



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

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

**“FARMACOCINETICA POBLACIONAL DE BUPRENORFINA EN NIÑOS
SOMETIDOS A CIRUGIA ORTOPEDICA: ANALISIS, CUANTIFICACION Y
DETERMINACION DE PARAMETROS FARMACOCINETICOS”**

TESIS

PARA OBTENER EL TITULO DE
ESPECIALISTA EN ANESTESIOLOGIA PEDIATRICA

PRESENTA:

DR. MARCO VINICIO DIAZ GUINEA

TUTOR:

DR. JUAN LUIS CHAVEZ PACHECO





Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

"FARMACOCINETICA POBLACIONAL DE BUPRENORFINA EN NIÑOS SOMETIDOS A CIRUGIA ORTOPEDICA: ANALISIS, CUANTIFICACION Y DETERMINACION DE PARAMETROS FARMACOCINETICOS"



DR. JOSE NICOLAS MEYNES 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

FASE III: ANALISIS, CUANTIFICACION Y DETERMINACION DE PARAMETROS FARMACOCINETICOS.....		1
1.	ANTECEDENTES	1
2.	PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	9
3.	PREGUNTA DE INVESTIGACION.....	9
4.	HIPOTESIS	9
5.	JUSTIFICACION.....	9
6.	OBJETIVO GENERAL.....	10
7.	OBJETIVOS PARTICULARES.....	11
8.	CLASIFICACION DE LA INVESTIGACION	11
9.	MATERIAL Y METODOS.....	11
10.	METODOLOGIA.....	14
11.	FLUJOGRAMA	22
12.	DEFINICION OPERACIONAL DE VARIABLES.....	23
13.	ANALISIS ESTADISTICO	24
14.	CONSIDERACIONES ETICAS	24
15.	REQUERIMIENTOS DE BIOSEGURIDAD	25
16.	FACTIBILIDAD DEL ESTUDIO	26
17.	CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES.....	27
18.	RESULTADOS.....	28
19.	DISCUSION	35
20.	CONCLUSIONES.....	37
21.	REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.....	38
22.	ANEXOS.....	40

FARMACOCINÉTICA POBLACIONAL DE BUPRENORFINA INTRAVENOSA EN NIÑOS SOMETIDOS A CIRUGÍA ORTOPÉDICA

FASE III: ANALISIS, CUANTIFICACION Y DETERMINACION DE PARAMETROS FARMACOCINETICOS.

1. ANTECEDENTES

El tratamiento óptimo del dolor requiere estrategias multimodales basadas en su intensidad, en la identificación de los mecanismos causales y la individualización del tratamiento. El empleo de analgésicos opioides constituye la piedra angular de diversas técnicas en anestesia y control del dolor postoperatorio, así como en el tratamiento del dolor crónico y en las enfermedades terminales.

“Opioide” es el término usado para definir cualquier sustancia endógena o sintética que produce efectos similares a la morfina. Pueden clasificarse en función de su estructura química, su origen; en función de su acción farmacológica sobre los diferentes receptores y su grado de actividad. ¹

Tabla 1. Clasificación y propiedades de los receptores opioides

Origen del Opioide	Propiedad	Actividad
Naturales Morfina Codeína Tebaína Noscapina	Agonistas puros Morfina Fentanilo Hidromorfona	Alta Morfina Fentanilo Hidromorfona
Semisintéticos Heroína Derivados de la Tebaína Dihidromorfona	Agonistas parciales Buprenorfina	Intermedia Buprenorfina Nalbufina
Sintéticos Benzomorfanos Fenilpiperidinas (fentanilo y derivados, petidina, meperidina). Difenilpropilamina	Agonista-Antagonista Pentazocina Nalbufina Actividad Mixta Petidina Tramadol Tapentadol	Débil Codeína Dextropropoxifeno

Actividad mixta: un opioide con otro mecanismo de acción que explica su acción analgésica.

Según su actividad intrínseca (eficacia), los opioides se clasifican en:²

1. **Agonistas:** se unen al receptor estimulando actividad fisiológica, sin efecto techo en sus propiedades analgésicas.
2. **Antagonistas:** no tienen actividad farmacológica intrínseca, pero pueden interferir con las acciones de los agentes agonistas, si ambos pueden interactuar con el mismo receptor. Pueden ser competitivos si se unen al mismo receptor, y no competitivos, si bloquean el efecto de los agonistas por una vía diferente.
3. **Agonistas-Antagonistas:** tienen un efecto techo para la antinocicepción, efecto agonista en algunos receptores, y efectos antagonistas en otros receptores. La acción agonista es, en general, sobre los receptores kappa, comportándose los receptores mu como antagonistas o agonistas parciales.
4. **Agonistas Parciales** reconocen el receptor, pero la respuesta biológica es inferior al efecto máximo. también tienen efecto techo para la antinocicepción, y poca eficacia en el receptor opioide.

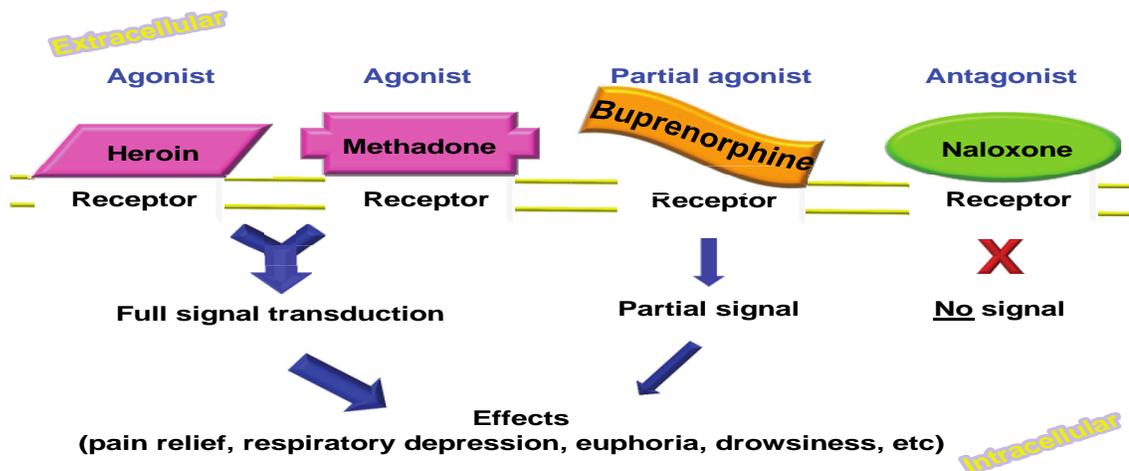


Figura 1. Actividad Intrínseca de fármacos opioides sobre el receptor. Tomado de Straus.³

Los receptores opioides se expresan en neuronas de sistema nervioso central y periférico, así como en los sistemas neuroendocrino, inmune y células del ectodermo. Se han identificado tres tipos de receptores en el sistema nervioso central, los *mu*, los *delta*, y los *kappa*. Se consideraban otros tipos de receptores (sigma, épsilon) pero ya no se consideran receptores opioides clásicos. Los receptores opioides pertenecen a la súper familia de receptores acoplados a Proteína G, que muestran 50-70% de homología entre sus genes.^{4,5}

Después de la unión del ligando, se dan cambios conformacionales que permiten dar lugar a señalizaciones intracelulares a través de la proteína G, la cual inhibe la adenilciclasa y la producción de AMPc. También hay interacción con los diferentes canales iónicos en la membrana celular. Los 3 receptores de opioides pueden modular los canales de calcio pre y postsinápticos, bloquear la entrada de calcio, por lo tanto, atenuar la excitabilidad de las neuronas y/o reducir la liberación de neuropéptidos propioceptivos. Por otro lado, la activación de los receptores opioides lleva a la apertura de canales de potasio acoplados a proteína G, previniendo así la excitación y/o propagación de potenciales de acción. Los opioides también inhiben los canales de sodio, canales Ih, canales iónicos sensibles a ácidos (ASICs), y las señales excitatorias postsinápticas desencadenadas por receptores de glutamato en la médula espinal.⁴

Tabla 2. Receptores opioides y ligandos

Receptor	Sitio de Acción	Efectos	Agonista	Antagonista
Mu	Sistémico	Analgesia, euforia, constipación, depresión respiratoria	DAMGO, Morfina, fentanil, endorfinas, beta endorfinas.	Naloxona
	Periférico	Analgesia, constipación, reduce inflamación.	DiPOA, Loperamida, fraquefamida, morfina -6-glocoronido	Alvimopan, naloxona, metiodide, metilnaltrexona
Delta	Sistémico	Analgesia, convulsiones, ansiólisis	DPDPE, SNC 80, encefalinas, deltrofinas, beta endorfinas.	Naltrindol, ICI 174,864; naloxona
	Periférico	Analgesia, constipación	UK-321,130; ADL5747; ADL 5859; JNJ-20788560	Naloxona
Kappa	Sistémico	Analgesia, diuresis, disforia	U-69593; U50,488; bremazocina; dinorfina	Norbinaltorfimina, naloxona

	Periférico	Analgesia, reduce inflamación.	Asimadolina, FE200665/CR845, ADL10-0101, CJC-1008, ICI204448	Naloxona
--	------------	--------------------------------------	--	----------

Los ligandos de los receptores opioides se derivan de precursores de proopiomelanocortina (codifica beta endorfinas), proencefalinas (codifica Met-enkefalina y Leu-enkefalina), y prodinorfinas (codifica dinorfinas). Estos péptidos contienen una secuencia terminal común, Tir-Gli-Gli-Fen-Met/Leu. Las Beta endorfinas y las encefalinas son agentes antinociceptivos que actúan en los receptores mu y delta. Las Dinorfinas pueden producir efectos pronociceptivos vía receptores N-metil-D-aspartato (NMDA), y antinociceptivos vía receptores kappa. Los péptidos opioides endógenos de las células del sistema inmune en un tejido inflamado, parecen producir efectos aditivos/sinergismo, más que tolerancia en los receptores opioides periféricos. Los péptidos opioides extracelulares son susceptibles a inactivación enzimática por aminopeptidasas N y endopeptidasas (encefalinasas). Esto evita altas concentraciones de agonistas exógenos en el receptor, y así, disminuye el riesgo de desarrollar tolerancia, desensibilización, disminución de la expresión de receptores, y efecto excitador paradójico. ⁴

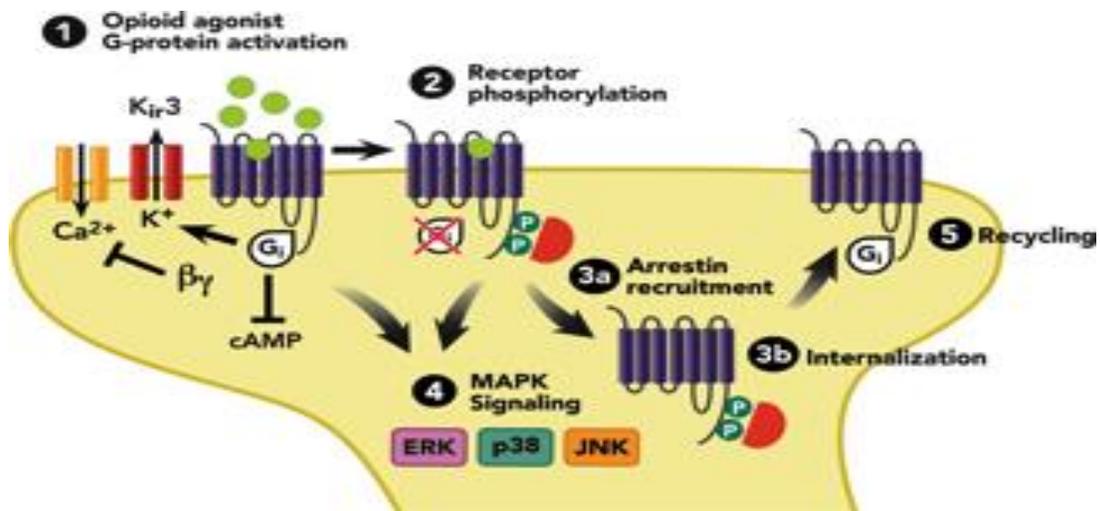


Figura 2. Transducción y el tráfico de señales del receptor opioide. En general, los cuatro subtipos de receptores opioides comparten estas vías comunes. *Las flechas* se refieren a los pasos de activación; *Las líneas T* se refieren al bloqueo o la inhibición de la función. $\beta\gamma$ = proteína G β - γ subunidad; cAMP = monofosfato de adenosina cíclico; ERK = quinasa regulada por señal extracelular; JNK = c-jun N-terminal quinasa; MAPK = proteínas quinasas activadas por mitógenos; P = fosforilación. Tomado de Al-Hasani. ⁶

En el niño, los receptores opioides existen desde el nacimiento y aunque son más primitivos y escasos, son ya operativos, aumentando progresivamente en las primeras semanas de vida.

Buprenorfina es un opioide semisintético derivado de la tebaína, descrito con una potencia treinta a cincuenta veces mayor a la de la morfina. Su estructura química, es básicamente la de un opioide con múltiples centros quirales, pero en la posición del carbono 7, contiene un grupo t-butilo; que ocupa su posición en el espacio cercano al grupo fenilo, lo que contribuye a su lipofilia. Destaca, su bajo peso molecular (467.64 mmol), es una base con un pKa entre 8.24-10 y un punto de fusión en su porción libre estimado de 218°C. 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 $k\lambda$ 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.⁷

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.⁸

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 CYP2C9.⁹

Tanto buprenorfina y norbuprenorfina sufren glucoronidación por transferasas UDP-glucuronosil (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. ¹⁰

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.¹¹⁻¹³

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.¹⁴

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 larga 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.¹⁵

1.1 ANALISIS FARMACOCINETICO 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. 16

Los trabajos de Sheiner and Grasela¹⁷, 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 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. 18

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. ¹⁹⁻²¹

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} . 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.¹⁹

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 RESULTADOS SEGUNDA FASE

Durante el proceso de esta investigación, se desarrolló y validó el método analítico para la determinación de buprenorfina, el cual cumple los requisitos respecto a los reactivos, equipo, preparaciones de las soluciones y muestras. Así mismo, las características de selectividad, límite inferior bajo la curva, curva de calibración, precisión y repetibilidad, reproducibilidad y exactitud, son verificados y satisfechos.

La concentración de BNP fue lineal en el rango de $10\text{-}300 \text{ ng / mL}$, con un buen coeficiente de correlación de Pearson ($r = 0.9976$). El coeficiente de variación para todas las determinaciones fue inferior al 15% ($CV \leq 15\%$) y cumplió los criterios de aceptación. Se determinó un límite de cuantificación de 10 ng / ml ($n = 5$) y un límite de detección de 1 ng / ml ($n = 3$).

Posteriormente se realizó un análisis microbiológico y de estabilidad de la solución parenteral de buprenorfina. Durante esta fase, se confirma que las propiedades fisicoquímicas de las muestras, se mantienen estables durante su almacenamiento a diferentes temperaturas, exposición o no a la luz, hasta por 7 días. Así mismo, no hubo diferencias en la estabilidad del compuesto al comparar el fármaco innovador (Temgesic) con el genérico. Se estableció que la manipulación no aséptica de las muestras, puede haber crecimiento de levaduras y bacterias; pero cuando se realiza en condiciones asépticas, y con medios de protección personal, no se observó crecimiento microbiano durante 7 días, en ninguna preparación.

En esta tercera fase del estudio, se pretende obtener las muestras sanguíneas de los pacientes ASA 1 y 2, de 2 a 10 años de edad, que sean sometidos a procedimientos ortopédicos. Al concluir la captación y muestreo de pacientes,

seremos capaces de determinar los parámetros farmacocinéticos de la buprenorfina en esta población de pacientes, así como aceptar o rechazar nuestra hipótesis de estudio.

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.

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 INVESTIGACION

¿Cuáles son los parámetros farmacocinéticos de buprenorfina en los pacientes de 2 a 10 años de edad, sometidos a cirugía ortopédica?

4. HIPOTESIS

Hipótesis de Estudio

“Los parámetros farmacocinéticos, y por consiguiente la dosis óptima de buprenorfina, es diferente en población pediátrica comparada con la población adulta”.

Hipótesis Nula

“No hay diferencia de los parámetros farmacocinéticos, y por consiguiente la dosis óptima de buprenorfina, en población pediátrica comparada con la población adulta”.

5. JUSTIFICACION

Durante el año 2017 el consumo de buprenorfina por mes, la cual es empleada principalmente por Medicina del Dolor, Anestesiología y Quirófano, reportado en el Instituto Nacional de Pediatría fue de la siguiente manera:

SERVICIO	AMPULAS BUPRENORFINA
Enero	421
Febrero	520
Marzo	717
Abril	465
Mayo	606
Junio	728
Julio	544
Agosto	659
Septiembre	561
Octubre	705
Noviembre	433
Diciembre	375
TOTAL	6,754

Reporte proporcionado por Lic. Eduardo Muñoz Moguel. Departamento de Control de Bienes.

Dado que la buprenorfina es uno de los opioides de mayor consumo en nuestro hospital y considerando la limitada información sobre su uso, sus aspectos farmacocinéticos y de bioseguridad en pacientes pediátricos, es prioritario realizar perfiles farmacológicos con los cuales podremos conocer si existe una correlación entre el nivel plasmático de buprenorfina y su efecto analgésico.

La primera fase de este protocolo se enfocó en validar y desarrollar un método analítico para la determinación de buprenorfina en plasma. Durante la segunda fase se evaluó la estabilidad y el control microbiológico de las muestras obtenidas en plasma. En la fase final se obtendrán las muestras necesarias para hacer el análisis, cuantificación y determinación de los parámetros farmacocinéticos de buprenorfina, que hará posible el cálculo de la dosis óptima para este grupo de pacientes.

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

- Captación y muestreo
- Determinar los principales parámetros farmacocinéticos (tiempo de vida media, volumen de distribución, depuración y área bajo la curva).
- Calcular la dosis óptima de buprenorfina en la población estudiada.
- Desarrollar y validar el método analítico para la determinación de buprenorfina en sangre y plasma en población pediátrica.

8. CLASIFICACION DE LA INVESTIGACION

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.

9. MATERIAL Y METODOS

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
Noncentrality parameter λ = 33.600000

Output:

Critical F = 1.934707
Numerator df = 13.000000
Denominator df = 47.000000
Total sample size = 60
Actual power = 0.952913
Pillai V = 0.358974

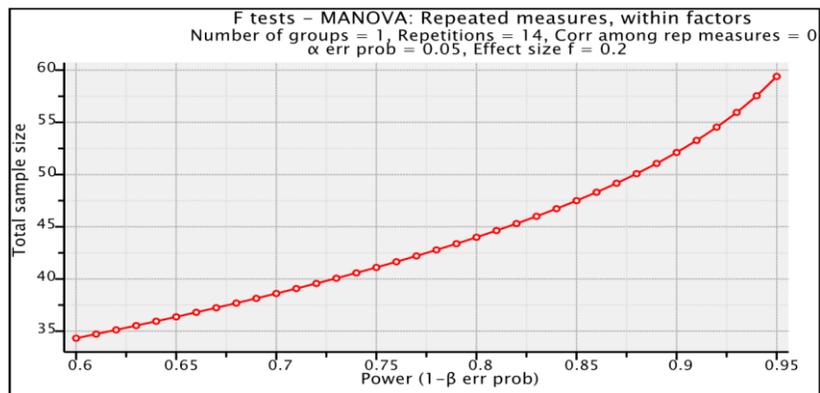


Figura 3. Cálculo del tamaño de muestra. Ajuste del 20% por pérdidas = 72 pacientes.

10.METODOLOGIA

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:

- Ácido fórmico
- Isopropanol
- Acetato de etilo
- n-Hexano
- Tubos Falcon con capacidad de 15mL

Equipo: El método HPLC se llevará a cabo en un sistema cromatográfico conteniendo un sistema automatizado Acquity (Waters®), el cual consta de modula para inyección automatizada de las muestras (Sample manager), compartimento de columna con control de temperatura, bomba binaria (Binary solvent manager) que permite el manejo de 4 líneas de inyección de solventes. El sistema Acquity está acoplado a un detector de masas Quattro Micro, el cual está calibrado para la identificación y cuantificación de iones con masa de 50 a 2000 daltons. Los datos serán analizados con el software Mass Lynx (Waters®).

Condiciones cromatográficas: La fase móvil estará compuesta por acetonitrilo y un ácido fórmico al 0.15% en una proporción 45:55 (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 (Watters™), separadas por una columna Acquity UPLC BEH C18 (2.1x50 mm, 1.7 µm), se inyectarán 10 µL de muestra y serán eluidas a una velocidad de flujo de 0.15 mL/min. El tiempo total de corrida será de 3.5 min. El equipo de masas se calibrará para detectar la transición de ion padre/ ion hijo de 468.2 >395.9 Th.

Preparación de soluciones estándar y muestras de control de calidad: La solución stock de buprenorfina conteniendo 10 ng/mL se preparará con metanol 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, 2, 4, 6, 8, y 10 ng/mL, así como las

soluciones de trabajo de las concentraciones intermedias a la curva: 2.5, 5 y 10 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 dexmedetomidina (estándar interno) conteniendo 10 ng/mL con metanol y se realizarán diluciones subsecuentes con agua para obtener una solución de trabajo conteniendo 5 µg/mL. Se adicionará una alícuota de 50µL (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, se adicionará 3 mL de acetato de etilo: hexano en proporción 90:10 (v/v). Posteriormente se agita en vortex por 5 min y se centrifuga el tubo por 10 minutos a 4,500 rpm. El sobrenadante se pasará a un tubo de ensayo de 15x100, se colocará en un dispositivo que permite secar la muestra por medio de un flujo de aire continuo y temperatura de 40 °C. La muestra seca se resuspenderá en fase móvil conteniendo 50 µL de estándar interno.

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 del área de los picos buprenorfina/dexmedetomidina. 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 áreas 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 $C_{m\acute{a}x}$ 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%.

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 por lo menos equivalente al que transcurre desde la obtención de la muestra hasta su análisis.

Estabilidad de la muestra procesada: Evaluar la estabilidad del (os) analito(s) en la muestra procesada a temperatura ambiente o bajo las condiciones de almacenamiento a ser usadas durante el estudio.

Estabilidad en el automuestreador: Evaluar la estabilidad del (os) analito(s) en la muestra procesada a la temperatura del inyector o automuestreador.

Estabilidad ciclos de congelación-descongelación: Evaluar la estabilidad del(os) analito(s) en la matriz biológica, almacenadas a la temperatura de congelación en que estarán las muestras reales por al menos 12 h, descongelarlas completamente a temperatura ambiente y volver a congelar por al menos 12 h bajo las mismas condiciones. El número de ciclos de congelación-descongelación debe ser al menos de 3 ciclos.

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 estabildades 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 la firma de consentimiento informado por parte de los padres y/o tutores, 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 µg/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 orotraqueales 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 o neuroaxiales, se usará la ropivacaína o bupivacaína, como anestésico local en concentraciones de 0.2-0.75% o 0.5% respectivamente, 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 µg/kg, dexametasona 0.2-0.5 mg/kg.

Durante el procedimiento quirúrgico, el anestesiólogo tratante iniciara la administración de buprenorfina a una dosis de 2 µg/kg/dosis diluida en solución fisiológica al 0.9% de manera lenta por un espacio aproximado de 20 min 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 (0, 2, 5, 15, 30, 45 min, 1, 2, 4, 6, 8, 12, 24 o 36 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.

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 y los parámetros farmacocinéticos a evaluar.

Construcción del modelo farmacocinético.

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

11. FLUJOGRAMA

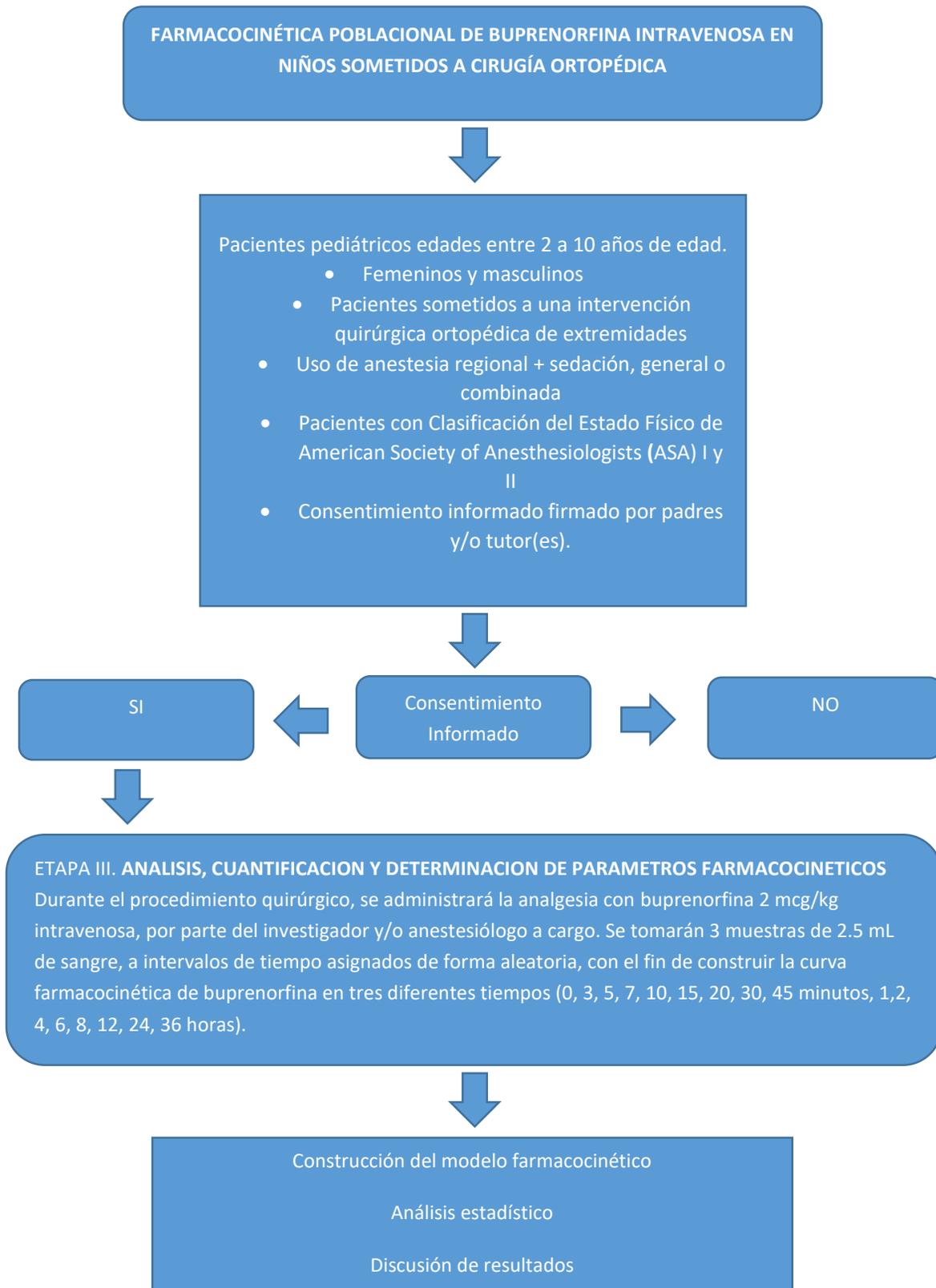


Figura 4. Diagrama de flujo para selección de pacientes y análisis.

12. DEFINICION OPERACIONAL DE 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
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
ACLARAMIENTO RENAL (CLR)	Volumen plasmático que el riñón es capaz de depurar de fármaco por unidad de tiempo	L/kg/hr	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

13. ANALISIS ESTADISTICO

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 ShapiroWilk.

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.

14. CONSIDERACIONES ETICAS

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.

15. REQUERIMIENTOS DE BIOSEGURIDAD

Sangre en tubo: La toma de muestra será realizada en Quirófano por el médico residente, el cual portará guantes y la indumentaria adecuada. Las muestras recolectadas serán almacenadas temporalmente en Quirófano hasta el término de la cirugía. Una vez concluido el procedimiento quirúrgico, las muestras serán transportadas vía terrestre en sobre cerrado dentro de un recipiente perfectamente etiquetado con los datos y el responsable del proyecto, indicando que se transporta material biológico. Este proceso no tardará más de 2 horas.

El responsable de la toma es el Dr. Marco Vinicio Díaz Guinea, quien se encargará de entregarlo a un médico de servicio social del Laboratorio de Farmacología (MPSS Eneyda Berenice Mendoza Torres) quien trasladará las muestras y las procesará para separar el plasma. Los tubos conteniendo el plasma serán debidamente etiquetados y codificados, posteriormente se almacenarán a -80 °C

hasta su análisis. El residuo biológico se tratará con cloro al 10% para su inactivación y posterior desecho como material biológico-infeccioso.

Los tubos Vacutainer serán desechados en bolsa roja (material peligroso biológico-infeccioso) 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 desearán 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.

Desechos de metanol, éter etílico, acetato de etilo, isopropanol 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, las personas encargadas del transporte de estos materiales al almacén CRETI son los técnicos de laboratorio: C. Irene Herrerías Macías y C. Jorge Dávila Barba.

16. 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 realizarán 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, así como recursos del Laboratorio de Farmacología. Para el proyecto, también se obtuvo un financiamiento, resultado de la convocatoria de recursos fiscales del Instituto Nacional de Pediatría para el 2018.

17. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

ACTIVIDAD	mar-18	abr-18	may-18	jun-18
Entrega al Grupo Académico	X			
Recolección de muestras	X	X		
Resultados Preliminares		X	X	
Análisis de datos			X	X
Conclusiones y Recomendaciones				X
Informe Final				X

18.RESULTADOS

Método de cuantificación de buprenorfina

El método de análisis por cromatografía líquida acoplada a masas fue validado siguiendo los lineamientos de las Normas oficiales mexicanas vigentes. La figura 5 muestra el espectrograma de buprenorfina, norbuprenorfina y dexmedetomidina usada com estándar de referencia.

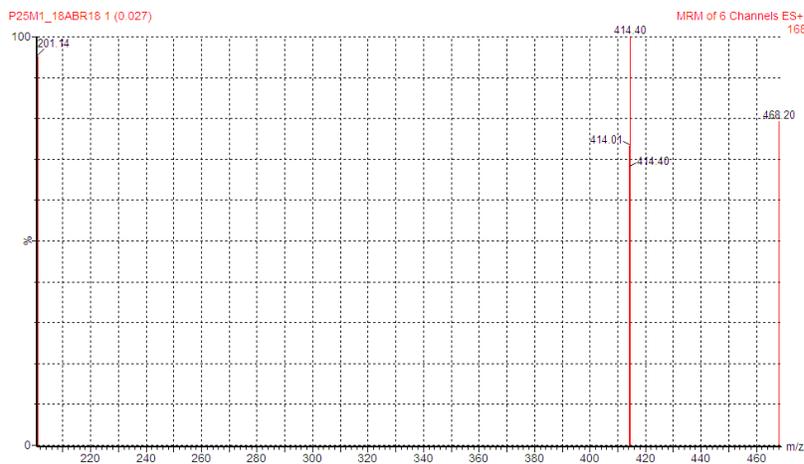
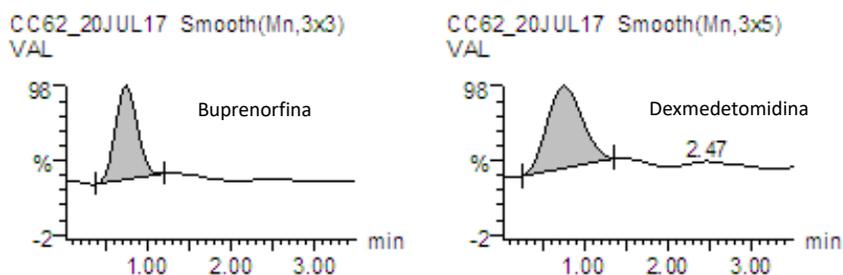


Figura 5. Espectrograma de monitoring reaction mode (MRM) de los compuestos norbuprenorfina (414.40), buprenorfina (468.20) y dexmedetomidina (201.14).

El cromatograma de los picos de buprenorfina y dexmedetomidina en el punto de la curva de calibración más alto se muestra en la Figura 6.



Name	Trace	RT	Area	Response	Conc.	%Dev
BUPRENORFINA	468.2 > 395.9	0.75	104.313	3834.332	9864.3...	-1.4
DESMETOMIDINA	201.14 > 94.66	0.75	136.025	136.025	6810.5...	36.2

Figura 6. Cromatograma de los fármacos buprenorfina y dexmedetomidina en el punto mayor de la curva de calibración.

Aplicación del método analítico en muestras de pacientes.

Una vez que el método por UPLC-masas fue desarrollado y validado se procedió a analizar algunas muestras de pacientes que recibieron buprenorfina (ensayo piloto) para demostrar la aplicabilidad del método y verificar el rango de la curva de calibración.

El ensayo piloto se realizó de la siguiente manera, 6 pacientes fueron reclutados y previo a iniciar el procedimiento anestésico se realizó la aleatorización de los tiempos de muestreo mediante la selección al azar de un sobre de papel sellado, dentro del cual se encontraban anotados tres diferentes tiempos de los descritos para la farmacocinética (0, 3, 5, 7 10, 15, 20, 30, 45 y 60 min, y a las 2, 4, 6, 8, 12, 24 y 36 horas).

A cada paciente se le administró buprenorfina (2 μ g/Kg) por IV y los fármacos necesarios para lograr una adecuada anestesia y sedación. De acuerdo a la aleatorización se le tomó 3 muestras sanguíneas (volumen de 2.5 mL) en tubo con EDTA potásico como anticoagulante.

Las muestras fueron llevadas del área de Control de Quirófanos, por el médico residente, el médico pasante de servicio social enrolado al estudio o por cualquier investigador participante en este estudio, al Laboratorio de Farmacología para la cuantificación de buprenorfina.

Cada muestra fue centrifugada a 3,000 rpm por 10 minutos para la separación del plasma, el cual fue alicuotado en un tubo de microcentrifuga de 1.5 mL, etiquetado con el código BPN y el número de paciente, ejemplo BPN-1 y posteriormente fue analizado por cromatografía líquida de ultra alta resolución acoplado a detección por espectrometría de masas o conservado en criocajas dentro de un ultracongelador a -86 °C hasta su análisis.

La extracción de buprenorfina del plasma se realizó mediante un proceso líquido-líquido de la siguiente manera: 1 mL de plasma se colocó en un tubo de plástico de capacidad de 15 mL, se agregó 3 mL de una mezcla de acetato de etilo:hexano (90:10, v/v) y se agitó en Vortex® por 5 min. Posteriormente se centrifugó por 10 minutos a 4,500 rpm.

Un volumen de 2 mL del centrifugado fue transferido a un tubo de vidrio, el cual se colocó en el dispositivo de secado de muestras (temperatura de 50 °C y flujo de aire seco) hasta alcanzar la evaporación total del líquido, aproximadamente 12 minutos.

El extracto seco fue resuspendido en 100 μ L de una mezcla de acetonitrilo y ácido fórmico al 0.15% en proporción 65:35 (v/v) y 10 μ L del resuspendido se inyectaron

al sistema cromatográfico. Dexmedetomidina a 0.25 ng/mL fue utilizado como estándar para la cuantificación.

Un cromatograma ejemplo de la resolución de los picos de buprenorfina y dexmedetomidina se muestran en la Figura 7.

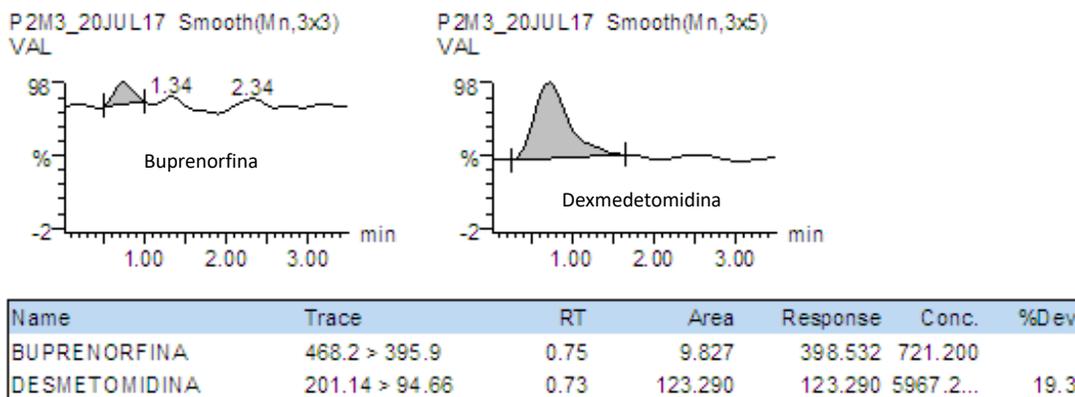


Figura 7. Cromatograma de los fármacos buprenorfina y dexmedetomidina en el en el análisis de muestra de plasma de un paciente.

Durante el análisis de las muestras de los pacientes del ensayo piloto se pudo observar que en las muestras tomadas a tiempos superiores a 4 horas (6-36 h), el equipo no pudo determinar concentraciones de buprenorfina, esto puede deberse a que los pacientes ya depuraron todo el fármaco, a la estabilidad del fármaco (aunque fue preservado a -86 °C) o a la sensibilidad del sistema Quattro micro de masas.

Derivado de lo anterior, se decidió modificar los tiempos de muestreo, recortando la farmacocinética hasta 4 horas. Los tiempos ajustados fueron: 0, 1, 3, 5, 7 10, 15, 20, 30, 45, 60, 120 y 240 min. Los sobres de aleatorización conteniendo valores superiores a 4 horas fueron eliminados y se hicieron nuevos sobres con los tiempos ajustados.

Con el nuevo perfil ajustado a un máximo de cuatro horas se realizó el reclutamiento de los 72 pacientes de este estudio.

Datos demográficos.

De acuerdo a los criterios de inclusión del presente Proyecto se abordó a pacientes que requerían cirugía ortopédica, los cuales previamente ya se habían evaluado y clasificado como pacientes ASA I o ASA II. Se les explicó la importancia del estudio y su participación como voluntario. Una vez obtenido el consentimiento informado por parte del padre o tutor, el voluntario se incluyó al estudio.

Se reclutaron 72 pacientes de ambos sexos, se encontró una relación de pacientes masculinos vs femeninos de 2 a 1; así, de la población seleccionada, el 35% fue del sexo femenino y 65% del sexo masculino.

Con respecto a la edad, las niñas del estudio tuvieron una mediana para la edad de 6 años con un rango de 2.3 a 10.8 años, mientras que los niños tuvieron una mediana de 6.9 años con un rango de 2.7-10.7 años, respectivamente (Figura 8).

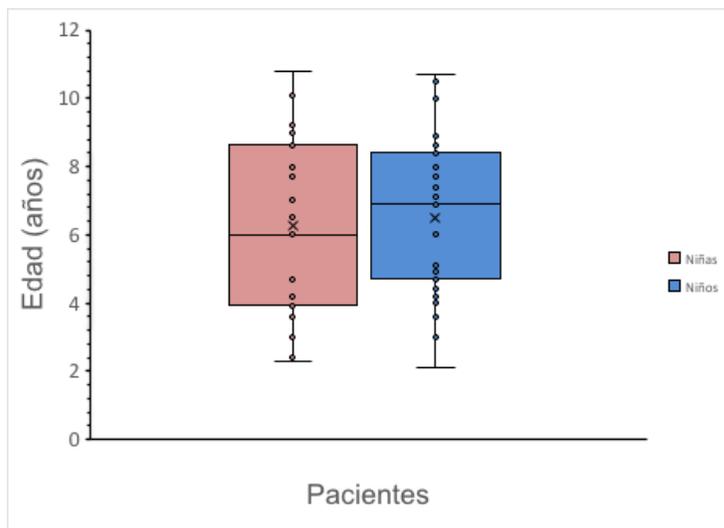


Figura 8. Edad de los pacientes. La línea central es la mediana y las barras representan el rango de edad.

Para la variable Peso en ambos sexos se tuvo una mediana de 6 Kg, con un rango de peso para las niñas de 10 a 48 Kg y para los niños de 8 a 41 Kg como se puede apreciar en la Figura 9.

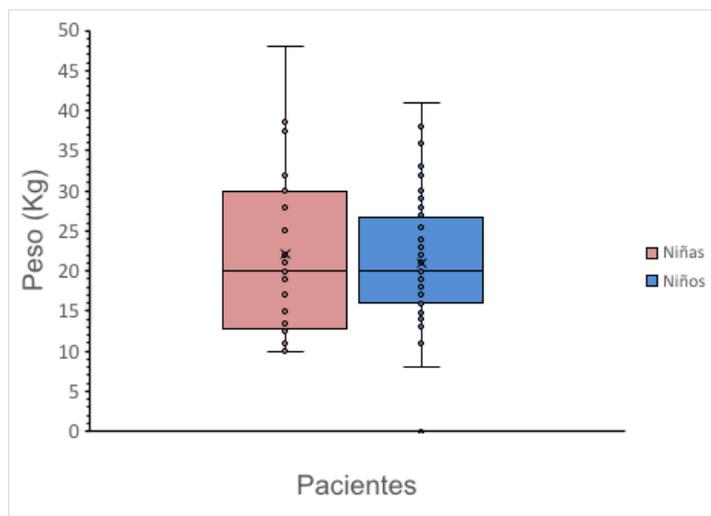


Figura 9. Peso de los pacientes. La línea central es la mediana y las barras representan el rango de peso.

Las intervenciones quirúrgicas de mayor frecuencia fueron las cirugías de húmero (28.17%), cadera (9.86%) y fémur (9.86%) principalmente, aunque también hubo operaciones de tibia, pie y rodilla (Figura 10). Las intervenciones de menor frecuencia (cóndilo, codo, columna, etc.) se agruparon como “otros” y contaron para un 18.31%.

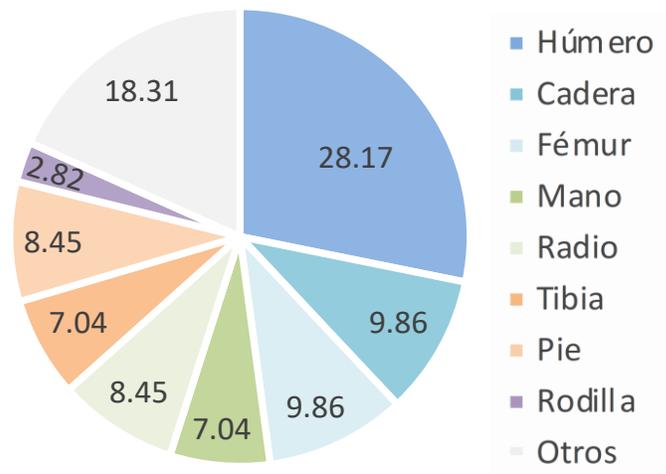


Figura 10. Distribución de las intervenciones quirúrgicas por parte anatómica. El porcentaje de cada cirugía se encuentra dentro del segmento.

Perfil de concentraciones plasmáticas de buprenorfina.

Las concentraciones determinadas a los diferentes tiempos se graficaron para obtener el perfil de depuración de la buprenorfina. Esta representación se muestra en la Figura 11. Se puede observar que existen al menos dos perfiles, uno con valores muy superiores a 10,000 ng/mL al minuto 1 mientras que el otro perfil inicia con valores inferiores a este punto de corte.

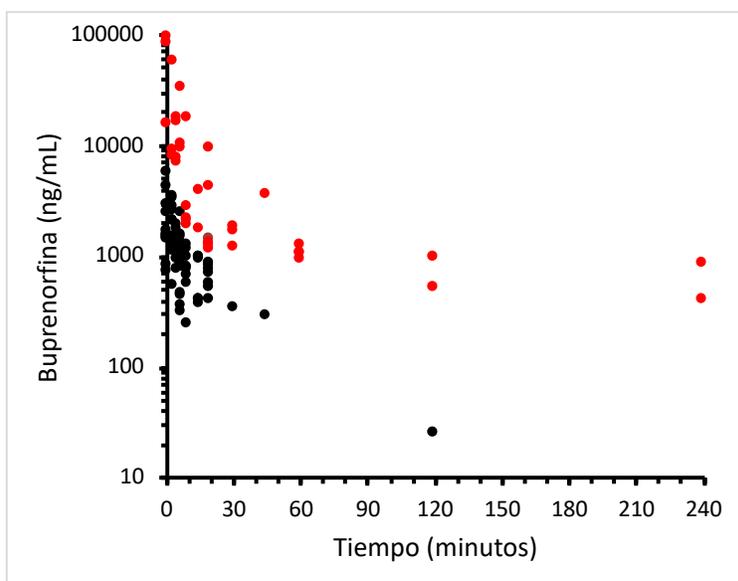


Figura 11. Concentraciones plasmáticas determinadas en los 72 pacientes reclutados. La cantidad de buprenorfina se graficó en escala semilogarítmica.

Se estratificaron los valores, se calculó el promedio de cada punto de muestreo y su desviación estándar. Al regraficar los valores en escala logarítmica se hace notorio la presencia de los dos diferentes perfiles farmacocinéticos. En el primer perfil la concentración al minuto 1 es inferior a 5,000 ng/mL y el valor mínimo a los 45 min fue de 281 ng/mL (Figura 12). Este comportamiento, como pudo observarse en la figura 11, fue el observado por la mayoría de las muestras recolectadas, sin embargo, no fue posible determinar concentraciones a tiempos superiores a los 60 minutos.

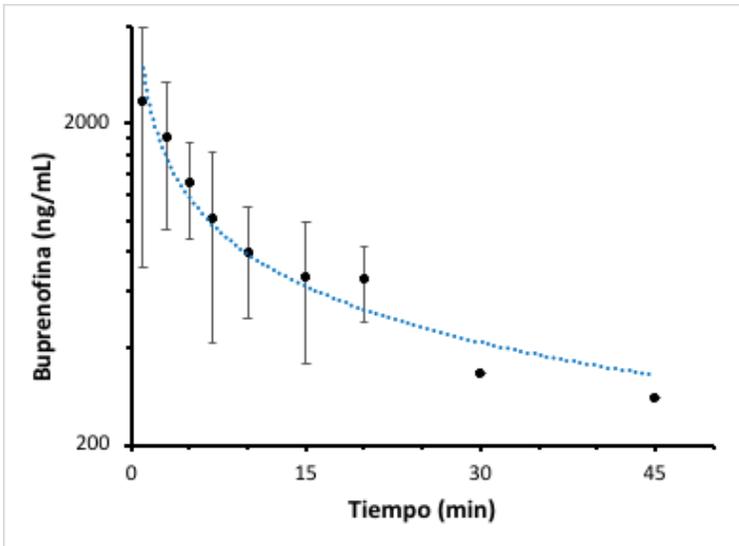


Figura 12. Perfil farmacocinético determinado en pacientes pediátricos. Los valores de concentración son graficados en escala semilogarítmica.

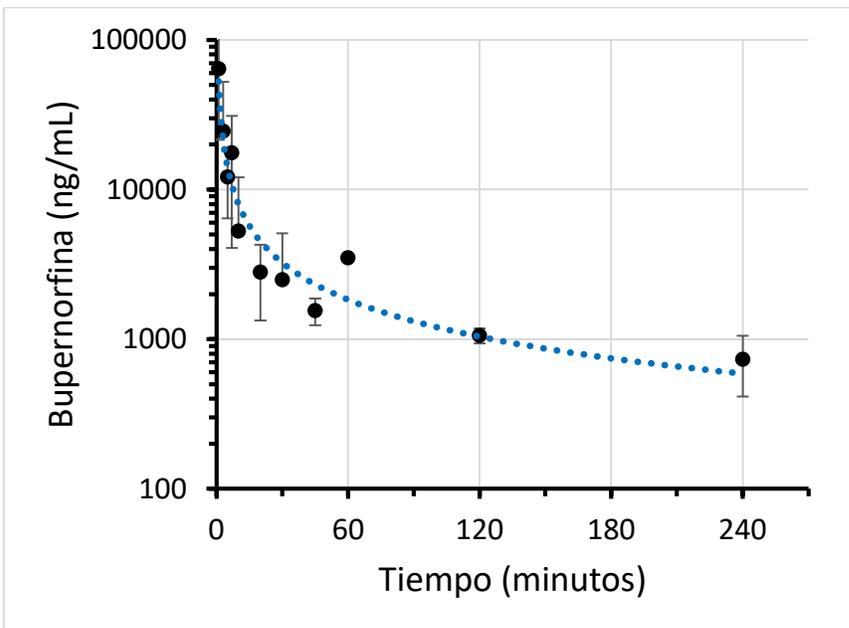


Figura 13. Perfil farmacocinético determinado en pacientes pediátricos. Los valores de concentración son graficados en escala semilogarítmica.

El otro grupo de muestras tuvo valores iniciales cercanos a los 100,000 ng/mL y aun a las 4 horas pudo obtenerse valores superiores a los 100 ng/mL.

19. DISCUSION

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. Ésta 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.

Nuestro estudio mostró dos perfiles de comportamiento de la farmacocinética de buprenorfina. En uno de los perfiles, hay una rápida disminución de las concentraciones del medicamento, desde 5,000 ng/mL hasta 281 ng/mL a los 45 minutos, siendo indetectable después de una hora. Esto se pudiera relacionar con mecanismos fisiológicos propios de los pacientes pediátricos de menor edad, como lo es principalmente un mayor gasto cardíaco, dado que los pacientes tienen un mayor requerimiento de oxígeno, así que la perfusión y eliminación del medicamento es mayor. Tal como el estudio de Olkkola y cols. en 1989, quienes 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. Concluyeron 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.

La farmacocinética de buprenorfina en adultos es diferente a la población pediátrica. 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. Esto es similar al otro perfil farmacocinético de nuestro estudio, en los que la concentración inicial es muy alta, cercanos a 100,000 ng/mL, siendo aún detectable cuatro horas después concentraciones superiores a 100 ng/mL, y que pudiera corresponder a los niños de mayor edad del rango de nuestro estudio, por presentar cambios fisiológicos similares a los de la edad adulta, los cuales empiezan a ser aparentes después de los 8 años.

No se puede olvidar que no todos los niños tienen la misma velocidad la capacidad para metabolizar fármacos. Esto se debe a las interacciones entre factores genéticos y ambientales. Existe una gran variabilidad interindividual de alcanzar la capacidad para la biotransformación de fármacos en la población pediátrica.

Las propiedades farmacocinéticas de un medicamento están determinadas por los genes que controlan su disposición en el cuerpo (absorción, distribución, metabolismo, excreción [ADME]). Las enzimas que metabolizan los fármacos y sus proteínas

transportadoras desempeñan un papel importante en este proceso. Los individuos se clasifican como metabolizadores rápidos, veloces o extensos en un extremo, y metabolizadores lentos o pobres en el otro extremo. Estas variaciones genéticas podrían ser otra explicación del por qué se obtienen dos perfiles farmacocinéticos distintos en el presente estudio, lo cual podría ser motivo de investigación en el futuro para el medicamento que estamos estudiando.

Del total de pacientes captados, hubo muestras en las cuales no se pudo detectar concentraciones de buprenorfina, a pesar de que se llevó a cabo la metodología, desde la obtención de la muestra hasta su procesamiento final. Será importante obtener muestras y concentraciones del medicamento faltantes, para poder completar la curva farmacocinética y así, determinar los parámetros farmacocinéticos finales para la población estudiada.

20. CONCLUSIONES

- Se captó el doble de pacientes del sexo masculino, probablemente debido a la actividad física característica del sexo y edad de los pacientes.
- La cirugía ortopédica más frecuentemente realizada fue la cirugía de húmero.
- La farmacocinética tiene un perfil diferente entre población pediátrica y adulta.
- Se observó dos perfiles de eliminación diferentes en la población pediátrica mostrando quizás componentes genéticos o ambientales asociados a la clarificación de la buprenorfina.
- Aún no se pueden determinar los principales parámetros farmacocinéticos sino hasta que se completen las muestras faltantes del estudio.

21. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Fletcher D. **Farmacología de los opioides**. Anestesia-Reanimación. 2011;10:1–24.
2. Vallejo, Ricardo MD, Barkin, Robert L., Wang VCP. **Pharmacology of Opioids in the Treatment of Chronic Pain Syndromes**. Pain Physician. 2011;14:E343–60.
3. Strauss et al. **Preventing deaths from rising opioid overdose in the US**. Substance Abuse and Rehabilitation. 2013; 4:65-72.
4. Stein C. **Opioid Receptors**. Reviews ind Adv. 2016;67:5-5
5. Shang, Yi, Filizola M. **Opioid receptors: Structural and mechanistic insights into pharmacology and signaling**. Eur J Pharmacol . 2015;763:203–13.
6. Al-Hasani et al. **Molecular Mechanisms of Opioid Receptor-dependent Signaling and Behavior**. Anesthes. 2011;115(6).1363-1381.
7. 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 5870.
8. Lutfy K, Cowan A. **A unique drug with complex pharmacology**. Curr Neuropharmacol. 2004; 2:395–402.
9. Pergolizzi J, Aloisi AM, Dahan A, Filitz J, Langford R, LikarR, et. al. **Current knowledge of buprenorphine and its unique pharmacological profile**. Pain Pract 2010; 10 (5):428-50.
10. 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.
11. 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.
12. 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.
13. 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.
14. 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.
15. Olkkola K, Maunuksela E, Korpela R. **Pharmacokinetics of intravenous buprenorphine in children**. Br. J. clin. Pharmac. 1989; 28: 202-204.
16. Bullingham RE, McQuay HJ, Moore A. et al. **Buprenorphine kinetics**. Clin Pharmacol Ther 1980; 28: 667–672.
17. 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.
18. Grasela TH, Sheiner LB. **Pharmacostatistical modelling for observational data**. J Pharmacokin Biopharm 1991; 19: 25S-36S.
19. Sheiner LB and Grasela TH. **An Introduction of Mixed Effect Modeling: Concepts, Definitions, and Justification**. J Pharmacokin Biopharm 1991; 19 (3):11S-24S.

20. Barranco-Garduño LM, Neri-Salvador JC, León-Molina H, CarrascoPortugal MC, y col. **La farmacocinética poblacional y su importancia en la terapéutica.** Med Int Mex 2011; 27(4):370-377.
21. 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.
22. 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.
23. 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.
24. 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.
25. Organización Mundial de la Salud. **WHO Guidelines on the pharmacological treatment of persisting pain in children with medical illnesses.** 2012.
26. Vidal M, Calderón E, Martínez E, González A, Torres L. **Dolor en Neonatos.** Rev. Soc. Esp. Dolor 2005; 12: 98-111.
27. 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.
28. Manworren RC, Hynan LS. **Clinical validation of FLACC: preverbal patient pain scale.** Pediatr Nurs. 2003; 29(2):140-6.
29. 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.
30. 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.
31. 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.
32. Lundeberg S. & Roelofse J.A. **Aspects of pharmacokinetics and pharmacodynamics of sufentanil in pediatric practice.** Pediatric Anesthesia. 2011; 21: 274-279.
33. Ince I., de Wildt S., Peters 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.
34. Tafur L.A., Serna A.M., Lema E. **Fentanilo PK/PD, un medicamento vigente.** Rev Col Anest. Febrero-Abril 2010; 38(1): 68-83.
35. 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.

22. 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. 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. 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 46 horas IV o IM

VO vía oral IV intravenosa IM intramuscular

3. 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		

4. 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 complejolipídico (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 benzotropina, 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, ácidoaminocapróico

5. 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 PRECAUCION

ANfotericina B, Ampicilina-Sulbactam, Acido Fólico, Furosemda, Ganciclovir, Haloperidol, Hidralazina.

6. METABOLISMO DE ANALGÉSICOS OPIOIDES Y DEL MIDAZOLAM SOBRE LA UGT (GLUCORONILTRANSFERASA) Y EL CYP450 (CITROCROMO 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

7. HOJA DE RECOLECCION DE DATOS FARMACOCINÉTICOS DE BUPRENORFINA.

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

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

Midazolam	Cisatracurio
Fentanil	Rocuronio
Sufentanil	Vecuronio
Lidocaina	Ropivacaína
Propofol	Bupivacaína

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

Sevofluorane
Desfluorane
Otros:

7.3 Adyuvantes(Anotar vía de administración y dosis)

Ranitina	Otros:
Dexametasona	
Ondasetron	
Paracetamol	
Ketorolaco	
Metamizol	

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 _____



INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA

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
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 cardíacas (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 04455-400-40087, 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 2018.

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 el estudio.

- c. c. p. Paciente o familiar.
- c. c. p. Investigador
- c. c. p. Expediente Clínico