



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



INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA

“Comparación entre la farmacocinética poblacional y la farmacocinética convencional de Trimetoprim/Sulfametoxazol en niños”

TESIS

que para obtener la especialidad en

INFECTOLOGÍA PEDIÁTRICA

Presenta

Dra. Laura Elena Carreto Binaghi

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

Tutores:

Dr. Napoleón González Saldaña

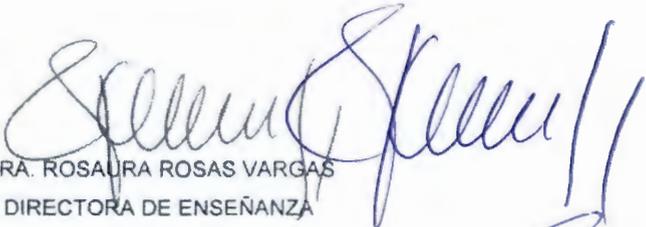
Médico Infectólogo Pediatra, jefe del servicio de Infectología del Instituto Nacional de Pediatría

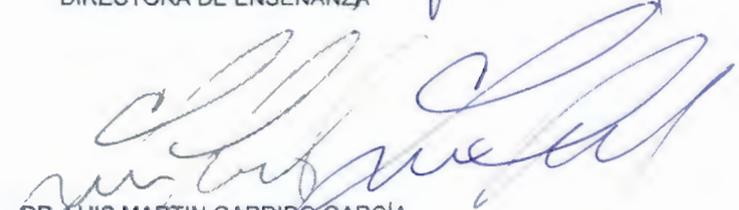
Dr. Hugo Juárez Olguín

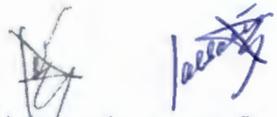
Jefe del Laboratorio de Farmacología en la Unidad de Investigación del Instituto Nacional de Pediatría

México, D.F., Noviembre, 2013

COMPARACIÓN ENTRE LA FARMACOCINÉTICA POBLACIONAL Y LA FARMACOCINÉTICA CONVENCIONAL DE TRIMETOPRIM/SULFAMETOXAZOL EN NIÑOS


DRA. ROSAURA ROSAS VARGAS
DIRECTORA DE ENSEÑANZA


DR. LUIS MARTIN GARRIDO GARCÍA
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE PRE Y POSGRADO


DR. NAPOLEÓN GONZÁLEZ SALDAÑA
JEFE DE SERVICIO DE INFECTOLOGÍA


DR. HUGO JUÁREZ OLEA
TUTOR DE TESIS



CONTENIDO

PÁGINA

| | |
|---|----|
| Resumen..... | 4 |
| 1. Introducción..... | 5 |
| 1.1 Mecanismo de acción de Trimetoprim/Sulfametoxazol..... | 5 |
| 1.2 Farmacocinética de TMP/SMX en pacientes adultos y pediátricos sanos..... | 5 |
| 1.3 Farmacocinética de TMP/SMX en pacientes con patología, y reacciones cruzadas con otros medicamentos..... | 6 |
| 1.4 Posología..... | 7 |
| 1.5 Estudios de farmacocinética convencionales y poblacionales: Modelo no lineal de efectos fijos (NONMEM)..... | 7 |
| 2. Justificación..... | 9 |
| 3. Objetivo..... | 10 |
| 4. Hipótesis..... | 11 |
| 5. Material y métodos..... | 12 |
| 5.1 Clasificación de la investigación..... | 12 |
| 5.2 Diseño global del estudio..... | 12 |
| 5.3 Población del estudio..... | 12 |
| 5.3.1 Criterios de inclusión para los casos convencionales..... | 12 |
| 5.3.2 Criterios de inclusión para los casos poblacionales..... | 12 |
| 5.3.3 Criterios de exclusión de ambos grupos..... | 13 |
| 5.3.4 Criterios de eliminación de ambos grupos..... | 13 |
| 5.4 Protocolo..... | 13 |
| 5.4.1 Métodos analíticos..... | 14 |
| 5.4.2 Cálculos farmacocinéticos..... | 14 |
| 5.4.3 Análisis con NONMEM..... | 15 |
| 6. Estadística y elaboración de resultados..... | 17 |
| 7. Consideraciones éticas..... | 18 |
| 8. Resultados..... | 19 |
| 9. Conclusiones..... | 21 |
| 10. Bibliografía..... | 22 |
| 11. Abreviaciones y definiciones..... | 24 |
| 12. Anexos..... | 25 |
| 12.1 Carta de consentimiento informado..... | 25 |
| 12.2 Carta de asentimiento informado..... | 26 |
| 12.3 Hoja de captura de datos..... | 27 |

RESUMEN

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

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

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

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

RESULTADOS: Se diseñó un estudio fácil de realizar, confiable, sensible y preciso, basado en el método de cromatografía líquida de alta resolución para la determinación simultánea de TMP y SMX, y que puede aplicarse para el análisis de ambos fármacos en estudios de biodisponibilidad y farmacocinética.

CONCLUSIONES: Este método analítico puede ser utilizado por el Departamento de Infectología en pacientes que requieran tratamiento con TMP/SMX, cuyos médicos pueden medir los niveles plasmáticos de ambos fármacos para mantener un buen control de los mismos y permitir ajustes en las dosis de manera rápida y confiable. Los resultados de los parámetros farmacocinéticos muestran parecido con los previamente reportados en otras poblaciones.

1. Introducción

1.1 Mecanismo de acción de Trimetoprim/Sulfametoxazol

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

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

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

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

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

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

Posterior a la administración de una dosis única vía oral de TMP/SMX la absorción es casi completa para ambos medicamentos (F = 1). TMP se absorbe más rápido, logrando la concentración sérica máxima a las dos horas y SMX a las cuatro horas. La eliminación de la mayor parte de TMP es por vía renal, mediante secreción tubular activa mediante el sistema de excreción de cationes (7, 8). La eliminación de SMX inalterado es 10-30% por vía renal, gran parte es conjugado en el hígado a N-4-acetil-SMX (el metabolito principal no activo), que a su vez es eliminado por vía renal. Otro metabolito es N-4-glucuronato-SMX, que sí tiene actividad y también es depurado vía renal (1, 8). En pacientes pediátricos se reporta un menor Vd y por consecuencia, una depuración más rápida,

dependiente de la edad (véase tabla 1). La mayor parte de este aumento de la depuración corre por parte de la depuración extra-renal (9).

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

Tabla 1. Parámetros farmacocinéticos de TMP/SMX

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

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

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

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

$$r = 12h \times (\text{creatinina sérica}) (16).$$

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

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

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

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

1.4 Posología

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

1.5 Estudios de farmacocinética convencionales y poblacionales: Modelo no lineal de efectos fijos (NONMEM)

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

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

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

1. La estimación de los parámetros farmacocinéticos poblacionales, V_d , CL , ω_{CL}^2 , $\omega_{V_d}^2$, σ_ϵ^2 , es confiable con NONMEM, siempre y cuando se cumpla con las reglas 2 a 7.
2. Se deben obtener al menos 2 datos concentración-intervalo por paciente. Entre la primera y la última toma, el estado general del paciente debe de mantenerse sin mayores cambios (23, 25).
3. Las muestras tienen que ser tomadas a diferentes intervalos desde la administración del fármaco en los diferentes pacientes, tomando en cuenta 4 y 5.

4. Se toma la primera muestra muy tempranamente después del inicio de la administración del fármaco (si no, el volumen de distribución (Vd) es sobrestimado) (24, 25).
5. Se toma la segunda muestra entre 1.4 a 3 veces $t_{1/2}$ del fármaco a estudiar y no antes, para que el valor de depuración (Cl) sea confiable (24).
6. Se registra exactamente la hora de la administración de la dosis antes de la toma de muestra (27).
7. Se estudia un número elevado de pacientes, de 20 a 50 (24), aunque se han publicado análisis farmacocinéticos poblacionales con NONMEM con grupos mucho más reducidos de pacientes (10 a 14 pacientes).

El programa de NONMEM no sólo permite estudiar poblaciones de pacientes sanos, sino también grupos de pacientes con alguna patología específica o interacción entre varios fármacos (26) y determinar la dosis ideal para cada paciente individual con modelos Bayesianos.

2. Justificación

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

3. Objetivo

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

4. Hipótesis

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

5. Material y métodos

5.1 Clasificación de la Investigación

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

5.2 Diseño global del estudio

Grupo I: Para la farmacocinética convencional, se incluirán 15 pacientes pediátricos, mediante la toma de muestras de sangre a tiempos programados, posterior a la administración de una dosis de TMP/SMX por vía oral (casos_{conv}).

Grupo II: Para el estudio de farmacocinética poblacional, se incluirán 30 pacientes más, a quienes sólo se les tomarán dos muestras por paciente (casos_{pob}).

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

5.3 Población del estudio

5.3.1 Criterios de inclusión para los casos convencionales

1. Edad: 2-16 años, ambos sexos.
2. Infección de leve-moderada gravedad de vías respiratorias altas o de vías urinarias, por la cual se ha indicado TMP/SMX.
3. Posibilidad de acudir al servicio de Infectología los días de las tomas de muestra.
4. Obtener el consentimiento informado del padre o tutor para participar en el estudio, así como asentimiento informado en los niños mayores de 8 años.

5.3.2 Criterios de inclusión para los casos poblacionales

1. Edad: 2-16 años, ambos sexos.
2. Infección de leve-moderada gravedad de vías respiratorias altas o de vías urinarias, por la cual se ha indicado TMP/SMX.
3. Posibilidad de acudir al servicio de Infectología al menos con 5 días de tratamiento antibiótico, en caso de paciente ambulatorio.

4. Obtener el consentimiento informado del padre o tutor para participar en el estudio, así como asentimiento informado en los niños mayores de 8 años.

5.3.2 Criterios de exclusión en ambos grupos

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

5.3.4 Criterios de eliminación en ambos grupos

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

5.4 Protocolo

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

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

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

Datos a obtener de cada paciente:

- Edad, sexo, peso, talla e índice de masa corporal

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

(VER HOJA DE RECOLECCION DE DATOS)

5.4.1 Métodos analíticos

Las determinaciones de las concentraciones de TMP y de SMX se llevarán a cabo mediante un método por cromatografía líquida de alta resolución (HPLC), basado en el método previamente reportado por Vree y cols. (30), el cual se basa en una precipitación de proteínas con ácido perclórico y se inyectan 100 µL del sobrenadante al sistema cromatográfico. Con la finalidad de incrementar el tiempo de vida media de las columnas de HPLC, se recomienda incubar las muestras durante 10 min a 4°C con ácido perclórico y posteriormente, centrifugar a 10,000 rpm durante 15 min a 4°C. Esto permite separar por completo la fase proteica del sobrenadante, disminuyendo la posibilidad de acarrear precipitados que pudieran bloquear la columna. El método antes descrito ya fue previamente validado en nuestro laboratorio demostrando ser confiable y específico por lo cual dicho método ha sido aplicado para la realización de otros estudios farmacocinéticos. Los parámetros de validación reportados son los siguientes: rango de linealidad de 0.25 a 5 µg/mL y un valor de $r=0.996$ para TMP, así como un rango de linealidad de 5 a 100 µg/mL con un valor de $r=0.998$ para SMX, con una exactitud de 97.7 ± 7.7 para TMP y de 96.0 ± 10 para SMX. Los resultados de recuperación obtenidos fueron de $98.5 \pm 3.5\%$ para trimetoprim y de $96.9 \pm 4.0\%$ para sulfametoxazol.

5.4.2 Cálculos farmacocinéticos

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

$$C = FD / Vd [e^{-k_e t} - e^{-k_a t}] \quad (1)$$

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

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

$$Cl_{total} = FD / ABC$$

$$Vd = CI / ke$$

donde ke se determina calculando la pendiente de la parte lineal de la gráfica $\ln C$ versus t .

Teniendo estos parámetros se usa la siguiente ecuación para cálculo de F:

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

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

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

donde C_{ss} es la concentración sérica deseada durante el estado de equilibrio $C_{min,ss}$ es la Concentración mínima en el estado estacionario. Para TMP este valor es 3 $\mu\text{g/mL}$ y para SMX 120 $\mu\text{g/mL}$ (1). Para el intervalo de dosificación (τ), se toma de preferencia un valor cercano a $t_{1/2}$.

$t_{1/2}$ se deduce de Vd y CI con la ecuación:

$$t_{1/2} = \ln 2 \times Vd / Cl_{total} = 0.693 \cdot Vd / Cl_{total}$$

5.4.3 Análisis con NONMEM

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

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

- A. Parámetros farmacocinéticos de efectos fijos, θ_k , por ejemplo CI y Vd
- B. Dos tipos de parámetros farmacocinéticos de efectos al azar
 - i. variabilidad interindividual de los parámetros fijos θ_k , con las varianzas $\omega_{\theta k}^2$
 - ii. variabilidad intraindividual y por errores en la toma de muestra o en la cuantificación de los niveles, con la varianza σ_{ϵ}^2

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

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

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

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

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

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

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

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

Para Vd se pueden hacer las mismas consideraciones.

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

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

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

Para la evaluación con NONMEM se usará un modelo uni-compartmental con absorción y eliminación según cinética de primer orden.

6. Estadística y elaboración de resultados

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

7. Consideraciones éticas

Se pedirá la revisión y aprobación del estudio al Comité de Investigación y de Ética del Instituto Nacional de Pediatría, institución en la cual se realizará el estudio. Sólo los pacientes de los cuales el tutor ha firmado la hoja de consentimiento informado (anexo 1) y el paciente la de asentimiento informado (en caso de niños mayores de 8 años) serán incluidos en el estudio, con la libertad de retirarse del estudio si así lo desean sin repercusión en su atención médica. La elaboración de los datos y el informe de los resultados serán de manera anónima.

8. Resultados

Como primera parte del estudio, se llevó a cabo la validación de un método analítico para la cuantificación de los niveles plasmáticos de TMP/SMX de los niños que serán incluidos en el estudio. La determinación de las concentraciones de TMP y SMX se realizó por el método previamente reportado por Sayar E et al., y de acuerdo con las guías publicadas en la Norma Oficial Mexicana NOM-177-SSA1-1998. La curva de calibración en plasma se efectuó con los siguientes puntos de equivalencia: 0.25, 0.5, 1, 2, 4 y 5 $\mu\text{g/mL}$ para TMP y 5, 10, 20, 40, 80 y 100 $\mu\text{g/mL}$ para SMX. En cada prueba, se analizó una muestra de plasma para confirmar la ausencia de interferencia. Las muestras de control de calidad se prepararon en concentraciones plasmáticas de 0.4, 15 (control bajo), 1.5, 30 (control medio) y 4.5, 90 (control alto), en $\mu\text{g/mL}$ para TMP y SMX, respectivamente.

La concentración interna estándar de SMX fue de 10 $\mu\text{g/mL}$. La variabilidad de parámetros intra e inter-días fue determinada para evaluar la precisión y exactitud del método. Para la variabilidad intra-día, las siguientes concentraciones fueron analizadas en seis ocasiones durante el mismo día: 0.4, 15 (control bajo), 1.5, 30 (control medio) y 4.5, 90 (control alto), en $\mu\text{g/mL}$ para TMP y SMX, respectivamente. Con respecto a la variabilidad inter-día, se analizaron las mismas concentraciones por triplicado en tres días consecutivos.

La recuperación absoluta fue evaluada mediante la extracción de ambos componentes del plasma y de la solución resultante ($n=6$). Para calcular la selectividad del método, se buscaron los siguientes componentes en el plasma: ácido acetilsalicílico, ácido salicílico, acetaminofén, ibuprofeno y heparina, con el objetivo de detectar posibles interferencias de los componentes en estudio, y de otros medicamentos administrados de manera concomitante. Esta última prueba fue importante debido a que la interferencia en la cuantificación del compuesto analizado debe ser igual a cero.

Los tiempos de retención de TMP y SMX son de 3.5 y 6.5, respectivamente, y 4.5 minutos para el estándar interno. El tiempo total de ejecución de la cromatografía líquida de alta resolución fue de 10 minutos. No se observó ningún tipo de interferencia en las muestras de plasma. Las curvas de calibración preparadas para TMP/SMX en plasma fueron lineares. La linealidad para TMP fue $r=0.9998$ y para SMX fue $r=0.9996$ (r =coeficiente de correlación). El método fue selectivo al inyectarlos con otros componentes (ácido acetilsalicílico, ácido salicílico, acetaminofén, ibuprofeno y heparina). Ambos compuestos fueron estables al menos por 60 días a -4°C y 120 días a -70°C .

Para la recuperación absoluta, los valores resultantes fueron 92.23% y 96.85% para TMP y SMX, respectivamente. Los límites de detección y cuantificación para TMP/SMX fueron 0.2–0.25 $\mu\text{g/mL}$ y 3–5 $\mu\text{g/mL}$, respectivamente. En términos de especificidad, no hubo interferencia por ninguno de los otros componentes probados con TMP/SMX.

El método fue usado para probar su aplicación en el estudio farmacocinético, la cuantificación de niveles de TMP y SMX en el plasma de dos pacientes del servicio de Infectología del Instituto Nacional de Pediatría. Los dos pacientes fueron tratados con TMP/SMX a dosis de 150/750 mg/m² cada 12 horas. El paciente 1 tuvo 0.296 µg/mL y 16.727 µg/mL de TMP y SMX, y el paciente 2 tuvo 1.183 µg/mL y 26.078 µg/mL de TMP y SMX, respectivamente. Los parámetros farmacocinéticos obtenidos en los pacientes fueron los siguientes:

Paciente 1: Velocidad de eliminación (Ke) de TMP fue de 0.122 h⁻¹, con un tiempo de vida media de eliminación (t_{1/2}) de 5.64 h, Volumen de distribución (Vd) de 9.3 L y una depuración plasmática (Cl) de 1.13 L/h. La velocidad de eliminación (Ke) de SMX fue de 0.77 h⁻¹, con un tiempo de vida media de eliminación (t_{1/2}) de 8.9 h, volumen de distribución (Vd) de 9.5 L y una depuración plasmática (Cl) de 0.73 L/h.

Paciente 2: Velocidad de eliminación (Ke) de TMP fue de 0.46 h⁻¹, con un tiempo de vida media de eliminación (t_{1/2}) de 14 h, volumen de distribución (Vd) de 4.4 L y una depuración plasmática (Cl) de 0.2 L/h. La velocidad de eliminación (Ke) de SMX fue de 0.154 h⁻¹, con un tiempo de vida media de eliminación (t_{1/2}) de 4.49 h, volumen de distribución (Vd) de 7.2 L y una depuración plasmática (Cl) de 1.10 L/h.

9. Conclusiones

En México, la combinación de TMP/SMX es utilizada para tratar varias enfermedades infecciosas en niños, principalmente las del tracto urinario.

Como previamente se comentó, se diseñó un estudio fácil de realizar, confiable, sensible y preciso, basado en el método de cromatografía líquida de alta resolución para la determinación simultánea de TMP y SMX, y que puede aplicarse para el análisis de ambos fármacos en estudios de biodisponibilidad y farmacocinética. Se reporta el resultado de la validación de dicho método para medir TMP/SMX y para el seguimiento clínico de los niños durante la realización de este estudio.

El nuevo método tiene una ventaja importante sobre el otro, publicado previamente. Por ejemplo, con la disminución de los tiempos de retención de SMX, de 9.0 a 6.5 minutos y de TMP de 5.0 a 3.5 minutos, además de que no requiere ajuste de pH. Este método cumple todas las especificaciones para la validación de métodos analíticos que se encuentran en la Norma Oficial Mexicana NOM-177-SSA1-1998, con lo que se puede concluir que este método para cuantificar TMP/SMX es simple, confiable, rápido y específico para su aplicación en estudios farmacocinéticos y monitorización terapéutica en pacientes pediátricos.

Este método analítico puede ser utilizado por el Departamento de Infectología en pacientes que requieran tratamiento con TMP/SMX, cuyos médicos pueden medir los niveles plasmáticos de ambos fármacos para mantener un buen control de los mismos y permitir ajustes en las dosis de manera rápida y confiable.

Los resultados de los parámetros farmacocinéticos muestran parecido con los previamente reportados en otras poblaciones. Hasta el momento se han recolectado muestras de 25 pacientes para realizar su proceso posteriormente y establecer las conclusiones pertinentes del estudio.

10. Bibliografía

1. Mandell GL, Sandle MA. Antimicrobial agents. In: Goodman Gilman A, Rall Th, Nies A, Taylor P (Eds), The pharmacological basis of therapeutics. McGraw-Hill, Singapore, 1991:1047-1057.
2. Lundstrom TS, Sobel JD. Vancomycin, Trimethoprim-Sulfamethoxazol and Rifampin. *Inf Dis Clin NA* 1995; 9:747-757.
3. Livornese LL, Banz RL, Ingeman MJ, Santoro J. Antibacterial agents in renal failure. *Infect Dis Clin NA* 1995; 9:591-614.
4. Anderson D, Hughes WT. Infecciones de vías respiratorias inferiores: neumonía por *Pneumocystis jirovecii*. En: Feigin R (Ed), Tratado de infecciones en pediatría. McGrawHill, Mexico 1992:291-298.
5. Kaplan SS, Weinfeld RE, Cotler S, Abruzzo CW, Alexander K. Pharmacokinetic profile of Trimethoprim in dog and man. *J Pharm Sci* 1970; 59:358-363.
6. Schwarz DE, Rieder J. Pharmacokinetics of Sulfamethoxazole and Trimethoprim in man and their distribution in the rat. *Chemotherapy* 1970; 15:337-355.
7. Lipuma JJ, Stull TL. Antibacterial agents in pediatrics. *Infect Dis Clin NA* 1995; 9:560-574. Mandell GL, Petri WA. Sulfonamidas, trimetoprim-sulfametoazol, quinolonas, y fármacos contra infecciones de las vías urinarias. Goodman-Gilman Eds, Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica, 9ª ed, Capitulo 44 pp. 1123-1140, 2001.
8. Kontoyiannis DP, Rubin RH. Infection in organ transplant recipient: an overview. *Infect Dis Clin NA* 1995; 9:811-822.
9. Información de producto, Septra®, 1995.
10. Forbes P, Drummond K. Trimethoprim-Sulfamethoxazole in recurrent urinary tract infection in children. *J Infect Dis* 1973; 128:S626-629.
11. Wilfert C. Trimethoprim-Sulfamethoxazole in children: pharmacokinetics and clinical studies. *J Infect Dis* 1973; 128:S613-617.
12. Lares-Asseff I, Villegas F, Pérez G, Toledo A, Camacho A, López M. Kinetic effects of Trimethoprim-Sulfamethoxazole in children with biliary atresia: a new dosing regimen. *Arch Med Res* 1996; 27:183-190.
13. Welling P, Craig W, Gordon L, Kunin C. Pharmacokinetics of Trimethoprim Sulfamethoxazole in normal subjects and in patients with renal failure. *J Infect Dis* 1973; 128:S556-566.
14. Gunther K, Tdiger A, Stein G. Pharmacokinetics of the sulfonamide-trimethoprim combinations, Berincombin and Sulprim in patients with various degrees of kidney dysfunction. *Pharmazie* 1984; 39:250-253.

15. Siber G, Gorham C, Ericson J, Smith A. Pharmacokinetics of intravenous trimethoprim-Sulfamethoxazole in children and adults with normal and impaired renal function. *Rev Infect Dis* 1982; 4:566-578.
16. Lejjadro RJ. New developments: pediatric antimicrobial therapy. *CUIT Probl Ped* 1993; 23:3153-22. En: González-Saldaña N (Ed). *Infectología clínica*. México, 1996.
17. Tucker LB, Miller LC, Schaller JG. Rheumatic disorders. In: Stiehm R (Ed). *Immunologic disorders in infants and children*. WB Saunders Company, Philadelphia, 1996:742-793.
18. Wincheste R. Rheumatoid arthritis. En: Frank M, Austen KF, Claman HN, Unanue ER (Eds) *Samter's immunologic diseases*. Little, Brown and Company, Boston 1995:699-758.
19. Cassidy JT, Petty RE. Systemic lupus erythematosus. In: Cassidy JT, Petty RE (Eds) *Pediatric rheumatology*, Churchill Livingstone, New York 1990:261-330.
20. Lares-Asseff I, Cravioto J, Santiago P, Pérez-Ortiz B. A new dosing regimen for metronidazole in malnourished children. *Scand J Infect Dis* 1993; 25:115-121.
21. Whiting B, Kelman A, Grevel J. Population pharmacokinetics. Theory and clinical application. *Clin Pharmacokin* 1986; 11:387-401.
22. Ete E, Kelman A, Howie C, Whiting B. Interpretation of simulation studies for efficient estimation of population pharmacokinetic parameters. *Ann Pharmacother* 1993; 27:1034-1039.
23. Grasela TH, Antal E, Townsend R, Smith R. An evaluation of population pharmacokinetics in therapeutic trials. Part I. Comparison of methodologies. *Clin Pharmacol Ther* 1986; 39:605-612.
24. Grasela TH, Antal E, Ereshefsky L, Wells B, Evans R, Smith R. An evaluation of population pharmacokinetics in therapeutic trials. Part II. Detection of a drug-drug interaction. *Clin Pharmacol Ther* 1987; 42:433-441.
25. Antal E, Grasela TH, Smith R. An evaluation of population pharmacokinetics in therapeutic trials. Part II. Prospective data collection versus retrospective data assembly. *Clin Pharmacol Ther* 1989; 46:552-559.
26. Gómez F. Desnutrición. *Bol Hosp Infant Mex* 1946; 3:543-551.
27. Ramos-Galván R. Somatometría Pediátrica. Estudio semilongitudinal en niños de la ciudad de México. *Arch Invest Med* 1975; 6(supl1):25-75.
28. Vree TB, Hekster YA, Am Baars JE, Damsma and Vander Kleijn. Determination of trimethoprim and sulfamethoxazole (co-trimethoxazole) in body fluids of man by means of High performance liquid chromatography. *Journal of Chromatography* 146; 197:103-112.
29. Norma Oficial Mexicana NOM-177-SSA1-1998, 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.

11. Abreviaciones y definiciones

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

12. Anexos

12.1 Carta de consentimiento informado

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

Si se hace el estudio convencional con su niño:

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

Si se hace el estudio poblacional con su niño:

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

Para todos los niños:

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

Doy mi autorización:

Padre o tutor (nombre y firma)

Responsable del estudio (nombre y firma)

Fecha

12.2 Carta de asentimiento informado

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

Si se hace el estudio convencional contigo:

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

Si se hace el estudio poblacional contigo:

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

Para todos los niños:

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

Doy mi autorización:

Paciente (nombre y firma)

Responsable del estudio (nombre y firma)

Fecha

12.2 Hoja de captura de datos

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

No. de PACIENTE [][]

Iniciales del paciente [][][][]

Fecha [][][][][][]

Día Mes Año

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

SÍ NO

¿La edad del paciente oscila entre los 2 y 16 años? [] []

¿Los resultados de laboratorio se encuentran dentro de los límites de variación permitidos que corresponden al 10% de los valores normales? [] []

¿El padre o tutor ha aceptado que su hijo/a participe en el estudio y ha firmado la Carta de Consentimiento Informado? [] []

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

SÍ NO

¿El paciente presenta alguna alteración en sus constantes vitales? [] []

¿El paciente ha sido admitido para participar en el estudio? SÍ [] NO []

En caso negativo favor de indicar la razón:

¿El padre o tutor ha firmado el consentimiento informado? SÍ NO

Si la respuesta fue negativa (NO) indique el motivo:

HISTORIA CLÍNICA

Ficha de identificación:

Nombre _____ Edad _____

Sexo _____ Lugar y Fecha de nacimiento _____

Diagnóstico Clínico: _____

Antecedentes personales patológicos

Médicos _____ Quirúrgicos _____

Transfusionales _____ Alergias _____

Inmunizaciones _____

Signos vitales de exploración

Frecuencia cardíaca [][][][] (latidos por minuto)

Presión arterial [][][]/[][][] (mmHg)

Frecuencia respiratoria [][][][] (respiraciones por minuto)

Temperatura corporal [][][][] (grados centígrados)

Peso [][][][]·[][] (kg) Talla [][]·[][][][] (m) IMC [][][][]

Laboratorio Clínico

Fecha toma de la muestra

[][][][][][][]

día mes año

Fecha de resultados

[][][][][][][]

día mes año

Hematología

Hematocrito (%) _____

Hemoglobina (umol/L) _____

Eritrocitos ($10^{*12}/L$) _____

Leucocitos ($10^{*3}/L$) _____

Plaquetas ($10^{*9}/L$) _____

Química sanguínea

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

ESTUDIO FARMACOCINETICO:

Dosis administrada: ___TMP / SMX_____mg/kg

Cantidad de suspensión entregada al paciente:

|_|_| mL equivalente a |_|_|_| mg

FECHA DE INICIO DEL MEDICAMENTO _____

Dosis de inicio _____

Cambio de dosis fecha dosis

Suspendió el tratamiento por alguna causa : fecha _____

Reinició el tratamiento fecha: _____

Tiempos de muestreo Casos Convencionales

| | | | | | | | | | | | |
|-----------|---|------|-----|------|-----|-----|-----|-----|-----|----|----|
| Tiempos | 0 | 0.25 | 0.5 | 0.75 | 1.0 | 1.5 | 2.0 | 4.0 | 8.0 | 12 | 24 |
| Estimados | | | | | | | | | | | |
| Tiempo | | | | | | | | | | | |
| Real | | | | | | | | | | | |

Administración del Medicamento

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

Número de micciones después de administrado el medicamento: _____

Signos vitales tiempo 0

Frecuencia cardiaca (latidos por minuto)

Frecuencia respiratoria (respiraciones por minuto)

Temperatura corporal (grados centígrados)

Presión arterial / (mmHg)

después de estar en reposo, sentado, durante 5 minutos

Signos vitales tiempo 0.25

Frecuencia cardiaca (latidos por minuto)

Frecuencia respiratoria (respiraciones por minuto)

Temperatura corporal (grados centígrados)

Presión arterial / (mmHg)

después de estar en reposo, sentado, durante 5 minutos

Signos vitales tiempo 0.5

Frecuencia cardiaca (latidos por minuto)

Frecuencia respiratoria (respiraciones por minuto)

Temperatura corporal (grados centígrados)

Presión arterial / (mmHg)

después de estar en reposo, sentado, durante 5 minutos

Signos vitales tiempo 0.75

Frecuencia cardiaca (latidos por minuto)

Frecuencia respiratoria (respiraciones por minuto)

Temperatura corporal (grados centígrados)

Presión arterial / (mmHg)

después de estar en reposo, sentado, durante 5 minutos

Signos vitales tiempo 1.0

Frecuencia cardiaca (latidos por minuto)

Frecuencia respiratoria (respiraciones por minuto)

Temperatura corporal (grados centígrados)

Presión arterial / (mmHg)

después de estar en reposo, sentado, durante 5 minutos

Signos vitales tiempo 1.5

Frecuencia cardiaca [][][][] (latidos por minuto)

Frecuencia respiratoria _____ (respiraciones por minuto)

Temperatura corporal _____ (grados centígrados)

Presión arterial [][][]/[][][][] (mmHg)

después de estar en reposo, sentado, durante 5 minutos

Signos vitales tiempo 2.0

Frecuencia cardiaca [][][][] (latidos por minuto)

Frecuencia respiratoria _____ (respiraciones por minuto)

Temperatura corporal _____ (grados centígrados)

Presión arterial [][][]/[][][][] (mmHg)

después de estar en reposo, sentado, durante 5 minutos

Signos vitales tiempo 4.0

Frecuencia cardiaca [][][][] (latidos por minuto)

Frecuencia respiratoria _____ (respiraciones por minuto)

Temperatura corporal _____ (grados centígrados)

Presión arterial [][][]/[][][][] (mmHg)

después de estar en reposo, sentado, durante 5 minutos

Signos vitales tiempo 8.0

Frecuencia cardiaca [][][][] (latidos por minuto)

Frecuencia respiratoria _____ (respiraciones por minuto)

Temperatura corporal _____ (grados centígrados)

Presión arterial [][][]/[][][][] (mmHg)

después de estar en reposo, sentado, durante 5 minutos

Signos vitales tiempo 12.0

Frecuencia cardiaca [][][][] (latidos por minuto)

Frecuencia respiratoria _____ (respiraciones por minuto)

Temperatura corporal _____ (grados centígrados)

Presión arterial [][][]/[][][][] (mmHg)

después de estar en reposo, sentado, durante 5 minutos

Signos vitales tiempo 24.0

Frecuencia cardiaca (latidos por minuto)

Frecuencia respiratoria (respiraciones por minuto)

Temperatura corporal (grados centígrados)

Presión arterial / (mmHg)

después de estar en reposo, sentado, durante 5 minutos

Tiempo de muestreo CASOS POBLACIONALES

TOMA DE MUESTRAS

PREDOSIS

POSDOSIS

(min antes de la dosis)

(min después de la dosis)

PREDOSIS

Frecuencia cardiaca (latidos por minuto)

Frecuencia respiratoria (respiraciones por minuto)

Temperatura corporal (grados centígrados)

Presión arterial / (mmHg)

después de estar en reposo, sentado, durante 5 minutos

POSDOSIS

Frecuencia cardiaca (latidos por minuto)

Frecuencia respiratoria (respiraciones por minuto)

Temperatura corporal (grados centígrados)

Presión arterial / (mmHg)

después de estar en reposo, sentado, durante 5 minutos

FECHA DE INICIO DEL MEDICAMENTO _____

Dosis de inicio _____

Cambio de dosis fecha dosis

Suspendió el tratamiento por alguna causa : fecha _____

Reinició el tratamiento fecha: _____

Eventos adversos

¿El paciente ha experimentado algún EVENTO ADVERSO desde la última visita?

SÍ NO

Si "Sí", favor de llenar el formato de EVENTOS ADVERSOS. Si el evento se considera SERIO, favor de reportarlo al monitor inmediatamente.

Medicamentos concomitantes

¿El paciente se encuentra tomando algún medicamento diferente a TMP/SMX desde su última visita?

SÍ NO

Si "Sí", favor de actualizar el formato de MEDICAMENTOS CONCOMITANTES.

Enfermedades concomitantes

¿El paciente ha presentado alguna ENFERMEDAD CONCOMITANTE?

SÍ NO

Si "Sí", favor actualizar el formato de ENFERMEDADES CONCOMITANTES.

| FORMA DE EVENTO ADVERSO (llene una forma por cada evento adverso) | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|--|--|--|--|--------------------------------|-----|-----|-------------------------------|---|----------------------------|-----------------------|----------------------|-----|-------|-------------------------|-----|-----|
| No. Protocolo: | | | Médico | | | | | País: México Ciudad: _____ | | | | | | | | | |
| Iniciales del paciente | | | Número del paciente | | Fecha de Nacimiento | | | Edad | Sexo | | | Aparición del evento | | | Desaparición del evento | | |
| | | | | | Día | Mes | Año | | <input type="checkbox"/> Masculino <input type="checkbox"/> Femenino | | | Día | Mes | Año | Día | Mes | Año |
| Describa el evento adverso (síntomas/signos/duración/exámenes relevantes/datos de laboratorio/tratamiento del evento/efecto residual) | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Historia clínica relevante [e.g.: diagnóstico previo, cirugía, alergias, embarazo con fecha del último periodo (día/mes/año)] | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Medicamento | | | Dosis diaria | | Vía de administración | | | Indicación | | | Fechas de tratamiento | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | Desde | | | Hasta | | | |
| Lote No. | | | | | | | | | | | Día | Mes | Año | Día | Mes | Año | |
| Intensidad del evento adverso | | | Medidas tomadas ante el evento adverso | | | | | | | | | | | | | | |
| <input type="checkbox"/> Leve <input type="checkbox"/> Moderada <input type="checkbox"/> Severa | | | Cambio en el medicamento de estudio que pudiera relacionarse con el evento adverso <input type="checkbox"/> Sin cambio <input type="checkbox"/> Descontinuación permanente <input type="checkbox"/> Cambio en dosificación <input type="checkbox"/> Otra acción tomada, especifique <input type="checkbox"/> Descontinuación temporal | | | | | | | | | | | | | | |
| ¿El evento se abatió después | | | | | ¿El evento recurrió después de | | | | | ¿Existe alguna posibilidad | | | | | | | |

| | | |
|--|--|---|
| de interrumpir el medicamento de estudio? <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> No aplica <input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No se sabe | la reintroducción del medicamento de estudio? <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> No aplica <input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No se sabe | razonable de que el evento adverso esté asociado con el medicamento de estudio? <input type="checkbox"/> Altamente probable <input type="checkbox"/> Probable <input type="checkbox"/> Posible <input type="checkbox"/> Condicional <input type="checkbox"/> Improbable <input type="checkbox"/> No relacionado |
|--|--|---|

Evolución del evento adverso

Completa recuperación Muerte Presente al final del estudio

No se conoce al final del estudio Condición crónica o secuela

Otra, especifique _____

Medicamentos concomitantes (excluir aquellos usados para tratar el evento adverso)

| Medicamento | Dosis diaria | Vía de administración | Indicación | Fechas de terapia (día/mes/año) | | Relación causal al evento |
|-------------|--------------|-----------------------|------------|---------------------------------|-------|--|
| | | | | Desde | Hasta | |
| | | | | | | <input type="checkbox"/> Ninguna <input type="checkbox"/> Posible |
| | | | | | | <input type="checkbox"/> Ninguna <input type="checkbox"/> Posible |
| | | | | | | <input type="checkbox"/> Ninguna <input type="checkbox"/> Posible |

¿Es este un evento adverso serio? No

Si

En caso afirmativo, marque el cuadro correspondiente al evento adverso:

| | | | | | |
|---|---|---------------------------------|-----|-----|-----|
| <input type="checkbox"/> Amenaza la vida | <input type="checkbox"/> Anomalía congénita | <input type="checkbox"/> Muerte | Día | Mes | Año |
| <input type="checkbox"/> Requiere/prolonga la hospitalización | <input type="checkbox"/> | Favor de | | | |
| <input type="checkbox"/> Incapacita en forma permanente | <input type="checkbox"/> Cáncer | especificar la fecha: | | | |

Comentarios

Tipo de reporte Nombre del médico:

Inicial

Seguimiento

Dirección:

Fecha de este reporte

Firma del médico

Día Mes Año

LABORATORIO DE FARMACOLOGÍA PROTOCOLO No.: _____

No. de paciente Iniciales del paciente Fecha

_____|_____|_____|_____|_____|_____|_____|_____|_____|_____|

día mes año

