

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA

**“Comparación entre la farmacocinética poblacional y la
farmacocinética convencional de
trimetoprim/sulfametoxazol en niños”**

TESIS

que para obtener la especialidad en

INFECTOLOGÍA PEDIÁTRICA

presenta

Dra. Laura Elena Carreto Binaghi

Médico Residente de segundo año de la especialidad de Infectología Pediátrica con sede en el
Instituto Nacional de Pediatría

Tutor:

Dr. Napoleón González Saldaña

Médico Infectólogo Pediatra, jefe del servicio de Infectología del Instituto Nacional de Pediatría

México, D.F., Noviembre, 2013



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

CONTENIDO

1. Introducción

1.1 Mecanismo de acción de trimetoprim-sulfametoxazol

1.2 Farmacocinética de TMP/SMX en pacientes adultos y pediátricos

1.3 Farmacocinética de TMP/SMX en pacientes con patología, y reacciones cruzadas con otros medicamentos

1.4 Posología

1.5 Estudios de farmacocinética convencionales y poblacionales: NONMEM

2. Justificación

3. Objetivo

4. Hipótesis

5. Material y métodos

5.1 Diseño global del estudio

5.2 Población del estudio

5.2.1 *Criterios de inclusión para los casos convencionales*

5.2.2 *Criterios de inclusión para los poblacionales*

5.2.3 *Criterios de exclusión de ambos*

5.2.4 *Criterios de eliminación de ambos*

5.3 Protocolo

5.3.1 *Métodos analíticos*

5.3.2 *Cálculos farmacocinéticos*

5.3.3 *Análisis con NONMEM*

6. Estadística y elaboración de resultados

7. Consideraciones éticas

8. Bibliografía

9. Abreviaciones y definiciones

Anexos:

Carta de consentimiento informado

Hoja de captura de datos

Resumen

ANTECEDENTES: Se sabe que el uso de la combinación trimetoprim-sulfametoxazol (TMP/SMX) ha mostrado altos índices de eficacia contra una gran variedad de infecciones causadas por agentes Grampositivos como *Staphylococcus aureus*, Estreptococo y Neumococo y bacilos Gramnegativos como *H. influenzae*, *Branhamella catarrhalis*, Enterobacteriaceae, entre otros. Los estudios farmacocinéticos poblacionales han ido adquiriendo aceptación por sus ventajas metodológicas y de aplicación en grupos que pertenecen a la población referida. Aún son pocos los estudios de este tipo, quizá por ello no existen estudios reportados acerca de la farmacocinética de TMP/SMX en pacientes pediátricos bajo un enfoque poblacional.

OBJETIVO: Describir los parámetros farmacocinéticos de TMP/SMX en un grupo de pacientes mediante procedimientos convencionales, así como compararlos con aquellos parámetros farmacocinéticos obtenidos a través de procedimientos con abordaje poblacional.

METODOS: Se estudiará la farmacocinética individual de 15 pacientes pediátricos de 2 a 16 años de edad que requieran el uso de TMP-SMX a 4-20mg/Kg debido a una infección de leve-moderada gravedad de vías respiratorias altas o de vías urinarias. Para el estudio se tomarán muestras de sangre a las 0.25, 0.5, 0.75, 1, 2, 4, 8, 12 y 24h después de la administración del medicamento por vía oral (casos convencionales). Se estudiará además un segundo grupo de 15 pacientes que estén recibiendo TMP/SMX, a los cuales sólo se les tomarán 2 muestras de sangre, una 30 min antes de la administración de la dosis matutina del quinto día de tratamiento y otra 3h después de esta (casos poblacionales). Con la comparación entre los casos_{conv} y los casos_{pob} se comprobará la utilidad de NONMEM.

ANALISIS DE DATOS: Como parte del análisis estadístico en primera instancia se hará un análisis descriptivo, y posteriormente se procederá a conocer la distribución de los datos, así como la dispersión de los mismos. Con esta información estaremos en posibilidades de optar por pruebas paramétricas y/o no paramétricas, tanto para el contraste de muestras independientes como para el análisis de varianza para más de dos muestras. Con el fin de hacer la validación de los métodos farmacocinéticos poblacionales se utilizarán pruebas de correlación y/o concordancia.

1. Antecedentes

1.1 *Mecanismo de acción de trimetoprim-sulfametoxazol*

Trimetoprim-Sulfametoxazol (TMP/SMX) es una combinación de dos antibióticos sintéticos, ampliamente conocida y estudiada por más de 25 años. Tiene una extensa actividad contra diversas bacterias Grampositivas y Gramnegativas, porque causa un bloqueo en dos pasos secuenciales de la síntesis de ácido tetrahidrofólico, sustancia necesaria para la síntesis de purinas bacterianas: por su semejanza con el ácido para-amino benzoico (PABA), sulfametoxazol inhibe de manera competitiva la conversión de esta molécula en ácido dihidrofólico, el precursor inmediato de ácido fólico, y trimetoprim inhibe la subsecuente reducción de dihidrofolato a tetrahidrofolato (1). Su espectro abarca la mayoría de los cocos Grampositivos (*Staphylococcus aureus*, Estreptococo y Neumococo) y los bacilos Gramnegativos (*H. influenzae*, *Branhamella catarrhalis*, enterobacterias) y es el medicamento de elección contra *Pneumocystis jirovecii* (1,2).

Con la administración simultánea de los dos antibióticos se presenta sinergismo, con disminución de la concentración mínima inhibitoria (MIC) para algunos gérmenes como *Klebsiella* y *E. coli* de 0.3-0.5 a 0.05-0.15 mcg/mL de TMP y de 3.0-24.0 a 1.0-2.5 mcg/mL de SMX (1,3). La MIC para *Pneumocystis jirovecii* es más elevada por lo que las dosis a manejar son mayores en esta infección (4).

1.2 *Farmacocinética de TMP/SMX en pacientes adultos y pediátricos sanos*

En una búsqueda de publicaciones sobre farmacocinética poblacional de TMP/SMX no se encontró ningún estudio en los últimos diez años. Desde inicios de los 70's se han publicado múltiples estudios convencionales sobre la farmacocinética de los dos antibióticos por separado (5) o en combinación (6).

El mejor efecto bactericida se obtiene con una relación de la concentración sérica de TMP/SMX alrededor de 1:5 cuando se administra por vía oral (1).

TMP es una base débil con pKa 7.4 y es lipofílico, lo que explica su mayor volumen de distribución (Vd) en comparación con SMX, que es un ácido débil con pKa 6.0 y más hidrofílico.

Posterior a la administración de una dosis única vía oral de TMP/SMX la absorción es casi completa para ambos medicamentos (F = 1). TMP se absorbe más rápido, logrando la concentración sérica máxima a las dos horas y a las cuatro horas SMX. La eliminación de la mayor parte de TMP es por vía renal, mediante secreción tubular activa mediante el sistema

de excreción de cationes (7,8). La eliminación de SMX inalterado es 10-30% por vía renal, gran parte es conjugado en el hígado a N-4acetil-sulfametoxazol (el metabolito principal no activo), que a su vez es eliminado por vía renal. Otro metabolito es N-4glucuronato-sulfametoxazol, que sí tiene actividad y también es depurado vía renal (1,8). En pacientes pediátricos se reporta un menor Vd y por consecuencia una depuración más rápida, dependiente de la edad (véase tabla 1). La mayor parte de este aumento de la depuración corre por parte de la depuración extra-renal (9).

El resto de los parámetros farmacocinéticos de ambos fármacos dos componentes aparecen en la tabla 1, tanto para adultos (1,2,7-9), como para niños (10-12).

Tabla I: Parámetros farmacocinéticos de TMP/SMX

	Adultos		Niños	
	TMP	SMX	TMP	SMX
F	1	1	1	
Tmax (h)	2	4	1.7-2.3	
Cmax (mcg/mL)	2	40	2.2	50
A Dosis 160/180 de TMP/SMX				
Vd (L/Kg)	1.81±0.2	0.211±0.02	0-3años:1.2 8-10años: 1.5	0.47
Fijación prot. (%)	44	60-70	60	variable
CL (mL/min)	2.2±0.6	0.32 ± 0.04	> 3.0	variable
Metabolización	Poco	33%	37%	70
T 1/2, (h)	11 ± 1.4	10 ± 4.6	0-3a 3.7 8-10a 5.4	9.5
Dosis (c/12 h)	160/800		4mg/Kg	20mg/Kg

1.3 Farmacocinética de TMP/SMX en pacientes con patología, y reacciones cruzadas con otros medicamentos

No existen estudios reportados acerca de la farmacocinética de TMP/SMX en niños.

En pacientes con alteraciones gastrointestinales la absorción puede ser incompleta (13) y F (biodisponibilidad) < 1. En caso de insuficiencia renal (1,14-16) la eliminación de TMP es afectada y se recomienda alargar el intervalo de dosificación (τ) entre las dosis según la regla:

$$\tau = 12h \times (\text{creat sérica}) \quad (16).$$

Con una depuración de creatinina menor de 15ml/min no se recomienda administrar este medicamento (1,2). La eliminación renal de SMX también se ve afectada. Sin embargo, la eliminación retardada de su principal metabolito, N-4acetil-SMX, es clínicamente más importante, ya que la solubilidad de esta molécula es menor que la de SMX y cuando se acumula puede formar cristales en los túbulos renales (14).

En caso de falla hepática la eliminación de ambos fármacos también está disminuida (13). Con presencia de fiebre la eliminación renal está aumentada (12).

La eliminación de Digoxina, Acetazolamina, tiazidas e hipoglucemiantes orales está disminuida cuando se administra en conjunto con TMP.

No se recomienda el uso de TMP/SMX en conjunto con otros medicamentos que pueden afectar el metabolismo de ácido fólico, como Fenitoina y Metotrexate, ni en pacientes con sospecha de deficiencia de ácido fólico, por ejemplo con desnutrición o con anemia megaloblástica (9). En un estudio experimental en ratas normales y desnutridas en que se utilizó TMP/SMX se demostró que la desnutrición afecta principalmente la eliminación y la depuración de ambos fármacos, por lo cual se recomienda tomar en cuenta este factor al administrarlos ambos fármacos (8).

1.4 Posología

La dosis recomendada en adultos es 160/800mg VO o IV cada 12 horas, o 150/750 /m² c/12h. En niños varía de 3mg/Kg cada 8 horas a 4mg/Kg c/12h o la dosis por superficie corporal igual que en el adulto, pero administrada en tres dosis divididas. Tomando en cuenta la mayor depuración en niños se podría apoyar una dosificación cada 8 horas, sin embargo en este estudio se tomará la posología recomendada de 4mg/Kg c/12h. (8)

1.5 Estudios de farmacocinética convencionales y poblacionales:

Modelo no lineal de efectos fijos (NONMEM).

Los estudios farmacocinéticos convencionales se realizan en pacientes individuales, tomando múltiples muestras por persona, para determinar los parámetros farmacocinéticos individuales.

Sin embargo, en los últimos diez años se ha marcado un interés creciente en los parámetros farmacocinéticos poblacionales, que toman en cuenta las variabilidades inter e intraindividuales. Con el apoyo de programas especiales de computación (ej. NONMEM) se han logrado grandes avances en este campo.

Durante el fin de los años 80 se han publicado varios estudios acerca de la confiabilidad de los datos obtenidos con el programa NONMEM (23-27). Así se ha llegado a las siguientes conclusiones:

1. La estimación de los parámetros farmacocinéticos poblacionales, V_d , CL , ω_{CL}^2 , $\omega_{V_d}^2$, σ_{ϵ}^2 , es confiable con NONMEM, siempre y cuando se cumpla con las reglas 2 a 7.
 2. Se debe obtener al menos 2 datos concentración-intervalo por paciente. Entre la primera y la última toma. El estado general del paciente debe de mantenerse sin mayores cambios (23,25).
 3. Las muestras tienen que ser tomadas a diferentes intervalos desde la administración del fármaco en los diferentes pacientes, tomando en cuenta 4 y 5.
 4. Se tome la primera muestra muy tempranamente después del inicio de la administración del fármaco (si no el volumen de distribución (V_d) es sobrestimado) (24,25).
 5. Se tome la segunda muestra entre 1.4 a 3 veces $t_{1/2}$ del fármaco a estudiar y no antes, para que el valor de depuración (Cl) sea confiable (24).
 6. Se registre exactamente la hora de la administración de la dosis antes de la toma de muestra (27).
 7. Se estudie un número elevado de pacientes, de 20 a 50 (24), aunque se han publicado análisis farmacocinéticos poblacionales con NONMEM con grupos mucho más reducidos de pacientes (10 a 14 pacientes).
- El programa de NONMEM no sólo permite estudiar poblaciones de pacientes sanos, sino también grupos de pacientes con alguna patología específica o interacción entre varios fármacos (26) y determinar la dosis ideal para cada paciente individual con modelos Bayesianos.

2. Justificación

En virtud de la importancia del uso de antibióticos en niños y el desconocimiento que existe acerca de los cambios en los parámetros farmacocinéticos, se realizará este estudio en el que se usará un método poblacional para la determinación de los parámetros farmacocinéticos de TMP/SMX. Dicho método no ha sido usado en este grupo de pacientes y permite calcular los parámetros farmacocinéticos poblacionales utilizando un número reducido de muestras (solo dos). Además, hasta este momento no se han reportado estudios farmacocinéticos de antibióticos en este grupo de pacientes, por lo que no existen datos de la farmacocinética de estos medicamentos en niños. Según los resultados obtenidos se pueden sugerir recomendaciones para el ajuste de la posología con el fin de mantener dentro del rango los niveles séricos del medicamento y dar un tratamiento adecuado.

3. Objetivo

1. Determinar los parámetros farmacocinéticos individuales y poblacionales: constante de absorción (k_a), fracción de dosis absorbida (F), volumen de distribución (V_d), constante de eliminación (k_e), depuración (Cl) y tiempo de vida media ($t_{1/2}$) de TMP/SMX, administrados en una población de pacientes pediátricos
2. Calcular las dosis recomendadas individuales para TMP y SMX en cada paciente a partir de los parámetros farmacocinéticos poblacionales.
3. Comparar los parámetros farmacocinéticos poblacionales encontrados, con los obtenidos en niños mediante los procedimientos convencionales.

4. Hipótesis

1. Los parámetros farmacocinéticos: k_a , F , V_d , k_e , Cl y $t_{1/2}$, obtenidos con el programa NONMEM no difieren significativamente de los parámetros farmacocinéticos obtenidos con los métodos convencionales.
2. Los parámetros farmacocinéticos obtenidos en el modelo poblacional no difieren significativamente de los parámetros farmacocinéticos individuales.
3. La posología oficialmente recomendada de TMP y SMX no es la posología óptima para cada paciente del grupo convencional.

Clasificación de la Investigación

Se trata de un estudio comparativo, prospectivo, clínico, transversal. Se incluyen dos grupos de estudio, ambos manejados bajo el mismo esquema de tratamiento, pero con diferente modelo de estudio farmacocinética que finalmente será comparado. La inclusión de los pacientes a cada grupo se hará de manera aleatoria.

5. Material y métodos

5.1 *Diseño global del Estudio*

Grupo I: Para la farmacocinética convencional, se incluirán 15 pacientes pediátricos, mediante la toma de muestras de sangre a tiempos programados, posterior a la administración de una dosis de TMP/SMX por vía oral (casos_{conv}). Grupo II: Para el estudio de farmacocinética poblacional, se incluirán 30 pacientes más, a quienes sólo se les tomarán 2 muestras por paciente (casos_{pob}).

Con la comparación entre los casos_{conv} y los casos_{pob} se comprobará la utilidad de NONMEM (Hip 1). Se usarán los parámetros farmacocinéticos obtenidos por medio del programa NONMEM para calcular las dosis individuales para cada paciente y se comparará con las dosis que se administra a cada paciente. (Hip 2).

5.2 *Población del estudio*

5.2.1 Criterios de inclusión para los casos convencionales

1. Edad: 2-16 años, ambos sexos
2. Infección de leve-moderada gravedad de vías respiratorias altas o de vías urinarias, por la cual se ha indicado TMP/SMX
3. Posibilidad de acudir al Servicio de medicina interna los días de las tomas de muestra.
4. Obtener el consentimiento informado del padre o su tutor para participar en el estudio.

5.2.2 Criterios de inclusión para los casos poblacionales

1. Edad: 2-16 años, ambos sexos
2. Infección de leve-moderada gravedad de vías respiratorias altas o de vías urinarias, por la cual se ha indicado TMP/SMX
3. Posibilidad de acudir al Servicio de medicina interna al menos con 5 días de tratamiento antibiótico, en caso de paciente ambulatorio.
4. Obtener el consentimiento informado del padre o tutor para participar en el estudio.

5.2.3 Criterios de exclusión en ambos grupos

1. Contraindicación para el uso de TMP/SMX (embarazo, anemia megaloblástica, leucopenia o trombocitopenia, uso de Fenitoína, Acetazolamida, tiazidas o hipoglucemiantes orales)
2. Disfunción renal con niveles séricos de creatinina mayores de 4mg/mL o depuración de creatinina menor de 15mL/min/Kg
4. Disfunción hepática con elevación de bilirrubinas y/o de transaminasas más del doble de valores normales.
5. Diarrea aguda, que puede afectar la absorción del medicamento.

5.2.4 Criterios de eliminación en ambos grupos

1. No acudir a las citas programadas
2. Intolerancia a TMP/SMX
3. No mejoría clínica, con necesidad de cambio de antibiótico
4. Presencia de efectos adversos severos

5.3 Protocolo

Dosis: Todos los pacientes recibirán 4-20mg/Kg TMP-SMX cada 12 horas de una suspensión de TMP/SMX 40/200mg / 5ml por 7 a 10 días.

Estudio convencional: Se recolectarán muestras de sangre (1.5 ml cada una) por medio de venocisis colocada en una vena periférica en el brazo del paciente, que se mantendrá abierta con infusión de una solución salina heparinizada. Se tomarán las muestras a las 0, (muestra previa a la toma del medicamento), 0.25, 0.5, 0.75, 1, 2, 4, 8, 12 y 24h después de la administración oral de la primera dosis.

Estudio poblacional: Se tomarán dos muestras de sangre (1.5ml) mediante una venopunción en una vena periférica del brazo, con intervalos variables entre la administración de TMP/SMX y la toma de muestra. Una toma tiene que ser 30min antes de la administración de la dosis matutina del 5° día de tratamiento y otra 3 h después de esta. Aunque los intervalos dosis-toma pueden variar es de suma importancia determinar exactamente la duración de este intervalo para cada muestra de sangre.

Datos a obtener de cada paciente:

- Edad, sexo, peso, talla e índice de masa corporal
- Estado nutricional del paciente (clasificación de peso para la talla según Gómez) (28-29)
- Afección renal o hepática
- Hora, minutos de la última administración del medicamento
- Historia de administración del antibiótico
- Toma de medicación concomitante
- Presencia de fiebre al momento de la toma

(VER HOJA DE RECOLECCION DE DATOS)

5.3.1 Métodos analíticos

Las determinaciones de las concentraciones de trimetoprim y de sulfametoxazol se llevarán a cabo mediante un método por cromatografía de líquidos de alta resolución, basado en el método previamente reportado por TB Vree y cols (30), el cual se basa en una precipitación de proteínas con ácido perclórico y se inyectan 100 mcL del sobrenadante al sistema cromatográfico. Con la finalidad de incrementar el tiempo de vida media de las columnas de HPLC, se recomienda incubar las muestras durante 10 min a 4°C con ácido perclórico y posteriormente, centrifugar a 10,000 rpm durante 15 min a 4°C. Esto permite separar por completo la fase proteica del sobrenadante, disminuyendo la posibilidad de acarrear precipitados que pudieran bloquear la columna. El método antes descrito ya fue previamente validado en nuestro laboratorio demostrando ser confiable y específico por lo cual dicho método ha sido aplicado para la realización de otros estudios farmacocinéticos. Los parámetros de validación reportados son los siguientes: rango de linealidad de 0.25 a 5 mcg/mL y un valor de $r = 0.996$ para trimetoprim, así como un rango de linealidad de 5 a 100

mcg/mL con un valor de $r = 0.998$ para sulfametoxazol, con una exactitud de 97.7 ± 7.7 para trimetoprim y de 96.0 ± 10 para sulfametoxazol. Los resultados de recuperación obtenidos fueron de $98.5 \pm 3.5\%$ para trimetoprim y de $96.9 \pm 4.0\%$ para sulfametoxazol.

5.3.2 Cálculos farmacocinéticos

Se ajustarán los datos de concentración sérica vs tiempo de SMX y TMP a un modelo monocompartimental con absorción según cinética de primer orden, con 'lag-time', y con eliminación también según cinética de 1er orden en acuerdo con la ecuación 1:

$$C = FD / Vd [e^{-ke \cdot t} - e^{-ka \cdot t}] \quad (1)$$

donde C es la concentración sérica de ambos fármacos, F es la fracción absorbida de la dosis D, Vd es el volumen de distribución, ke y ka son las constantes de eliminación y de absorción respectivamente con cinética de 1er orden, t el tiempo transcurrido desde la administración de la dosis.

Se calculará Cl y Vd usando ABC, que se determina con la regla trapezoidal con extrapolación a infinidad. Cl_{total} y Vd se calculan mediante ecuaciones 2 y 3:

$$Cl_{total} = FD / ABC \quad (2)$$

$$Vd = Cl / ke \quad (3)$$

donde ke se determina calculando la pendiente de la parte lineal de la gráfica $\ln C$ versus t. Teniendo estos parámetros se usa la ecuación 4 para cálculo de F.

$$C_{min, ss} = FD / Vd (1 - e^{-ka \cdot t}) \quad \gg \quad F = C_{min, ss} \times Vd (1 - e^{-ka \cdot t}) / D \quad (4)$$

Para calcular la dosis recomendada del medicamento se usará ecuación 5:

$$D_{rec} = (C_{ss} \text{ des} \times Cl_{total} \times t) / F \quad (5)$$

donde C_{ss} es la concentración sérica deseada durante el estado de equilibrio C_{min ss} es la Concentración mínima en el estado estacionario. Para TMP este valor es 3mcg/mL y para

SMX 120 mcg/mL (1). Para el intervalo de dosificación (τ), se toma de preferencia un valor cercano a $t_{1/2}$.

$t_{1/2}$ se deduce de V_d y Cl con ecuación 6:

$$t_{1/2} = \ln 2 \times V_d / Cl_{total} = 0.693 \cdot V_d / Cl_{total} \quad (6)$$

5.3.3 Análisis con NONMEM

Cálculo de parámetros farmacocinéticos con NONMEM

El estudio de farmacocinética poblacional usando el programa de NONMEM conlleva enormes ventajas: no sólo permite la inclusión de parámetros variables íter- e intraindividuales en el análisis, sino también necesita únicamente 2 determinaciones por paciente estudiado. De esta manera se hace factible el estudio de parámetros farmacocinéticos en pacientes durante la atención clínica rutinaria de todos los días en la consulta externa y en hospitalización. Cualquier determinación de concentración sérica del fármaco puede ser útil, cuando se conoce la hora de la administración de la última dosis y la historia de administración de dosis previas.

Finalmente permite determinar con regresión Bayesiana la dosis ideal en cada paciente.

El programa NONMEM ayuda a describir las observaciones concentración-tiempo en términos de:

A. Parámetros farmacocinéticos de 'efectos fijos', θ_k , por ejemplo Cl y V_d

B. Dos tipos de parámetros farmacocinéticos de efectos al azar (*random effect parameters*)

- variabilidad interindividual de los parámetros fijos θ_k , con las varianzas $\omega_{\theta k}^2$
- variabilidad intraindividual y por errores en la toma de muestra o en la cuantificación de los niveles, con la varianza σ_{ϵ}^2

La función de NONMEM es obtener una estimación de los valores promedios de los parámetros θ_k de las varianzas interindividuales, $\omega_{\theta k}^2$ de cada uno de estos parámetros y una estimación de la varianza de la variabilidad residual, intraindividual y por errores, σ_{ϵ}^2

Si los datos consisten de pares de mediciones concentración-intervalo post-administración, C_{ij} , siendo la i^a medición en el j^o paciente, la concentración esperada se podría expresar como

$$C = F (D_j, T_j, r_{ij}, Cl_j, Vd_j, \dots),$$

con T refiriéndose a la historia de medicación, r_{ij} al intervalo transcurrido desde la i^a administración en el j^o paciente y Vd y Cl a los parámetros de efectos fijos para el j^o individuo. A su vez se pueden relacionar estos parámetros fijos a características individuales de cada paciente, por ejemplo Cl puede depender de la concentración sérica de creatinina y el peso del paciente:

$$Cl_{\text{fármaco}} = \theta_1 + \theta_2 \times (\text{Screat}) + \theta_3 \times (\text{peso})$$

La depuración para el paciente n^o j por consecuencia podría ser:

$$Cl_{\text{fármaco}} = \theta_1 + \theta_2 \times (\text{Screat}) + \theta_3 \times (\text{peso}) + \eta_{Clj}$$

donde se distribuye unimodal con promedio de 0 y varianza igual a la varianza de Cl.

Para Vd se pueden hacer las mismas consideraciones.

Si se piensa que cada medición tiene un error al azar, independiente de la concentración, entonces se podría describir con la ecuación:

$$C_{ij} = C_{\text{esp}} + \varepsilon_{ij}$$

con la variabilidad intraindividual y por error, ε_{ij} de promedio 0 y con varianza σ_ε^2

Para la evaluación con NONMEM se usará un modelo uni-compartimental con absorción y eliminación según cinética de 1er orden.

6. **Estadística y elaboración de resultados**

La evaluación de los resultados del estudio convencional se hará con un programa de computación en BASIC para regresión no lineal y Estrip; para el estudio poblacional se usará el programa NONMEM. Para el análisis estadístico de primera instancia se hará un análisis descriptivo, y se procederá a conocer la distribución de los datos, así como la dispersión de los mismos. Con esta información estaremos en posibilidades de optar por pruebas paramétricas y/o no paramétricas, tanto para el contraste de muestras independientes y para el análisis de varianza para más de dos muestras. Con el fin de hacer la validación de métodos farmacocinéticos poblacionales se utilizarán pruebas de correlación y/o concordancia.

7. **Consideraciones éticas**

Se pedirá la revisión y aprobación del estudio al Comité de Investigación y de Ética del Instituto Nacional de Pediatría, institución en la cual se realizará el estudio. Sólo los pacientes de los cuales el tutor ha firmado la hoja de consentimiento informado (anexo 1)

serán incluidos en el estudio, con la libertad de retirarse del estudio si así lo desean sin repercusión en su atención médica. La elaboración de los datos y el informe de los resultados serán de manera anónima.

8. Bibliografía

1. Mandell GL, Sandle MA. Antimicrobial agents. In: Goodman Gilman A, Rall Th, Nies A, Taylor P (Eds), The pharmacological basis of therapeutics. McGraw-Hill, Singapore, 1991:1047-1057.
2. Lundstrom TS, Sobel JD. Vancomycin, Trimethoprim-Sulfamethoxazol and Rifampin. Inf Dis Clin NA 1995; 9:747-757.
3. Livornese LL, Banz RL, Ingerman MJ, Santoro J. Antibacterial agents in renal failure. Infect Dis Clin NA 1995; 9:591-614.
4. Anderson D, Hughes WT. Infecciones de vías respiratorias inferiores: neumonía por *Pneumocystis jirovecii*. En: Feigin R (Ed), Tratado de infecciones en pediatría. McGrawHill, Mexico 1992:291-298.
5. Kaplan SS, Weinfeld RE, Cotler S, Abruzzo CW, Alexander K. Pharmacokinetic profile of Trimethoprim in dog and man. J Pharm Sci 1970; 59:358-363.
6. Schwarz DE, Rieder J. Pharmacokinetics of Sulfamethoxazole and Trimethoprim in man and their distribution in the rat. Chemotherapy 1970; 15:337-355.
7. Lipuma JJ, Stull TL. Antibacterial agents in pediatrics. Infect Dis Clin NA 1995; 9:560-574.
8. Mandell GL, Petri WA. Sulfonamidas, trimetoprim-sulfametoxazol, quinolonas, y fármacos contra infecciones de las vías urinarias. Goodman-Gilman Eds, Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica, 9ª ed, Capítulo 44 pp. 1123-1140, 2001.
9. Kontoyiannis DP, Rubin RH. Infection in organ transplant recipient: an overview. Infect Dis Clin NA 1995; 9:811-822.
10. Información de producto, Septra®, 1995.
11. Forbes P, Drummond K. Trimethoprim-Sulfamethoxazole in recurrent urinary tract infection in children. J Infect Dis 1973; 128:S626-629.
12. Wilfert C. Trimethoprim-Sulfamethoxazole in children: pharmacokinetics and clinical studies. J Infect Dis 1973; 128:S613-617.
13. Lares-Asseff I, Villegas F, Pérez G, Toledo A, Camacho A, López M. Kinetic effects of Trimethoprim-Sulfamethoxazole in children with biliary atresia: a new dosing regimen. Arch Med Res 1996; 27:183-190.
14. Welling P, Craig W, Gordon L, Kunin C. Pharmacokinetics of Trimethoprim Sulfamethoxazole in normal subjects and in patients with renal failure. J Infect Dis 1973; 128:S556-566.
15. Gunther K, Tdiger A, Stein G. Pharmacokinetics of the sulfonamide-trimethoprim

- combinations, BerIncombin and Sulprim in patients with various degrees of kidney dysfunction. *Pharmazie* 1984; 39:250-253.
16. Siber G, Gorham C, Ericson J, Smith A. Pharmacokinetics of intravenous trimethoprim-Sulfamethoxazole in children and adults with normal and impaired renal function. *Rev Infect Dis* 1982; 4:566-578.
 17. Leggiadro RJ. New developments: pediatric antimicrobial therapy. *CUIT Probl Ped* 1993; 23:3153-22
 18. En: González-Saldaña N (Ed). *Infectología clínica*. México, 1996.
 19. Tucker LB, Miller LC, Schaller JG. Rheumatic disorders. In: Stiehm R (Ed). *Immunologic disorders in infants and children*. WB Saunders Company, Philadelphia, 1996:742-793.
 20. Wincheste R. Rheumatoid arthritis. En: Frank M, Austen KF, Claman HN, Unanue ER (Eds) *Samter's immunologic diseases*. Little, Brown and Company, Boston 1995:699-758.
 21. Cassidy JT, Petty RE. Systemic lupus erythematosus. In: Cassidy JT, Petty RE (Eds) *Pediatric rheumatology*, Churchill Livingstone, New York 1990:261-330
 22. Lares-Asseff 1, Cravioto J, Santiago P, Pérez-Ortíz B. A new dosing regimen for metronidazole in malnourished children. *Scand J Infect Dis* 1993; 25:115-121.
 23. Whiting B, Kelman A, Grevel J. Population pharmacokinetics. Theory and clinical application. *Clin Pharmacokin* 1986; 11:387-401.
 24. Ette E, Kelman A, Howie C, Whiting B. Interpretation of simulation studies for efficient estimation of population pharmacokinetic parameters. *Ann Pharmacother* 1993; 27:1034-1039.
 25. Grasela TH, Antal E, Townsend R, Smith R. An evaluation of population pharmacokinetics in therapeutic trials. Part I. Comparison of methodologies. *Clin Pharmacol Ther* 1986; 39:605-612.
 26. Grasela TH, Antal E, Ereshefsky L, Wells B, Evans R, Smith R. An evaluation of population pharmacokinetics in therapeutic trials. Part II. Detection of a drug-drug interaction. *Clin Pharmacol Ther* 1987; 42:433-441.
 27. Antal E, Grasela TH, Smith R. An evaluation of population pharmacokinetics in therapeutic trials. Part II. Prospective data collection versus retrospective data assembly. *Clin Pharmacol Ther* 1989; 46:552-559.
 28. Gómez F. Desnutrición. *Bol Hosp Infant Mex* 1946; 3:543-551.
 29. Ramos-Galván R. Somatometría Pediátrica. Estudio semilongitudinal en niños de la ciudad de México. *Arch Invest Med* 1975; 6(supl1):25-75.

30. Vree TB, Hekster YA, Am Baars JE. Damsma and Vander Kleijn. Determination of trimethoprim and sulfamethoxazole (co-trimetroxazole) in body fluids of man by means of High performance liquid chromatography. *Journal of Chromatography* 146; 197:103-112.

9. ABREVIACIONES Y DEFINICIONES

D	Dosis administrada
Drec	Dosis recomendada
τ	Intervalo de dosis
F	Fracción de la dosis administrada que llega al corriente sanguíneo (biodisponibilidad)
Ka	Constante de absorción en un modelo de absorción con cinética de primera orden
C	Concentración plasmática
Cesp	Concentración plasmática esperada
ABC	Área bajo la curva
Vd Area	Volumen de distribución de área
Cl	Depuración (<i>Clearance</i>) Si $F = 1$ y la eliminación es de primer orden $Cl = DF/AUC$ constante de eliminación, con eliminación de primer orden
Ke	Constante de eliminación
$t_{1/2}$	Tiempo de vida media
$C_{min_{ss}}$	Concentración mínima en el estado estacionario
θ_k	Cualquier parámetro farmacocinético poblacional fijo
η_{CLj}	Variabilidad interindividual
ε	Variabilidad intraindividual
NONMEM	Non linear mixed effects model
SMX	Sulfametoxazol
CFA	Ciclofosfamida
DM	Dermatomiositis
ARJ	Artritis reumatoide juvenil
LES	Lupus eritematoso sistémico
PABA	Acido para-amino benzoico
MIC	Concentración mínima inhibitoria
'niños sanos'	Pacientes pediátricos sin enfermedad sistémica u otra patología que pudiera afectar parámetros farmacocinéticos

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Los niños con infecciones, por ejemplo de la garganta, de los oídos o de la orina requieren antibiótico, el que damos para estas infecciones es muchas veces Bactrim@ o Septrim@. La cantidad de antibiótico que prescribimos está basada en estudios que se hicieron en los Estados Unidos en adultos. Por eso pedimos su cooperación para una investigación que evalúa cómo un niño mexicano como el suyo acepta el medicamento y cuánto hay que darle del medicamento para un efecto ideal (no demás, ni de menos)

Si se hace el estudio convencional con su niño:

La investigación consiste en la observación estrecha de su niño por un día después de la primera toma del antibiótico. Durante esta observación su niño tendrá un suero, por lo que se tomarán algunas muestras de sangre (1.5 mL cada uno) antes del medicamento y a las 0.25, 0.5, 0.75, 1, 2, 4, 8, 12 y 24h después de la administración de la primera dosis.

Si se hace el estudio poblacional con su niño:

La investigación consiste en la toma de una muestra de sangre de 1.5 mL 30 min antes y tres horas después de la dosis matutina del quinto día de tratamiento.

Para todos los niños:

El estudio no incluye ningún cambio en la medicación que toma para otras enfermedades y sólo tendrá un efecto positivo en el manejo de la infección, tanto de su niño, como de muchos niños mexicanos a futuro. La investigación no llevará ningún costo extra para Usted, sólo se pide acudir puntual a sus citas, como también ha hecho en el pasado. En cualquier momento se puede retirar del estudio sin ninguna repercusión en su atención. Los resultados serán manejados de manera totalmente confidencial. Puede comentar cualquier duda acerca del estudio o de los resultados con los médicos encargados de su paciente.

Doy mi autorización:

Padre o tutor (nombre y firma) Paciente (Firma si es mayor de 12 años)

Responsable del estudio (nombre y firma)

Fecha



INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA

“COMPARACION ENTRE LA FARMACOCINÉTICA POBLACIONAL Y LA FARMACOCINETICA CONVENCIONAL DE TRIMETOPRIM/SULFAMETOXAZOL EN NIÑOS”

(Hoja de recolección de la información)

PROTOCOLO No.: _____

Sitio de investigación: Instituto Nacional de Pediatría
Torre de Investigación “Joaquín Cravioto”
Laboratorio de Farmacología

Domicilio: Av. Del IMAN No. 1, Col. Insurgentes Cuicuilco,
Deleg. Coyoacan, C.P. 04530, México, D.F.

Teléfono: 10840900 Ext. 1428, 1426 y 1459

Responsable del estudio: Dr. Napoleón González Saldaña

HISTORIA CLÍNICA

Ficha de identificación:

Nombre _____ Edad _____
Sexo _____ Lugar y Fecha de nacimiento _____
Diagnóstico Clínico: _____

Antecedentes personales patológicos

Médicos _____ Quirúrgicos _____
Transfusionales _____ Alergias _____
Inmunizaciones _____

Signos vitales de exploración

Frecuencia cardíaca |_|_|_|_| (latidos por minuto)

Presión arterial |_|_|_|_|/|_|_|_|_| (mmHg)

Frecuencia respiratoria |_|_|_|_| (respiraciones por minuto)

Temperatura corporal |_|_|_|_| (grados centígrados)

Peso |_|_|_|_|.|_| (kg) Talla |_|_|_|.|_|_|_| (m) IMC |_|_|_|_|

Laboratorio Clínico

Fecha toma de la muestra

|_|_|_|_|_|_|_|
día mes año

Fecha de resultados

|_|_|_|_|_|_|_|
día mes año

Hematología

Hematocrito	(%)	_____
Hemoglobina	(umol/L)	_____
Eritrocitos	(10 ¹² /L)	_____
Leucocitos	(10 ⁹ /L)	_____
Plaquetas	10 ⁹ /L)	_____

Química sanguínea

Creatinina sérica (mg/dL) _____
TGO (AST) (U/L) _____
TGP (ALT) (U/L) _____
Fosfatasa alcalina (U/L) _____
Bilirrubina (U/L) _____
Albumina mg/dL _____
Proteínas totales mg/dL _____

ESTUDIO FARMACOCINETICO:

Dosis administrada: TMP / SMX mg/kg

Cantidad de suspensión entregada al paciente:

 mL equivalente a mg

FECHA DE INICIO DEL MEDICAMENTO _____

Dosis de inicio _____

Cambio de dosis fecha dosis

Suspendió el tratamiento por alguna causa : fecha _____

Reinició el tratamiento fecha: _____

Tiempos de muestreo Casos Convencionales

Tiempos Estimados	0	0.2 5	0.5	0.7 5	1.0	1.5	2.0	4.0	8.0	12	24
Tiempo Real											

Administración del Medicamento

Volumen de agua ingerido con el medicamento: _____ (mL)

Número de micciones después de administrado el medicamento: _____

Signos vitales tiempo 0

Frecuencia cardiaca |_|_|_|_| (latidos por minuto)

Frecuencia respiratoria _____ (respiraciones por minuto)

Temperatura corporal _____ (grados centígrados)

Presión arterial |_|_|_|_|/|_|_|_|_| (mmHg)
después de estar en reposo, sentado, durante 5 minutos

Signos vitales tiempo 0.25

Frecuencia cardiaca |_|_|_|_| (latidos por minuto)

Frecuencia respiratoria _____ (respiraciones por minuto)

Temperatura corporal _____ (grados centígrados)

Presión arterial |_|_|_|_|/|_|_|_|_| (mmHg)
después de estar en reposo, sentado, durante 5 minutos

Signos vitales tiempo 0.5

Frecuencia cardiaca |_|_|_|_| (latidos por minuto)

Frecuencia respiratoria _____ (respiraciones por minuto)

Temperatura corporal _____ (grados centígrados)

Presión arterial |_|_|_|_|/|_|_|_|_| (mmHg)
después de estar en reposo, sentado, durante 5 minutos

Signos vitales tiempo 0.75

Frecuencia cardiaca |_|_|_|_| (latidos por minuto)

Frecuencia respiratoria _____ (respiraciones por minuto)

Temperatura corporal _____ (grados centígrados)

Presión arterial |__|__|__|/|__|__|__| (mmHg)
después de estar en reposo, sentado, durante 5 minutos

Signos vitales tiempo 1.0

Frecuencia cardiaca |__|__|__| (latidos por minuto)

Frecuencia respiratoria _____ (respiraciones por minuto)

Temperatura corporal _____ (grados centígrados)

Presión arterial |__|__|__|/|__|__|__| (mmHg)
después de estar en reposo, sentado, durante 5 minutos

Signos vitales tiempo 1.5

Frecuencia cardiaca |__|__|__| (latidos por minuto)

Frecuencia respiratoria _____ (respiraciones por minuto)

Temperatura corporal _____ (grados centígrados)

Presión arterial |__|__|__|/|__|__|__| (mmHg)
después de estar en reposo, sentado, durante 5 minutos

Signos vitales tiempo 2.0

Frecuencia cardiaca |__|__|__| (latidos por minuto)

Frecuencia respiratoria _____ (respiraciones por minuto)

Temperatura corporal _____ (grados centígrados)

Presión arterial |__|__|__|/|__|__|__| (mmHg)
después de estar en reposo, sentado, durante 5 minutos

Signos vitales tiempo 4.0

Frecuencia cardiaca |__|__|__| (latidos por minuto)

Frecuencia respiratoria _____ (respiraciones por minuto)

Temperatura corporal _____ (grados centígrados)

Presión arterial |__|__|__|/|__|__|__| (mmHg)
después de estar en reposo, sentado, durante 5 minutos

Temperatura corporal _____ (grados centígrados)

Presión arterial |__|__|__|/|__|__|__| (mmHg)
después de estar en reposo, sentado, durante 5 minutos

POSDOSIS

Frecuencia cardiaca |__|__|__| (latidos por minuto)

Frecuencia respiratoria _____ (respiraciones por minuto)

Temperatura corporal _____ (grados centígrados)

Presión arterial |__|__|__|/|__|__|__| (mmHg)
después de estar en reposo, sentado, durante 5 minutos

FECHA DE INICIO DEL MEDICAMENTO _____

Dosis de inicio _____

Cambio de dosis fecha dosis

Suspendió el tratamiento por alguna causa : fecha _____

Reinició el tratamiento fecha: _____

Eventos adversos

¿El paciente ha experimentado algún **EVENTO ADVERSO** desde la última visita?
SÍ |__| NO |__|

Si **“SÍ”**, favor de llenar el formato de **EVENTOS ADVERSOS**. Si el evento se considera **SERIO**, favor de reportarlo al monitor inmediatamente.

Medicamentos concomitantes

¿El paciente se encuentra tomando algún medicamento diferente a TMP/SMX desde su última visita?
SÍ |__| NO |__|

Si **“SÍ”**, favor de actualizar el formato de **MEDICAMENTOS CONCOMITANTES**.

Enfermedades concomitantes

¿El paciente ha presentado alguna **ENFERMEDAD CONCOMITANTE?**

SÍ **NO**

Si **“SÍ”**, favor actualizar el formato de **ENFERMEDADES CONCOMITANTES**.

FORMA DE EVENTO ADVERSO (llene una forma por cada evento adverso)													
No. Protocolo:			Médico					País: México Ciudad:					
Iniciales del paciente		Número del paciente	Fecha de Nacimiento			Edad	Sexo		Aparición del evento			Desaparición del evento	
			Día	Mes	Año		<input type="checkbox"/> Masculino	Día	Me	Año	Día	Me	Año
							<input type="checkbox"/> Femenino	a	s	o		s	o
Describa el evento adverso (síntomas/signos/duración/exámenes relevantes/datos de laboratorio/tratamiento del evento/efecto residual)													
Historia clínica relevante [e.g.: diagnóstico previo, cirugía, alergias, embarazo con fecha del último periodo (día/mes/año)]													
Medicamento		Dosis diaria	Vía de administración		Indicación			Fechas de tratamiento					
Lote No.								Desde			Hasta		
								Día	Me	Año	Día	Me	Año
								a	s	o	a	s	o
Intensidad del evento adverso <input type="checkbox"/> Leve <input type="checkbox"/> Moderada <input type="checkbox"/> Severa			Medidas tomadas ante el evento adverso Cambio en el medicamento de estudio que pudiera relacionarse con el evento adverso <input type="checkbox"/> Sin cambio <input type="checkbox"/> Descontinuación permanente <input type="checkbox"/> Cambio en dosificación <input type="checkbox"/> Otra acción tomada, especifique <input type="checkbox"/> Descontinuación temporal										
¿El evento se abatió después de interrumpir el medicamento de estudio? <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> No aplica <input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No se sabe			¿El evento recurrió después de la reintroducción del medicamento de estudio? <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> No aplica <input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No se sabe			¿Existe alguna posibilidad razonable de que el evento adverso esté asociado con el medicamento de estudio? <input type="checkbox"/> Altamente probable <input type="checkbox"/> Probable <input type="checkbox"/> Posible <input type="checkbox"/> Condicional <input type="checkbox"/> Improbable <input type="checkbox"/> No relacionado							
Evolución del evento adverso <input type="checkbox"/> Completa recuperación <input type="checkbox"/> Muerte <input type="checkbox"/> Presente al final del estudio													

LABORATORIO DE FARMACOLOGÍA PROTOCOLO No.: _____

No. de paciente Iniciales del paciente Fecha

|_|_| |_|_|_|_|_|_| |_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|

día mes año

RETIRO PREMATURO

ABANDONO POR PARTE DEL PACIENTE

Indique el momento en que se presenta el retiro o abandono del paciente:

Fecha: |_|_|_|_|/|_|_|_|_|/|_|_|_|_|
día mes año (reloj de 24 horas)

Hora: _____ : _____

Los pacientes deben ser retirados del estudio bajo las siguientes circunstancias:

- Emergencia de eventos adversos serios o alarmantes que pueden estar relacionados con el medicamento de estudio.
- Embarazo, en el caso que el voluntario sea del sexo femenino.
- Decisión propia del sujeto.

Motivo que originó el retiro o abandono:

- A solicitud del voluntario o de su representante legal autorizado.
- A discreción del investigador la continuidad del voluntario en el estudio, si es en detrimento del bienestar del individuo.
- A petición del investigador responsable.
- *Evento adverso.
- Confirmación o sospecha de embarazo.
- El paciente no asistió a su cita.
- Otro, especifique: _____

- Por favor complete la forma correspondiente en la sección de **“Eventos Adversos”**.