



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

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

**“FARMACOCINÉTICA POBLACIONAL DE BUPRENORFINA
INTRAVENOSA EN NIÑOS SOMETIDOS A CIRUGÍA
ORTOPÉDICA ANALISIS PRELIMINAR CON 36 PACIENTES.”**

TESIS PARA OBTENER EL TÍTULO DE
SUBESPECIALISTA EN
ANESTESIOLOGÍA PEDIÁTRICA

PRESENTA
DRA. ERIKA FERREIRA GONZÁLEZ

TUTOR
DR. JUAN LUIS CHÁVEZ PACHECO

CIUDAD DE MÉXICO 2020





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.

**FARMACOCINÉTICA POBLACIONAL DE BUPRENORFINA
INTRAVENOSA EN NIÑOS SOMETIDOS A CIRUGÍA ORTOPÉDICA
ANÁLISIS PRELIMINAR CON 36 PACIENTES.**



DR. JOSÉ NICOLÁS REYNES MANZUR
DIRECTOR DE ENSEÑANZA



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



DR. IGNACIO VARGAS AGUILAR
PROFESOR TITULAR DE LA SUBESPECIALIDAD EN ANESTESIOLOGÍA PEDIÁTRICA



DR. JUAN LUIS CHAVEZ PACHECO
ASESOR

ÍNDICE:

- 1. ANTECEDENTES**
 - 1.1. ANALISIS FARAMCOCINETICO DE POBLACIONES**
 - 1.2. RESULTADOS DE SEGUNDA FASE**
- 2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**
- 3. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN**
- 4. HIPOTESIS**
- 5. JUSTIFICACIÓN**
- 6. OBJETIVO GENERAL**
- 7. OBJETIVOS PARTICULARES**
- 8. CLASIFICACION DE LA INVESTIGACION**
- 9. MATERIAL Y MÉTODOS**
- 10. FLUJOGRAMA**
- 11. DEFINICIÓN OPERACIONAL DE LAS VARIABLES**
- 12. ANALISIS ESTADÍSTICO**
- 13. CONSIDERACIONES ETICAS**
- 14. REQUERIMIENTOS DE SEGURIDAD**
- 15. FACTIBILIDAD DEL ESTUDIO**
- 16. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES**
- 17. RESULTADOS**
- 18. CONCLUSIONES**
- 19. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS**
- 20. ANEXOS**

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

FASE III: ANÁLISIS, 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

Actualmente no hay una guía para utilización en general de opiodes para analgesia en pacientes pediátricos. Existen una gran cantidad de opiodes disponibles para utilización en adultos, pero no todos son apropiados para la población pediátrica.

Tabla 1. Clasificación y propiedades de los receptores opioides

Origen del Opioide	Propiedad	Actividad
<i>Naturales</i>	<i>Agonistas puros</i>	<i>Alta</i>
Morfina	Morfina	Morfina
Codeína	Fentanilo	Fentanilo
Tebaína	Hidromorfona	Hidromorfona
Noscapina		
<i>Semisintéticos</i>	<i>Agonistas parciales</i>	<i>Intermedia</i>
Heroína	Buprenorfina	Buprenorfina
Derivados de la Tebaína		Nalbufina
Dihidromorfona		

Sintéticos	Agonista-Antagonista	Débil
Benzomorfanos	Pentazocina	Codeína
Fenilpiperidinas (fentanilo y derivados, petidina, meperidina).	Nalbufina	Dextropropoxifeno
	Actividad Mixta	
Difenilpropilamina	Petidina	
	Tramadol	
	Tapentadol	

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

Según su actividad intrínseca (eficacia), los opioides se clasifican² en:

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 sobre los 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.

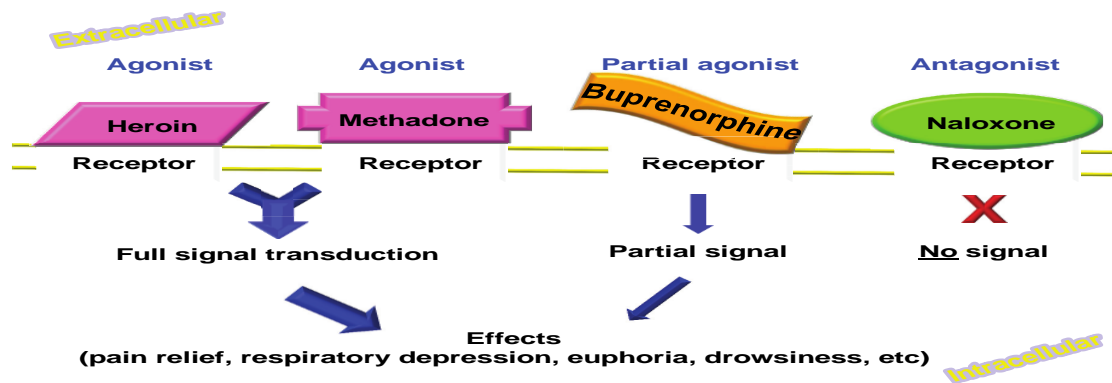


Figura 1. Actividad Intrínseca de fármacos opioides sobre el receptor (tomado de Straus³).

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*. Anteriormente también se consideraban otros tipos de receptores (sigma, épsilon), actualmente estos ya no se consideran receptores opioides clásicos. Los receptores opioides pertenecen a la super 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 adenilciclase y la producción de AMPc. También hay interacción con los diferentes canales iónicos en la membrana celular. Los tres tipos de 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- glicoronido	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

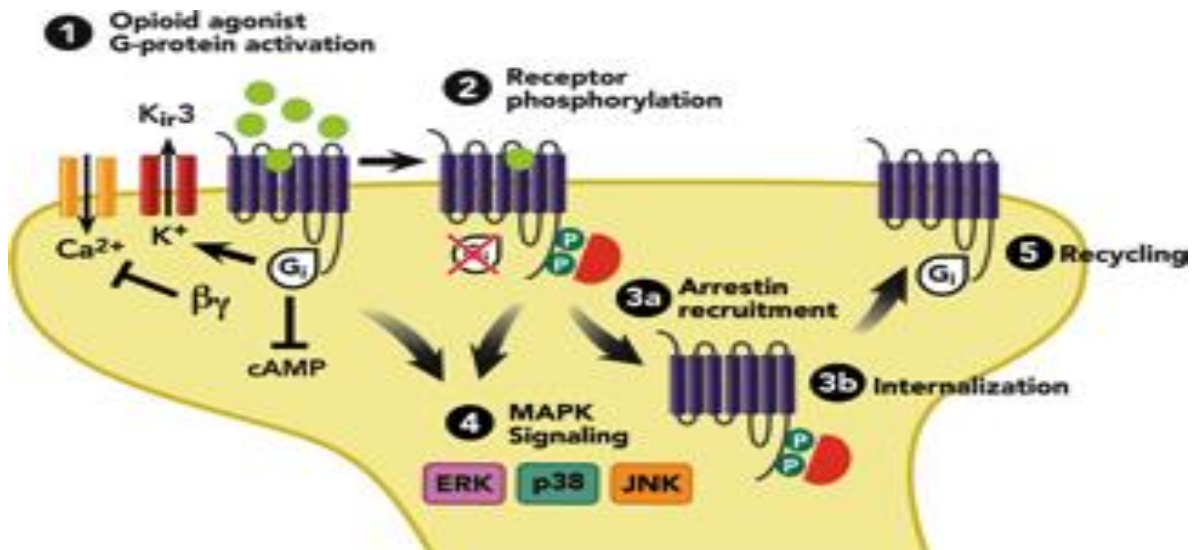


Figura 2. Transducción y el tráfico de señales del receptor opioide. En general, los cuatro subtipos de receptores opioides comparten estas vías comunes. Las flechas se refieren a los pasos de activación; Las líneas T se refieren al bloqueo o la inhibición de la función. $\beta\gamma$ = proteína G β - 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 (Figura de Al-Hasani⁶).

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 *mu*, un antagonista de los receptores *kappa* 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 *mu*. 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

Puede ser utilizada para el tratamiento de dolor agudo moderado a severo ya sea intravenoso en dosis ponderales ya sea intravenoso o vía oral.⁸

Además de su efecto analgésico, la farmacocinética y la farmacodinamia de la buprenorfina, la hacen una droga que puede ser utilizada para tratar la adicción a los opiodes.⁹

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.¹⁰

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 CYP2C9.¹¹

Tanto buprenorfina y norbuprenorfina sufren glucoronidación por transferasas UDP-glucuronosil (UGTB27) que da lugar a dos metabolitos; a la buprenorfina-3glucorónido (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.¹²

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.¹²⁻¹⁴

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.¹⁵

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 ± 31.4 vs. 114 ± 10.9 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.¹⁶

1.1 ANÁLISIS FARMACOCINÉTICO DE POBLACIONES

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

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.¹⁷

Los trabajos de Sheiner and Grasela¹⁸, impulsaron el desarrollo de la farmacocinética de poblaciones, la cual tiene como propósito caracterizar los valores típicos (media) y la variabilidad de los parámetros farmacocinéticos en poblaciones o grupos específicos de pacientes utilizando un mínimo de muestras sanguíneas por paciente considerando la influencia de diversos factores fisiopatológicos y la magnitud de la variabilidad inter e intraindividual. Con ésta información es posible entonces elaborar esquemas o pautas de dosificación individualizadas que permiten optimizar la eficacia y minimizar el riesgo de efectos adversos.¹⁹

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.²⁰⁻²²

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 ml/min.kg y el V_{ss} de 1.2 a 8.3 l/kg. En 1993, Barret y colaboradores realizaron un estudio sobre farmacocinética y efectos fisiológicos de la infusión intravenosa continua (0.72 mcg/kg.h) 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.²⁰

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 continúa de 0.0005 mg/kg/h (max. 0.03 mg/h) y para PCA de 0.001 mg/kg (max. 0.06 mg)¹⁷

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 10-300 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 INVESTIGACIÓN

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

4. HIPÓTESIS

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. JUSTIFICACIÓN

Durante el año 2017 el consumo de buprenorfina por servicios, reportado en el Instituto Nacional de Pediatría fue como se reporta:

SERVICIO	AMPULAS BUPRENORFINA
<i>Terapia Intensiva</i>	1771
<i>Urgencias</i>	1135
<i>Infectología</i>	657
<i>Anestesiología (Quirófanos)</i>	630
<i>Prehospitalización</i>	457
<i>Oncología</i>	424
<i>Cirugía General</i>	351
<i>Neurología</i>	203
<i>Gastroenterología</i>	172
<i>Cirugía Oncológica</i>	158
<i>Resto de Servicios</i>	939
TOTAL	6897

Reporte proporcionado por QFI. Juan Carlos Galicia Marrufo. Responsable Sanitario de la Farmacia del INPRef: RS/JCGM/054/2015, RS/JCGM/037/2016

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

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

8. CLASIFICACIÓN DE LA INVESTIGACIÓN

Estudio descriptivo, observacional, longitudinal y prospectivo.

9. MATERIAL Y MÉTODOS

-POBLACIÓN:

Población objetivo

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

Población elegible

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

-CRITERIOS DE SELECCIÓN

Criterios de inclusión:

1. Pacientes pediátricos

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

Criterios de exclusión

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

Criterios de eliminación

1. Pacientes que no concluyan el muestreo farmacocinético de buprenorfina.
2. Pacientes en los que por decisión médica se suspenda la administración de buprenorfina.
3. Pacientes que presenten alguna complicación o fallezcan en el procedimiento quirúrgico.
4. Aquellos que por algún motivo deseen abandonar la investigación. –

UBICACIÓN DEL ESTUDIO

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

TAMAÑO DE MUESTRA

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

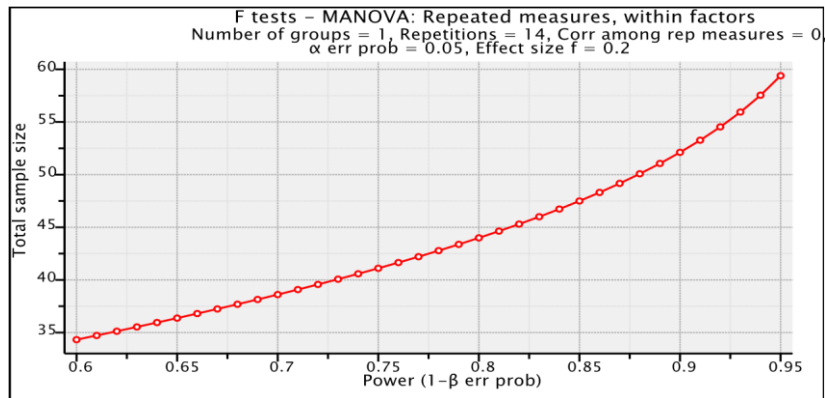
F tests – MANOVA: Repeated measures, within factors Options:

Pillai V, O'Brien–Shieh Algorithm

Analysis: A priori: Compute required sample size

Input: Effect size f = 0.20
 α err prob = 0.05
Power ($1-\beta$ err prob) = 0.95
Number of groups = 1
Repetitions = 14
Corr among rep measures = 0

Output: Noncentrality parameter λ = 33.600000
Critical F = 1.934707
Numerator df = 13.000000
Denominator df = 47.000000
Total sample size = 60
Actual power = 0.952913
Pillai V = 0.358974



Ajuste del 20% por pérdidas = 72 pacientes

METODOLOGÍA

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

Reactivos

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

- Ácido fórmico
- Isopropanol
- Acetato de etilo
- n-Hexano
- Tubos Falcon con capacidad de 15 mL
- Tubos Eppendorf de 1.5 mL
- Tubos de ensayo de vidrio (borosilicato) de 15x100
- Viales para equipo Acquity (Total recovery®)

Equipo: El método de cuantificación de buprenorfina se llevará a cabo en un sistema cromatográfico que consta de un sistema automatizado Acquity (Waters®), el cual está conformado por un módulo para inyección automatizada de las muestras (Sample manager), compartimento de columna de temperatura controlada, 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/metanol (50:50) 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 $C_{máx}$ reportado para el analito de interés, a menos que los objetivos del estudio especifiquen otra cosa, por ejemplo, un muestreo truncado, una distribución rápida o alta variabilidad farmacocinética.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Reproducibilidad: Analizar al menos por quintuplicado en tres corridas analíticas diferentes y en al menos 2 días, las muestras control LIC, MCB, MCM y MCA. Para cada MC calcular la concentración recuperada interpolando la respuesta analítica en la curva de calibración.

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

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

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

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

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 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.

10. FLUJOGRAMA



11.DEFINICIÓN OPERACIONAL DE LAS VARIABLES.

Variable	Definición conceptual	Definición operativa	Tipo de variable	Escala de medición
EDAD	Tiempo en años que ha transcurrido entre el nacimiento y el momento del procedimiento quirúrgico	Edad en años (2-10)	Cuantitativa discreta	Intervalo
PESO	Volumen de un cuerpo expresado en kilogramos	Kg	Cuantitativa	Continua
GÉNERO	Características anatómicas que permiten diferenciar a un hombre de una mujer	1. Masculino 2. Femenino	Cualitativa Dicotómica	Nominal
INDICE DE MASA CORPORAL	Obtenida por la fórmula de Quetelet.	Asociación entre la masa y la talla de un individuo m ²	Cuantitativa	Continua
ASA	Clasificación del estado físico de la Sociedad Americana de Anestesiología para determinar el riesgo anestésico basado en el estado del paciente previo al procedimiento quirúrgico	I. Paciente sano II. Enfermedad sistémica controlada. III. Enfermedad sistémica pobremente controlada IV. Enfermedad sistémica que impone un riesgo constante a la vida del paciente. V. Paciente moribundo que podría morir si no es llevado al procedimiento quirúrgico. VI. Paciente en muerte cerebral	Cualitativa	Ordinal
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

12. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

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

13. CONSIDERACIONES ÉTICAS

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

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

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

14. REQUERIMIENTOS DE BIOSEGURIDAD

Sangre en tubo: 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 Dra. Erika Ferreira González, el se encargará de entregarlo a un médico de servicio social del Laboratorio de Farmacología (MPSS Sandra Guadalupe Rodríguez Rodríguez, 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 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 CRETÍ son los técnicos de laboratorio: C. Irene Herrerías Macías y C. Jorge Dávila Barba.

15. FACTIBILIDAD DEL ESTUDIO

Factibilidad operativa

En el área de quirófano se utiliza de manera rutinaria por el servicio de Anestesiología del Instituto Nacional de Pediatría, la buprenorfina como esquema analgésico posoperatorio; de igual manera en el área de hospitalización los especialistas cuentan con acceso al opioide antes mencionado y los recursos humanos necesarios para el monitoreo continuo de los pacientes. Los investigadores del área de investigación en Farmacología 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 2019.

16. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

ACTIVIDAD	mar-19	abr-19	may-19	jun-19
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

17. RESULTADOS

Toma de muestras.

De acuerdo con la metodología, se reclutaron 72 pacientes, a sus padres o tutores se les explicó la necesidad de llevar a cabo este estudio, se les permitió leer a detalle el consentimiento informado y, cuando aceptaron su participación lo firmaron.

Una vez enrolados en el estudio, a cada paciente se les tomaron tres muestras sanguíneas en los tiempos indicados dentro de un sobre (los tiempos habían sido previamente aleatorizados). Se utilizaron tubos vacutainer de 5 mL conteniendo anticoagulante (tubo morado) y una vez obtenidas las tres muestras se guardaron dentro del sobre junto con su consentimiento informado.

El sobre con las muestras fue entregado a la MPSS. Sandra Rodríguez Rodríguez, quien procedió a su traslado al Laboratorio de Farmacología, en donde se llevó a cabo la codificación de las muestras, es decir, el nombre y número de expediente del paciente fue cambiado por un código. Esta codificación quedó bajo resguardo del responsable del proyecto, Dr. Juan Luis Chávez Pacheco, posteriormente las muestras fueron centrifugadas y se separó el plasma y se almacenó en tubos Eppendorf de 1.5 mL, se conservaron en cajas de 96 pozos, refrigeradas a -80°C hasta su análisis.

Cuantificación de buprenorfina

Siguiendo el procedimiento descrito en la metodología, las muestras de plasma fueron procesadas para la extracción del fármaco. Posteriormente se reconstituyeron en fase móvil y se inyectó al equipo de HPLC acoplado a masas, en el cual se identificó el ión padre y el ión hijo de la buprenorfina (Figura 3).

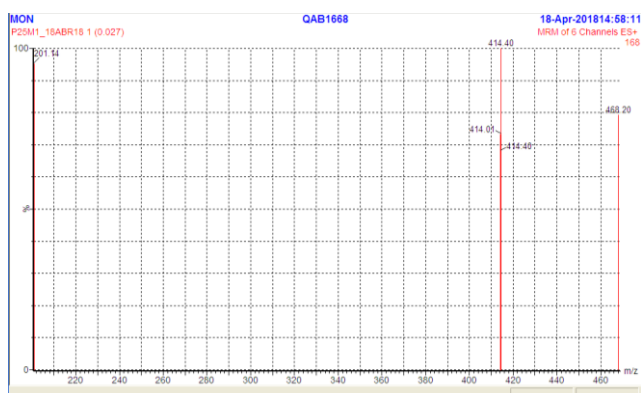


Figura 3. Espectro de ionización de buprenorfina, ion padre a 468 uma y el ion hijo a 414.40 uma.

Empleando un compuesto estándar de buprenorfina fue posible realizar una curva de calibración que comprendió el rango de 1,000 a 10,000 ng/mL, la respuesta fue lineal y reproducible; un ejemplo de la curva de calibración se muestra en la Figura 4, la cual obtuvo un coeficiente de regresión lineal de 0.996. Este calibrador fue empleado para cuantificar las muestras sanguíneas de los pacientes.

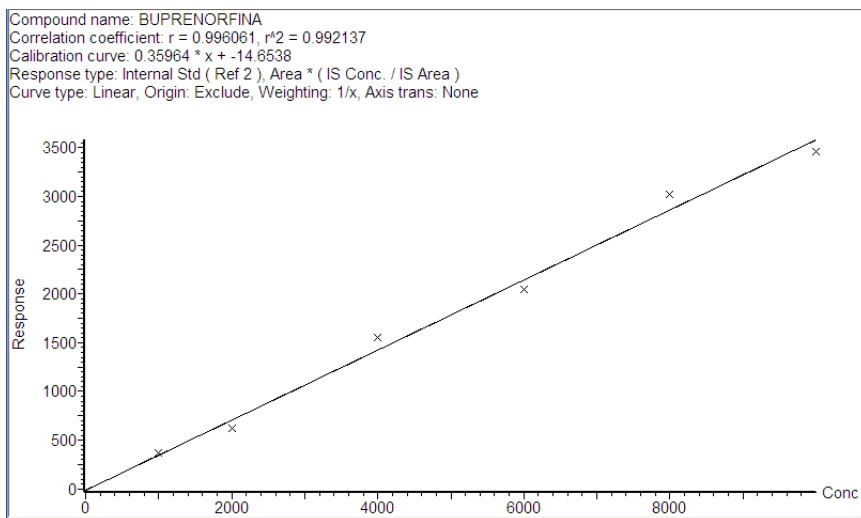


Figura 4. Curva de calibración de buprenorfina.

En la Figura 5 se presenta un ejemplo de los cromatogramas obtenidos a partir de las muestras (ya procesadas y reconstituidas) de los pacientes, con los valores de todos los voluntarios se integró una base de datos en Excel. Al finalizar la determinación de todos los pacientes se realizó una revisión y depuración de datos.

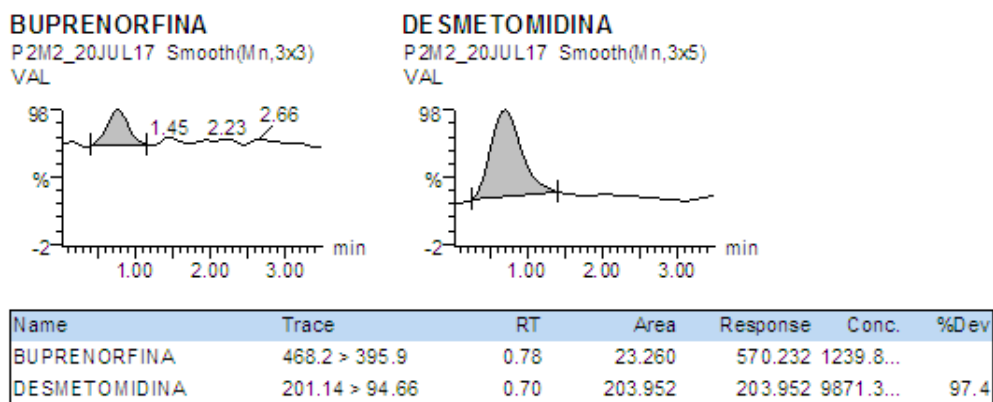


Figura 5. Cromatograma ejemplo obtenido de la muestra plasmática de un voluntario.

Una vez que se finalizó la depuración de la base de datos, se observó que no se pudo cuantificar las muestras de todos los pacientes, para algunos casos no se obtuvieron valores en ninguna de las tres muestras, en otros casos solo una o dos determinaciones y en pocos pacientes logramos obtener la determinación en las tres muestras que se tomaron.

En 19 pacientes no se tuvieron los resultados de las concentraciones séricas por las razones explicadas anteriormente, en 18 pacientes solo se contó con un resultado de los tres tiempos, mientras que en 20 pacientes faltaba 1 de las 3 concentraciones, la razón principal fue porque al procesar y analizar la muestra por cromatografía el resultado fue nulo.

Así, se tomó de determinación de realizar el remplazo de pacientes, es decir, eliminar las muestras de los pacientes que no tuvieron concentraciones y reclutar nuevos voluntarios para completar el tamaño de muestra.

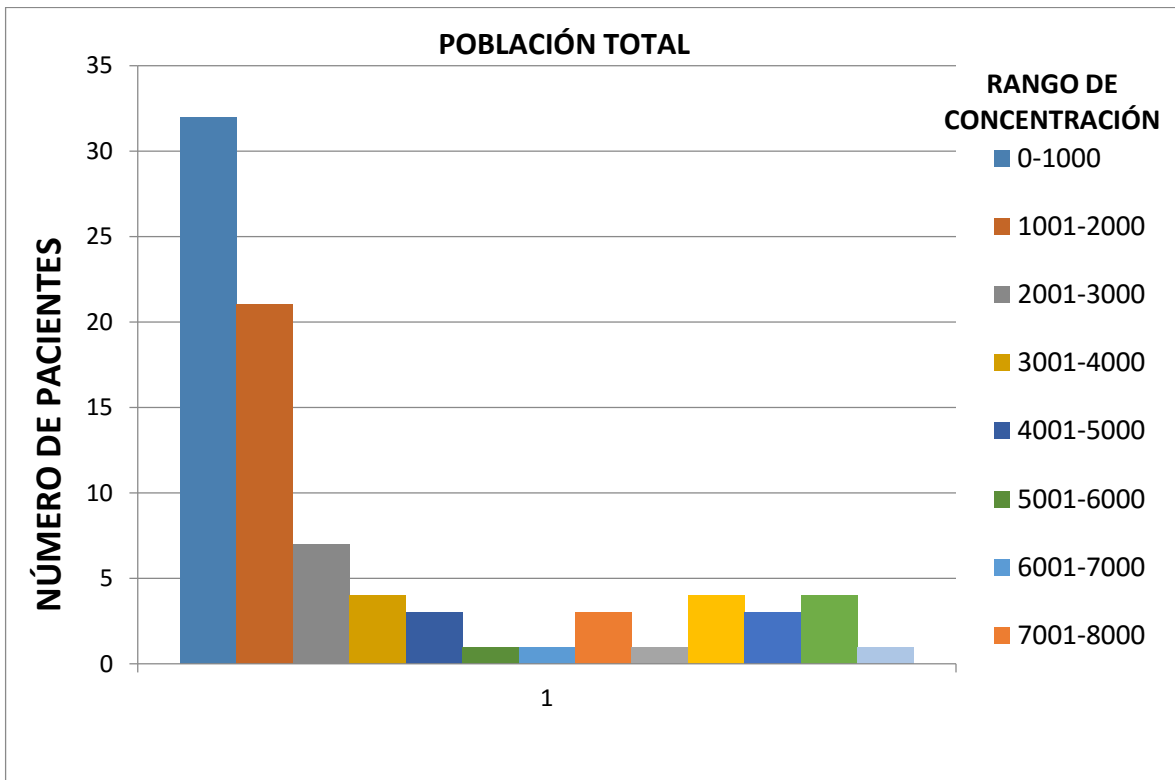
Los 19 pacientes que no cuentan con ninguna de las 3 concentraciones y los 18 que no cuentan con 2 de ellas fueron eliminados del estudio y, se procedió a la captación de nuevos pacientes para alcanzar el tamaño de muestra inicialmente planteado (72 pacientes), es decir, se tuvo que remplazar a 37 pacientes. Los pacientes que únicamente les faltó una determinación (20 pacientes) se incluyeron en el análisis parcial de la farmacocinética de buprenorfina.

Datos demográficos.

A la echa se han reclutado 63 pacientes, sin embargo, solo ha sido factible la determinación de buprenorfina en 35 de ellos. De estos 35 pacientes, 11 pacientes son del sexo femenino y 24 del sexo masculino; la edad promedio de los pacientes es de 6.9 años y el peso promedio es de 23.8kg.

La causa predominante de las cirugías ha sido fractura y el área anatómica más afectada es el humero. El promedio de la dosis usada es de 47.25mcg. La dosis máxima usada fue de 96mcg y la mínima 15mcg.

El promedio de la concentración mínima en sangre es de 632.19 ng y el de la máxima es de 26792.1 ng y van en un rango de 1220 ng/mL a 209,748 ng/mL. Se puede observar un rango muy amplio en las concentraciones determinadas.



Debido a que aun no se completa el tamaño de muestra no es factible llevar a cabo el análisis de farmacocinética poblacional. Queda pendiente el reclutamiento de seis pacientes y la cuantificación de las muestras de 37 voluntarios.

18. CONCLUSIONES

De los resultados parciales se puede observar una amplia distribución y variabilidad en las concentraciones plasmáticas de los pacientes, aun y cuando se les ha administrado la misma dosis y con el mismo patrón de administración de fármacos. Esto denota diferencias en el proceso de absorción y metabolismo del fármaco y hace urgente llegar al término de la captación de pacientes para el análisis poblacional. Esto permitirá definir la dosis adecuada para nuestra población sin llegar a administrar mayor cantidad de buprenorfina que podría causar reacciones adversas. Así mismo, como perspectiva se podría incluir el análisis farmacogenético de las proteínas que participan en el metabolismo de la buprenorfina.

19. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

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. Matsank, Pharm D. **Opioid Use in Children**. J. Pediatr Pharmacol Ther. 2019; 24 (1): 77-75.
8. Thigpen J. Odle B. Eur J Drug Metab Pharmacokinet (2019). <http://doi.org/10.1007/513318-019-00552-0>.
9. 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.
10. Lutfy K, Cowan A. **A unique drug with complex pharmacology**. Curr Neuropharmacol. 2004; 2:395–402.
11. Pergolizzi J, Aloisi AM, Dahan A, Filitz J, Langford R, Likar R, et. Al. **Current knowledge of buprenorphine and its unique pharmacological profile**. Pain Pract 2010; 10 (5):428-50.
12. 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.
13. 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.
14. 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.

15. 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.
16. 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.
17. Olkkola K, Maunuksela E, Korpela R. **Pharmacokinetics of intravenous buprenorphine in children.** Br. J. clin. Pharmac. 1989; 28: 202-204.
18. Bullingham RE, McQuay HJ, Moore A. et al. **Buprenorphine kinetics.** Clin Pharmacol Ther 1980; 28: 667–672.
19. 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.
20. Grasela TH, Sheiner LB. **Pharmacostatistical modelling for observational data.** J Pharmacokin Biopharm 1991; 19: 25S-36S.
21. Sheiner LB and Grasela TH. **An Introduction of Mixed Effect Modeling: Concepts, Definitions, and Justification.** J Pharmacokin Biopharm 1991; 19 (3):11S-24S.
22. 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.
23. Barrett DA., Simpson J., Rutter N. Kurihara-Bergstrom T., Shaw PN. Davis SS. **The parmacokinetics and physiological effects of buprenorphine infusion in premature neonates.** Br J Clin Pharmac 1993; 36:215-219.
24. 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.
25. 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.
26. 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.

27. Organización Mundial de la Salud. **WHO Guidelines on the pharmacological treatment of persisting pain in children with medical illnesses.** 2012.
28. Vidal M, Calderón E, Martínez E, González A, Torres L. **Dolor en Neonatos.** Rev. Soc. Esp. Dolor 2005; 12: 98-111.
29. 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.
30. Manworren RC, Hynan LS. **Clinical validation of FLACC: preverbal patient pain scale.** Pediatr Nurs. 2003; 29(2):140-6.
31. 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.
32. 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.
33. 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.
34. Lundeberg S. & Roelofse J.A. **Aspects of pharmacokinetics and pharmacodynamics of sufentanil in pediatric practice.** Pediatric Anesthesia. 2011; 21: 274-279.
35. Ince I., de Wildt S., Peeters M., Murry D., Tibboel D., Danhof M., ET. Al. **Critical Illness is a major determinant of midazolam clearance in children aged 1 month to 17 years.** Ther Drug Monit. 2012; 34: 381-389.
36. Tafur L.A., Serna A.M., Lema E. **Fentanilo PK/PD, un medicamento vigente.** Rev Col Anest. Febrero-Abril 2010; 38(1): 68-83.
37. 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.
38. Toce M, Burns M. **Clinical Effects of Unintentional Pediatric Buprenorphine exposures: Experience of a single tertiary care center.** Clinical Toxicology. 2017; 55(1): 12-17.

20. ANEXOS

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

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

2. 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. MEDICAMENTOS COMPATIBLES CON LA BUPRENORFINA PARA LA ADMINISTRACIÓN INTRAVENOSA¹²

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

Antimicóticos	Anfotericina B 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 benztropina, bumetanida, cloruro de calcio, clorpromazina, gluconato de calcio, cimetidine, cianocobalamina, ciclosporina, dacarbazina, dexrazoxano, difenhidramina, enalapril, eritropoyetina, famotidine, fenoldapam, filgrastim, fosfenitoina, nitrato de galio, glicopirrolato, hetarstarch 6%, hidroxicina, insulina, labetalol, leucovorina, lorazepam, sulfato de magnesio, manitol, mesna, metildopa, metoclopramida, midazolam, vitaminas, micofenolato, naloxone, nesitiride, nocardipina, 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, ácidazolendrónico, ácidoaminocaprónico

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 Anfotericina B convencional, Ampicilina-sulbactam, ácidofólico (sal de sodio), furosemida, ganciclovir,

EFECTO VARIABLE, USAR CON

haloperidol, hidralazina

PRECAUCIÓN

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

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

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:

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

Midazolam	Cisatracurio
Fentanil	Rocuronio
Sufentanil	Vecuronio
Lidocaina	Ropivacaína
Propofol	Bupivacaína

Ketamina	Otros:
-----------------	---------------

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

Sevofluorane
Desfluorane
Otros:

3. Adyuvantes(Anotar vía de administración y dosis)

Ranitina	Otros:
Dexametasona	
Ondasetron	
Paracetamol	
Ketorolaco	
Metamizol	

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

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

BUPRENORFINA

No. De Lote:

Fecha de Caducidad:

Dosis _____ mcg/Kg

Dosis _____ mcg totales Vía de admón. _____

Fecha de análisis HPLC acoplado a fluorescencia: _____

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

Observaciones _____

8. FORMATO DE RECOLECCION DE DATOS

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



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 cardiacas (del corazón) descompensadas, o pacientes graves que se encuentren en terapia intensiva. Paciente con hipersensibilidad (alergia) previamente conocida a la buprenorfina.

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

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

Si su hijo (a) es menor de cuatro años, las muestras se tomarán por papel filtro especial (tarjeta Guthrie) en el que por punción del talón de su hijo(a) se obtendrá una muestra menor a 1ml de sangre (menor a un cuarto de cucharada cafetera). Todo el tiempo se vigilarán los signos vitales de su hijo (a), se valorará la intensidad del dolor (mediante escalas de medición) que pueda presentar y se controlará el mismo, así como los efectos secundarios relacionados con el medicamento. Es importante que sepa usted, que el procedimiento quirúrgico y la estancia en la sala de recuperación anestésica, normalmente dura de 4 a 6 horas, lo anterior depende del tipo de cirugía, su grado de dificultad y eventualidades que se presenten durante la misma. Este estudio, podría prolongar la estancia posoperatoria de su hijo(a) en el hospital hasta un máximo de 48 hrs. Una vez tomadas las 3 muestras de sangre, en los tiempos asignados para cada paciente, se retirará el catéter del brazo si el ortopedista y los médicos de la Clínica del Dolor así lo consideran y el trámite de egreso se realizará de forma que normalmente se hace.

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

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

¿Quién sufragará los gastos del estudio?

Los gastos del catéter, toma de sangre y el análisis buprenorfina en la sangre de su hijo(a), no tendrá costo alguno. Los costos del procedimiento al que será sometido su hijo(a), serán de acuerdo a los establecidos en los tabuladores de esta institución para su nivel socioeconómico y tendrán que ser pagados por los participantes.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Si su hijo(a) no desea participar en el estudio, se le brindará de igual forma un esquema analgésico para control de dolor, como tenga planeado su anestesiólogo y médico tratante.

Podrán retirarse en cualquier momento del estudio si así lo desean, sin tener que explicar sus motivos y no perderán ninguno de los derechos de su hijo(a) como paciente ni la atención de sus doctores.

Cabe mencionar que la atención médica será de la misma calidad, acepte o no el paciente participar en el estudio.

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

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

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

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

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

Si usted firma este formato de consentimiento, le está concediendo autorización al Instituto Nacional de Pediatría, para usar y divulgar (compartir) la información de salud de su hijo(a), pero no habrá forma de identificar a su paciente, porque se usará un código de identificación únicamente para los propósitos de este estudio.

Las leyes de nuestro país, estipulan que la información generada para este estudio estará en el expediente médico de su hijo(a) bajo resguardo del Instituto Nacional de Pediatría. El médico o el personal del estudio, le avisarán en caso de que el uso de sus datos se modifique. La información de su hijo(a) será manejada confidencialmente.

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

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

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

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

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

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

¿A quién debo llamar en caso de tener preguntas?

En caso de dudas puede comunicarse a la Unidad de FARMACOLOGÍA EXPERIMENTAL AL 10840900 ext. 1428 o 2102 con el DR. JUAN LUIS CHAVEZ PACHECO, responsable del estudio; o al 04455-400-40087, 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