



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

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

**“FARMACOCINÉTICA POBLACIONAL DE BUPRENORFINA INTRAVENOSA EN
NIÑOS SOMETIDOS A CIRUGÍA ORTOPÉDICA: ANÁLISIS MICROBIOLÓGICO Y DE
LA ESTABILIDAD DE LA SOLUCIÓN PARENTERAL DE BUPRENORFINA**

”

TESIS

PARA OBTENER EL TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN ANESTESIOLOGÍA PEDIÁTRICA

PRESENTA:

DRA. ANA CECILIA KUAN PAIZ

TUTOR: DR. JUAN LUIS CHAVEZ PACHECHO



CIUDAD DE MEXICO.

2018



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.

FARMACOCINÉTICA POBLACIONAL DE BUPRENORFINA INTRAVENOSA EN NIÑOS SOMETIDOS A CIRUGÍA ORTOPÉDICA: ANÁLISIS MICROBIOLÓGICO Y DE LA ESTABILIDAD DE LA SOLUCIÓN PARENTERAL DE BUPRENORFINA



DR. JOSE NICOLAS REYNES MANZUR
DIRECTOR DE ENSEÑANZA



DR. MANUEL ENRIQUE FLORES LANDERO
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE PRE Y POSGRADO



DR. LUIS ALFONSO DIAZ FOSADO
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE LA ESPECIALIDAD EN ANESTESIOLOGIA PEDIATRICA



DR. JUAN LUIS CHAVEZ PACHECO
TUTOR DE TESIS

INDICE

RESUMEN ESTRUCTURADO	1
ANTECEDENTES	2
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	8
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	8
HIPÓTESIS	8
JUSTIFICACIÓN	9
OBJETIVO GENERAL	11
OBJETIVOS PARTICULARES	11
MATERIAL Y MÉTODOS	
Criterios de Selección	12
Metodología	14
FLUJOGRAMA	24
OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES	25
ANÁLISIS ESTADÍSTICO	27
RESULTADOS	30
ANÁLISIS	35
CONCLUSIONES	36
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	37
ANEXOS	40

RESUMEN

Introducción. El dolor en los niños aún se trata insuficientemente y de manera empírica, basado en la tradición y rutina de centros hospitalarios de todo el mundo. Buprenorfina es un opioide semisintético, descrito con una potencia treinta a cincuenta veces mayor a la de la morfina. Es un analgésico de acción central que actúa como un agonista parcial sobre el receptor μ , un antagonista de los receptores κ y un agonista puro del receptor ORL-1 que representa acciones antinociceptivas y bloquea la tolerancia analgésica

Justificación. Siendo la buprenorfina el opioide de mayor consumo en el Instituto Nacional de Pediatría; considerando la limitada información sobre su uso y aspectos farmacocinéticos; es prioritario la realización de estudios farmacológicos y microbiológicos en la población pediátrica, con los cuales podremos conocer los niveles plasmáticos de buprenorfina necesarios para lograr un efecto analgésico así como la estabilidad de la solución para su estudio. Se podrá establecer el cálculo de la dosis óptima para este grupo de pacientes. Este estudio desarrollará y validará en la población pediátrica mexicana un modelo analítico para determinación de buprenorfina en sangre

Planteamiento del Problema. La buprenorfina, ha demostrado ser eficaz y segura en muchos modelos de dolor postoperatorio de moderado a severo en el paciente adulto; sin embargo, a pesar de estar presente en el mercado desde hace más de treinta años y tener un uso generalizado a nivel mundial no se cuentan con estudios de alta evidencia que describan su farmacología en el paciente pediátrico.

Objetivo General. Describir la farmacocinética poblacional de buprenorfina después de la administración endovenosa como esquema analgésico en pacientes pediátricos de 2 a 10 años de edad programados para cirugía ortopédica.

Objetivo Particular 2da Fase. Determinar las condiciones de temperatura y tiempo, en las que la buprenorfina permanezca estable en plasma y sin desarrollo microbiológico durante su manejo, toma de muestra, almacenamiento y procesamiento analítico.

Diseño de la investigación. Estudio descriptivo, observacional, longitudinal y prospectivo.

Criterios de selección.

1. Pacientes pediátricos
2. Femeninos y masculinos
3. Con edades entre 2 a 10 años de edad.
4. Pacientes sometidos a una intervención quirúrgica ortopédica de extremidades.
5. Bajo anestesia regional, general o combinada.
6. Pacientes con Clasificación del Estado Físico de American Society of Anesthesiologists (ASA) I y II.
7. Que sus padres o tutores firmen el consentimiento informado.

Análisis estadístico. Los estimadores puntuales de los parámetros serán reportados con su intervalo de confianza de 95%. El nivel de significancia estadística se fija a $p < 0.05$ para todas las pruebas estadísticas de efecto principal. Se aplicará la prueba de MANOVA para muestras repetidas independientes y ANOVA para la evaluación del dolor. La metodología de análisis poblacional utilizará un modelo no lineal de efectos mixtos. El análisis estadístico de la construcción de la curva farmacocinética y la estimación de los parámetros farmacocinéticos, se realizará con el uso de MONOLIX 4.2

FARMACOCINÉTICA POBLACIONAL DE BUPRENORFINA INTRAVENOSA EN NIÑOS SOMETIDOS A CIRUGÍA ORTOPÉDICA: FASE II ANÁLISIS MICROBIOLÓGICO Y DE LA ESTABILIDAD DE LA SOLUCIÓN PARENTERAL DE BUPRENORFINA.

1. ANTECEDENTES

Buprenorfina es un opioide semisintético derivado de la tebaína, descrito con una potencia treinta a cincuenta veces mayor a la de la morfina. Es un analgésico de acción central que se comporta, en conjunto, y en función del tipo de célula y las condiciones utilizadas, como un agonista parcial sobre el receptor μ , un antagonista de los receptores k y un agonista puro del receptor ORL-1 que representa acciones antinociceptivas y bloquea la tolerancia analgésica.^{1,2} El efecto analgésico se debe a la actividad agonista μ . Su cinética lenta de unión-disociación al receptor, explica su inicio lento y prolongada duración, que depende de la vía de administración. Una peculiaridad de buprenorfina, no observada con otros analgésicos opioides habituales, es una curva de dosis-respuesta en forma de campana, sin presentar un efecto techo terapéutico que limite la analgesia, no así para la depresión respiratoria donde si existe.³

Su disponibilidad sistémica tras su administración oral (0.2-0.4 mg) es de alrededor del 14-16%; después de su administración sublingual (0.1-0.8 mg) es del 30 al 60%. Alcanza su concentración máxima después de su administración sublingual en unos 90 minutos.⁴

Presenta alta lipofilia y un amplio metabolismo de primer paso en la pared intestinal y el hígado. Su metabolismo de primer paso se acompaña de un ciclo enterohepático pronunciado con excreción biliar y posiblemente hidrólisis en la porción inferior del tubo digestivo. Presenta dos vías metabólicas, la principal es la N-desalquilación de norbuprenorfina, catalizada (80-90%) por el citocromo P450, enzimas CYP3A4 y CYP3A5, con contribución de CYP2C8 y CYP2C9.⁵

Tanto buprenorfina y norbuprenorfina sufren glucoronidación por transferasas UDP-glucoronosil (UGTB27) que da lugar a dos metabolitos; a la buprenorfina-3-glucorónido (B3G) y norbuprenorfina-3-glucorónido (N3G). En los seres humanos, las concentraciones máximas en plasma de norbuprenorfina son iguales o superiores a los de buprenorfina. La unión de buprenorfina a las proteínas plasmáticas es relativamente alta en todas las especies y de alrededor del 95-98% en los seres humanos. Se une principalmente a las fracciones globulínicas α y β .

Después de su administración, cerca del 50-71% se elimina en las heces y entre el 10-17% en la orina, lo que clínicamente se traduce en seguridad al administrarse en pacientes con insuficiencia renal. La eliminación de buprenorfina del plasma sigue una curva multiexponencial con una semivida del orden de 3-5 horas en pacientes post-operados.⁶

La vida media de la buprenorfina es trifásica se ha descrito una fase inicial muy rápida con una vida media de 2 minutos, seguido de una redistribución de 20-30 minutos y una lenta eliminación de 3 horas para las vías intravenosa e intramuscular y de 6 horas (fase rápida) y 24 horas (fase lenta) después de la administración sublingual.^{7,8,9}

La descripción de sus parámetros farmacocinéticos sigue un modelo tricompartmental, estos son poco descritos para la población pediátrica; los primeros estudios datan de 1980 donde Bullingham y colaboradores, utilizan modelos alométricos para estimar parámetros pediátricos en niños mayores de 2 años a partir de los parámetros de pacientes adultos.¹⁰

En 1988 Maunuksela y cols., en un estudio doble ciego con una muestra de 60 niños de entre 4 y 14 años de edad, compararon buprenorfina contra morfina como tratamiento para dolor postoperatorio de cirugía ortopédica electiva reportando similar seguridad y eficacia con ambos esquemas, la frecuencia respiratoria disminuyó lentamente después de la administración de buprenorfina, pero sin un grado clínicamente importante de depresión respiratoria. En este estudio aleatorizado, doble ciego, se compararon dos estrategias: buprenorfina 3 mcg/kg intravenosa o morfina 100 mcg/kg intravenosa en el postoperatorio inmediato y posteriormente buprenorfina sublingual 6 mcg/kg o morfina intramuscular 150 mcg/kg. La duración del efecto analgésico fue significativamente más largo en el grupo de la buprenorfina 248 ± 314 vs. 114 ± 109 minutos. Los efectos secundarios reportados fueron náusea/vómito (28% vs. 16%) y retención urinaria (21% vs. 19%), los dos fueron más frecuentes en el grupo de pacientes de la buprenorfina.¹¹

1.1 ANÁLISIS FARMACOCINÉTICO DE POBLACIONES

La farmacocinética estudia la relación entre la dosis de una droga y el curso temporal de sus concentraciones en plasma. La forma clásica consiste en la administración de una dosis del fármaco y posteriormente la obtención de múltiples muestras a diferentes tiempos para caracterizar la curva de concentración versus tiempo y, a partir de ésta realizar el ajuste de los datos a un modelo farmacocinético. Esta metodología, sin embargo, tiene la limitante que se

requiere de un muestreo extensivo, el cual no es factible en algunos grupos de pacientes como los pediátricos, ancianos o críticamente enfermos.

Para superar los inconvenientes derivados de los estudios cinéticos clásicos, en los últimos años se han desarrollado métodos de estimación de parámetros farmacocinéticos basados en modelos de efectos mixtos, los cuales permiten analizar conjuntamente información clínica y farmacocinética procedente de un amplio número de individuos incluso cuando el número de datos de concentración disponibles por cada individuo es reducido.¹²

Los trabajos de Sheiner and Grasela¹³, impulsaron el desarrollo de la farmacocinética de poblaciones, la cual tiene como propósito caracterizar los valores típicos (media) y la variabilidad de los parámetros farmacocinéticos en poblaciones o grupos específicos de pacientes utilizando un mínimo de muestras sanguíneas por paciente considerando la influencia de diversos factores fisiopatológicos y la magnitud de la variabilidad inter e intraindividual. Con esta información es posible entonces elaborar esquemas o pautas de dosificación individualizadas que permiten optimizar la eficacia y minimizar el riesgo de efectos adversos.¹⁴

La construcción de un modelo poblacional requiere un primer modelo estructural que representa el modelo farmacocinético que mejor ajuste a los datos (1, 2 ó 3 compartimentos) y un modelo de regresión para relacionar los parámetros con las covariables de interés. Finalmente un modelo de error o de variabilidad interindividual. Una vez obtenido el modelo final, se tiene que validar. Dos métodos de validación son aceptables; una validación interna utilizando bootstrap y/o una validación externa probando la capacidad predictiva del modelo en un nuevo grupo de pacientes de la población de interés.

En 1989 Olkkola y cols., realizaron el primer reporte sobre la farmacocinética de buprenorfina intravenosa (3 mcg/kg) como premedicación para niños (edad 4.6-7.5 años) sometidos a cirugía menor. Donde concluyen que debido a la rápida disminución de las concentraciones de buprenorfina en plasma, la vida media de eliminación terminal no podía ser estimada de forma fiable. Teniendo en cuenta esta restricción, los valores de aclaramiento parecían ser más altos que en los adultos, aunque los valores de volumen de distribución en estado estable (V_{ss}) fueron similares, determinando que no existían contraindicaciones para su uso como analgésico en los niños.

El $t_{1/2.1}$ y $t_{1/2.2}$ fue de entre 5 y 62 minutos. Aclaramiento (CL) fue de $60 \text{ ml min}^{-1} \text{ kg}^{-1}$ y el V_{ss} de 1.2 a 8.3 l kg^{-1} .⁸

En 1993, Barret y colaboradores realizaron un estudio sobre farmacocinética y efectos fisiológicos de la infusión intravenosa continua ($0.72 \text{ mcg.kg.h}^{-1}$) de buprenorfina en neonatos prematuros (27-32 semanas de edad gestacional) hospitalizados en la Unidad de Cuidados Intensivos, concluyendo que la infusión continua de buprenorfina no ofrecía sedación y analgesia consistente y por lo tanto no era recomendable su uso en este grupo de pacientes.¹⁵

Las dosis recomendadas para su uso intravenoso en pacientes adultos van de 0.003 mg/kg (max. 0.15 mg) cada 6 horas, para infusión continua de 0.0005 mg/kg/h (max. 0.03 mg/h) y para PCA de 0.001 mg/kg (max. 0.06 mg)¹⁶

1.2 PRIMERA FASE:DESARROLLO Y VALIDACIÓN DEL MÉTODO ANALÍTICO PARA LA DETERMINACIÓN DE BUPRENORFINA EN PLASMA.

En la primera fase de este estudio se realizó el desarrollo y validación del método analítico para la determinación de buprenorfina, basándonos en los reportes de Shung-Tai Ho, optimizado a nuestras condiciones cromatográficas descritas por Mercolini et al., 2007¹⁷.

Se analizaron muestras de 8 pacientes atendidos en el Instituto Nacional de Pediatría, con edades de 2-10 años (tabla 7), ASA I y II, para la validación del método. Todos los pacientes fueron llevados a procedimientos quirúrgicos bajo anestesia general balanceada y se les administró una dosis de buprenorfina de 2 mcg/kg al finalizar el procedimiento quirúrgico, previo a la emersión anestésica.

La cromatografía líquida de alta resolución con detección de fluorescencia utilizado en este trabajo se validó en su primera fase de acuerdo con los lineamientos nacionales de la norma **NOM-177-SSA1-2013** y bajo el esquema de buenas prácticas de laboratorio¹⁸. El rango fue lineal en un intervalo de 10 ng/ml a 300 ng/ml con un coeficiente de correlación $r = 0.99901$. (Figura 1) sin embargo, las concentraciones plasmáticas detectadas fueron muy bajas, en todas las edades y cayeron en niveles inferiores a los de la curva (10 ng/ml) por lo que es recomendable implementar una metodología de mayor sensibilidad como lo es la cromatografía líquida acoplada a espectrometría de masas.

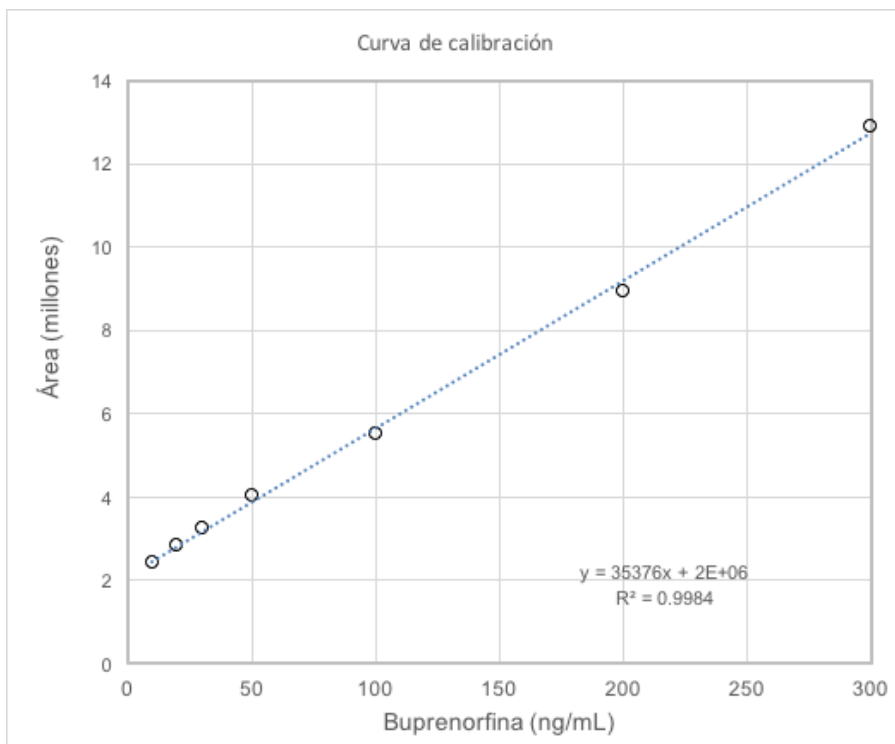


Figura 1. Curva de calibración. Los valores se encuentran en un rango lineal de 10 ng/ml a 300 ng/ml con un coeficiente de correlación $r = 0.99901$

Las muestras fueron reproducibles y repetibles según los estándares de la norma con coeficientes de variabilidad menores al 10% cuando se calcularon a partir de la curva patrón. (Tabla 1)

Repetibilidad (n=5)			
Intradía	25	75	250
promedio	25.73	74.71	234.64
Desv Std	0.66	1.54	5.70
CV	2.57	2.07	2.43
Desviación	2.90	-0.39	-6.15
Reproducibilidad (n=9)			
Interdía	25	75	250
promedio	26.10	75.40	233.51
Desv Std	1.31	1.41	7.00
CV	5.04	1.87	3.00
Desviación	4.41	0.54	-6.60

Tabla 1. Repetibilidad y reproducibilidad

También se evidenció estabilidad a $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ hasta por 14 días y -20° por 24 horas para muestras procesadas.

Aunque la cromatografía líquida de alta resolución con detección de fluorescencia presento varias limitaciones para su implementación en este estudio, la validación de este método podría ser útil para determinar la estabilidad de la buprenorfina comercial.

1.3 CONTROL MICROBIOLÓGICO DE LOS PRODUCTOS FARMACEUTICOS

Según la NOM 001-221 1-2010, en vigencia, el control microbiológico rutinario debe verificar que los criterios se cumplan y que los preparados farmacéuticos se almacenen en condiciones óptimas. La naturaleza y frecuencia de las pruebas varia dependiendo del producto. Las monografías de algunos productos requieren la ausencia para una o más especies de los microorganismos elegidos como indicadores (*Salmonella spp*, *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus* y *Pseudomonas aeruginosa*). Se establece un límite específico para el recuento de Organismos Mesofíticos Aerobios (OMA) y el recuento de total de hongos filamentosos y levaduras (HL). En estos casos puede incluirse el requerimiento de ausencia de alguno de los microorganismos indicadores.²⁰

PAHO – Organización Panamericana de la Salud- y OMS (Organización Mundial de la Salud) requieren para estos estudios que se verifique el método de ensayo, los medios de cultivo y diluyente. Se debe confirmar su recuperación o mantenimiento de microorganismos supervivientes, inhibición o supresión de crecimiento, propiedades de bioquímica, esterilidad y pH.²¹

2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La Organización Mundial de la Salud; puntualiza los datos insuficientes sobre eficacia y seguridad de opioides como tramadol y buprenorfina. La evaluación de los estudios sobre evidencia del uso de buprenorfina en niños de 6 meses a 14 años los refiere como de baja calidad y con resultados poco consistentes.¹⁹

La falta de estudios clínicos sobre aspectos de farmacocinética, farmacodinamia y seguridad que respalden su uso en la población pediátrica nos obliga a limitar el uso irracional de este opioide que tiene un uso frecuente en nuestro Instituto.

3. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál será la estabilidad fisicoquímica y microbiológica del fármaco buprenorfina al ser alicuotada y conservada en diversas condiciones de almacenamiento y temperatura?

4. HIPÓTESIS

Si las muestras de buprenorfina se someten a condiciones diversas de temperatura y almacenamiento entonces su estabilidad y bioseguridad se verá afectada y disminuirá su concentración con el paso del tiempo.

5. JUSTIFICACIÓN

Durante el año 2014, 2015 y el primer semestre del 2016 el consumo reportado de opioides en el Instituto Nacional de Pediatría fue como se reporta:

Opioide	Descripción	UM	Consumo 2014	Consumo 2015	Consumo 2016 Ene-Jun	Consumo Total
Fentanilo	Solución inyectable 0.25mg. Envase con 6 ampolletas con 5 ml	Amp	3378	4086	1696	9160
	Solución inyectable 0.5mg. Envase con 6 ampolletas con 10 ml	Amp	5808	6557	3997	16362
Morfina	Solución inyectable 2.5mg. Envase con 5 ampolletas con 2.5ml	Amp	150	120	993	1263
	Solución inyectable 25mg/ml. Envase con 5 ampolletas de 1ml	Amp	537	371	469	1377
	Solución oral. Cada 100ml contienen: 600mg de morfina. Envase con 50ml	Fco	70	77	107	254
	Tabletas de 15mg. Envase con 20 tabletas	Cja	17	10	35	62
	Tabletas de 10mg. Envase con 20 tabletas	Cja	30	28	20	78
	Tabletas de 30mg Envase con 20 tabletas	Cja	48	25	78	151
	Buprenorfina	Solución inyectable 0.3mg Envase con 6 ampolletas con 1 ml	amp	10297	9082	5600

Reporte proporcionado por QFI. Juan Carlos Galicia Marrufo. Responsable Sanitario de la Farmacia del INP

Ref: RS/JCGM/054/2015, RS/JCGM/037/2016

Siendo la buprenorfina uno de los opioides de mayor consumo en nuestro hospital; considerando la limitada información sobre su uso, sus aspectos farmacocinéticos y de bioseguridad; es prioritario la realización de perfiles farmacológicos en la población pediátrica, con los cuales podremos conocer si existe una correlación entre el nivel plasmático de buprenorfina y su efecto analgésico así como si se correlacionan los niveles plasmáticos del fármaco con la aparición de efectos adversos. También se podrá establecer el cálculo de la dosis óptima para este

grupo de pacientes y conocer si la optimización de su uso, mediante alícuotas es segura para su empleo en los pacientes.

La primera fase de este protocolo se enfocó en validar y desarrollar un método analítico para la determinación de buprenorfina en plasma, la segunda fase tendrá como objetivo primordial el evaluar la estabilidad y el control microbiológico de las muestras obtenidas en plasma.

La presencia de contaminantes microbianos en preparados farmacéuticos puede afectar su actividad terapéutica y la salud del paciente. Por esta razón, es de vital importancia controlar las poblaciones microbianas mediante un estricto control ambiental, limpieza y sanitización de áreas, así como la aplicación de prácticas adecuadas de higiene del personal sanitario encargado de la administración de fármacos. De esta fase del estudio derivará un manual de práctica clínica para la adecuada conservación y administración de la Buprenorfina intravenosa en los pacientes de nuestro Instituto.

En el presente trabajo se cumplieron los primeros dos objetivos particulares, se evaluó la estabilidad fisicoquímica y microbiológica de la solución de buprenorfina alícuotada en jeringas de plástico y almacenada en diferentes condiciones.

6. OBJETIVO GENERAL

Describir la farmacocinética poblacional de buprenorfina después de la administración endovenosa como esquema analgésico en pacientes pediátricos de 2 a 10 años de edad programados para cirugía ortopédica.

7. OBJETIVOS PARTICULARES

- 1 Determinar las condiciones de temperatura y tiempo, en las que la buprenorfina permanezca estable, durante su manejo, toma de muestra, almacenamiento y procesamiento analítico.**
- 2 Determinar el número de unidades formadoras de colonias por mL. (UFC/mL) en las placas donde exista crecimiento de microorganismos mesófilos, Gram negativos y levaduras.**
- 3 Desarrollar y validar el método analítico para la determinación de buprenorfina en sangre y plasma en población pediátrica.
- 4 Determinar los principales parámetros farmacocinéticos (tiempo de vida media, volumen de distribución, depuración y área bajo la curva).
- 5 Evaluar la eficacia analgésica de la buprenorfina mediante escalas de medición de dolor.
- 6 Detectar la presencia de efectos adversos asociados al fármaco.
- 7 Calcular la dosis óptima de buprenorfina en la población estudiada.

8. CLASIFICACIÓN DE LA INVESTIGACIÓN

Estudio descriptivo, observacional, longitudinal y prospectivo.

9. MATERIAL Y MÉTODOS

-POBLACIÓN:

Población objetivo

Pacientes pediátricos sanos, de cualquier sexo, con edades entre 2 y 10 años, que acudan al INP, para someterse a cualquier intervención quirúrgica ortopédica, en los que se les administre buprenorfina como esquema analgésico durante y posterior al procedimiento quirúrgico.

Población elegible

Pacientes pediátricos, de cualquier sexo, con edades entre 2 y 10 años, en que el niño se considera sano a pesar de requerir un procedimiento quirúrgico y entra en la clasificación de ASA I y ASA II, que serán sometidos a alguna intervención quirúrgica ortopédica de extremidades, a los que se les administre buprenorfina como analgésico durante y al final de la cirugía.

-CRITERIOS DE SELECCIÓN

Criterios de inclusión:

1. Pacientes pediátricos
2. Femeninos y masculinos
3. Con edades entre 2 a 10 años de edad.
4. Pacientes sometidos a una intervención quirúrgica ortopédica de extremidades.
5. Bajo anestesia regional, general o combinada.
6. Pacientes con Clasificación del Estado Físico de la Asociación Americana de Anestesiólogos [American Society of Anesthesiologists (ASA)] ASA I y ASA II. (Anexo 1)
7. Que sus padres o tutores firmen el consentimiento informado.

Criterios de exclusión

1. Pacientes que no entren dentro de la clasificación de ASA I y ASA II con enfermedades sistémicas severas no controladas.
2. Pacientes en los que no se realice un procedimiento quirúrgico ortopédico.

Criterios de eliminación

1. Pacientes que no concluyan el muestreo farmacocinético de buprenorfina.
2. Pacientes en los que por decisión médica se suspenda la administración de buprenorfina.

3. Pacientes que presenten alguna complicación o fallezcan en el procedimiento quirúrgico.
4. Aquellos que por algún motivo deseen abandonar la investigación.

-UBICACIÓN DEL ESTUDIO

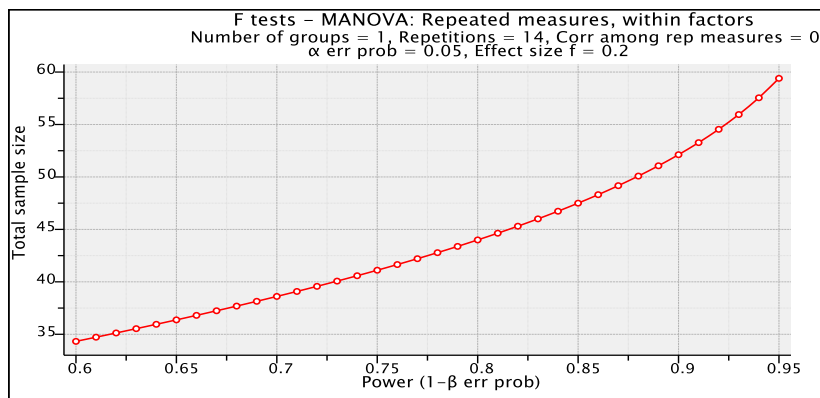
El reclutamiento de pacientes se llevará a cabo en la consulta del Servicio de Ortopedia; la aplicación del fármaco se llevará a cabo en el Quirófano del INP por médicos adscritos al servicio de Anestesiología. El desarrollo y validación del método analítico, procesamiento de las muestras, análisis de los resultados y la elaboración de base de datos serán realizados en Laboratorio de Farmacología del INP y con apoyo metodológico del Dr. Manuel Castillejos López del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias.

TAMAÑO DE MUESTRA

Se utilizó el programa estadístico G power en su versión 3.1.9.2 para determinar el tamaño de la muestra obteniendo **72 pacientes** para un tamaño del efecto de 0.2, error $\alpha=0.05$, $1-\beta= 0.95$ utilizando MANOVA para muestras repetidas independientes.

F tests – MANOVA: Repeated measures, within factors

Options:	Pillai V, O'Brien-Shieh Algorithm	
Analysis:	A priori: Compute required sample size	
Input:	Effect size f	= 0.20
	α err prob	= 0.05
	Power ($1-\beta$ err prob)	= 0.95
	Number of groups	= 1
	Repetitions	= 14
	Corr among rep measures	= 0
Output:	Noncentrality parameter λ	= 33.600000
	Critical F	= 1.934707
	Numerator df	= 13.000000
	Denominator df	= 47.000000
	Total sample size	= 60
	Actual power	= 0.952913
	Pillai V	= 0.358974



Ajuste del 20% por pérdidas = 72 pacientes

METODOLOGÍA

1era Etapa: DESARROLLO Y VALIDACIÓN DEL MÉTODO ANALÍTICO PARA LA DETERMINACIÓN DE BUPRENORFINA EN PLASMA.

Reactivos

Los estándares primarios de buprenorfina serán grado USP. Acetonitrilo será grado HPLC. Las soluciones acuosas serán preparadas usando agua Milli-Q (Simplicity 185, Millipore, Bedford, USA). Todos los productos químicos serán de grado reactivo analítico:

- Acetato de sodio
- Ácido acético glacial
- Carbonato de sodio
- n-Hexano
- Alcohol iso-amílico
- Tubos Falcon con capacidad de 15mL

Equipo:El método HPLC se llevará a cabo en un sistema cromatográfico conteniendo una bomba modelo 510, inyector modelo 717 y un detector de fluorescencia modelo 2475. Se utilizará una columna Symmetry[®] C₁₈ (5µm, 150X3.9 mm de diámetro), marca Waters. Los datos serán analizados con el software Empower[®] 3. Todo el equipo es Waters (Milford, MA, USA).

Condiciones cromatográficas: La fase móvil estará compuesta por acetonitrilo y un buffer de acetato de sodio 5mM con pH 3.75 en una proporción 50:50 (v/v), la cual se preparará todos los días. La fase móvil será filtrada a través de membranas de 0.22 μm . Todas las muestras se inyectarán al sistema HPLC (WattersTM) en un volumen de 200 μL , eluidas a una velocidad de flujo de 0.5 mL/min.

Preparación de soluciones estándar y muestras de control de calidad: La solución stock de buprenorfina conteniendo 300 $\mu\text{g/mL}$ se preparará con acetonitrilo grado HPLC al 100% y se almacenará a -80°C .

Se prepararán soluciones de buprenorfina con agua para obtener las siete soluciones de trabajo de la curva (20X): 1, 10, 20, 50, 100, 250 y 500 ng/mL, así como las soluciones de trabajo de las concentraciones intermedias a la curva: 5, 30 y 300 ng/mL. Alícuotas de 50 μL de estas soluciones de trabajo (20X) se adicionarán a alícuotas de plasma (0.95 mL).

Se preparará una solución stock de nalbufina (estándar interno) conteniendo 1 mg/mL con acetonitrilo y se realizarán diluciones subsecuentes con agua para obtener una solución de trabajo conteniendo 5 $\mu\text{g/mL}$. Se adicionará una alícuota de 50 μL (250 ng) a cada mililitro de plasma.

Preparación de la muestra: Se colocará 1 mL de plasma en un tubo Falcon con capacidad de 15 mL y se le adicionará 50 μL de la solución de trabajo del estándar interno y 1mL de buffer de carbonato de sodio 0.5M (pH 9.25). Las muestras se extraerán con 3 mL de una mezcla de hexano-alcohol iso-amílico (9:1, v/v), se agitarán por 30 minutos en un agitador rotatorio. Se centrifugarán a 1880 g durante 30 minutos, el tubo se colocará a -80°C durante 15 minutos. La fase acuosa se congelará, se separará la fase orgánica y se colocará en un tubo de cristal de 10 mL de capacidad y se evaporará a sequedad con aire seco filtrado. Las muestras serán reconstituidas con 250 μL de fase móvil. Se inyectarán al sistema HPLC 200 μL .

Gráficos de calibración: Los gráficos de calibración se obtendrán mediante las extracciones de las muestras de plasma blanco (sin fármaco adicionado), con la adición de buprenorfina para cubrir el intervalo de concentración de 1 a 500 ng/mL y el estándar interno. La cuantificación se obtendrá mediante la medición de la concentración del fármaco contra la relación de la altura de los picos buprenorfina/nalbufina. Las concentraciones de las muestras desconocidas se determinarán mediante el uso de la regresión lineal (no ponderada) de la concentración del estándar de calibración frente a las relaciones de las alturas de los picos.

Criterios de validación: El método empleado será validado según los lineamientos de la **Norma Oficial Mexicana NOM-177-SSA1-2013**, siguiendo el apartado 9 de la misma “los criterios y requisitos para el análisis de muestras biológicas de un estudio de biodisponibilidad o bioequivalencia”¹⁸

Validación del método analítico: los métodos de análisis para la cuantificación del fármaco de interés deben cumplir con las siguientes características:

Selectividad: Demostrar la no interferencia de compuestos endógenos de la matriz biológica, mediante la evaluación individual de al menos 6 unidades de ésta. Analizar la matriz biológica normal, la lipémica y la hemolizada.

Considerar posibles interferencias de fármacos de uso común, metabolitos, anticoagulantes u otras sustancias que puedan estar presentes en la matriz biológica. La respuesta analítica de las interferencias próximas al tiempo de retención debe ser menor al 20% para el límite inferior de cuantificación del analito y del 5% para el estándar interno (EI).

En el caso de métodos donde el fármaco de interés sea una entidad endógena, la evaluación de la selectividad se centra en que el método sea capaz de diferenciar la cuantificación del fármaco de interés adicionado intencionalmente del endógeno, presente en la matriz biológica que pueda interferir en la cuantificación.

Límite inferior de cuantificación: Se debe determinar con base en el 5% del $C_{máx}$ reportado para el analito de interés, a menos que los objetivos del estudio especifiquen otra cosa, por ejemplo un muestreo truncado, una distribución rápida o alta variabilidad farmacocinética.

Curva de calibración: Establecer el intervalo de la curva de calibración en función a las concentraciones esperadas del (os) analito(s) a cuantificar durante el análisis de las muestras.

Caracterizar por lo menos seis concentraciones distintas sin incluir las muestras blanco. Definir un modelo matemático que describa adecuadamente la relación entre la concentración y la respuesta, la cual debe ser continua y reproducible en el intervalo de trabajo de la curva de calibración.

Cada curva de calibración debe incluir una muestra de blanco de matriz (muestra procesada sin la adición del analito y del EI) y muestra cero (muestra procesada con la adición del EI).

Deben ser evaluadas un mínimo de 3 curvas de calibración e incluir los resultados de la concentración recuperada y el por ciento de desviación.

Los datos de concentración recuperada de la curva de calibración deben estar dentro del 15% de la concentración nominal en cada nivel de concentración, excepto para el límite inferior de cuantificación, ya que puede ser menor o igual que el 20%. Al menos el 75% de las concentraciones de la curva de calibración con un mínimo de 6 puntos deben cumplir con este criterio.

Cuando un punto de la curva de calibración no cumpla con el criterio de aceptación, debe ser rechazado y la curva de calibración debe ser recalculada sin modificar el modelo matemático.

Del total de las curvas evaluadas, al menos el 50% de cada nivel de concentración debe cumplir con el criterio del 15% de la concentración nominal y 20% para el límite inferior de cuantificación.

Precisión y Repetibilidad: Analizar en un mismo día al menos por quintuplicado las siguientes muestras control LIC (límite inferior de cuantificación), MCB (muestra control baja), MCM (muestra control media), MCA (muestra control alta) y MCD (muestra control diluida).

Calcular la concentración obtenida para cada nivel interpolando su respuesta analítica en la curva de calibración.

La MCD debe ser realizada para cada factor de dilución que será aplicado a las muestras durante el estudio. La dilución debe ser realizada con la matriz biológica exenta del fármaco.

El CV% del valor promedio no debe ser mayor que el 15%, excepto para el límite inferior de cuantificación, el cual debe ser menor o igual que 20%.

Reproducibilidad: Analizar al menos por quintuplicado en tres corridas analíticas diferentes y en al menos 2 días, las muestras control LIC, MCB, MCM y MCA.

Para cada MC calcular la concentración recuperada interpolando la respuesta analítica en la curva de calibración.

La adición de otro analista o el uso de otro equipo, debe cumplir con los criterios de reproducibilidad.

El CV% del valor promedio no debe ser mayor que el 15%, excepto para el límite inferior de cuantificación, el cual debe ser menor o igual que 20%.

Exactitud: De los datos de repetibilidad y reproducibilidad calcular la desviación de la concentración obtenida respecto al valor nominal (% de desviación).

El valor promedio del % de desviación no debe ser mayor que el 15%, excepto para el límite inferior de cuantificación, el cual debe ser menor o igual que 20%.

2DA. ETAPA: ANÁLISIS MICROBIOLÓGICO Y DE LA ESTABILIDAD DE LA SOLUCIÓN PARENTERAL DE BUPRENORFINA.

Estudio Microbiológico

Agar Triptona - Extracto de Levadura (Agar para cuenta estándar)

Composición:

Agar Bacteriológico	15.0g	Dextrosa	1.0g
Extracto de Levadura	2.5g	Agua	1L
Triptona	5.0g	pH	7.0

Preparación:

Los componentes se rehidrataron en 1L de agua destilada. Se calentaron agitando frecuentemente hasta su completa disolución, dejándolos hervir durante 1 minuto. Se esterilizaron en autoclave a 121°C (15 lb de presión) durante 15 min. El medio de cultivo se enfrió a 45°C en baño de agua y ahí se mantuvo hasta que se vació en las placas.

En las cajas Petri por duplicado se inocularon 100 µl de Buprenorfina y de 15mL a 20mL de medio de cultivo, con movimientos circulares de derecha a izquierda y de izquierda a derecha se logró la incorporación completa de la Buprenorfina con el medio de cultivo, además se incluyó una caja sin inóculo como testigo de esterilidad. Las placas fueron preparadas de acuerdo a la Norma Oficial Mexicana NOM-092-SSA 1-1994. Una vez inoculadas, las placas se incubaron en condiciones aerobias durante 48h a 37°C.

Las placas se incubaron en condiciones aerobias durante 72 h en temperaturas diversas entre -4 y 40C; en las placas donde exista crecimiento de microorganismos mesófilos, Gram negativos y levaduras se contaron las colonias y se determinara el número de unidades formadoras de colonias por mL. (UFC/mL) considerando el factor de dilución correspondiente, se registró, en el formato anexo correspondiente (Anexo 12)

Estabilidad de la muestra: Determinar las condiciones de temperatura y tiempo entre otros, en las que el fármaco permanezca estable en la matriz biológica, durante su manejo, toma de muestra, almacenamiento y procesamiento analítico.

Evaluar por triplicado la respuesta del analito a las concentraciones de las MCB y MCA, las cuales son analizadas inmediatamente después de su preparación y después de ser sometidas a las condiciones del ensayo evaluadas.

Las muestras control son interpoladas en una curva de calibración recién preparada y las concentraciones obtenidas son comparadas contra la concentración nominal.

La concentración promedio de cada nivel debe estar dentro del 15% de la concentración nominal.

Estabilidad a corto plazo: Evaluar la estabilidad del (os) analito(s) en la matriz biológica a la temperatura y tiempo de procesamiento de la muestra.

Estabilidad a largo plazo: Evaluar la estabilidad del (os) analito(s) en la matriz biológica, bajo las condiciones de almacenamiento en las que se mantendrán las muestras, por un periodo de tiempo – día cero, día tres, siete, diez y catorce - por lo menos equivalente al que transcurre desde la obtención de la muestra hasta su análisis.

Estabilidad en solución: En caso de no utilizar una solución de referencia de manera inmediata, demostrar la estabilidad del (os) analito(s) y EI (si aplica), en al menos una muestra inyectada por triplicado de una solución de referencia principal (de mayor concentración) y de una solución de trabajo (de menor concentración) por triplicado por un tiempo igual o mayor al periodo de uso o almacenamiento que será utilizado durante el análisis de las muestras.

Las estabilidades de la solución de referencia principal y de trabajo deben ser evaluadas con una dilución apropiada, teniendo en consideración la linealidad y detector de medición utilizado.

El valor promedio de la respuesta analítica del o las soluciones en estudio debe ser comparado con respecto al valor promedio obtenido por el análisis por triplicado de una solución recién preparada.

Las soluciones serán consideradas estables si la desviación de la respuesta analítica promedio con respecto a la obtenida con muestras recién preparadas, no es mayor que 10%.

Todas las respuestas analíticas obtenidas deben ser incluidas en el cálculo del valor promedio y sólo se pueden eliminar aquellas que presentaron problemas por alguna causa asignable.

Las especificaciones establecidas anteriormente podrán actualizarse tomando en consideración el tipo de técnica, el avance tecnológico y la actualización que de dichas especificaciones se prevea en la bibliografía científica reconocida internacionalmente.

3ra. Etapa ESTUDIO FARMACOCINÉTICO DE BUPRENORFINA

Previa identificación de pacientes ASA I Y ASA II programados para cirugía ortopédica, un día antes del evento quirúrgico; en el caso de urgencias a través de las solicitudes de cirugía y en coordinación con el servicio de anestesiología. En cuanto al procedimiento anestésico se seguirán los protocolos habituales de valoración preoperatoria y firma de consentimiento por el familiar responsable del menor. Se explicará en qué consiste el estudio de buprenorfina; así como su utilidad posibles riesgos y complicaciones; se dará respuesta clara y precisa de todas las dudas que surjan al familiar responsable, se buscará firma de consentimiento informado y se procederá al estudio farmacocinético.

Técnica anestésica y administración de Buprenorfina

Previo cumplimiento de los criterios de inclusión, se identificarán los pacientes programados para cirugía ortopédica de extremidades urgente o electiva. Uno de los investigadores procederá a explicar la naturaleza del estudio para obtener consentimiento informado por parte de los padres del paciente. Sólo se incluirán aquellos niños cuyos padres hayan consentido y dado por escrito su aprobación.

El tipo de anestesia, la premedicación y los medicamentos usados durante la inducción y mantenimiento de la anestesia serán determinados por el anestesiólogo a cargo del paciente, según su criterio médico.

Al ingreso de paciente a sala de anestesia para el procedimiento quirúrgico planeado, se monitoriza con electrocardiografía (ECG), presión arterial no invasiva (PANI), oximetría de pulso (SpO₂) y capnografía en su caso; se toman primeros parámetros como basales, se programa monitor de signos vitales para toma de los mismos cada 5min. La premedicación y los medicamentos anestésicos serán estandarizados para todos los pacientes: midazolam 0.05-0.1 mg/kg, propofol 2-5 mg/kg, lidocaína 1-2 mg/kg, fentanil 2-4 mcg/kg. Si es necesario se administrará cisatracurio 0.05-0.1 mg/kg o rocuronio 0.3-0.6 mg/kg. Para el manejo de la vía aérea se usarán tubos oro-traqueales o máscaras laríngeas según el criterio del

anestesiólogo. El mantenimiento de la anestesia será bajo ventilación asistida o controlada con sevoflurano o desflurano en conjunto con un opioide como fentanil o sufentanil.

En los casos en los cuales se usen técnicas anestésicas regionales se usará la ropivacaína como anestésico local en concentraciones de 0.2-0.75% más sedación. Se permitirá la administración de medicamentos adyuvantes como: ranitidina 1 mg/kg, paracetamol 10-15 mg/kg, ketorolaco 0.5-1 mg/kg, ondansetrón 100-150 mcg/kg, dexametasona 0.2-0.5 mg/kg.

Una vez terminado el procedimiento quirúrgico, el anestesiólogo tratante iniciará la administración de buprenorfina a una dosis de 2 mcg/kg/dosis horaria hasta cada 6 horas diluida en solución fisiológica al 0.9% de manera lenta por un espacio aproximado de 20min como esquema analgésico. Se instalará además un catéter percutáneo aún bajo efectos anestésicos exclusivo para la extracción de sangre.

Los tiempos de muestreo serán previamente aleatorizados mediante la función "ordenar y filtrar" de Excel, 3 muestras se anotarán en un papel blanco, el cual será colocado dentro de un sobre opaco y cerrado. Una vez que el anestesiólogo o el médico tratante consiguieron el consentimiento informado, se le dará al familiar a que escoja un sobre con los tiempos de muestreo. Conociendo la hora programada para la cirugía y los horarios para las tomas de muestras se procederá a preparar todo el material necesario e ingresar al quirófano junto con el paciente.

Las dosis e intervalos de administración de la buprenorfina serán determinados y supervisados por los investigadores de este estudio. Se tomarán únicamente 3 muestras de sangre de 2.5 mL, asignados en forma aleatoria para construir la curva farmacocinética de buprenorfina en tres diferentes tiempos (1, 3, 5, 7, 10, 15, 30, 45 min, 1, 2, 4 hrs). Las muestras se recolectarán en tubos con anticoagulante, se llevarán al laboratorio de Farmacología del tercer piso de la torre de Investigación "Dr. Joaquín Cravioto" y se centrifugarán a 2000 rpm durante 10 min, posteriormente el plasma se separará y se colocará en tubos debidamente etiquetados y tapados con parafilm y se congelarán a -20°C hasta su análisis.

Analgesia y evaluación de dolor en el postoperatorio

El paciente pasará a una sala de recuperación, en la que estará vigilado y monitoreado cada 15 min durante las primeras 2 hrs y posteriormente en el área de hospitalización hasta completar 36 hrs cumpliendo con las indicaciones que su médico tratante proporcione. Se proporcionará dieta correspondiente, según

indicación médica. Las mediciones de dolor se harán en el postoperatorio inmediato en los tiempos 0, 5, 15, 30, 45 y 60 minutos a las 1.15, 1.30, 1.45, 2, 4 y 8 horas postoperatorias, por alguno de los investigadores de este estudio. La evaluación del dolor se realizará por medio de la Escala FLACC (Anexo 2). Las personas encargadas de evaluar las características físicas y los parámetros fisiológicos de esta escala están familiarizados con su uso y siempre estarán supervisados por uno de los investigadores principales de este estudio.

En caso de presentar datos de dolor intenso a pesar del esquema analgésico establecido se administraran dosis adicionales (“de rescate”) de 1mcg/kg de buprenorfina hasta 6 dosis en 24 hrs con intervalos de una hora entre dosis, hasta que el paciente se encuentre libre de dolor.

Procedimientos para la recolección de información, instrumentos a utilizar y métodos para el control y calidad de los datos

Los datos de cada paciente serán recolectados por los investigadores en un formato diseñado específicamente para esto y que contiene los datos generales y características demográficas; los parámetros farmacocinéticos a evaluar y la evaluación de la intensidad del dolor.

Monitoreo de reacciones adversas.

Una vez terminado el procedimiento quirúrgico y previo al egreso de quirófano, se iniciará la administración de la primera dosis de buprenorfina como esquema analgésico establecido por el médico anestesiólogo, se vigilarán cada 5 minutos los signos vitales en el área de quirófano, cada 15 minutos las primeras 2 horas en el área de recuperación postanestésica y posteriormente cada hora hasta completar 36 horas posoperatorias en el área de hospitalización, todo lo anterior con el fin de detectar alguna variación significativa en los mismos.

En cuanto sea detectada una reacción adversa a medicamento se seguirán los lineamientos establecidos por el Comité de Farmacia y Terapéutica; se realizará el reporte a la Unidad de Farmacovigilancia Hospitalaria junto con el reporte en el formato institucional M-046 y adicionalmente el formato de reacciones adversas (Anexo 11) específico para este proyecto.

Las reacciones adversas para la buprenorfina son bien conocidas y se describen en el anexo 3 así como los medicamentos compatibles e incompatibles (Anexos 5, 6, 7,8).

Aun cuando no existen estudios con alta evidencia describiendo su farmacocinética en el paciente pediátrico, la buprenorfina tiene un amplio margen

terapéutico con mínimos efectos adversos, reportados en la literatura a las dosis e intervalo que utilizaremos en este estudio (Anexo 4).

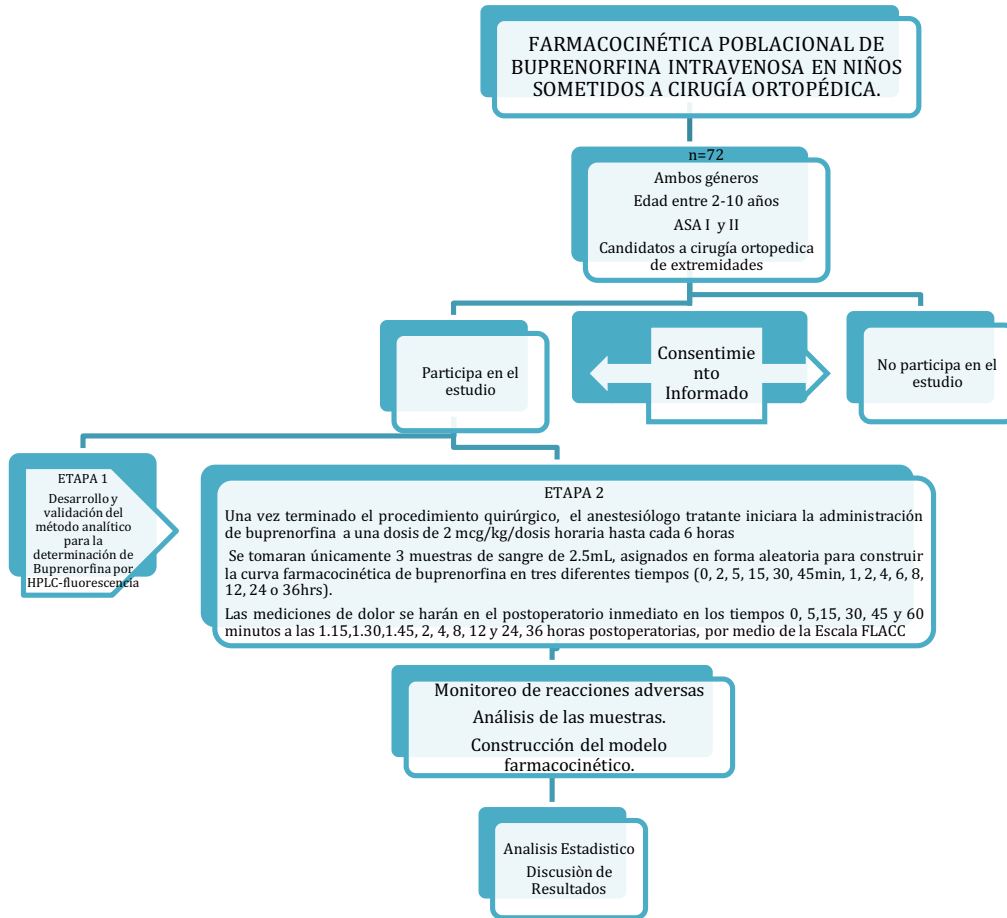
La frecuencia de reacciones adversas se ha presentado en paciente graves por lo que para disminuir aún más estas, solo se aplicara a pacientes ASA I y II (Anexo 1) en los que la politerapia es mínima.

Si apareciera depresión respiratoria (1-5% de los casos), considerada esta una reacción adversa grave), deberán adoptarse las medidas necesarias para mantener la ventilación y la oxigenación adecuadas con asistencia mecánica de la respiración. Se utilizara naloxona como antagonista específico, administrado por vía intravenosa a dosis de 1mcg/kg/dosis respuesta hasta cada 2-3 minutos de manera lenta y diluida en solución salina y monitoreo continuo.

Construcción del modelo farmacocinético.

Modelo estructural: los datos de concentración vs. Tiempo serán descritos utilizando un modelo FC compartimental. Se ajustaran los datos a un modelo de tres compartimentos con el paquete MONOLIX 4.2. Se llevara una hoja de concentración de datos farmacocinéticos de buprenorfina

10. FLUJOGRAMA



11. DEFINICIÓN OPERACIONAL DE LAS VARIABLES.

Variable	Definición conceptual	Definición operativa	Tipo de variable	Escala de medición
EDAD	Tiempo en años que ha transcurrido entre el nacimiento y el momento del procedimiento quirúrgico	Edad en años (2-10)	Cuantitativa discreta	Intervalo
PESO	Volumen de un cuerpo expresado en kilogramos	Kg	Cuantitativa	Continua
GÉNERO	Características anatómicas que permiten diferenciar a un hombre de una mujer	1. Masculino 2. Femenino	Cualitativa Dicotómica	Nominal
INDICE DE MASA CORPORAL	Obtenida por la fórmula de Quetelet.	Asociación entre la masa y la talla de un individuo m^2	Cuantitativa	Continua
ASA	Clasificación del estado físico de la Sociedad Americana de Anestesiología para determinar el riesgo anestésico basado en el estado del paciente previo al procedimiento quirúrgico	I. Paciente sano II. Enfermedad sistémica controlada. III. Enfermedad sistémica pobremente controlada IV. Enfermedad sistémica que impone un riesgo constante a la vida del paciente. V. Paciente moribundo que podría morir si no es llevado al procedimiento quirúrgico. VI. Paciente en muerte cerebral	Cualitativa	Ordinal
ESCALA FLACC	<p>Escala para evaluar el dolor que se utiliza con pacientes no verbales, pre verbales o que no pueden expresar el nivel de dolor.</p> <p>Útil para valorar dolor posquirúrgico. Aplicable en niños a partir de 1 año de edad.</p> <p>(cara, piernas, actividad y consuelo, llanto)</p>	0= No Dolor 1-2=Dolor Leve 3-5=Dolor Moderado 6-8=Dolor Intenso 9-10=Máximo dolor imaginable	Cualitativa	Ordinal
FRECUENCIA CARDIACA	Número de contracciones del corazón por unidad de tiempo	Latidos/minuto	Cuantitativa	Discreta
TENSIÓN ARTERIAL	Resultado de la presión que ejerce la sangre contra las paredes de las arterias	mm/Hg	Cuantitativa	Discreta
FRECUENCIA RESPIRATORIA	Número de respiraciones que efectúa un organismo por unidad de tiempo	Respiraciones/minuto	Cuantitativa	Discreta
SATURACIÓN DE OXÍGENO	Es la relación entre el contenido en oxígeno de la sangre y su capacidad en oxígeno.	%	Cuantitativa	Continua
TEMPERATURA CORPORAL	Magnitud física que expresa el nivel de calor que ostenta un cuerpo determinado	°C	Cuantitativa	Continua
CONCENTRACIÓN MÁXIMA (CMÁX)	Concentración plasmática más alta de la curva.	ng/ml	Cuantitativa	Continua

TIEMPO MÁXIMO (TMAX)	Tiempo tras el cual se alcanza la Cmax	Horas	Cuantitativa	Continua
VOLUMEN DE DISTRIBUCIÓN APARENTE (VD)	Relaciona la cantidad total del fármaco que hay en el organismo en un determinado momento con la concentración plasmática del fármaco	L/kg	Cuantitativa	Continua
VIDA MEDIA BIOLÓGICA (T1/2)	Tiempo necesario para que la concentración del fármaco se reduzca a la mitad	hrs ⁻¹	Cuantitativa	Continua
AREA BAJO LA CURVA (ABC)	Parámetro farmacocinético que refleja la cantidad total de fármaco que alcanza la circulación sistémica	ug/ml/h	Cuantitativa	Continua
TIEMPO DE ALMACENAMIENTO	lapso transcurrido desde la la preparación de la alicuota y su análisis	días	Cuantitativa	discreta
CONDICION DE ALMACENAMIENTO	Presencia o ausencia de luz para el análisis de la solución	Luz oscuridad	Cualitativa	Dicotómica
CRECIMIENTO BACTERIANO	Cantidad de UFC de microorganismos por mL	UFC/mL	Cuantitativa	Continua

12. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

El análisis estadístico de los datos se hará con el programa SPSS 22.0. Los estimadores puntuales de los parámetros serán reportados con su intervalo de confianza de 95%. El nivel de significancia estadística se fija a $P < 0.05$ para todas las pruebas estadísticas de efecto principal. Las variables cualitativas se reportarán las frecuencias absolutas y relativas. Los datos de las variables cuantitativas serán resumidos en media y desviación estándar o mediana y amplitud intercuartil, según la forma de distribución de datos observada. La compatibilidad de éstas distribuciones de las variables estudiadas con el modelo normal se evaluará por medio de la prueba de bondad de ajuste de W de Shapiro-Wilk.

Para comparar las características clínicas del grupo se utilizarán: "t" de Student para la edad. MANOVA para el valor de concentraciones plasmáticas de buprenorfina y valoración de dolor en los diferentes tiempos de registro.

La metodología de análisis farmacocinético poblacional, utilizara un modelo no lineal de efectos mixtos. El análisis estadístico de la construcción de la curva farmacocinética y la estimación de los parámetros farmacocinéticos, se realizará con el uso de MONOLIX 4.2.

13. CONSIDERACIONES ÉTICAS

El presente estudio se llevará a cabo de acuerdo con los principios de la Declaración de Helsinki en investigación biomédica adoptada por la 18ª Asamblea Medica Mundial, Helsinki, Finlandia en junio 1964 y enmendada por la 29ª Asamblea Medica Mundial Tokio, Japón, octubre 1975, la 35ª Asamblea medica Mundial de Venecia, Italia, Octubre 1983, y la 41ª Asamblea Medica Mundial Hong Kong, septiembre 1989 y Conforme reglamentos y regulaciones de la Secretaria de Salud en materia de investigación clínica, así mismo seguirá los preceptos de las Buenas Prácticas Clínicas.

La participación del personal implicado los cuales son los autores y coautores del presente estudio es voluntaria y sin ningún conflicto de interés por parte de los mismos. Se salvaguardará la confidencialidad de los datos de los sujetos involucrados. Los datos personales de identificación de los sujetos de investigación almacenados en bases de datos custodiadas por los investigadores y reposan en los computadores personales de los investigadores en el Instituto Nacional de Pediatría. El acceso a los computadores en donde se almacenan las bases de datos estará protegido con nombre de usuario y contraseñas exclusivas. El tiempo de almacenamiento y custodia de las bases de datos es indefinido.

Los sujetos y la información derivada de la recolección de los datos se codificarán con un número consecutivo, lo que conservará su anonimato para los análisis. Los datos personales se utilizarán solo en razón a la necesidad de contactar a los sujetos en alguna de las etapas del proceso investigativo. Se protegerá la identidad de los sujetos de investigación en todo tipo de divulgación académica que se haga de los resultados del estudio.

14. REQUERIMIENTOS DE BIOSEGURIDAD

Sangre en tubo: Se utiliza una bata de laboratorio adecuada, guantes. La sangre recolectada será transportada por medios terrestres en un lapso no mayor a 2 horas en un recipiente secundario refrigerado entre 4-8°C, el cual estará debidamente identificado.

Los tubos Vacutainer serán desechados en bolsa roja (material peligroso biológico-infeccioso), las lancetas se depositarán en los contenedores de punzocortantes y se almacenarán hasta que pase el personal del RPBI. Los consumibles como puntas y tubos Eppendorf que estuvieron en contacto con sangre y reactivos se colocarán en recipientes con cloro por lo menos un día, después se sacarán del recipiente y se desecharán a la bolsa naranja y se almacenan temporalmente en el área de procesamiento de muestras del laboratorio de Farmacología en el hasta que pase el personal de RPBI.

Las gasas, torundas, guantes y cubre bocas que estuvo en contacto con sangre o reactivo con cloruro de guanidino se desecha en bolsa naranja (manejo especial).

Desechos de etanol, éter etílico, acetato de etilo y acetonitrilo: Las mezclas se colectan en frascos ámbar de 4 lt, se etiquetan con etiqueta naranja (residuos peligrosos químicos) se almacenan temporalmente en el área de procesamiento de muestras del laboratorio de Farmacología, se programa la entrega de residuos peligrosos tipo químico (CRETI) cada miércoles, la persona encargada es C. Irene Herrerías Macías.

15. FACTIBILIDAD DEL ESTUDIO

Factibilidad operativa

En el área de quirófano se utiliza de manera rutinaria por el servicio de Anestesiología del Instituto Nacional de Pediatría, la buprenorfina como esquema analgésico posoperatorio; de igual manera en el área de hospitalización los especialistas cuentan con acceso al opioide antes mencionado y los recursos humanos necesarios para el monitoreo continuo de los pacientes. Los

investigadores del área de investigación en Farmacología realizaron el estudio farmacocinético de la buprenorfina.

Factibilidad técnica

El INP cuenta con quirófanos y salas para procedimientos diagnósticos bien equipados, en los que se realizan cirugías en forma rutinaria. Además cabe mencionar que en el laboratorio de Farmacología de la Torre de Investigación “Dr. Joaquín Cravioto”, se cuenta con el equipo necesario para realizar el análisis de Buprenorfina. Los investigadores en ciencias médicas, los médicos especialistas y los técnicos de laboratorio, poseen la experiencia en investigaciones previas de este tipo y habilidades necesarias, para realizar ésta investigación.

Factibilidad económica

Algunos de los gastos del trabajo de investigación se encuentran cubiertos mediante los recursos con los cuales ya cuenta el Instituto Nacional de Pediatría. El estudio se realizará en pacientes que requieren cirugía indicada por su médico tratante.

Se obtuvo financiamiento (interno y/o externo) por medio de convocatorias, para comprar las columnas y reactivos necesarios para el desarrollo y validación de la técnica HPLC para la determinación de los niveles plasmáticos de buprenorfina.

16. RESULTADOS

Para la cuantificación del fármaco se utilizó un método previamente desarrollado y validado en el laboratorio, el método es lineal y reproducible. El tiempo de retención para la buprenorfina fue 5.02 minutos (Figura 1), y fue lineal en el rango de 10-300 ng/ml (Figura 2) con un coeficiente de correlación lineal de 0.9998.

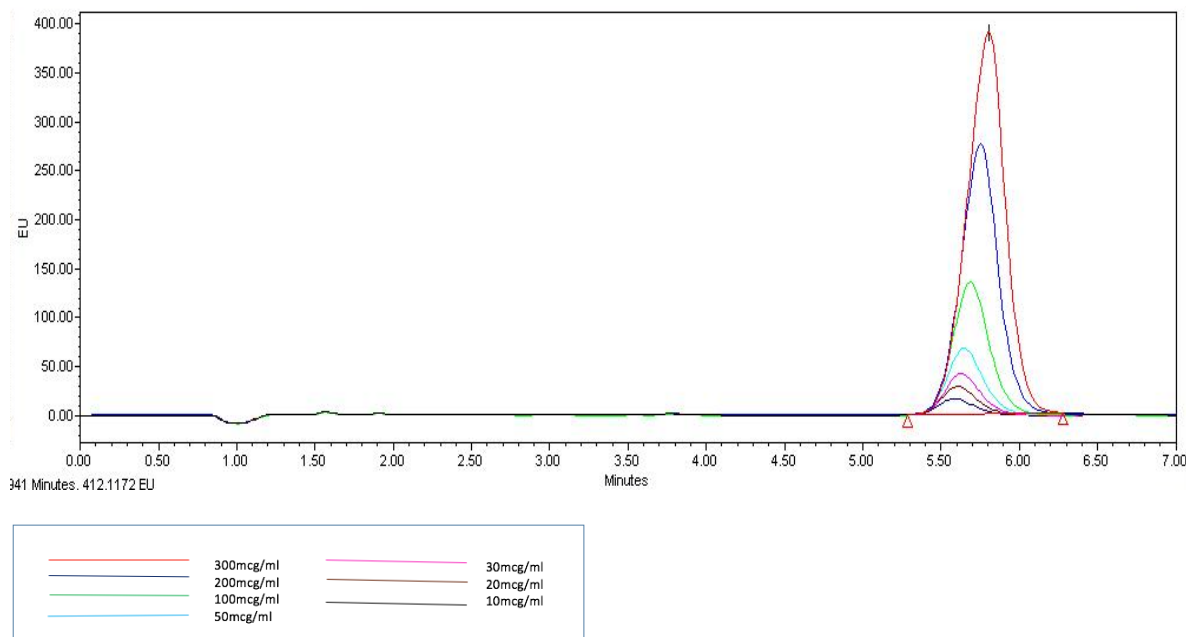


Figura 1. Cromatogramas de las concentraciones de Buprenorfina en solución.

Peak: BUPRENORFINA

	Name	Level	X Value	Response	Calc. Value	% Deviation	Manual	Ignore
1	BUPRENORFINA		10.000000	2738410.849906	10.992781	9.928	No	No
2	BUPRENORFINA		20.000000	4793230.592102	20.056915	0.285	No	No
3	BUPRENORFINA		30.000000	6977461.603716	29.691903	-1.027	No	No
4	BUPRENORFINA		50.000000	11267236.969493	48.614780	-2.770	No	No
5	BUPRENORFINA		100.000000	22613066.754881	98.663026	-1.337	No	No
6	BUPRENORFINA		200.000000	46476960.583523	203.930430	1.965	No	No
7	BUPRENORFINA		300.000000	67813701.542697	298.050164	-0.650	No	No

Figura 2. Interpretación. Respuesta (AUC) de cada una de las concentraciones de buprenorfina mostradas en la figura 1.

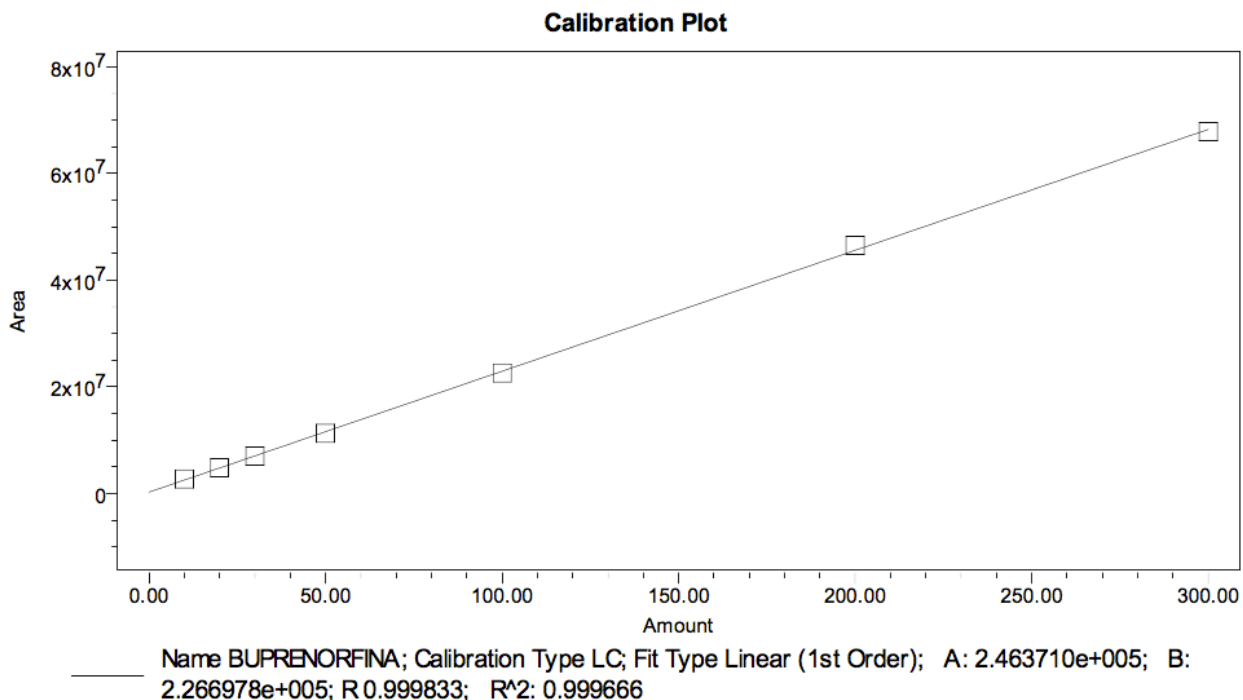


Figura 3. Análisis de regresión lineal de las concentraciones de Buprenorfina en solución.

17.1 Estabilidad Fisicoquímica

Una vez desarrollado el método, dio pauta a someter muestras de solución de fármaco patente y genérico en diferentes condiciones de almacenamiento: temperatura ambiente, 4°C y 40°C, así como luz y oscuridad.

Tomando como punto control para evaluar la estabilidad una concentración de 150 ng/ml, no hubo diferencia en la estabilidad entre el compuesto genérico y el patente (Temgesic). Asimismo, el fármaco en la solución se mostró estable en todas las condiciones de análisis, como se observa en la tabla 4 (temperatura ambiente en presencia o ausencia de luz), tabla 5 (4 °C en presencia o ausencia de luz) y tabla 6 (40 °C en presencia o ausencia de luz).

CONDICION TEMP AMBIENTE

DIA	BUPRENORFINA - TEMGESIC		BUPRENORFINA GI	
	luz	oscuridad	luz	oscuridad
0	150.84	144.67	152.56	151.98
3	149.91	149.16	142.14	150.98
7	146.85	151.31	151.43	150.96
10	150.59	147.26	145.72	150.43
14	151.10	149.22	150.99	150.65

(Anexo 12) Tabla Estabilidad de Buprenorfina a Temperatura ambiente

CONDICION TEMP 4°C

DIA	BUPRENORFINA - TEMGESIC		BUPRENORFINA GI	
	luz	oscuridad	luz	oscuridad
0	151.88	150.47	150.93	152.09
3	150.34	150.36	151.05	150.76
7	144.31	141.10	140.64	145.38
10	135.84	141.37	149.34	152.00
14	138.20	146.91	152.31	151.15

(Anexo 13) Tabla de Estabilidad de Buprenorfina a 4°C de Temperatura

CONDICION TEMP 40 °C

DIA	BUPRENORFINA - TEMGESIC		BUPRENORFINA GI	
	luz	oscuridad	luz	oscuridad
0	150.81	151.94	151.84	152.65
3	150.93	151.27	150.84	151.92
7	153.27	150.01	150.87	150.45
10	138.76	151.16	148.45	147.81
14	151.86	150.62	148.92	123.29

(Anexo 14) Tabla de Estabilidad de Buprenorfina a 40°C de Temperatura

17.2 Análisis Microbiológico

Se inoculó Buprenorfina, solución inyectable en placas Petri de Agar-Triptano Extracto de levadura, y se sometieron a análisis microbiológico durante 7 días en condiciones ambiente (no controladas) y bajo medidas asépticas (en campana de flujo laminar y medios de protección).

Como puede observarse en la tabla 7, en condiciones ambientes se presentó crecimiento microbiano, tanto de bacterias como de levaduras.

En esta tabla se puede observar que preparando las alícuotas en condiciones no asépticas, similar a la realizada en ambiente hospitalario común, se predispone a crecimiento y aislamiento de microorganismos que son compatibles con contaminación por manipulación.

	DIA CERO	DIA 3	DIA 5	DIA 7
1.- T-T° Amb				
2.- T-4°C		50 UFC/mL Levaduras		
3.- T-40°C	150 UFC/mL Microorg. Mesofilos			
4.- T-T° Amb-A				
5.- T-4°C-A		50 UFC/mL Microorg. Mesofilos	50 UFC/mL Microorg. Mesofilos	
6.- T-40°C-A			50 UFC/mL Microorg. Mesofilos	
7.- B-T° AmbA		50 UFC/mL Microorg. Mesofilos	50 UFC/mL Microorg. Mesofilos	
8.- B-4°C		50 UFC/mL Microorg. Mesofilos		
9.- B-40°C-A				
10.- B-T° Amb				50 UFC/mL Microorg. Mesofilos
11.- B-4°C				
12.- B-40°C	150 UFC/mL Microorg. Mesofilos	150 UFC/mL Microorg. Mesofilos	50 UFC/mL Levaduras	50 UFC/mL Microorg. Mesofilos

(Anexo 15) Tabla Crecimiento microbiano observado en alícuotas preparadas en condiciones no asépticas.

En el día cero de toma de la muestra a 40°C se observó crecimiento de mesófilos aerobios. Se reportó crecimiento de más de 150 UFC/ml de mesófilos aerobios a 40°C el cual no continuó relación o crecimiento exponencial en las siguientes muestras. Los días 3 y 5 mostraron crecimiento aislado de levaduras y de mesófilos aerobios en temperatura ambiente, 4°C y 40°C.

Posteriormente, se tomaron medidas de asepsia y se repitieron las mediciones e inoculaciones anteriores en un ambiente controlado con campana de flujo laminar y medidas de protección, observando ausencia de crecimiento bacteriano en todas las muestras obtenidas (Anexo 13).

	DIA CERO	DIA 3	DIA 5	DIA 7
1.- T-T° Amb	NHC	NHC	NHC	NHC
2.- T-4°C	NHC	NHC	NHC	NHC
3.- T-40°C	NHC	NHC	NHC	NHC
4.- T-T°Amb-A	NHC	NHC	ND	ND
5.- T-4°C-A	NHC	NHC	NHC	NHC
6.- T-40°C-A	NHC	NHC	NHC	NHC
7.- B-T° AmbA	NHC	NHC	NHC	NHC
8.- B-4°C	NHC	NHC	NHC	NHC
9.- B-40°C-A	NHC	NHC	NHC	NHC
10.- B-T° Amb	NHC	NHC	NHC	NHC
11.- B-4°C-1	NHC	NHC	NHC	NHC
12.- B-40°C-2	NHC	NHC	NHC	NHC

(Anexo 16)

ANALISIS

En el 2010, Amri y Chachaty³³ realizaron un estudio microbiológico para el fármaco oxicodona, la cual resultó ser estable hasta por 28 días en condiciones de laboratorio. En nuestro estudio la buprenorfina no mostró poseer propiedades antimicrobianas como otros compuestos pueden tener (antraquinonas por ejemplo), por lo cual, al ser manipulada fuera de condiciones asépticas predispone a crecimiento de microorganismos en jeringas y medios de cultivo. En condiciones de asepsia y con medios de protección personal en condiciones controladas mostró ser suficiente para mantener la esterilidad de la soluciones inyectable.

En el presente estudio se determinó la estabilidad fisicoquímica de la buprenorfina hasta los 7 días en diversas condiciones, el compuesto resultó estable. Tomando en cuenta que tanto la oxicodona como la buprenorfina son opioides sintéticos, podríamos asumir que tendrían un comportamiento similar y quizás la buprenorfina tenga una estabilidad mucho mayor a 7 días.

Tanto la oxicodona como el fármaco de este estudio no mostraron degradación durante el periodo de prueba, su contenido vario menos del 10% del contenido inicial, lo cual es aceptable según la European Pharmacopeia y la Norma Oficial Mexicana vigente.

En el Instituto Gustave-Roussy en Francia, Chapalain-Pargade realizó un estudio describiendo la estabilidad fisicoquímica y microbiológica de los opioides fentanilo y sufentanilo. En su cultivo microbiológico se buscaron selectivamente *C.albicans*, *S. aureus*, *P. aeruginosa* y *C. Sporogenes*³⁴. Similar a lo que aquí reportamos, Chapalain muestra contaminación de las bolsas de almacenamiento de PVC al ser manipuladas en condiciones no asépticas. Fisicoquímicamente se demostró estabilidad de fentanilo y sufentanilo por hasta 14 días.

En nuestro ensayo, una vez que se tomaron las medidas de protección y manipulación de la solución correspondiente, no se encontró crecimiento bacteriano en buprenorfina en ninguna circunstancia hasta los 7 días.

Sin embargo, no podemos suponer que todos los anestésicos tienen el mismo comportamiento y estabilidad. En el 2014, Pignard publicó la estabilidad del cisatracurio. Éste mostró estabilidad fisicoquímica por solo 24 horas almacenado de 5-25°C en diluciones con solución salina normal y solución dextrosa 5%³⁵. Más allá de las 24 horas a temperatura de 25°C se reportaron productos de degradación tóxica en soluciones 0.1mg/mL. Las diluciones 10-300ng/ml fueron aforadas en solución salina normal para su almacenamiento y estudio.

El presente estudio da pauta a una guía de uso de la dosificación en alícuotas de buprenorfina para hacer más eficiente su empleo.

CONCLUSIONES

1. El fármaco buprenorfina, alícuotado en jeringas de plástico de 1 mL mostró ser estable fisicoquímicamente por hasta 7 días al ser almacenado a temperaturas de 4 °C, temperatura ambiente (25 °C) y a 40 °C.
2. El fármaco también mostró estabilidad fisicoquímica al ser conservado en presencia o ausencia de luz a las diferentes temperaturas del estudio (4, 25 y 40 °C).
3. No hubo diferencias en la estabilidad del compuesto al comparar el fármaco innovador (Temgesic) con el genérico.
4. Bajo manipulación no aséptica de las alícuotas de buprenorfina se presentó crecimiento microbiano de bacterias y levaduras, tanto en el innovador como en el genérico.
5. No se observó crecimiento microbiano durante 7 días, en ninguna preparación, cuando se realizaron las alícuotas bajo condiciones asépticas y empleando medios de protección personal.

17. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Goldschneider K., Anand K.: **Long-Term Consequences of Pain in Neonates**. In Schechter N., Berde C., Yaster M. Pain in Infants, Childrens and Adolescentes. 2nd ed. Lippincott Williams &Wilkins. USA 2003 pp 58-70.
2. Lutfy K, Cowan A. **A unique drug with complex pharmacology**. Curr Neuropharmacol. 2004; 2:395–402.
3. Pergolizzi J, Aloisi AM, Dahan A, Filitz J, Langford R, Likar R, et. Al. **Current knowledge of buprenorphine and its unique pharmacological profile**. Pain Pract 2010; 10 (5):428-50.
4. Dahan A. Yassen A, Bijl H et al. **Comparison of the respiratory effects of intravenous buprenorphine and fentanyl in humans and rats**. Br J Anaesth 2005; 94:825-834.
5. McQuay HJ, Moore RA. **Buprenorphine kinetics in humans**. In: Cowan A., Lewis JW. Buprenorphine: Combating Drug Abuse with a unique opioid. New York, Wiley-Liss, 1995 pp 137-147.
6. Brown S., Holtzman M., Kim T, Kharasch E. **Buprenorphine metabolites, buprenorphine-3-glucuronide and norbuprenorphine-3-glucuronide, are biologically active**. Anesthesiology. 2011 December; 115(6): 1251–1260.
7. Christoph T, Kögel B, Schiene K, Méen M, De Vry J, Friderichs E. **Broad analgesic profile of buprenorphine in rodent models of acute and chronic pain**. Eur J Pharmacol. 2005 Jan 10;507(1-3):87-98.
8. Maunuksela EL, Korpela R, Olkkola KT. **Double blind, multiple-dose comparasion of buprenorphine and morphine in postoperative pain of children**. Br J Anaesth 1988; 60: 48-55.
9. Olkkola K, Maunuksela E, Korpela R. **Pharmacokinetics of intravenous buprenorphine in children**. Br. J. clin. Pharmac. 1989; 28: 202-204.
10. Bullingham RE, McQuay HJ, Moore A. et al. **Buprenorphine kinetics**. Clin Pharmacol Ther 1980; 28: 667–672.
11. Maunuksela E-L., Korpela, R. Y Olkkola, K. **Comparison of buprenorphine with morphine in the treatment of postoperative pain in children**. Anesth & Analg. 1988; 67(3), 233-239.
12. Grasela TH, Sheiner LB. **Pharmacostatistical modelling for observational data**. J Pharmacokin Biopharm 1991; 19: 25S-36S.
13. Sheiner LB and Grasela TH. **An Introduction of Mixed Effect Modeling: Concepts, Definitions, and Justification**. J Pharmacokin Biopharm 1991; 19 (3):11S-24S.

14. Barranco-Garduño LM, Neri-Salvador JC, León-Molina H, Carrasco-Portugal MC, y col. **La farmacocinética poblacional y su importancia en la terapéutica.** Med Int Mex 2011; 27(4):370-377.
15. Barrett DA., Simpson J., Rutter N. Kurihara-Bergstrom T., Shaw PN. Davis SS. **The pharmacokinetics and physiological effects of buprenorphine infusion in premature neonates.** Br J Clin Pharmac 1993; 36:215-219.
16. Zernikow B, Michel E, Craig F, Anderson B. **Pediatric Palliative Care: Use of Opioids for the Management of Pain.** Paediatric Drugs; 2009; 11, 2; 129-151.
17. Mercolini L., Mandrioli R., Conti M., Leonardi C., Gerra G & Raggi M.A. **Simultaneous determination of methadone, buprenorphine and norbuprenorphine in biological fluids for therapeutic drug monitoring purposes.** Journal of Chromatography B, 2007; 847; 95-102.
18. Norma Oficial Mexicana **NOM-177-SSA1-2013.** Que establece las pruebas y procedimientos para demostrar que un medicamento es intercambiable. Requisitos a que deben sujetarse los Terceros Autorizados que realicen las pruebas de intercambiabilidad. Requisitos para realizar los estudios de biocomparabilidad. Requisitos a que deben sujetarse los Terceros Autorizados, Centros de Investigación o Instituciones Hospitalarias que realicen las pruebas de biocomparabilidad.
19. Organización Mundial de la Salud. **WHO Guidelines on the pharmacological treatment of persisting pain in children with medical illnesses.** 2012.
20. Norma Oficial Mexicana **NOM-001-SSA1-2010.** Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos. Análisis Microbiológico de Productos Farmacéuticos no Esteriles. CPFEUM. 2016
21. Organización Mundial de la Salud. **WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations: forty-fifth report.** 2011
22. Mak PH, Campbell RC, Irwin MG; American Society of Anesthesiologists. **The ASA Physical Status Classification: inter-observer consistency.** American Society of Anesthesiologists. Anaesth Intensive Care 2002; 30(5):633-40. ESCALA ASA
23. Vidal M, Calderón E, Martínez E, González A, Torres L. **Dolor en Neonatos.** Rev. Soc. Esp. Dolor 2005; 12: 98-111.
24. Merkel SI, Voepel-Lewis T, Shayevitz JR, Malviya S. **The FLACC: a Behavioral scale for scoring postoperative pain in young children.** Pediatr Nurs. 1997; 23(3):293-7.
25. Manworren RC, Hynan LS. **Clinical validation of FLACC: preverbal patient pain scale.** Pediatr Nurs. 2003; 29(2):140-6.
26. Sadhasivam S., Chidambaran V., Olbrecht V., Costandi A., Clay S, et. Al. **Opioid-related adverse effects in children undergoing surgery: unequal**

- burden on younger girls with higher doses of opioids.** Pain Medicine, 2015; 16; 985-997.
27. Gan T., Diemunsch P., Habib A., Kovac A., Kranke P., Meyer T et. Al. **Consensus guidelines for the management of postoperative nausea and vomiting.** Anesthesia & Analgesia, 2014; 118(1); 85-113.
 28. De Gregori S., De Gregori M., Ranzani GN., Allegri M., Minella C., Regazzi M. **Morphine metabolism, transport and brain disposition.** Metab Brain Dis. 2012; 27: 1-5.
 29. Lundeberg S. & Roelofse J.A. **Aspects of pharmacokinetics and pharmacodynamics of sufentanil in pediatric practice.** Pediatric Anesthesia. 2011; 21: 274-279.
 30. Ince I., de Wildt S., Peeters M., Murry D., Tibboel D., Danhof M., ET. Al. **Critical Illness is a major determinant of midazolam clearance in children aged 1 month to 17 years.** Ther Drug Monit. 2012; 34: 381-389.
 31. Tafur L.A., Serna A.M., Lema E. **Fentanilo PK/PD, un medicamento vigente.** Rev Col Anest. Febrero-Abril 2010; 38(1): 68-83.
 32. T'jollyn H., Snoeys J., Colin P., Van Bocxlaer J., Annaert P., Cuyckens F, et. Al. **Physiology-based IVIVE predictions of tramadol from in vitro metabolism data.** Pharm Res. 2015; 32: 260-274.
 33. Amri A., Achour A., Chacaty E., Mercier L., Bourget P., Paci A. **Microbiological and Physicochemical Stability of Oxycodone Hydrochloride Solutions for Patient-Controlled Delivery Systems.** J Pain Symptom Manage. 2010; 40(1): 87-94.
 34. Chapalain-Pargade S, Laville I, Paci A, Chacaty E, Mercier L, Bourget P. **Microbiological and physicochemical stability of fentanyl and sufentanil solutions for patient-controlled delivery systems.** J Pain Symptom Manage. 2006;32(1):90-7.
 35. Pignard J, Bourdeaux D, Kauffmann S, Constantin JM, Sautou V. **Physicochemical stability study of injectable solutions of cisatracurium besilate in clinical conditions.** Ann Fr Anesth Reanim. 2014;33(5):304-9.

18. ANEXOS

1. CLASIFICACIÓN DEL ESTADO FÍSICO DE LA ASOCIACIÓN AMERICANA DE ANESTESIOLOGOS (AMERICAN SOCIETY OF ANESTHESIOLOGISTS) EN LA EVALUACIÓN DE RIESGO ANESTÉSICO EN PACIENTES QUE SE SOMETERÁN A EVENTOS QUIRÚRGICOS. ASA ²²

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

2. ESCALA DE EVALUACIÓN DEL DOLOR FLACC.^{23,24,25}

FLACC (cara, piernas, actividad y consuelo, siglas en inglés) es una escala para evaluar el dolor que se utiliza con pacientes no verbales, pre verbales o que no pueden expresar el nivel de dolor. Útil para valorar dolor posquirúrgico. Aplicable en niños a partir de 1 año de edad.

	0	1	2
Cara	No tiene expresión ni sonríe.	Ocasionalmente hace muecas o frunce el ceño pero está retraído y desinteresado.	Frunce el ceño con frecuencia, aprieta los dientes constate o frecuentemente, le tiembla el mentón.
Piernas	Posición normal o relajada.	Molesto, inquieto, tenso.	Patea o levanta las piernas.
Actividad	Acostado en silencio, posición normal y se mueve con facilidad.	Se retuerce, da muchas vueltas, tenso.	Se arquea, se pone rígido o se sacude.
Llanto	No llora (despierto o dormido).	Gime y se queja de vez en cuando.	Llora sin parar, grita o solloza y se queja constantemente.
Consuelo	Tranquilo, relajado.	Se tranquiliza cuando le tocan, abrazan o le hablan; se lo puede distraer.	Es difícil consolarlo o tranquilizarlo.

Interpretación:

0= No Dolor, 1-2= Dolor Leve, 3-5= Dolor Moderado, 6-8= Dolor Intenso, 9-10= Máximo dolor imaginable

3. EVENTOS ADVERSOS DE LA ADMINISTRACIÓN DE BUPRENORFINA ENDOVENOSA Y SUBLINGUAL ^{26,27}

EVENTOS ADVERSOS	Comunes	Serios
Cardiovasculares	Hipotensión (1-5%)	Isquemia miocárdica
Dermatológicos	Diaforesis (1-5% administración IV, 12.6% administración SL)	
Gastrointestinales	Dolor abdominal (11.7%), constipación (<1% administración IV, 7.8% administración SL), náuseas (5-10% administración IV, 13.6% administración SL), emesis (1-10%)	
Inmunológicos	Infecciones (11.7%)	Anafilaxia
Neurológicos	Mareo y cefalea (1-5% administración IV, 29.1% administración SL), insomnio (21.4%), sedación (40-75%), somnolencia (40-75%), vértigo	
Oftalmológicos	Miosis (1-5%)	
Hepáticos		Hepatitis
Respiratorios		Depresión respiratoria (1-5%)
Otros	Síndrome abstinencia (18.4%-24% con la administración SL)	

4. DOSIS TERAPEÚTICA Y TÓXICA DE LA BUPRENORFINA

	Adultos	Niños
Dosis tóxica	Dosis VO de 88 mg (síndrome de abstinencia) 112 mg hepatitis, falla renal	En lactantes dosis de 4 mg VO (0.215mg/kg) depresión respiratoria y del estado de consciencia.
Dosis terapéutica	Sublingual: 12-16 mg/día IM o IV: 0.3 mg c/6 horas IM: >0.6 mg según la intensidad del dolor	De 2-12 años: 2-6 mcg/kg cada 4-6 horas IV o IM

VO vía oral IV intravenosa IM intramuscular

5. SOLUCIONES ENDOVENOSAS Y SU COMPATIBILIDAD CON LA BUPRENORFINA

SOLUCIONES	GRADOS DE COMPATIBILIDAD		
	Compatible	Incompatible	No probado
D5W (Dextrosa al 5%)	X		
D10W (Dextrosa al 10%)			X
D5LR (Dextrosa al 5% en Lactato de Ringer)	X		
D5NS (Dextrosa al 5% en Cloruro de Sodio 0.9%)	X		
D5NS- ½ NS (Dextrosa al 5% en Cloruro de Sodio al medio 0.45%)			X
NS (Solución Salina Normal 0.9%)	X		
NS½ (Solución Salina al 0.45%)			X
Lactato de Ringer	X		

6. MEDICAMENTOS COMPATIBLES CON LA BUPRENORFINA PARA LA ADMINISTRACIÓN INTRAVENOSA¹²

MEDICAMENTOS	COMPATIBLES PARA ADMINISTRACION IV
Analgésicos	Acetaminofen, ketorolaco
Antivirales	Aciclovir, foscarnet
Opioides	Alfentanil, butorfanol, fentanil, meperidina, morfina, nalbufina, pentozacina, remifentanil, sufentanil,
Antimicrobianos	Amikacina, azitromicina, aztreonam, bleomicina, sulfato de capreomicina, cefamandol, cefazolina, cepefime, cefoperazona, cefotaxime, cefotetan, cefoxitin, ceftazidime, cefizoxime, ceftriaxone, cefuroxime, cloramfenicol, clindamicina, daptomicina, dicloxacilina, ertapenem, eritromicina, garenoxacina, gatifloxacina, gentamicina, imipenem-cilastatina, levofloxacina, linezolid, metronidazol, nafcilina, netilmicina, oxacilina, penicilina G, piperacilina, piperacilina-tazobactam, polimixina, quinupristin-dalfopristin, ticarcilina, ticarcilina-clavulanato, tigercilina, tobramicina, vancomicina,
Anticuerpos	Alemtuzumab, rituximab, trastuzumab
Antimicóticos	Anfotericina B complejopolídico (Abelcet), Anfotericina B liposomal (AmBisome), anidulafungina, fluconazol, voriconazol,

Glucocorticoides	Dexametasona, hidrocortisona, metilprednisolona,
Anti-arrítmicos	Amiodarona, atenolol, bretilio, digoxina, diltiazem, esmolol, lidocaina, metoprolol, procainamida, propranolol, quinidina, verapamilo,
Alteran la coagulación	Argatroban, bivalirudina, eptifibatida, heparina de sodio, lepirudina, tirofiban, urokinasa, estreptokinasa, protamina
Relajantes neuromusculares	Atracurio, cisatracurio, doxacurio, mivacurio, pancuronio, rocuronio, succinilcolina, vecuronio
Antagonistas de Rc 5-HT3	Dolasetron, granisetron, ondansetron, palonosetron
Quimioterapéuticos	Trióxido de arsénico, carboplatino, carmustina, cisplatino, cladribina, ciclofosfamida, citarabina, dactinomicina, daunorubicina, docetaxel, clorhidrato de doxorubicina, epirubicina, etopósido, fludarabina, gemcitabine, idarubicina, ifosfamida, irinotecan, mecloretamina, melfalan, metotrexate, mitomicina, mitoxantrona, oxaliplatino, pemetrexed, tacrolimus, teniposido, tiotepa, topotecan, vinblastine, vincristina, vinorelbina
Vasopresores e inotrópicos	Dobutamina, dopamine, efedrina, epinefrina, inamrinone, isoproterenol, metaraminol, milrinone, norepinefrina, fenilefrina, vasopresina
Otros	Alopurinol, amifostina, ácidoascórbico, sulfato de atropine, mesilato de benztropina, bumetanida, cloruro de calcio, clorpromazina, gluconato de calcio, cimetidine, cianocobalamina, ciclosporina, dacarbazina, dexrazoxano, difenhidramina, enalapril, eritropoyetina, famotidine, fenoldapam, filgrastim, fosfenitoina, nitrato de galio, glicopirrolato, hetarstarch 6%, hidroxicina, insulina, labetalol, leucovorina, lorazepam, sulfato de magnesio, manitol, mesna, metildopa, metoclopramida, midazolam, vitaminas, micofenolato, naloxone, nesitiride, nicardipina, nitroglicerina, nitroprusiato de sodio, ocreótido, oxitocina, paclitaxel, pamidronato, papaverina, pentamidina, pentolamina, vitamina k, acetato de potasio, cloruro de potasio, proclorperazina, prometazina, propofol, piridoxina, ranitidina, acetato de sodio, teofilina, tiamina, tolazolina, ácidozolendrónico, ácidoaminocaprónico

7. MEDICAMENTOS INCOMPATIBLES CON LA BUPRENORFINA DE ACCIÓN VARIABLE PARA LA ADMINISTRACIÓN ENDOVENOSA¹²

COMPATIBILIDAD IV	MEDICAMENTOS
INCOMPATIBLES	Alemtuzumab, aminofilina, colesteril Anfotericina B (Amphotec), Ampicilina de sodio, azatioprina, dantrolene, diazepam, diazóxido, doxorubicina, fluoracilo, gemtuzumab, indometacina, lansoprazol, pantoprazol, pentobarbital, fenobarbital, fenitoina, bicarbonato de sodio, trimethoprim-sulfametoxazol
EFEECTO VARIABLE, USAR CON PRECAUCIÓN	Anfotericina B convencional, Ampicilina-sulbactam, ácido fólico (sal de sodio), furosemida, ganciclovir, haloperidol, hidralazina

8. METABOLISMO DE ANALGÉSICOS OPIOIDES Y DEL MIDAZOLAM SOBRE LA UGT (GLUCORONILTRANSFERASA) Y EL CYP450 (CITOCROMO 450)^{28,29,30,31,32}

MEDICAMENTO	METABOLISMO
Buprenorfina	P450 CYP3A4 y 3A5, GTP2B7 GTP1A1 ⁷
Morfina	UGT2B7 ³⁷
Sufentanil	P450 CYP 3A4 ³⁸
Midazolam	P450 CYP 3A4/5 ³⁹
Fentanil	P450 CYP 3A4 ⁴⁰
Tramadol	P450 CYP 3A4 y 2D6 ⁴¹

9. HOJA DE RECOLECCION DE DATOS FARMACOCINÉTICOS DE BUPRENORFINA.

Nombre del Paciente:	Expediente:
Edad:	Diagnóstico Preoperatorio:
Fecha de Cirugía:	
Tipo de Anestesia:	Cirugía Realizada:
Tipo de Anestesia:	Hora de termino de Anestesia:
Hora de Inicio Anestesia:	
Hora de Inicio Cirugía:	
	Hora de Inicio de Cirugía:

1. Medicación utilizada para inducción anestésica (Anotar hora de inicio, vía de administración y dosis)

Midazolam	Cisatracurio
Fentanil	Rocuronio
Sufentanil	Vecuronio
Lidocaina	Ropivacaína
Propofol	Bupivacaína
Ketamina	Otros:

2. Medicación utilizada para mantenimiento anestésico (Anotar vía de administración y dosis)

Sevofluorane
Desfluorane
Otros:

3. Adyuvantes(Anotar vía de administración y dosis)

Ranitina	Otros:
Dexametasona	
Ondasetron	
Paracetamol	
Ketorolaco	
Metamizol	

4. Medicación en posoperatorio inmediato (Anotar vía de administración y dosis)

5. Medicación en Hospitalización (Anotar vía de administración y dosis)

BUPRENORFINA

No. De Lote:

Fecha de Caducidad:

Dosis _____ mcg/Kg Dosis _____ mcg totales Vía de admón. _____

Fecha de análisis HPLC acoplado a fluorescencia: _____

Tiempo de muestreo	Se tomó la muestra	Hora de toma de muestra	Volumen de muestra	[C] (ng/mL)
Basal (0)				
0:02 min				
0:05				
0:15				
0:30				
0:45				
1:00 hr				
2:00				
4:00				
6:00				
8:00				
12:00				
24:00				
36:00				

Observaciones _____

10. FORMATO DE RECOLECCION DE DATOS

Nombre:	Expediente o Folio:	Genero (F) (M)
Edad:	Peso:	Estatura:
IMC: m ²		Fecha:
Dosis de buprenorfina IV:	HORA DE INICIO 1 dosis:	
Diagnostico:		
Tipo de procedimiento quirúrgico:		Creatinina sérica

Tiempo	Hora	FC Lat/min	T/A mmHg	Temp °C	FR Resp/min	SaO2%	Dosis de rescate	Puntaje FLACC
Basal(0)								
0:05 min								
0:15								
0:30								
0:45								
1:00								
1:15								
1:30								
1:45								
2:00								
4:00								
8:00								
12:00								
24:00								
36:00								

11. FORMATO DE ADVERSOS RELACIONADOS CON LA ADMINISTRACIÓN DE BUPRENORFINA

Sistema Nervioso Central		Sistema Respiratorio		Sistema Gastrointestinal	
	Hora		Hora	Signo/síntoma	Hora
Despierto		FR < 10 por minuto		Nauseas	
Somnoliento		SpO2 <92%		Emesis	
Dormido sin respuesta al llamado		Requerimiento O2 Suplementario			
Tratamiento farmacológico:			Asistencia ventilatoria:		
Naloxona: SI___ NO___ Dosis:					
Ondansetron:		Dexametasona:			

Se suspendió el medicamento SI___ NO___	Desapareció la reacción al suspender el medicamento SI___ NO___
Se disminuyó la dosis del medicamento SI___ NO___	Nueva dosis :
Fecha y hora de inicio del evento adverso:	Fecha y hora de termino del evento adverso:
Si no se retiró el medicamento, persistió la reacción adversa SI___ NO___	Recuperación sin secuelas SI___ NO___
Muerte debida a la reacción SI___ NO___	Muerte relacionada con el medicamento SI___ NO___ NO SE SABE___
Se realizó reporte al comité de Farmacia y Terapéutica SI___ NO___	

12. TABLA ESTABILIDAD DE BUPRENORFINA A TEMPERATURA AMBIENTE

CONDICION TEMP AMBIENTE

DIA	BUPRENORFINA - TEMGESIC		BUPRENORFINA GI	
	luz	oscuridad	luz	oscuridad
0	150.84	144.67	152.56	151.98
3	149.91	149.16	142.14	150.98
7	146.85	151.31	151.43	150.96
10	150.59	147.26	145.72	150.43
14	151.10	149.22	150.99	150.65

13. TABLA ESTABILIDAD DE BUPRENORFINA A TEMP 4°C

CONDICION TEMP 4°C

DIA	BUPRENORFINA - TEMGESIC		BUPRENORFINA GI	
	luz	oscuridad	luz	oscuridad
0	151.88	150.47	150.93	152.09
3	150.34	150.36	151.05	150.76
7	144.31	141.10	140.64	145.38
10	135.84	141.37	149.34	152.00
14	138.20	146.91	152.31	151.15

14. TABLA DE ESTABILIDAD DE BUPRENORFINA A TEM 40°C

CONDICION TEMP 40 °C

DIA	BUPRENORFINA - TEMGESIC		BUPRENORFINA GI	
	luz	oscuridad	luz	oscuridad
0	150.81	151.94	151.84	152.65
3	150.93	151.27	150.84	151.92
7	153.27	150.01	150.87	150.45
10	138.76	151.16	148.45	147.81
14	151.86	75.31	148.92	123.29

15. FORMATO DE ESTABILIDAD Y DESARROLLO MICROBIOLÓGICO

BUPRENORFINA, SOLUCIÓN INYECTABLE

	DIA CERO	DIA 3	DIA 5	DIA 7
1.- T-T° Amb				
2.- T-4°C		50 UFC/mL Levaduras		
3.- T-40°C	150 UFC/mL Microorg. Mesofilos			
4.- T-T° Amb-A				
5.- T-4°C-A		50 UFC/mL Microorg. Mesofilos	50 UFC/mL Microorg. Mesofilos	
6.- T-40°C-A			50 UFC/mL Microorg. Mesofilos	
7.- B-T° AmbA		50 UFC/mL Microorg. Mesofilos	50 UFC/mL Microorg. Mesofilos	
8.- B-4°C		50 UFC/mL Microorg. Mesofilos		
9.- B-40°C-A				
10.- B-T° Amb				50 UFC/mL Microorg. Mesofilos
11.- B-4°C				
12.- B-40°C	150 UFC/mL Microorg. Mesofilos	150 UFC/mL Microorg. Mesofilos	50 UFC/mL Levaduras	50 UFC/mL Microorg. Mesofilos

**16. TABLA CRECIMIENTO MICROBIOLÓGICO DE BUPRENORFINA EN
CONDICIONES CONTROLADAS**

	DIA CERO	DIA 3	DIA 5	DIA 7
1.- T-T° Amb	NHC	NHC	NHC	NHC
2.- T-4°C	NHC	NHC	NHC	NHC
3.- T-40°C	NHC	NHC	NHC	NHC
4.- T-T°Amb-A	NHC	NHC	ND	ND
5.- T-4°C-A	NHC	NHC	NHC	NHC
6.- T-40°C-A	NHC	NHC	NHC	NHC
7.- B-T° AmbA	NHC	NHC	NHC	NHC
8.- B-4°C	NHC	NHC	NHC	NHC
9.- B-40°C-A	NHC	NHC	NHC	NHC
10.- B-T° Amb	NHC	NHC	NHC	NHC
11.- B-4°C-1	NHC	NHC	NHC	NHC
12.- B-40°C-2	NHC	NHC	NHC	NHC

17. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

Actividad	12-16	04/05-17	06-17	12-17	01-18	2018
Conclusión 1era. Fase	•					
1a. Revisión		•				
Corrección final		•				
Entrega al Comité Local de investigación		•				
Inicio de estudio			•			
Recolección de datos			•			
Captura de datos				•		
Análisis de datos				•		
Resultados preliminares					•	
Conclusiones y recomendaciones						•
Informe final						•
Presentación en eventos de académicos						•



FORMATO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA LOS PADRES/ REPRESENTANTE LEGAL

FARMACOCINÉTICA POBLACIONAL DE BUPRENORFINA INTRAVENOSA EN NIÑOS SOMETIDOS A CIRUGÍA ORTOPÉDICA.

INVESTIGADOR PRINCIPAL:	Dr. Juan Luis Chávez Pacheco Dra. Erendira Vicencio Rosas
INSTITUCIÓN:	Instituto Nacional de Pediatría
UNIDAD DE ADSCRIPCIÓN:	Farmacología Experimental
DOMICILIO	Insurgentes Sur 3700-C Colonia Insurgentes Cuicuilco Delegación Coyoacán, CP 04530. Ciudad de México
	10840900 EXT 1428 o 2102
TELEFONO DE EMERGENCIA	0445540040087 (Disponible las 24hrs)

El Laboratorio de Farmacología le invitan a participar en este estudio de investigación clínica. Su participación y la de su hijo(a) es totalmente voluntaria. Por favor, tómese el tiempo necesario para decidir si desea participar o no. Puede discutir su decisión con sus amigos, familiares o una persona de su total confianza. También puede discutirlo con el equipo médico que atiende a su hijo (a).

Si tiene una pregunta, puede preguntar al médico de su hijo(a) para obtener mayor información. En este formato de consentimiento, nos referiremos como responsable a usted o al representante legal.

Este estudio no es patrocinado por la Industria farmacéutica e involucra un medicamento que se llama Buprenorfina y se utiliza como analgésico, en casos de dolor intenso como lo es el ocasionado posterior a una cirugía. Existen otros medicamentos, pero por sus características, se utiliza frecuentemente en niños y adultos.

¿Quién ha revisado este protocolo?

Este estudio ha sido aprobado por un grupo de médicos e investigadores que conforman el Comité de Investigación, el Comité de Ética en Investigación y el Comité de Bioseguridad, del Instituto Nacional de Pediatría.

¿Para qué se efectúa este estudio?

Estamos interesados en saber si su hijo(a), presenta un control adecuado del dolor con el tratamiento a base de buprenorfina, el cual que se le va a aplicar al término de la cirugía que se le va a realizar y que ordenó su médico como parte del tratamiento de su hijo (a).

Con los resultados obtenidos podremos conocer cómo se comporta la buprenorfina en los niños mexicanos de diferentes edades, conocer las dosis seguras en nuestra población, que tan eficaz resulta en el control del dolor y las molestias más frecuentes secundarias al tratamiento

¿En qué consiste el estudio?

El estudio se realizará en el Instituto Nacional de Pediatría (INP) y consistirá en que cuando usted traiga a su hijo(a) a la cirugía que ordenó su médico tratante, si el anestesiólogo decide que su hijo(a)

es candidato a utilizar buprenorfina para control del dolor, y usted aprueba su participación, se realizará un estudio de Farmacocinética poblacional (se observará como actúa la buprenorfina y si las dosis que usamos son ideales para el buen control del dolor en un grupo de pacientes pediátricos). A su hijo(a) le tomaremos únicamente 3 muestras de sangre de 2.5mL (media cucharadita cafetera, cada una), tomadas de forma aleatorias (al azar) en tres diferentes tiempos (0, 2, 5, 15, 30, 45min, 1, 2, 4, 6, 8, 12, 24 o 36hrs). Para esto le colocaremos un catéter en el brazo una vez que esta anestesiado(a) y que permanecerá el tiempo necesario, hasta que complete sus tres muestras. A su hijo (a) no se le dará ningún piquete extra al que le tiene que dar la enfermera al colocarle el catéter. Posterior a su salida de quirófano, en el área de hospitalización los médicos continuarán valorando el dolor de su hijo(a) y verificarán las dosis necesarias, para el control del mismo hasta su salida del hospital. Si su hijo (a) es menor de cuatro años, las muestras se tomarán por papel filtro especial (tarjeta Guthrie) en el que por punción del talón de su hijo(a), se obtendrá una muestra menor a 1 ml de sangre (menor a un cuarto de cucharada cafetera); similar a la muestra tomada para la prueba de tamiz neonatal.

¿Quiénes pueden participar en el estudio?

Para participar en este estudio, su hijo(a) debe tener una indicación médica que debe ser corregida en una cirugía ortopédica de extremidades, y cuando el anestesiólogo pediatra, considere utilizar buprenorfina como medicamento para control de dolor al término de su cirugía. Podrán incluirse en el estudio pacientes de 2 a 10 años y se espera la participación de 72 pacientes para todo el estudio.

¿Quiénes no deben participar en el estudio?

No deben de participar en el estudio, los pacientes que tengan cualquier enfermedad grave diferente a la cirugía que se va a realizar: enfermedades hepáticas (del hígado) o del tracto biliar (vías de la bilis), enfermedades cardiacas (del corazón) descompensadas, o pacientes graves que se encuentren en terapia intensiva. Paciente con hipersensibilidad (alergia) previamente conocida a la buprenorfina.

¿Qué se me pedirá (se le pedirá a su hijo (a)) que haga?

A su hijo (a) se le colocará un catéter en una vena durante el procedimiento anestésico, que podría durar hasta por 36 hrs desde que inicia la cirugía. Se tomarán por este catéter, 3 muestras de sangre de 2.5ml (media cucharadita cafetera cada una), en diferentes tiempos, para medir los niveles de buprenorfina en la sangre de su hijo(a).

Si su hijo (a) es menor de cuatro años, las muestras se tomarán por papel filtro especial (tarjeta Guthrie) en el que por punción del talón de su hijo(a) se obtendrá una muestra menor a 1ml de sangre (menor a un cuarto de cucharada cafetera). Todo el tiempo se vigilarán los signos vitales de su hijo (a), se valorará la intensidad del dolor (mediante escalas de medición) que pueda presentar y se controlará el mismo, así como los efectos secundarios relacionados con el medicamento.

Es importante que sepa usted, que el procedimiento quirúrgico y la estancia en la sala de recuperación anestésica, normalmente dura de 4 a 6 horas, lo anterior depende del tipo de cirugía, su grado de dificultad y eventualidades que se presenten durante la misma. Este estudio, podría prolongar la estancia posoperatoria de su hijo(a) en el hospital hasta un máximo de 48 hrs. Una vez tomadas las 3 muestras de sangre, en los tiempos asignados para cada paciente, se retirará el catéter del brazo si el ortopedista y los médicos de la Clínica del Dolor así lo consideran y el trámite de egreso se realizará de forma que normalmente se hace.

Se le informará en forma precisa y clara sobre el estado físico de su hijo(a) durante todo el proceso del estudio.

Cabe aclarar que las dosis utilizadas de buprenorfina para control de dolor serán las aceptadas a nivel mundial.

¿Quién sufragará los gastos del estudio?

Los gastos del catéter, toma de sangre y el análisis buprenorfina en la sangre de su hijo(a), no tendrá costo alguno. Los costos del procedimiento al que será sometido su hijo(a), serán de acuerdo a los

establecidos en los tabuladores de esta institución para su nivel socioeconómico y tendrán que ser pagados por los participantes.

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

La Buprenorfina puede ocasionar sedación (con mucho sueño), bajar la presión, ocasionar dolor de cabeza, náusea (ganas de vomitar), constipación (síntomas de resfriado común, catarro o resfrío) y en caso de su suspensión abrupta datos de abstinencia o suspensión de tratamiento: irritabilidad (dificultad para dormir, que no se consuela, sentirse inquieto), temblores (movimiento repetido e involuntario de cualquier parte del cuerpo, especialmente frecuente en las manos), llanto agudo, estornudos, escurrimiento nasal, sudoración, taquicardia (que el corazón lata muy rápido), fiebre, bostezos o diarrea. Estos efectos adversos serán controlados durante el estudio.

¿Qué debo hacer en caso de que mi hijo(a) sienta alguna molestia o tenga alguna pregunta acerca del medicamento que le administraron o alguna duda acerca de la investigación?

Decirle lo que le sucede al investigador y/o al médico responsable que estarán en todo momento con su hijo (a) y ellos contestarán y resolverán sus dudas en cualquier momento del estudio.

¿Qué beneficio puedo [mi hijo (a) puede] esperar?

El beneficio directo que su hijo(a) obtendrá al participar en este estudio es:

1. Control adecuado del dolor posterior a su cirugía por médicos expertos en dicha área.
2. Los beneficios para la población pediátrica en general, es que este estudio permitirá conocer cómo se comporta este medicamento en población mexicana de diferentes edades.

El beneficio indirecto es conocer si la buprenorfina en su hijo(a) se comporta diferente a lo esperado para otros niños y en caso de ser necesario volver a utilizarla, saber y poder considerar otro medicamento o ajustar la dosis para obtener el control adecuado del dolor.

¿Puedo negarme [o mi hijo(a) puede negarse] a participar en este estudio y se me puede pedir [o pedirle a mi hijo(a)] que abandone el estudio?

Si su hijo(a) no desea participar en el estudio, se le brindará de igual forma un esquema analgésico para control de dolor, como tenga planeado su anestesiólogo y médico tratante. Podrán retirarse en cualquier momento del estudio si así lo desean, sin tener que explicar sus motivos y no perderán ninguno de los derechos de su hijo(a) como paciente ni la atención de sus doctores. Cabe mencionar que la atención médica será de la misma calidad, acepte o no el paciente participar en el estudio.

¿Se me comunicará la información que se obtenga de este estudio?

Una vez analizados los resultados, usted podrá solicitar la información de cómo se comportó este medicamento en el cuerpo de su hijo(a). El investigador principal, atenderá su solicitud verbal.

¿Me pagarán si mi hijo/a participa en este estudio?

No se le pagará ni a usted, ni a su hijo(a) por formar parte de este estudio. La información de este estudio, puede llevar a recomendaciones para el uso de este medicamento en niños, usted o su familia no recibirán ningún beneficio financiero o compensación, ya que este trabajo se realiza sin fines de lucro.

¿Cómo se utilizará y divulgará la información de salud de mi hijo(a)?

Si usted firma este formato de consentimiento, le está concediendo autorización al Instituto Nacional de Pediatría, para usar y divulgar (compartir) la información de salud de su hijo(a), pero no habrá

forma de identificar a su paciente, porque se usará un código de identificación únicamente para los propósitos de este estudio.

Las leyes de nuestro país, estipulan que la información generada para este estudio estará en el expediente médico de su hijo(a) bajo resguardo del Instituto Nacional de Pediatría.

El médico o el personal del estudio, le avisarán en caso de que el uso de sus datos se modifique. La información de su hijo(a) será manejada confidencialmente.

Usted tiene la libertad, en cualquier momento, de limitar al Instituto Nacional de Pediatría para usar y compartir la información de salud de su hijo(a), sin castigos u otras consecuencias. Sin embargo, si usted en algún momento decide limitar su uso y compartir la información de salud de su hijo(a), ya no podrá participar en este estudio de investigación.

De acuerdo con las normas Mexicanas de la "Ley de Protección de Datos Personales en Posesión de Particulares", usted tiene el derecho de controlar el uso y divulgación de la información médica de su hijo(a). También usted tiene el derecho de solicitar acceso, corrección o cancelación de la información personal de su hijo(a) escribiendo sus motivos al médico del estudio. Su petición será procesada a través del investigador principal. Además, puede pedir al médico del estudio un resumen por escrito de la información médica de su hijo(a). Sin embargo, al firmar este formato de consentimiento usted está de acuerdo que no será posible revisar o recibir ninguna información relacionadas con los registros del estudio de su hijo(a) hasta después de que todo el estudio haya concluido.

El investigador principal y el Instituto Nacional de Pediatría, manejarán los datos obtenidos de su hijo(a) bajo la ley de Protección de Datos de México y se harán responsables de asegurar y proteger sus datos

¿Qué se va a hacer con las muestras de sangre y los estudios de imágenes (si aplica)?

Las muestras de sangre serán procesadas en el Laboratorio de Farmacología, de la Torre de Investigación en el Instituto Nacional de Pediatría, situado al 3er piso, donde por medio de un equipo especializado se les medirá la cantidad de buprenorfina presente. Posterior a esta medición, las muestras remanentes serán destruidas o inactivadas por cloro.

¿Si durante el estudio ustedes encuentran que algo malo le sucede a mi hijo(a) con el medicamento, como voy a ser informado?

Si durante el estudio sucede algún evento adverso (efecto no deseado) relacionado a la buprenorfina, este será corregido y vigilado por los diferentes médicos (anestesiólogo, ortopedista) involucrados en este estudio. Posterior a este y conociendo como el medicamento se comportó en el cuerpo de su hijo(a), el equipo de investigadores, le proporcionarán la información que se concluya de este. Se le hará una invitación vía telefónica para tal fin y se concertará una cita dentro de las instalaciones del Instituto Nacional de Pediatría.

¿A quién debo llamar en caso de tener preguntas?

En caso de dudas puede comunicarse a la Unidad de FARMACOLOGÍA EXPERIMENTAL AL 10840900 ext. 1428 o 2102 con el DR. JUAN LUIS CHAVEZ PACHECO, responsable del estudio; o al 04455-400-400-87, con la Dra. Erendira Vicencio Rosas, Co-responsable del estudio. En caso de dudas sobre los derechos de los niños como pacientes del Instituto Nacional de Pediatría, comunicarse con la Dra. Matilde Ruíz García, Presidenta del Comité de Ética del Instituto Nacional de Pediatría al teléfono 10840900 ext. 1581.

Ciudad de México a ____ de _____ de 2017.

Entiendo que se me entregará un duplicado de todas las hojas de este formato después de ser firmado y fechado. Lo he leído o me lo han leído. Entiendo la información y mis dudas han sido resueltas. Acepto voluntariamente que mi hijo(a) participe en este estudio de investigación y autorizo al Instituto Nacional de Pediatría para usar, divulgar (compartir) y transferir la información de salud mi hijo(a) como se describió en este Formato de Consentimiento Informado.

Paciente

Nombre

Firma

Dirección y teléfono

Firma de la Madre

Nombre

Firma

Firma del Padre

Nombre

Firma

Testigos

Nombre de testigo 1

Nombre de testigo 2

Firma de testigo 1

Firma de testigo 2

Parentesco de testigo 1

Parentesco de testigo 2

Médico que recolectó el consentimiento

Nombre

Firma

Certifico que los padres / representante legal anteriormente mencionados tuvieron el tiempo suficiente para considerar esta información, tuvieron la oportunidad de hacer preguntas, y voluntariamente aceptaron que su hijo(a) participe en este estudio.

c. c. p. Paciente o familiar.

c. c. p. Investigador

c. c. p. Expediente Clínico