



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE SAN LUIS POTOSÍ



FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS

Posgrado en Ciencias Farmacobiológicas

Título del trabajo:

**Desarrollo y validación de un modelo farmacocinético
poblacional de Levetiracetam en pacientes pediátricos con
epilepsia**

Tesis que para obtener el grado de:

Maestría en Ciencias Farmacobiológicas

Presenta:

Arson Nefertary Montoya Lara

Codirectoras de Tesis:

**Dra. Rosa del Carmen Milán Segovia
Dra. Silvia Romano Moreno**



UASLP-Sistema de Bibliotecas
Repositorio Institucional Tesis digitales Restricciones de uso
DERECHOS RESERVADOS
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en este Trabajo Terminal está protegido por la Ley Federal de Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos.

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 se obtuvo, mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto o con fines de lucro, reproducción, edición o modificación será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



Desarrollo y validación de un modelo farmacocinético poblacional de Levetiracetam en pacientes pediátricos con epilepsia © 2025 por Arson Nefertary Montoya Lara tiene licencia [Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/)

Este proyecto se realizó en conjunto con el Servicio de Neurología Pediátrica del Hospital Regional de Alta Especialidad “Dr. Ignacio Morones Prieto” y el Laboratorio de Biofarmacia y Farmacocinética adscrito a la Facultad de Ciencias Químicas de la Universidad Autónoma de San Luis Potosí, en el periodo comprendido entre junio de 2024 a julio de 2025, bajo la dirección de las Doctoras Rosa del Carmen Milán Segovia y Silvia Romano Moreno.

El programa de Maestría en Ciencias Farmacobiológicas de la Universidad Autónoma de San Luis Potosí pertenece al Sistema Nacional de Posgrados de Calidad (SNP) del CONAHCYT, registro 003382. Número de la beca otorgada por CONAHCYT: 1316973.

Los datos del trabajo titulado *Desarrollo y validación de un modelo farmacocinético poblacional de Levetiracetam en pacientes pediátricos con epilepsia* se encuentran bajo el resguardo de la Facultad de Ciencias Químicas, y pertenecen a la Universidad Autónoma de San Luis Potosí.



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE SAN LUIS POTOSÍ
Facultad de Ciencias Químicas
Centro de Investigación y Estudios de Posgrado
Posgrado en Ciencias Farmacobiológicas
Programa de Maestría

Formato M12

Solicitud de Registro de Tesis Maestría

San Luis Potosí SLP a 20 de noviembre de 2023

Comité Académico

En atención a: Dra. Claudia Escudero Lourdes

Por este conducto solicito a Usted se lleve a cabo el registro de tema de tesis de Maestría, el cual quedo definido de la siguiente manera: Desarrollo y validación de un modelo farmacocinético poblacional de Levetiracetam en pacientes pediátricos con epilepsia que desarrollará el/la estudiante: Arson Nefertary Montoya Lara

bajo la dirección y/o Codirección de: Dra. Rosa del Carmen Milán Segovia y Dra. Silvia Romano Moreno

Asimismo, le comunico que el proyecto en el cual trabajará el alumno involucrará el manejo de animales de experimentación, estudios con seres humanos o muestras derivadas de los mismos, el manejo y/o generación de organismos genéticamente modificados y requiere de aval de Comité de Ética e investigación de la FCQ.

(X) Sí debido a que: se requiere la toma de muestras plasmáticas de pacientes que tengan prescrito este fármaco para evaluar el comportamiento del mismo en esta población.

() No

() No Aplica

Sin otro particular, queda de Usted.

ATENTAMENTE

Arson Nefertary Montoya Lara
Tesisista

Dra. Rosa del Carmen Milán Segovia

Dra. Silvia Romano Moreno
Codirectoras de tesis

Carta de aprobación por Comité de Ética y Comité de Ética en Investigación del Hospital Regional de Alta Especialidad



POTOSÍ
PARA LOS POTOSINOS
GOBIERNO DEL ESTADO 2021-2027



HOSPITAL CENTRAL
DR. IGNACIO
MORONES PRIETO

24 de julio de 2024

ASUNTO: Registro de protocolo de investigación.

DR. JORGE LUIS GARCÍA RAMÍREZ
INVESTIGADOR PRINCIPAL
EDIFICIO

Por este medio se le comunica que su protocolo de investigación titulado: **Desarrollo y validación de un modelo farmacocinético poblacional de Levetiracetam en pacientes pediátricos con epilepsia**, fue evaluado por el Comité de Investigación, con Registro en COFEPRIS 17 CI 24 028 093, así como por el Comité de Ética en Investigación de esta Institución con Registro CONBIOETICA-24-CEI-001-20160427, y fue dictaminado como:

APROBADO

El número de registro es **52-24**, el cual deberá agregar a la documentación subsecuente, que presente a ambos comités.

La vigencia de ejecución de este protocolo es por 1 año a partir de la fecha de emisión de este oficio, de igual forma pido sea tan amable de comunicar a los Comités de Investigación y de Ética en Investigación: la fecha de inicio de su proyecto, la evolución y el informe técnico final.

*Se le recuerda que todos los pacientes que participen en el estudio deben firmar la versión sellada del formato de consentimiento informado. En el caso de revisión de expedientes deberá presentar una copia de este oficio en el archivo clínico de acuerdo con el horario y reglamento de dicho servicio.

ATEN
EL SL

E INVESTIGACIÓN EN SALUD

DR. J

c.c.p. Archivo.

JALS



Dr. Juan Manuel López Quijano
Subdirector de Educación e
Investigación en Salud

Av. Venustiano Carranza No. 2395 Zona Universitaria, C.P. 78290 San Luis Potosí, S.L.P.

www.hospitalcentral.gob.mx

"2024, Año del Bicentenario del Congreso Constituyente del Estado de San Luis Potosí"

Carta de aprobación por **Comité de Ética en Investigación y Docencia de la Facultad de Ciencias Químicas.**



Comité de Ética en Investigación de la Facultad de Ciencias Químicas
Registro Número CONBIOÉTICA-24-CEI-003-20190726

11 de diciembre de 2024

DRA. ROSA DEL CARMEN MILÁN SEGOVIA
PROFESORA INVESTIGADORA.
FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS.
UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE SAN LUIS POTOSÍ.
PRESENTE.

Con relación a su solicitud de registro del protocolo titulado **“DESARROLLO Y VALIDACIÓN DE UN MODELO FARMACOCINÉTICO POBLACIONAL DE LEVETIRACETAM EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON EPILEPSIA”**, aprobado por el Comité de Ética y por el Comité de Investigación Científica del Hospital General “Dr. Ignacio Morones Prieto” con registro 52-24, se le comunica que éste fue evaluado en la sesión del 11 de diciembre del año en curso por el Comité Ética en Investigación de la Facultad de Ciencias Químicas (CEI-FCQ) (registro CONBIOÉTICA-24-CEI-003-20190726) y dictaminado como:

APROBADO

Su protocolo queda registrado con la clave **CEI2024-07-S**

Conforme al Reglamento del CEID-FCQ, todo protocolo registrado y aprobado queda sujeto al seguimiento señalado en el Art. 13, en particular al apartado 13.2.2:

“El profesor o investigador responsable deberá entregar al CEID-FCQ un informe al término del proyecto ante la suspensión prematura del estudio o cuando le sea requerido. Si el proyecto no ha sido terminado en el lapso de un año deberá entregarse un **informe anual** que señale el grado de avance. Para la entrega de este informe se considerará un año transcurrido desde la fecha de emisión del dictamen de aprobación y un lapso no mayor de 10 días hábiles. El incumplimiento de lo anterior impedirá la revisión de un nuevo protocolo del investigador solicitante. El informe se enviará al CEID-FCQ con una carta de presentación dirigida al Presidente, así como el respectivo informe”.

ATENTAMENTE

www.uaslp.mx

Av. Dr. Manuel Naves Núm. 6
Zona Universitaria • C.P. 78210
San Luis Potosí, S.L.P.
Tel. (444) 826 24 40 al 46
Fax (444) 826 23 22

Ccp. Archivo

Dra. Silvia Romano Moreno
Presidenta del CEI-FCQ





UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE SAN LUIS POTOSÍ



FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS

Posgrado en Ciencias en Farmacobiológicas

Título del Trabajo:

Desarrollo y validación de un modelo farmacocinético poblacional de Levetiracetam en pacientes pediátricos con epilepsia

Tesis que para obtener el grado de:

Maestría en Ciencias Farmacobiológicas

Presenta:

Arson Nefertary Montoya Lara

SINODALES:

Presidente:

Secretario:

Vocal:

Vocal:

Vocal:

SAN LUIS POTOSÍ, S. L. P.

Noviembre 2025

INTEGRANTES DEL COMITÉ TUTORIAL ACADÉMICO

Dra. Rosa del Carmen Milán Segovia: Codirectora de tesis. Adscrita al Posgrado en Ciencias Farmacobiológicas de la Universidad Autónoma de San Luis Potosí, San Luis Potosí, S.L.P.

Dra. Silvia Romano Moreno: Codirectora de tesis. Adscrita al Posgrado en Ciencias Farmacobiológicas de la Universidad Autónoma de San Luis Potosí, San Luis Potosí, S.L.P.

Dra. Susanna Edith Medellín Garibay: Sinodal de tesis. Adscrito al Posgrado en Ciencias Farmacobiológicas de la Universidad Autónoma de San Luis Potosí, San Luis Potosí, S.L.P.

Dr. Jorge Luis García Ramírez, asesor clínico. Adscrito al Servicio de Neurología Pediátrica del Hospital Regional de Alta Especialidad “Dr. Ignacio Morones Prieto”.



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE SAN LUIS POTOSÍ
Facultad de Ciencias Químicas
Centro de Investigación y Estudios de Posgrado
Posgrado en Ciencias Farmacobiológicas
Programa de Maestría

Formato M5

Carta Cesión de Derechos

San Luis Potosí SLP a 24 de noviembre de 2025

En la ciudad de San Luis Potosí, S.L.P. el día 20 del mes de noviembre del año 2025. El que suscribe Arson Nefertary Montoya Lara, alumno del programa de posgrado Maestría en ciencias Farmacobiológicas, adscrito a la Facultad de Ciencias Químicas de la Universidad Autónoma de San Luis Potosí, manifiesta que es autor intelectual del presente trabajo terminal, realizado bajo la dirección de las Doctoras: Rosa del Carmen Milán Segovia y Silvia Romano Moreno, y cede los derechos del trabajo titulado Desarrollo y validación de un modelo farmacocinético poblacional de Levetiracetam en pacientes pediátricos con epilepsia a la **Universidad Autónoma de San Luis Potosí**, para su difusión con fines académicos y de investigación.

Los usuarios de la información no deben reproducir de forma total o parcial texto, gráficas, imágenes o cualquier contenido del trabajo si el permiso expreso del o los autores. Éste, puede ser obtenido directamente con el autor o autores escribiendo a la siguiente dirección: arsonnefertarym@gmail.com, milanros@uaslp.mx, sm@uaslp.mx. Si el permiso se otorga, el usuario deberá dar el agradecimiento correspondiente y citar la fuente del mismo.

Arson Nefertary Montoya Lara



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE SAN LUIS POTOSÍ
Facultad de Ciencias Químicas
Centro de Investigación y Estudios de Posgrado
Posgrado en Ciencias Farmacobiológicas
Programa de Maestría

Formato M28

Carta de Análisis de Similitud

San Luis Potosí SLP a 25 de noviembre de 2025

L.B. Reyna Nayeli Ortiz Quintero
Biblioteca de Posgrado FCQ

Asunto: Reporte de porcentaje de similitud de tesis de grado

Por este medio me permito informarle el porcentaje de similitud obtenido mediante Ithenticate para la tesis titulada Desarrollo y validación de un modelo farmacocinético poblacional de Levetiracetam en pacientes pediátricos con epilepsia, presentada por el autor Arson Nefertary Montoya Lara. La tesis es requisito para obtener el grado de Maestría en el Posgrado en Ciencias Farmacobiológicas. El análisis reveló un porcentaje de similitud de 10% excluyendo referencias y metodología.

Agradezco sinceramente su valioso tiempo y dedicación para llevar a cabo una exhaustiva revisión de la tesis. Quedo a su disposición para cualquier consulta o inquietud que pueda surgir en el proceso.

Sin más por el momento, le envío un cordial saludo.

A T E N T A M E N T E

Dra. Claudia Escudero Lourdes

Coordinadora Académica del Posgrado en Ciencias Farmacobiológicas

A Johanna y Chewey, esto es poco para todo lo que se merecen.

"[...] Always go a little further into the water that you feel a capable being, go a little bit out in the dept [...] (then) you're just about in the right place to do something exciting"

-David Bowie

AGRADECIMIENTOS

A la Doctora Rosa Milán, por dejarme ser parte de su grupo de investigación, por su dedicación y paciencia para enseñarme, dar curso a este proyecto y a mi formación como investigador, muchos de sus consejos me permitieron madurar como persona y mejorar como profesional.

A la Doctora Silvia Romano por su interés en mi formación académica, además de impulsar mi aprendizaje independiente y la búsqueda de oportunidades fuera de mi zona de confort. A la Doctora Susanna, sus comentarios, sugerencias y experiencia permitieron mi desarrollo profesional y personal por igual.

Al Doctor García Ramírez, el Doctor Bravo y al equipo de residentes de Neuropediatría, sin su interés, apoyo y sugerencias no hubiera alcanzado resultados tan buenos en tan poco tiempo, además de hacer de mi estancia en el Hospital una experiencia muy reconfortante y nutritiva.

A Johanna, su apoyo a través de la mayoría de mis decisiones, su amor y orgullo fueron mi motivación durante toda mi carrera, este trabajo no es la excepción; a mi hermana, realmente necesitaba madurar para darme cuenta de lo mucho que la necesité durante todos estos años, su apoyo y cariño son incomparables, es uno de mis pilares.

A Frida y Paulina, las mejores hermanas mayores que pude haber tenido para este posgrado, ustedes me dieron el soporte que no tuve por mí mismo de inicio.

A Coco, sus palabras de apoyo, sus consejos y *tips* me ayudaron a darme cuenta de lo lejos que puedo llegar, que estar por tu cuenta no significa estar solo.

A Omar y Rodrigo, por ayudarme en momentos de crisis, me dejaron ser yo muchas veces, por las respuestas a mis dudas, la ayuda con tareas, las salidas, las comidas, las películas, *you're the best*. A Ivette por mostrarme este bonito mundo de la farmacometría y volverse un fan inmediato de lo que hacía, mi primera *bigsis*.

A Karla Elizabeth, su amor y soporte emocional durante toda mi vida me guiaron hasta aquí, y a Karla Nayely, mi alma gemela.

A Christian de Jesús, unx no sabe que tiene un mejor amigo hasta que mira hacia atrás y te das cuenta de esa constante sin quien creo que ya no puedo vivir.

A Samantha, la primera y la última persona de la carrera que siempre creyó en mí. A Ana, Laura y Sandy, mi círculo de apoyo, me ayudaron a mantenerme cuando creí que ya no podía.

A Edith Uresti, su paciencia conmigo es una de las cosas que más valoro de nuestra amistad.

A Chewey, mi compañera de vida, mi corazón, el amor tan puro e incondicional que encontré en ti me salvó más veces de las que me gustaría admitir, incomparable al dolor que sentí con tu partida, nos volveremos a encontrar, lo prometo.

RESUMEN EN ESPAÑOL:

Levetiracetam ha evolucionado a ser uno de los antiepilépticos más empleados en la práctica clínica para el tratamiento de diversos trastornos convulsivos. En la población pediátrica se ha observado una respuesta variable en el rango de dosis estándar de 20 a 60 mg/Kg, por lo que se han implementado técnicas para mejorar la prescripción en esta población. El presente estudio tiene como objetivo desarrollar y validar un modelo farmacocinético poblacional de LEV en pacientes pediátricos mexicanos con epilepsia mediante el análisis de datos en el software farmacoestadístico NONMEM® para su posible aplicación en la individualización de dosis de acuerdo con las características antropométricas, fisiológicas y de farmacoterapia concomitante en cada paciente.

Se optimizó y validó un método de cuantificación de LEV por HPLC-UV/Vis y se llevó a cabo un estudio clínico en conjunto con el servicio de Neurología Pediátrica del HRAE. Se reclutaron 60 pacientes y se cuantificaron 105 muestras de Cp. Los datos se ajustaron a un modelo monocompartimental con absorción y eliminación de primer orden. Se evaluó la influencia de variables continuas (edad, peso corporal, talla, ClCr, Hto) y categóricas (sexo, farmacoterapia concomitante, escala de IMC) sobre el aclaramiento (CL) y el volumen de distribución (Vd) de LEV. Se encontró que el peso corporal explica un 11% de la variabilidad del CL y un 14% en el Vd.

La validación interna del modelo demostró un IC95% de 2.29-3.41 L/h para el CL y desde 20.06 hasta 43.87 L del Vd. La validación externa del modelo final muestra una tendencia a sobreestimar Cp durante la fase de absorción. No obstante, el modelo puede ser empleado para el ajuste de dosis de LEV por el método bayesiano en estos pacientes.

Palabras clave: Levetiracetam, farmacocinética poblacional, pacientes pediátricos, individualización de dosis.

RESUMEN EN INGLÉS

LEV has evolved into one of the most prescribed antiepileptic drugs in clinical practice to treat different convulsive disorders. In pediatric patients, it's been observed there's a variable response within the standard dose range (20-60 mg/Kg), leading to search techniques to improve prescription. The aim of the present study is to develop and validate a LEV population pharmacokinetic model in Mexican pediatric patients with epilepsy diagnosis by data analyzing with the pharmacostatistic software NONMEM® by its possible application in dose individualization according to anthropometric, physiological and concomitant pharmacotherapy variables of each patient.

A LEV quantification method by HPLC-UV/Vis was optimized and validated and a clinical study was conducted along with the Pediatric Neurology service in the HRAE. 60 patients were recruited, and 105 SC were quantified. Data adjusted to a monocompartmental model with first order absorption and elimination, effect of continuous (age, weight, height, CrCl, Hte) and categorical variables (sex, comedication) was evaluated. It was proved that weight explains 11% of variability for CL and 14% of Vd.

Model internal validation calculated an CI95% of 2.29 to 3.41 L/h for CL and from 20.06 to 43.87 L to Vd. External validation showed a trend to overestimate SC during the absorption phase. It is inferred that the model could be used to dose adjustment by Bayesian method in these patients.

Key words: Levetiracetam, population pharmacokinetics, pediatric patients, dose individualization.

ÍNDICE GENERAL

	Pág.
XI. Resumen en español _____	12
XII. Resumen en inglés _____	13
XIII. Índice de contenido _____	14
XIV. Índice de figuras _____	16
VIX. Índice de Tablas _____	16
XVII. Lista de abreviaturas _____	18
1. Introducción _____	19
2. Antecedentes _____	20
2.1. Levetiracetam _____	21
2.2. Mecanismo de acción _____	22
2.3. Farmacocinética _____	23
2.4. Modelos farmacocinéticos reportados en población pediátrica _____	24
2.5. Monitorización de niveles plasmáticos _____	26
3. Justificación _____	27
4. Hipótesis _____	27
5. Objetivos _____	
5.1. Objetivo General _____	28
5.2. Objetivos específicos _____	28
6. Material y métodos _____	
6.1. Lugar de desarrollo _____	28
6.2. Optimización del método de cuantificación de LEV por Cromatografía de Líquidos de Alta Resolución con detector UV/Visible (HPLC-UV/Vis) _____	29
6.3. Estudio clínico _____	30
6.4. Desarrollo del modelo farmacocinético poblacional de LEV _____	31
6.4.1. Análisis farmacoestadístico _____	31
6.4.2. Validación interna de modelo farmacocinético poblacional _____	33
6.4.3. Validación externa de modelo farmacocinético poblacional _____	34
7. Resultados _____	
7.1. Optimización de método _____	36

7.2. Validación de método _____	38
7.2.1. Selectividad y linealidad _____	38
7.2.2. Precisión y exactitud _____	40
7.2.3. Estabilidad _____	41
7.3. Cuantificación de LEV en muestras de pacientes pediátricos _____	41
7.4. Construcción de modelo poblacional _____	45
7.5. Validación interna de modelo poblacional _____	47
7.6. Validación externa de modelo poblacional _____	48
8. Discusión _____	50
9. Conclusiones _____	58
10. Bibliografía _____	59
11. Anexos	
ANEXO 1.1: Formato de consentimiento informado para el padre o tutor del paciente pediátrico _____	64
ANEXO 1.2: Formato de asentimiento informado de paciente pediátrico (pacientes de 11 años en adelante) _____	74
ANEXO 1.3: Formato de retiro voluntario de estudio clínico _____	77

ÍNDICE DE FIGURAS

	Pág.
Figura 1. Mecanismo de liberación de neurotransmisores en hendidura sináptica, tomado de Contreras-García, 2022 _____	22
Figura 2. Proceso de extracción por Hernández-Mitre, 2020 _____	29
Figura 3. Método de extracción en plasma modificado, 2024 _____	37
Figura 4. Cromatograma en plasma enriquecido con LEV (50 µg/mL) y su EI (50 µg/mL) _____	38
Figura 5. Curva de calibración Cociente LEV/EI vs. Concentración nominal ____	39
Figura 6. Cp de LEV en pacientes pediátricos reclutados _____	44
Figura 7. Concentraciones observadas vs. predichas por el modelo estructural y el modelo final _____	47
Figura 8. Representación gráfica de resultados de VPC del modelo final _____	48
Figura 9. Descripción de una variable dependiente (P) respecto a valores crecientes de peso, tomado de (Hu, 2021) _____	53

ÍNDICE DE TABLAS

	Pág.
Tabla 1. Modelos popPK de LEV reportado para pacientes pediátricos _____	25
Tabla 2. Comparativo de condiciones cromatográficas de método de cuantificación base con respecto al método modificado. _____	36
Tabla 3. Porcentajes de recuperación (%Recup.) y promedio de desviación (%Desv.) de concentración nominal de curva de calibración por triplicado _____	39
Tabla 4. Resultados de precisión y exactitud intra- e Inter-ocasión de método LEV 2024 _____	40
Tabla 5. Resultados de precisión y exactitud para diferentes condiciones en muestras de plasma _____	41
Tabla 6.1. Características demográficas de voluntarios reclutados (N=60) _____	43
Tabla 6.2. Diagnóstico de epilepsia y FAEs concomitantes por grupo etario ____	43
Tabla 6.3. Enfermedades y farmacoterapia concomitante de voluntarios reclutados _____	44

Tabla 7. Parámetros iniciales calculados por modelo estructural_____	45
Tabla 8. Evolución estructural de modelo farmacoestadístico de LEV _____	46
Tabla 9.1. Comparativo de parámetros estimados por modelo final y los parámetros medios estimados por remuestreo _____	47
Tabla 9.2. Evaluación del desempeño del modelo farmacocinético de LEV para pacientes pediátricos _____	49

ABREVIATURAS

AVP: ácido valproico

BS: método de remuestreo de Bootstrap

CBZ: carbamazepina

CL: Aclaramiento (L/h)

ClCr: Aclaramiento de creatinina

CL/F: Aclaramiento aparente ($L \cdot Kg/h$)

Cp: concentración plasmática

Cp_{máx}: Concentración plasmática máxima

CrCl: aclaramiento de creatinina por siglas en inglés

%CV: coeficiente de variación

%EER: error residual de estimación

EMA: European Medicines Agency

FAE: Fármaco antiepiléptico

FDA: Food and Drug Administration

HRAE: Hospital Regional de Alta Especialidad “Dr. Ignacio Morones Prieto”

Hto: Hematocrito

IC95%: intervalo de confianza con probabilidad del 95%

LEV: Levetiracetam

LIC: Límite inferior de cuantificación

LMTG: lamotrigina

PhB: fenitoína

PhT: fenobarbital

popPK: modelo farmacocinético poblacional

SC: Concentración sérica, siglas en inglés

SCr: Creatinina sérica

TR: tiempo de retención de un compuesto en minutos.

UP: unión a proteínas

Vd: Volumen de distribución (L)

Vd/F: Volumen de distribución aparente (L/Kg)

VII: variabilidad interindividual

VR: variabilidad residual

1. INTRODUCCIÓN

Se define como epilepsia al trastorno neurológico en el cual un paciente presenta más de dos convulsiones sin estímulo en un periodo menor a 24 horas. La epilepsia es reconocida como una de las enfermedades neurológicas más recurrentes en pacientes infantiles, siendo más común durante el primer año de vida y disminuyendo hacia la adolescencia. A nivel mundial, se mantiene con una frecuencia de 33.3 a 82 casos por cada 100,000 personas (Fine & Wirrell, 2020).

En pacientes pediátricos el tratamiento consta regularmente de fármacos antiepilépticos (FAE) de amplio espectro debido a que los pacientes pueden presentar síndromes que abarquen diferentes tipos de convulsiones (Pellock et al., 2001). Actualmente, se suele dar inicio con fármacos como lamotrigina (LMTG), ácido valproico (AVP) y levetiracetam (LEV) (Fine & Wirrell, 2020).

La determinación de las concentraciones plasmáticas (Cp) de los FAEs ha permitido optimizar el tratamiento con base al intervalo terapéutico de referencia definido para cada uno. Sin embargo, en el caso de LEV, la elevada variabilidad farmacocinética en la población pediátrica y, al no haber una relación definida entre las Cp y la respuesta terapéutica, es necesaria la implementación de herramientas adecuadas para la individualización de la dosis administrada a estos pacientes (Aldaz et al., 2011).

Un estudio farmacocinético poblacional se realiza con el objetivo de definir de forma cuantitativa el efecto que tienen diferentes variables (edad, peso corporal, talla, valores clínicos, comedición, etc.) sobre los procesos farmacocinéticos (Barranco-Garduño et al., 2011). Esto se ha convertido en una herramienta importante en pediatría dado que la información obtenida a partir de estos estudios puede ser empleada posteriormente en la clínica para acompañar la toma de decisiones en el ajuste de dosis para el paciente.

En el caso de LEV, existen diferentes estudios publicados que describen el comportamiento de este FAE en población pediátrica, en los que se destaca la

influencia en los parámetros farmacocinéticos de variables tales como el peso corporal (Zimmerman et al., 2023), la función renal (Bilbao-Meseguer et al., 2021), la edad y el uso concomitante de otros FAEs (Dahlin et al., 2010).

Actualmente, en población pediátrica mexicana no existe un modelo farmacocinético poblacional que evalúe la influencia de variables antropométricas, clínicas y de medicación concomitante sobre los parámetros farmacocinéticos de LEV, por lo que es de importancia identificar este tipo de determinantes en la disposición de este fármaco para su aplicación en la optimización de las dosis.

2. ANTECEDENTES

La epilepsia afecta aproximadamente a 50 millones de personas en el mundo (Chen et al., 2023), por lo que representa uno de los desórdenes neurológicos más comunes en población infantil.

En América Latina, esta enfermedad mantiene una prevalencia de 6 a 9 casos por cada 1000 personas (Alva-Díaz et al., 2021), mientras que en México se ha mantenido en 39 casos por cada 1000 habitantes (Noriega-Morales & Shkurovich-Bialik, 2020). El acceso limitado al tratamiento ha hecho que este problema de salud figure en el contexto mundial como una de las principales causas de años perdidos por discapacidad (Fine & Wirrell, 2020).

Entre los trastornos epilépticos con mayor frecuencia en pacientes pediátricos se encuentran la epilepsia focal autolimitada y la epilepsia familiar mesial-temporal (aprox. 25 y 20% de nuevos casos), los cuales generalmente responden tras la prescripción de FAEs de primera generación, con una remisión en más del 50% de los pacientes (Minardi et al., 2019). Sin embargo, la ausencia de convulsiones clínicas puede llevar a un diagnóstico inespecífico y administración tardía de tratamiento.

Los FAE se prescriben con base al tipo de convulsiones, la edad, la etiología ya definida y las comorbilidades asociadas del paciente (Fine & Wirrell, 2020). La

prescripción de los FAE de primera generación está condicionada a la edad en pacientes en edades menores.

A pesar de la buena respuesta a corto plazo, los factores tales como el porcentaje de agua corporal, nivel de maduración de enzimas hepáticas y la función renal son susceptibles de modificarse constantemente y de forma no lineal (Jovanović & Vučićević, 2022), lo que puede significar una eliminación disminuida que conduce a efectos adversos o intoxicación.

La epilepsia con un pobre control convulsivo durante el crecimiento ha demostrado un impacto en el bienestar físico, psicológico y social del paciente, quien suele presentar problemas tales como el retraso en el neurodesarrollo, discapacidad intelectual, déficit de atención e hiperactividad, ansiedad o depresión (Record et al., 2021).

Con base al grado de evolución clínica del paciente y al tipo de epilepsia diagnosticada, en ciertos casos puede ser necesaria la prescripción de dos o más anticonvulsivos. En otros casos, se puede implementar el tratamiento incluyendo modificaciones en la dieta, suplementación con micronutrientes o procedimiento quirúrgico (Fine & Wirrell, 2020).

2.1. Levetiracetam

LEV, cuyo nombre químico es S- α -etilo-2-oxo-1-pirrolidina acetamida, es un fármaco antiepiléptico de segunda generación aprobado en 1999 por la EMA y la FDA para el tratamiento de convulsiones focales y generalizadas. Este fármaco ha demostrado eficacia y un buen perfil de seguridad en pacientes adultos y niños a partir de los cuatro años de edad (Toublanc et al., 2008).

LEV se ha posicionado como uno de los fármacos de primera elección para el tratamiento de diferentes tipos de trastornos convulsivos entre los que se encuentran las convulsiones parciales, epilepsia mioclónica juvenil, convulsiones parciales refractarias con o sin generalización, etc. (Agrawal & Banergee, 2017;

Sourbron et al., 2018). Sin embargo, la relación entre las Cp de este FAE y la eficacia terapéutica no ha sido bien establecida, lo que representa un reto para la estandarización de dosis a largo plazo (Giroux et al., 2009).

2.2. Mecanismo de acción

El mecanismo principal por el que se identifica la actividad anticonvulsiva del LEV es por su unión estereoespecífica y reversible a la proteína SV2A (Synaptic vesicle protein 2A), proteína que cumple con funciones de regulación durante la liberación de vesículas sinápticas (Contreras-García et al., 2022). Esta unión puede resultar en: a) inhibición de la proteína SV2A para la movilización de vesículas sinápticas al sitio de liberación, b) estabilización de la proteína SV2A optimizando su función general, o c) la unión de LEV puede promover la actividad moduladora de SV2A en la expresión de SYT-1 (calcium-sensor synaptotagmin 1, proteína relacionada con la liberación de neurotransmisores en la hendidura sináptica) (Figura 1).

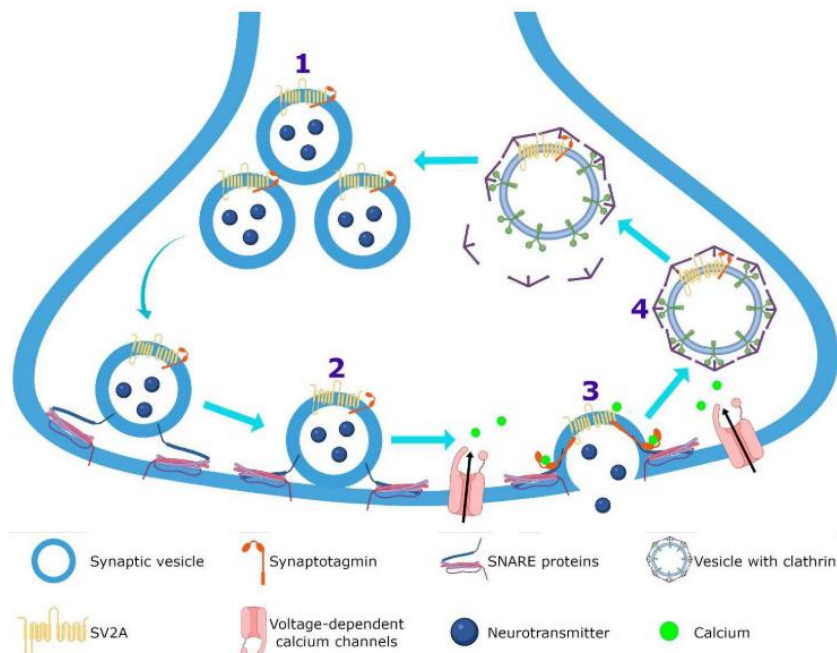


Fig. 1. Mecanismo de liberación de neurotransmisores en hendidura sináptica, tomado de Contreras-García, 2022

2.3. Farmacocinética

LEV es considerado como un FAE con características cercanas a las ideales en este grupo de fármacos. Puede ser administrado vía intravenosa o por vía oral en forma de tabletas o suspensión. En esta última vía presenta elevada absorción, hasta de 96% (Tan et al., 2017), y se alcanza la concentración plasmática máxima ($C_{p\text{máx}}$) desde 1 hasta 3 horas post-ingesta. Muestra una baja unión a proteínas en el orden menor a 10% y mínimo metabolismo mediado por enzimas hepáticas, de aproximadamente 2.5%. Cerca del 24% se metaboliza por hidrólisis en el plasma hacia el compuesto UCB-L057, metabolito sin actividad terapéutica, y se excreta mayoritariamente sin cambio en orina (Mathew et al., 2012; Tan et al., 2017).

Por sus características de solubilidad y permeabilidad, LEV se clasifica en la categoría biofarmacéutica I como fármaco de alta permeabilidad y solubilidad. Es una molécula hidrosoluble que difunde fácilmente por barrera hematoencefálica, su volumen de distribución aparente (V_d/F) es de 0.5 a 0.7 L/Kg en niños y 0.7 a 0.9 L/Kg en adultos (Patsalos, 2000; W. Wang, 2020).

El tiempo de vida media abarca desde 6 hasta 8 horas, el cual se modifica según la función renal del paciente (Pellock et al., 2001). El CL se muestra disminuido en pacientes recién nacidos (Sharpe et al., 2012), normalizándose hacia la primera y segunda semana de nacimiento, para después mostrar un incremento hacia los 6 meses de vida (Pellock et al., 2001). El CL se mantiene aumentado entre 30-40% en pacientes hasta la edad de 12 años, después de la cual tiende a disminuir hasta normalizarse con el valor reportado en adultos. Estas modificaciones pueden requerir administrar mayor dosis en estos pacientes para lograr la eficacia terapéutica (Tauzin et al., 2021). El CL de LEV también presenta una disminución al coadministrarse con FAE inductores enzimáticos (carbamazepina, fenitoína, fenobarbital, etc.) (Silva et al., 2020).

En adultos, LEV describe parámetros farmacocinéticos similares en un rango amplio de concentraciones, y el estado estacionario se alcanza desde dos a cinco días de tratamiento (Bilbao-Meseguer et al., 2021; Karunarathna, 2024).

El rango terapéutico de LEV va de 12 a 46 $\mu\text{g/mL}$, aunque la relación concentración-eficacia no está bien definida (Adiraju et al., 2023).

La alta variabilidad en las C_p y la respuesta en pacientes pediátricos ha llevado al desarrollo de estudios farmacocinéticos con el objetivo de optimizar la dosis, para lo cual se recomienda la cuantificación de los niveles plasmáticos, con el objetivo de prevenir efectos adversos y controlar el riesgo de convulsiones a largo plazo.

2.4. Modelos farmacocinéticos reportados en población pediátrica

Uno de los objetivos principales de los modelos poblacionales es estimar el valor de los parámetros farmacocinéticos específicos en una población e identificar características de los pacientes que expliquen la variabilidad en ésta (Mould & Upton, 2013).

La tabla 1 resume los modelos poblacionales disponibles en la bibliografía para pacientes pediátricos; se incluye el tipo de modelo que describe y las covariables incluidas en los parámetros determinados.

Puede observarse que, en los modelos farmacocinéticos mostrados, el peso corporal es la covariable con influencia en el aclaramiento o en el volumen de distribución de LEV.

Tabla 1. Modelos farmacocinéticos publicados para pacientes pediátricos

Referencia	Población	Tipo de modelo / administración	Modelo completo
Toublanc & cols., 2008.	Pediátricos (3 meses - 18 años)	Monocompartimental VO (sol'n / tabletas)	$Ka(h^{-1}) = 1.48 * \left[\frac{EDAD}{10} \right]^{0.277}$ $CL/F (L/h) = 2.18 * K * \left[\frac{PESO}{30} \right]^{0.753}$ $Vd/F (L) = 21.4 * \left[\frac{PESO}{30} \right]^{0.898}$
Chhun & cols., 2009.	Pediátricos (4 – 17 años)	Monocompartimental VO (tabletas)	$Ka(h^{-1}) = 3.83$ $CL/F (L/h) = 2.47 * \left[\frac{PESO}{33} \right]^{0.89}$ $Vd/F (L) = 21.9 * \left[\frac{PESO}{33} \right]^{0.93}$
Wang & cols., 2012.	Lactantes / Pediátricos (6 meses – 14 años)	Monocompartimental VO (tabletas)	$Ka(h^{-1}) = 1.56$ $CL/F (L/h) = 1.04 * \left[\frac{PESO}{25} \right]^{0.563}$ $Vd/F (L) = 12.1$
Kim & cols., 2018.	Pediátricos (1 – 16 años)	Monocompartimental IV - VO	$CL/F (L/h) = 1.44 * \left[\frac{PESO}{18} \right]^{0.98}$ $Vd/F (L) = 8.55 * \left[\frac{PESO}{18} \right]^{0.87}$
Tauzin & cols., 2021.	Lactantes / Adolescentes (2 meses – 18 años)	Monocompartimental ND	$Ka(h^{-1}) = 2.56$ $CL/F (L/h) = 2.4 * \left[\frac{PESO}{26.8} \right]^{0.75}$ $Vd/F (L) = 80 * \left[\frac{PESO}{26.8} \right]$
VO: vía oral; IV: vía intravenosa; PESO: peso corporal; ND: sin información			

2.5. Monitorización de niveles plasmáticos

Regularmente, debido al perfil de seguridad y la rápida respuesta al tratamiento, no es muy común solicitar la cuantificación de las Cp de LEV. No obstante, se recomienda el monitoreo cuando se trata de pacientes polimedicados, con función renal alterada, cuando se presentan modificaciones en el comportamiento del paciente o aquellos donde no haya una respuesta terapéutica adecuada para las dosis administradas (Bilbao-Meseguer et al., 2021; Sourbron et al., 2018).

Para la monitorización de LEV se considera determinar la concentración valle, es decir, previo a la siguiente administración del fármaco, aunque también se puede aplicar el muestreo posterior a la $C_{p_{máx}}$, es decir, de 2 a 3 horas después de la administración (Bilbao-Meseguer et al., 2021).

La amplia variabilidad interindividual en los niveles plasmáticos de los FAE, entre ellos LEV, incluso con la administración de dosis de igual magnitud entre los pacientes, requiere del desarrollo de herramientas complementarias para la individualización de la terapia anticonvulsiva en pacientes pediátricos.

3. JUSTIFICACIÓN

Uno de los desafíos del manejo de trastornos convulsivos en pacientes pediátricos es la caracterización del tipo de convulsión, la interpretación de convulsiones no clínicas y la determinación de la etiología de la epilepsia una vez que es diagnosticada (Fine & Wirrell, 2020). Con este principio, el tratamiento suele iniciarse con un enfoque para tratar el origen de diferentes tipos de convulsiones y después se dirige según la etiología determinada (Patsalos et al., 2008).

La falta de estudios farmacocinéticos de LEV en poblaciones especiales (pacientes geriátricos, pediátricos o personas gestantes) representa un reto para el establecimiento de regímenes de dosis individualizados que garanticen la eficacia terapéutica de tratamientos a mediano y largo plazo (Lau et al., 2024; Sourbron et al., 2018).

Hasta la fecha, no se ha desarrollado un estudio farmacocinético de LEV en población pediátrica mexicana, el cual podría ayudar a identificar las variables antropométricas, fisiopatológicas o de comedicación que influyen el comportamiento de este FAE para estos pacientes.

Como respuesta, en el presente trabajo se realizó un estudio farmacocinético de LEV en pacientes pediátricos con epilepsia, con el objetivo de desarrollar un modelo poblacional que describa el comportamiento cinético de este FAE en este tipo de pacientes. Este modelo podrá ser aplicado en la práctica clínica para establecer esquemas de dosificación adaptados a las características de los pacientes, con el fin de reducir la probabilidad de presentar efectos adversos y un mejor control de convulsiones en menor tiempo.

4. HIPÓTESIS

El desarrollo y validación de un modelo farmacocinético poblacional de LEV en pacientes pediátricos permitirá disponer de una herramienta para promover la adecuada dosificación de este fármaco según las características antropométricas, clínicas y de comedicación específicas de cada paciente.

5. OBJETIVOS

5.1. Objetivo general

Desarrollar y validar un modelo farmacocinético de efectos mixtos de LEV en pacientes pediátricos con epilepsia, evaluando la influencia de variables antropométricas, fisiológicas y de farmacoterapia con fines de optimizar el tratamiento para el control de convulsiones.

5.2. Objetivos específicos

- Optimizar y validar un método de cuantificación de LEV por Cromatografía de Líquidos de Alta Resolución con detección UV/Visible (HPLC-UV/Vis) para analizar muestras plasmáticas de pacientes pediátricos.
- Cuantificar niveles plasmáticos de LEV en pacientes pediátricos atendidos en el Hospital Regional de Alta Especialidad “Dr. Ignacio Morones Prieto” (HRAE).
- Construir y validar un modelo farmacocinético poblacional para LEV en pacientes pediátricos con la evaluación del efecto de variables antropométricas, fisiológicas y de farmacoterapia adicional.

6. MATERIAL Y MÉTODOS

6.1. Lugar de desarrollo

La optimización y estandarización del método analítico, así como la validación de éste, y el posterior análisis de las muestras de pacientes se realizaron en el Laboratorio de Biofarmacia y Farmacocinética de la Facultad de Ciencias Químicas (FCQ) de la Universidad Autónoma de San Luis Potosí durante el periodo de junio del 2024 a mayo de 2025.

El reclutamiento de pacientes se realizó en conjunto con el servicio de Neurología Pediátrica del Hospital Regional de Alta Especialidad “Dr. Ignacio Morones Prieto”, desde el mes de noviembre de 2024 hasta abril de 2025.

6.2. Optimización del método de cuantificación de LEV por Cromatografía de Líquidos de Alta Resolución con detector UV/Visible (HPLC-UV/Vis)

El análisis de las muestras sanguíneas de los pacientes se llevó a cabo en un cromatógrafo líquido de alta resolución HPLC Waters®, desgasificador en línea AF, bomba binaria 1525, automuestreador 717 plus y detector dual de absorbancia 2487, con una columna Symmetry fase reversa C₁₈ (3.5 µm, 3.0 x 150 mm), asegurada por una precolumna Securityguard C₁₈ y filtro de grafito. La integración de los datos se realizó con el Software Breeze™ v 3.2.

Las condiciones cromatográficas estandarizadas previamente iniciaron con el empleo de una fase móvil (FM) compuesta por una mezcla de buffer de fosfatos (10 mM, pH= 4.6) con acetonitrilo en proporción 97:3 v/v, a un flujo de 0.5 mL/min y con longitud de onda de detección (λ) de 192 nm (Hernández-Mitre et al., 2020).

Se optimizó el método analítico mediante el cambio del estándar interno (EI) empleándose originalmente paracetamol (4-acetamidofenol), y adicionalmente se modificó el método de extracción de las muestras plasmáticas, lo que influyó en el tiempo de corrida cromatográfica (Figura 2).

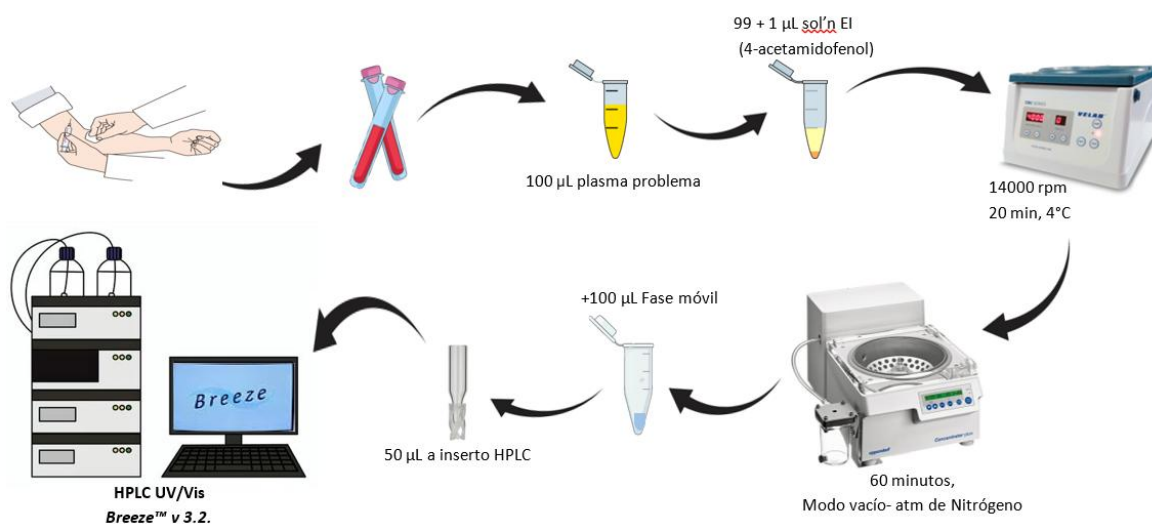


Fig. 2. Método de extracción de Hernández-Mitre, 2020

Se validó el método analítico modificado con base a la NOM-177-SSA1-2013 y a la guía de la Eurachem en cuanto a selectividad, linealidad, precisión y exactitud en términos de repetibilidad y reproducibilidad, y estabilidad de las muestras.

6.3. Estudio clínico

Los pacientes fueron invitados a participar en el estudio durante su consulta programada en el Servicio de Neurología Pediátrica del HRAE. Se aplicó un muestreo no probabilístico consecutivo según los siguientes criterios:

6.3.1. Inclusión

- Edad: 2 a 17 años
- Sexo femenino o masculino
- Diagnóstico de epilepsia
- Tratamiento con LEV, vía oral, al menos una semana con la misma dosis
- Firma de consentimiento informado por el padre o tutor del paciente menor de edad (anexo 1.1).
- Obtención del asentimiento informado del paciente menor de edad (a partir de los 11 años) (anexo 1.2).

6.3.2. No inclusión

- Pacientes con falta de adherencia al tratamiento
- Pacientes con enfermedad hepática o renal
- Pacientes con embarazo o en lactancia

6.3.3. Eliminación

- Pacientes con dificultad para la obtención o el procesamiento de la muestra
- Retiro voluntario del estudio (anexo 1.3).

Una vez que se obtuvo el consentimiento del padre o tutor y el asentimiento del paciente, se extrajeron de una a dos muestras de sangre venosa entre 15 minutos hasta 12 horas posterior a la administración del FAE. En cada muestra se tomaron de 1 a 3 mL de sangre en tubos con EDTA como anticoagulante.

Las muestras fueron almacenadas en refrigeración de 4°C hasta su separación, la cual se realizó por centrifugación a 3200 rpm por 15 minutos. El plasma resultante se almacenó en ultracongelación (-81°C) hasta su análisis por HPLC-UV/Vis.

6.4. Desarrollo del modelo farmacocinético poblacional de LEV

Por medio de la revisión del expediente clínico del paciente participante, se registraron los datos de la dosis administrada de LEV, forma farmacéutica (tableta o suspensión), horario de administración, fecha y hora de la última dosis. De cada paciente se registraron las medidas antropométricas, valores de laboratorio clínico (biometría hemática, creatinina sérica), diagnóstico y datos de medicación concomitante. En las tablas 2.1 y 2.2 se describen las variables evaluadas para ser incluidas en el desarrollo del modelo poblacional.

6.4.1. Análisis farmacoestadístico

Los datos de Cp de LEV y las variables registradas de cada paciente se emplearon para alimentar una base de datos que se analizó con el programa farmacoestadístico Nonlinear Mixed Effect Model (NONMEM®) en su versión 7.5 en conjunto con Perl-speaks-NONMEM (PsN) v5.5.0 integrados al programa Pirana®.

Se empleó el método de estimación condicional de primer orden con interacción (FOCE-I). Según los resultados obtenidos, las subrutinas ADVAN2 TRANS2 fueron las que mejor se ajustaron para describir un modelo monocompartimental con absorción y eliminación de primer orden. El manejo de datos y gráficos se realizó con el programa Pirana®, Microsoft Excel® y RStudio® v2024.12.0.

La distribución de los datos de Cp de LEV y tiempo de muestreo permitió la estimación adecuada del CL y Vd. Por otro lado, la Ka fue fijada a 1.57 h⁻¹, valor comprendido en el rango de valores estimados previamente por diferentes autores (Tauzin et al., 2021; Toubanc et al., 2008; Y. H. Wang et al., 2012).

Se emplearon diferentes combinaciones de modelos de error para la determinación de la variabilidad interindividual (VII, modelo aditivo, proporcional, exponencial) así como la residual (VR, error proporcional, aditivo, combinado).

La selección del modelo estructural se basa en elegir aquella combinación de error con la que se calcula el menor valor de variabilidad y la adecuada caracterización de los valores de C_p predichos con base a los observados en nuestra población al realizar la inspección visual de los datos.

Posteriormente, se aplica un análisis de modelo de covarianza por pasos (Stepwise covariate model, SCM) para identificar de manera inicial, las covariables que pudieran influir en los parámetros estimados con el modelo base. Se continúa con la integración individual y combinada de las covariables continuas para obtener un modelo intermedio.

La inclusión de estas covariables en el modelo base se realizó mediante la incorporación de los valores en diferentes funciones estructurales: lineal, exponencial o de potencia. La función alométrica de estas variables se mantuvo como un cociente del valor registrado de cada paciente entre el valor promedio correspondiente obtenido de la población de estudio, este procedimiento se realizó con el objetivo de comprobar si mejoraba la estimación bajo esta normalización. El modelo completo se generó al incluir las variables categóricas registradas (sexo, medicación concomitante).

La clasificación de los modelos farmacoestadísticos resultantes se basó en la diferencia en los valores de la función objetivo (ΔF_{Obj}); al ajustar los datos, NONMEM calcula este criterio estadístico, el cual se define como $-2L_{m\acute{a}x}$, variable que se interpreta como la función máxima de probabilidad de los datos.

La elección de un modelo se sustenta en considerar que los valores de ΔF_{Obj} siguen una distribución aproximada a la de chi-cuadrada (χ^2), con grados de

libertad iguales a la diferencia del número de parámetros determinados entre los dos modelos que se quieren discriminar.

En modelos donde se calcula sólo un parámetro (restrictivos), el cálculo de ΔF_{Obj} debe resultar en una disminución de 3.84 unidades o más (valor de $\alpha=0.05$ para un grado de libertad) con el propósito de considerar una covariable significativa y que se conserve el modelo (Mould & Upton, 2013). Se continua con la adición de covariables hasta obtener un modelo farmacoestadístico intermedio, el cual es seleccionado con base a criterios complementarios que incluyen el valor final de VII y VR, error estándar de los parámetros fijos y aleatorios, la inspección visual de los gráficos de residuales y los valores de concentración predichos por el modelo respecto a los observados en los pacientes.

El modelo obtenido posteriormente es evaluado por criterios más estrictos para discriminar covariables de menor significancia al ser eliminadas del modelo final. Un incremento igual o mayor a 6.63 unidades en el ΔF_{Obj} ($\alpha=0.01$ para un grado de libertad) cuando se elimina una covariable, indica la significancia de ésta en el modelo, es decir, se mantiene y se continúa con la eliminación de covariables hasta quedar sólo las que cumplen con este criterio.

6.4.2. Validación interna del modelo farmacocinético poblacional

Para garantizar la precisión y robustez de los parámetros estimados por el modelo, se realizó una validación por el método de remuestreo o Bootstrap. Este método genera conjuntos de datos modificados con respecto a la base de datos original, manteniendo la estructura y el número de pacientes.

Cada nueva base de datos se ajusta al modelo obtenido y se estiman los parámetros farmacocinéticos y el respectivo valor de variabilidad (VII, VR). Se crea una distribución de los parámetros y calculan media, mediana, desviación estándar e IC95%. Se determina que el modelo es estable cuando la estimación de los parámetros con la base original se encuentra dentro del rango de percentiles calculado por el intervalo de confianza del remuestreo (generalmente 2.5 a 97.5%).

Para evaluar la distribución de los parámetros de efectos fijos del modelo estructural, se realiza una Exploración Predictiva Visual (Visual Predictive Check, VPC). Por medio de esta exploración, se evalúa si el modelo poblacional produce una tendencia central y la variabilidad de los datos obtenidos mediante simulación (Keizer et al., 2013). Esta herramienta muestra observaciones que se obtendrían de un grupo de individuos con características similares al grupo con el que se construye el modelo. Los gráficos que se obtengan mostrarán si el modelo se adapta cuando los datos experimentales se distribuyen de forma aleatoria en el intervalo de predicción que se establece.

El número de ensayos se define según el objetivo del VPC, típicamente se realizan 1000 simulaciones, no obstante, a partir de 200 simulaciones se puede obtener una descripción precisa del comportamiento de las estimaciones del modelo evaluado. Los datos son agrupados considerando la homogeneidad entre en número de agrupaciones (bins) y el número de datos en cada una de ellas.

6.4.3. Validación externa del modelo farmacocinético poblacional

Para evaluar la capacidad predictiva del modelo obtenido, se realizó una validación externa con un conjunto de datos proveniente de una población con diagnóstico y farmacoterapia similares al grupo de pacientes empleado para construir el modelo.

La base de datos obtenida se analizó en NONMEM® para calcular las concentraciones predichas por el modelo y los errores de predicción correspondientes.

Para evaluar el modelo se emplearon los siguientes indicadores:

- Error medio de predicción o sesgo (EMP):

$$EMP = \frac{1}{N} * \sum_{i=1}^n (C_{pred} - C_{obs})$$

Indica exactitud. Cuanto más próximo sea cero, hay un menor sesgo.

- Error de la media absoluto o precisión (EMA) y Error Absoluto Relativo (EAR):

$$EMA = \frac{1}{N} * \sum_{i=1}^n |C_{pred} - C_{obs}|$$

$$EAR = \frac{1}{N} * \sum_{i=1}^n \left| \frac{C_{pred} - C_{obs}}{C_{obs}} \right| * 100$$

- Error cuadrático medio de predicción (ECM) y su raíz (RECM):

$$ECM = \frac{1}{N} * \sum_{i=1}^n (C_{pred} - C_{obs})^2$$

$$RECM = \sqrt{ECM}$$

Donde N es en número total de observaciones en el grupo de validación, e *i* es el número de la observación.

7. RESULTADOS

7.1. Optimización del método analítico

Para sustituir el paracetamol como EI en el método analítico original, se probaron 5 fármacos que no son comúnmente prescritos en pacientes pediátricos. Estos nuevos EI fueron: Warfarina (WFR), Alopurinol (ALP), sulfadiazina (SDZ), Fluconazol (FCZ) y Metronidazol (MTZ). Con base a los tiempos de retención (TR) y el área correspondiente a cada pico, el estándar elegido fue la SDZ. La concentración final del EI se estableció en 50 µg/mL.

La composición de la FM se modificó primero en la proporción de cada solvente, y después el valor de pH del buffer de fosfatos con el objetivo de favorecer la resolución de los picos para ambos componentes y disminuir el tiempo total de corrida.

Los mejores resultados se obtuvieron en una FM compuesta por buffer de fosfatos (10 mM, pH=4.0): Acetonitrilo en proporción 90:10. Con esta FM el tiempo total de corrida se redujo a 8.5 minutos, con TR para LEV de 4.8 min y SDZ de 6.8 min, respectivamente.

El método de extracción de LEV se modificó para favorecer la limpieza de las muestras previo a la evaporación. Con la proporción 1:4 (volumen de muestra: volumen de precipitante) se obtuvo mayor resolución tal como se observa en el cromatograma de la Figura 3. Las condiciones cromatográficas generales se resumen en la tabla 2.

Tabla 2. Comparativo de condiciones cromatográficas de método de cuantificación base con respecto al método modificado.

	Método 2020	Método 2024
Equipo	HPLC Waters® + detector dual de absorbancia 2487	
Columna	Symmetry C ₁₈ (3.5 µm, 3.0 x 150 mm) Tamaño de partícula (poro): 3.5 µm (100 Å)	

Fase móvil	Buffer de Fosfatos (10 mM, pH=4.6): Acetonitrilo 93:7	Buffer de Fosfatos (10 mM, pH=4.0): Acetonitrilo 90:10
Flujo	Isocrático (0.5 mL/min)	
λ	192 nm	
Tiempo de corrida	9.0 min	8.0 min
TR LEV	8.1 min	4.8 min
TR EI	6.7 min	6.8 min

TR: tiempo de retención

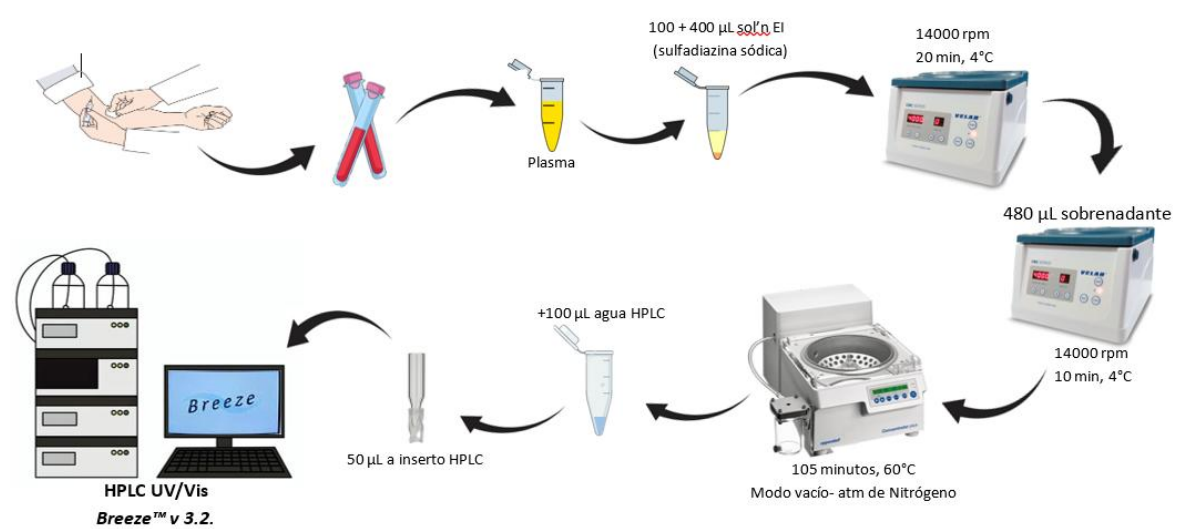


Fig. 3. Método de extracción en plasma modificado (2024)

El método de extracción modificado y las condiciones cromatográficas descritas permitieron obtener cromatogramas como el mostrado en la Fig.4.

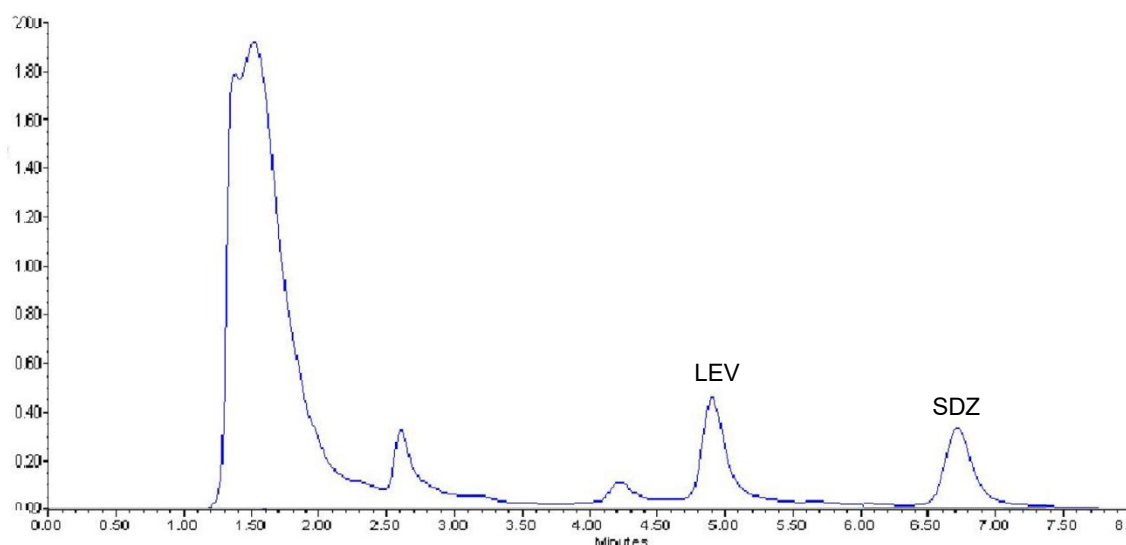


Fig. 4. Cromatograma en plasma libre de fármacos enriquecido con LEV (50 µg/mL) y el EI (50 µg/mL).

7.2. Validación del método analítico

7.2.1. Selectividad y linealidad

La selectividad del método se evaluó al inyectar los extractos de muestras de plasma provenientes de diferentes fuentes y en diferentes condiciones: plasma normal, lipémico, hemolizado, con diferentes anticoagulantes. La señal producida por compuestos endógenos fue menor al 20% del límite inferior de cuantificación (LIC) (Eurolab España. P.P. Morillas y colaboradores., 2016), y no se interpuso con el tiempo de retención del analito ni del nuevo EI, por lo que no se observó interferencia de ninguna de las condiciones probadas en la cuantificación de LEV.

El método fue lineal en un intervalo de 5 a 60 µg/mL, los porcentajes de recuperación y desviación, así como un ejemplo de curva de calibración se resumen en la tabla 3 y figura 5.

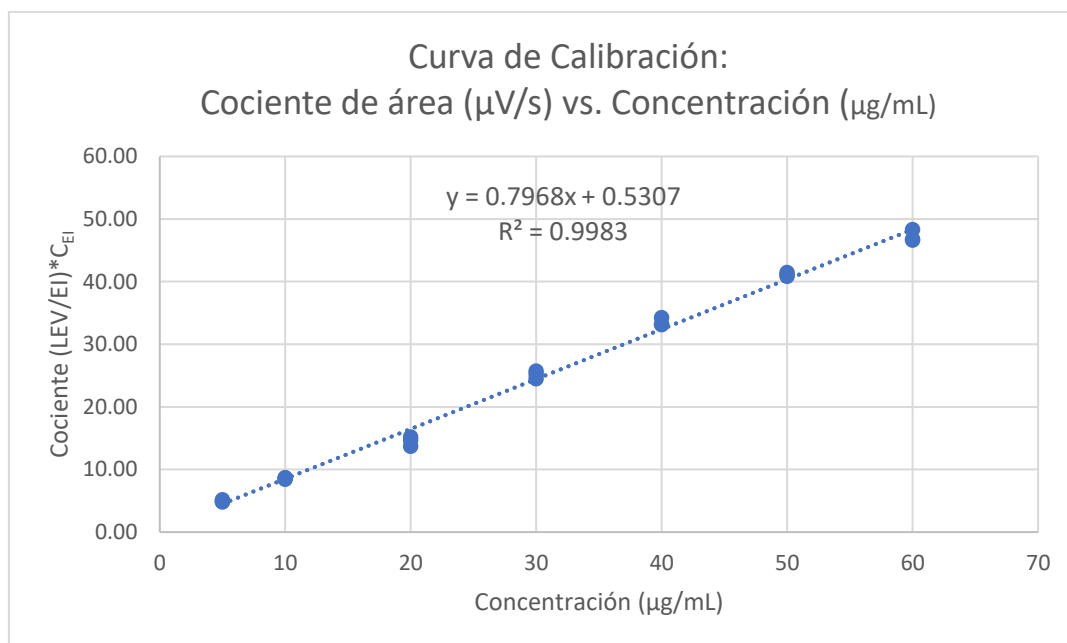


Fig. 5. Curva de calibración Cociente (LEV/EI)*C_{EI} vs. Concentración nominal (μg/mL)

Tabla 3. Porcentajes de recuperación (%Recup.) y de desviación (%Desv.) respecto a la concentración nominal de curva de calibración por triplicado.

Cp Nominal (µg/mL)	Cociente LEV/EI	%Recup.	Criterio de aceptación	Cp Rec. (µg/mL)	%Desv.	Criterio de aceptación				
5	4.78	106-109	85-115%	5.34	-11.04%	±20%				
	4.90			5.49						
	5.17			5.82						
10	8.69	99-102		10.24	-0.99%	±15%				
	8.43			9.91						
	8.61			10.14						
20	15.15	86-91		18.35	9.83%					
	14.65			17.72						
	13.68			16.50						
30	24.48	100-105		30.06	-2.94%					
	25.72			31.62						
	25.21			30.97						
40	33.15	102-105		40.94	-3.48%					
	34.25			42.32						
	33.13			40.92						
50	41.08	101-102		50.89	-1.89%					
	41.47			51.38						
	40.82			50.57						

60	46.61	96-99		57.84	2.32%	
	46.77			58.04		
	48.29			59.94		

7.2.2. Precisión y exactitud

Se consideraron 4 controles de calidad para Cp de LEV: 15 µg/mL para el nivel bajo (CCB), 35 µg/mL para medio (CCM), 55 µg/mL para alto (CCA) y 100 µg/mL para muestras diluidas (CCD, factor de dilución 1:1 y 1:2), Se procedió a la extracción por quintuplicado y su análisis en el cromatógrafo para validar la precisión intra- e inter- ocasión. Los criterios de aceptación para exactitud describen un valor de $\pm 15\%$ de desviación con respecto a la concentración nominal (%Desv.) para cada nivel de concentración, excepto el límite de cuantificación (LDC, 5 µg/mL), con un valor de $\pm 20\%$. Para la precisión se evaluó un valor de $< 15\%$ del coeficiente de variación (%CV) para cada nivel de concentración, menos el LDC, con un $< 20\%$. Los resultados de la validación se resumen en la tabla 4.

Tabla 4. Resultados de precisión y exactitud intra- e Interocasión del método cromatográfico para LEV

Repetibilidad (n=5)			
	Media $\pm$ DE (µg/mL)	%CV	%Desv.
LIC	5.05 $\pm$ 0.25	4.95	-1.12
CCB	14.79 $\pm$ 1.73	11.7	1.39
CCM	35.78 $\pm$ 1.29	3.62	-2.24
CCA	53.15 $\pm$ 1.19	2.24	3.36
CCD	98.45 $\pm$ 5.64	5.73	1.54
Reproducibilidad (n=15)			
	Media $\pm$ DE (µg/mL)	%CV	%Desv.
LIC	5.73 $\pm$ 0.01	6.27	-14.67
CCB	15.71 $\pm$ 0.85	5.46	-4.19
CCM	35.84 $\pm$ 2.8	7.86	-2.46
CCA	56.54 $\pm$ 4.97	8.88	-2.82
CCD	99.75 $\pm$ 5.72	5.72	0.25

7.2.3. Estabilidad

La estabilidad de las muestras fue evaluada por medio de análisis por triplicado de los controles CCA y CCB bajo diferentes condiciones: estabilidad en automuestreador a 25°C después del procesamiento, estabilidad tras 4 ciclos de congelación-descongelación después de almacenamiento durante 12h a -80°C y estabilidad a largo plazo a los 14, 30 y 100 días, a -80°C.

Las muestras se consideran estables cuando la concentración recuperada promedio se encuentra en el rango de $\pm 15\%$ de la concentración nominal. La tabla 5 resume los resultados para cada una de las condiciones evaluadas.

Tabla 5. Resultados de precisión y exactitud para diferentes condiciones en muestras de plasma.

Estabilidad tras ciclos congelación-descongelación			
	Media $\pm$ DE ($\mu\text{g/mL}$)	%CV	%Desv.
CCB	14.25 $\pm$ 0.85	5.98	5.00
CCA	54.39 $\pm$ 1.5	2.77	1.1
Estabilidad a 14 días			
	Media $\pm$ DE ($\mu\text{g/mL}$)	%CV	%Desv.
CCB	14.98 $\pm$ 0.22	1.51	0.09
CCA	58.77 $\pm$ 2.59	4.41	-6.87
Estabilidad a 30 días			
	Media $\pm$ DE ($\mu\text{g/mL}$)	%CV	%Desv.
CCB	15.64 $\pm$ 0.39	2.54	-4.28
CCA	57.2 $\pm$ 1.85	3.25	-3.23
Estabilidad a 100 días			
	Media $\pm$ DE ($\mu\text{g/mL}$)	%CV	%Desv.
CCB	13.07 $\pm$ 0.77	5.96	12.80
CCA	51.3 $\pm$ 0.82	1.6	6.63

7.3. Cuantificación de LEV en muestras de pacientes pediátricos

Posterior a la validación estadística del método, se realizó la incorporación al estudio de pacientes atendidos por el servicio de Neurología Pediátrica del HRAE. El protocolo de tesis fue aprobado por el Comité de Investigación y el Comité de Ética en Investigación del HRAE, con el número de registro 52-24. Este

documento también fue sometido y aprobado al Comité de Ética en Investigación y Docencia de la FCQ, con número de registro CEI2024-07-S.

En total se incluyeron a 60 pacientes, de los cuales 48 participaron en la construcción del modelo poblacional y 12 en la validación externa de éste. La información de las características antropométricas y clínicas de los pacientes incluidos se resumen en la tabla 6.1.

Los diagnósticos de los pacientes incluyeron epilepsia focal, estructural, genética, post-infección o por traumatismo severo (tabla 6.2). Así mismo, se registró la administración de FAEs adicionales a LEV y las patologías concomitantes en cada uno de los pacientes junto a los fármacos que se administraban en relación con las mismas (Tabla 6.2). El periodo mínimo en el que un paciente mantuvo la dosis de LEV previo a su muestreo fue de una semana.

Las muestras sanguíneas obtenidas se tomaron desde las 0.5 hasta las 16 horas post-dosis. Las Cp cuantificadas estuvieron en el intervalo de 5 a 116 $\mu\text{g/mL}$ (Figura 6). Para aquellos pacientes en que la señal se mostraba por debajo del límite inferior de cuantificación (LIC), se reporta el promedio del LIC (5 $\mu\text{g/mL}$) y el límite de detección del método analítico (0.075 $\mu\text{g/mL}$).

Tabla 6.1. Características demográficas de voluntarios reclutados (N=60)						
		Peso (Kg)	Talla (cm)	Dosis diaria (mg/día)	Monoterapia	Control epiléptico
Grupo de edad	N	Media (min-máx)			(sí/no)	
2 a 6 años	18	13.1 (6.5-21.4)	101 (72-149)	775 (200-2500)	7/11	12/6
7 a 11 años	18	32.6 (14.1-54.2)	134 (114-148)	1500 (700-2750)	9/9	14/4
12 a 16 años	24	57.7 (20.2-102)	156 (103-176)	1900 (600-4000)	12/12	19/5

Tabla 6.2. Diagnóstico de epilepsia y FAEs concomitantes por grupo etario			
Diagnóstico	Grupo de edad (años)		
	2 a 6	7 a 11	12 a 16
Epilepsia con causa en estudio	3	9	11
Epilepsia estructural	6	5	5
Epilepsia focal	-	2	3
Epilepsia relacionada con defectos congénitos	7	3	5
Epilepsia post-traumatismo	-	1	2
Epilepsia post-infección	2	1	-
FAEs concomitantes			
NFC	7	9	12
AVP	6	2	4
CLONA	4	3	4
TPM	2	4	3
CBZ	-	2	2
OXC	-	2	3
LMTG	2	-	2
Otro	3	-	1

NFC: no fármacos concomitantes

Tabla 6.3. Enfermedades y farmacoterapia concomitante de voluntarios reclutados

	Grupo de edad (años)		
	2 a 6	7 a 11	12 a 16
Trastornos de neurodesarrollo	11	8	10
Malformaciones congénitas	6	3	4
Trastornos neurodegenerativos	3	2	3
Síndromes genéticos	3	1	2
Hipotiroidismo	2	2	2
Fármacos concomitantes			
NFC	14	10	17
Baclofeno	1	1	-
Melatonina	2	1	-
Levotiroxina	2	2	2
Antihipertensivos	1	1	1
Hipoglucemiantes	-	1	1
Antidepresivos	-	2	1
Ansiolíticos	-	1	1
Inmunosupresores	-	1	-

NFC: no fármacos concomitantes

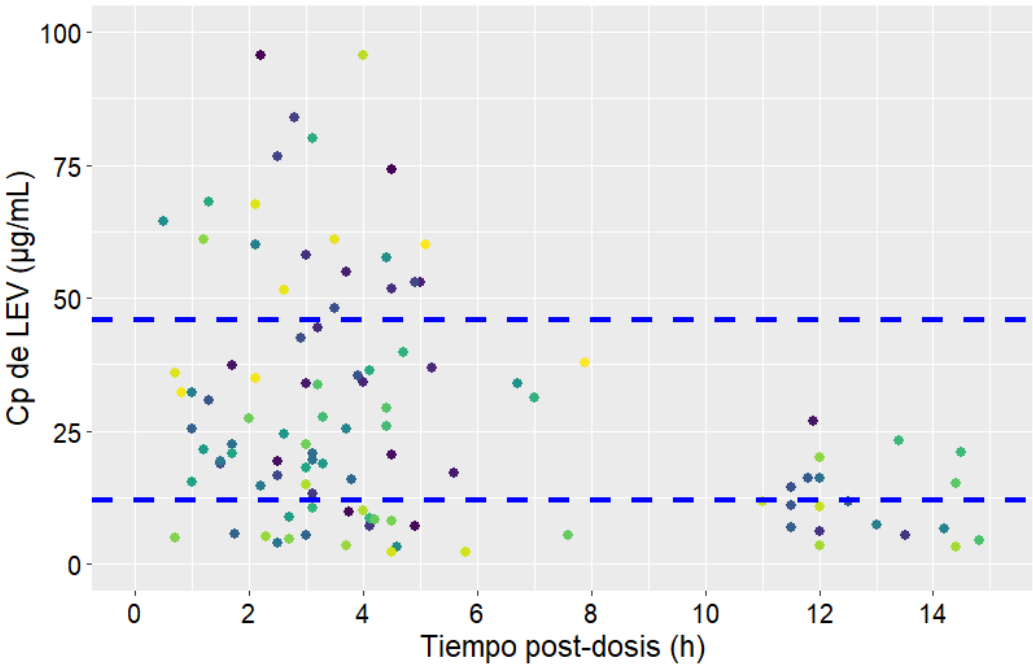


Fig. 6. Cp cuantificadas de LEV en los pacientes participantes

7.4. Construcción de modelo poblacional

Las concentraciones cuantificadas con su respectivo tiempo de muestreo post-dosis en esta población se ajustaron a un modelo monocompartimental con absorción y eliminación de primer orden. Tras evaluar diferentes combinaciones del modelo de error en la parametrización para LEV, el mejor ajuste del modelo básico resultó con un modelo de error exponencial asociado a la VII del CL y Vd, y un modelo de error proporcional para la VR.

Durante el desarrollo del modelo estructural, se observó que la inclusión de los pacientes que mostraban valores de Cp por debajo del límite de cuantificación provocaba mayor variabilidad en la estimación de la VII y VR, por lo que se omitieron estos datos. Esto dio como resultado una base conformada por 45 pacientes con 81 observaciones en total para la construcción del modelo.

En la tabla 7 se muestran los valores obtenidos para los parámetros farmacocinéticos y estadísticos de LEV en el modelo básico, sin incluir covariables.

Tabla 7. Parámetros iniciales para LEV calculados por modelo estructural

	Parámetro	Mediana	%EER	Shrinkage (%)
CL (L/h)	Θ_1	2.39	12	-
Vd (L)	Θ_2	25.6	18	-
Ka (h ⁻¹)	Θ_3	1.57	Fija	-
VII en CL (%CV)	ω_1^2	79.7	11	4
VII en Vd (%CV)	ω_2^2	85.3	16	33
VR (%CV)	σ	11.31	41	49

Durante la construcción del modelo intermedio se incorporaron las variables continuas al modelo básico. En el caso del CL, se mantuvieron la edad y el peso corporal, mediante una función en potencia, y para el Vd, la variable que demostró una disminución significativa en la FObj fue el peso corporal con una función de potencia.

Posteriormente, se integraron las variables categóricas para evaluar su influencia en los parámetros farmacocinéticos. No se observó la influencia estadísticamente significativa de alguna variable categórica en el Vd o en el CL.

El modelo poblacional final se definió aplicando un criterio estadístico más estricto ($p < 0.01$), el cual sólo lo cumplió la variable del peso corporal en ambos parámetros. En la tabla 9 se muestra la evolución estructural del modelo farmacoestadístico la cual incluye el valor de FObj para cada uno de los modelos generados en el análisis poblacional.

Tabla 9. Evolución estructural del modelo farmacoestadístico de LEV

Modelo	Parámetros	FObj
Básico	CL (L/h) = 2.39 Vd (L) = 25.6 Ka (h ⁻¹) = 1.57	474.432
Intermedio	$CL (L/h) = 2.77 * \left[\frac{EDAD}{9} \right]^{-0.022} * \left[\frac{PESO}{38.5} \right]^{0.506}$ $Vd (L) = 28.6 * \left[\frac{PESO}{38.5} \right]^{0.859}$ Ka (h ⁻¹) = 1.57	454.405
Final	$CL (L/h) = 2.76 * \left[\frac{PESO}{38.5} \right]^{0.49}$ $Vd (L) = 28.8 * \left[\frac{PESO}{38.5} \right]^{0.858}$ Ka (h ⁻¹) = 1.57	452.409

El modelo poblacional desarrollado permitió explicar el 11% de la VII del CL de LEV y el 14% de la del Vd. En la figura 7 se muestran las Cp predichas por el

modelo poblacional final comparando con las correspondientes al modelo básico, y la distribución de éstas con respecto a la línea de tendencia.

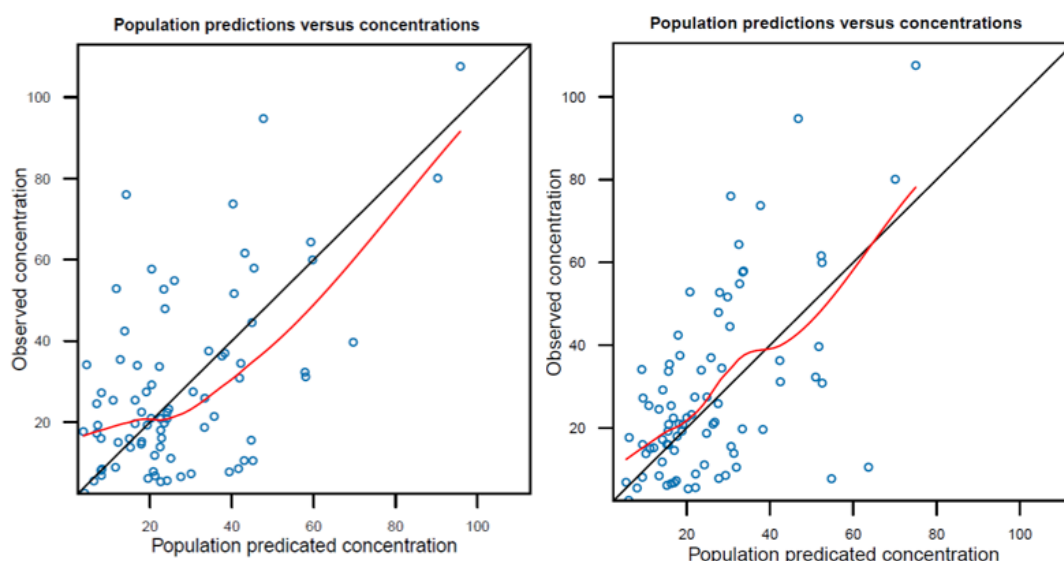


Fig. 7. Concentraciones plasmáticas observadas vs. predichas por el modelo estructural básico (izq.) y el modelo final (der.).

7.5. Validación interna de modelo poblacional

la validación interna se realizó por medio de un Bootstrap con 1000 remuestreos y un VPC con 500 simulaciones. Los parámetros farmacocinéticos del modelo final y los resultados del remuestreo por Bootstrap se resumen en la tabla 9.1.

Tabla 9.1. Comparativo de parámetros estimados para LEV con el modelo final y los parámetros medios estimados por remuestreo.

				Bootstrap n=1000			
Parámetro	Modelo final	Media BS	%RSE	Mediana BS	Percentiles		%Desv.
					2.5	97.5	
CL (L/h)	2.76	2.79	10.0	2.77	2.29	3.41	-0.36%
Vd (L)	28.6	29.05	17.0	28.03	20.06	43.87	1.99%
Ka (h ⁻¹)	FIX 1.57		NA	FIX 1.57			NA
CL-PESO	0.49	0.496	33.0	0.499	0.153	0.82	-1.84%
Vd-PESO	0.858	0.836	29.0	0.858	0.1001	1.5	0%
VII CL (%CV)	68.5	66.08	12.0	65.68	48.96	82	4.1%
VII Vd (%CV)	71.7	68.81	17.0	67.36	34.3	98.6	6.05%
VR (µg/mL)	12.68	12.37	57.0	12.3	4.42	18.6	2.99%

La figura 8 muestra los resultados del VPC aplicado al modelo final. Se observa que el 99% de las Cp registradas se posicionan dentro del IC90% según la mediana y entre los percentiles 5 y 95.

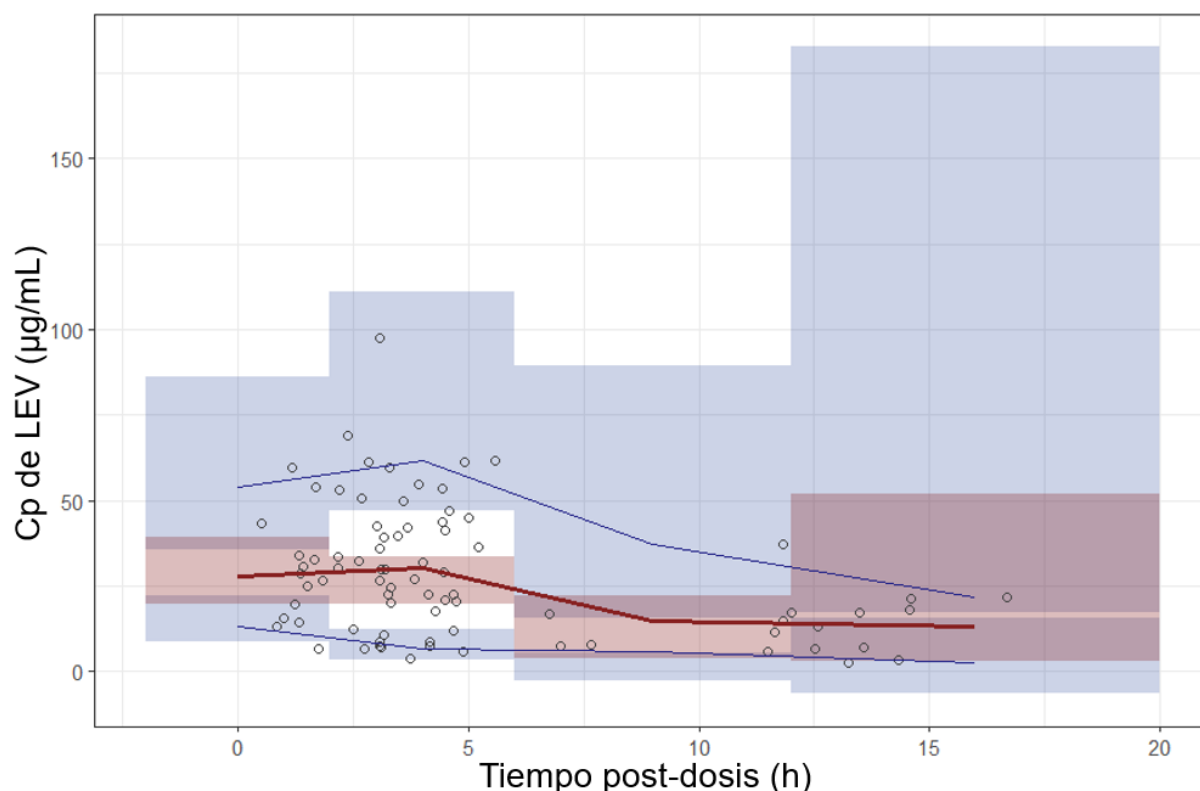


Fig. 8. Representación gráfica de resultados de VPC del modelo final para LEV

7.6. Validación externa de modelo poblacional

La validación externa del modelo se realizó en una muestra de 12 pacientes con diagnóstico de epilepsia bajo tratamiento con LEV. Para evaluar el modelo final, se aplicó la cuantificación de diferentes tipos de error y su comparativo con los valores calculados con el modelo básico.

De forma similar a los datos incluidos en el modelo, aquellos pacientes que mostraban Cp por debajo del LIC fueron eliminados del conjunto de datos de validación, de lo que resultó una base conformada por 9 pacientes con 18

observaciones en total. Los resultados de la validación externa del modelo poblacional de LEV se resumen en la tabla 9.2.

Tabla 9.2. Evaluación del desempeño del modelo farmacocinético de LEV para pacientes pediátricos

	Modelo	
	Básico (IC 95%) (µg/mL)	Final (IC 95%) (µg/mL)
Error medio de predicción (EMP)	-14.58 (-27.11 a -2.06)	-10.28 (-19.64 a -0.92)
Error absoluto de predicción (EAP)	18.4 (5.38 – 30.92)	14.3 (6.18 – 22.37)
Error absoluto relativo (EAR) (%)	93.7 (38.3 – 149)	41.4 (24.2 – 58.7)
	Básico*	Final*
Error cuadrático medio de predicción (ECM)	771.15 (-29.12 – 1016.63)	493.76 (-3.21 – 1545.5)
Raíz del error cuadrático medio de predicción (RECM)	27.8	22.2

*Criterio adimensional

8. DISCUSIÓN

Durante el desarrollo de este estudio se optimizó e implementó un método por cromatografía de líquidos para la cuantificación de LEV en muestras plasmáticas de pacientes epilépticos en edad pediátrica. La principal ventaja con respecto a los métodos previamente reportados es la disminución del tiempo total de corrida (Contin et al., 2008; Kalaria et al., 2018) y la inclusión de SDZ como EI con mínima probabilidad de ser administrado en la población objetivo (Hernández-Mitre et al., 2020).

La modificación del método de extracción permitió la resolución adecuada en las señales de los compuestos sin requerir de procesamiento adicional antes de introducirse en el equipo cromatográfico (Carona et al., 2021; Pucci et al., 2004). Esta acción conlleva a mantener la vida útil tanto de la columna cromatográfica como del detector empleado.

La validación estadística del método cromatográfico para LEV con base a la normativa nacional e internacional demostró su linealidad, precisión y exactitud (Eurolab España. P.P. Morillas y colaboradores., 2016) en el intervalo de Cp de 15 a 60 µg/mL. Por lo tanto, este método analítico podrá ser utilizado en la cuantificación de niveles plasmáticos de LEV para su aplicación en estudios clínicos.

De los 60 pacientes incluidos en el estudio, 44 fueron del género masculino y 16 femeninos. Aproximadamente el 40% de la población estudiada presentó epilepsia con causa por determinar (23 pacientes), el 25% se relacionaba con causas estructurales y, en menor medida, con traumatismos, infecciones neonatales, factores genéticos o trastornos metabólicos (<10%).

En el año 2023, Pesqueira y cols. reportaron que al menos el 5% de los casos de epilepsia se relacionan con infecciones y lesiones cerebrovasculares, además de que en muchos casos se trata de síndromes con causas mixtas. En dichos casos, la determinación de la etiología es más compleja (Minardi et al., 2019; Pesqueira et al., 2023).

En el presente estudio clínico se llevó a cabo la cuantificación plasmática de LEV en 109 muestras distribuidas desde las 0.5 hasta 17 horas post-administración del FAE. Como puede observarse en la Figura 6, existe una distribución heterogénea de las Cp aún en el mismo tiempo de muestreo. Las mayores Cp se encuentran entre 1 y 5 h post-dosis. 50% de las Cp se encontraron en el rango terapéutico propuesto y un 15% mostró valores por debajo del límite inferior (12 µg/mL), lo que puede asociarse con un CL aumentado del fármaco incluso en pacientes con dosis elevadas (Italiano & Perucca, 2013). Esta situación fue abordada por Tauzin y colaboradores, quienes simulaban esquemas de dosis de LEV ajustados a diferentes rangos de peso en los pacientes para obtener una Cp objetivo mínima en cada grupo (Tauzin et al., 2021).

Con base a los datos obtenidos en la muestra estudiada, LEV se ajusta a un modelo de un compartimento con absorción y eliminación de primer orden, modelo que concuerda con los previamente reportados en estos pacientes (Kim et al., 2018; Toublanc et al., 2008; Y. H. Wang et al., 2012).

Para pacientes pediátricos, las fuentes de variabilidad resultan ser identificadas con dificultad debido al constante desarrollo corporal y fisiológico de los sujetos, así como la estrecha relación que se puede presentar entre las variables antropométricas, tales como la edad con el peso corporal y la talla (Batchelor & Marriott, 2015).

Durante la evaluación de covariables en el modelo intermedio, la edad y el peso corporal presentaron un efecto significativo sobre el CL, e igualmente, el peso mostró un efecto sobre el Vd.

La influencia de la edad sobre el CL se puede explicar por la relación directa que mantiene ésta con la maduración de la función renal de los pacientes, principal vía de eliminación de LEV (W. Wang, 2020). La eliminación de la edad en el modelo final se debe a la necesidad de incluir una covariable más específica para caracterizar su influencia en el CL de LEV (Karatzas et al., 2020; Lu & Rosenbaum, 2014), tal como se ha demostrado en otras poblaciones con la tasa de filtración glomerular (Ito et al., 2016; Lima-Rogel et al., 2018). No obstante, para el desarrollo de este modelo farmacocinético, no se disponía de información acerca del funcionamiento renal para la totalidad de pacientes participantes en el estudio, por lo que se estableció el siguiente modelo poblacional final:

$$CL (L/h) = 2.76 * \left[\frac{PESO}{38.5} \right]^{0.49}$$

$$Vd (L) = 28.8 * \left[\frac{PESO}{38.5} \right]^{0.858}$$

$$Ka (h^{-1}) = 1.57$$

La relación del peso corporal con el CL muestra relevancia en la mayoría de los modelos farmacocinéticos publicados (Ito et al., 2016; Tauzin et al., 2021; Toubanc et al., 2008). Este parámetro suele relacionarse de forma directa con la edad, pues describe la evolución de la función renal con respecto a la producción de creatinina (Anderson et al., 2006). De forma práctica, se relaciona directamente con la dosis prescrita para este grupo de pacientes (mg/Kg/día), por lo que su integración favorece la aplicación del modelo para la optimización del tratamiento (Chhun et al., 2009).

En los modelos farmacocinéticos poblacionales publicados, se ha encontrado una proporcionalidad del CL en escala alométrica frente al peso corporal. Según

Germovsek y colaboradores con un exponente de 0.75 se obtiene una aproximación lineal con la variable medida (Germovsek et al., 2017). Sin embargo, en el presente estudio, para el CL, el exponente de la función alométrica que incluye al peso corporal en el modelo obtenido se aproxima a 0.5, lo que indica una relación con una proporción sublineal. Al compararse con una relación lineal (línea roja punteada en figura 9), esta relación matemática muestra un incremento proporcional en la variable dependiente (CL) con respecto al peso corporal, para después, al alcanzar cierto valor de la variable evaluada, definido como “valor de inflexión”, llegar a valores que tienden a una asíntota (línea negra punteada) (Hu, 2021), se puede interpretar como valor de inflexión al peso corporal en el cual la eliminación de LEV se normaliza y asemeja con los valores en adultos.

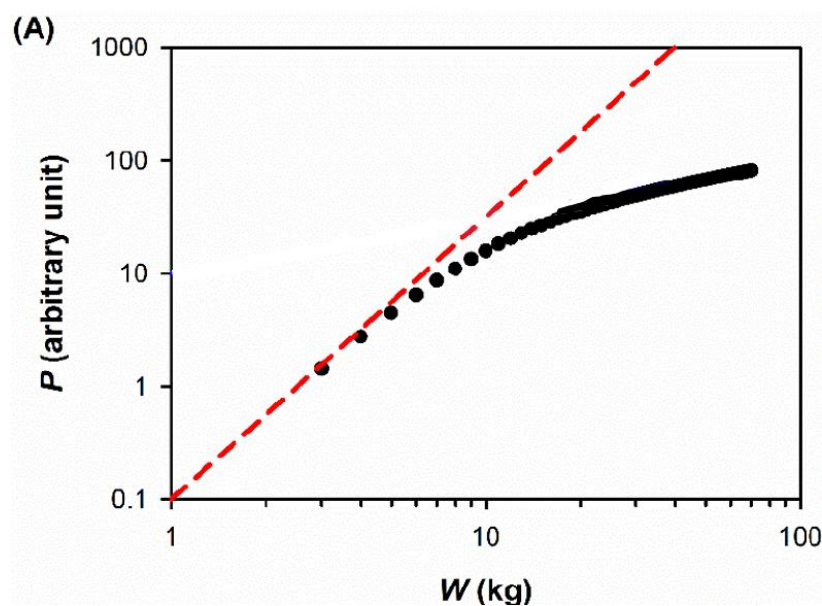


Fig. 9. Descripción de una variable dependiente (P) respecto a valores crecientes de peso, adaptado de Hu, 2021.

Entre los modelos publicados, solamente uno de ellos describe un exponente similar al obtenido en este estudio: Wang y colaboradores, en el año 2012, reportan un valor de CL normalizado a 25 Kg con un exponente de 0.563 en una población de pacientes asiáticos con edades desde los 6 meses hasta los 14 años. Estos autores señalaron que las diferencias entre modelos farmacocinéticos

poblacionales pueden ser atribuibles a posibles factores étnicos (Y. H. Wang et al., 2012), aspecto que requiere profundizarse debido a que no hay estudios adicionales que apoyen esta hipótesis.

La modificación en el exponente estimado para estos pacientes puede explicarse por el rango de pesos corporales observado en los pacientes incluidos. En el presente estudio, 6 pacientes en edades infantiles registraron un peso corporal por debajo del peso promedio para su edad; por el contrario, pacientes mayores a 13 años presentaron peso corporal en magnitud similar a la de un adulto. Este aumento de peso puede asociarse con el desarrollo de trastornos metabólicos en edades prematuras en población mexicana, como lo es el síndrome metabólico y la resistencia a la insulina, los cuales se relacionan directamente con hábitos alimenticios inadecuados y mínima actividad física en estos pacientes (Sommer & Twig, 2018). La caracterización del comportamiento farmacocinético de este FAE está limitada en pacientes infantiles con pesos extremos, como los estados de desnutrición u obesidad, entre otros (Zimmerman et al., 2023).

La influencia del peso corporal en el Vd también ha sido observada en otros modelos farmacocinéticos (Chhun et al., 2009; Tauzin et al., 2021; Toublanc et al., 2014). El valor poblacional obtenido en nuestro estudio de 0.74 L/Kg se asemeja al valor de Vd/F previamente reportado de 0.5–0.7 L/Kg (W. Wang, 2020). Generalmente, el Vd de un fármaco puede verse influenciado por la composición corporal según las proporciones de tejido graso/magro y la variación del valor de agua corporal, la composición del plasma y el grado de irrigación de los tejidos (Gerhart et al., 2022).

El exponente 0.858 de la función alométrica en el Vd del presente modelo resultó en un valor cercano a los estimados por modelos anteriores (0.87-0.93), refiriendo una relación Vd-peso corporal con una aproximación lineal (Germovsek et al., 2017). La estimación del exponente en este parámetro resulta en una

proporcionalidad más directa, debido a la relación que existe entre el valor de V_d y variables como el volumen de sangre total (L) o el gasto cardíaco (mL/min), en donde la modificación en periodos de tiempo limitados, como horas o días, es mínima (West et al., 1999; West & Brown, 2005).

Siendo LEV un fármaco hidrofílico ($\text{LogP} = -0.6$), se espera que el valor de V_d sea similar a la proporción de agua en el organismo (aprox. 0.6 L/Kg) (Rozas-Olivera, 2015). En los pacientes con sobrepeso se observa una disminución de 0.56 L/Kg en el valor promedio del V_d/F comparado con el resto de los pacientes. Esta alteración es explicada por el incremento global del tejido graso con respecto a la composición corporal de agua de los pacientes, lo que puede indicar una distribución global reducida o distribución mínima hacia el tejido graso (Allard et al., 1993; Zhang et al., 2022).

Zimmerman y colaboradores (2023) afirman que, para pacientes con obesidad, es más eficaz la estimación del V_d con el cálculo de la Fracción de Masa Magra (FFM, por siglas en inglés), sin embargo, el número de pacientes con esta condición fue limitado en este estudio, por lo que no se consideraría representativo para aplicarlo en nuestra población.

El %CV final para la V_{II} de LEV fue de 68.5% para el CL y de 71.7% para el V_d , porcentajes mayores a los reportados previamente por diferentes autores, por ejemplo, el modelo poblacional más reciente de LEV reporta valores de 16.4% en CL y 22.4% en V_d (Kim et al., 2018); es importante notar que en este estudio se incluyeron pacientes desde 1 mes hasta la edad de 16 años. En general, los porcentajes de V_{II} indican que, a pesar de que se alcanzó la caracterización de los parámetros poblacionales en estos pacientes, se requiere de un mayor número de individuos con características similares para la identificación adecuada de covariables adicionales que aportan a esta variable (Lu & Rosenbaum, 2014).

Para evaluar la aplicación de un modelo popPK, es importante la validación de los resultados obtenidos; al hacerlo de forma interna por el método de remuestreo, se indica la estabilidad de los parámetros del modelo final.

El factor con el mayor valor de desviación es la VII del Vd, lo cual puede atribuirse a la falta de muestras plasmáticas tomadas durante la primera hora post-administración para describir de forma adecuada la fase de distribución de LEV en nuestra población (Y. H. Wang et al., 2012). Los resultados de esta validación orientan a su uso en predicción por el método bayesiano, lo que podrá permitir el ajuste de dosis con un número limitado de muestras en estos pacientes (Brocks & Hamdy, 2020).

En los resultados obtenidos por el VPC se observa un ajuste adecuado de los intervalos de predicción dentro del rango desde 0 hasta las 6 horas post-administración. Se presenta una alta dispersión en los rangos de predicción después de este periodo, lo que se puede atribuir a un ajuste limitado de la capacidad de predicción de las Cp por el modelo en estos tiempos (Ibrahim et al., 2025), situación que se relaciona con la estructura de la base de datos empleada para las simulaciones (Karlsson & Savic, 2007).

Este comportamiento puede ocurrir cuando los datos de administración varían entre pacientes, o si se incluyen varios tipos de administración previo al muestreo, lo que lleva a estimaciones aberrantes cuando se predicen Cp con un modelo que no se especifica de forma adecuada (Mentré & Escolano, 2006). También puede atribuirse a la alta variabilidad que se observa en las Cp cuantificadas con respecto a las dosis administradas, motivo por el cual es recomendada la estratificación de los datos en esta población (por dosis, edad, peso corporal, etc.)(Ibrahim et al., 2025).

Con respecto al número de datos, Kang y colaboradores refieren que es necesario un número de datos similar en cada sección de datos (bin), condición que no se cumple en nuestro estudio, y que puede favorecer a simulaciones con altas desviaciones (Kang et al., 2023).

La validación externa del modelo mostró una sobreestimación de C_p por el modelo durante la fase de absorción de LEV, desde 0 hasta 3h post-administración, por ello los errores de predicción muestran un valor negativo; aunque este comportamiento no se considera significativo, se recomienda la cuantificación de LEV posterior a esta fase (Patsalos et al., 2008).

El presente estudio es el primero en población mexicana en caracterizar un modelo farmacocinético de LEV para pacientes pediátricos. Los resultados obtenidos podrán ser empleados para la individualización de regímenes de dosis con relación a las características individuales del paciente y un control de convulsiones más específico.

Entre las limitaciones del estudio destaca el número limitado de muestras obtenidas de los pacientes incluidos. De la misma forma, el tipo de muestreo empleado puede ser refinado para una mejor caracterización de la fase de absorción del fármaco. Es conveniente aumentar el número de pacientes reclutados lo que permitiría caracterizar aquellas covariables que no fueron identificadas como significativas en el modelo final (CrCl, comedicación, etc.).

9. CONCLUSIONES

- El método de cuantificación de LEV por HPLC-UV/Vis cumple con los requisitos de exactitud y precisión según la normativa aplicable. Es lineal en el rango de 5 a 60 $\mu\text{g/mL}$ de LEV y no se observó efecto de los componentes de la matriz en la cuantificación, ni por la administración de fármacos concomitantes. Este método es aplicable en estudios clínicos para la monitorización de este FAE en muestras con volumen limitado.
- Los pacientes incluidos demostraron una alta variabilidad en las C_p cuantificadas para el rango de dosis propuesto de LEV (20-60 mg/Kg), lo que imposibilita la aplicación de modelos previos para la individualización de dosis.
- El peso corporal demuestra ser la variable antropométrica que muestra mayor significancia en el comportamiento farmacocinético de LEV en pacientes mexicanos con edad desde los 2 hasta los 17 años.
- Es factible aplicar este modelo en la clínica para la predicción de concentraciones plasmáticas de LEV y la individualización de dosis por ajuste bayesiano, lo cual permitirá la optimización de la terapia anticonvulsiva reduciendo la posibilidad de infradosificación o la aparición de efectos adversos.
- La elevada dispersión tanto en las C_p como en las variables antropométricas del presente estudio abre la posibilidad a desarrollar un modelo con farmacocinética no paramétrica.

10. BIBLIOGRAFÍA

- Agrawal, A., & Banerjee, A. (2017). A Review on Pharmacokinetics of Levetiracetam in Neonates. *Current Drug Metabolism*, 18(8). <https://doi.org/10.2174/1389200218666170607100054>
- Aldaz, A., Ferriols, R., Aumente, D., Calvo, M. V., Farre, M. R., García, B., Marqués, R., Mas, P., Porta, B., Outeda, M., & Soy, D. (2011). Pharmacokinetic monitoring of antiepileptic drugs. En *Farmacia Hospitalaria* (Vol. 35, Número 6, pp. 326–339). Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. <https://doi.org/10.1016/j.farma.2010.10.005>
- Allard, S., Kinzig, M., Boivin, G., Sorgel, F., LeBel, M., & Ste Foy, P. (1993). *Intravenous ciprofloxacin disposition I in obesity*.
- Alva-Díaz, C., Navarro-Flores, A., Rivera-Torrejon, O., Huerta-Rosario, A., Molina, R. A., Velásquez-Rimachi, V., Morán-Mariños, C., Farroñay, C., Pacheco-Mendoza, J., Metcalf, T., Burneo, J. G., & Pacheco-Barrios, K. (2021). Prevalence and incidence of epilepsy in Latin America and the Caribbean: A systematic review and meta-analysis of population-based studies. *Epilepsia*, 62(4), 984–996. <https://doi.org/10.1111/epi.16850>
- Anderson, B. J., Allegaert, K., & Holford, N. H. G. (2006). Population clinical pharmacology of children: Modelling covariate effects. En *European Journal of Pediatrics* (Vol. 165, Número 12, pp. 819–829). <https://doi.org/10.1007/s00431-006-0189-x>
- Barranco-Garduño, M., Neri-Salvador, J., León-Molina, H., Carrasco-Portugal, M., Flores-Murrieta, F., & Patiño-Camacho, S. (2011). la farmacocinética poblacional y su importancia en la terapéutica. En *Medicina Interna de México* (Vol. 27, Número 4).
- Batchelor, H. K., & Marriott, J. F. (2015). Paediatric pharmacokinetics: Key considerations. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 79(3), 395–404. <https://doi.org/10.1111/bcp.12267>
- Bilbao-Meseguer, I., Barrasa, H., Asín-Prieto, E., Alarcia-Lacalle, A., Rodríguez-Gascón, A., Maynar, J., Sánchez-Izquierdo, J. Á., Balziskueta, G., Griffith, M. S. B., Trasobares, N. Q., Solinís, M. Á., & Isla, A. (2021). Population pharmacokinetics of levetiracetam and dosing evaluation in critically ill patients with normal or augmented renal function. *Pharmaceutics*, 13(10). <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics13101690>
- Brocks, D., & Hamdy, D. (2020). Bayesian estimation of pharmacokinetic parameters: An important component to include in the teaching of clinical pharmacokinetics and therapeutic drug monitoring. *Research in Pharmaceutical Sciences*, 15(6), 503–514. <https://doi.org/10.4103/1735-5362.301335>
- Chen, Z., Brodie, M. J., Ding, D., & Kwan, P. (2023). Editorial: Epidemiology of epilepsy and seizures. *Frontiers in Epidemiology*, 3. <https://doi.org/10.3389/fepid.2023.1273163>
- Chhun, S., Jullien, V., Rey, E., Dulac, O., Chiron, C., & Pons, G. (2009). Population pharmacokinetics of levetiracetam and dosing recommendation in children with epilepsy. *Epilepsia*, 50(5), 1150–1157. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2008.01974.x>
- Contreras-García, I. J., Cárdenas-Rodríguez, N., Romo-Mancillas, A., Bandala, C., Zamudio, S. R., Gómez-Manzo, S., Hernández-Ochoa, B., Mendoza-Torreblanca, J. G., & Pichardo-Macías, L. A. (2022). Levetiracetam Mechanisms of Action: From Molecules to Systems. En *Pharmaceutics* (Vol. 15, Número 4). MDPI. <https://doi.org/10.3390/ph15040475>
- Dahlin, M. G., Wide, K., & Ohman, I. (2010). Age and comedication influence levetiracetam pharmacokinetics in children. *Pediatric Neurology*, 43(4), 231–235. <https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2010.05.008>
- Eurolab España. P.P. Morillas y colaboradores. (2016). *Guía Eurachem: La adecuación al uso de los métodos analíticos – Una Guía de laboratorio para la validación de métodos y temas relacionados*. (2nd Edition). Eurachem. www.eurachem.org
- Fine, A., & Wirrell, E. C. (2020). *Seizures in Children Education Gaps*.

<http://pedsinreview.aappublications.org/>

- Gerhart, J. G., Balevic, S., Sinha, J., Perrin, E. M., Wang, J., Edginton, A. N., & Gonzalez, D. (2022). Characterizing Pharmacokinetics in Children With Obesity—Physiological, Drug, Patient, and Methodological Considerations. En *Frontiers in Pharmacology* (Vol. 13). Frontiers Media S.A. <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.818726>
- Germovsek, E., Barker, C., Sharland, M., & Standing, J. (2017). Scalling Clearance in paediatric pharamcokinetics. En *British Journal of Clinical Pharmacology* (Vol. 83, Número 4, pp. 685–687). Blackwell Publishing Ltd. <https://doi.org/10.1111/bcp.13230>
- Giroux, P. C., Salas-Prato, M., Théorêt, Y., & Carmant, L. (2009). Levetiracetam in children with refractory epilepsy: Lack of correlation between plasma concentration and efficacy. *Seizure*, 18(8), 559–563. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2009.05.007>
- Hernández-Mitre, M. P., Medellín-Garibay, S. E., Rodríguez-Leyva, I., Rodríguez-Pinal, C. J., Zarazúa, S., Jung-Cook, H. H., Roberts, J. A., Romano-Moreno, S., & Milán-Segovia, R. del C. (2020). Population Pharmacokinetics and Dosing Recommendations of Levetiracetam in Adult and Elderly Patients With Epilepsy. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 109(6), 2070–2078. <https://doi.org/10.1016/j.xphs.2020.02.018>
- Hu, T.-M. (2021). *A General Biphasic-Bodyweight Model for Scaling Basal Metabolic Rate, Glomerular Filtration Rate and Drug Clearance from Birth to Adulthood*. <https://doi.org/10.1101/2021.07.25.453668>
- Ibrahim, M. M. A., Jonsson, E. N., & Bergstrand, M. (2025). The Reference-Corrected Visual Predictive Check: A More Intuitive Diagnostic for Non-Linear Mixed Effects Models. *AAPS Journal*, 27(4). <https://doi.org/10.1208/s12248-025-01065-2>
- Ito, S., Yano, I., Hashi, S., Tsuda, M., Sugimoto, M., Yonezawa, A., Ikeda, A., & Matsubara, K. (2016). *Population Pharmacokinetic Modeling of Levetiracetam in Pediatric and Adult Patients With Epilepsy by Using Routinely Monitored Data Background: Levetiracetam, a second-generation antiepileptic*.
- Jovanović, M., & Vučićević, K. (2022). Pediatric pharmacokinetic considerations and implications for drug dosing. *Arhiv za Farmaciju*, 72(3), 340–352. <https://doi.org/10.5937/arhfarm72-37605>
- Kang, E.-H., Ko, M., & Lee, E.-K. (2023). *nlmeVPC: Visual Model Diagnosis for the Nonlinear Mixed Effect Model*. <https://journal.r-project.org/articles/RJ-2023-026/RJ-2023-026.pdf>
- Karatza, E., Markantonis, S. L., Savvidou, A., Verentzioti, A., Siatouni, A., Alexoudi, A., Gatzonis, S., Mavrokefalou, E., & Karalis, V. (2020). Pharmacokinetic and pharmacodynamic modeling of levetiracetam: investigation of factors affecting the clinical outcome. *Xenobiotica*, 50(9), 1090–1100. <https://doi.org/10.1080/00498254.2020.1746981>
- Karlsson, M. O., & Savic, R. M. (2007). Diagnosing Model Diagnostics. *Clin. Pharm. Ther*, 82, 127–145. <https://doi.org/10.1038/sj.clpt.2007.6100241>
- Keizer, R. J., Karlsson, M. O., & Hooker, A. (2013). Modeling and simulation workbench for NONMEM: Tutorial on Pirana, PsN, and Xpose. *CPT: Pharmacometrics and Systems Pharmacology*, 2(6). <https://doi.org/10.1038/psp.2013.24>
- Kim, M. J., Yum, M. S., Yeh, H. R., Ko, T. S., & Lim, H. S. (2018). Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Evaluation of Intravenous Levetiracetam in Children With Epilepsy. *Journal of Clinical Pharmacology*, 58(12), 1586–1596. <https://doi.org/10.1002/jcph.1282>
- Lau, A., Haag, H., & Maharaj, A. (2024). A Simulation-Based Assessment of Levetiracetam Concentrations Following Fixed and Weight-Based Loading Doses: A Meta-Regression and Pharmacokinetic Modeling Analysis. *Journal of Clinical Pharmacology*, 64(9), 1173–1180. <https://doi.org/10.1002/jcph.2449>

- Lima-Rogel, V., López-López, E. J., Medellín-Garibay, S. E., Gómez-Ruiz, L. M., Romero-Méndez, C., Milán-Segovia, R. C., & Romano-Moreno, S. (2018). Population pharmacokinetics of levetiracetam in neonates with seizures. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*, 43(3), 422–429. <https://doi.org/10.1111/jcpt.12658>
- Lu, H., & Rosenbaum, S. (2014). Developmental Pharmacokinetics in Pediatric Populations. En *J Pediatr Pharmacol Ther* (Vol. 19, Número 4). http://meridian.allenpress.com/jppt/article-pdf/19/4/262/1786808/1551-6776-19_4_262.pdf
- Mathew, B. S., Fleming, D. H., Thomas, M., Prabha, R., & Saravanakumar, K. (2012). An initial experience with therapeutic drug monitoring of levetiracetam as reported from a pediatric clinical setting in India. *Neurology India*, 60(2), 146–149. <https://doi.org/10.4103/0028-3886.96382>
- Mentré, F., & Escolano, S. (2006). Prediction discrepancies for the evaluation of nonlinear mixed-effects models. *Journal of Pharmacokinetics and Pharmacodynamics*, 33(3), 345–367. <https://doi.org/10.1007/s10928-005-0016-4>
- Minardi, C., Minacapelli, R., Valastro, P., Vasile, F., Pitino, S., Pavone, P., Astuto, M., & Murabito, P. (2019). Epilepsy in children: From diagnosis to treatment with focus on emergency. En *Journal of Clinical Medicine* (Vol. 8, Número 1). MDPI. <https://doi.org/10.3390/jcm8010039>
- Mould, D. R., & Upton, R. N. (2013). Basic concepts in population modeling, simulation, and model-based drug development - Part 2: Introduction to pharmacokinetic modeling methods. *CPT: Pharmacometrics and Systems Pharmacology*, 2(4). <https://doi.org/10.1038/psp.2013.14>
- Noriega-Morales, G., & Shkurovich-Bialik, P. (2020). Situación de la epilepsia en México y América Latina. *Anales Médicos de la Asociación Médica del Centro Médico ABC*, 65(3), 224–232. <https://doi.org/10.35366/95680>
- Patsalos, P. N. (2000). Pharmacokinetic profile of levetiracetam: toward ideal characteristics. En *Pharmacology & Therapeutics* (Vol. 85).
- Patsalos, P. N., Berry, D. J., Bourgeois, B. F. D., Cloyd, J. C., Glauser, T. A., Johannessen, S. I., Leppik, I. E., Tomson, T., & Perucca, E. (2008). Antiepileptic drugs - Best practice guidelines for therapeutic drug monitoring: A position paper by the subcommission on therapeutic drug monitoring, ILAE Commission on Therapeutic Strategies. En *Epilepsia* (Vol. 49, Número 7, pp. 1239–1276). <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2008.01561.x>
- Pellock, J. M., Glauser, T. A., Bebin, E. M., Fountain, N. B., Ritter, F. J., Coupez, R. M., & Shields, W. D. (2001). Pharmacokinetic study of levetiracetam in children. *Epilepsia*, 42(12), 1574–1579. <https://doi.org/10.1046/j.1528-1157.2001.41300.x>
- Pesqueira, G. Q., San-Juan, D., Albarrán, R. H., Vazquez, M. L., Canales, G. Q., & Pesqueira, J. G. (2023). A systematic review of the epidemiology of epilepsy in Mexico during 1970 to 2020. En *Archivos de Neuro-Psiquiatria* (Vol. 81, Número 1, pp. 74–80). Associacao Archivos de Neuro-Psiquiatria. <https://doi.org/10.1055/s-0042-1758647>
- Record, E. J., Bumbut, A., Shih, S., Merwin, S., Kroner, B., & Gaillard, W. D. (2021). Risk factors, etiologies, and comorbidities in urban pediatric epilepsy. *Epilepsy and Behavior*, 115. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2020.107716>
- Rozas-Olivera, V. (2015). Líquidos Corporales: Distribución y Composición. Control Fisiológico del Volumen Extracelular, Balance Homeostático del Agua. *DIAGNOSTICO*, 54(1).
- Sharpe, C. M., Capparelli, E. V., Mower, A., Farrell, M. J., Soldin, S. J., & Haas, R. H. (2012). A seven-day study of the pharmacokinetics of intravenous levetiracetam in neonates: Marked changes in pharmacokinetics occur during the first week of life. *Pediatric Research*, 72(1), 43–49. <https://doi.org/10.1038/pr.2012.51>

- Silva, R., Almeida, A., Bicker, J., Gonçalves, J., Carona, A., Silva, A., Santana, I., Sales, F., Falcão, A., & Fortuna, A. (2020). Pharmacokinetic monitoring of levetiracetam in portuguese refractory epileptic patients: Effect of gender, weight and concomitant therapy. *Pharmaceutics*, 12(10), 1–15. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics12100943>
- Sommer, A., & Twig, G. (2018). The Impact of Childhood and Adolescent Obesity on Cardiovascular Risk in Adulthood: a Systematic Review. En *Current Diabetes Reports* (Vol. 18, Número 10). Current Medicine Group LLC 1. <https://doi.org/10.1007/s11892-018-1062-9>
- Sourbron, J., Chan, H. Y., Wammes-van der Heijden, E. A., Klarenbeek, P., Wijnen, B. F. M., de Haan, G. J., van der Kuy, H., Evers, S., & Majoie, M. (2018). Review on the relevance of therapeutic drug monitoring of levetiracetam. En *Seizure* (Vol. 62, pp. 131–135). W.B. Saunders Ltd. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2018.09.004>
- Tan, J., Paquette, V., Levine, M., & Ensom, M. H. H. (2017). Levetiracetam Clinical Pharmacokinetic Monitoring in Pediatric Patients with Epilepsy. En *Clinical Pharmacokinetics* (Vol. 56, Número 11, pp. 1267–1285). Springer International Publishing. <https://doi.org/10.1007/s40262-017-0537-1>
- Tauzin, M., Tréluyer, J.-M., Nabhout, R., Chemaly, N., Billette de Villemeur, T., Desguerre, I., Lui, G., Gana, I., Boujaafar, S., Zheng, Y., Benaboud, S., Bouazza, N., Chenevier-Gobeaux, C., Freihuber, C., & Hirt, D. (2021). Predictive performance of population pharmacokinetic models of levetiracetam in children and evaluation of dosing regimen. *The Journal of Clinical Pharmacology*. <https://doi.org/10.1111/1910>
- Toublanc, N., Lacroix, B. D., & Yamamoto, J. (2014). Development of an integrated population pharmacokinetic model for oral levetiracetam in populations of various ages and ethnicities. *Drug Metabolism and Pharmacokinetics*, 29(1), 61–68. <https://doi.org/10.2133/dmpk.DMPK-13-RG-045>
- Toublanc, N., Sargentini-Maier, M. L., Lacroix, B., Jacqmin, P., & Stockis, A. (2008). Retrospective Population Pharmacokinetic Analysis of Levetiracetam in Children and Adolescents with Epilepsy Dosing Recommendations. En *Clin Pharmacokinet* (Vol. 47, Número 5).
- Wang, W. (2020). Advance on synthesis, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of the anti-epileptic drug: Levetiracetam. *E3S Web of Conferences*, 185. <https://doi.org/10.1051/e3sconf/202018503006>
- Wang, Y. H., Wang, L., Lu, W., Shang, D. W., Wei, M. J., & Wu, Y. (2012). Population pharmacokinetics modeling of levetiracetam in Chinese children with epilepsy. *Acta Pharmacologica Sinica*, 33(6), 845–851. <https://doi.org/10.1038/aps.2012.57>
- West, G. B., & Brown, J. H. (2005). The origin of allometric scaling laws in biology from genomes to ecosystems: Towards a quantitative unifying theory of biological structure and organization. En *Journal of Experimental Biology* (Vol. 208, Número 9, pp. 1575–1592). <https://doi.org/10.1242/jeb.01589>
- West, G. B., Brown, J. H., & Enquist, B. J. (1999). *The Fourth Dimension of Life: Fractal Geometry and Allometric Scaling of Organisms*. <https://doi.org/10.1126/science.284.5420.1677>
- Zhang, T., Krekels, E. H. J., Smit, C., & Knibbe, C. A. J. (2022). Drug pharmacokinetics in the obese population: challenging common assumptions on predictors of obesity-related parameter changes. En *Expert Opinion on Drug Metabolism and Toxicology* (Vol. 18, Número 10, pp. 657–674). Taylor and Francis Ltd. <https://doi.org/10.1080/17425255.2022.2132931>
- Zimmerman, K. O., Wu, H., Maharaj, A., Turner, A., Chen, J. Y., Hornik, C. D., Arnold, S., Muller,

W., Al-Uzri, A., Meyer, M., Shiloh-Malawsky, Y., Taravath, S., Lakhotia, A., Joshi, C., Jackman, J., & Hornik, C. P. (2023). Pharmacokinetics and Proposed Dosing of Levetiracetam in Children With Obesity. *Journal of Pediatric Pharmacology and Therapeutics*, 28(8), 693–703. <https://doi.org/10.5863/1551-6776-28.8.693>

11.ANEXOS

ANEXO 1.1: Formato de consentimiento informado para el padre o tutor del paciente pediátrico



COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN
HOSPITAL CENTRAL "DR. IGNACIO MORONES PRIETO"

Documentos de Apoyo para los Investigadores

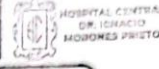
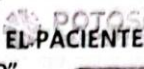
ESTUDIO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA CON INTERVENCIÓN DE BAJO RIESGO



DOCUMENTO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA EL PACIENTE
HOSPITAL CENTRAL "DR. IGNACIO MORONES PRIETO"
DEPARTAMENTO DE PEDIATRÍA

24 JUL. 2024

COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN
SAN LUIS POTOSÍ, S.L.P.



24 JUL 2024

COMITÉ DE INVESTIGACIÓN

PADRES O TUTOR DE PACIENTE MENOR DE EDAD

TÍTULO DEL PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN

Desarrollo y validación de un modelo farmacocinético poblacional de Levetiracetam en pacientes pediátricos con epilepsia

Nº REGISTRO DEL PROTOCOLO AUTORIZADO ANTE EL COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN	PERIODO DE EJECUCIÓN DEL PROTOCOLO AUTORIZADO
52-24	24jul2024 - 24jul2025
INVESTIGADOR PRINCIPAL	ADSCRIPCIÓN DEL INVESTIGADOR PRINCIPAL
Dr. Jorge Luis García Ramírez	Departamento de Neuropediatría División de Pediatría Hospital Central "Dr. Ignacio Morones Prieto"
CO-INVESTIGADOR	ADSCRIPCIÓN DEL CO-INVESTIGADOR
Dra. Rosa del Carmen Milán Segovia Dra. Silvia Romano Moreno	Laboratorio de Biofarmacia y Farmacocinética Departamento de Farmacia Facultad de Ciencias Químicas Universidad Autónoma de San Luis Potosí

FECHA DE LA PRESENTACIÓN DEL CONSENTIMIENTO INFORMADO	
Nº DE IDENTIFICACIÓN DEL PACIENTE	

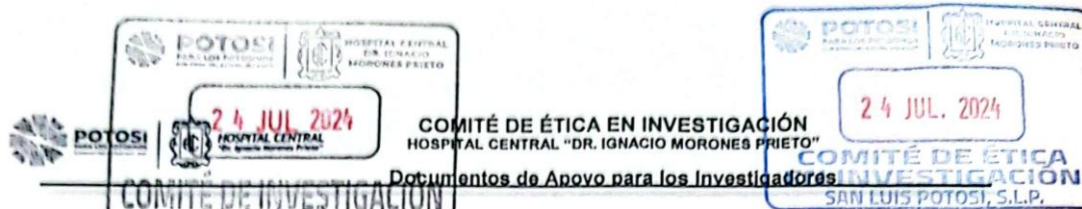
El Departamento Pediatría del Hospital Central Dr. Ignacio Morones Prieto, en conjunto con la Facultad de Ciencias Químicas de la Universidad Autónoma de San Luis Potosí, está realizando una investigación con la que es importante saber cómo cambia la cantidad del fármaco Levetiracetam en la sangre para mejorar el control de las convulsiones en los niños que tienen epilepsia. Este estudio se realizará en el servicio de Neuropediatría del Hospital Central "Dr. Ignacio Morones Prieto".

Información para los padres o tutores del paciente

La epilepsia es un trastorno del cerebro en el que se presentan convulsiones recurrentes, es un trastorno que se puede presentar en niños, principalmente durante el primer año de vida y, si no se trata adecuadamente, puede causar complicaciones a largo plazo en la salud física y mental del paciente.

El tratamiento para este trastorno incluye medicamentos antiepilépticos, tales como Ácido valproico, Levetiracetam y Lamotrigina.

Levetiracetam es un medicamento seguro y se utiliza para el tratamiento de diferentes tipos de epilepsia. Para definir si la dosis administrada al niño es segura, es recomendable medirlo en sangre.



Su hijo (o el paciente menor de edad del cual es usted tutor), al cumplir con las características requeridas en este proyecto, ha sido invitado a participar en el estudio.

En general, se incluirán a los pacientes con una edad de 2 a 17 años que se encuentren en tratamiento con una dosis definida de Levetiracetam por al menos una semana antes de su participación, cuyos padres o tutores autoricen por escrito su inclusión en el estudio. De estos pacientes, se medirán los niveles sanguíneos del fármaco, se complementarán con datos de análisis clínicos recientemente realizados y datos del expediente clínico (edad, peso, estatura, etc.).

Las muestras sanguíneas que se obtengan en este estudio no serán utilizadas para cultivar líneas celulares o inmortales, lo que significa que no serán utilizadas para fines distintos a los que se describen en este documento en el presente o en el futuro.

Las muestras serán recolectadas y almacenadas para envío en el Hospital Central "Dr. Ignacio Morones Prieto", ubicado en Av. Venustiano Carranza #2395, Col. Zona Universitaria, San Luis Potosí, San Luis Potosí. A continuación, serán enviadas y almacenadas en el Laboratorio de Biofarmacia y Farmacocinética de la Facultad de Ciencias Químicas de la U.A.S.L.P. que se localiza en Av. Manuel Nava No. 6, Col. Universitaria, San Luis Potosí, S.L.P. y estarán bajo el control del personal de investigación encargado del proyecto. Posteriormente serán analizadas para medir la cantidad de Levetiracetam en sangre. En caso de quedar restos de muestra después del análisis, se almacenarán hasta por 2 años como evidencia que respalde los resultados entregados o en caso de que se necesite un segundo análisis. Una vez que concluya este periodo, los restos son destruidos y descartados según la normativa aplicable.

Procedimientos a los que se someterá el paciente

La participación en este estudio de investigación de su hijo (o del paciente menor de edad del cual es usted tutor) es completamente voluntaria y, si usted acepta que participe, le pediremos que lea cuidadosamente el presente documento de consentimiento informado y que haga todas las preguntas necesarias al médico investigador responsable, el **Dr. Jorge Luis García Ramírez**, para que pueda resolver sus dudas y las de su hijo. Cuando ya no tengan alguna duda con respecto a lo que se hará en este estudio, le pediremos que firme al final de este documento su aceptación para que su hijo (o el paciente menor de edad del cual es usted tutor) participe en el estudio, y le pediremos que nos proporcionen información general tal como el nombre, edad, fecha de nacimiento, peso, estatura, etc.; y antecedentes médicos del paciente en una entrevista de aproximadamente 15 minutos, que realizará el **Dr. Jorge Luis García Ramírez** y el **Q.F.B. Arson Nefertary Montoya Lara** en el área de Pediatría de este hospital. Para mantener los datos anónimos que usted nos proporcione, se le asignará un código con el que únicamente los médicos investigadores que participan en este estudio podrán saber la identidad del paciente.

Su médico les ha explicado con detalle en qué consiste la enfermedad de su hijo (o del paciente menor de edad del cual es usted tutor) y la importancia de mantener controladas sus crisis convulsivas, para prevenir problemas neurológicos debidos a los cambios del flujo o contenido de oxígeno de la sangre en su cerebro.

Además de la entrevista, le solicitaremos su autorización para revisar el expediente clínico para consultar datos como los resultados de análisis clínicos que le fueron realizados (biometría hemática, proteínas séricas, creatinina, etc.), que permitirán al



COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN
HOSPITAL CENTRAL "DR. IGNACIO MORONES PRIETO"

Documentos de Apoyo para los Investigadores



investigador complementar e interpretar los resultados obtenidos en el estudio.

Adicionalmente, se solicita su autorización para que se tomen dos muestras de sangre de un volumen no mayor a una cucharada cada una, éstas se obtendrán con material estéril por una punción en el antebrazo de la extremidad no dominante, donde se usará un tubo específico para recolectar su sangre. Una de las muestras se tomará antes de la ingesta del medicamento y la segunda será durante las 12 horas después de la administración del medicamento. La toma de las muestras de su hijo (o el paciente menor de edad del cual es usted tutor) no requerirá de un periodo superior a las 12 horas. El registro de datos y toma de muestras se realizarán durante el periodo en que se encuentre en espera o consulta con el médico, por ello su participación abarcará solamente el tiempo en que se encuentre en las instalaciones del hospital, según el acuerdo con el paciente. No será necesaria una segunda visita para la toma de muestra.

Cada una de las muestras será identificada con un código asignado, será refrigerada y posteriormente será entregada al laboratorio para el análisis correspondiente.

En este estudio, se estima que serán requeridos 60 pacientes con las características que se mencionaron anteriormente.

Beneficios para el paciente:

Al participar en esta investigación, se obtendrá información sobre la cantidad de medicamento que el paciente tiene en sangre, esta información es útil para el médico tratante con el propósito de realizar un seguimiento del tratamiento, evaluar una posible modificación de dosis y monitorear posibles reacciones adversas que se relacionen con el consumo del fármaco.

La toma de muestra y los procedimientos de medición relatados no representan un costo para usted ni para el paciente, el material y formatos de consentimiento y asentimiento informados serán proporcionados por el equipo de investigación encargado de este proyecto.

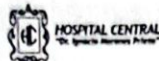
Según se autorice, se le entregarán los resultados obtenidos de la medición del medicamento en las muestras de sangre analizadas. Estos resultados pueden ser empleados por el médico para recomendar un ajuste de dosis para su hijo (o el paciente menor de edad del cual es usted tutor).

Beneficios para la sociedad:

La realización de este estudio beneficia a la investigación farmacoterapéutica del tratamiento con Levetiracetam en pacientes pediátricos. Es decir, este estudio permitirá que en un futuro el tratamiento con este medicamento se adecue de mejor manera para cada paciente en la población mexicana.

Potenciales riesgos/compensación:

Los riesgos potenciales relacionados con la participación de su hijo (o el paciente menor de edad del cual usted es tutor) son mínimos para este estudio. Durante la toma de muestra sanguínea, se consideran riesgos como el dolor por la punción, ligera sensación de ardor y posible aparición de un moretón que desaparece en un periodo no mayor a 2 días. Es importante destacar que la punción tiene baja probabilidad de producir flebitis (inflamación de la vena que sea puncionada) o trombosis (formación de un coágulo en la vena que sea puncionada).



COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN
HOSPITAL CENTRAL "DR. IGNACIO MORONES PRIETO"

Documentos de Apoyo para los Investigadores



Los investigadores encargados de este estudio estarán al pendiente todo el tiempo ante cualquier complicación que pueda presentarse, además de ofrecer la atención para su resolución si esto fuera resultado de la toma de muestra sanguínea de su hijo (o el paciente menor de edad del cual usted es tutor). En caso de presentar una molestia, hinchazón o enrojecimiento del área donde se realizó la punción, ésta debe comunicarse con el Dr. Jorge Luis García Ramírez para que se le dé el tratamiento y/o seguimiento adecuado.

Si el paciente presenta un efecto adverso a Levetiracetam, es necesario que éste sea informado al médico encargado, el Dr. Jorge Luis García Ramírez, quien lo evaluará según la normativa aplicable, y decidirá el tratamiento que se dará al paciente. Esta reacción adversa será registrada en la bitácora del estudio para los informes correspondientes entre ellos el que va dirigido a la autoridad sanitaria (COEPRIS)

El material empleado para la toma de muestra es material nuevo, estéril y desechable. Ninguno de los procedimientos mencionados en este estudio representará un costo para usted.

Usted y/o su hijo (o el paciente menor de edad del cual es usted tutor) no recibirán ningún pago por participar en el estudio y se le entregará a usted una copia del presente documento de consentimiento informado.

Confidencialidad:

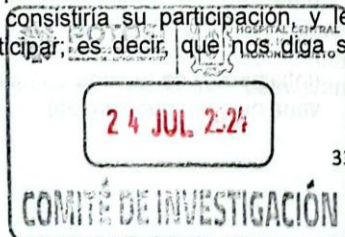
La información personal y médica obtenida de la entrevista que le haremos a su hijo (o el paciente menor de edad del cual es usted tutor) en este estudio será utilizada únicamente por el equipo de investigación de este proyecto para analizar y complementar los resultados obtenidos y no estará disponible para ningún otro propósito. Esta información se conjuntará con la de otros participantes para realizar el presente estudio. Con la finalidad de mantener el anonimato, se le asignará un código para el uso de sus datos.

Participación o retiro:

La participación de su hijo (o el paciente menor de edad del cual es usted tutor) en este estudio es absolutamente voluntaria y se le invita a participar debido al tratamiento antiepiléptico que recibe y al grupo de edad en el que se encuentra (de 2 a 17 años).

Usted está en la libertad de negar a que su hijo (o el paciente menor de edad del cual es usted tutor) participe en este estudio de investigación; pero si decide aceptar, en cualquier momento y sin necesidad de dar ninguna explicación, usted puede revocar o anular el consentimiento que ahora firma. Si decide revocar el consentimiento, su decisión debe ser comunicada al Dr. Jorge Luis García Ramírez, quien le proporcionará el formato a llenar para indicar su postura de dejar de participar en el estudio. Su decisión de aceptar o no la participación de su hijo (o el paciente menor de edad del cual es usted tutor), no afectará de ninguna forma el trato médico que éste reciba en la institución para tratar su enfermedad.

Adicionalmente, le explicaremos a su hijo (o a el paciente menor de edad del cual es usted tutor) el objetivo de este estudio y en qué consistiría su participación, y le pediremos que nos muestre su asentimiento para participar, es decir, que nos diga si quiere participar en este estudio.





Se le entregará copia de este consentimiento informado donde se incluyen los datos del responsable de este estudio y del Comité de Ética en investigación de este hospital para aclarar cualquier duda que pudiese surgir.

Privacidad:

La información personal y médica que usted o su hijo (o el paciente menor de edad del cual es usted tutor) proporcione para en este estudio será de carácter estrictamente confidencial y será utilizada únicamente por los miembros del equipo de investigación de este proyecto, y no estará disponible para ningún otro propósito. Esta información se conjuntará con la de otras participantes para realizar el presente estudio. Con la finalidad de mantener el anonimato, se le asignará un código para el uso de sus datos.

Los resultados de este estudio serán publicados con fines científicos, en revistas especiales dirigidas al personal médico, de enfermería, químicos e investigadores relacionados con el área de la salud, con la finalidad de difundir la forma en que el Levetiracetam se comporta en pacientes pediátricos, permitiendo así un ajuste de dosis al ser prescrito a pacientes con características similares. Estos datos también podrán ser presentados en reuniones científicas donde se discutan los hallazgos obtenidos. Los datos clínicos de todos los participantes se presentarán de forma anónima y de tal manera que su hijo (o el paciente menor de edad del cual es usted tutor) no podrá ser identificado.

Si usted así lo decide, los investigadores responsables de este estudio le podrán informar al médico tratante que usted ha aceptado que su hijo participe en este estudio, para que la información que se obtenga sea incluida en su expediente clínico. Con esta finalidad, le pediremos que indique al final de este documento si está o no de acuerdo con lo anterior.

Existen instituciones u organismos mexicanos como la Secretaría de Salud, la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos sanitarios (COFEPRIS), la Comisión Nacional de Bioética (CONBIOETICA) o incluso el Comité de Ética en Investigación (CEI) de este hospital, que se encargan de vigilar el buen manejo de los datos personales y médicos que usted y los pacientes han autorizado para que sean utilizados en la realización de estudios de investigación como el presente. Estas instituciones u organismos pueden solicitar en cualquier momento a los investigadores de este estudio, la revisión de los procedimientos que se realizan con la información y con las mediciones que se realizaron a su hijo (o el paciente menor de edad del cual es usted tutor), con la finalidad de verificar que se haga un uso correcto y ético de los mismos; por lo que podrán tener acceso a esta información que ha sido previamente asignada con un código de identificación, cuando así lo requieran.

De acuerdo con la Ley General de Protección de Datos Personales en Posesión de Sujetos Obligados y a Ley de Protección de Datos Personales del estado de San Luis Potosí, los datos personales proporcionados no podrán tratarse, transferirse o utilizarse para fines no descritos expresamente en este documento, a menos que sea estrictamente necesario para cumplir el ejercicio o con una obligación legal justificable en función del bienestar del paciente o de la salud de la población. Cualquier otro uso que se requiera para el uso de estos datos, análisis o manejo de sus muestras y/o resultados de los análisis que se describen en este documento, deberá ser informado y solicitado con la debida justificación al Comité de Ética en Investigación de este Hospital, que determinará la pertinencia de la solicitud y, en su caso, autorizará un uso diferente para sus datos,

muestras y/o productos derivados de sus muestras y/o resultados. Siempre se respetarán los lineamientos y normas legislativos nacionales e internacionales y en beneficio y protección de la integridad de los actores participantes.

Consideraciones Éticas:

Este estudio se considera de bajo riesgo ya que únicamente se solicitarán dos muestras de sangre venosa, con un volumen aproximado de una cucharada, en un periodo no mayor a 48h (dos días) posterior a la administración del tratamiento, según lo indicado por el médico tratante.

Se le entregará una copia de este consentimiento informado, firmada por el investigador responsable donde se incluyen sus datos de contacto y los datos del Comité de Ética en Investigación de este hospital para aclarar cualquier duda que pudiese surgir.

Datos de contacto en el caso de tener dudas:

En caso de dudas, preguntas o aclaraciones relacionadas con el estudio, o sobre reacciones adversas relacionadas con el tratamiento prescrito, podrá dirigirse con:

Investigador principal

Dr. Jorge Luis García Ramírez
Departamento de Neuropediatría
Hospital Central "Dr. Ignacio Morones Prieto"
Av. Venustiano Carranza 2395, Colonia Universitaria
C.P. 78290, San Luis Potosí, S.L.P.
Teléfono: 44 48 34 27 00 ext. 22625
Teléfono celular: 4441974299

Dra. Silvia Romano Moreno
Laboratorio de Farmacia
Facultad de Ciencias Químicas,
U.A.S.L.P.
Av. Dr. Manuel Nava No. 6, Zona Universitaria, C.P: 78290
Teléfono celular: 4442042870

Dra. Rosa del Carmen Milán Segovia
Laboratorio de Biofarmacia y Farmacocinética
Facultad de Ciencias Químicas,
U.A.S.L.P.
Av. Dr. Manuel Nava No. 6, Zona Universitaria, C.P: 78290
Teléfono: 4448262300, ext: 6438
Teléfono celular: 4441055119

Q.F.B. Arson Nefertary Montoya Lara
Laboratorio de Biofarmacia y Farmacocinética
Facultad de Ciencias Químicas,
U.A.S.L.P.
Av. Dr. Manuel Nava No. 6, Zona Universitaria, C.P: 78290
Teléfono celular: 4442924530

Si usted tiene alguna pregunta con respecto a los derechos de su hijo (o del paciente menor de edad del cual es usted tutor) como participante en el estudio de investigación, también puede ponerse en contacto con una persona no involucrada con el equipo de investigadores de este estudio:





COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN
HOSPITAL CENTRAL "DR. IGNACIO MORONES PRIETO"

Documentos de Apoyo para los Investigadores

Comité de Ética en Investigación

Dra. Ana Ruth Mejía Elizondo,
presidente del Comité Hospital Central "Dr. Ignacio Morones Prieto"
Av. Venustiano Carranza 2395, Colonia Universitaria,
C.P. 78290, San Luis Potosí, S.L.P.
Teléfono 444 834 2701, ext. 1710



AVISO DE PRIVACIDAD INTEGRAL

EL HOSPITAL CENTRAL "DR. IGNACIO MORONES PRIETO", con domicilio en Av. Venustiano Carranza # 2395 Zona Universitaria, código postal 78290, en esta ciudad capital de San Luis Potosí S.L.P., es la autoridad responsable del tratamiento y protección de sus datos personales que nos proporcione.

Este organismo trata los datos personales de conformidad con lo dispuesto con los artículos, 6 apartado A, fracción II y 16 párrafo segundo de la Constitución Política de los Estados Unidos Mexicanos; así como el artículo 17, fracción III, párrafo segundo de la Constitución del Estado de San Luis Potosí, artículos 27 y 82 de la Ley de Transparencia y Acceso a la Información Pública del Estado, así como los numerales 13, 19 y 36 Ley de Protección de Datos Personales en Posesión de los Sujetos Obligados del Estado de San Luis Potosí.

Los datos personales que se recaben se utilizarán según sea el caso, para:

- La atención médica con motivo de los servicios de salud que se ofrecen.
- La función de docencia, investigación y extensión en el área de la salud, dado que este organismo realiza actividades con diversas facultades, de la Universidad Autónoma de San Luis Potosí.
- La función administrativa debido a las actividades, financieras, fiscales, jurídicas, procesos de adquisiciones, contratación de servicios, atención a quejas y denuncias, procesos mercantiles y contables, atención de solicitudes de acceso a la información pública.
- La función del proceso de contratación de personal por parte del departamento de recursos humanos de este hospital.

El aviso de privacidad integral completo lo puede consultar en la siguiente liga:

<https://www.hospitalcentral.gob.mx/aviso%20de%20privacidad.htm>



DECLARACIÓN DE ACEPTACIÓN DEL CONSENTIMIENTO INFORMADO

Si usted desea que su hijo (o el paciente menor de edad del cual es usted tutor) participe de manera voluntaria en esta investigación, por favor proporcione su nombre, firma y fecha este documento en los espacios proporcionados en la parte inferior. Su firma significa que usted acepta lo siguiente:

1. Se me ha dado la información completa y adecuada en forma verbal y por escrito sobre el objetivo del estudio y me han explicado los riesgos y los beneficios de la



COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN
HOSPITAL CENTRAL "DR. IGNACIO MORONES PRIETO"

Documentos de Apoyo para los Investigadores



participación de mi hijo (o del paciente menor de edad del cual soy tutor) en lenguaje claro.

2. Se me ha informado que puedo retirar mi consentimiento y terminar la participación en este estudio de mi hijo (o el paciente menor de edad del cual soy tutor) en cualquier momento sin afectar su derecho a recibir atención médica.
3. Es mi responsabilidad preguntar para aclarar cualquier punto que no entienda en relación con la participación en este estudio de mi hijo (o del paciente menor de edad del cual soy tutor). He hecho todas las preguntas a la persona que realiza el proceso de consentimiento y he recibido respuestas satisfactorias.
4. No he ocultado o distorsionado cualquier condición médica actual o cualquier antecedente médico relacionado con la salud de mi hijo (o del paciente menor de edad del cual soy tutor) y he respondido a todas las preguntas en forma precisa y verdadera.
5. Soy mayor de edad y legalmente capaz de dar este consentimiento como responsable de mi hijo o como tutor del paciente menor de edad del cual soy tutor.
6. Acepto que mi hijo (o el paciente menor de edad del cual soy tutor) participe en este estudio de manera voluntaria sin que me haya presionado u obligado. Entiendo que mi negación a su participación o la discontinuación de su participación en cualquier momento no implicará penalidad o pérdida de beneficios a los que de otra forma tiene derecho.
7. Entiendo y estoy de acuerdo en que la información obtenida a partir del presente estudio puede ser utilizada para la publicación de estos resultados con fines académicos como parte de la divulgación científica y como apoyo a la práctica clínica, pero que en todo momento se utilizará un código asignado para mantener el anonimato y la confidencialidad de los datos de mi hijo o el paciente menor de edad del cual soy tutor.
8. Me han explicado que la información personal y clínica que he consentido en proporcionar conservará mi privacidad y que se utilizará solo para los fines que deriven de este estudio.
9. Los investigadores que participan en este proyecto se han comprometido a proporcionarme la información actualizada que se obtenga durante el estudio en el momento en el que lo solicite y me entregarán una copia de este documento de consentimiento informado.

Autorización para el uso de datos clínicos

Se le solicita que indique su acuerdo o desacuerdo para que los investigadores responsables de este proyecto puedan revisar los datos del expediente clínico de su hijo (o el paciente menor de edad del cual es tutor), de manera anónima para la realización de este protocolo de investigación, cuyos objetivos y procedimientos se le han explicado y que usted de manera libre y voluntaria les ha proporcionado. Marque con una X su respuesta:

____ Sí, doy mi autorización a los investigadores que participan en este proyecto para el uso de los datos del expediente clínico de mi hijo (o el paciente menor de edad del cual soy tutor), en la investigación que me han explicado.





COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN
HOSPITAL CENTRAL "DR. IGNACIO MORONES PRIETO"



No doy mi autorización a los investigadores que participan en este proyecto para el uso de los datos del expediente clínico de mi hijo (o paciente menor de edad del que soy tutor) en la investigación que me han explicado.

Autorización para informar al médico tratante de la participación de mi hijo en este estudio de investigación y para que sus resultados sean incluidos en el expediente clínico.

Se le solicita que indique su acuerdo o desacuerdo para que los investigadores responsables de este estudio de investigación le informen al médico tratante de su hijo (o el paciente menor de edad del que es tutor), el Dr. Jorge Luis García Ramírez, que ha aceptado que su hijo participe en este estudio de farmacocinética de Levetiracetam con el número de registro 52-24 ante el CEI de este hospital y para que los resultados obtenidos de las muestras de sangre que consintió proporcionar sean incluidos en su expediente clínico para que puedan ser utilizados como referencia para el tratamiento por su médico tratante. Marque con una X su respuesta:

☐ Sí, doy mi autorización a los investigadores para que informen al médico tratante la participación de mi hijo (o menor de edad del que soy tutor) en este estudio de investigación y para que se incluyan los resultados en su expediente, de acuerdo con lo anterior mencionado y tal como me han explicado.

☐ No doy mi autorización a los investigadores para que informen al médico tratante la participación de mi hijo (o menor de edad del que soy tutor) en este estudio de investigación y para que se incluyan los resultados en su expediente, de acuerdo con lo anterior mencionado y tal como me han explicado.

Por medio del presente documento de consentimiento informado acepto que mi hijo o el paciente menor de edad del cual soy tutor participe en el estudio médico denominado **"DESARROLLO Y VALIDACIÓN DE UN MODELO FARMACOCINÉTICO POBLACIONAL DE LEVETIRACETAM EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON EPILEPSIA"**, de manera libre y voluntaria.

NOMBRE DEL PACIENTE	FIRMA O HUELLA
FECHA DE LA OBTENCIÓN DEL CONSENTIMIENTO INFORMADO	

NOMBRE DEL PRIMER REPRESENTANTE LEGAL	FIRMA DE PRIMER REPRESENTANTE LEGAL
FECHA DE LA OBTENCIÓN DEL CONSENTIMIENTO INFORMADO	PARENTESCO (MADRE/PADRE/REPRESENTANTE LEGAL)
DIRECCIÓN / TELÉFONO DE CONTACTO DEL PRIMER REPRESENTANTE	

38



COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN
HOSPITAL CENTRAL "DR. IGNACIO MORONES PRIETO"

Documentos de Apoyo para los Investigadores



NOMBRE DEL SEGUNDO REPRESENTANTE LEGAL		FIRMA DE SEGUNDO REPRESENTANTE LEGAL	
FECHA DE LA OBTENCIÓN DEL CONSENTIMIENTO INFORMADO		PARENTESCO (MADRE/PADRE/REPRESENTANTE LEGAL)	
DIRECCIÓN / TELÉFONO DE CONTACTO DEL SEGUNDO REPRESENTANTE			

NOMBRE DEL TESTIGO 1		FIRMA DEL TESTIGO 1	
FECHA		PARENTESCO	
DIRECCIÓN / TELÉFONO DE CONTACTO DEL TESTIGO 1			

NOMBRE DEL TESTIGO 2		FIRMA DEL TESTIGO 2	
FECHA		PARENTESCO	
DIRECCIÓN / TELÉFONO DE CONTACTO DEL TESTIGO 2			

Q.F.B. Arson Nefertary Montoya Lara
INVESTIGADOR PARTICIPANTE EN EL PROTOCOLO

Dr. Jorge Luis García Ramírez INVESTIGADOR PRINCIPAL Departamento de Neuropediatría División de Pediatría Hospital Central "Dr. Ignacio Morones Prieto" CÉDULA PROFESIONAL: 1114855	Dra. Rosa del Carmen Milán Segovia CO-INVESTIGADOR Laboratorio de Biofarmacia y Farmacocinética Facultad de Ciencias Químicas, Universidad Autónoma de San Luis Potosí CÉDULA PROFESIONAL: 697494
--	--

ANEXO 1.2: Formato de asentimiento informado de paciente pediátrico (pacientes de 11 años en adelante)



COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN
HOSPITAL CENTRAL "DR. IGNACIO MORONES PRIETO"

Documentos de Apoyo para los Investigadores



ESTUDIO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA CON INTERVENCIÓN DE BAJO RIESGO

24 JUL 2024

COMITÉ DE INVESTIGACIÓN

24 JUL 2024

COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN
SAN LUIS POTOSÍ, S.L.P.

DOCUMENTO DE ASENTIMIENTO INFORMADO
HOSPITAL CENTRAL "DR. IGNACIO MORONES PRIETO"
DEPARTAMENTO DE PEDIATRÍA
FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS, UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE SAN LUIS POTOSÍ

PACIENTE MENOR DE EDAD	
TÍTULO DEL PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN	
Desarrollo y validación de un modelo farmacocinético poblacional de Levetiracetam en pacientes pediátricos con epilepsia	
Nº REGISTRO DEL PROTOCOLO AUTORIZADO ANTE EL COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN	PERIODO DE EJECUCIÓN DEL PROTOCOLO AUTORIZADO
52-24	24jul 2024 - 24jul 2025
INVESTIGADOR PRINCIPAL	ADSCRIPCIÓN DEL INVESTIGADOR PRINCIPAL
Dr. Jorge Luis García Ramírez	Departamento de Pediatría División de Pediatría Hospital Central "Dr. Ignacio Morones Prieto"
CO-INVESTIGADOR	ADSCRIPCIÓN DEL CO-INVESTIGADOR
Dra. Rosa del Carmen Milán Segovia Dra. Silvia Romano Moreno	Laboratorio de Biofarmacia y Farmacocinética Facultad de Ciencias Químicas Universidad Autónoma de San Luis Potosí
FECHA DE LA PRESENTACIÓN DEL ASENTIMIENTO INFORMADO	
Nº DE IDENTIFICACIÓN DEL PACIENTE	

El Departamento de Pediatría del Hospital Central "Dr. Ignacio Morones Prieto", en colaboración con la Facultad de Ciencias Químicas de la Universidad Autónoma de San Luis Potosí, realizan un estudio de investigación en niños sobre el medicamento Levetiracetam, el cual se usa para controlar las convulsiones, para saber si la dosis que se te da es la adecuada.

Te invitamos a participar en este estudio porque te han diagnosticado epilepsia, es decir, tú presentas episodios de convulsiones recurrentes y tienes una edad entre los 2 y 17 años. Para que tu tratamiento sea más efectivo es importante medir las cantidades de Levetiracetam en tu sangre.

Tu participación en el estudio consistiría en que nos respondas algunas preguntas acerca de tus datos generales tales como tu edad, peso o estatura y otros datos médicos relevantes. También te vamos a pedir que nos permitas tomar dos muestras sanguíneas, cada una con un volumen no mayor a una cucharada. Estas muestras se obtendrán de una punción en tu antebrazo no dominante, con una aguja estéril en la que se conecta directamente el tubo nuevo que contendrá

24 JUL 2024

la sangre. Es importante que sepas que tu padre o tutor pueden estar presentes durante la toma de muestra, por tu comodidad.

Si decides aceptar participar en este estudio, durante la toma de muestra puedes sentir una ligera sensación de dolor y ardor, y puede aparecer un moretón que desaparecerá en un periodo máximo de 2 días, existe una baja probabilidad de inflamación o la formación de un coágulo en el sitio de punción. En ese caso, deberás decirle inmediatamente al Dr. Jorge Luis García Ramírez.

De la misma forma, en caso de que presentes un efecto negativo por la toma del medicamento, debes informar al Dr. Jorge Luis García Ramírez. Él va a registrar el efecto negativo y decidirá la forma de atenderte para evitar que te siga causando molestias y puedas continuar tu tratamiento.

Tu participación en el estudio es voluntaria y aun cuando tu papá, mamá o tu tutor legal nos hayan dado su permiso para que participes, tú puedes decidir si participas o no en el estudio, nadie te va a forzar. También es importante que sepas que, si aceptas participar en el estudio, y en cualquier momento ya no quieres continuar o si no quieres responder alguna de las preguntas que te vamos a hacer, puedes decirlo a la persona que esté en ese momento contigo y/o al médico investigador responsable de este estudio, no tendrás problemas y no cambiará tu atención médica en este hospital.

Toda la información personal y médica que tú nos proporciones para este estudio será de carácter estrictamente confidencial; es decir, que no se le va a proporcionar a ninguna otra persona y será utilizada únicamente por el equipo de investigación de este proyecto. Nadie podrá conocerla, ni va a ser utilizada con ningún otro propósito. Esta información se conjuntará con la de otros participantes como tú para realizar el presente estudio, y con la finalidad de mantener tu anonimato, se te asignará un código para el uso de sus datos.

Es importante que sepas que los resultados de este estudio serán publicados en alguna revista científica especial para médicos, químicos, enfermeros y otras personas que trabajen en áreas relacionadas con la salud de los pacientes. Pero todos los datos generales y clínicos tuyos y de todos los otros participantes serán anónimos, de tal manera que tu o cualquiera de los pacientes que participen en este estudio no podrán ser identificados.

Si aceptas participar en este estudio, te pedimos que por favor pongas una cruz (X) en el cuadrado de abajo que dice "Sí quiero participar". Si no quieres participar, entonces vas a marcar el cuadrado que dice "No quiero participar". También te vamos a pedir que escribas tu nombre completo y la fecha de hoy en las líneas de abajo.

Si tienes alguna duda, por más pequeña que sea, puedes preguntarle con toda la confianza al Dr. Jorge Luis García Ramírez y él te ayudará a resolverla con toda claridad.



COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN
HOSPITAL CENTRAL "DR. IGNACIO MORONES PRIETO"

Documentos de Apoyo para los Investigadores

- ☐ Si quiero participar
☐ No quiero participar

Nombre: _____

Fecha: _____

Dr. Jorge Luis García Ramírez
Investigador principal del estudio de investigación



ANEXO 1.3: Formato de retiro voluntario de estudio clínico



COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN
HOSPITAL CENTRAL "DR. IGNACIO MORONES PRIETO"

Documentos de Apoyo para los Investigadores

REVOCACIÓN DEL CONSENTIMIENTO INFORMADO

Manifiesto al Investigador Principal, el Dr. Jorge Luis García Ramírez, que es mi voluntad revocar el consentimiento informado que hemos aceptado el día _____, para que nuestro(a) hijo(a) participe en el protocolo de Investigación titulado "Desarrollo y validación de un modelo farmacocinético poblacional de Levetiracetam en pacientes pediátricos con epilepsia". Es nuestro derecho solicitar que los datos clínicos y personales, así como los resultados de las pruebas que le han realizado a nuestro(a) hijo(a) hasta el momento, sean eliminados de esta investigación y ya no sean incluidos en los resultados finales y los reportes o publicaciones que se generarán de este estudio de investigación.

NOMBRE DEL PACIENTE	FIRMA O HUELLA
FECHA DE LA REVOCACIÓN DEL CONSENTIMIENTO INFORMADO	

NOMBRE DEL PRIMER REPRESENTANTE LEGAL	FIRMA DE PRIMER REPRESENTANTE LEGAL
FECHA DE LA REVOCACIÓN DEL CONSENTIMIENTO INFORMADO	PARENTESCO (MADRE/PADRE/REPRESENTANTE LEGAL)
DIRECCIÓN / TELÉFONO DE CONTACTO DEL PRIMER REPRESENTANTE	

NOMBRE DEL SEGUNDO REPRESENTANTE LEGAL	FIRMA DE SEGUNDO REPRESENTANTE LEGAL
FECHA DE LA REVOCACIÓN DEL CONSENTIMIENTO INFORMADO	PARENTESCO (MADRE/PADRE/REPRESENTANTE LEGAL)
DIRECCIÓN / TELÉFONO DE CONTACTO DEL SEGUNDO REPRESENTANTE	



2024, Año del Bicentenario del Congreso Constituyente del Estado de San Luis Potosí
Av. Venustiano Carranza No. 2395 Zona Universitaria, C.P. 78290 San Luis Potosí, S.L.P.

www.hospitalcentral.gob.mx



COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN
HOSPITAL CENTRAL "DR. IGNACIO MORONES PRIETO"

Documentos de Apoyo para los Investigadores

NOMBRE DEL TESTIGO 1	FIRMA DEL TESTIGO 1
FECHA DE LA REVOCACIÓN DEL CONSENTIMIENTO INFORMADO	

NOMBRE DEL TESTIGO 2	FIRMA DEL TESTIGO 2
FECHA DE LA REVOCACIÓN DEL CONSENTIMIENTO INFORMADO	

INVESTIGADOR PRINCIPAL Dr. Jorge Luis García Ramírez Departamento de Neuropediatría División de Pediatría Hospital Central "Dr. Ignacio Morones Prieto" CÉDULA PROFESIONAL: 1114855

