo se clasifican en dos grupos dependiente del mecanismo que utilizan para la medición del recuento y/o la relación del tren de cuatro; siendo estos por aceleromiografía o cinemiografía, siendo la aceleromiografía el método más comúnmente usado a la fecha.

La Covid-19 ha puesto al límite los precarios sistemas de salud de países como Perú, en el cual la carencia de equipos hace difícil contar con sistemas de monitoreos necesarios en muchas unidades de cuidados intensivos, esto conlleva a un uso a ciegas de los bloqueadores neuromusculares con todos los riesgos que esto implica. (11)

La presencia de una deflexión negativa en la curva de presión al realizar una oclusión de la vía aérea al final de la espiración de forma aleatoria en el respirador se correlaciona con la presión generada por los músculos respiratorios al expandir los pulmones y la caja torácica. (12)

Ya que el objetivo de la relajación es paralizar el diafragma, evidenciar una presión de oclusión durante la realización de una pausa espiratoria sería equivalente a un nivel de relajación insuficiente y por tanto podría ser una herramienta útil para regular la dosis de relajante a utilizar.

El esfuerzo respiratorio es evidenciado usualmente en las curvas del respirador debido a que son causantes de asincronías conocidas, pero la ausencia de las mismas no siempre traduce la ausencia de esfuerzo respiratorio del paciente. (13)

Además, la desviación de la presión de la vía aérea generada por el esfuerzo respiratorio del paciente contra la vía aérea ocluida, (conocida como presión de oclusión), se correlaciona con la presión generada por los músculos respiratorios para distender los pulmones y la caja torácica. (12)

Por otro lado la monitorización de la relajación casi siempre se describe con la utilización de aparatos de monitoreo cuantitativo para evaluación del tren de cuatro, (14) sin embargo estos dispositivos no siempre están disponibles en las unidades de cuidados intensivos y

mas un con la apertura de nuevas e improvisadas unidades de terapia intensiva debido a la pandemia actual.

En países con mejores condiciones sanitarias, el empleo de sistemas de monitorización objetiva de la relajación neuromuscular, se realiza solo en un 17%. (15) Debido a la necesidad de contar con un sistema de monitoreo sencillo y rápido para valorar el nivel de relajación suficiente, la ausencia de presión de oclusión en un paciente con COVID-19 grave o crítico que recibe ventilación mecánica podría ser sustituto práctico: por lo que planteamos si la ausencia de presión de oclusión equivale a un nivel de relajación diferente de 0, medido por método tren de cuatro en pacientes con COVID-19 críticamente enfermos.

2. OBJETIVOS

✓ OBJETIVO GENERAL

- Evaluar si la ausencia de presión de oclusión equivale a un nivel de relajación diferente de 0 medido por tren de cuatro en pacientes con COVID-19 críticamente enfermos, hospitalizados en la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital Edgardo Rebagliati Martins en el periodo noviembre del 2021 a diciembre del 2022

✓ OBJETIVOS ESPECIFICOS

- Determinar la dosis de relajante muscular de forma escalonada con la cual se consigue la ausencia de presión de oclusión en los pacientes con COVID-19 críticamente enfermos hospitalizados en la UCI del hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins.
- Titular el nivel de sedación de forma escalonada hasta conseguir un nivel de sedación de -4 medida usando la escala de agitación y sedación Richmond (RASS) en los pacientes con COVID-19 críticamente enfermos hospitalizados en la UCI del hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins.
- Determinar el nivel de relajación mediante monitoreo del tren de cuatro al momento de alcanzarse la ausencia de presión de oclusión en los pacientes con COVID-19 críticamente enfermos hospitalizados en la UCI del hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins.

3. MATERIAL Y METODO:

a. Diseño del estudio:

El estudio de investigación será cuasiexperimental.

b. Población:

Pacientes de 18 años a más hospitalizados por COVID-19 crítico en la unidad de cuidados intensivos del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martin, conectados a un respirador mecánico y que reciban relajantes musculares.

Criterios de Inclusión:

- Pacientes de 18 años a más, de ambos sexos.
- Pacientes con diagnóstico de Covid-19 crítico definido como: "Personas que tienen insuficiencia respiratoria, shock séptico, disfunción multiorgánica, sepsis, SDRA moderado o severo, necesidad de ventilación mecánica invasiva".(16)
- Pacientes conectados a un respirador mecánico y que reciban relajantes musculares.
- Pacientes hospitalizados en la unidad de cuidados intensivos del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martin 1ro de noviembre del 2021 a 31 de diciembre del 2022.
- Pacientes cuyo familiar responsable firme el consentimiento informado.

Criterios de exclusión:

- Pacientes con antecedentes de enfermedades neuromusculares preexistentes.
- Pacientes con antecedentes quirúrgicos raquimedulares y/o encefálicos.
- Pacientes con reingreso a la unidad de cuidados intensivos por cualquier causa y que hayan recibido agentes neuromusculares previamente.
- Pacientes con desnutrición calórico-proteica.
- Pacientes con historia de lesiones traumáticas con compromiso de nervio periférico.
- Pacientes con enfermedad hepática o renal preexistente.

c. Muestra:

Unidad de Análisis:

Pacientes hospitalizados por Covid 19 crítico en la unidad de cuidados intensivos del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martin, conectados a un respirador mecánico y que reciban relajantes musculares y que cumplan los criterios de inclusión y exclusión.

Unidad de muestreo:

Pacientes hospitalizados por Covid 19 crítico en la unidad de cuidados intensivos del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martin, conectados a un respirador mecánico y que reciban relajantes musculares y que cumplan los criterios de inclusión y exclusión.

Tamaño muestral:

Para el cálculo de tamaño de la muestra, teniendo en cuenta que no hay antecedentes similares en la literatura médica que evalúen la equivalencia entre la ausencia de la presión de oclusión y el nivel de relajación por tren de cuatro, y considerando que se tomarán mediciones en el mismo paciente de forma secuencial el cálculo de una muestra para una población infinita pues no se conoce el número de pacientes que serán admitidos a la unidad de cuidados intensivos. Y se usará la siguiente ecuación:

$$n = \frac{Z_{\alpha}^2 PQ}{e^2}$$

Considerando un valor z para un nivel de confianza de 95% y aceptando un error estándar de 10%, se obtiene una muestra de 96 pacientes.

Marco muestral:

Cuaderno de registro de informe diario del reporte de pacientes por enfermería.

Área de estudio: la búsqueda de pacientes con COVID-19 crítico conectados a un respirador mecánico que reciben relajantes neuromusculares para su ingreso al estudio se realizará en las diferentes unidades de cuidados intensivos de adultos de las áreas COVID-19, del hospital Edgardo Rebagliati Martins.

Método de selección:

Serán seleccionados todos los pacientes hospitalizados por COVID-19 crítico en la unidad de cuidados intensivos del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martin, conectados a un respirador mecánico y que reciban relajantes musculares, que cumplan criterios de inclusión y exclusión.

d. Definición operacional de variables (ver tabla 1):

✓ **Variables Dependientes:**

- **de presión de oclusión (Pocc):** la oscilación negativa de la presión de las vías respiratorias generada por el esfuerzo de los músculos respiratorios bajo ventilación mecánica cuando la vía respiratoria se ocluye brevemente. (12)

✓ **Variables independientes:**

- **Relación tren de cuatro (TOF):** ausencia de respuesta a la estimulación tren de cuatro, cuantificada con una medición por aceleromiografía de en el rango de 1 hasta 0 siendo 1 ausencia de relajación y 0 una relajación profunda. (10)

✓ **Variables Intervinientes:**

- **Dosis mínima de relajante neuromuscular:** Dosis mínima de relajante administrada por infusión continua y cuantificada en ug/kg/min, que consiga una ausencia de presión de oclusión durante la realización de una pausa espiratoria de 10 segundos.
- **Dosis mínima de sedantes:** dosis mínima administrada por infusión continua y cuantificada en ug/kg/min que consiga un nivel de relajación cuantificado en la escala de RASS de -4.

e. Procedimientos y técnicas:

- Los pacientes serán seleccionados tanto a su ingreso a la unidad de cuidados intensivos como también entre los ya ingresados a la misma.
- Se realizará una breve lista de chequeo para evaluar criterios inclusión y exclusión para el ingreso del paciente al estudio la cual será llevada a cabo por el autor del estudio.
- El autor tendrá la responsabilidad de informar los detalles del estudio a los familiares responsables de los pacientes para la autorización o no del ingreso del paciente al estudio.

- En pacientes de reciente ingreso a la unidad de cuidados intensivos, luego de la intubación, se titulará la dosis de sedantes de la forma usual a cargo del personal de la unidad y el personal médico corroborará el nivel de sedación según la escala de valoración de agitación y sedación de Richmond (RASS), hasta conseguir una puntuación de -4, con la dosis mas baja posible conforme a la práctica habitual.
- En los pacientes ya ingresados a la unidad de cuidados intensivos se evaluará el nivel de sedación usando la RASS hasta conseguir una puntuación de -4, con la dosis de sedantes más baja posible, realizado conforme a la práctica habitual.
- Para establecer la dosis de relajante muscular, se iniciara en caso de rocuronio 4ug/kg /min y se ira titulando cada 3 min hasta alcanzar la dosis en la cual no se evidencie presión de oclusión durante una maniobra de pausa espiratoria por un periodo de 10 segundos; de igual forma en el caso de vecuronio se iniciara con 1 ug/kg/min y se aumentará la dosis progresivamente hasta no visualizar presión de oclusión durante la realización de una pausa espiratoria por un periodo de 10 segundos; para fines del estudio la titulación del relajante será realizada por la enfermera a cargo del paciente de forma usual pero con la supervisión del investigador.
- Luego de conseguir la ausencia de presión de oclusión con la dosis mínima de relajante neuromuscular, se procederá a realizar la medición del grado de bloqueo neuromuscular con el método de tren de cuatro utilizando un dispositivo de escaneo de tren de cuatro basado en aceleromiografía modelo TOF-Watch® S disponible en el servicio de cuidados intensivos del Hospital Edgardo Rebagliati Martins, realizando 2 mediciones separadas por espacio de 3 min, considerando el tiempo de acción de los medicamentos, para tener la mayor certeza en la medición. Las mediciones del TOF serán realizadas por la enfermera a cargo del paciente de la forma usual.
- Luego de tener las mediciones se procederá a evaluar el grado de relajación obtenido de forma cuantitativa para verificar o no, si la ausencia de presión de oclusión se correlaciona con un nivel de relajación diferente de 0 y por tanto evitando la necesidad de inducir una relajación profunda pudiéndose utilizar como un sustituto confiable de la medición cuantitativa del bloqueo neuromuscular.
- Todos los datos de las variables en estudio se registrarán y almacenarán en un formulario virtual (basado en la ficha de recolección de datos - Anexo 1) elaborado con el software para creación de formularios de Google Docs, siendo luego transferidas a una base de datos en el programa SPSS ver 25.0 para la realización del análisis estadístico.

f. aspectos éticos del estudio

Este proyecto de investigación se regirá por los principios y lineamiento de la declaración del Helsinki; además contará con el permiso o consentimiento de los jefes de las áreas en donde se realizará el estudio.

Adicionalmente será sometido a evaluación por el comité de investigación y el comité de Ética del HNERM para su aprobación. Además de ser sometido a evaluación por el comité de ética de la Universidad Peruana Cayetano Heredia.

Se solicitará el consentimiento informado a los familiares de los pacientes para su participación en el estudio (Anexo 2).

- Al ser un estudio observacional, las decisiones de modificar o no las dosis de sedantes y relajantes seguirá dependiendo del médico a cargo de cada paciente. Los riesgos o inconvenientes para los pacientes no dependen del trabajo de investigación a ser realizado porque la titulación de las dosis de sedación y relajación se realizará de la forma habitual indicada por sus médicos tratantes.
- La información que será entregada a los familiares de los pacientes está detallada en el documento de consentimiento informado, el cual también les será explicado verbalmente de manera explícita.
- El consentimiento informado será firmado por el familiar responsable del paciente en cada uno de las unidades de cuidados intensivos de las áreas designadas a pacientes con COVID-19 del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins.
- No se dará ningún tipo de incentivo o tratamiento especial a los pacientes que ingresen al estudio.
- La confidencialidad de la información se mantendrá no usando el nombre ni documento nacional de identidad del paciente en la hoja de recolección de datos para el estudio. Se empleará un código para identificar a cada paciente y este código se correlacionará en otra base de datos encriptada con los datos de identificación del paciente. Las instancias reguladoras y supervisoras de EsSalud y del Ministerio de Salud podrán acceder a dicha información para verificar el cumplimiento de la normatividad institucional y nacional. Esto también será consignado en el consentimiento informado.
- Los hallazgos de la investigación serán publicados en una revista indexada de circulación nacional o internacional tramitada a través de los organismos pertinentes de EsSalud. Estos resultados también estarán disponibles para los pacientes, sus familiares o

profesionales de la salud que la soliciten, mediante una presentación con diapositivas en PowerPoint.

- En el presente estudio se incluirán todos los pacientes que cumplan con los criterios de inclusión y exclusión detallados líneas arriba. No habrá discriminación de ningún tipo para ser considerado sujeto de estudio.

g. PLAN DE ANÁLISIS:

Luego obtener la base de datos en el programa estadístico SPSS ver 25.0 se evaluará: en primera instancia los estadísticos de tendencia central (promedios, desviación estándar, medianas y rangos intercuartílicos) para las variables cuantitativas, y se determinará las frecuencias relativas y absolutas para las variables cualitativas.

Se aplicará la prueba de Kolmogórov-Smirnov para determinar si los valores de las variables cuantitativas tienen una distribución normal, seleccionando la prueba estadística más adecuada según corresponda, considerando un valor de $p < 0.05$ como estadísticamente significativo.

4. BIBLIOGRAFIA:

1. Kumar M, Al Khodor S. Pathophysiology and treatment strategies for COVID-19. *J Transl Med* [Internet]. 15 de septiembre de 2020 [citado 10 de mayo de 2021];18. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7491044/>
2. Robba C, Battaglini D, Ball L, Patroniti N, Loconte M, Brunetti I, et al. Distinct phenotypes require distinct respiratory management strategies in severe COVID-19. *Respir Physiol Neurobiol*. agosto de 2020;279:103455.
3. Lentz S, Roginski MA, Montrief T, Ramzy M, Gottlieb M, Long B. Initial emergency department mechanical ventilation strategies for COVID-19 hypoxemic respiratory failure and ARDS. *Am J Emerg Med*. octubre de 2020;38(10):2194-202.
4. Amato MBP, Meade MO, Slutsky AS, Brochard L, Costa ELV, Schoenfeld DA, et al. Driving Pressure and Survival in the Acute Respiratory Distress Syndrome. *New England Journal of Medicine*. 19 de febrero de 2015;372(8):747-55.
5. Terragni PP, Rosboch GL, Lisi A, Viale AG, Ranieri VM. How respiratory system mechanics may help in minimising ventilator-induced lung injury in ARDS patients. *Eur Respir J Suppl*. agosto de 2003;42:15s-21s.
6. Papazian L, Forel J-M, Gacouin A, Penot-Ragon C, Perrin G, Loundou A, et al. Neuromuscular blockers in early acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 16 de septiembre de 2010;363(12):1107-16.
7. National Heart, Lung, and Blood Institute PETAL Clinical Trials Network, Moss M, Huang DT, Brower RG, Ferguson ND, Ginde AA, et al. Early Neuromuscular Blockade in the Acute Respiratory Distress Syndrome. *N Engl J Med*. 23 de mayo de 2019;380(21):1997-2008.
8. Deem S, Lee CM, Curtis JR. Acquired Neuromuscular Disorders in the Intensive Care Unit. *Am J Respir Crit Care Med*. 1 de octubre de 2003;168(7):735-9.
9. Renew JR, Ratzlaff R, Hernandez-Torres V, Brull SJ, Prielipp RC. Neuromuscular blockade management in the critically ill patient. *Journal of Intensive Care*. 24 de mayo de 2020;8(1):37.
10. Fabregat López J, Candia Arana CA, Castillo Monzón CG. La monitorización neuromuscular y su importancia en el uso de los

bloqueantes neuromusculares. Revista Colombiana de Anestesiología. 1 de noviembre de 2012;40(4):293-303.

11. deBacker J, Hart N, Fan E. Neuromuscular Blockade in the 21st Century Management of the Critically Ill Patient. Chest. marzo de 2017;151(3):697-706.
12. Bertoni M, Telias I, Urner M, Long M, Del Sorbo L, Fan E, et al. A novel non-invasive method to detect excessively high respiratory effort and dynamic transpulmonary driving pressure during mechanical ventilation. Critical Care. 6 de noviembre de 2019;23(1):346.
13. Telias I, Spadaro S. Techniques to monitor respiratory drive and inspiratory effort. Curr Opin Crit Care. febrero de 2020;26(1):3-10.
14. Duțu M, Ivașcu R, Tudorache O, Morlova D, Stanca A, Negoită S, et al. Neuromuscular monitoring: an update. Rom J Anaesth Intensive Care. abril de 2018;25(1):55-60.
15. Phillips S, Slewari PA, Bilgin AB. Una encuesta sobre el manejo del monitoreo del bloqueo neuromuscular en Australia y Nueva Zelanda. Anaesth Intensive Care. 1 de mayo de 2013;41(3):374-9.
16. Aristondo FM, Moyano AB, Vélez CD, Sánchez ERP, Segura MAA, Farro HMG, et al. SEGURO SOCIAL DE SALUD - ESSALUD. :73.

5. TABLAS, GRAFICOS Y FIGURAS:

I. TABLA DE OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

Clasificación de variables	Variab les	Tipo De Variable	Escala De Medición	Definición Conceptual	Definición Operacional	Valores De La Variable	Unidad De Medida
v. dependiente	Presión de oclusión (Pocc)	Cuantitativa continua	De intervalo	Véase texto	Véase texto	Números	Cm H2O
v. dependiente	TOF	Cuantitativa nominal	politómica	Véase texto	Véase texto	Números	Números
v. independiente	Nivel de relajación	cualitativa	De razón	Véase texto	Véase texto	Números	Números
v. interviniente	Dosis mínima de relajante	Cuantitativa continua	De Intervalo	Véase texto	Véase texto	Números	Ug/kg/min
V. independiente	Dosis mínima de sedante	Cuantitativa continua	Politómica	Véase texto	Véase texto	Números	Ug/kg/min

6. PRESUPUESTO Y CRONOGRAMA:

- Presupuesto:

	<i>Numero</i>	<i>Unidad</i>	<i>Costo Unitario (Soles)</i>	<i>Costo Total (Soles)</i>
Recursos Humanos				
<i>Investigador</i>	720	<i>Horas</i>		
<i>Asesor</i>	20	<i>Horas</i>		
Recursos Materiales				
<i>Computadora</i>	1	<i>Computadora Portátil</i>	2500	2500
<i>Impresora</i>	1	<i>Impresora A Color</i>	250	250
<i>Tinta Líquida De Impresión</i>	4	<i>Tinta Negra, Amarilla, Azul, Roja</i>	75	300
<i>Papel Bond</i>	4	<i>Paquete De 500 Hojas</i>	12	48
<i>Lapiceros</i>	4	<i>Lapicero Azul</i>	0,5	2
Servicios				
<i>Fotocopias</i>	400	<i>Servicio De Fotocopiado</i>	0,1	40
Otros				
<i>Transporte</i>				
<i>Total</i>				9140

- fuente de financiamiento: autofinanciado

- **Cronograma:**

<i>Actividades</i>	2021 - 2022																							
	<i>Ma</i>	<i>Ab</i>	<i>My</i>	<i>Jn</i>	<i>Jl</i>	<i>Ag</i>	<i>St</i>	<i>Oc</i>	<i>Nv</i>	<i>Di</i>	<i>En</i>	<i>Fe</i>	<i>Ma</i>	<i>Ab</i>	<i>My</i>	<i>Jn</i>	<i>Jl</i>	<i>Ag</i>	<i>St</i>	<i>Oc</i>	<i>Nv</i>	<i>Dc</i>		
<i>Inicio y revisión del proyecto</i>																								
<i>Redacción del título</i>																								
<i>Esquema del proyecto</i>																								
<i>Elementos del proyecto</i>																								
<i>Objetivos de la investigación</i>																								
<i>Justificación e importancia</i>																								
<i>Desarrollo</i>																								
<i>Revisión bibliográfica</i>																								
<i>Elaboración del marco teórico</i>																								
<i>Elaboración de instrumentos</i>																								
<i>Prueba de instrumentos</i>																								
<i>Recolección de datos</i>																								
<i>Procesamiento de datos</i>																								
<i>Análisis de datos</i>																								
<i>Presentación avance investigación</i>																								
<i>Cierre</i>																								
<i>Redacción borrador trabajo final</i>																								
<i>Revisión y corrección</i>																								
<i>Transcripción y entrega trabajo</i>																								
<i>Sustentación</i>																								

