



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE SAN LUIS POTOSÍ
FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS
POSGRADO EN CIENCIAS FARMACOBIOLOGICAS



“Diseño de una estrategia para optimizar la terapia antimicrobiana de dos fármacos en neonatos con infecciones mediante aproximación poblacional”

TESIS

Para la obtención del título de
Maestría en Ciencias Farmacobiológicas

PRESENTA

Q.F.B BOER PÉREZ FRIDA SOFÍA

DIRECTORA

Dra. Rosa del Carmen Milán Segovia

Co-DIRECTORA

Dra. María Victoria Lima Rogel

ASESORAS

Dra. Silvia Romano Moreno

Dra. Susanna Edith Medellín Garibay

San Luis Potosí, San Luis Potosí. 12 agosto de 2021

“Diseño de una estrategia para optimizar la terapia antimicrobiana de dos fármacos en neonatos con infecciones mediante aproximación poblacional” por Frida Sofía Boer Pérez se distribuye bajo una Licencia Creative Commons Atribución-NoComercial-SinDerivadas 4.0 Internacional.



Este trabajo fue financiado en parte mediante el Apoyo a la Incorporación de Nuevos PTC, otorgado por el Programa para el Desarrollo Profesional Docente de la Secretaría de Educación Pública (oficio número 511-6/2020-8585) y realizado en:

- Laboratorio de Biofarmacia y Farmacocinética en la Facultad de Ciencias Químicas
- Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales del Hospital “Dr. Ignacio Morones Prieto”.

Programa académico: **Posgrado en Ciencias Farmacobiológicas.**

Línea de generación y aplicación innovadora del conocimiento (LGAC): Estudios biofarmacéuticos y farmacocinéticos para el uso racional de medicamentos.

El programa de Maestría en Ciencias Farmacobiológicas de la Universidad Autónoma de San Luis Potosí pertenece al Programa Nacional de Posgrados de Calidad (PNPC) del CONACyT, registro 003382, Nivel en desarrollo.

Número de registro de la beca otorgada por CONACyT: **745752**





UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE SAN LUIS POTOSÍ
FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS
POSGRADO EN CIENCIAS FARMACOBIOLOGICAS



“Diseño de una estrategia para optimizar la terapia antimicrobiana de dos fármacos en neonatos con infecciones mediante aproximación poblacional”

TESIS

Para la obtención del título de
Maestría en Ciencias Farmacobiológicas

PRESENTA

Q.F.B BOER PÉREZ FRIDA SOFÍA

DIRECTORA

Dra. Rosa del Carmen Milán Segovia

Co-DIRECTORA

Dra. María Victoria Lima Rogel

ASESORAS

Dra. Silvia Romano Moreno
Dra. Susanna Edith Medellín Garibay

SINODALES

Dra. Rosa del Carmen Milán Segovia

Facultad de Ciencias Químicas
Universidad Autónoma de San Luis Potosí

Dra. María Victoria Lima Rogel

Hospital Central “Dr. Ignacio Morones Prieto”

Dra. Silvia Romano Moreno

Facultad de Ciencias Químicas
Universidad Autónoma de San Luis Potosí

Dra. Susanna Edith Medellín Garibay

Facultad de Ciencias Químicas
Universidad Autónoma de San Luis Potosí

San Luis Potosí, S.L.P. agosto 2021

DEDICATORIA

A mis padres por su apoyo moral, su amor y comprensión que desde pequeña me han brindado, por fomentar en mi la pasión para seguir mis metas y trabajar siempre por ser la mejor versión de mí.

A mis hermanos y sobrinos, por saber sacarme una sonrisa incluso en los malos días, brindarme su apoyo incondicionalmente y recordarme valorar los hermosos detalles del día a día que en ocasiones vemos como cotidianidad.

Especialmente a mi hermana Claudia por brindarme el consejo preciso para cada situación, así como su comprensión y ternura.

A mi amiga Dinora por su cariño, paciencia y palabras sinceras en cada noche de desvelo.

A mis asesoras de tesis por brindarme su asesoría y llenarme de conocimientos, no solo académicos, si no también lecciones de vida, siempre mostrando disposición hacia mí.

Y a mí por permitirme realizar lo que me apasiona y no frenarme ante los miedos.

“La ciencia y la vida cotidiana ni deben, ni pueden estar separadas”.

Rosalind Franklin

AGRADECIMIENTOS

A la Dra. Rosa Milán por orientarme en el camino de la investigación clínica y por brindarme su tiempo y comprensión, así como la oportunidad de pertenecer a su equipo de trabajo.

A la Dra. Silvia Romano por otorgarme su soporte y amor por la Farmacia Clínica y la Farmacocinética aplicada.

A la Dra. Susanna Medellín por guiarme en el camino de la Farmacometría.

A la Dra. Victoria Lima por mostrarme la pasión del cuidado al paciente neonato y concederme la confianza para realizar el presente proyecto.

Al equipo de trabajo del laboratorio de Farmacocinética clínica y Farmacogenética por capacitarme y apoyarme en mi camino académico. Especialmente a Ana Soco por transmitirme sus conocimientos y apoyarme en el desarrollo y validación de métodos analíticos.

A los médicos residentes de la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales del Hospital Central “Dr. Ignacio Morones Prieto”, por su accesibilidad y apoyo en la toma de muestras sanguíneas.

A los padres de los bebés que participaron en el desarrollo del proyecto por la confianza brindada.

Y al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología por el financiamiento otorgado que me permitió avanzar en mi camino profesional.

RESUMEN

Introducción: El uso de antibióticos en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales para infecciones nosocomiales complicadas se emplean de manera “off label”. La variabilidad interindividual atribuida a las diferencias fisiológicas que presentan los neonatos conduce a alta variación en los parámetros farmacocinéticos de los antimicrobianos, lo que afecta su eficacia clínica e incrementa la probabilidad de desarrollar farmacorresistencia y nefrotoxicidad. La aplicación de estudios farmacocinéticos poblacionales en neonatos representa una herramienta para la optimización de la terapia farmacoterapéutica. **Objetivo:** Diseñar una estrategia para optimizar la terapia del fármaco A y fármaco B en neonatos con infecciones graves a partir de concentraciones plasmáticas (Cp) de ambas moléculas y de un modelo farmacocinético poblacional de referencia. **Metodología:** Se validó un método analítico por cromatografía de líquidos de ultra alta resolución acoplada a un detector de espectrometría de masas en tándem (UPLC-MS/MS) para cuantificar el fármaco A y el fármaco B en micro-muestras de plasma de pacientes neonatos con infecciones graves. Se realizó la búsqueda de modelos farmacocinéticos poblacionales para ambos fármacos en pediátricos, de los cuales se utilizó el modelo 1 como referencia en el diseño de los tiempos de muestreo óptimos para monitorización de la terapia en neonatos mediante aproximación poblacional. Se desarrolló un estudio analítico y longitudinal en un grupo piloto de 7 neonatos con diagnóstico o sospecha de infección grave bajo tratamiento con los fármacos A y B. Se evaluó la capacidad predictiva de los modelos descritos en la bibliografía con las Cp de ambas moléculas observadas en el grupo piloto, haciendo uso del programa NONMEM®. **Resultados:** El método analítico por UPLC-MS/MS demostró su validez para cuantificar los fármacos A y B en muestras de 50 µL de plasma. El método fue lineal, preciso y exacto en el intervalo de 0.65 a 100 µg/mL para el fármaco A y de 0.6 a 72.0 µg/mL para el fármaco B (NOM-177-SSA1-2013). El esquema de muestreo sugerido consta de 3 muestras sanguíneas post-infusión y los tiempos de muestreo dependen del intervalo de dosificación empleado. Los tiempos sugeridos cambian para un intervalo de 12 horas. La Cp media observada en el grupo piloto fue de 61.5 (5.7 – 151.2) mg/L para el fármaco A y de 5.6 (1.1-10.9) mg/L para el fármaco B con dosis de 100 y 12.5 mg/Kg, respectivamente, en intervalos de 8 o 12 horas. Las Cp observadas para ambos fármacos no presentaron ajuste con los modelos poblacionales evaluados. **Conclusiones:** Se diseñó una estrategia para la optimización de la terapia antimicrobiana en población neonatal que consta de un método analítico para la cuantificación del fármaco A y el fármaco B mediante UPLC- MS/MS, y los tiempos de muestreo óptimos aptos para la monitorización de la terapia. Las Cp observadas en el grupo piloto no se ajustaron a los modelos farmacocinéticos reportados en la bibliografía en pediatría, lo que implica la necesidad de diseñar un modelo para estos fármacos en población neonatal mexicana. **Palabras clave:** antimicrobianos, neonato, farmacocinética, simulaciones.

ABSTRACT

Introduction: Antibiotics were used "off label" in the Neonatal Intensive Care Unit to treat complicated nosocomial infections. Interindividual variability attributed to physiological differences observed in neonates leads to high variation in drugs A and B pharmacokinetic parameters, which affects its clinical efficacy and increases the probability of developing drug resistance and nephrotoxicity. The application of population pharmacokinetic studies in neonates represents a tool for the optimization of this pharmacotherapeutic therapy. **Objective:** To design a strategy to optimize therapy with drugs A and B in neonates with severe infections based on plasma concentrations (Cp) of both drugs and a reference population pharmacokinetic model. **Methodology:** An analytical method by ultra-high performance liquid chromatography coupled to a tandem mass spectrometry (UPLC-MS/MS) was validated to quantify drugs A and B in plasma micro-samples from neonatal patients with severe infections. A research for previous population pharmacokinetic models of drugs A and B in pediatrics was performed; the model of Li et al, 2013 was used as a reference in the design of optimal sampling times for therapeutic drug monitoring in neonates by population-based approach. An analytical and longitudinal study was carried out in a pilot group of 7 neonates with a diagnosis or suspicion of serious infection and under treatment with drugs A and B. The predictive performance of the models described in the bibliography was evaluated with the Cp of drugs A and B observed in the pilot group, using the NONMEM® program. **Results:** The analytical method by UPLC-MS/MS was validated to quantify drugs A and B from samples of 50 µL of plasma. The method was linear, precise and accurate from 0.65 to 100 µg/mL for drug A and 0.6 to 72.0 µg / mL for drug B (NOM-177-SSA1-2013). The suggested sampling scheme consists of 3 post-infusion blood samples. The suggested times changed for a 8 or 12 hour interval. The population models evaluated are not sufficient to describe the observed Cp of both drugs in neonates with severe infections. **Conclusions:** A strategy was designed for the optimization of antimicrobial therapy in the neonatal population that consists of an analytical method for the quantification of drugs A and B by UPLC-MS/MS, and optimal sampling times suitable for therapeutic drug monitoring. The predictions obtained by the population pharmacokinetic models in pediatrics reported in the literature, do not match with observed concentrations in neonatal patients from current clinical setting. Then, it is necessary and important to develop a pharmacokinetic model in the Mexican neonatal population to optimize the antimicrobial therapy in this special group of patients.

Key Words: antimicrobials, neonate, pharmacokinetics, simulation.

ÍNDICE

CAPÍTULO I. INTRODUCCIÓN.....	1
CAPÍTULO II. ANTECEDENTES	3
2.4 Monitorización terapéutica	3
2.5 Desarrollo de modelos farmacocinéticos poblacionales en neonatos	4
CAPÍTULO III. JUSTIFICACIÓN	6
CAPÍTULO IV. HIPÓTESIS DE TRABAJO	8
CAPÍTULO V. OBJETIVOS	8
5.1 Objetivo general.....	8
5.2 Objetivos específicos	8
CAPÍTULO VI. METODOLOGÍA	9
6.1 Validación de la técnica cromatográfica por UPLC-MS/MS para la cuantificación del fármaco A y el fármaco B en muestras plasmáticas de pacientes neonatos.....	9
6.1.1 Selectividad.	9
6.1.2 Límite inferior de cuantificación (LIC).....	9
6.1.3 Linealidad	10
6.1.4 Efecto de matriz para métodos por espectrometría de masas.....	10
6.1.5 Efecto de acarreo para métodos por espectrometría de masas.	10
6.1.6 Precisión.	11
6.1.6.1 Repetibilidad.	11
6.1.6.2 Reproducibilidad	11
6.1.7 Exactitud	11
6.1.8 Estabilidad de la muestra.....	11
6.2 Establecimiento de los tiempos de muestreo óptimos para la monitorización de la terapia de los fármacos A y B en neonatos.	12
6.2.1 Identificación de los modelos farmacocinéticos poblacionales reportados por otros autores y selección del modelo de referencia.....	12
6.2.2 Modelo de referencia en el programa NONMEM.....	14
6.2.3 Construcción de una base de datos a partir de simulaciones estocásticas.	14

a) Estimación de los parámetros farmacocinéticos típicos a partir de diferentes tamaños de muestra.	15
b) Evaluación del CLFA con diferentes valores de BW y PNA.	15
c) Cálculo de la capacidad de detección de cambio en el valor del CLFA esperada para un tamaño de muestra específico.	15
6.2.4 Evaluación de los diferentes esquemas de muestreo y selección del esquema óptimo.	16
6.3 Cuantificación del fármaco A y fármaco B en un grupo piloto de neonatos con infecciones graves.	16
6.3.1 Criterios de selección de pacientes.	16
a) Criterios de inclusión.	16
b) Criterios de no inclusión.	16
c) Criterios de eliminación.....	17
6.3.2 Toma de muestras sanguíneas y análisis de muestras plasmáticas.	17
6.3.3 Recolección de datos del expediente clínico.	17
6.4 Evaluación de la capacidad predictiva de los modelos farmacocinéticos de referencia en un grupo piloto de neonatos.	18
a) Construcción de los archivos control y archivos de datos para el programa NONMEM.	18
b) Evaluación de la capacidad de estimación <i>a priori</i> de las Cp de los fármacos A y B de los modelos farmacocinéticos poblacionales.	19
c) Evaluación de la capacidad de estimación de Cp de los fármacos A y B con enfoque Bayesiano de los modelos farmacocinéticos poblacionales.	19
6.5 Análisis estadístico.....	20
CAPÍTULO VII. RESULTADOS.....	20
7.1 Validación de la técnica cromatográfica por UPLC-MS/MS para la cuantificación de los fármacos A y B en muestras plasmáticas de pacientes neonatos.	20
7.1.1 Selectividad.	20
7.1.2 Límite inferior de cuantificación.	21
7.1.3 Linealidad.	21
7.1.4 Efecto matriz y efecto de acarreo para métodos por espectrometría de masas.....	22

7.1.5	Precisión.....	22
7.1.6	Repetibilidad.	22
7.1.7	Reproducibilidad.	22
7.1.8	Exactitud	22
7.1.9	Estabilidad de la muestra.....	23
7.2	Establecimiento de los tiempos de muestreo óptimos para la monitorización de la terapia de los fármacos A y B en neonatos.....	23
7.2.1	Evaluación del tamaño de muestra óptimo para el desarrollo de un modelo farmacocinético poblacional para el fármaco A.	23
b)	Evaluación del comportamiento del CLFA con diferentes valores de BW y PNA.	23
C)	Cálculo de la capacidad de detección de cambio en el valor del CLFA esperada para un tamaño de muestra específico.	23
7.2.2	Evaluación de los diferentes esquemas de muestreo y selección del esquema óptimo.	24
7.3.1	Características de los pacientes.	24
7.4	Evaluación de la capacidad predictiva de los modelos farmacocinéticos de referencia en el grupo piloto de neonatos.	25
CAPÍTULO VIII. DISCUSIÓN		26
CAPÍTULO IX. CONCLUSIONES		33
CAPÍTULO X. BIBLIOGRAFÍA		34
CAPÍTULO XI. ANEXOS		39
	Anexo I. Cartas de aprobación de los comités de Ética en Investigación	40
	Anexo II. Consentimiento Informado	43
	Anexo III. Cuadro de operacionalización de variables	44
CAPÍTULO XI. GLOSARIO		46

CAPÍTULO I. INTRODUCCIÓN

Las infecciones son una de las causas más importantes de morbilidad, mortalidad y de secuelas en el recién nacido (1,2). El uso inadecuado de los antibióticos en el tratamiento de las infecciones es producto de una serie de factores, entre los cuales se incluye la prescripción injustificada de los mismos, la selección inadecuada de la vía de administración o posología (dosis, intervalo de dosificación y duración del tratamiento farmacoterapéutico), así como la falta de adherencia terapéutica por parte del paciente (3,4).

Para el 2014 en México, la incidencia de enfermedades nosocomiales en neonatos fue de 4 a 15.4 por 1000 nacidos vivos y de 8.8 a 41.1 por cada 100 egresos, siendo las bacteremias (21-56%) y neumonías (13.9 a 30%) las infecciones más frecuentes. En la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales (UCIN) del Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI, entre los años 2008 y 2009, las bacterias grampositivas ocasionaron el 55.3% de las infecciones neonatales nosocomiales. En 43.4% de éstas se aisló *Staphylococcus coagulasa negativa*. Las bacterias gramnegativas como *Klebsiella pneumoniae* y *Escherichia coli* se aislaron en 21.1 y 11.9% de los casos, respectivamente (5–7).

Los antibióticos figuran entre los medicamentos más utilizados por los pacientes hospitalizados en la UCIN (8). El Centro de Control y Prevención de Enfermedades Infecciosas de los Estados Unidos Americanos (CDC) (2019), reportó que los antibióticos son utilizados en aproximadamente 30% de situaciones innecesarias (9). Este panorama se agrava en pacientes neonatos y principalmente en prematuros, probablemente debido a que el diagnóstico de sospecha de infección es difícil. En estos pacientes, los medicamentos utilizados en su mayoría están bajo aplicaciones “fuera de etiqueta” o como “off label”, es decir, fuera de las indicaciones para las que fueron aprobados. En el tratamiento de infecciones nosocomiales se opta por la utilización de antibióticos de amplio espectro los cuales hayan demostrado eficacia en el tratamiento de infecciones causadas por bacterias prevalentes en la UCIN.

El manejo inadecuado de los antibióticos reduce la efectividad de los tratamientos, lo que incrementa la mortalidad, el periodo de estancia hospitalario y el costo de la atención médica (1,9). En Estados Unidos, se registraron más de 2.8 millones de infecciones por microorganismos resistentes a antibióticos al año, y aproximadamente 35000 personas fallecieron en este mismo lapso de tiempo por esta causa, sin embargo, no se cuenta con estas estadísticas en neonatos (9). Por otra parte, en los países de América Latina se ha observado un aumento en el desarrollo de cepas farmacorresistentes asociado al uso inadecuado y excesivo de los antibióticos (10).

El fármaco A es un antimicrobiano de amplio espectro que se administra en forma concomitante con el fármaco B para el tratamiento de infecciones en pacientes pediátricos hospitalizados. La eficacia de este antimicrobiano tiene relación con el tiempo en el cual sus concentraciones circulantes se mantienen superiores a la mínima concentración inhibitoria.

Con base al Plan Universitario de Control de la Resistencia Antimicrobiana de la UNAM, Ponce y cols. (2018) reportaron que el Hospital Infantil de México “Federico Gómez”, el Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI y el Instituto Nacional de Pediatría, registraron elevada resistencia a antibióticos causada por microorganismos Gram negativos (11).

Desafortunadamente, existen limitados estudios de antimicrobianos en población neonatal, por lo que se desconocen las alteraciones farmacocinéticas que puedan presentar en este tipo de pacientes. La amplia variabilidad interindividual en neonatos puede conducir a diferencias en los parámetros farmacocinéticos de disposición y eliminación del fármaco A y el fármaco B, lo que a su vez puede determinar su eficacia clínica e incrementar el riesgo de desarrollar fallas terapéuticas, resistencia o toxicidad (12,13). Ante este panorama, es preciso proponer la individualización de esquemas de dosificación y con ello lograr la optimización farmacoterapéutica frente a casos de infecciones graves.

CAPÍTULO II. ANTECEDENTES

Los riesgos de ocurrir infecciones graves en los pacientes neonatos hospitalizados cuando cursan en el primer mes de vida son muy altos, por lo que es menester la administración de fármacos del tipo antimicrobiano. Entre los riesgos de su empleo está la ocurrencia de eventos adversos en ocasiones asociados a fallas terapéuticas y a toxicidad.

El uso de antimicrobianos en neonatos y lactantes en sus primeros 6 meses de vida produce disbiosis, con predominio de bacterias que fácilmente pueden desarrollar resistencia y translocación fuera del lumen intestinal, lo que los predispone a mayor riesgo de enfermedades infecciosas graves (14,15). Según Ting y cols. (2016), en pacientes prematuros el uso perinatal de antibióticos estuvo asociado con aumento en el desarrollo de retinopatía del prematuro (OR=1.18; IC 95%=1.06-1.32) y de mortalidad (OR=2.04; IC 95%=1.87-2.21) (16). De igual manera, se observó que el uso de antibióticos de amplio espectro tales como carbapenémicos, betalactámicos y vancomicina en pacientes pediátricos es factor de riesgo para adquirir infecciones por hongos (OR= 1.6; IC 95%= 1.1–2.4) (17).

El uso de antibióticos en la UCIN depende de los datos epidemiológicos sobre los microorganismos aislados con mayor frecuencia en la institución y de la decisión del Comité de Infecciones Nosocomiales, así como del esquema antimicrobiano que siga el hospital para la administración de antibióticos en neonatología; este último con base en la literatura y la evidencia médica consultada.

2.4 Monitorización terapéutica

Los neonatos presentan mayor volumen de líquido extracelular y agua corporal total, baja proporción de tejido adiposo y masa muscular, bajas concentraciones de las proteínas plasmáticas, albúmina y α 1-glicoproteína ácida, altas concentraciones de moléculas endógenas capaces de desplazar los fármacos de su unión a proteínas como la bilirrubina, entre otras características. Las enzimas relacionadas con procesos de metabolismo y eliminación en el neonato se encuentran aún inmaduras (1,18). En neonatos, la infradosificación podría llevar al fracaso terapéutico, con la gravedad que

implican las infecciones en esta etapa de la vida, lo que podría producir secuelas que afecten irreversiblemente el funcionamiento del organismo o causar la muerte. Por otro lado, una sobreexposición al fármaco A provocaría nefrotoxicidad debido a su acumulación en túbulos renales. La administración concomitante con vancomicina en neonatos puede causar daño renal por toxicidad directa sobre las células del túbulo proximal (13,19).

Fuentes de información como Neofax y The Harriet Lane Handbook recomiendan realizar la dosificación de los fármacos A y B en niños menores de 2 años de edad tomando en cuenta el peso al nacer, la GA, la edad postmenstrual (PMA) y la PNA (20,21). No obstante, se ha hecho énfasis en la importancia de contar con modelos farmacocinéticos poblacionales adecuados que permitan realizar el ajuste de dosis en antibióticos con enfoque Bayesiano.

2.5 Desarrollo de modelos farmacocinéticos poblacionales en neonatos

Los modelos farmacocinéticos tienen aplicaciones variadas tales como la optimización de la posología con base en los parámetros típicos, la posibilidad de diseñar un esquema de dosificación para una población específica, y realizar simulaciones para el diseño de ensayos clínicos, entre otras (12). La aproximación poblacional permite la evaluación y aplicación de modelos farmacocinéticos creados en poblaciones diferentes a la de estudio para optimizar la terapia farmacoterapéutica con base a los parámetros farmacocinéticos típicos reportados, mediante simulaciones estocásticas y aproximación Bayesiana. En pacientes pediátricos representa una herramienta para ajustar la terapia farmacológica, al emplear información de estudios anteriores.

Hahn y cols., (2015) evaluaron la capacidad predictiva del modelo farmacocinético de vancomicina para pediátricos reportado por Lamarre y cols. (2000); mediante aproximación poblacional, los autores emplearon el modelo referido para optimizar la terapia con vancomicina en niños menores a 18 años (22). Por otro lado, Ji y cols., (2020) demostraron que las predicciones farmacocinéticas del modelo desarrollado en población de 2 a 12 años para el ajuste de terapia anestésica con propofol, eran aplicables en pacientes con PNA menor a 2 años (23).

En estudios clínicos, las simulaciones estocásticas pueden ser utilizadas para probar si un diseño metodológico permitirá estimar los parámetros farmacocinéticos típicos reportados, y asegurar que las muestras que se desean tomar sean representativas para cumplir con este fin (12). La optimización del diseño metodológico de los estudios farmacocinéticos poblacionales en neonatos, permite minimizar el número de pacientes incluidos en el estudio y el número de muestras requeridas (24).

Debido a que el uso de los fármacos A y B en niños con PNA menor a 2 meses es de aplicación "off label" y dado que los estudios en esta población son escasos, el régimen de dosificación estándar de estos fármacos podría ser inadecuado para los pacientes de la UCIN. Bajo estas circunstancias, se propone diseñar una estrategia para optimizar la terapia con los fármacos A y B en neonatos con infecciones graves, a partir de un modelo farmacocinético poblacional de referencia, con C_p de ambas moléculas, y considerando las características demográficas, clínicas y antropométricas de los pacientes.

CAPÍTULO III. JUSTIFICACIÓN

Los fármacos A y B son ampliamente utilizados en niños con PNA menor a 2 meses para el tratamiento de infecciones sistémicas, bacteremia e infecciones abdominales complicadas, entre las que se encuentran la enterocolitis necrosante. Como ya se mencionó, debido a que su aplicación en esta población es “off-label”, la información de su uso en neonatos está basada en ensayos clínicos limitados.

El desarrollo de estudios farmacocinéticos en esta población presenta diversas limitantes debido a la alta variabilidad interindividual (VII) inherente al desarrollo de los neonatos. Aunado a ello, los neonatos constituyen una población vulnerable a la toma de muestras sanguíneas, motivo por el cual estas deben ser limitadas, tomadas en los tiempos precisos y con el menor volumen posible. Se ha demostrado que el diseño metodológico de los estudios farmacocinéticos con el uso de aproximación poblacional permite diseñar tiempos de muestreo adecuados con fines de caracterizar los parámetros farmacocinéticos poblacionales para optimizar la terapia farmacológica.

Debido a las diferencias fisiológicas que presenta el neonato por su inmadurez, resulta incorrecto el uso de parámetros farmacocinéticos obtenidos de estudios en adultos o en niños de mayor edad. Fuentes como Neofax y The Harriet Lane Handbook recomiendan que las dosis de los fármacos A y B en neonatos se establezcan con base en variables como BW, GA, PMA y PNA. En los neonatos pretérmino y con daño renal se observa incremento del tiempo de vida media del fármaco A, siendo más acentuado en la segunda situación, por lo que es necesario el ajuste de dosis para estos pacientes.

Como ya se mencionó, el esquema de dosificación es muy variado y depende del protocolo de uso de antibióticos en la UCIN de cada institución. Las CMI utilizadas para fijar el régimen de dosificación están en función de datos epidemiológicos locales, tanto de las infecciones presentadas, como de los principales patógenos infecciosos responsables. Actualmente, la dosis más utilizada en neonatología es de 100/12.5 mg/Kg de fármaco A / fármaco B cada 8 o 12 horas dependiendo de GA, PNA y la

gravedad de la infección. En la literatura, las dosis para población con PNA menor a 2 meses van desde 90 a 300 mg/Kg/día del fármaco A.

Dado a que tanto el fármaco A como el fármaco B se eliminan principalmente por el riñón, con Cp del fármaco A mayores a 150 mg/L existe un alto riesgo de nefrotoxicidad que puede acentuarse con el uso concomitante de fármacos tales como la gentamicina. Por otro lado, las Cp del antibiótico por debajo de la CMI podrían llevar al fracaso farmacoterapéutico permitiendo el crecimiento del patógeno infeccioso.

La farmacocinética poblacional es una herramienta para la optimización de la terapia en neonatos al estimar los parámetros farmacocinéticos típicos poblacionales, así como su variabilidad farmacocinética a partir del análisis simultáneo de diferentes tiempos de muestreo por paciente.

A través del presente estudio se propuso validar un método analítico para cuantificar el fármaco A y el fármaco B en micromuestras de plasma y diseñar una estrategia para optimizar su terapia en neonatos con infecciones mediante la evaluación de la capacidad predictiva de los modelos farmacocinéticos poblacionales disponibles en la bibliografía.

CAPÍTULO IV. HIPÓTESIS DE TRABAJO

Con base a las Cp de los fármacos A y B en neonatos y un modelo farmacocinético poblacional reportado en la bibliografía se podrá diseñar una estrategia que permita optimizar la terapia antimicrobiana en este tipo de pacientes con infecciones graves.

CAPÍTULO V. OBJETIVOS

5.1 Objetivo general

Diseñar una estrategia para optimizar la terapia de los fármacos A y B en neonatos con infecciones graves a partir de las Cp de ambas moléculas y de un modelo farmacocinético poblacional de referencia.

5.2 Objetivos específicos

- Validar un método analítico por cromatografía de líquidos de ultra alta resolución acoplada a un detector de masas en tándem (UPLC-MS/MS) para cuantificar el fármaco A y el fármaco B en micro-muestras de plasma de pacientes neonatos con infecciones.
- Establecer los tiempos de muestreo óptimos para la monitorización de la terapia de los fármacos A y B en neonatos mediante aproximación poblacional.
- Cuantificar el fármaco A y el fármaco B en un grupo piloto de neonatos con infecciones graves.
- Evaluar la capacidad predictiva de modelos farmacocinéticos reportados en la bibliografía que incluyan neonatos en su población de estudio.

CAPÍTULO VI. METODOLOGÍA

6.1 Validación de la técnica cromatográfica por UPLC-MS/MS para la cuantificación del fármaco A y el fármaco B en muestras plasmáticas de pacientes neonatos.

La validez del método de bioanálisis para la cuantificación del fármaco A y el fármaco B se verificó en términos de selectividad, efecto de matriz y acarreo para los métodos de espectrometría de masas, linealidad, precisión (repetibilidad y reproducibilidad), exactitud, estabilidad, límite de cuantificación y detección, bajo los lineamientos de la NOM-177-SSA1-2013 (25).

Condiciones cromatográficas del método analítico.

Se utilizó un Cromatógrafo de Líquidos de Ultra Alta Resolución que consiste en bomba cuaternaria, automuestreador, y detector de Espectrometría de masas en tándem. La separación cromatográfica se realizó con una columna UPLC HSS T3 2.1 x 100mm, de 1.8 μm de tamaño de partícula. El sistema de bombeo en gradiente.

Pretratamiento de muestras plasmáticas.

Los estándares empleados para la validación se prepararon en plasma en fresco y fueron sometidos a procesamiento en proporción 1:2 con solución compuesta por acetonitrilo y el estándar interno (EI).

6.1.1 Selectividad.

Se analizaron 6 unidades de plasma libre de fármacos para evaluar el efecto de los componentes de la matriz sobre la respuesta de los analitos. Cada unidad de plasma se procesó individualmente bajo la técnica desarrollada. La respuesta analítica de las interferencias próximas al tiempo de retención se comparó con la respuesta obtenida para el límite inferior de cuantificación de los analitos.

6.1.2 Límite inferior de cuantificación (LIC).

Dado que el límite inferior de cuantificación del método analítico es la C_p más baja de los fármacos que puede medirse con precisión y exactitud, dicho valor se obtuvo para

cada analito. Se utilizó como referencia el 5% de la concentración plasmática máxima (Cp máx) esperada.

6.1.3 Linealidad

El intervalo de concentraciones para la curva de calibración de cada fármaco constó de nueve concentraciones distintas para el fármaco A y ocho para el fármaco B sin incluir las muestras blanco de matriz biológica. Cada punto de la curva de calibración y las muestras blanco fueron procesados por triplicado. Posteriormente se determinó el modelo matemático para determinar la relación entre la Cp y la respuesta obtenida.

Se evaluó que los datos de Cp recuperada de la curva estuvieran dentro del $\pm 15\%$ de la Cp nominal para cada nivel, excepto para el límite inferior de cuantificación para el cual debe ser menor o igual al 20%. Al menos 75% de las concentraciones de la curva de calibración deben cumplir este criterio.

6.1.4 Efecto de matriz para métodos por espectrometría de masas.

Se analizaron 6 unidades de los fármacos en solución metanol-agua 1:1 y 6 unidades de plasma adicionado con la concentración de la muestra control baja (MCB) y alta (MCA) para ambos fármacos y el EI. Se calculó el factor matriz normalizado (FMN) con la siguiente ecuación:

$$FMN = (\text{Respuesta del analito matriz}) / (\text{Respuesta del analito en solución})$$

Posteriormente se evaluó que el %CV obtenido para cada punto fuera menor a 15%.

6.1.5 Efecto de acarreo para métodos por espectrometría de masas.

Se realizaron tres inyecciones de una muestra blanco, siendo una antes y dos después de una inyección del límite superior de cuantificación. Se evaluó que la respuesta analítica de las interferencias próximas al tiempo de retención fuera menor a 20% para el límite inferior de cuantificación del analito y del 5% para el EI.

6.1.6 Precisión.

6.1.6.1 Repetibilidad.

Se analizaron por quintuplicado y en un mismo día el LIC, las muestras control de baja, media (MCM) y alta concentración. Las concentraciones para cada nivel se obtuvieron interpolando la respuesta analítica en la curva de calibración. El %CV del valor promedio no debe ser mayor al 15%, excepto para el LIC que debe ser menor o igual a 20%.

6.1.6.2 Reproducibilidad

Se analizaron las MCB, MCM, MCA, y el LIC por quintuplicado. Se calculó el %CV para cada punto y se evaluó que el valor promedio fuera menor a 15% para cada uno de los puntos excepto para el LIC donde debe ser menor o igual a 20%.

6.1.7 Exactitud

Con los datos de repetibilidad y reproducibilidad se calculó el % de desviación de la concentración obtenida para cada punto analizado, empleando la siguiente fórmula:

$$\% \text{ desviación} = \frac{\text{Concentración adicionada} - \text{Concentración obtenida}}{\text{Concentración adicionada}} * 100$$

Para evaluar la exactitud del método el valor promedio del % de desviación no debe ser mayor al 15%, excepto para el LIC que debe ser menor o igual a 20%.

6.1.8 Estabilidad de la muestra.

Se evaluó la estabilidad de los analitos en la matriz frente a las condiciones de temperatura y tiempo de manipulación y almacenaje, mediante el análisis por triplicado de la respuesta del analito de las muestras control MCB y MCA después de someterlas ante diferentes escenarios:

- a. Estabilidad a corto plazo: Se analizó la estabilidad en el automuestreador, almacenando las muestras preparadas por 24 horas antes de realizar su inyección en el equipo.

- b. Estabilidad a largo plazo: Se analizó la estabilidad en el ultracongelador (-80°C) por un periodo de tiempo de 40 días.
- c. Ciclo congelación-descongelación: Se analizó la respuesta de ambos fármacos después de tres ciclos de congelación, dejando las muestras control por al menos 12 h en el congelador entre cada ciclo y se procedió a descongelarlas completamente a temperatura ambiente.

6.2 Establecimiento de los tiempos de muestreo óptimos para la monitorización de la terapia de los fármacos A y B en neonatos.

6.2.1 Identificación de los modelos farmacocinéticos poblacionales reportados por otros autores y selección del modelo de referencia.

Se seleccionaron de la bibliografía aquellos artículos científicos con un modelo farmacocinético poblacional que incluyeran neonatos en su población de estudio. De esta manera se encontraron 3 modelos farmacocinéticos poblacionales para el fármaco A y 2 para el fármaco B pero ninguno de ellos fue desarrollado exclusivamente en población neonatal.

Las características generales de los modelos encontrados en la bibliografía son las siguientes:

- a. **Modelo 1:** monocompartimental con la caracterización del aclaramiento (CLFA) y volumen de distribución para el fármaco A (VA), las variables que mostraron significancia fueron peso corporal (BW) y aclaramiento de creatinina sérica (Cser) para el cálculo del CLFA y BW para el volumen de distribución.
- b. **Modelo 2:** bicompartimental con la caracterización del aclaramiento y volumen de distribución en el compartimento principal para ambos fármacos (CLFA; volumen de distribución en el compartimento central del fármaco A “V1A”; aclaramiento del fármaco B “CLFB”; volumen de distribución en el compartimento central del fármaco B “V1B”). Las variables significativas para el cálculo del valor del CLFA y CLFB fueron BW y PNA. En cuanto al cálculo de V1A y V1B se utiliza el valor del BW.

- c. **Modelo 3:** monocompartimental con la caracterización del aclaramiento y volumen de distribución para ambos fármacos (CLFA; CLFB; VA; Volumen de distribución del fármaco B “VB”). Las variables significativas para el cálculo del CLFA y CLFB fueron PMA y BW, esta última variable mostro también significancia en el cálculo de VA y VB.

El modelo farmacocinético poblacional mencionado en este escrito como “Modelo 2”, fue seleccionado como modelo de referencia para realizar las simulaciones estocásticas debido a que incluye la PNA de manera directa para la estimación del CLFA.

6.2.2 Modelo de referencia en el programa NONMEM.

Se calcularon los valores de ω (omega) para caracterizar la VII en el CLFA (ω_{CL}) y el volumen de distribución del compartimento central V_1 (ω_{V_1}) con el modelo de referencia y con covariables para el fármaco A empleando el programa NONMEM®. Dichos valores se obtuvieron con el cuadrado del CV reportado por los autores. Así mismo, se calculó el valor de σ (sigma) que corresponde a la varianza del error residual para el modelo de referencia. Al tratarse de un modelo de error proporcional, el valor de σ se calculó dividiendo entre 100 el %CV reportado para el modelo de error residual de 26.9% y elevando al cuadrado el resultado.

6.2.3 Construcción de una base de datos a partir de simulaciones estocásticas.

Se construyó un archivo de datos en Excel para estimar C_p del fármaco A en 100 sujetos, utilizando el valor medio de las covariables de BW y PNA observado en la población original en la cual se diseñó el modelo farmacocinético (BW=2.76 Kg y PNA=6 días).

Mediante el programa NONMEM®, se simularon las C_p del fármaco A correspondientes a los tiempos de 0.5, 1, 3, 4, 6, 8, 9, 10 y 11.5 h post-inicio de la infusión para un neonato estándar codificado en el archivo de datos. Se obtuvieron las C_p del fármaco A simuladas para 100 sujetos con las mismas características.

6.2.4 Evaluación del tamaño de muestra óptimo para el desarrollo de un modelo farmacocinético poblacional para el fármaco A.

a) Estimación de los parámetros farmacocinéticos típicos a partir de diferentes tamaños de muestra.

A partir de los valores farmacocinéticos típicos reportados en el modelo de referencia, se calcularon sus intervalos de confianza (IC95%); con base a esta información se estimó el CLFA y V_1FA para diferentes tamaños de muestra. Posteriormente, con base en el modelo 1 se estimaron los valores de los parámetros farmacocinéticos típicos con el programa NONMEM®. Para ello se modificó el número de sujetos incluidos: 100, 90, 80, 70, 60, 50, 40, 30, 20 y 10, considerando 9 Cp del fármaco A por paciente.

b) Evaluación del CLFA con diferentes valores de BW y PNA.

Se calculó el CLFA con la ecuación del modelo de referencia utilizando diferentes valores para el BW y la PNA. Para observar el cambio en el CLFA ocasionado por la variación del BW o la PNA; al momento de variar una de las covariables la otra tomó el valor medio reportado en la referencia (BW=2.76 Kg; PNA=6 días).

c) Cálculo de la capacidad de detección de cambio en el valor del CLFA esperada para un tamaño de muestra específico.

Se evaluó la capacidad de detección del cambio del CLFA con respecto a cambios de 1 Kg de BW, 1 día de PNA y 0.01 L/h en el aclaramiento de creatinina sérica (CLCser). Lo anterior se realizó con base al tamaño de muestra elegido como óptimo para el desarrollo del estudio poblacional en neonatos con un nivel de significancia de 0.05.

Para este análisis se utilizó la aplicación de bioestadística *on line* del “Hospital General de Massachusetts” (26). Se emplearon las desviaciones estándar reportadas para las covariables de la población del modelo farmacocinético de referencia. En el caso del CLFA, se utilizó el error estándar relativo reportado para calcular la desviación estándar de la muestra.

6.2.4 Evaluación de los diferentes esquemas de muestreo y selección del esquema óptimo.

A partir del número de pacientes seleccionado como óptimo (n=25) se variaron los tiempos post-inicio de la infusión para obtener las Cp del fármaco A simuladas para la base de datos. Posteriormente, se estimaron los parámetros farmacocinéticos típicos con el modelo de referencia en el programa NONMEM®.

6.3 Cuantificación del fármaco A y fármaco B en un grupo piloto de neonatos con infecciones graves.

Se realizó un estudio piloto, clínico, observacional, transversal, prospectivo y cuasi-experimental con muestreo no probabilístico, consecutivo y por conveniencia. Se incluyeron 7 neonatos con diagnóstico o sospecha de infección nosocomial grave atendidos en la UCIN del Hospital Central “Dr. Ignacio Morones Prieto” (HCIMP). El protocolo fue aprobado por el Comité de Ética e Investigación del HCIMP y por el Comité de Ética en Investigación y Docencia de la Facultad de Ciencias Químicas (*Anexo I*). Los padres de los pacientes firmaron la carta de consentimiento informado (*Anexo II*).

6.3.1 Criterios de selección de pacientes.

a) Criterios de inclusión.

Participaron pacientes con PNA <28 días y con diagnóstico o sospecha de infección nosocomial grave en tratamiento con los fármacos A y B. Los pacientes estaban en tratamiento con estos fármacos por lo menos durante 1 o 2 días antes de la toma de muestra para asegurar que se encontraran en equilibrio dinámico.

b) Criterios de no inclusión.

No se incluyeron pacientes alérgicos a los antibióticos betalactámicos o con BW <850 g al día de la toma de muestra ya que por debajo de este valor, el volumen de muestreo sanguíneo sería mayor a 2% del volumen sanguíneo total (el valor de referencia reportado para volumen sanguíneo de un neonato es de 85 mL por Kg de peso) (27,28). Se excluyeron pacientes con hematocrito menor a 35%.

c) Criterios de eliminación.

Se eliminaron del estudio pacientes con limitaciones técnicas al momento de obtener o procesar las muestras sanguíneas, o con reacción adversa tras la administración de los fármacos A y B, o con cambio de esquema antibiótico antes de la toma de muestras.

6.3.2 Toma de muestras sanguíneas y análisis de muestras plasmáticas.

A cada paciente se le tomaron tres muestras de sangre venosa periférica de 500 μL en un tubo microtainer™ con EDTA, por medio de la técnica de punción. Los esquemas de muestreo aplicados fueron diseñados a través de las simulaciones estocásticas del presente estudio.

La toma de muestras sanguíneas estuvo a cargo del médico residente de la UCIN. De estas muestras se separó el plasma el cual se conservó en congelación a -80°C hasta el día de su análisis por el método UPLC-MS/MS. Las muestras de los pacientes fueron analizadas simultáneamente con una curva de calibración y los estándares de baja, media y alta C_p de los fármacos A y B.

6.3.3 Recolección de datos del expediente clínico.

De cada paciente se registraron las siguientes variables: nombre de la madre, sexo del paciente, fecha de nacimiento, PNA, GA, peso al nacer, BW al momento de la toma sanguínea, talla, Apgar score, nombre comercial del medicamento administrado, medicación concomitante, diagnóstico del paciente, dosis prescrita de los fármacos A y B, y su intervalo de dosificación. Se tomaron los datos de química sanguínea (en particular el valor de C_{ser}) y biometría hemática de fecha más reciente al día de la toma de muestra.

En el **Anexo III** se muestra el cuadro de operacionalización de las variables utilizadas.

6.4 Evaluación de la capacidad predictiva de los modelos farmacocinéticos de referencia en un grupo piloto de neonatos.

Con el propósito de determinar la posible utilidad de los modelos poblacionales reportados en la bibliografía para optimizar la terapia de los fármacos A y B, se evaluó la capacidad de predicción de cada uno de ellos.

a) Construcción de los archivos control y archivos de datos para el programa NONMEM.

Para elaborar los archivos control de los 3 modelos reportados en la bibliografía con el programa NONMEM®, se aplicaron las ecuaciones correspondientes a cada parámetro farmacocinético típico y se obtuvieron las estimas iniciales que caracterizan su VII, así como el modelo de error residual.

Se registraron los siguientes datos: número de identificación del paciente (ID), tiempo transcurrido desde su primera dosis (TIME), dosis administrada (AMT), velocidad de infusión (RATE), Cp correspondiente a cada tiempo (DV), comando para estimar el valor de DV (MDV), numero de dosis adicionales a la primera dosis (ADDL), intervalo entre dosis adicionales (II), BW, PNA, PMA, Cser, y presencia o ausencia de terapia concomitante con gentamicina (GENT). Para el dato de la duración de la infusión por paciente se utilizó un valor generalizado de 30 minutos.

Se modificó el número de Cp proporcionado al programa NONMEM® según se hubiera realizado la estimación de las Cp de los fármacos: *a priori* o mediante ajustes Bayesianos tomando en cuenta 1 o 2 valores de Cp de los fármacos A y B.

b) Evaluación de la capacidad de estimación *a priori* de las Cp de los fármacos A y B de los modelos farmacocinéticos poblacionales.

Se estimaron las Cp del fármaco A y del fármaco B de cada paciente en cada modelo utilizando las características antropométricas y clínicas individuales. Para tal efecto, se proporcionó al programa NONMEM® un archivo de datos con las covariables de cada paciente: BW, PNA, edad postmenstrual, Cser, presencia o ausencia de tratamiento concomitante con gentamicina y la dosis administrada del fármaco A y del fármaco B.

Para evaluar la capacidad de predicción *a priori* de cada modelo se calculó el Error de Predicción Medio (EPM), el Error Absoluto de Predicción (EAP) y la Raíz del Error Cuadrático Medio (RECM), con las siguientes ecuaciones:

$$EPM = PRED - OBS$$

$$EAP = |PRED - OBS|$$

$$RECM = \sqrt{\frac{1}{n} \sum_{i=1}^n EPI^2}$$

Donde: PRED= Cp predicha por el modelo 1 evaluar; OBS= Cp cuantificada por la técnica analítica del presente estudio; Epi= Error de predicción individual de cada paciente.

c) Evaluación de la capacidad de estimación de Cp de los fármacos A y B con enfoque Bayesiano de los modelos farmacocinéticos poblacionales.

Se analizó la capacidad de los modelos poblacionales de la bibliografía para predecir las Cp del fármaco A y del fármaco B de cada paciente.

En primera instancia se proporcionó al programa el archivo de datos con los valores de las covariables de cada paciente y un valor observado de Cp entre 1 y 6 horas post-inicio de la infusión. Para un segundo escenario se otorgó el valor de la Cp observada entre las 3 y 9 horas post-inicio de la infusión y por último se proporcionó el valor observado de dos Cp entre las 1 y 12 horas post-inicio de la infusión.

Con los valores Cp predichos individuales por cada modelo y los valores Cp observados en el grupo piloto de neonatos, se calcularon: EPM, EAP y RECM.

6.5 Análisis estadístico

Se realizó un análisis descriptivo de la población incluida utilizando el programa GraphPad Prism versión 5.01; la normalidad de los datos fue evaluada mediante la prueba Shapiro Wilk debido al tamaño de muestra ($n < 30$ individuos).

El análisis de los datos de Cp de los fármacos A y B se realizó con ayuda del software de farmacocinética poblacional y modelaje farmacocinético-farmacodinámico NONMEM® versión 7.4.

CAPÍTULO VII. RESULTADOS

7.1 Validación de la técnica cromatográfica por UPLC-MS/MS para la cuantificación de los fármacos A y B en muestras plasmáticas de pacientes neonatos.

7.1.1 Selectividad.

La respuesta de los 6 blancos matriz analizados fue $\leq 20\%$ para LIC y de 5% para el EI, con lo que se demuestra que no hay interferencia de compuestos endógenos y fármacos de uso común. No hubo respuesta analítica significativa de interferencias próximas al TR de los analitos.

7.1.2 Límite inferior de cuantificación.

El LIC experimental fue de 0.6 y 0.65 $\mu\text{g/mL}$ para el fármaco A y el fármaco B respectivamente; el cual es inferior al mínimo recomendado en la Tabla 3. La validez del LIC fue caracterizada en términos de precisión y exactitud al demostrar variaciones $<20\%$ y errores de cuantificación de $\pm 20\%$ con respecto al valor nominal en términos de linealidad, repetibilidad y reproducibilidad, descritos más adelante y de acuerdo con la NOM-177-SSA-2013.

7.1.3 Linealidad.

El intervalo de linealidad fue establecido de 0.65 a 100 $\mu\text{g/mL}$ para el fármaco A y de 0.6 a 72.0 $\mu\text{g/mL}$ para el fármaco B. El criterio de desempeño fue aprobado ya que, al evaluar al menos 3 curvas de calibración de cada fármaco, los datos de C_p recuperada estuvieron dentro de $\pm 15\%$ de C_p nominal de cada nivel.

7.1.4 Efecto matriz y efecto de acarreo para métodos por espectrometría de masas.

Se obtuvo un %CV menor al 15% para cada muestra control de cada fármaco, lo que indica reproducibilidad en el efecto de la matriz biológica sobre los analitos de estudio, mientras que el efecto de acarreo para los fármacos A y B fue <20% y <5% para el LIC y el EI, respectivamente, como indica la NOM-177-SSA1-2013.

7.1.5 Precisión.

Las Cp del fármaco A de las muestras control fueron 4.0 µg/mL para MCB, 20.0 µg/mL para MCM, 80.0 mg/L para MCA. Las Cp del fármaco B fueron de 3.0 µg/mL para MCB, 15.0 µg/mL para MCM, 60.0 mg/mL para MCA.

7.1.6 Repetibilidad.

El método es repetible ya que al analizar en un mismo día al menos por quintuplicado: LIC, MCB, MCM y MCA, el %CV fue menor al 15%.

7.1.7 Reproducibilidad.

La reproducibilidad se demostró con CV inferiores a 15% al analizar las muestras de control de calidad en 3 corridas diferentes durante dos días y CV menor a 20% para el LIC.

7.1.8 Exactitud

El porcentaje de desviación obtenida entre la Cp nominal y la Cp obtenida para ambos fármacos fue menor a 15% para el LIC y las muestras control (MCB, MCM, MCA) utilizadas en la evaluación de repetibilidad y reproducibilidad.

7.1.9 Estabilidad de la muestra.

Se demostró la estabilidad de los analitos en matriz ya que el % de error de la Cp obtenida para ambos fármacos respecto a la Cp nominal de las muestras fue menor a 15%. Por lo tanto, las muestras son estables por 24 horas en el automuestreador, 40 días en el ultracongelador (-80°C) y después de 3 ciclos de congelación-descongelación, dejando las muestras control al menos 12 h en el congelador entre cada ciclo y descongelándolas completamente a temperatura ambiente.

7.2 Establecimiento de los tiempos de muestreo óptimos para la monitorización de la terapia de los fármacos A y B en neonatos.

7.2.1 Evaluación del tamaño de muestra óptimo para el desarrollo de un modelo farmacocinético poblacional para el fármaco A.

Al realizar las simulaciones se observó que con un mínimo de 10 sujetos es posible representar el comportamiento típico del fármaco A al estimar los valores reportados por el modelo de referencia, para el CL y V_1 con un IC95%, sin embargo, el tamaño de muestra sugerido fue de 25. El tamaño de muestra fue elegido por conveniencia con base a datos de la ocupación hospitalaria de la UCIN del hospital (267 ingresos en el 2019).

b) Evaluación del comportamiento del CLFA con diferentes valores de BW y PNA.

Se encontró una relación positiva entre el CLFA y el BW.

C) Cálculo de la capacidad de detección de cambio en el valor del CLFA esperada para un tamaño de muestra específico.

Una vez seleccionado el tamaño de muestra de 25 pacientes se calculó la capacidad de detección en el cambio del CLFA, con variaciones en BW, PNA y CLCser.

Los resultados fueron estimados con las características de la población con la que se desarrolló el modelo de referencia (desviación estándar para cada variable analizada), con potencia de 90% y significancia de 0.05.

7.2.2 Evaluación de los diferentes esquemas de muestreo y selección del esquema óptimo.

Se estimaron los parámetros farmacocinéticos típicos con 5, 4 y 3 muestras a diferentes tiempos.

Los resultados obtenidos para CLFA y V_1FA sugieren la importancia de tomar muestra al terminar la infusión, ya que, esta muestra es imprescindible para determinar el valor de V_1FA típico dentro de su IC 95%. Esta indicación, es independientemente si se cuenta con suficiente número de muestras por paciente.

En este caso, para caracterizar el comportamiento farmacocinético de los fármacos A y B se sugieren tomar 3 muestras por paciente. Debido a que en neonatología se emplean dos diferentes intervalos de dosificación (de 8 y 12 horas), se tomaron como base los resultados de las simulaciones para ajustar los tiempos de muestreo y ofrecer un rango de toma de muestra flexible. Cuantificación de los fármacos A y B en un grupo piloto de neonatos con infecciones graves.

7.3.1 Características de los pacientes.

En el estudio clínico piloto participó un total de 7 pacientes, de los cuales, 5 correspondieron al sexo masculino; 4 de los pacientes incluidos en el estudio fueron prematuros y uno presentó falla renal aguda.

La infección pulmonar fue la más frecuente (4 pacientes), seguida por los cuadros sistémicos (2 pacientes) y la cavidad abdominal (1 paciente). Uno de estos pacientes incluía vancomicina como medicación concomitante.

A todos los pacientes se les administraron 100 mg/Kg del fármaco A y 12.5 mg/Kg del fármaco B. La definición del intervalo de dosificación entre cada 8 o 12 h, se realizó con base a la PMA y a la PNA del neonato. Dicho esquema está reportado en la edición electrónica de NeoFax versión 2020. Las dosis del fármaco A administradas en infusión oscilaron entre 120 mg a 315 mg, con una media de 190 mg.

7.4 Evaluación de la capacidad predictiva de los modelos farmacocinéticos de referencia en el grupo piloto de neonatos.

Se integraron a la base de datos 7 pacientes con un total de 16 muestras sanguíneas. A través del cálculo del EMP, el EAP y la RECM, se evaluó la capacidad predictiva de los modelos reportados en la bibliografía para población pediátrica. Los resultados obtenidos muestran que el ajuste Bayesiano con 2 Cp representa mejor capacidad de predicción para las Cp de ambos fármacos, ya que muestra un EMP más centrado en comparación con los demás modelos evaluados. Los modelos 1 y 2, tienden a infraestimar las Cp del fármaco A observadas en el grupo piloto.

El modelo 1 con estimación Bayesiana a partir de 2 Cp es el que presenta el valor menor de la RECM para la estimación de las Cp del fármaco A del grupo piloto, seguido por el modelo 2. El modelo 3 es el que presenta mayor magnitud del valor de la Raíz del Error Cuadrático Medio al momento de estimar las Cp del fármaco A y B en general.

El modelo 2 presentó el mejor ajuste de las Cp del fármaco A y del fármaco B observadas en comparación con los otros modelos evaluados.

CAPÍTULO VIII. DISCUSIÓN

Para la población neonatal, el ajuste de dosificación de antimicrobianos es de primera importancia, ya que existen factores propios de la fisiología del paciente (PNA, PMA, género, BW, función renal, función hepática, función cardíaca, etc.), aspectos ambientales relacionados con el entorno en el que se encuentra el paciente (nutrición, medicación concomitante, etc) y aquéllos referentes al patógeno infeccioso (sitio de infección, resistencia a antibióticos, capacidad de desarrollo de biofilm), que influyen en la eficacia del tratamiento antimicrobiano (29).

Se han reportado diferentes técnicas analíticas para la determinación de antibióticos en matrices biológicas diversas. Para el caso particular de los fármacos analizados, se ha reportado métodos analíticos por cromatografía de líquidos para su determinación en plasma, suero, bilis y orina, y también en mezcla con otros antibióticos. Esto último representa una ventaja para la monitorización farmacoterapéutica antimicrobiana en pacientes polimedicados.

El hecho de contar con un método analítico que permita cuantificar los fármacos A y B en muestras plasmáticas a nivel microescala, ofrece la posibilidad de optimizar la terapia antimicrobiana en neonatos con base al objetivo farmacodinámico y farmacocinético que implica mantener las C_p del fármaco A por encima de la CMI en un 70% del intervalo de dosificación (30). Para estos objetivos, los métodos por UPLC-MS/MS permiten la cuantificación de fármacos en plasma con alta sensibilidad, exactitud y precisión a partir de un volumen de muestra pequeño.

En el presente estudio se implementó un método por UPLC-MS/MS para analizar los fármacos A y B en plasma. A través del presente estudio, se propone disminuir el volumen de sangre por muestra de 500 a 250 μL , lo cual permite obtener por lo menos 50 μL de plasma necesario para aplicar el método UPLC-MS/MS desarrollado. Otros autores enfocaron su método analítico al uso de micro-volumen de plasma en la misma magnitud.

Actualmente se ha desarrollado el método de muestreo sanguíneo denominado Dried Blood Spots (DBS). Autores señalan que sólo se requieren 30 μL de sangre de muestra por DBS para cuantificar los fármacos A y B. Sin embargo, utilizar DBS para la monitorización terapéutica de antimicrobianos se encuentra en debate. Aunque el método ofrece la ventaja de disminuir el volumen de sangre necesario para cuantificar fármacos, en la práctica clínica no se ha extendido su uso por la falta de suficiente evidencia acerca de la correlación entre las concentraciones de antimicrobianos en plasma y por DBS (29). Otra alternativa para implementar el ajuste de dosificación de antimicrobianos en pediatría, es la utilización de muestras biológicas menos invasivas como saliva y su análisis por UPLC-MS/MS (31).

Para el desarrollo del método analítico destinado a la cuantificación de los fármacos A y B en micromuestras de plasma, se tomó como base las condiciones establecidas por nuestro equipo de trabajo para la cuantificación de estos fármacos en población adulta (información sin publicar). A partir del método analítico de referencia se disminuyó el volumen de plasma requerido de 100 μL a 50 μL y se cumplieron con los criterios de validez señalados en la NOM-177-SSA1-2013 (25), por lo que el método implementado es aceptable para el análisis de muestras plasmáticas de pacientes neonatos en tratamiento con los fármacos A y B.

Con relación al tamaño de la muestra, se demostró la factibilidad de estimar los parámetros típicos de los fármacos A y B con 10 pacientes. Sin embargo, se decidió aumentar el número de individuos para considerar mayor VII entre la población del modelo de referencia y la población neonatal mexicana. Adicionalmente, se consideró la variabilidad residual (errores en tiempos de muestreo, en la medición de las C_p , en tiempos de administración, etc.). Debido a lo anterior, y a la ocupación hospitalaria de la UCIN del hospital en el que se desarrolló el estudio piloto, se decidió por conveniencia sugerir 25 pacientes.

Otros autores caracterizaron los parámetros farmacocinéticos típicos de las moléculas en estudio con 71 y 32 pacientes. Barker y cols., 2018 consideraron a la estimación poblacional como una herramienta para evaluar el tamaño de muestra indicado en

estudios farmacocinéticos y disminuir la investigación innecesaria en poblaciones vulnerables (12).

Mediante aproximación poblacional se obtuvieron los intervalos de muestreo post-infusión óptimos para la monitorización de los fármacos A y B en neonatos, lo que confiere flexibilidad para la extracción de 3 muestras sanguíneas. Autores como Ku y cols., 2017 señalaron que un diseño de estudio flexible con muestras esparcidas facilitan la coordinación entre el equipo de salud para el desarrollo de estudios farmacocinéticos y monitorización de la terapia (18). El hecho de evitar una hora puntual para la toma de muestra busca minimizar la presión en el personal médico ante una tarea más por desarrollar y ofrece la oportunidad de ajustarse a sus ocupaciones. Según la Organización Panamericana de la Salud (2018) sobre el abordaje y prevención de errores que ocurren en el cuidado del recién nacido, la sobrecarga de tareas en el equipo médico y de enfermería conduce a la fatiga y fomenta la desatención en los procedimientos realizados (32).

El planteamiento de contar con un total de 3 muestras sanguíneas por paciente fue resultado de la caracterización de los parámetros típicos poblacionales del fármaco A y su IC95% reportados con el modelo de referencia. Existen estudios desarrollados con este número de muestras. A diferencia de lo anterior, otros autores utilizan 4 muestras en promedio (2 a 7 muestras) por paciente para el desarrollo de su estudio farmacocinético en lactantes. El uso de DBS requiere menos volumen sanguíneo, lo que permite tomar mayor número de muestras sin llegar a un riesgo hipovolémico en los recién nacidos.

Diversos autores también proponen el uso de “scavenged samples” (muestras sanguíneas destinadas para otros fines como las destinadas a análisis clínicos) para monitorizar fármacos en neonatología (12,18,33). Esta técnica se ha utilizado en el desarrollo de estudios farmacocinéticos de otros antimicrobianos en población neonatal y pediátrica, tal es el caso del modelo farmacocinético poblacional de fluconazol desarrollado por Wade y cols., 2008, en pacientes con PNA < 3 meses (34).

La evaluación del comportamiento del CLFA, mostró un incremento al aumentar el BW y la PNA. Tomando en cuenta que la eliminación del fármaco A es principalmente renal mediante procesos de filtración glomerular y secreción tubular, la relación observada puede deberse al proceso de desarrollo de estos mecanismos durante el periodo de adaptación neonatal (18,35). Es importante considerar que, el desarrollo de la función renal también depende de la edad gestacional del niño, de la nefrogénesis, y específicamente de la glomerulogénesis, los cuales ocurren intrauterinamente desde la semana 9 hasta la semana 34 a 36. En consecuencia, la madurez del sistema renal, así como el número de nefronas al nacer tendrá variaciones entre un neonato pretérmino y uno a término (37). Es altamente factible que lo anterior se vea reflejado en los cambios del tiempo de vida media del fármaco A entre un neonato prematuro (entre 147 y 258 minutos) y uno a término (entre 127 y 217 minutos). Al respecto, las recomendaciones de NEOFAX, la posología de los fármacos A y B se basa en la GA y la PNA del neonato y el ajuste de dosis se recomienda para pacientes que presenten falla renal.

Los resultados del presente estudio indican que es posible detectar un cambio mínimo de 0.053 L/h en el CLFA por cada cambio de 0.01 L/h en el CLCser (L/h), con un tamaño de muestra de 25 pacientes. Por lo tanto, se considera importante caracterizar el cambio en el CLFA con relación a la variación de CLCser, ya que el valor de este indicador en un recién nacido a término aumenta de 1.2 L/h a 2.4 L/h en las primeras 2 semanas de PNA como consecuencia del ascenso en la tensión arterial y el descenso en las resistencias vasculares renales (38).

En este estudio piloto sólo participaron 7 pacientes, dado que el fármaco A es un antibiótico utilizado únicamente en cuadros infecciosos graves en neonatología, y las condiciones de emergencia sanitaria restringieron incrementar la incorporación de mayor número de participantes. Se analizó un total de 21 muestras sanguíneas de las cuales se descartaron 5 debido a errores en el registro de los tiempos de muestreo.

La Cp del fármaco A promedio fue de 61.5 (5.7 – 151.2) mg/L con dosis de 100 mg/Kg en intervalos de 8 o 12 horas. Las Cp del fármaco A observadas en el grupo piloto

fueron menores al valor medio reportado de 103.5 (9.1 – 454.0) mg/L por la población utilizada en el desarrollo del modelo 3, tras la administración de una dosis media de 80 (50-105) mg/Kg, pero mayor a la reportada por la población utilizada en el desarrollo del modelo 1 de 25.6 (0.041 – 502) mg/L tras la administración de una dosis media de 89 (80 – 100) mg/Kg. Las discrepancias observadas entre las Cp del fármaco A del presente estudio y de los autores mencionados, pueden atribuirse a diversos aspectos tales como diferencias en el BW y otros factores fisiopatológicos (no disponibles) en los neonatos participantes en cada estudio, así como a diferentes intervalos de dosificación y tiempos de muestreo aplicados. Pauwels y Allegaert, 2016, mencionan que la prolongación del tiempo necesario para alcanzar el estado estacionario en pacientes neonatos, es un factor a tomar en cuenta para la monitorización farmacoterapéutica (39). Por otro lado, es importante considerar las posibles diferencias en los procesos de extracción y análisis de las muestras sanguíneas que aplica cada autor. En el desarrollo del modelo de referencia A, el 96% de las muestras utilizadas corresponden a “scavenged samples”, por lo que la conservación y tratamiento de dichas muestras es fundamental. Al respecto, es importante señalar que el fármaco A es una molécula sensible a la luz y a altas temperaturas.

Existen diferentes estrategias utilizadas actualmente para la optimización de los regímenes de dosificación en los pacientes, las cuales pueden agruparse principalmente en métodos *a priori* y métodos *a posteriori* también conocidos como de “control adaptado”. Ambos hacen uso de la estimación poblacional (40,41). En el presente estudio se analizó la capacidad de estimar las Cp de los fármacos A y B a partir de los modelos poblacionales reportados en la bibliografía, con ambos métodos. El método *a priori* presentó la menor capacidad de estimación de las Cp de los fármacos A y B, en comparación con el método *a posteriori*. Por principios estadísticos, la estimación Bayesiana con método *a posteriori* presenta ventaja sobre el método *a priori*, ya que los datos de Cp del fármaco en el individuo se estiman con base en los parámetros del modelo poblacional y con la guía de las Cp medidas (41).

Con lo que respecta al método *a posteriori*, el modelo 2 con ajuste Bayesiano a partir de dos Cp, registró mayor capacidad de estimación de los fármacos A y B en el grupo piloto, debido a que presenta un EMP centrado, lo que indica que no tiene tendencia al sobre o infraestimar las Cp de ambos fármacos. Adicionalmente, el resultado obtenido de la REMC toma valores bajos en comparación con los otros modelos poblacionales evaluados.

Una de las posibles razones a las que se atribuye mejor ajuste de las Cp observadas en el grupo piloto al modelo 2, puede deberse al método de obtención de muestras. En el desarrollo de ese modelo farmacocinético poblacional, así como en el grupo piloto, se utilizaron únicamente muestras sanguíneas tomadas en tubo con anticoagulante, sin utilizar ningún método alternativo tales como scavenged samples o DBS. En ese caso, los valores medios reportados para las covariables utilizadas en la estimación de los parámetros farmacocinéticos típicos (PNA= 14.39; BW=2760, se acercan más a los observados en el grupo piloto (PNA= 14 días, BW=1985 g).

La estimación *Bayesiana a posteriori* es apta para la monitorización farmacoterapéutica en la práctica clínica, debido a la flexibilidad permitida en el muestreo, siempre que sean correctamente anotados los tiempos de obtención de las muestras (54). Touw y cols., 2012 aplicaron la estimación Bayesiana para monitorizar la terapia antimicrobiana con aminoglucósidos en población neonatal (43).

En el presente estudio, los errores obtenidos con relación a la estimación de las Cp de los fármacos A y B, supondrían tener implicación clínica en el caso de ser utilizados para la optimización de la terapia antimicrobiana con estos fármacos en el grupo piloto.

Lo antes mencionado se ve reflejado en el valor del EMP obtenido para las Cp del fármaco A estimadas por ajuste Bayesiano con 2 Cp, el cual se encuentra entre -65.29 a 75.31 unidades con un 95% de probabilidad. Un error de esta magnitud en la muestra predosis del fármaco A, implica un error de estimación de hasta tres veces la Cp del fármaco A observada.

La falta de ajuste de los fármacos A y B, respecto a los modelos farmacocinéticos poblacionales evaluados puede deberse a diferentes factores:

- El grupo piloto incluye neonatos a término y prematuros, lo que puede acentuar la VII en los procesos de maduración relacionados con el metabolismo y eliminación de los fármacos (18).
- Las diferencias entre población neonatal mexicana, china y norteamericana. Las características genéticas y ambientales, cambian en cada cultura, lo que puede repercutir en el desarrollo del neonato (45).
- La variabilidad debida a diferencias patológicas entre la población original en la cual se desarrollaron los modelos de la bibliografía y el grupo piloto analizado en este estudio en el que no se excluyeron pacientes con falla renal. Como se mencionó con anterioridad el valor del CLFA en estos pacientes se ve disminuido.
- Las covariables incluidas en los modelos de la bibliografía, pueden diferir de las que muestren significancia para caracterizar los parámetros típicos en el grupo piloto.

Mediante el desarrollo del presente estudio se identificaron los siguientes puntos de mejora que pueden ser implementados en futuros estudios farmacocinéticos en población neonatal:

- Establecer una eficiente comunicación entre el equipo multidisciplinario de la salud y los integrantes del laboratorio de farmacocinética. Asegurar la veracidad de los datos y la integridad de las muestras biológicas (39).
- Contar con los niveles de Cser correspondientes al día de muestreo, debido a que en las primeras semanas de vida este parámetro es muy variado (38).

El presente estudio demuestra la necesidad de caracterizar el comportamiento farmacocinético de los fármacos A y B en población neonatal mexicana, ya que no existe ningún modelo farmacocinético poblacional desarrollado exclusivamente en neonatos.

CAPÍTULO IX. CONCLUSIONES

- El método analítico por UPLC-MS/MS fue estandarizado en plasma para cuantificar de forma simultánea de los fármacos A y B conforme a la NOM-177-SSA1-2013. El método fue lineal. Es preciso y exacto para los controles de calidad de baja, media y alta concentración; sin efecto de acarreo o de matriz al analizar las muestras. Los controles de calidad fueron estables en 3 ciclos congelación–descongelación, en 40 días de almacenamiento a -80°C y 2 días de almacenamiento en el automuestreador del UPLC.
- El volumen de plasma utilizado de $50\ \mu\text{L}$ para la cuantificación de los fármacos A y B hace al método analítico apto para la monitorización farmacoterapéutica de estos antimicrobianos en población neonatal.
- Según la aproximación poblacional, con un tamaño de muestra de 25 pacientes se permitirá la caracterización del comportamiento farmacocinético de los fármacos A y B en población neonatal.
- Se desarrolló un esquema de muestreo flexible y esparcido, el cual se propone para analizar el comportamiento farmacocinético de los fármacos A y B a lo largo del intervalo terapéutico utilizando las C_p a diferentes tiempos.
- Se aplicó el método con micromuestreo validado en este estudio para la cuantificación de los fármacos A y B en pacientes neonatos.
- Las C_p de los fármacos A y B observadas en neonatos no se ajustaron a los modelos farmacocinéticos poblacionales de la bibliografía para pacientes pediátricos. Por lo tanto, no fue posible utilizar estos modelos para la optimización de terapia antimicrobiana en el grupo piloto.
- Se requiere el desarrollo de un modelo farmacocinético poblacional específico en neonatos mexicanos que permita caracterizar el comportamiento farmacocinético de los fármacos A y B a lo largo del intervalo de dosificación con fines de optimizar la terapia con este antimicrobiano.

CAPÍTULO X. BIBLIOGRAFÍA

1. Jiménez E, Valls N, Astudillo P, Valls C, Cavada G, Sandoval A, et al. Evaluación del consumo de antimicrobianos en una unidad de neonatología: Un trabajo en equipo para promover el uso racional de antimicrobianos. *Rev Chil Infectol.* 2017;34(6):544–52.
2. Pérez RO, Lona JC, Quiles M, Verdugo MÁ, Ascencio EP, Benítez EA. Sepsis neonatal temprana, incidencia y factores de riesgo asociados en un hospital público del occidente de México. *Rev Chil Infectol.* 2015;32(4):387–92.
3. Dreser A, Wirtz VJ, Corbett KK, Echániz G. Uso de antibióticos en México: Revisión de problemas y políticas. *Salud Publica Mex.* 2008;50(SUPPL. 4):480–7.
4. World Health Organization. WHO Report on surveillance of antibiotic consumption (2016-2018) Early implementation [Internet]. Who. 2018. Available from: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/277359/9789241514880-eng.pdf>
5. Ramírez M de L, Macías M, Lazcano F. Etiología de la sepsis neonatal en una unidad hospitalaria de segundo nivel. 2007;49(6):391-3. *Salud Publica Mex [revista en internet]* [Internet]. 2007;49(6):391–3. Available from: <http://www.scielo.org.mx/pdf/spm/v49n6/a04v49n6.pdf>
6. Morayta A, Granados EM, Pérez GC, Domínguez W. Incidencia de infecciones nosocomiales en la Coordinación de Pediatría del CMN “20 de noviembre.” *Rev enfermedades Infecc en pediatría* [Internet]. 2006;XIX(75):71–8. Available from: <https://www.medigraphic.com/pdfs/revenfinfped/eip-2006/eip061b.pdf>
7. García H, Martínez A, Peregrino L. Epidemiología de las infecciones nosocomiales en una unidad de cuidados intensivos neonatales. *Rev Infectología pediátrica* [Internet]. 2014;2(52):30–7. Available from: <http://www.medigraphic.com/pdfs/inper/ip-2000/ip003c.pdf>
8. Clark RH, Bloom BT, Spitzer AR, Gerstmann DR. Reported medication use in the neonatal intensive care unit: Data from a large national data set. *Pediatr Off J Am Acad Pediatr* [Internet]. 2006;117(6):1979–87. Available from: <https://pediatrics.aappublications.org/content/117/6/1979>
9. US CDC. Antibiotic resistance threats in the United States. Centers for Disease Control and Prevention. 2019.
10. Zaidi MB, Dreser A, Figueroa IM. A collaborative initiative for the containment of antimicrobial resistance in Mexico. *Zoonoses Public Health.* 2015;62(s1):52–7.
11. Ponce S, Saniger J, Lee W, Martuscelli J, Graue E. Estado actual de la resistencia antimicrobiana en México. Reporte de los hospitales de la red del PUCRA: Resistencia antimicrobiana y Consumo de antibióticos. Programa Universitario de Investigación en Salud. 2018.

12. Barker CIS, Standing JF, Kelly LE, Hanly Faught L, Needham AC, Rieder MJ, et al. Pharmacokinetic studies in children: recommendations for practice and research. *Arch Dis Child*. 2018;103(7):695–702.
13. Murphy HJ, Thomas B, Van Wyk B, Tierney SB, Selewski DT, Jetton JG. Nephrotoxic medications and acute kidney injury risk factors in the neonatal intensive care unit: clinical challenges for neonatologists and nephrologists. *Pediatr Nephrol* [Internet]. 2019; Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s00467-019-04350-3>
14. Vangay P, Ward T, Gerber JS, Knights D. Antibiotics, pediatric dysbiosis, and disease. *Cell Host Microbe* [Internet]. 2015;17(5):553–64. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5555213/pdf/nihms885911.pdf>
15. Simioni J, Hutton EK, Gunn E, Holloway AC, Stearns JC, McDonald H, et al. A comparison of intestinal microbiota in a population of low-risk infants exposed and not exposed to intrapartum antibiotics: The Baby & Microbiota of the Intestine cohort study protocol. *BMC Pediatr* [Internet]. 2016;16(1):1–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/s12887-016-0724-5>
16. Ting JY, Synnes A, Roberts A, Deshpandey A, Dow K, Yoon EW, et al. Association between antibiotic use and neonatal mortality and morbidities in very low-birth-weight infants without culture-proven sepsis or necrotizing enterocolitis. *JAMA Pediatr*. 2016;170(12):1181–7.
17. Lee JH, Hornik CP, Benjamin DK, Herring AH, Clark RH, Cohen-Wolkowicz M, et al. Risk factors for invasive candidiasis in infants >1500g birth weight. *Pediatr Infect Dis J*. 2013;32(3):222–6.
18. Ku LC, Smith PB. Dosing in neonates: Special considerations in physiology and trial design. *Pediatr Res*. 2015;77(1):2–9.
19. Cook KM, Gillon J, Grisso AG, Banerjee R, Jimenez N, Phillips EJ, et al. Incidence of nephrotoxicity among pediatric patients receiving vancomycin with either piperacillin–tazobactam or cefepime: A cohort study. *J Pediatric Infect Dis Soc*. 2019;8(3):221–7.
20. Thomson Reuters clinical editorial staff. *Neofax. Micromedex*; 2020. 631 p.
21. Tschudy M, Arcara K. *The Harriet Lane handbook: a manual for pediatric house officers*. 19th ed. Mosby, editor. Philadelphia, PA; 2011. 1035 p.
22. Hahn A, Frenck RW, Zou Y, Vinks AA. Validation of a pediatric population pharmacokinetic model for vancomycin. *Ther Drug Monit*. 2015;37(3):413–6.
23. Ji SH, Lee JH, Cho JY, Kim HS, Jang YE, Kim EH, et al. External validation of a pharmacokinetic model of propofol for target-controlled infusion in children under two years old. *J Korean Med Sci*. 2020;35(11):1–10.
24. Roberts J, Stockmann C, Balch A, Al. E. Optimal design in pediatric pharmacokinetic and pharmacodynamic clinical studies. *Paediatr Anaesth*.

2015;25:222–230.

25. Secretaría de Salud de los Estados Unidos Mexicanos. NORMA Oficial Mexicana NOM-177-SSA1-2013, Que establece las pruebas y procedimientos para demostrar que un medicamento es intercambiable. Requisitos a que deben sujetarse los Terceros Autorizados que realicen las pruebas de intercambiabilidad. Requisitos . 2013.
26. Schoenfeld DA. http://hedwig.mgh.harvard.edu/sample_size/size.html#ssize. Statistical considerations for clinical trials and scientific experiments. 2010.
27. Secretaría de Salud. Reglamento de la ley general de salud en materia de investigación para la salud. 1987.
28. European Medicines Agency. Guideline on the investigation of medicinal products in the term and preterm neonate [Internet]. 2009. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-investigation-medicinal-products-term-preterm-neonate-first-version_en.pdf
29. Ritz N, Bielicki J, Pfister M, Van der Anker J. Therapeutic drug monitoring for anti-infective agents in pediatrics. The way forward. *Pediatr Infect Dis J*. 2016;34(5):570–2.
30. Roberts JA, Norris R, Paterson DL, Martin JH. Therapeutic drug monitoring of antimicrobials. *Br J Clin Pharmacol*. 2012;73(1):27–36.
31. van der Elsta KC, Van Alstb M, Lub-de Hoogea MN, Van Haterena K, Kosterinka JG, Alffenaar J-W, et al. Clinical validation of the Analysis of Fluconazole in Oral Fluid in Hospitalized Children. *Antimicrob Agents Chemother*. 2014;58(11):6742–6.
32. Organización Panamericana de la Salud. Abordaje y la prevención de errores que ocurren en el cuidado de los recién nacidos. Washington; 2018.
33. Cohen M, Watt KM, Zhou C, Bloom BT, Poindexter B, Castro L, et al. Developmental pharmacokinetics of piperacillin and tazobactam using plasma and dried blood spots from infants. *Antimicrob Agents Chemother*. 2014;58(5):2856–65.
34. Wade K, Wu D, Kaufman D, Ward R, Benjamin D, Sullivan J, et al. Population Pharmacokinetics of Fluconazole in Young Infants. *Antimicrob Agents Chemother*. 2008;52(11):4043–4049.
35. Cannizzaro C, Paladino M. Fisiología y fisiopatología de la adaptación neonatal. *Anestesia, Analg y Reanim*. 2011;24(2):59–74.
36. Sörgel F, Kinzig M. The chemistry, pharmacokinetics and tissue distribution of piperacillin/tazobactam. *J Antimicrob Chemother*. 1993;31:39–60.
37. Cavagnaro F. The kidney of the premature child: Long-term risks. *Rev chil pediatr*. 2020;91(3):325–30.

38. Monteverde ML. Injuria renal aguda neonatal. *Rev Nefrol Dial Traspl.* 2019;39(2):134–48.
39. Pauwels S, Allegaert K. Therapeutic drug monitoring in neonates. *Arch Dis Child.* 2016;101(4):377–81.
40. Donaghe J, Barras M. Therapeutic drug monitoring: using Bayesian methods to evaluate hospital practice. *J Pharm Pract Res.* 2018;48(6):522–529.
41. García MJ, Pérez J. Curso formación específica de la Universidad de Salamanca. In: *Curso de monitorización de fármacos en la práctica clínica.* Salamanca; 2021.
42. Klotz U, Godel A. Experience with Therapeutic Drug Monitoring and Bayesian Pharmacokinetics. *Ther Drug Monit.* 1994;16(5).
43. Touw D, Westerman E, Sprij A. Therapeutic Drug Monitoring of Aminoglycosides in Neonates. *Clin Pharmacokinet.* 2009;48:71–88.
44. Kacet N, Rousel M, Gremillet C, Dubos J, Storme L, Lequien P. Pharmacokinetic study of piperacillin in newborns relating to gestational and postnatal age. *Pediatr Infect Dis J.* 1992;11(5):365–9.
45. Ariza M, De la Rosa Z, Gutierrez M, Puertas A. Alimentación materna y desarrollo fetal. *Rev Latin Perinat.* 2019;22(2):76–84.
46. Maya J. Medwave [Internet]. Pharmacokinetics: elimination. 2007. Available from: <https://www.medwave.cl/link.cgi/Medwave/PuestaDia/Cursos/3450>
47. E. S. Adherence to long-term therapies: evidence for action. [Internet]. World Health Organization, editor. Switzerland; 2003. Available from: https://books.google.com.mx/books?hl=es&lr=&id=kcYUTH8rPiwC&oi=fnd&pg=PR5&ots=tC1Qgt_ioV&sig=uxlKxolmq5y1MFIgTYErIBbxT7Y&redir_esc=y#v=onepage&q&f=false
48. Seija V, Vignoli R. Principales grupos de antibióticos. In: *Facultad de Medicina. Instituto de Higiene, editor. Temas de Bacteriología y Virología Médica.* 3a ed. Montevideo; 2008. p. 631–47.
49. The Editors of Encyclopaedia. *Encyclopedia Britannica* [Internet]. Antibiotic. 2019. Available from: <https://www.britannica.com/science/antibiotic>
50. Brunton LL, Chabner BA, Knollmann BC. *Goodman and Gilman. Las bases farmacológicas de la terapéutica.* 12th ed. 2012. 1477–1504 p.
51. Ginsburg I. The role of bacteriolysis in the pathophysiology of inflammation, infection and post-infectious sequelae. *Acta Pathol Microbiol Scand* [Internet]. 2002;110(11):753–70. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12588416/>
52. Kiang T, Sherwin C, Spigarelli M, EnsomMary. Fundamentals of Population Pharmacokinetic Modelling. *Clin Pharmacokinet.* 2012;51:515–525.

53. Malbran G. Método de determinación de sensibilidad antimicrobiana por dilución. MIC Testing [Internet]. Clinical and Laboratory Standards Institute, editor. 2012. Available from: <http://antimicrobianos.com.ar/ATB/wp-content/uploads/2012/11/04-DETERMINACION-DE-LA-SENSIBILIDAD-METODO-DE-DILUCION-2012.pdf>
54. Doogue M, Polasek T. The ABCD of clinical pharmacokinetics. Ther Adv Drug Saf [Internet]. 2013;4(1):5–7. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4110820/>
55. American Academy of Pediatrics. Age terminology during the perinatal period. Pediatrics [Internet]. 2004;114(5):1362–4. Available from: <https://pediatrics.aappublications.org/content/pediatrics/114/5/1362.full.pdf>
56. Unión Internacional de Química Pura y Aplicada. Compendium of Chemical Terminology, 2nd ed. (the “Gold Book”). [Internet]. internal standard. 1997. Available from: <https://doi.org/10.1351/goldbook>
57. World Health Organization. Antibiotic resistance [Internet]. 2020. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/antibiotic-resistance>
58. Valverde E. Farmacia Pediátrica Hospitalaria [Internet]. Elsevier, editor. Madrid; 2011. Available from: https://gruposedetrabajo.sefh.es/gefp/images/stories/documentos/LIBRO_FARMACIA_PEDIATRICA/LIBRO_FARMACIA.pdf
59. Unión Internacional de Química Pura y Aplicada. Compendium of Chemical Terminology, 2nd ed. (the “Gold Book”). [Internet]. matrix. 1997. Available from: <https://doi.org/10.1351/goldbook>
60. Flórez J, Armijo J, MediavillaAfrica. Farmacología Humana. 6a ed. Elsevier, editor. España; 2014. 46–71 p.
61. Cambridge University Press. Cambridge Business English Dictionary [Internet]. off-label. 2021. Available from: <https://dictionary.cambridge.org/es/diccionario/ingles/off-label>
62. World Health Organization. Preterm-birth [Internet]. 2018. Available from: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/preterm-birth>
63. Cuadros L, Gámiz L, Carrasco A, Ruiz C. Glosario de términos analíticos [Internet]. 1st ed. Grupo Regional Andaluz de la Sociedad Española de Química Analítica, editor. 2013. 133 p. Available from: https://www.seqa.es/SEQA2013/Glosario_archivo_final.pdf
64. Le J. Manual MSD. Versión para profesionales [Internet]. Distribución del fármaco en los tejidos. 2020. Available from: <https://www.msmanuals.com/es-mx/professional/farmacología-clínica/farmacocinética/distribución-del-fármaco-en-los-tejidos>

CAPÍTULO XI. ANEXOS

Anexo I. Cartas de aprobación de los comités de Ética en Investigación



HOSPITAL CENTRAL
"DR. IGNACIO
MORONES PRIETO"

San Luis Potosí, S.L.P., a 30 de septiembre 2020

Presente.-

Por este medio se le comunica que su protocolo de investigación titulado:

fue evaluado por el Comité de Investigación, con Registro en COFEPRIS y fue dictaminado como:

APROBADO

De acuerdo a los estatutos por parte del comité de investigación y ética de nuestro hospital, después de la evaluación por pares miembros de dichos comités. Por lo que se dará seguimiento a cada etapa del desarrollo del proyecto de investigación hasta su difusión de los resultados.



Atentamente

30 SEP. 2020

COMITE INVESTIGACION

c.c.p. Archivo

Av. Venustiano Carranza No. 2395
Zona Universitaria
San Luis Potosí, S.L.P. C.P. 78290
Tel. 01 (444) 198-10-00
www.hospitalcentral.gob.mx
www.cln.gob.mx

San Luis Potosí, S.L.P., a 30 de septiembre de 2020

Investigador principal
PRESENTE.

Estimado Investigador:

Por este conducto se le comunica que el protocolo de investigación titulado:

_____ fue evaluado por el Comité de Ética en Investigación de esta Institución, con registro CONBIOETICA-: _____. El dictamen para este protocolo fue el siguiente:

APROBADO

El Comité de Ética en Investigación autoriza la vigencia de ejecución de este protocolo por 365 días naturales a partir de la fecha de emisión de este oficio de dictamen.

El investigador principal deberá comunicar a este Comité la fecha de inicio y término del proyecto, y presentar el informe final correspondiente. Asimismo, el Comité de Ética e Investigación podrá solicitar información al investigador principal referente al avance del protocolo en el momento que considere pertinente.

Atentamente,



Presidente del Comité de Ética en Investigación
Hospital Central "Dr. Ignacio Morones Prieto"

c.c.p. Archivo, Subdirección de Educación e Investigación, Hospital Central "Dr. Ignacio Morones Prieto"



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

16 de diciembre de 2020

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

Por este medio se le comunica que su protocolo titulado

....., aprobado por el Comité de Ética y por el Comité de Investigación Científica del Hospital Central "Dr. Ignacio Morones Prieto" con registro 36-20, fue evaluado en la sesión del 16 de diciembre del año en curso por el Comité de Investigación y Docencia de la Facultad de Ciencias Químicas (CEID-FCQ) (registro CONBIOÉTICA-24-CEI-003-20190726) y dictaminado como:

APROBADO

Su protocolo tiene la clave

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 Nava Núm. 6
Zona Universitaria • CP 78210
San Luis Potosí, S.L.P.
tel. (444) 826 24 40 al 46
fax (444) 826 2372

Ccp. Archivo



Anexo II. Consentimiento Informado

**DOCUMENTO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA EL
PACIENTE**

HOSPITAL CENTRAL “DR. IGNACIO MORONES PRIETO”

**FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS, UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE SAN LUIS
POTOSÍ**

PADRES DEL PACIENTE MENOR DE EDAD

TÍTULO DEL PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN	
Nº REGISTRO DEL PROTOCOLO AUTORIZADO ANTE EL COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN	PERIODO DE EJECUCIÓN DEL PROTOCOLO AUTORIZADO
INVESTIGADOR PRINCIPAL	ADSCRIPCIÓN DEL INVESTIGADOR PRINCIPAL
Dr. (a) Ma. Victoria Lima Rogel	Departamento de Neonatología División de Pediatría Hospital Central “Dr. Ignacio Morones Prieto”

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

El Departamento de neonatología del Hospital Central “Dr. Ignacio Morones Prieto” realiza este protocolo de investigación en colaboración con la Facultad de Ciencias Químicas de la Universidad Autónoma de San Luis Potosí. Ustedes están siendo invitados a conceder el permiso para que su hijo(a) pueda participar en el estudio porque cumple con los requisitos para ser admitido(a), e iniciar el tratamiento. Si Ustedes no aceptan participar en el estudio, su hijo(a) continuará con el tratamiento indicado por su médico tratante. A continuación se le proporcionara información sobre el tema y la descripción del objetivo del protocolo de investigación, en qué consistirá la participación de su hijo(a) y cuáles serán los riesgos.

Anexo III. Cuadro de operacionalización de variables

Variable	Definición operacional	Valores posibles	Unidades	Tipo de variable
Edad postnatal (PNA)	Tiempo desde la fecha de nacimiento hasta la fecha de inclusión al estudio en días cumplidos	1 a 28	Días	Cuantitativa discreta
Edad gestacional al nacimiento (GA)	Tiempo que transcurre desde el primer día de la última regla antes del embarazo hasta el día del parto	26 a 42	Semanas	Cuantitativa continua
Edad postmenstrual (PMA)	Número de semanas transcurridas entre el primer día del último período menstrual normal de la madre y el día del parto	26 a 46	Semanas	Cuantitativa continua
Sexo	Fenotipo del paciente que lo distingue entre hombre y mujer	1: Femenino 2: Masculino	Número entero	Categórica nominal
Peso al nacer	Masa total del cuerpo del neonato después del parto	≥700	Gramos (g)	Cuantitativa discreta
Peso al momento de tomar la muestra sanguínea (BW)	Masa total del cuerpo del neonato el día del muestreo sanguíneo	≥850	Gramos (g)	Cuantitativa discreta
Talla	Medición de la longitud del cuerpo	≥38	Centímetros (cm)	Cuantitativa continua
Creatinina sérica (Cser)	Biomarcador para evaluar la función renal	0.13 a 0.7	mg/dL	Cuantitativa continua
Tasa de filtración glomerular (TFG)	Biomarcador para evaluar la función renal a nivel del glomérulo. Calculado con el método Schwartz	≥ 30	mL/min/1.73 m ²	Cuantitativa continua

	utilizando un valor de la constante K de 0.33 en el recién nacido pretérmino y de 0.45 en el recién nacido a término.			
Hematocrito	Porcentaje que ocupa la fracción sólida de una muestra de sangre anticoagulada, al separarse de su fase líquida. Permite detectar anemia	35-65	%	Cuantitativa discreta
Dosis	Dosis del fármaco A y B prescrita por el médico tratante	100	mg/Kg	Cuantitativa continua
Intervalo de dosificación	Tiempo que debe transcurrir entre la administración de una dosis y otra.	8 o 12	Horas (h)	Cuantitativa discreta
Nombre comercial del medicamento administrado	Marca de la formulación farmacéutica administrada	1: Patente 2: Genérico A n: Genérico n	Número entero	Categórica nominal
Medicación concomitante	Tratamiento farmacológico adicional a los fármacos A y B	0: No 1: Sí	N.A.	Categórica dicotómica
Apgar score	Representa el estado clínico del neonato inmediatamente después del nacimiento y la necesidad de intervenir para establecer la respiración del recién nacido	0 a 10	Número entero	Cuantitativa discreta

CAPÍTULO XI. GLOSARIO

Aclaramiento: volumen de plasma que es procesado, por unidad de tiempo, para eliminar un determinado fármaco (46).

Adherencia terapéutica: La organización Mundial de la Salud lo define como: “el grado en el que la conducta de una persona, en relación con la toma de medicación, el seguimiento de una dieta o la modificación de hábitos de vida se corresponde con las recomendaciones acordadas con el profesional sanitario” (47). En este documento nos referimos a la conducta del paciente en relación con la toma del tratamiento antibiótico.

Ajuste: Concordancia entre el comportamiento farmacocinético observado y el modelo matemático utilizado para describirlo.

Ampio espectro: término utilizado para referirse a la capacidad del antibiótico, de actuar contra una amplia gama de bacterias patógenas, tanto contra bacterias grampositivas como gramnegativas (5).

Área Bajo la Curva: Integral de la C_p de un fármaco frente a un intervalo de tiempo definido (50).

Bacteriólisis: evento en el cual la pared bacteriana se rompe por acción de la activación incontrolada de una serie de enzimas autolíticas (51).

Capacidad bactericida: propiedad de la sustancia bactericida, en este caso del antibiótico, para producir muerte bacteriana (48).

Capacidad predictiva: grado de habilidad que exhibe un modelo farmacocinético poblacional para predecir los parámetros farmacocinéticos y C_p individuales (52).

Concentración mínima inhibitoria: concentración más baja (en $\mu\text{g/ml}$) de un antibiótico que inhibe el crecimiento de una determinada cepa bacteriana en una prueba de sensibilidad por dilución en caldo o agar (53).

Concentración plasmática: cantidad del fármaco presente en la muestra plasmática, expresada como peso/volumen.

Curva de calibración: conjunto de concentraciones que describen el intervalo en el cual se cuantifica el compuesto por analizar. Muestra la relación entre la respuesta de un método analítico en función de cantidades conocidas de analito (25).

Distribución: proceso por el cual el fármaco se transporta por el torrente sanguíneo a su sitio de acción. intracelulares. El paso del fármaco a los tejidos depende del grado de fijación del fármaco a las proteínas del plasma, sólo la fracción libre del fármaco difunde a los tejidos. (54).

Dosificación: Acto de determinar una dosis. Para fines de este documento es la elección de la cantidad de fármaco a administrar al paciente.

Edad gestacional: número de semanas transcurridas entre el primer día del último período menstrual normal de la madre y el día del parto (55).

Edad postnatal: número de días transcurridos entre el parto y el día actual (55).

Edad postmenstrual: edad gestacional más la edad postnatal en semanas (55).

Eliminación: proceso de salida, del fármaco y sus metabolitos, del organismo (54).

Espectro extendido: capacidad del antibiótico de actuar sobre un tipo adicional de bacterias, como resultado de una modificación química. Normalmente el espectro se amplía para actuar también sobre bacterias Gram negativas (49).

Esquema de muestreo: planificación del número de muestras sanguíneas que deben tomarse a un paciente, y los tiempos de estas, para realizar la monitorización de la terapia.

Estabilidad: capacidad de un fármaco de permanecer dentro de las especificaciones de calidad establecidas, en la matriz que lo contiene durante su periodo de vida útil (25).

Estándar Interno: molécula de referencia en el análisis cuantitativo, debe poseer características químicas similares al analito para mostrar el mismo comportamiento, pero no ser idéntico. En cromatografía el estándar interno debe presentar un tiempo de retención y una derivación similar a la del analito (56).

Estimación a priori: estimación de la C_p basada únicamente en información del comportamiento farmacocinético del fármaco en la población (41).

Estimación Bayesiana: basada en la teoría de Thomas Bayes, permite calcular la probabilidad de una proposición basándose en su probabilidad inicial y el aporte de nuevas evidencias. Para fines de farmacocinética se refiere a la estimación de los parámetros farmacocinéticos individuales y C_p , a partir de la información del comportamiento farmacocinético poblacional (probabilidad inicial) y valores de C_p del fármaco medidos en el paciente (nuevas evidencias) (41). También conocida como *estimación a posteriori*.

Estudio piloto: estudio con carácter exploratorio (descriptivo, comparativo o informativo), cuyo objetivo es investigar o conocer las características farmacocinéticas y/o seguridad de un fármaco en la población en estudio, para establecer los procesos, los tiempos de muestreo, sensibilidad del método analítico, determinación del número de sujetos participantes o alguna otra necesidad con base a los objetivos del estudio, que quedarán definidos en un protocolo clínico final.

Exactitud: concordancia entre el valor obtenido experimentalmente y el valor de referencia (25).

Farmacorresistencia: Para usos de este documento, el término se refiere a la resistencia antibiótica desarrollada cuando una bacteria sufre una mutación (cambio de forma) y se vuelve insensible (resistente) a un antimicrobiano que antes era eficaz (57).

Fracaso terapéutico: fallo en la consecución de los objetivos del tratamiento terapéutico debido a una terapia farmacológica inapropiada o inadecuada.

Infradosificación: situación en que la dosis administrada del fármaco no es suficiente para alcanzar las C_p definidas para alcanzar el objetivo farmacocinético-farmacodinámico.

Intervalo de dosificación: Tiempo transcurrido entre dosis subsecuentes.

Lactante: etapa del desarrollo pediátrico que comprende desde los 29 días de edad hasta 1 año de vida (58).

Linealidad: capacidad de un método analítico, en un intervalo de trabajo, para obtener una respuesta proporcional a la concentración del compuesto en la muestra (25).

Matriz: componentes de la muestra distintos del analito. En el caso de matrices complejas como el plasma, estos componentes llegan a ser variados y pueden causar interferencia en la cuantificación del analito (59).

Metabolismo: Proceso por el cual el fármaco sufre modificaciones en su estructura química, mediante diferentes procesos (oxidación, reducción, hidrólisis, hidratación, conjugación, condensación o isomerización), con el fin de facilitar su eliminación (60).

Muestra blanco: matriz biológica sin la adición del analito o sustancia de interés y sin el estándar interno (25).

Muestra control: muestra de matriz adicionada con el analito en concentración específica usada para validar y monitorear el desempeño de un método analítico (25).

Modelo farmacocinético: modelo matemático que representa el sistema biológico (de una manera simplificada) y los procesos que el fármaco experimenta en él. Incluye ecuaciones que describen la evolución temporal de las concentraciones plasmáticas de fármaco en el organismo con los procesos de absorción, distribución y eliminación (52).

Monitorización farmacoterapéutica: práctica clínica que consiste en medir la concentración de un fármaco en alguna matriz biológica, normalmente sangre, a un tiempo determinado y evaluar el cumplimiento de un rango terapéutico definido (29).

Neonato: etapa del desarrollo pediátrico que comprende desde el nacimiento hasta el día 28 de vida (58).

“Off label”: Aplicación de un medicamento, fuera de las indicaciones autorizadas. Por ejemplo en un grupo de edad distinto, patologías, dosis o formas de administración diferentes de la indicación que figura en el prospecto oficial (61).

Optimización de la terapia: individualización la terapia farmacológica, con el fin de mejorar la probabilidad de alcanzar el objetivo terapéutico.

Precisión: grado de concordancia entre resultados analíticos individuales cuando el procedimiento se aplica repetidamente a diferentes porciones de una muestra homogénea; se evalúa como repetibilidad y reproducibilidad (25).

Recién nacido pretérmino o prematuro: bebé nacido vivo antes de que se hayan cumplido 37 semanas de su gestación (62).

Recién nacido a término: bebé nacido vivo después de que se hayan cumplido 37 semanas de su gestación (1).

Repetibilidad: precisión bajo las mismas condiciones de operación en un intervalo corto de tiempo (25).

Reproducibilidad: precisión bajo las variaciones que comúnmente pueden ocurrir dentro del laboratorio: diferentes días, diferentes analistas, diferentes equipos (25).

Respuesta: lectura de un instrumento analítico como consecuencia de un estímulo dado. El estímulo es conocido y captado por el sensor del instrumento para dar lugar a la señal instrumental reconocida como respuesta (63).

Selectividad: capacidad de un método analítico para diferenciar y cuantificar el compuesto a analizar, en presencia de otros compuestos en la muestra (25).

Tiempo de vida media: tiempo que demora en disminuir en 50% la concentración plasmática de un fármaco (46).

Volumen de distribución: relación entre la cantidad total de fármaco en el organismo y la concentración del fármaco en el plasma. No guarda correspondencia alguna con el volumen real del cuerpo o sus compartimientos líquidos, sino que está relacionado con la distribución del fármaco en el organismo (64).