



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO.

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN ACADÉMICA DE ESTUDIOS DE POSTGRADO E INVESTIGACIÓN
SECRETARÍA DE SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA.

“PERFIL FARMACOCINÉTICO DE TRAMADOL INTRAVENOSO EN POBLACIÓN
PEDIÁTRICA SOMETIDA A PROCEDIMIENTOS QUIRÚRGICOS DE
OTORRINOLARINGOLOGÍA, PLÁSTICA Y ORTOPEDIA EN EL INSTITUTO
NACIONAL DE PEDIATRÍA”

TESIS PARA OBTENER EL TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN ANESTESIOLOGÍA PEDIÁTRICA

PRESENTA:
Dra. Martha Patricia De La Fuente Hernández

TUTOR:
Dr. Ulises Soto Reyna

CO-TUTOR:
Dr. en C. Juan Luis Chavez Pacheco



Ciudad de México

2019.



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



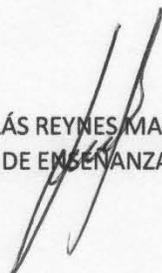
UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

“PERFIL FARMACOCINÉTICO DE TRAMADOL INTRAVENOSO EN POBLACIÓN
PEDIÁTRICA SOMETIDA A PROCEDIMIENTOS QUIRÚRGICOS DE
OTORRINOLARINGOLOGÍA, PLÁSTICA Y ORTOPEDIA EN EL INSTITUTO
NACIONAL DE PEDIATRÍA”



DR. JOSÉ NICOLÁS REYNES MANZUR
DIRECTOR DE ENSEÑANZA



DR. MANUEL ENRIQUE FLORES LANDERO
JEFE DE DEPARTAMENTO DE PRE Y POSTGRADO



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



DR. ULISES SOTO REYNA
TUTOR DE TESIS



DR EN C. JUAN LUIS CHAVEZ PACHECO.
CO-TUTOR DE TESIS.

| | |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Resumen estructurado..... | 3 |
| Marco teórico | 4 |
| Planteamiento del problema..... | 10 |
| Pregunta de investigación..... | 10 |
| Hipótesis..... | 10 |
| Justificación..... | 10 |
| Objetivo general..... | 10 |
| Objetivos particulares..... | 11 |
| Clasificación de la investigación | 11 |
| Material y métodos | 11 |
| - Población..... | 11 |
| - Criterios de selección | 11 |
| - Ubicación del estudio..... | 12 |
| - Tamaño de la muestra | 12 |
| - Metodología..... | 12 |
| 1. Desarrollo y validación del método analítico para la determinación de tramadol en plasma..... | 12 |
| 2. Estudio farmacocinético de tramadol..... | 17 |
| Flujograma..... | 20 |
| Definición operacional de variables..... | 21 |
| Análisis estadístico..... | 22 |
| Consideraciones éticas..... | 23 |
| Requerimientos de bioseguridad..... | 23 |
| Factibilidad..... | 24 |
| Presupuesto | 25 |
| Consentimiento informado | 26 |
| Anexos | 31 |
| Bibliografía | 37 |

Resumen estructurado:

Antecedentes: Los AINEs tienen aprobación restringida en la infancia y pueden causar una tendencia a la hemorragia, insuficiencia renal o agravar el asma, mientras que los opioides potentes conllevan riesgo de depresión respiratoria, retención de la vejiga urinaria o disminución de los movimientos intestinales. Teniendo esto en cuenta, hay indicaciones para un opioide moderadamente potente como el tramadol.

El clorhidrato de tramadol es un analgésico de acción central estructuralmente relacionado con codeína y morfina. Contiene propiedades opioides, serotoninérgicas y de inhibición de la recaptación de norepinefrina. La farmacocinética del tramadol en niños pequeños mexicanos no ha sido previamente cuantificada.

Planteamiento del Problema: En nuestra institución, el tramadol es un fármaco ampliamente usado para el control del dolor, sin embargo, existe escasa evidencia farmacocinética y farmacodinámica en la población pediátrica. Debido a la escasez de información, el tramadol podría estar administrando infra-dosificado y en consecuencia la concentración plasmática ser inadecuada para el control del dolor. Así mismo, como ya es conocido, la población mestiza mexicana presenta variaciones en el metabolismo de citocromos, por lo que conocer el perfil farmacocinético de nuestra población es necesario.

Justificación: Como se ha mencionado en el marco teórico y el planteamiento del problema, el fármaco tramadol es utilizado frecuentemente en nuestra Institución aún y cuando no existen suficientes estudios en población latina y mestiza sobre la farmacocinética de este compuesto. Por lo tanto, este estudio plantea determinar los principales parámetros farmacocinéticos, depuración y área bajo la curva en la población usuaria del servicio de otorrinolaringología, cirugía plástica y ortopedia del Instituto Nacional de Pediatría. Los resultados permitirán obtener la dosis óptima para la población tratada en nuestra institución.

Objetivo: Describir la farmacocinética poblacional de tramadol después de la administración endovenosa como esquema analgésico en pacientes pediátricos de 2 a 12 años programados para cirugía de otorrinolaringología, plástica y ortopedia.

Diseño de la Investigación: Estudio descriptivo, observacional, longitudinal y prospectivo.

Material y Métodos: 24 pacientes pediátricos de 2 a 12 años de edad, con clasificación de ASA I y II, que serán sometidos de manera electiva a cirugía de otorrinolaringología, plástica u ortopedia. A los que se les administrará Tramadol intravenoso a dosis de 2 mcg/kg. Se tomarán 3 muestras de sangre de 2.5 ml por medio de catéter venoso periférico, para construir la curva farmacocinética de Tramadol. Se realizará evaluación del dolor postoperatorio por medio de la Escala FLACC, hasta por 18 horas. Las muestras se procesaron por HPLC acoplado a fluorescencia.

Análisis estadístico: El análisis estadístico de los datos se hará con el programa SPSS 22.0. La metodología de análisis farmacocinético poblacional, utilizará un modelo no lineal de efectos mixtos. El análisis estadístico de la construcción de la curva farmacocinética y la estimación de los parámetros farmacocinéticos, se realizará con el uso de MONOLIX 4.2 o WINON LIN 4.1.

1. MARCO TEÓRICO:

Hablar de dolor pediátrico es adentrarse en un campo en vías de desarrollo, desconocido en su totalidad, poco o mal entendido para la mayoría de los médicos, incluso los expertos en áreas específicas de la pediatría.

Esto se puede atribuir a una serie de condiciones existentes, como son: el desconocimiento de la embriología del dolor, de la fisiología del dolor en paciente pediátrico, de los cambios estructurales del sistema nervioso derivados del dolor, la no valoración del dolor en pediatría, y un desconocimiento profundo de la farmacocinética y farmacodinamia de medicamentos útiles para el tratamiento del dolor en pediatría, etc., lo que lleva a dejar fuera de la estructura medular del tratamiento el manejo del dolor, (el cual puede ser parte de los síntomas de discomfort que el paciente pediátrico necesita le resuelvan de manera pronta, efectiva y duradera), a infra-manejarlo o encasillar al paciente pediátrico como alguien que manipula a través de expresar dolor.

En el 2012 la Organización Mundial de la Salud estableció las “Directrices sobre el tratamiento farmacológico del dolor persistente en niños con enfermedades medicas”, las cuales tiene como objetivo general proporcionar recomendaciones basadas en evidencias acerca del tratamiento del dolor, tanto con analgésicos opioides como con analgésicos no opioides y medicamentos adyuvantes, con el fin de mejorar el tratamiento del dolor en niños, es decir, recién nacidos, lactantes y niños de hasta 10 años, con dolor persistente relacionado con enfermedades médicas, mencionan la consideración del uso de tramadol para el control de dolor moderado en niños, sin embargo aluden a la poca evidencia acerca de su efectividad y seguridad en niños y que se necesitaba más investigación sobre su uso en dicha población. (OMS, 2012).

En junio de 2013, la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) prohibió el uso de medicamentos que contienen codeína para pacientes menores de 12 años y extendió esta prohibición hasta los 18 años de edad en el caso de pacientes sometidos a amigdalectomía y / o adenoidectomía. para la apnea obstructiva del sueño, creado un vacío en el manejo del dolor moderado. El grupo de trabajo de Marzuillo realizaron una revisión de la evidencia en el perfil farmacocinético, farmacodinámico y de seguridad de tramadol, como un posible sustituto de codeína, concluyendo que tramadol parece ser seguro tanto en pacientes pediátricos como en pacientes ambulatorios (Marzuillo, 2014)

El clorhidrato de tramadol (tramadol), es un analgésico de acción central estructuralmente relacionado con codeína y morfina. Se sintetizó por primera vez en 1962 y ha estado disponible para el tratamiento del dolor en Alemania desde 1977. (Schenck EG, 1978)

Consta de dos enantiómeros, los cuales contribuyen a la actividad analgésica a través de diferentes mecanismos. Su enantiómero (+) contiene propiedades opioides y serotoninérgicas: aumento de la liberación y disminución de la recaptación de serotonina, aumentando los efectos inhibitorios sobre la transmisión del dolor en la médula espinal, y un débil efecto del receptor opioide mu basado en una afinidad 6000 veces más débil para los receptores opioides en comparación con la morfina. Mientras que su enantiómero (-) contiene

propiedades de inhibición de la recaptación norepinefrina. (Grond S, 2004). Tiene un peso molecular de 263.381 g/mol. es soluble en etanol y agua, posee un pK de 9.41, el coeficiente logarítmico de partición es de 1,35 a un pH de 7.

El tramadol se metaboliza a un opioide más potente, el O-desmetiltramadol (M1), por la isoenzima 2D6 del citocromo P450 (CYP2D6) a través de O-desmetilación en el hígado, o por N-desmetilación (CYP3A) a N-desmetiltramadol. Dado que el metabolito activo O-desmetiltramadol (+) -M1 tiene una afinidad m-opioide 200 veces mayor que la del tramadol, la actividad de la isoenzima CYP2D6 es importante para el efecto analgésico atribuible al tramadol. (Allegaert K A. B., 2005). Tramadol se metaboliza en 5 metabolitos a saber: M1 (mono-O-desmetiltramadol clorhidrato), M2 (mono -N- desmetiltramadol clorhidrato), M3 (di-N, N-desmetiltramadol clorhidrato), M4 (tri-N, N, O-desmetiltramadol clorhidrato) M5 (di-N, O- desmetiltramadol clorhidrato).

Farmacocinética:

En adultos después de la administración de una dosis oral única de liberación prolongada de tramadol de 25 a 100 mg , se obtiene los siguientes datos farmacocinéticos: la concentración máxima del medicamento es de 267 ng/ml; tiempo máximo se presenta a las 12.55 hrs, el aclaramiento del fármaco es de 666.86 ml/min; y un aclaramiento del fármaco para peso normalizada de 9.02 ml/(min.kg); el tiempo de vida es de 7.76 horas y presenta un área bajo la curva a las 24 horas de 3,890 ng.h/ml.

Estos parámetros históricos se compararon en un estudio hecho por Vandebossche y su grupo de trabajo con dos grupos de pacientes pediátricos (Fig. 1), el primero con niños de 7 a 11 años y un segundo grupo con niños de 12 a 17 años con una dosis vía oral de tramadol de liberación prolongada de 25 a 100 mg.

En niños de 7 a 11 años se obtuvieron los siguientes parámetros farmacocinéticos: la concentración máxima del medicamento es de 219.9 ng/ml; el tiempo máximo se presenta a las 10.03 hrs, el aclaramiento del fármaco es de 376.3 ml/min; y un aclaramiento del fármaco para peso normalizada de 9.84 ml/(min.kg); el tiempo de vida es de 8.09 horas y presenta un área bajo la curva a las 24 horas de 3,315 ng.h/ml. En niños de 12 a 17 años se obtuvieron los siguientes parámetros farmacocinéticos: la concentración máxima del medicamento es de 224 ng/ml; el tiempo máximo se presenta a las 11.56 hrs, el aclaramiento del fármaco es de 665.81 ml/min; y un aclaramiento del fármaco para peso normalizada de 9.81 ml/(min.kg); el tiempo de vida es de 8.19 horas y presenta un área bajo la curva a las 24 hrs de 3,890 ng.h/ml (Joris Vandebossche, 2016)

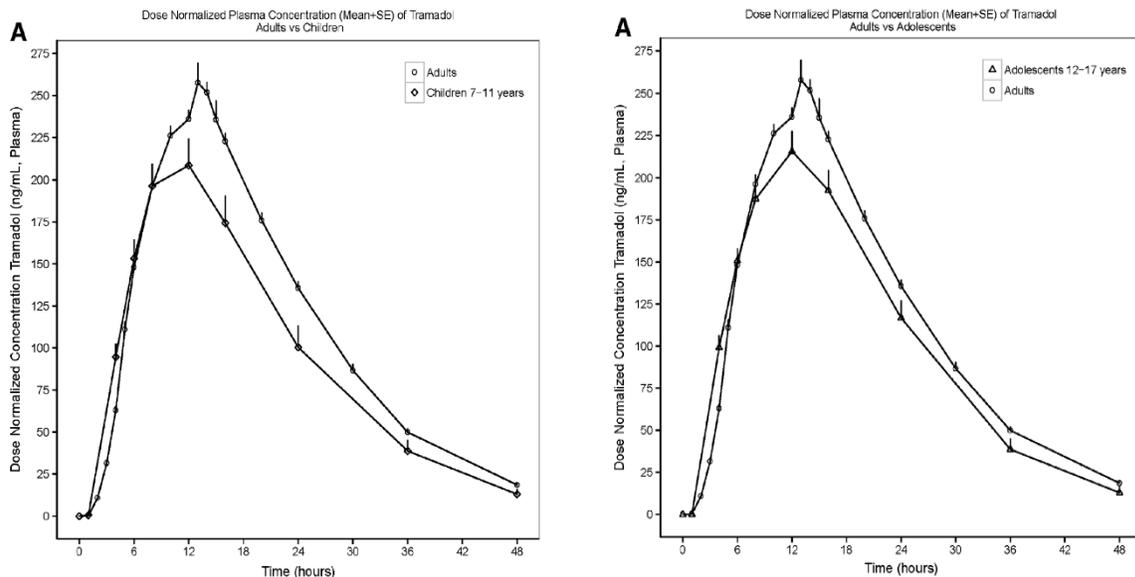


Figura 1: Los perfiles medios de tramadol y concentración-tiempo, corregidos para la dosis y normalizados para el peso corporal de los adolescentes frente a los adultos. Tomado de Vandenbossche y cols. 2016.

En el año 2000 Murthy et al., estudió la farmacocinética de una dosis en bolo única de tramadol 2 mg/kg inyectada intravenosa o en el espacio epidural caudal en 14 niños sanos, de 1 a 12 años, sometidos a cirugía electiva de miembro, urogenital o torácica.

Se encontraron los siguientes parámetros farmacocinéticos para tramadol administrado a bolo único intravenoso a 2 mcg/kg: la concentración máxima fue de 1,079 ng/ml, el tiempo máximo fue de 0.19 +- 0.06 hora, la media del área bajo la curva fue de 5,738 h/ng/ml, el tiempo medio de eliminación fue de 6.4 horas, clearance total: 6.1 ml/kg/min, volumen de distribución 3.1 litros/kg.

Todas estas variables farmacocinéticas fueron similares a las informadas previamente en adultos. Por lo que, de acuerdo con la evidencia farmacocinética, los niños requieren dosis similares relacionadas con el peso corporal a los adultos por vía intravenosa.

Por otro lado, en el grupo de administración epidural caudal se encontraron con los siguientes parámetros farmacocinéticos: concentración máxima fue de 709 ng/ml, el tiempo máximo fue de 0.55 hora, la media del área bajo la curva fue de 4,774 h/ng/ml, el tiempo medio de eliminación fue de 3.7 horas, clearance total: 6.6 ml/kg/min, volumen de distribución 2.0 litros/kg. Además, calcularon el cociente del área bajo la curva (AUC) de la administración caudal/intravenosa obteniendo como resultado un cociente de AUC:0.83, El % de AUC fue solo 17% menor en el grupo caudal, con lo que confirman que existe una absorción sistémica extensa de tramadol después de la administración caudal, y que no ven justificación en administrar tramadol por vía caudal. La administración por otras vías, ya sea enteral o parenteral, es igualmente eficaz y duradera, particularmente si se administran dosis repetidas.

En su artículo terminan escribiendo “Creemos que otros estudios farmacocinéticos de tramadol en niños que examinen las concentraciones sanguíneas después de repetir IV. o la administración oral estaría justificada” (Murthy, 2000)

Garrido en 2006 llevó a cabo un estudio con 104 niños entre 2 y 8 años, a los que se les midieron niveles séricos de tramadol y O-desmetiltramadol; los resultados concluyeron que esta población tienen la capacidad de producir suficiente M1 para lograr un alivio adecuado del dolor, siendo relevantes los efectos opioides del metabolito y los efectos no opiáceos del tramadol, lo que parece dar una contribución significativa a su uso clínico. (Garrido, 2006)

Las observaciones sobre la actividad fenotípica del CYP2D6 en infantes durante el primer año de vida son muy limitadas. Tateishi et al., condujo un estudio en donde se midieron los niveles sanguíneos de varias enzimas hepáticas en pacientes perinatales, infantes y mayores de un año, sus observaciones concluyen que la enzima CYP2D6 ya se expresa durante el período perinatal y en el lactante (Tateishi T, 1997).

En la evaluación de los procesos de maduración dependientes de la edad, las covariables deben basarse en principios biológicos generales, como la edad, el peso, la comorbilidad o los polimorfismos genéticos. (Anderson BJ, 2006) En los lactantes, la variable más importante además de la edad es el peso, sin embargo, estas tienen limitantes, como la relación no lineal entre el peso y el metabolismo, menor capacidad metabólica por la ontogenia específica de las isoenzimas, así como a la inmadurez renal, con menos filtración glomerular y reabsorción/excreción tubular menos efectiva. La isoenzima CYP2D6 es altamente polimórfica con más de 75 variantes alélicas identificadas. Estas variantes pueden dar lugar a un incremento, disminución o incluso ausencia de la actividad de CYP2D6. Este espectro de polimorfismos y su actividad fenotípica da lugar a metabolizadores pobres, intermedios, extensos y ultrarrápidos dentro de una población. (Stevens JC, 2008)

Aproximadamente el 2% en la población blanca del norte de Europa tiene la duplicación del gen CYP2D6 que resulta en un metabolismo ultrarrápido, y la frecuencia de la población de esta variación es aún mayor en el sur de Europa y el norte de África debido a una alta proporción de duplicación de genes (hasta 7% en España y Turquía, y 30% en Etiopía y Arabia Saudita). Kirchheiner et al., concluyen que las diferencias en la farmacocinética entre los UM genéticamente definidos y los EM fueron menores de lo esperado y que esta discrepancia puede explicarse por el hecho de que en los UM, la eliminación de tramadol puede estar limitada por el transporte de membrana o el flujo sanguíneo hepático en lugar de por la capacidad metabólica. Sin embargo, encontraron algunas diferencias en los eventos y efectos adversos, con más efectos adversos entre los UM y que esos pacientes podrían beneficiarse de saber sobre su genotipo de UM del CYP2D6 y de recibir dosis de tramadol en dosis más bajas (Kirchheiner J, 2008).

En el análisis farmacocinético de tramadol llevado a cabo por el grupo de estudio de Allegaert en 2010, mostró la interacción compleja entre ontogenia, es decir, maduración dependiente de la edad, polimorfismos genéticos y eliminación renal durante la infancia, basándose en la administración intravenosa del tramadol. Ellos estudiaron perfiles de concentración de tiempo reportados anteriormente en neonatos e infantes con la posterior simulación del

impacto de ontogenia, polimorfismos y clarificación durante la infancia, dando como conclusión que el perfil plasmático del tiempo de tramadol cambia con la edad postmenstrual, así pues, las concentraciones más altas de metabolitos ocurren en el lactante de 52 semanas, donde la formación del metabolito M1 (hepático, CYP2D6) ya está maduro, pero el aclaramiento del metabolito (a través de la tasa de filtración glomerular) es inmaduro. (Allegaert K R. A., 2011)

Como ya se mencionó, la enzima CYP2D6 es responsable de la producción del principal metabolito de tramadol, el 0-desmetiltramadol, y también es responsable del principal metabolito de la codeína, la morfina. (Cascorbi, 2003). En 2013, la Administración de Alimentos y Medicamentos de EE. UU. (FDA) emitió una advertencia sobre el uso de codeína en niños posterior a realizar adenotonsilectomía, después de un número de muertes que se atribuyeron a sobredosis asociado con polimorfismos ultrarrápidos no diagnosticados de CYP2D6, por lo que recientemente el tramadol ha sido objeto de un creciente escrutinio desde que a la codeína se le identificó como un factor que contribuye a la muerte en los niños que se sometieron a amigdalectomía por apnea obstructiva del sueño. (Tobias JD, 2016)

Sin embargo, se sabe que la convulsión y la depresión respiratoria son infrecuentes en la ingesta pediátrica de tramadol. En una evaluación retrospectiva del Sistema Nacional de Información sobre Venenos (NPDS), se encontró que, de 2,772 niños registrados con dosis en el rango de miligramos, hubo 10 casos de depresión respiratoria y 6 de convulsiones. La dosis media para la depresión respiratoria fue de 225 mg de tramadol (rango 50-600 mg) y para convulsión fue de 525 mg (rango 50-1050 mg). La dosis mínima para la depresión/detención respiratoria fue de 7.9 mg/kg y para las convulsiones de 4.8 mg/kg. (Stassinis GL1, 2017)

Los AINEs tienen aprobación restringida en la infancia y pueden causar una tendencia a la hemorragia, insuficiencia renal o agravar el asma, mientras que los opioides potentes conllevan riesgo de depresión respiratoria, retención de la vejiga urinaria o disminución de los movimientos intestinales. Teniendo esto en cuenta, hay indicaciones para un opioide moderadamente potente como el tramadol. En la práctica clínica para la vía intravenosa se recomienda una dosis de carga de 2 mg/kg durante 30 min para evitar náuseas o molestias, seguido de una administración intravenosa continua de 6-10 mg/kg/24 h., en neonatos pretérmino y lactantes menores y tiene que ser titulado posteriormente sobre la base de la farmacodinámica individual. (Allegaert K V. F., 2009).

La potencia analgésica del tramadol se considera media: tiene una décima parte de la potencia de la morfina, una quinta parte de la potencia de la nalbufina y el equivalente de la petidina, la oxicodona y al menos el equivalente de los AINEs. Sus ventajas sobre los opioides son principalmente la menor incidencia de efectos secundarios como depresión ventilatoria, náusea-vómito (ocurre muy a menudo en caso de administración intravenosa rápida), estreñimiento y / o sedación, principalmente documentada en adultos (Stamer UM, 2007)

El tramadol puede resultar particularmente útil en pacientes con riesgo de mala función cardiopulmonar, después de la cirugía del tórax o del abdomen superior y cuando los analgésicos no opiáceos están contraindicados. El tramadol parece producir menos

constipación y dependencia que las dosis de opiáceos fuertes. En cirugía abdominal mayor se han utilizado dosis de 0.25 mg/kg/hora para las primeras 24 horas del postoperatorio en pacientes de 1 a 8 años, encontrando que el efecto secundario que se presenta es náusea y vómito (11.3 y 6.5% respectivamente) el cual se disminuye si se combina con paracetamol (0.527 y 0.679). (Ali S, 2017). Otros autores han utilizado tramadol a dosis de 1.5 mg/kg para cirugía laparoscópica (Ali M, 2009).

Tramadol ha demostrado tener efecto analgésico local en estudios previos con acción similar a la lidocaína al 1% en nervios periféricos, este efecto anestésico local de tramadol ocurre inmediatamente después de la inyección subcutánea. Aunque el efecto anestésico local inducido por el fármaco original inicia la analgesia, da tiempo a que el tramadol sea absorbido y sus metabolitos ejercen el efecto sistémico. El efecto local asociado al efecto sistémico (Tmax después de la inyección subcutánea de 20.6 minutos, con una vida media de 5,2 horas) podría aportar beneficios adicionales del uso de tramadol en la analgesia del dolor postoperatorio.

En el 2015 Girdales et al., en un estudio clínico aleatorizado doble ciego, estudiaron a 40 niños entre 3 y 12 años, ASA I o II, sometidos a reparación de hernia inguinal unilateral electiva. El tramadol fue efectivo en la reducción del dolor postoperatorio en los niños, y no hubo diferencia en la intensidad del dolor, las náuseas y los vómitos o la somnolencia. Se compararon 2 grupos: una dosis de 2 mg/kg de tramadol en una jeringa de volumen total de 3 ml por vía intravenosa (grupo 1) o por infiltración de heridas (grupo 2). El tiempo para la primera medicación de rescate fue más corto en el grupo 1, 17.20 vs 32.8 min, pero no alcanzó significación estadística ($p= 0.77$). No hubo diferencias estadísticamente significativas en los efectos secundarios, como náuseas, vómitos y sedación entre los grupos (Albertoni AL, 2015).

Los siguientes efectos secundarios se han observado después del uso de tramadol. Los eventos adversos más frecuentes fueron náuseas (6.1%), mareos (4.6%), somnolencia (2.4%), cansancio o fatiga (2.3%), sudoración (1.9%), vómitos (1.7%) y sequedad bucal. Los episodios adversos que ocurrieron en menos del 1% pero en más del 0.1% de los pacientes fueron somnolencia, hipotensión, enrojecimiento, malestar estomacal, estreñimiento, náuseas y vómitos, sedación, trastorno del sueño, prurito, dolor abdominal, diarrea, taquicardia e irritación local.

2.- PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

En nuestra Institución, el tramadol es un fármaco ampliamente usado para el control del dolor, sin embargo, existe escasa evidencia farmacocinética en la población pediátrica mexicana. Debido a esta escasez de información, el tramadol podría estar administrando de forma infra-dosificada y, en consecuencia, la concentración plasmática ser inadecuada para el adecuado control del dolor.

Así mismo, como ya es conocido, la población mestiza mexicana presenta variaciones en el metabolismo de citocromos, lo que podría afectar los perfiles de concentración- tiempo de tramadol. Por lo que conocer el perfil farmacocinético de nuestra población pediátrica es necesario.

3.- PREGUNTA DE INVESTIGACION

¿Cuál será el perfil y los parámetros farmacocinéticos de tramadol intravenoso en niños de 2 a 12 años sometidos a cirugía de otorrinolaringología, plástica y ortopedia?

4.- HIPOTESIS

El comportamiento farmacocinético de tramadol en pacientes pediátricos con rango de edad de 2 a 12 años será similar al reportado para la población adulta.

5. JUSTIFICACION

Como se ha mencionado en el marco teórico y el planteamiento del problema, el fármaco tramadol es utilizado frecuentemente en nuestra institución aún y cuando no existen suficientes estudios en población latina y mestiza sobre la farmacocinética de este compuesto.

Por lo tanto, este estudio plantea determinar los principales parámetros farmacocinéticos (Concentración máxima, tiempo máximo, volumen de distribución, vida media biológica, aclaramiento, y área bajo la curva) en la población usuaria del servicio de otorrinolaringología, cirugía plástica y ortopedia del Instituto Nacional de Pediatría. Los resultados permitirán obtener la dosis óptima para la población tratada en nuestra institución.

6.- OBJETIVO GENERAL

Describir la farmacocinética poblacional de tramadol después de la administración endovenosa como esquema analgésico en pacientes pediátricos de 2 a 12 años programados para cirugía de otorrinolaringología, plástica y ortopedia.

7.- OBJETIVOS PARTICULARES

1. Desarrollar y validar un método analítico para la determinación de tramadol en sangre y plasma en población pediátrica.

2. Determinar en población infantil, los principales parámetros farmacocinéticos: concentración máxima, tiempo máximo, tiempo de vida media, volumen de distribución, depuración y área bajo la curva.

8.- CLASIFICACIÓN DE LA INVESTIGACIÓN

Estudio descriptivo, observacional, longitudinal y prospectivo.

9.- MATERIAL Y METODOS

- POBLACION:

Población objetivo

Pacientes pediátricos sanos ASA I y II, de cualquier sexo, con edades entre 2 y 12 años, ingresados en el Instituto Nacional de Pediatría, para someterse a Cirugía electiva de otorrinolaringología, plástica y ortopedia a los que se les administre tramadol como esquema analgésico postquirúrgico.

Población elegible

Pacientes pediátricos sanos ASA I y II, de cualquier sexo, con edades entre 2 y 12 años, ingresados en el Instituto Nacional de Pediatría, para someterse a Cirugía electiva de otorrinolaringología, plástica y ortopedia bajo anestesia general entre junio del 2018 a marzo del 2019, a los que se les administre tramadol como esquema analgésico postquirúrgico.

- CRITERIOS DE SELECCIÓN

Criterios de inclusión

1. Pacientes pediátricos ingresados en el Instituto Nacional de Pediatría entre julio del 2018 a junio del 2019, de cualquier sexo, dentro del rango de edad de 2 a 12 años.
2. Pacientes que serán sometidos a una intervención electiva de otorrinolaringología, plástica u ortopedia bajo anestesia general.
3. Deberán estar clasificados de acuerdo a la Clasificación del Estado Físico de la Asociación Americana de Anestesiólogos [American Society of Anesthesiologists (ASA)] (Anexo 1) como ASA I o ASA II.
4. Sus padres o tutores firmarán el consentimiento informado.

Criterios de exclusión

1. Pacientes con enfermedades sistémicas severas no controladas.
2. Pacientes en los que no se realice un procedimiento quirúrgico de otorrinolaringología, cirugía plástica y ortopedia.

Criterios de eliminación

1. Pacientes a los que les falte más de 2 muestras del perfil farmacocinético (muestreo incompleto).
2. A quienes por decisión medica se suspenda la administración de tramadol.
3. Pacientes que reciban dosis de rescate de tramadol.
4. Pacientes que presenten alguna complicación o fallezcan en el procedimiento quirúrgico.
5. Aquellos en los que por algún motivo los padres o tutores deseen abandonar la investigación.

- UBICACIÓN DEL ESTUDIO

El reclutamiento de pacientes se llevará a cabo en la consulta del Servicio de Otorrinolaringología, plástica y ortopedia; la aplicación del fármaco se llevará a cabo en el quirófano del Instituto Nacional de Pediatría por médicos adscritos al servicio de Anestesiología y el seguimiento postoperatorio inmediato será por el 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.

-TAMAÑO DE LA MUESTRA

Con base en la Norma oficial mexicana 177-SSA1-2013, la cual establece los criterios ensayos de biodisponibilidad, en donde se establece un numero mínimo de 12 voluntarios para la construcción de curvas farmacocinéticas clásicas, decidimos duplicar el tamaño mínimo requerido, dando un numero de 24 pacientes voluntarios. (NOM-177, 2013)

-METODOLOGIA

1. DESARROLLO Y VALIDACIÓN DEL MÉTODO ANALÍTICO PARA LA DETERMINACIÓN DE TRAMADOL EN PLASMA.

Para la cuantificación de tramadol se utilizará una técnica de separación por cromatografía líquida ya sea de alta o ultra alta resolución (HPLC o UPLC) (aquella que de la sensibilidad adecuada para la cuantificación). Todas las muestras serán cuantificadas con una sola técnica. El laboratorio de Farmacología cuenta con equipos cromatográficos acoplados a detectores de luz UV, fluorescencia y un espectrómetro de masas.

A. SISTEMAS CROMATOGRÁFICOS

Inicialmente se buscará cuantificar el fármaco mediante el método más sencillo disponible, el cual es la detección UV, para ello se utilizará el sistema de HPLC 1: Bomba binaria (Waters 515®), automuestreador con control de temperatura (Waters 717®) y detector de UV/Vis

(Waters 2487®). Los datos de la lectura de absorbancia y de las condiciones cromatográficas serán procesados mediante el software Empower 3.0.

En caso de no ser factible la detección por UV/Vis se cambiará al sistema HPLC 2, el cual consta de Bomba binaria (Waters 515®), automuestreador con control de temperatura (Waters 717®) y detector de Fluorescencia (Waters 2475®). La detección por fluorescencia es más sensible que la detección UV/Vis. Los datos de la lectura de fluorescencia y de las condiciones cromatográficas serán procesados mediante el software Empower 3.0.

Si los sistemas HPLC antes mencionados no cuentan con la sensibilidad adecuada para la detección/cuantificación de tramadol en las muestras de los pacientes de este estudio, entonces se procederá a desarrollar una metodología de Ultra alta resolución acoplada de detección por masas (UPLC/MS-MS), este sistema consta de un equipo Acquity (Waters®) que en sistema modular contiene bomba cuaternaria, automuestreador con control de temperatura y módulo de columna con control de temperatura. El detector de masas es un Quattro micro con triple cuadrupolo que está calibrado para la detección de iones con masa de 50 a 2000 daltons.

B. CONDICIONES CROMATOGRÁFICAS

Se probarán las siguientes columnas para identificar la que mejor separa el Shodex C18 4D de 5 μ m, 4.6x150 mm, Gemini C18 5 μ m, 3.5x150 mm y Eclipse XDB C18 de 5 μ m, 4.6x150 mm. La fase móvil se compondrá de amortiguador de fosfatos pH 4.0 (pruebas desde 20 mM hasta 50 mM) con acetonitrilo (ACN); la relación amortiguadora/ACN se optimizará para mejorar la resolución del pico de tramadol, inicialmente se probará una fase móvil compuesta por 50/50 de amortiguador y ACN.

Para la detección por UV se utilizará una longitud de onda de 271 nm, para fluorescencia las longitudes de emisión y excitación serán de 275 y 302 nm, respectivamente. La transición iónica del tramadol para su detección por masas será de 264.2/58.2 mz.

Curva patrón y puntos control en solución del estándar de desmopresina.

Se elaborará una solución stock con el estándar de tramadol (tramadol hydrochloride, Sigma Aldrich) a 1 mg/mL, disolviendo el compuesto en metanol al 50% (grado HPLC). Se harán diluciones subsecuentes con solución salina isotónica (SSI) para obtener siete puntos de la curva estándar: 50, 150, 300, 600, 1000, 1200 y 1500 ng/mL, así como las soluciones controles de concentraciones intermedias a la curva, que serán los puntos controles de calidad: 250, 750 y 1250 ng/mL.

Solución de estándar externo

Se preparará una solución de algún compuesto con características similares al tramadol para su uso como estándar externo, la concentración final del compuesto será de 1 mg/mL, se

disolverá en metanol grado HPLC (50% v/v) y se preparará una solución conteniendo 0.5 µg/mL diluyendo con solución salina isotónica.

Inyección al sistema cromatográfico.

De cada solución correspondiente a los puntos de la curva y/o controles, se colocarán en un tubo de ensaye 230 µL y se le adicionará a cada tubo 20 µL del estándar externo, se mezclarán en vórtex y se inyectarán 200 µL al sistema cromatográfico.

Gráficos de calibración.

Los gráficos de calibración se obtendrán mediante las soluciones de tramadol en un rango 10 a 1000 ng/mL. La cuantificación se obtendrá mediante la medición de la concentración del fármaco contra la relación del área del pico de tramadol. 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”

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

Todos los métodos analíticos empleados para la cuantificación de muestras biológicas deben ser validados en el sitio de análisis y alcanzar el propósito para el que han sido desarrollados. Las curvas de calibración y las muestras de control de calidad se deben preparar en la misma matriz biológica que las muestras a analizar. Las muestras control deben ser diferentes a las de la curva de calibración y deben estar incluidas en el intervalo de trabajo.

Una vez establecidas las condiciones analíticas; la validación del método debe incluir como mínimo:

Límite inferior de cuantificación.

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

Curva de calibración.

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

Caracterizar por lo menos seis concentraciones distintas sin incluir las muestras blanco.

Definir un modelo matemático que describa adecuadamente la relación entre la concentración y la respuesta, la cual debe ser continua y reproducible en el intervalo de trabajo de la curva de calibración.

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

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

El valor promedio de la respuesta analítica del o las soluciones en estudio deben ser comparadas 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.

Informe de la validación del método analítico.

Elaborar un informe de la validación del método analítico. El informe debe presentar los parámetros señalados.

2. ESTUDIO FARMACOCINÉTICO DE TRAMADOL.

A los pacientes para cirugía electiva de otorrinolaringología, plástica y ortopedia, que hayan sido previamente clasificados como ASA I o ASA II, serán abordados para explicarles con detalle en que consiste el presente estudio; así como su utilidad, los posibles riesgos y complicaciones de su participación en el proyecto; se dará respuesta clara y precisa de todas las dudas que surjan al menor y al familiar responsable. En caso de aceptar participar se le dará a firmar el documento del “Consentimiento informado” (documento anexo) por duplicado. Uno de los documentos quedará bajo resguardo del padre/tutor y el otro consentimiento informado quedará en el archivo del proyecto bajo resguardo del investigador responsable.

-Técnica anestesia y administración de tramadol.

En cuanto al procedimiento anestésico, este seguirá los protocolos habituales de valoración preoperatoria.

Procedimiento anestésico.

Ingreso de paciente a sala de anestesia para el procedimiento anestésico planeado por el anesthesiólogo tratante ya canalizado de piso, o en su defecto se canaliza como habitualmente se realiza en el quirófano. Se procederá a monitorizar con electrocardiografía (ECG), presión arterial no invasiva (PANI), oximetría de pulso (SpO₂), temperatura y capnografía en su caso; se toman los primeros parámetros vitales basales, se programa monitor de signos vitales para toma de los mismos cada 5min. Se premedicará a paciente con midazolam 0.05 mg/kg de acuerdo a criterio del anesthesiólogo tratante.

Con el paciente monitorizado se procede a realizar la inducción anestésica, con fentanilo a 4 mcg/kg iv, lidocaína 1 mg/kg iv, propofol a 2-4 mg/kg iv, en caso de cirugía prolongada se administrará cisatracurio a dosis de 0.1 mg/kg a criterio del anesthesiólogo tratante. La vía aérea se manejará con tubos orotraqueales o mascarillas laríngeas de acuerdo a edad y criterio

del anestesiólogo tratante. El mantenimiento de la anestesia será bajo ventilación mecánica controlada por presión o volumen y con administración de Sevoflurano o desflurano. Una vez anestesiado el paciente, se canaliza una segunda vía para toma de muestras (lo cual no ocasionará ninguna molestia al paciente), y se colocará un tapón heparinizado.

Se administrará medicación adyuvante inmediatamente después de la intubación del paciente, como base: paracetamol (7.5 mg/kg en < de 10 kg; 10 mg/kg en pacientes de 10 a 20 kg y 15mg/kg en > de 20 kg) iv en bolo, dexametasona a 0.2 mg/kg iv en bolo, ranitidina a 1 mg/kg iv en bolo, ondansetron 0.1 mg/kg iv.

Diez minutos posteriores a la inducción se comenzará a infundir tramadol a dosis de 2 mcg/kg IV en 50 ml de solución fisiológica al 0.9%, pasando en un tiempo de 10 min. Si durante la infusión el paciente presenta hipotensión (según tabla de constantes vitales por grupo de edad, Anexo 2), se administrará efedrina en bolo de 0.2- 0.3 mg/kg correspondientemente; o en su defecto se suspenderá la infusión de la misma a criterio del anestesiólogo tratante.

Una vez terminada la infusión de tramadol se inicia la toma de las muestras (2.5 ml en tubo con anticoagulante), A cada paciente se le tomarán solo 3 muestras, estas tomas estarán comprendida entre los tiempos 10, 20, 30, 45, 60 min, 3, 9 y 18 horas, post infusión. Los tiempos de toma de muestra asignados a cada paciente estarán contenidos en sobres cerrados. Los sobres que contengan horarios de toma de muestra en los tiempos 9 o 18 horas, se marcaran para poder tomarlos cuando un paciente que cumplió con los criterios de inclusión para el estudio vaya a permanecer hospitalizado por decisión de su médico tratante.

Se continúa procedimiento anestésico según criterio del anestesiólogo correspondiente en la sala.

Una vez terminado el procedimiento quirúrgico, el paciente pasará a una sala de recuperación, en la que estará vigilado y con monitorización de signos vitales cada 15 min durante las primeras 2 hrs y posteriormente cada hora. Se proporcionará dieta correspondiente, según indicación médica del servicio tratante. Si el paciente pasa a hospitalización, la vigilancia continuará en su piso, con la monitorización correspondiente cumpliendo con las indicaciones que su médico tratante proporcione. Se proporcionará dieta correspondiente, según indicación médica.

Analgesia y evaluación de dolor en el postoperatorio

Las mediciones de dolor se harán solo como parte de la vigilancia post anestésica de todo procedimiento, y para valorar la aplicación de dosis de rescate de tramadol. Una vez que el paciente ingrese a la sala de recuperación post-anestésica, posterior a cumplir una escala de ALDRETE > 8/10 (ver Anexo 3) (es decir, ya no esté bajo los efectos de la anestesia general), se valorará el dolor en los tiempos 5, 15, 30, 45 y 60 minutos de ingresado a dicha área, y posteriormente cada hora en hospitalización para en el caso de los pacientes hospitalizados, dicha evaluación será aplicada por la Dra. Martha Patricia De La Fuente Hernández.

La evaluación del dolor se realizará por medio de la Escala FLACC (Anexo 4). La persona encargada de evaluar las características físicas y los parámetros fisiológicos de esta escala

está familiarizada con su uso. En caso de presentar datos de dolor intenso a pesar del esquema analgésico establecido se administrarán dosis adicionales (“de rescate”) de 1 mcg/kg de tramadol cada 8 horas (siendo estos pacientes excluidos del estudio).

Estudio farmacocinético.

A cada paciente se le tomarán 3 muestras, estas estarán comprendidas en los tiempos 10, 20, 30, 45, 60 min y 3, 9 y 18 hrs. El muestreo de los pacientes se hará por aleatorización de las tomas de muestra por una persona externa al estudio, con el programa <https://www.randomizer.org>. Los tiempos de toma de muestra asignados a cada paciente estarán contenidos en sobres cerrados. Los sobres que contengan horarios de toma de muestra en los tiempos 9 o 18 horas, se marcarán para poder tomarlos cuando un paciente que cumplió con los criterios de inclusión para el estudio vaya a permanecer hospitalizado por decisión de su médico tratante.

La extracción de sangre será de 2.5ml por tiempo de muestreo y se hará a través de un catéter colocado en una vena del antebrazo para este propósito; 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 para film 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; los parámetros farmacocinéticos a evaluar y la evaluación de la intensidad del dolor.

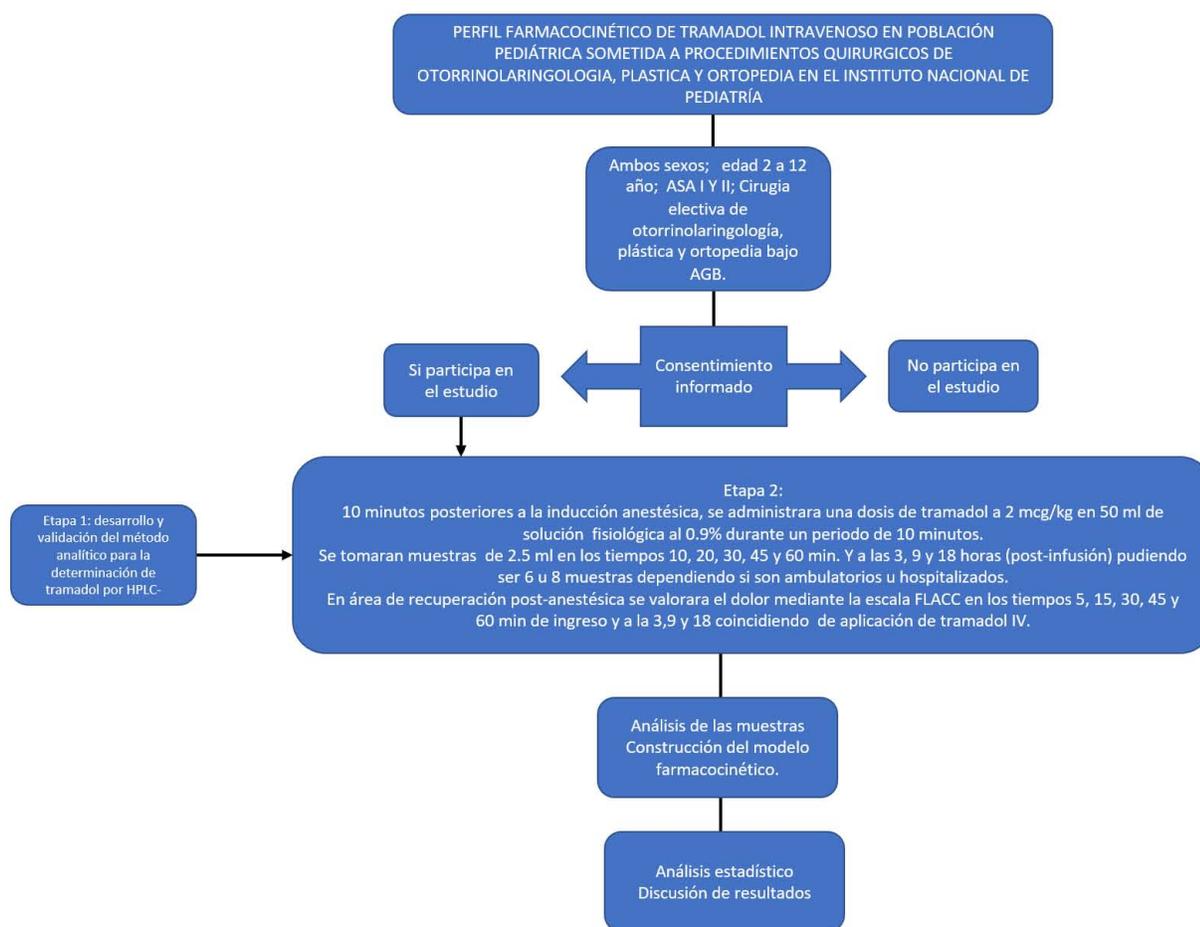
Análisis de las muestras.

Las muestras de los pacientes serán analizadas por duplicado por Cromatografía de líquidos con la técnica desarrollada y validada en el laboratorio de Farmacología.

Construcción del modelo farmacocinético.

Modelo estructural: Los datos de concentración vs tiempo serán descritos utilizando un modelo FC compartimental. Modelos de uno, dos y tres compartimentos se analizarán y se escogerá el mejor modelo en base a criterios estadísticos estándar con el paquete MONOLIX 4.2. Se llevará una hoja de concentración de datos farmacocinéticos de tramadol.

FLUJOGRAMA



DEFINICIÓN OPERACIONAL DE LAS VARIABLES

| VARIABLE | DEFINICION CONCEPTUAL | DEFINICION 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 | Intervalo |
| PESO | Volumen de un cuerpo expresado en kilogramos | Kg | Cuantitativa | Continua |
| GENERO | 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 |
| FLACC | Escala para evaluar el dolor que se utiliza con pacientes no verbales, pre verbales o que no pueden expresar el nivel de dolor. Útil para valorar dolor posquirúrgico. Aplicable en niños a partir de 1 año de edad. (cara, piernas, actividad y consuelo, llanto) | 0= No Dolor 1-2=Dolor Leve 3-5=Dolor Moderado 6-8=Dolor Intenso 9-10=Máximo dolor imaginable | Cualitativa | Ordinal |
| FRECUENCIA CARDIACA | Número de contracciones del corazón por unidad de tiempo | Latidos/minuto | Cuantitativa | Discreta |
| FRECUENCIA RESPIRATORIA | Resultado de la presión que ejerce la sangre contra las paredes de las arterias | mm/Hg | Cuantitativa | Discreta |
| TENSIÓN ARTERIAL | Número de respiraciones que efectúa un organismo por unidad de tiempo | Respiraciones/minuto | Cuantitativa | Discreta |
| SATURACIÓN DE OXIGENO | Es la relación entre el contenido en oxígeno de la sangre y su capacidad en oxígeno. | % | Cuantitativa | Continua |

| | | | | |
|----------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|--------------|----------|
| TEMPERATURA | Magnitud física que expresa el nivel de calor que ostenta un cuerpo determinado | °C | Cuantitativa | Continua |
| CONCENTRACION MAXIMA (Cmáx) | Concentración plasmática más alta de la curva. | ng/ml | Cuantitativa | Continua |
| TIEMPO MAXIMO (Tmax) | Tiempo tras el cual se alcanza la Cmax | Horas | Cuantitativa | Continua |
| VOLUMEN DE DISTRIBUCION 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 BIOLOGICA (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 |

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 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 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 o WINON LIN 4.1.

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 Médica Mundial, Helsinki, Finlandia en junio 1964 y enmendada por la 29ª Asamblea Médica Mundial Tokio, Japón, octubre 1975, la 35ª Asamblea Médica Mundial de Venecia, Italia, octubre 1983, y la 41ª Asamblea Médica Mundial Hong Kong, septiembre 1989 y Conforme reglamentos y regulaciones de la Secretaría 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.

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 la Dra. Martha Patricia De La Fuente Hernández, ella 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 al 10% por lo menos un día, después se sacaran del recipiente y se desecharán a la bolsa naranja y se almacenan temporalmente en el área de procesamiento de muestras del laboratorio de Farmacología en el hasta que pase el personal de RPBI.

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.

FACTIBILIDAD

El proyecto es factible y con gran posibilidad de realizarse en corto plazo. Los servicios de Anestesiología, otorrinolaringología, plástica y ortopedia, tienen un gran interés en llevar a cabo esta investigación y cuentan con el personal médico adecuado para la captación de pacientes, la evaluación de la escala de dolor y la toma de muestras. Se tomaran muestras a las 3, 9 y 18 horas a los pacientes que por indicación de su servicio sean ingresados a hospitalización,

El laboratorio de Farmacología tiene disponibilidad de equipos para la cuantificación del tramadol por diferentes técnicas. También cuenta con la mayoría de los reactivos necesarios: acetonitrilo, metanol, agua deionizada, fosfato de sodio, calibradores de pH, etc. Hay en existencia las columnas cromatográficas mencionadas en el proyecto para el desarrollo del método, con la columna de mejor resolución podría iniciarse el estudio y tal vez sería necesario la adquisición de una columna nueva para concluirlo exitosamente.

Así mismo, existe el personal (Químicos analistas y laboratoristas) perfectamente entrenados y capacitados para realizar la parte experimental. El equipo de laboratorio para la separación y extracción del fármaco están disponibles: centrífuga, agitadores de toque (Vortex®), cristalería, micropipetas, tubos de centrífuga, centrífuga refrigerada y evaporador de muestras.

PRESUPUESTO

| CONCEPTO | COSTO UNITARIO | COSTO TOTAL | OBSERVACIONES |
|-----------------------------------------------------------------|------------------|----------------|-----------------------------------------------------------|
| Columna C ₁₈ (5 µm, 150x4.6 mm de diámetro) | \$15,000.00 MN | \$15,000.00 MN | Cuantificación de tramadol por HPLC |
| Insertos de cristal Waters® Paquete de 144 piezas | \$3,000.00 MN | \$6,000.00 MN | Cuantificación de tramadol por HPLC |
| Clorhidrato de tramadol (Sigma 1G) | \$4,000.00 | \$4,000.00 MN | Estándar de referencia para la cuantificación del fármaco |
| Acetonitrilo grado HPLC 4 frascos de 4L | \$1,800.00 | \$7,200.00 MN | Solvente para la fase móvil en el sistema cromatográfico |
| Frascos de vidrio Schott de 500 mL | \$200.00 MN | \$800.00 MN | Contenedores de la fase móvil y soluciones para HPLC |
| Tubos cónicos de 15 mL para centrifuga. 2 cajas con 500 piezas. | \$1,500.00 MN | \$3,000 MN | Procesamiento del fármaco para la cuantificación |
| Puntas para micropipetas, volumen 200 µL. Bolsa con 500 piezas. | \$400.00 MN | \$400.00 MN | Procesamiento del fármaco para la cuantificación |
| | Total solicitado | \$36,400.00 MN | |



INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA

FORMATO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA LOS PADRES/ REPRESENTANTE LEGAL

“PERFIL FARMACOCINÉTICO DE TRAMADOL INTRAVENOSO EN POBLACIÓN PEDIÁTRICA SOMETIDA A PROCEDIMIENTOS QUIRURGICOS DE OTORRINOLARINGOLOGÍA, PLÁSTICA Y ORTOPEDIA EN EL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA”

| | |
|--------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| INVESTIGADOR PRINCIPAL: | Dr. Ulises Soto Reyna. |
| INSTITUCIÓN | Instituto Nacional de Pediatría |
| UNIDAD DE ADSCRIPCIÓN | Medicina del Dolor y Cuidados Paliativos Pediátricos |
| DOMICILIO: | Insurgentes Sur 3700-C Colonia Insurgentes Cuicuilco Delegación Coyoacán, CP 04530. Ciudad de México 10840900 EXT 1482 |
| TELEFONO DE EMERGENCIA | 0445549553224 (Disponible las 24hrs) |

La Unidad de Medicina del Dolor y Cuidados Paliativos Pediátricos y 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 **Tramadol** 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 **Tramadol**, 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 el **Tramadol** 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 **Tramadol** para control del dolor, y usted aprueba su participación, se realizará un

estudio de Farmacocinética poblacional (se observará como actúa el **Tramadol** 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), entre los tiempos 10, 20, 30, 45 y 60 min, y a las 3, 9 y 18 hrs. (las dos últimas tomas, solo si su paciente permanece hospitalizado). 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 3 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.

¿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 de otorrinolaringología, y cuando el anestesiólogo pediatra, considere utilizar **Tramadol** como medicamento para control de dolor al término de su cirugía. Podrán incluirse en el estudio pacientes de 2 a 12 años de edad.

¿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 al **Tramadol**.

¿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 18 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 tramadol en la sangre de su hijo(a).

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. Una vez tomadas las 3 muestras de sangre, en los tiempos asignados para cada paciente, se retirará el catéter del brazo si el cirujano 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 tramadol para control de dolor serán las aceptadas a nivel mundial.

¿Quién sufrirá los gastos del estudio?

Los gastos del catéter, toma de sangre y el análisis tramadol 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?

El tramadol puede ocasionar los siguientes efectos secundarios se han observado después del uso de tramadol. Los eventos adversos más frecuentes fueron náuseas, mareos, somnolencia, cansancio o fatiga, sudoración, vómitos y sequedad bucal. Los episodios adversos que pueden ocurrir en menos del 1% pero más del 0.1% de los pacientes son somnolencia, hipotensión, enrojecimiento, malestar estomacal, estreñimiento, náuseas y vómitos, sedación, trastorno del sueño, prurito, dolor abdominal, diarrea, taquicardia e irritación local. 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 el tramadol 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 tramadol 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, cómo voy a ser informado?

Si durante el estudio sucede algún evento adverso (efecto no deseado) relacionado al tramadol, este será corregido y vigilado por los diferentes médicos (anestesiólogo, ortopedista, médico especialista en dolor) 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 Medicina del Dolor y Cuidados Paliativos Pediátricos 10840900 EXT 1482 o al 04455-400-400-87, con el Dr. Ulises Soto Reyna, responsable del estudio o al teléfono 10840900 ext. 1459 o al Servicio de Anestesiología 10840900 ext. 1286-1276 o al número 9932091410 con la Dra. Martha Patricia De La Fuente Hernández. 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

Madre del paciente

Nombre **Firma**
Padre del paciente

Nombre **Firma**

Testigos

Nombre **Firma**

Nombre **Firma**

Nombre **Firma**

Médico que recolecto el consentimiento

Nombre **Firma**

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

c. c. p. Paciente o familiar.

c. c. p. Investigador

c. c. p. Expediente Clínico

ANEXOS

ANEXO 1: CLASIFICACIÓN DEL ESTADO FÍSICO DE LA ASOCIACIÓN AMERICANA DE ANESTESIOLOGOS (AMERICAN SOCIETY OF ANESTHESIOLOGISTS). **ASA.**

| | |
|--------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| ASA 1 | Paciente sano |
| ASA 2 | Paciente con alguna alteración sistémica leve o moderada, que no produce incapacidad o limitación funcional, edad < 1 año |
| ASA 3 | Paciente con alguna alteración sistémica grave que produce limitación funcional definida y en determinado grado. |
| ASA 4 | Paciente con enfermedad sistémica grave e incapacitante que constituye una amenaza constante para la vida y que no siempre se puede corregir por medio de la cirugía. |
| ASA 5 | Pacientes terminales o moribundos, con unas expectativas de supervivencia no superior a 24 horas con o sin tratamiento quirúrgico. |
| ASA 6 | Paciente con muerte cerebral |

ANEXO 2: TABLA DE SIGNOS VITALES POR EDADES

| TENSION ARTERIAL | | | |
|------------------|------------------------|-----------|------------|
| Grupo | Edad | Rango | |
| | | Sistólica | Diastólica |
| RN | Nacimiento – 6 semanas | 70-100 | / 50-68 |
| Infante | 7 semanas - 1 año | 84-106 | / 56-70 |
| Lactante mayor | 1 – 2 años | 98-106 | / 58-70 |
| Pre-escolar | 2 – 6 años | 99-112 | / 64-70 |
| Escolar | 6 – 13 años | 104-124 | / 64-86 |
| Adolescente | 13 – 16 años | 118-132 | / 70-82 |
| Adulto | 16 años y más | 110-140 | / 70-90 |

| FRECUENCIA RESPIRATORIA | | |
|-------------------------|------------------------|--------------------------|
| Grupo | Edad | Ventilaciones por minuto |
| RN | Nacimiento – 6 semanas | 40-45 |
| Infante | 7 semanas - 1 año | 20-30 |
| Lactante mayor | 1 – 2 años | 20-30 |
| Pre-escolar | 2 – 6 años | 20-30 |
| Escolar | 6 – 13 años | 12-20 |
| Adolescente | 13 – 16 años | 12-20 |
| Adulto | 16 años y más | 12-20 |

| FRECUENCIA CARDIACA | | |
|---------------------|------------------------|--------------------|
| Grupo | Edad | Latidos por minuto |
| RN | Nacimiento – 6 semanas | 120-140 |
| Infante | 7 semanas - 1 año | 100-130 |
| Lactante mayor | 1 – 2 años | 100-120 |
| Pre-escolar | 2 – 6 años | 80-120 |
| Escolar | 6 – 13 años | 80-100 |
| Adolescente | 13 – 16 años | 70-80 |
| Adulto | 16 años y más | 60-80 |

| TEMPERATURA | | |
|----------------|------------------------|--------------------|
| Grupo | Edad | Grados Centígrados |
| RN | Nacimiento – 6 semanas | 38 |
| Infante | 7 semanas - 1 año | 37.5 a 37.8 |
| Lactante mayor | 1 – 2 años | 37.5 a 37.8 |
| Pre-escolar | 2 – 6 años | 37.5 a 37.8 |
| Escolar | 6 – 13 años | 37 a 37.5 |
| Adolescente | 13 – 16 años | 37 |
| Adulto | 16 años y más | 36.2 a 37.2 |

ANEXO 3: ESCALA DE VALORACIÓN DE ALDRETE. EVALÚA LA RECUPERACIÓN POSANESTÉSICA DEL PACIENTE.

| | 0 | 1 | 2 |
|-------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------|
| Actividad motora | Imposibilidad para mover alguna de las 4 extremidades espontáneamente o a ordenes | Posibilidad para mover 2 extremidades de forma espontánea o en respuesta a ordenes | Posibilidad de mover 4 extremidades de forma espontánea o en respuesta a ordenes |
| Respiración | Sin respuesta | Disnea o respiración limitada | Posibilidad para respirar profundamente y toser frecuentemente |
| Circulación | Presión arterial= al 50% del valor preanestésico | Presión arterial entre 20 y 49% del valor preanestésico | Presión arterial =20% del nivel preanestésico. |
| Consciencia | Sin respuesta | Responde cuando se le llama | Plenamente despierto |
| Color | Cianótico | Pálido | Rosado |

ANEXO 4. ESCALA FLACC (CARA, PIERNAS, ACTIVIDAD Y CONSUELO, SIGLAS EN INGLÉS). VALORA DOLOR POSQUIRÚRGICO. APLICABLE EN NIÑOS A PARTIR DE 1 AÑO DE EDAD (ETAPA PREVERBAL).

| | 0 | 1 | 2 |
|------------------------------|----------------------------|--------------------------------------------------|----------------------------|
| CARA | Relajada, expresión neutra | Arruga nariz | Mandíbula Tensa |
| PIERNAS | Relajadas | Inquietas | Golpea con los pies |
| ACTIVIDAD | Acostado y quieto | Se dobla sobre el abdomen encogiendo las piernas | Rigido |
| LLANTO | No llora | Se queja, gime | Llanto fuerte |
| CAPACIDAD DE CONSUELO | Satisfecho | Puede distraerse | Dificultad para consolarlo |
| | | | |

0= No dolor; 1-2= Dolor leve; 3-5=Dolor moderado; 6-8= Dolor intenso; 9-10= Máximo dolor imaginable

ANEXO 5: HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS DEL PACIENTE

| HOJA DE RECOLECCION DE DATOS TESIS FARMACOCINETICA DE TRAMADOL IV | | | | | | |
|-------------------------------------------------------------------------------------|-------|--------------------|----------------------|---------------|------------------|-------------------------------|
| Nombre: | | | Expediente: | | Genero: | |
| Edad: | Peso: | Estatura: | IMC: | ASA: | Fecha: | |
| IMC: | ASA: | Fecha: | | | | |
| Diagnostico: | | | | | | |
| Cirugia a realizar | | | | | | |
| Instrucción: aplicar Tramadol 2 mcg/kg iv 10min., posterior a induccion anestésica. | | | | | | |
| Dosis total de tramadol: | | | | | | |
| Duracion anestésica: | | | Duración de cirugía: | | | |
| | | | | | | |
| Medicamentos de induccion | | Dosis/kg | Dosis total | Vía de admon. | | |
| | | | | | | |
| | | | | | | |
| | | | | | | |
| | | | | | | |
| | | | | | | |
| Mantenimiento anestésico, vía de administración y dosis. | | | | | | |
| | | | | | | |
| | | | | | | |
| | | | | | | |
| | | | | | | |
| Medicamentos adyuvantes. | | Dosis administrada | | Vía de admon. | | |
| | | | | | | |
| | | | | | | |
| | | | | | | |
| | | | | | | |
| | | | | | | |
| | | | | | | |
| Aplicación de escala FLACC en el postanestésico. | | | | | | |
| TIEMPO | FC | FR | Tension arterial | SPO2% | Puntuacion FLACC | Dosis de rescate de tramadol. |
| 5min | | | | | | |
| 15 min | | | | | | |
| 30 min | | | | | | |
| 45 min | | | | | | |
| 60 min | | | | | | |
| 3 hrs* | | | | | | |
| 9 hrs* | | | | | | |
| 18 hrs* | | | | | | |
| * De la aplicación intravenosa de tramadol. | | | | | | |

ANEXO 6: HOJA DE RECOLECCION DE TOMA DE MUESTRAS DE TRAMADOL

| HOJA DE RECOLECCION DE DATOS TOMAS DE MUESTRAS DE TRAMADOL IV | | | | | |
|------------------------------------------------------------------|-------------------------|--------------------|-------------|------------|---------|
| Nombre: | | | Expediente: | | Genero: |
| Edad: | Peso: | Estatura: | IMC: | ASA: | Fecha: |
| | | | | | |
| Num. Lote: | | | | | |
| Caducidad: | | | | | |
| mcg/kg: | | | | | |
| Dosis total: | | | | | |
| Fecha de analisis: | | | | | |
| Metodo de analisis utilizado: | | | | | |
| | | | | | |
| Tiempo de muestreo | Hora de toma de muestra | volumen de muestra | | Cp (ng/ml) | |
| 10 min | | | | | |
| 20 min | | | | | |
| 30 min | | | | | |
| 45 min | | | | | |
| 60 min | | | | | |
| 3 hrs | | | | | |
| 9 hrs | | | | | |
| 18 hrs | | | | | |
| | | | | | |
| Comentarios: | | | | | |
| | | | | | |

Bibliografía.

- Albertoni AL, S. A. (2015). Tramadol wound infiltration is not different from intravenous tramadol in children: a randomized controlled trial. *Journal of Clinical Anesthesia*, 28, 62-66.
- Ali M, K. F. (2009). Comparison of analgesic effect of tramadol alone and a combination of tramadol and paracetamol in day-care laparoscopic surgery. *Eur J Anaesthesiol* , 26, 475-9.
- Ali S, S. K. (2017). Comparison of intravenous infusion of tramadol alone with combination of tramadol and paracetamol for postoperative pain after major abdominal surgery in children. *Anesth Essays Res*, 11, 472 - 476.
- Allegaert K, A. B. (2005). Tramadol disposition in the very young: an attempt to assess in vivo cytochrome P-450 2D6 activity,. *BJA*, 95(2), 231-239.
- Allegaert K, R. A. (2011). Developmental pharmacology of tramadol during infancy: ontogeny, pharmacogenetics and elimination clearance . *Pediatric Anesthesia* , 22(3), 266 - 273.
- Allegaert K, V. F. (2009). Clinical practice: analgesia in neonates. *Eur J Pediatr*, 168, 765–770.
- Anderson BJ, A. K. (2006). Population clinical pharmacology of children: general principles. *Eur J Pediatr* , 165, 741 -746.
- Cascorbi. (2003). Pharmacogenetics of cytochrome p4502D6: genetic background and clinical implication. *Eur J Clin Invest*. 2003;33(suppl2):17–22, 33, 17–22.
- Garrido, M. H. (2006). Population Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Modelling of the Analgesic. *Pharm Res*, 23(9). doi:DOI: 10.1007/s11095-006-9049-7
- Grond S, S. A. (2004). Clinical pharmacology of tramadol. *Clin Pharmacokinet* , 43, 879–92.
- Joris Vandebossche, A. V. (2016). Single-dose pharmacokinetic study of tramadol extended-release tablets in children and adolescent. *Clinical pharmacology in drug development* , 1-11.
- Kirchheiner J, K. J. (febrero de 2008). Effects of the CYP2D6 Gene Duplication on the Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Tramadol. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 28(1), 78-83.
- Marzuillo, P. (2014). Tramadol can selectively manage moderate pain in children following European advice limiting codeine use. *Acta Pædiatrica* , 1110-1116.
- Murthy, B. V. (2000). Pharmacokinetics of tramadol in children after i.v. or caudal epidural administration. *British journal of anaesthesia*, 3(84), 346-349.
- NOM-177. (2013). 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 .

- OMS. (2012). WHO Guidelines on the pharmacological treatment of persisting pain in children with medical illnesses. *Organización Mundial de la Salud*. .
- Schenck EG, A. I. (1978). The effect of tramadol in an open clinical trial. *Arzneimittel Forschung*, 28, 209-12.
- Stamer UM, M. F. (2007). Concentrations of tramadol and O-desmethyltramadol enantiomers in different CYP2D6 genotypes. *Clin Pharmacol Ther*, 82, 41–47.
- Stassinou GL1, G. L.-S. (2017). Characterizing the Toxicity and Dose-Effect Profile of Tramadol Ingestions in Children. *Pediatr Emerg Care*.
- Stevens JC, M. S. (2008). Developmental changes in human liver CYP2D6 expression. *Drug Metab Dispos*, 36, 1587–1593.
- Tateishi T, N. H. (1997). A comparison of hepatic cytochrome P450 protein expression between infancy and postinfancy. *Life Sci*, 61, 2567-74.
- Tobias JD, G. T. (2016). Codeine: Time to Say “No”. *Pediatrics*, 138(4).