



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE SAN LUIS POTOSÍ

FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS

**PROGRAMA DE POSGRADO EN CIENCIAS
FARMACOBIOLOGICAS**

**IMPLEMENTACIÓN DE UN PROGRAMA
PILOTO PARA LA MONITORIZACIÓN DE
ANTIBIÓTICOS EN PACIENTES
PEDIÁTRICOS**

TESIS QUE PARA OBTENER EL GRADO DE
MAESTRO EN CIENCIAS FARMACOBIOLOGICAS

PRESENTA:

Q.F.B. VELARDE SALCEDO RODRIGO

SAN LUIS POTOSÍ, S. L. P.

AGOSTO DE 2022

El programa de **Maestría en Ciencias Farmacobiológicas** de la Universidad Autónoma de San Luis Potosí pertenece al Sistema Nacional de Posgrados (SNP) del Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACyT), con **registro 003383** en el nivel **En Desarrollo**.

Proyecto realizado en:

Laboratorio de Biofarmacia y Farmacocinética de la Facultad de Ciencias Químicas de la Universidad Autónoma de San Luis Potosí

Hospital Central “Dr. Ignacio Morones Prieto”.

Con financiamiento de:

Secretaría de Educación Pública, por medio del Programa para el Desarrollo Profesional Docente. Oficio número: 511-6/2020-8585.

Beca-Tesis del CONACyT con número de registro 782280 (CVU 1026240)



Implementación de un programa piloto para la monitorización de antibióticos en pacientes pediátricos por Velarde Salcedo Rodrigo se distribuye bajo una [Licencia Creative Commons Atribución-NoComercial-SinDerivadas 4.0 Internacional](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

El presente trabajo fue sometido a análisis de similitud en la plataforma “turnitin” (<https://www.turnitin.com/es>). El informe de originalidad reporta un 21% de similitud.

Programa Piloto-Monitorización de antibióticos en programas pediátricos

INFORME DE ORIGINALIDAD

21%

ÍNDICE DE SIMILITUD

INTEGRANTES DEL JURADO

Dra. Rosa del Carmen Milán Segovia
Facultad de Ciencias Químicas
Universidad Autónoma de San Luis Potosí
Presidente

Dra. Silvia Romano Moreno
Facultad de Ciencias Químicas
Universidad Autónoma de San Luis Potosí
Secretaria

Dra. Susanna Edith Medellín Garibay
Facultad de Ciencias Químicas
Universidad Autónoma de San Luis Potosí
Vocal

SUBCOMITÉ DE TESIS

Directora de Tesis

Dra. Susanna Edith Medellín Garibay
Profesor Investigador, Facultad de Ciencias Químicas
Universidad Autónoma de San Luis Potosí

Co-directora de Tesis

Dra. Silvia Romano Moreno
Profesor Investigador, Facultad de Ciencias Químicas
Universidad Autónoma de San Luis Potosí

Asesora Interna del Posgrado

Dra. Rosa del Carmen Milán Segovia
Profesor Investigador, Facultad de Ciencias Químicas
Universidad Autónoma de San Luis Potosí

Asesor Clínico

Dr. Luis Fernando Pérez González
Jefe del área de Infectología Pediátrica
Hospital Central “Dr. Ignacio Morones Prieto”



San Luis Potosí, S.L.P., a 15 de agosto de 2022

**Comité Académico del Posgrado en Ciencias Farmacobiológicas
Facultad de Ciencias Químicas / UASLP
Presente._**

Por medio de la presente comunicamos que la tesis llevada a cabo por el alumno de Maestría **QFB. Rodrigo Velarde Salcedo** titulada **“Implementación de un programa piloto para la monitorización de antibióticos en pacientes pediátricos”**, ha sido concluida y aprobada por el comité tutorial para dar inicio a los trámites correspondientes para su titulación, la cual tendrá lugar el día **23 de agosto del 2022** a las **16:00 hrs.** en el **Auditorio Chico (G203)**, de la Facultad.

ATENTAMENTE

Dra. Susanna Edith Medellín Garibay
Directora de Tesis

Dra. Silvia Romano Moreno
Co-Directora de Tesis

Dra. Rosa del Carmen Milán Segovia
Asesora interna del PCFB

DEDICATORIA

.

A mis padres.

Compartamos juntos este logro.

Aunque físicamente no estemos todos, siempre conté con ustedes.

AGRADECIMIENTOS

A la **Dra. Susanna Edith Medellín Garibay**, la **Dra. Silvia Romano Moreno** y la **Dra. Rosa del Carmen Milán Segovia**, por abrirme las puertas en su excelente grupo de investigación y guiarme en esta etapa de mi formación profesional.

Al **Dr. Luis Fernando Pérez González**, por su colaboración y la recepción positiva al presente trabajo.

A los **médicos residentes** y **enfermeras** del servicio de pediatría del Hospital Central, por su amabilidad y apoyo para el muestreo de los pacientes incluidos en este trabajo.

A los químicos **Francisco Torres** y **Francisco Arriaga**, por su apoyo y enseñanzas en farmacia durante la etapa clínica de este proyecto.

A mis compañeros de laboratorio **Omar**, **Ivette**, **Coco** y **Frida**, que me acompañaron en este proyecto y me hicieron sentir en casa.

A **mis padres**, que desde el principio me guiaron y me permitieron tener una buena educación a lo largo de mi vida. Gracias a su apoyo y cariño incondicional me encuentro donde estoy ahora.

A mis hermanos **Jimena** y **Marco**, que siguieron el camino de la ciencia antes que yo y me han dado sus consejos y experiencias. Son y siempre serán un ejemplo a seguir.

A **Ada**, por ser una fuente de inspiración cuando las cosas parecían difíciles.

RESUMEN

El uso de antibióticos en pediatría representa un reto para el personal médico, pues la variabilidad fisiológica asociada al crecimiento y las limitaciones para obtener información farmacocinética dificultan llegar a un consenso en la dosificación. La monitorización de antibióticos es una estrategia útil para alcanzar objetivos farmacocinéticos/farmacodinámicos que aseguren el éxito terapéutico. En este trabajo se desarrolló y validó un método por cromatografía de líquidos acoplada a espectrometría de masas para cuantificar ocho antibióticos en plasma y se monitorizaron pacientes pediátricos del Hospital Central “Dr. Ignacio Morones Prieto” para evaluar el cumplimiento de objetivos farmacocinéticos/farmacodinámicos. Los resultados demuestran los beneficios de la monitorización y representan un punto de partida para obtener información farmacocinética local que permita refinar criterios de dosificación.

Palabras clave: Antibióticos, Pediatría, Objetivos farmacocinéticos/farmacodinámicos, Monitorización Terapéutica de Fármacos, Cromatografía de Líquidos acoplada a Espectrometría de Masas.

SUMMARY

Pediatric antibiotic usage poses a challenge for medical staff, as developmental physiological variability, and limitations to obtain pharmacokinetic information make it difficult to reach a consensus on dosing. Antibiotic therapeutic drug monitoring is a useful strategy to reach pharmacokinetic/pharmacodynamic targets and ensure therapeutic success. In this study a liquid chromatography coupled to mass spectrometry method was developed and validated to quantify eight antibiotics on plasma and pediatric patients from “Dr. Ignacio Morones Prieto” Central Hospital were monitored to assess PK/PD target attainment. Results showcase the benefits of therapeutic drug monitoring and represent a starting point to obtain local pharmacokinetic information to further refine dosing criteria.

Keywords: Antibiotics, Pediatrics, PK/PD Targets, Therapeutic Drug Monitoring, Liquid Chromatography coupled to Mass Spectrometry.

ÍNDICE

1. Introducción	1
2. Antecedentes	2
2.1. Uso de antibióticos en pediatría	2
2.2. Cambios fisiológicos que modifican la farmacocinética en pacientes pediátricos	3
2.3. Optimización de los esquemas de dosificación de fármacos en pediatría	4
2.3.1. Escalamiento alométrico.....	4
2.3.2. Modelos farmacocinéticos basados en fisiología (PB/PK)	4
2.3.3. Modelos de farmacocinética poblacional	5
2.3.4. Monitorización terapéutica de fármacos	5
2.4. Monitorización terapéutica de antibióticos	6
2.4.1. Objetivos farmacoterapéuticos de los antibióticos	6
2.4.2. Métodos de análisis empleados para la monitorización de antibióticos.....	7
3. Justificación	9
4. Hipótesis.....	10
5. Objetivo General	10
6. Objetivos Específicos	10
7. Metodología.....	11
7.1. Desarrollo del método analítico para la cuantificación de antibióticos en plasma sanguíneo mediante UPLC-MS/MS.....	11
7.1.1. Materiales y equipo.....	11
7.1.2. Estandarización de técnica cromatográfica	12
• 7.1.2.1. Preparación de soluciones stock	12
• 7.1.2.2. Preparación de curva de calibración y controles de calidad para la cuantificación de antibióticos	12
• 7.1.2.3. Condiciones de detección por espectrometría de masas.....	13
• 7.1.2.4. Condiciones de separación cromatográfica.....	13
7.1.3. Método de procesamiento de muestras (plasma sanguíneo)	14
7.1.4. Validación del método analítico	15
7.2. Establecimiento de protocolos de monitorización.....	18
7.3. Diseño del estudio clínico.....	19
7.3.1. Lugar de realización del estudio	19

7.3.2. Universo de estudio	19
7.3.3. Criterios de selección de pacientes	19
7.3.4. Variables de estudio	20
7.3.5. Muestreo.....	22
7.3.6. Aspectos éticos.....	22
7.4. Procedimiento de toma de muestra para la monitorización	23
7.5. Interpretación de resultados.....	23
7.5.1. Estimación bayesiana de parámetros farmacocinéticos	23
7.5.2. Concentraciones mínimas inhibitorias de los microorganismos.....	24
7.5.3. Predicciones para ajuste de dosis	24
8. Resultados.....	26
8.1. Estandarización de la técnica cromatográfica	26
8.1.1. Optimización de condiciones de detección por espectrometría de masas	26
8.1.2. Selección de columna.....	26
8.1.3. Optimización de gradiente de elución.....	30
8.1.4. Método de procesamiento de muestras.....	32
8.2. Validación del método analítico.....	34
8.2.1. Selectividad	35
8.2.3. Efecto de matriz.....	36
8.2.3. Linealidad	38
8.2.4. Límites de detección y cuantificación	40
8.2.5. Efecto de acarreo	40
8.2.6. Precisión y exactitud.....	40
8.2.7. Estabilidad	42
8.2.8. Efecto de anticoagulantes, matriz lipémica y hemolizada.....	44
8.3. Protocolo de monitorización	47
8.4. Implementación del programa de monitorización a escala piloto.....	48
8.4.1. Características de la población.....	48
8.4.2. Uso general de antibióticos.....	49
8.4.3. Hallazgos en las monitorizaciones realizadas	50
• 8.4.3.1. Amoxicilina.....	53
• 8.4.3.2. Clindamicina	53
• 8.4.3.3. Fluconazol	53
• 8.4.3.4. Linezolid.....	53
• 8.4.3.5. Meropenem.....	53

• 8.4.3.6. Metronidazol	54
• 8.4.3.7. Piperacilina	54
• 8.4.3.7. Vancomicina	55
9. Discusión.....	56
10. Conclusiones	65
11. Bibliografía	67
12. Anexos.....	89
Anexo 1. Características de los materiales de referencia de antibióticos utilizados para la preparación de soluciones stock y estándares.....	89
Anexo 2. Ficha de monitorización de Amoxicilina.....	90
Anexo 3. Ficha de monitorización de Clindamicina	95
Anexo 4. Ficha de monitorización de Fluconazol	101
Anexo 5. Ficha de monitorización de Linezolid.....	108
Anexo 6. Ficha de monitorización de Meropenem	114
Anexo 7. Ficha de monitorización de Metronidazol	120
Anexo 8. Ficha de monitorización de Piperacilina	126
Anexo 9. Ficha de monitorización de Vancomicina	132
Anexo 10. Consentimiento informado para los padres o tutores de los pacientes incluidos en el estudio.	140
Anexo 11. Carta de asentimiento informado para los pacientes de 12 años o más de edad.	151
Anexo 12. Carta de revocación de consentimiento informado para los padres o tutores de los pacientes incluidos en el estudio.....	153
Anexo 13. Carta de aprobación del protocolo de investigación ante el Comité de Ética en Investigación del Hospital Central "Dr. Ignacio Morones Prieto".	155
Anexo 14. Carta de aprobación del protocolo de investigación ante el Comité de Ética en Investigación y Docencia de la Facultad de Ciencias Químicas de la Universidad Autónoma de San Luis Potosí.....	156
Glosario	157

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Variables que se registraron en el estudio.	20
Tabla 2. Concentraciones mínimas inhibitorias de patógenos representativos frente a los antibióticos de estudio.	25
Tabla 3. Condiciones de ionización y fragmentación optimizadas para cada antibiótico. ...	27
Tabla 4. Respuestas analíticas del plasma blanco y el límite inferior de cuantificación para los ocho antibióticos.	36
Tabla 5. Evaluación de interferencias de los medicamentos concomitantes en la cuantificación.	37
Tabla 6. Factor matriz de los antibióticos en estudio.	37
Tabla 7. Concentraciones recuperadas y porcentajes de desviación de los estándares de la curva de calibración de los antibióticos.	38
Tabla 8. Límites de detección y cuantificación para los ocho antibióticos.	40
Tabla 9. Efecto de acarreo: relación entre la señal de matriz blanco post-LSC con la señal del LIC.	40
Tabla 10. Precisión y exactitud del método analítico, para amoxicilina, clindamicina, fluconazol y linezolid.	41
Tabla 11. Precisión y exactitud del método analítico, para meropenem, metronidazol, piperacilina y vancomicina.	42
Tabla 12. Estabilidades de amoxicilina, clindamicina, fluconazol y linezolid.	43
Tabla 13. Estabilidades de meropenem, metronidazol, piperacilina y vancomicina.	44
Tabla 14. Efectos de anticoagulantes, matriz lipémica y hemolizada en la cuantificación de los antibióticos.	45
Tabla 15. Linealidad, precisión y exactitud de amoxicilina y vancomicina en plasma anticoagulado con K ₂ EDTA.	46
Tabla 16. Tiempos de muestreo definidos para la monitorización de cada antibiótico.	47
Tabla 17. Características demográficas de los pacientes hospitalizados en cada evento de monitorización.	48
Tabla 18. Diagnósticos de los pacientes monitorizados.	49
Tabla 19. Resumen de las monitorizaciones realizadas.	51
Tabla 20. Microorganismos aislados en los pacientes monitorizados.	51

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Gradiente experimental utilizado para comparar la separación cromatográfica de los antibióticos en diferentes columnas.	14
Figura 2. Cromatograma de la mezcla de antibióticos 10 µg/mL preparada en agua, en la columna Waters Acquity BEH-Phenyl.....	28
Figura 3. Cromatograma de la mezcla de antibióticos 10 µg/mL preparada en agua, en la columna Waters Acquity BEH-C18.	29
Figura 4. Cromatograma de la mezcla de antibióticos 10 µg/mL preparada en agua, en la columna Waters Acquity HSS-T3.....	30
Figura 5. Gradiente de elución final para la mezcla de 8 antibióticos.....	31
Figura 6. Cromatograma de la mezcla de antibióticos 10 µg/mL en agua, en la columna Waters Acquity HSS-T3 con el gradiente de elución optimizado.....	32
Figura 7. Diagrama del protocolo final de procesamiento de muestras.....	33
Figura 8. Cromatograma de los antibióticos en plasma procesado con el protocolo final.	34
Figura 9. Cromatograma de una muestra blanco de plasma.	35
Figura 10. Curvas de calibración de los ocho antibióticos, incluyendo ecuación que describe la relación entre la concentración y la respuesta analítica.	39
Figura 11. Curvas de calibración de los amoxicilina y vancomicina en K ₂ EDTA, incluyendo ecuación que describe la relación entre la concentración y la respuesta analítica.	46
Figura 12. Prescripción de antibióticos en el servicio de pediatría del Hospital Central "Dr. Ignacio Morones Prieto", en el periodo de marzo a junio de 2022.....	50
Figura 13. Ejemplo de reporte de resultados de monitorización. Paciente con ajuste de tiempo de infusión de piperacilina/tazobactam.....	52

1. Introducción

Las enfermedades infecciosas han representado un problema de salud importante a lo largo de la historia y el surgimiento de los antibióticos ha permitido combatir estas enfermedades y disminuir su mortalidad, particularmente en población infantil. Estas enfermedades continúan siendo relevantes a pesar de los avances en el tratamiento y, dentro de la población infantil, hay subpoblaciones vulnerables especialmente susceptibles a infecciones, incluyendo pacientes con fibrosis quística, VIH, enfermedades oncológicas, en tratamiento con inmunosupresores, entre otros. (1,2) Estas infecciones, tanto las adquiridas en la comunidad como las derivadas de la atención hospitalaria, pueden conducir a complicaciones médicas severas, prolongando los tiempos de hospitalización y potencialmente poniendo en riesgo la vida de los pacientes. (1,3,4) Por lo anterior, los antibióticos son de los fármacos más prescritos y su uso se extiende a pacientes de todas las edades. Los pacientes pediátricos engloban una población heterogénea que se puede dividir en subpoblaciones de acuerdo con la edad. Dadas las dificultades de realizar ensayos clínicos y estudios farmacocinéticos en pediatría, el uso y dosificación de medicamentos en pediatría comienza extrapolando información farmacocinética de estudios realizados en adultos durante el proceso de aprobación y, posteriormente, de estudios más especializados que se realizan después de que los medicamentos entran al mercado. Aún cuando se realizan estudios farmacocinéticos en subpoblaciones pediátricas, los resultados pueden variar entre distintas regiones geográficas y centros de salud. Debido a esto, estrategias de dosificación personalizada como la monitorización terapéutica de fármacos, pueden ser útiles para asegurar que se alcancen objetivos terapéuticos y evitar efectos adversos asociados a sobredosificación. En este trabajo, se implementó un programa de monitorización de antibióticos, desde el desarrollo de un método analítico para cuantificar antibióticos en plasma, hasta una evaluación a escala piloto donde se exploraron los beneficios que esta práctica clínica puede proporcionar a pacientes pediátricos hospitalizados a nivel local.

2. Antecedentes

2.1. Uso de antibióticos en pediatría

Los antibióticos son uno de los grupos de fármacos de uso más frecuente en pediatría. Se ha reportado que entre el 25 y 40% de los pacientes pediátricos hospitalizados reciben tratamiento antimicrobiano durante su estancia hospitalaria. (5,6) La cantidad de antibióticos disponibles para el tratamiento de infecciones es muy amplia y la selección de un agente antimicrobiano depende de si se conoce el agente causal, del sitio de la infección, de patrones de resistencia observados localmente y del estado de salud del paciente. (7)

A pesar del frecuente uso de antibióticos en el ambiente pediátrico, es complicado establecer los criterios de dosificación en esta población antes de su aprobación debido a las dificultades para realizar estudios farmacocinéticos en un gran número de pacientes menores de edad (8,9):

- Al existir distintas subpoblaciones pediátricas, es necesario estratificar por grupos de edad, lo que incrementa el número de pacientes requeridos para realizar los estudios.
- El volumen y número de muestras de sangre está limitado, especialmente en estratos de menor edad.
- Puede haber dificultad para que los pacientes y sus familiares accedan a participar en estudios farmacocinéticos, por la invasividad que representa la toma de múltiples muestras de sangre.

Debido a estos retos, la dosificación inicial de medicamentos en población infantil se extrapola a partir de los datos disponibles en adultos y constituye un uso *off label*, es decir, como una extensión de los usos para los que un medicamento fue aprobado, con base en la evidencia científica disponible. (8) Los esquemas de dosificación en pediatría suelen refinarse a través de estudios farmacocinéticos después de la aprobación. Sin embargo, está reportado que aún falta evidencia para establecer regímenes de dosificación en pediatría que se puedan generalizar a nivel

global, existiendo una alta variabilidad entre centros de salud de distintos países. Lo anterior es un problema importante que enfrenta el personal de salud especializado y crea la necesidad de validar las dosis entre poblaciones. (7,10,11)

2.2. Cambios fisiológicos que modifican la farmacocinética en pacientes pediátricos

La variabilidad farmacocinética se debe a características propias de cada paciente, tales como la edad, sexo, peso, factores genéticos, factores ambientales, así como los estados patológicos y la situación clínica. En pediatría, la farmacocinética está además influenciada por los cambios fisiológicos asociados con el crecimiento y maduración de órganos y sistemas que modifican directamente los mecanismos de absorción, distribución, metabolismo y eliminación (ADME) del fármaco. Algunos de los aspectos fisiológicos relevantes para la farmacocinética que cambian con la edad son:

- La superficie de absorción en el tracto gastrointestinal (relativa al tamaño corporal) y el pH gástrico.
- El porcentaje de agua corporal y tejido adiposo.
- La concentración de proteínas plasmáticas.
- El grado de expresión y actividad de las enzimas del metabolismo de primera y segunda fase.
- La tasa de filtración glomerular, reabsorción y secreción tubular.

Los cambios en estos aspectos fisiológicos son más marcados durante los primeros dos años de vida. Sin embargo, cada parámetro fisiológico alcanza la madurez en distintas edades a lo largo de la niñez, algunos (como la actividad de algunas enzimas del citocromo P-450) hasta la adolescencia. Basándose en estas diferencias de edad, es importante distinguir entre subpoblaciones pediátricas: neonatos, neonatos prematuros, lactantes (menores a dos años), escolares (menores a 12 años) y adolescentes (menores a 18 años). (8,10)

Además de las diferencias farmacocinéticas entre subpoblaciones pediátricas, algunas condiciones patológicas de pacientes en estado crítico (p. ej. daño renal,

aclaramiento renal aumentado, trastornos ácido-base, hipoproteinemia, etc.) pueden alterar los procesos ADME.

2.3. Optimización de los esquemas de dosificación de fármacos en pediatría

Dada la alta variabilidad farmacocinética entre subpoblaciones pediátricas, existen varias estrategias para establecer los esquemas de dosificación en estas poblaciones.

2.3.1. Escalamiento alométrico

La alometría estudia la variación entre las dimensiones anatómicas y fisiológicas de los seres vivos y su correlación. El escalamiento alométrico del volumen de distribución y el aclaramiento es la manera más sencilla de extrapolar estos parámetros farmacocinéticos de adultos a población pediátrica. En estos modelos, se asume una relación directa entre parámetros antropométricos y los parámetros farmacocinéticos. Típicamente se considera que el volumen de distribución sigue una relación lineal directa con el peso corporal, por lo que se relaciona con el volumen de un adulto promedio (70 kg) elevando a un exponente alométrico de 1, con la forma: $V_{d\text{ pediátrico}} = V_{d\text{ adulto}} \left(\frac{\text{Peso}}{70\text{ kg}}\right)^1$. En contraste, el aclaramiento renal se relaciona con el peso corporal elevando a un exponente de 0.75 ($CL_{\text{pediátrico}} = CL_{\text{adulto}} \left(\frac{\text{Peso}}{70\text{ kg}}\right)^{0.75}$). Este enfoque es práctico, únicamente requiriendo conocer el peso del paciente para establecer esquemas de dosificación. Sin embargo, no se consideran los cambios fisiológicos en todo el rango de edades de los pacientes pediátricos ni las vías de eliminación de cada fármaco en particular (adicionales a la excreción renal). Debido a esto, no siempre son los más adecuados para predecir el comportamiento de fármacos en poblaciones distintas a las estudiadas inicialmente. (10,12)

2.3.2. Modelos farmacocinéticos basados en fisiología (PB/PK)

Los modelos PB/PK constituyen un enfoque mecanístico *in silico* que considera todos los factores posibles que pueden influir en la disposición del fármaco por el organismo, tales como las características fisicoquímicas del fármaco (tamaño molecular, solubilidad, propiedades ácido-base), forma farmacéutica, vías de

administración, tamaño y maduración de órganos, flujo sanguíneo, concentración de proteínas en plasma y tejidos, actividad de enzimas y transportadores, permeabilidad de membranas, etc. Estas simulaciones basadas en conocimiento actual de la fisiología permiten simular el comportamiento farmacocinético y farmacodinámico tanto en plasma como tejidos diana, incorporando los cambios que ocurren con la edad desde el momento del nacimiento -e incluso aquellos cambios fisiológicos derivados de patologías particulares- a los modelos matemáticos. Estos modelos son particularmente útiles para predecir el comportamiento que se encontrará al extrapolar el uso de medicamentos a distintas poblaciones antes de realizar estudios farmacocinéticos. (13,14)

2.3.3. Modelos de farmacocinética poblacional

Los modelos farmacocinéticos poblacionales proporcionan una guía inicial para establecer regímenes de dosificación en poblaciones especiales. Estos describen el comportamiento medio en poblaciones específicas con información farmacocinética real. También pueden incorporar principios de fisiología y alometría al encontrarse correlación entre los parámetros farmacocinéticos y covariables que representen de manera directa o indirecta la fisiología, tales como peso, edad, sexo, medicación concomitante, comorbilidades, marcadores de función hepática y renal, etc. Los modelos pediátricos en particular suelen realizarse en subpoblaciones pediátricas muy particulares (ej, solo en neonatos, lactantes, escolares, etc), o bien incluir la edad como una de las principales covariables que describen el comportamiento farmacocinético. A pesar de los retos asociados a la realización de estos modelos, descritos anteriormente, constituyen una de las herramientas más precisas para diseñar esquemas de dosificación en poblaciones pediátricas, incluso con enfermedades específicas (neoplasias hematológicas, fibrosis quística, apendicitis, tuberculosis, etc.).

2.3.4. Monitorización terapéutica de fármacos

La monitorización terapéutica de fármacos es una práctica clínica rutinaria en la cual se miden concentraciones plasmáticas de fármacos administrados en un número limitado de muestras sanguíneas (una o dos), para conocer si se están alcanzando

concentraciones dentro del margen terapéutico. La monitorización de fármacos integra principios de farmacocinética poblacional, características del paciente y las concentraciones plasmáticas obtenidas. Este enfoque permite una farmacoterapia personalizada, dado que incorpora información farmacocinética de cada paciente de manera individual. (15,16)

Mediante esta estrategia, es posible la estimación de los parámetros farmacocinéticos individuales sin un perfil completo de concentraciones realizando un ajuste bayesiano. Este ajuste consiste en una estimación inicial (*a priori*), donde se utilizan parámetros medios de modelos poblacionales y las covariables de cada paciente (peso, edad, creatinina sérica, etc.). Posteriormente, al tener una concentración plasmática, los parámetros farmacocinéticos son recalculados, obteniéndose estimaciones individuales *a posteriori*, con las cuales se puede evaluar si las concentraciones se encuentran dentro del rango terapéutico en un paciente en particular y simular los perfiles farmacocinéticos que resultarían de cambios en el esquema de dosificación en caso de ser necesario.

2.4. Monitorización terapéutica de antibióticos

2.4.1. Objetivos farmacoterapéuticos de los antibióticos

La posibilidad de ajustar de manera individual la dosis de diferentes fármacos antimicrobianos a partir de la determinación de sus concentraciones en plasma o suero ha constituido uno de los avances importantes en el tratamiento de infecciones graves.

Inicialmente, el objetivo de monitorizar las concentraciones plasmáticas de antibióticos era evitar efectos tóxicos por sobredosificación o ineficacia por infradosificación. Tradicionalmente, los antibióticos que se han monitorizado en la práctica clínica son la vancomicina y aminoglucósidos (amikacina, gentamicina, tobramicina), pues presentan un margen terapéutico estrecho, con efectos nefro- y ototóxicos. Actualmente se está debatiendo la importancia de monitorizar otros grupos de antimicrobianos (como β -lactámicos, antifúngicos, etc.) y se han propuesto diferentes objetivos farmacocinéticos/farmacodinámicos (PK/PD) en lugar de márgenes terapéuticos tradicionales, con la finalidad de prevenir la

multirresistencia en infecciones intrahospitalarias y ambulatorias. (6) Estos parámetros PK/PD se calculan a partir de las concentraciones plasmáticas de los antimicrobianos y la concentración mínima inhibitoria (CMI) del microorganismo patógeno. La efectividad de cada antimicrobiano o grupo de antimicrobianos se asocia con alguno de los siguientes índices PK/PD:

- Cociente de área bajo la curva de concentración plasmática de fármaco contra tiempo sobre concentración mínima inhibitoria (AUC/CMI) (fluoroquinolonas, macrólidos, tetraciclinas, glicopéptidos).
- Cociente de concentración plasmática máxima de fármaco sobre concentración mínima inhibitoria ($C_{m\acute{a}x}/CMI$) (aminoglucósidos).
- Porcentaje del intervalo de dosificación en el que las concentraciones de fármaco libre en plasma se mantienen por encima de la concentración mínima inhibitoria ($fT > CMI$) (β -lactámicos, lincosamidas).

La relación entre los parámetros PK/PD y la eficacia antimicrobiana depende de la disposición del fármaco, el microorganismo y la localización de la infección. (5,10,11,17,18)

2.4.2. Métodos de análisis empleados para la monitorización de antibióticos

Las técnicas comúnmente utilizadas para determinar las concentraciones de fármacos se basan en inmunoensayos o métodos cromatográficos.

Los métodos inmunológicos más comunes son radioinmunoensayos, ensayos inmunoenzimáticos, ensayos inmunoabsortivos acoplados a enzimas (ELISA) o ensayos de polarización fluorescente. Los inmunoensayos ofrecen la ventaja de ser rápidos, de bajo costo y alta sensibilidad, aunque es fácil que compuestos endógenos o metabolitos de los fármacos presenten reacciones cruzadas con los anticuerpos e interfieran con la cuantificación. (15)

Los ensayos cromatográficos, tales como la cromatografía líquida de alta resolución con detectores de espectroscopía ultravioleta ultravioleta-visible o de fluorescencia (HPLC-UV/FLUO), son ampliamente utilizados en estudios farmacocinéticos, aunque su uso para la monitorización rutinaria se puede ver limitado por los grandes volúmenes de muestra requeridos, procesamiento complejo de muestras y un largo tiempo de ejecución. (19) Sin embargo, los métodos cromatográficos han

evolucionado en años recientes y una alternativa para resolver estas desventajas, son los métodos de cromatografía de líquidos de ultra alta resolución acoplados a espectrometría de masas en tándem (UPLC-MS/MS) para medir diferentes antibióticos en suero o plasma. La alta sensibilidad de estos métodos de análisis facilita el uso de volúmenes pequeños de muestra ($\leq 100 \mu\text{L}$ de plasma o suero sanguíneo) y la especificidad de la detección por espectrometría de masas en tándem permite la cuantificación de múltiples fármacos simultáneamente a partir de una sola muestra, hecho que es particularmente ventajoso para pacientes polimedicados. (20–22) Además de las ventajas para el análisis cuantitativo de fármacos en matrices biológicas convencionales como plasma o suero sanguíneo, la creciente accesibilidad de estas técnicas analíticas altamente sensibles y específicas ha facilitado la cuantificación de fármacos en matrices biológicas obtenidas mediante técnicas de micromuestreo menos invasivas que la punción venosa tradicional, tales como: saliva, sudor, orina, cabello o sangre capilar recolectada en dispositivos capilares (micromuestreo absortivo volumétrico) o tarjetas de papel filtro (gotas de sangre seca). (16) Estos tipos de micromuestreo poco invasivos facilitan la monitorización de fármacos y pueden ser una buena alternativa para facilitar la monitorización y estudios farmacocinéticos en población pediátrica.

3. Justificación

El monitoreo terapéutico de fármacos contribuye de manera importante al uso racional de medicamentos. La optimización personalizada de los esquemas de dosificación puede ayudar a lograr los objetivos terapéuticos, disminuir la probabilidad de presentar efectos adversos y reducir los tiempos de hospitalización. Los pacientes pediátricos, especialmente aquellos en estado crítico, se pueden beneficiar de la monitorización de antimicrobianos dada la situación de vulnerabilidad en que se encuentran y a la alta variabilidad farmacocinética entre subpoblaciones pediátricas. Además de prevenir la aparición de efectos adversos, la monitorización de estos fármacos puede asegurar que se logren objetivos PK/PD que eviten el surgimiento de microorganismos resistentes a antimicrobianos.

A pesar de que se ha demostrado ampliamente la importancia de esta práctica, México presenta un considerable atraso en la implementación de unidades especializadas en la monitorización de fármacos y en la interpretación farmacocinética de las concentraciones de fármacos en fluidos biológicos. En este contexto, es evidente la necesidad de establecer protocolos de monitorización que proporcionen información suficiente para la optimización de la terapia con un número limitado de muestras de sangre, así como desarrollar técnicas analíticas que requieran volúmenes de muestra pequeños. En este trabajo, se estandarizó e implementó un método de UPLC-MS/MS para la cuantificación simultánea en plasma de ocho antimicrobianos comúnmente utilizados en pediatría (amoxicilina, fluconazol, linezolid, meropenem, metronidazol, piperacilina y vancomicina).

El establecimiento de estrategias de muestreo y análisis de este tipo permitirán superar algunos de los retos asociados a la monitorización de fármacos en población pediátrica. Además de la optimización farmacoterapéutica individual, los datos farmacocinéticos obtenidos podrán representar un punto de partida para desarrollar modelos poblacionales y validar criterios de dosificación de antimicrobianos en pacientes del servicio de Pediatría del Hospital Central “Dr. Ignacio Morones Prieto”.

4. Hipótesis

Mediante la implementación de un programa piloto para la monitorización antibióticos en pacientes de pediatría, se logrará optimizar la terapia antimicrobiana en este grupo de pacientes de manera individual y se evidenciarán los beneficios de la monitorización de estos fármacos para este grupo de pacientes en el Hospital Central “Dr. Ignacio Morones Prieto”.

5. Objetivo General

Implementar un protocolo de monitorización farmacocinética para diferentes antibióticos en pacientes pediátricos.

6. Objetivos Específicos

- Estandarizar y validar un método para la cuantificación de amoxicilina, clindamicina, fluconazol, linezolid, meropenem, metronidazol, piperacilina y vancomicina en plasma sanguíneo por UPLC-MS/MS.
- Desarrollar un protocolo de muestreo para la monitorización farmacocinética para cada uno de estos antibióticos en pacientes de pediatría, con base en estudios farmacocinéticos previos.
- Cuantificar e interpretar las concentraciones plasmáticas de los diferentes antibióticos en pacientes de pediatría del Hospital Central “Dr. Ignacio Morones Prieto” de acuerdo con los objetivos PK/PD definidos para cada antibiótico.
- Con base en los resultados obtenidos, determinar la necesidad y los beneficios de la monitorización de antibióticos en el servicio de pediatría del hospital.

7. Metodología

7.1. Desarrollo del método analítico para la cuantificación de antibióticos en plasma sanguíneo mediante UPLC-MS/MS

7.1.1. Materiales y equipo

Se adquirieron materiales de referencia certificados de Sigma-Aldrich:

- Amoxicilina trihidratada (lote: LRAC4848; pureza: 86%).
- Hidrocloruro de clindamicina (lote: LRAC5692; pureza: 90%).
- Fluconazol (lote: LRAC0255; pureza: 99.96%).
- Linezolid (lote: LRAC0768; pureza: 99.96%).
- Meropenem (lote: LRAC5653; pureza: 70.2%).
- Metronidazol (lote: LRAC6503; pureza: 99.9%).
- Hidrocloruro de vancomicina (lote: LRAC0718; pureza: 94.5%).
- Piperacilina sódica, estándar analítico (lote: 0000085368; pureza: 93.2%).

Los disolventes utilizados en el sistema cromatográfico fueron:

- Agua desionizada (CTR Scientific, NL, México).
- Acetonitrilo grado espectrometría de masas (Tedia, OH, USA).
- Ácido fórmico 98% (EMD Millipore, MA, USA).

Todos los disolventes fueron filtrados a través de membranas de nylon con poro de 0.2 μm de diámetro antes de ser colocados en los reservorios del sistema de bombeo.

Para la preparación de soluciones stock se utilizó:

- Agua grado HPLC (Tedia, OH, USA).
- Acetonitrilo grado HPLC (Tedia, OH, USA).
- Metanol grado HPLC (Tedia, OH, USA).

Para preparar soluciones en matriz biológica, se utilizó plasma blanco (libre de fármacos) anticoagulado con solución CPD (citrato-fosfato-dextrosa).

Para la estandarización y validación del método cromatográfico, se utilizó un sistema Waters Acquity UPLC Clase H con un sistema de bombeo cuaternario (Quaternary Solvent Manager) y un autoinyector de muestras (FTN Sample Manager), acoplado a un espectrómetro de masas en tándem (Xevo TQD) (Waters Corporation, Milford, MA, USA). El sistema fue operado con el software MassLynx v.4.1. Para la preparación de soluciones stock, los reactivos fueron pesados en una balanza analítica (OHAUS Explorer PRO, NJ, USA).

7.1.2. Estandarización de técnica cromatográfica

- 7.1.2.1. Preparación de soluciones stock

Para preparar soluciones stock, se pesó el equivalente a 1 mg de cada antibiótico base considerando sus pesos moleculares y la pureza de los estándares (Anexo 1). Los reactivos pesados fueron disueltos en un volumen de disolvente apropiado de acuerdo con sus solubilidades. Posteriormente estos fueron llevados a concentraciones de 1 mg/mL, aforando en matraces volumétricos de 1 mL con agua grado HPLC (para la estandarización de las condiciones cromatográficas) o plasma (para establecer el método de extracción de matriz biológica y para la validación analítica). Las soluciones preparadas se separaron en alícuotas y, aquellas que no se utilizaron al momento de prepararse, se almacenaron a -80 °C.

- 7.1.2.2. Preparación de curva de calibración y controles de calidad para la cuantificación de antibióticos

Para preparar los estándares de la curva de calibración y los controles, se preparó una mezcla de trabajo a partir de las soluciones stock 1 mg/mL en plasma. La mezcla de trabajo en plasma contenía amoxicilina, fluconazol, linezolid, meropenem, metronidazol, piperacilina y vancomicina 50 µg/mL, así como clindamicina 20 µg/mL.

Se prepararon por separado dos mezclas de trabajo, una para elaborar la curva de calibración y otra para muestras control de concentración baja, media y alta (MCB, MCM y MCA). La curva de calibración se preparó con 8 concentraciones.

- 7.1.2.3. Condiciones de detección por espectrometría de masas

Se establecieron las condiciones óptimas de ionización por electrospray de cada antibiótico en modo positivo, así como las condiciones de fragmentación. Se prepararon soluciones de trabajo de 1 µg/mL de cada antibiótico en viales UPLC por separado y en mezcla, utilizando agua como disolvente. Se trabajó con una inyección combinada de fase móvil desde la columna (50% acetonitrilo y 50% ácido fórmico 0.1% en agua) y las soluciones de trabajo preparadas al espectrómetro de masas. Se utilizó un flujo de fase móvil de 0.1 mL/min y un flujo de inyección de solución de trabajo de 10 µL/min.

Se seleccionaron las condiciones de desolvatación (flujo de gas nitrógeno y temperatura de desolvatación) de acuerdo con las condiciones de elución cromatográfica y el voltaje de capilar de manera que se produjeran señales adecuadas en cada antibiótico. Las condiciones de ionización (voltaje de cono) y fragmentación (energía de colisión) para las transiciones iónicas de cada antibiótico fueron optimizadas automáticamente con la herramienta IntelliStart del software MassLynx v.4.1. Las masas de los iones precursores y los fragmentos, así como las condiciones de ionización y fragmentación, fueron además verificadas modificando estos parámetros manualmente hasta obtener los parámetros que resultaran en una mayor señal.

- 7.1.2.4. Condiciones de separación cromatográfica

Para establecer las condiciones de separación cromatográfica se prepararon en agua soluciones de trabajo de 10 µg/mL de los antibióticos en mezcla y por separado (para verificar que no produjeran señal analítica en los canales de los demás antibióticos).

Se probó un gradiente experimental de disolventes en tres columnas distintas:

- Waters Acquity BEH-Phenyl (2.1 x 100 mm, 1.7 µm)
- Waters Acquity BEH C-18 (2.1 x 100 mm, 1.7 µm)

- Waters Acquity HSS-T3 (2.1 x 100 mm, 1.8 μ m)

Se trabajó con una elución en gradiente con los disolventes A (acetonitrilo) y B (ácido fórmico 0.1% en agua) a un flujo de 0.3 mL/min. El gradiente inicial de disolventes se muestra en la Figura 1. Cada columna fue mantenida a una temperatura de 35°C y el automuestreador a 10°C durante los análisis; el volumen de inyección fue de 10 μ L.

Después de seleccionar la columna más adecuada para la separación cromatográfica, el gradiente de elución inicial fue modificado de acuerdo con los tiempos de retención obtenidos, la forma de los picos de cada antibiótico, optimizando el tiempo de reacondicionamiento y reduciendo los tiempos de corrida.

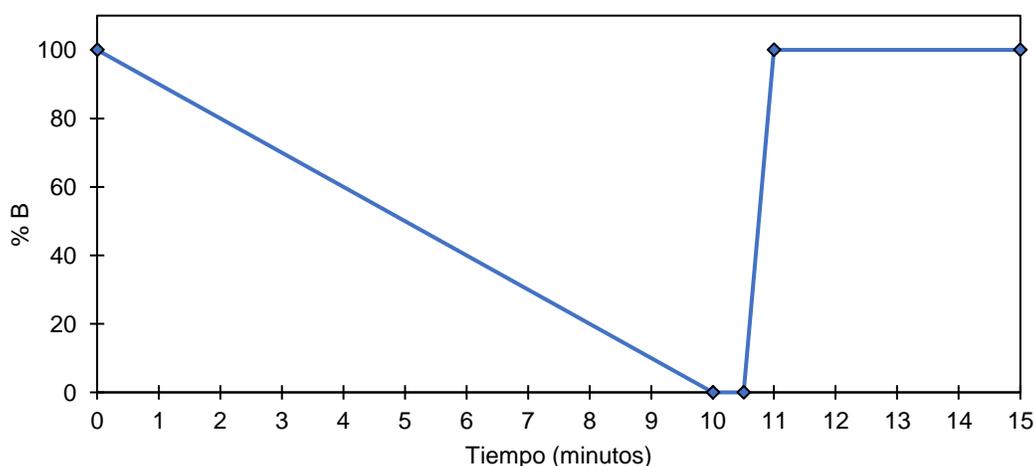


Figura 1. Gradiente experimental utilizado para comparar la separación cromatográfica de los antibióticos en diferentes columnas.

%B: Proporción de solución acuosa de ácido fórmico 0.1%.

7.1.3. Método de procesamiento de muestras (plasma sanguíneo)

Se realizaron diferentes pruebas para estandarizar un método sencillo de extracción de los antibióticos a partir de muestras plasmáticas, el cual incluyó las siguientes consideraciones:

- Precipitación de proteínas con acetonitrilo.
- Centrifugado de las muestras para separar las proteínas precipitadas.

- Dilución del sobrenadante con agua. Se evaluaron diluciones desde 1:2 a 1:9 y se evaluó tanto la forma de los picos y la señal analítica.

7.1.4. Validación del método analítico

Una vez establecidas las condiciones cromatográficas, de espectrometría de masas y el método de procesamiento de muestras de plasma, se procedió a la validación del método analítico. Las características de desempeño del método se evaluaron con base a los lineamientos de la Norma Oficial Mexicana NOM-177-SSA1-2013, Que establece las pruebas y procedimientos para demostrar que un medicamento es intercambiable. (23) Esta norma está además en concordancia con la Guía para la Industria de Validación de Métodos Bioanalíticos de la *Food and Drug Administration*. (24) La validación fue realizada en tres corridas independientes de análisis, cada una efectuada en un día distinto. Los parámetros de validación evaluados fueron los siguientes:

- Selectividad: Se analizaron seis muestras de plasma blanco (libres de los antibióticos en estudio) para demostrar que no existen interferencias de compuestos endógenos. Respuestas analíticas (áreas) cercanas a los tiempos de retención de los antibióticos deben ser menores al 20% de la respuesta del límite inferior de cuantificación (LIC).
- Linealidad: Cada corrida de análisis se prepararon soluciones stock en plasma, así como mezcla de trabajo y una curva de calibración, construida al menos seis concentraciones y un blanco de plasma. Cada punto de la curva de calibración fue procesado por triplicado. Se construyeron las curvas de calibración de todos los antibióticos con un modelo lineal y ponderación 1/x. Las concentraciones recuperadas de los calibradores deben encontrarse entre $\pm 15\%$ de su concentración nominal ($\pm 20\%$ para el LIC). Esto último debe cumplirse para al menos un 75% de los puntos de la curva de calibración.
- Límites de detección y cuantificación: Tomando la señal analítica promedio de seis blancos de matriz y las pendientes de las curvas de calibración, se

calculó el límite de detección (LD) y el límite de cuantificación (LC) con las siguientes ecuaciones:

Ecuación 1

$$LD = \frac{\text{Señal promedio del blanco} + 3 * \text{Desviaciones estándar}}{\text{Pendiente de la curva de calibración}}$$

Ecuación 2

$$LC = \frac{\text{Señal promedio del blanco} + 10 * \text{Desviaciones estándar}}{\text{Pendiente de la curva de calibración}}$$

- **Efecto de matriz:** Se analizaron seis MCB y MCA preparadas en solución acuosa, así como en plasma blanco procesado (adición post-extracción). Para cada nivel de concentración, se calculó el factor matriz con la Ecuación 3. El coeficiente de variación de las réplicas del factor matriz debe ser menor a 15%.

Ecuación 3. Cálculo del factor matriz.

$$\text{Factor Matriz} = \frac{\text{Respuesta del analito en matriz procesada}}{\text{Respuesta del analito en solución acuosa}}$$

- **Efecto de acarreo:** Se inyectó un blanco de plasma antes del límite superior de cuantificación (LSC). Después, se inyectaron tres blancos de plasma. La respuesta analítica de estos blancos debe ser menor al 20% de la respuesta promedio del LIC.
- **Precisión y exactitud:** En cada corrida de análisis se prepararon MCM, MCB y MCA. Las muestras control, así como el LIC, fueron procesados por quintuplicado. La exactitud fue evaluada con el porcentaje de desviación de la concentración recuperada (concentración obtenida al interpolar en la curva de calibración) con respecto a la concentración nominal de cada control. La precisión fue evaluada con el coeficiente de variación de las cinco réplicas de cada control. Los porcentajes de desviación y coeficientes de variación deben ser menores a $\pm 15\%$ ($\pm 20\%$ para el LIC).

- Repetibilidad: La precisión y exactitud fueron evaluadas en cada corrida de análisis (intra-ensayo, n = 5). Adicionalmente se procesó por quintuplicado una muestra control diluida (MCD), que corresponde a una mezcla de trabajo con concentraciones mayores a los límites superiores de cuantificación de la curva de calibración. La mezcla de antibióticos concentrada fue diluida añadiendo 200 µL de mezcla y 800 µL de plasma blanco (factor de dilución = 5) y esta mezcla diluida fue procesada por quintuplicado para evaluar precisión y exactitud.
- Reproducibilidad: Se evaluó la precisión y exactitud tomando los datos de todas las corridas de análisis (inter-ensayo, n = 15).
- Estabilidad en ciclos congelación-descongelación: Se prepararon tres juegos de MCB, MCM y MCA, los cuáles fueron sometidos a uno, dos y tres ciclos de congelación a -80 °C (condiciones en las que se almacenaron las muestras de los pacientes hasta su análisis) y descongelación. Se dejaron las muestras en congelación un tiempo mínimo de 12 horas en cada ciclo. Las muestras control fueron procesadas por triplicado después de su último ciclo de descongelación.
- Estabilidad en automuestreador: Las muestras control de una de las corridas analíticas fueron reinyectadas después de 24 horas de procesarse e introducir al automuestreador, el cual se encuentra a 10 °C.
- Estabilidad a mediano plazo: Se preparó un juego de muestras control y se almacenó a -80 °C inmediatamente después de prepararse. Este fue descongelado y procesado por triplicado después de 60 días.
- Efectos de distintos anticoagulantes y muestra lipémica y hemolizada. Se procesaron blancos y MCB y MCA preparados en plasma obtenido con ácido etilendiaminotetraacético bipotásico (K₂EDTA) y heparina de litio. Para analizar matriz lipémica y hemolizada se procesaron blancos y MCM.

7.2. Establecimiento de protocolos de monitorización

Se elaboraron fichas de monitorización para cada antibiótico, para tener una guía de muestreo e interpretación de las concentraciones plasmáticas obtenidas (Anexos 2 a 9). Las fichas contienen la siguiente información:

- Estructura química del fármaco
- Nombres comerciales
- Formas farmacéuticas
- Vías de administración
- Indicaciones terapéuticas
- Mecanismo de acción
- Farmacocinética
- Factores fisiopatológicos que alteran la farmacocinética
- Parámetros farmacocinéticos básicos
- Alteraciones de los parámetros farmacocinéticos
- Interacciones medicamentosas de importancia clínica
- Margen terapéutico
- Tiempos de muestreo
- Interpretación de niveles plasmáticos
- Modelos poblacionales de referencia

Considerando la información recopilada en las fichas de monitorización, los objetivos PK/PD y las concentraciones esperadas, se establecieron los tiempos de muestreo óptimos para cada antibiótico. Dado el muestreo limitado en pediatría, estos tiempos se diseñaron para evaluar el cumplimiento de objetivos terapéuticos con una sola muestra y una segunda muestra permitiría una estimación más precisa de los parámetros PK.

7.3. Diseño del estudio clínico

7.3.1. Lugar de realización del estudio

El trabajo fue realizado en la Facultad de Ciencias Químicas de la Universidad Autónoma de San Luis Potosí, en colaboración con el servicio de Pediatría del Hospital Central “Dr. Ignacio Morones Prieto”.

El estudio realizado fue de tipo observacional, de carácter prospectivo, analítico y transversal.

7.3.2. Universo de estudio

Pacientes pediátricos mayores a 2 años de edad, en tratamiento con uno o varios de los siguientes fármacos: amoxicilina, clindamicina, fluconazol, linezolid, meropenem, metronidazol, piperacilina y/o vancomicina.

7.3.3. Criterios de selección de pacientes

- Criterios de inclusión:
 - Pacientes de entre 2 y 18 años de edad.
 - Tratamiento con uno o varios de los siguientes fármacos antimicrobianos: amoxicilina, clindamicina, fluconazol, linezolid, meropenem, metronidazol, piperacilina, vancomicina.
 - Consentimiento de padres o tutores para participar en el estudio, así como el asentimiento de pacientes mayores a 12 años de edad.
- Criterios de eliminación
 - Limitaciones técnicas para la obtención y/o procesamiento de las muestras sanguíneas.
 - Retiro voluntario del estudio.

7.3.4. Variables de estudio

Tabla 1. Variables que se registraron en el estudio.

Variables dependientes				
Variable	Definición operacional	Valores posibles	Unidades	Tipo de variable
Concentración plasmática y en gota de sangre seca	Medición de las concentraciones en plasma sanguíneo mediante UPLC-MS/MS.	0.2 a 300 (dependiendo del fármaco)	µg/mL	Cuantitativa, continua.
Variables independientes				
Variable	Definición operacional	Valores posibles	Unidades	Tipo de variable
Dosis de fármaco administrada	Información obtenida a partir de expediente clínico y hoja de indicaciones.	50 a 4000 (dependiendo del fármaco)	mg	Cuantitativa, continua
Tiempo de muestreo	Tiempo transcurrido entre la administración del fármaco y la toma de muestra sanguínea.	0.5 a 48 (dependiendo del fármaco)	horas	Cuantitativa, continua
Variables de Control				
Variable	Definición operacional	Valores posibles	Unidades	Tipo de variable
Medicación concomitante	Información obtenida a partir de expediente clínico y hoja de indicaciones.	Nombre de los fármacos administrados	NA	Cualitativa, nominal
Sexo	Fenotipo que distingue al ser humano entre hombre y mujer.	Masculino Femenino	NA	Cualitativa, nominal
Edad	Tiempo desde la fecha de nacimiento hasta la inclusión en el estudio.	2 a 17	años	Cuantitativa, discreta

Peso	Representa la masa total del cuerpo.	10 – 120	kg	Cuantitativa, continua
Talla	Medición de la longitud del cuerpo.	40 a 200	cm	Cuantitativa, continua
Índice de Masa Corporal	Índice del peso de una persona en relación con su altura.	≥ 15	kg/m ²	Cuantitativa, continua
Creatinina sérica	Biomarcador de la función renal.	0.2 a 2.0	mg/dL	Cuantitativa, continua
Aclaramiento de creatinina	Calculado a partir de la creatinina sérica (fórmula de Schwartz).	15 a 200	mL/min/ 1.73 m ²	Cuantitativa, continua
Hemoglobina	Proteína intraeritrocitaria transportadora de oxígeno.	10 a 18	mg/dL	Cuantitativa, continua
Hematocrito	Proporción del volumen de los eritrocitos en el volumen total de sangre.	30 a 55	% v/v	Cuantitativa, continua
Eritrocitos	Células sanguíneas transportadoras de oxígeno.	3.5 a 6	M/μL	Cuantitativa, continua
Leucocitos	Células del sistema inmunológico circulantes en sangre periférica.	0 a 20	K/μL	Cuantitativa, continua
Plaquetas	Células implicadas en la coagulación de la sangre.	50 a 450	K/μL	Cuantitativa, continua
Albúmina	Proteína más abundante en plasma sanguíneo.	2.5 a 5.5	g/dL	Cuantitativa, continua

7.3.5. Muestreo

El estudio se realizó a escala piloto, monitorizando a 23 pacientes pediátricos bajo tratamiento antimicrobiano durante el periodo de marzo a junio de 2022, mediante un muestreo no probabilístico consecutivo por conveniencia.

7.3.6. Aspectos éticos

- La participación de los pacientes consistió en donar una o dos muestras de sangre venosa periférica, lo cual constituye una investigación con riesgo mínimo de acuerdo con el Artículo 17 del Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigaciones para la Salud. (25)
- Se informó a los pacientes, así como a sus padres o tutores, sobre los riesgos y beneficios de su participación en el estudio, así como el manejo de los datos obtenidos del expediente clínico y uso de los resultados del estudio.
- En caso de que accedieran a participar en el estudio, se solicitó a los responsables del menor de edad su autorización por escrito mediante la firma del consentimiento informado correspondiente (Anexo 10), además del asentimiento en caso de que el paciente fuera mayor de 12 años de edad (Anexo 11).
- En caso de que algún participante decidiera retirarse del estudio, fue posible revocar el consentimiento informado firmando el formato correspondiente (Anexo 12) sin que esto tuviera repercusiones en la atención médica que el paciente recibió.
- El trabajo fue aprobado por el Comité de Investigación y el Comité de Ética en Investigación del Hospital Central “Dr. Ignacio Morones Prieto” (Registro 69-21, Anexo 13), así como el Comité de Ética en Investigación y Docencia de la Facultad de Ciencias Químicas de la Universidad Autónoma de San Luis Potosí (Registro CEID2021-013-S, Anexo 14).

7.4. Procedimiento de toma de muestra para la monitorización

Se tomaron de una a dos muestras de sangre completa en los tiempos establecidos para cada antibiótico. Las muestras fueron tomadas mediante venopunción en la vena basílica, cefálica o antecubital, a nivel del antebrazo o el dorso de la mano de acuerdo con la accesibilidad de las venas. Se recolectaron al menos 500 µL de sangre en tubos BD Microtainer™ (o bien en tubos BD Vacutainer™ de 4 mL, de acuerdo con la edad de los pacientes) con anticoagulante K₂EDTA.

Las muestras fueron transportadas en hielera al laboratorio y centrifugadas a 11 000 rpm por 15 minutos a 4°C (3 100 rpm por 15 minutos a 4°C para tubos de 4 mL). El plasma fue transferido a tubos eppendorf y almacenado a -80 °C hasta su análisis durante un periodo no mayor a dos meses.

7.5. Interpretación de resultados

La interpretación de las concentraciones plasmáticas se basó en el cálculo de índices PK/PD de cada antibiótico. Para calcular estos índices es necesario estimar los parámetros farmacocinéticos individuales y conocer la concentración mínima inhibitoria de los microorganismos. Los objetivos PK/PD de cada antibiótico están descritos en las fichas de monitorización.

7.5.1. Estimación bayesiana de parámetros farmacocinéticos

La estimación de los parámetros farmacocinéticos de cada paciente se realizó con el software ABBOTTBASE Pharmacokinetics Systems (PKS) v.1.10, utilizando los parámetros medios de modelos poblacionales publicados como estimaciones *a priori*. Con las concentraciones plasmáticas obtenidas, se obtuvieron los parámetros farmacocinéticos individuales *a posteriori* mediante ajuste bayesiano.

Los modelos de referencia se seleccionaron siguiendo los siguientes criterios:

- Similitud con las características demográficas y clínicas de la población de estudio (edad, patologías específicas, etc.).
- Complejidad de los modelos matemáticos, dando prioridad a modelos que incluyan covariables fáciles de obtener, fisiológicamente plausibles, y

expresadas con funciones matemáticas simples (lineales o proporcionales) para facilitar la configuración de éstos en PKS.

- Ajuste y concordancia de las predicciones con las concentraciones observadas en los pacientes incluidos. Esto se evaluó revisando el número de iteraciones necesarias para ajustar los parámetros farmacocinéticos individuales y la suma de cuadrados obtenida en las estimaciones.

7.5.2. Concentraciones mínimas inhibitorias de los microorganismos

Las concentraciones mínimas inhibitorias utilizadas para calcular los índices PK/PD se tomaron de los resultados reportados por el laboratorio clínico en caso de contar con un microorganismo aislado y pruebas de susceptibilidad antimicrobiana para cada paciente. En caso contrario, los objetivos PK/PD se calcularon con los puntos de corte epidemiológico (ECOFF) tomados de las distribuciones de CMI publicadas por el Comité Europeo para las Pruebas de Susceptibilidad a Antimicrobianos (26). Se consideró para cada antibiótico, el ECOFF del agente infeccioso probable más resistente, con la CMI de mayor valor, excepto para linezolid y vancomicina, para los cuales se consideró una CMI de 2 mg/L y 1 mg/L, respectivamente (Anexo 5 y Anexo 9).

En la Tabla 2 se muestran los ECOFF de los microorganismos más probables frente a cada antibiótico.

7.5.3. Predicciones para ajuste de dosis

Para los pacientes cuyas concentraciones no cumplieran con los objetivos PK/PD o que alcanzaran concentraciones tóxicas, se realizaron sugerencias de ajuste del esquema de dosificación. Los parámetros farmacocinéticos individuales *a posteriori*, permitieron simular los perfiles de concentración de los antibióticos al cambiar dosis, intervalos de dosificación o duración de infusiones intravenosas. Se seleccionaron los esquemas de dosificación más adecuados y se emitieron las recomendaciones al personal médico en un reporte de resultados.

Tabla 2. Concentraciones mínimas inhibitorias de patógenos representativos frente a los antibióticos de estudio.

Microorganismo	AMX	CLD	FLU	LZD	MEM	MTZ	PIP	VAN
<i>Bacteroides fragilis</i>	ND	4	ND	ND	0.125	8	1	ND
<i>Clostridioides difficile</i>	ND	16	ND	ND	8	2	32	2
<i>Streptococcus pyogenes</i>	0.06	0.25	ND	2	0.008	ND	0.25	1
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	0.06	0.25	ND	4	0.016	ND	0.06	1
<i>Streptococcus agalactiae</i>	0.125	0.5	ND	2	0.125	ND	1	1
<i>Staphylococcus aureus</i> (resistente a meticilina)	ND	0.25	ND	4	0.25	ND	2	2
<i>Staphylococcus coagulasa negativos</i>	ND	0.25	ND	4	0.5	ND	ND	4
<i>Enterococcus faecium</i>	ND	ND	ND	4	16	ND	16	4
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	ND	ND	ND	ND	2	ND	16	ND
<i>Enterobacteriaceae</i>	8	ND	ND	ND	0.25	ND	8	ND
<i>Candida albicans</i> , <i>C. dubliniensis</i> , <i>C.</i>	ND	ND	0.5	ND	ND	ND	ND	ND
<i>C. tropicalis</i>	ND	ND	1	ND	ND	ND	ND	ND
<i>C. parapsilosis</i>	ND	ND	2	ND	ND	ND	ND	ND

AMX = amoxicilina, CLD = clindamicina, FLU = fluconazol, LZD = linezolid, MEM = meropenem, MTZ = metronidazol, PIP = piperacilina, VAN = vancomicina.

CMI expresadas en mg/L; Se resaltan las CMIs de los microorganismos más probables.

ND = CMI no disponible en base de datos del EUCAST.

8. Resultados

8.1. Estandarización de la técnica cromatográfica

8.1.1. Optimización de condiciones de detección por espectrometría de masas

Las condiciones de desolvatación e ionización seleccionadas de acuerdo con las características de elución cromatográfica y las señales de los analitos fueron las siguientes:

- Modo de ionización: Electro spray positivo (ESI+)
- Voltaje de capilar: 2.84 kV
- Flujo de gas de desolvatación (nitrógeno): 1000 L/h
- Temperatura de la fuente: 150°C
- Temperatura de desolvatación: 500 °C
- Gas de colisión: Argón

Para cada antibiótico, se seleccionaron los parámetros de ionización y fragmentación para la detección por monitoreo de reacciones múltiples (MRM) descritos en la Tabla 3.

8.1.2. Selección de columna

En las figuras 2 a 4 se muestran los cromatogramas obtenidos a partir del gradiente experimental en las columnas Acquity BEH-Phenyl, Acquity BEH-C18 y Acquity HSS-T3, respectivamente. En la columna Acquity Phenyl se obtuvieron tiempos de retención de entre 2.93 y 5.55 minutos. En esta columna, se observan picos dobles para todos los antibióticos. En la columna Acquity BEH-C18 los antibióticos eluyeron entre 3.34 y 5.73 minutos, mientras que en la columna Acquity HSS-T3 los tiempos de retención estuvieron entre 3.70 y 6.32 minutos. Dada la forma de los picos en la columna BEH-Phenyl, ésta se descartó para la separación de los antibióticos en estudio. La forma de los picos fue similar entre las columnas BEH-C18 y HSS-T3, con la diferencia que algunos de los picos en columna BEH-C18 se observan

coleados (clindamicina, meropenem, linezolid, fluconazol, metronidazol y piperacilina). De acuerdo con la forma de los picos de cada antibiótico, se seleccionó la columna HSS-T3 para continuar con las siguientes etapas de desarrollo del método.

Tabla 3. Condiciones de ionización y fragmentación optimizadas para cada antibiótico.

Antibiótico	Ión precursor (m/z)	Voltaje del cono (V)	Fragmento (m/z)	Energía de colisión (eV)
Amoxicilina	366.06 [M+H] ⁺	18	348.97*	7
			113.9	19
Clindamicina	425.01 [M+H] ⁺	56	125.99*	36
Fluconazol	306.97 [M+H] ⁺	34	126.9*	34
			237.98	16
Linezolid	338.03 [M+H] ⁺	44	296.04*	16
			235.05	22
Meropenem	384.09 [M+H] ⁺	30	67.98*	30
			141.08	16
Metronidazol	172.05 [M+H] ⁺	34	81.98*	24
			110.93	20
Piperacilina	518.03 [M+H] ⁺	28	143.02*	18
			114.71	52
Vancomicina	725.35 [M+2H] ²⁺	28	99.97*	44
			144	20

* Fragmento utilizado para cuantificar.

Mezcla antibioticos en agua BEH Phenyl

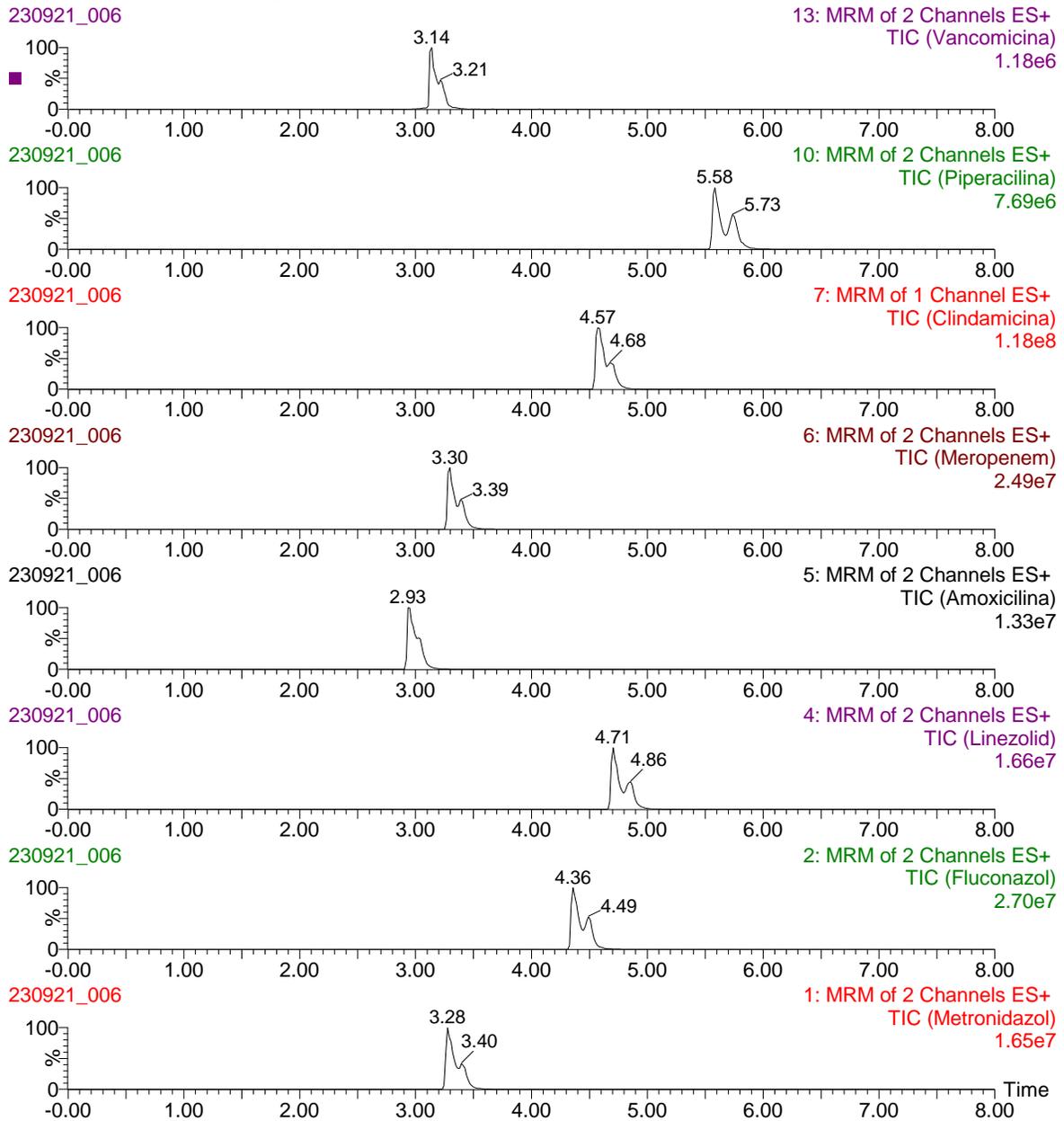


Figura 2. Cromatograma de la mezcla de antibióticos 10 µg/mL preparada en agua, en la columna Waters Acquity BEH-Phenyl.

Mezcla antibioticos en agua

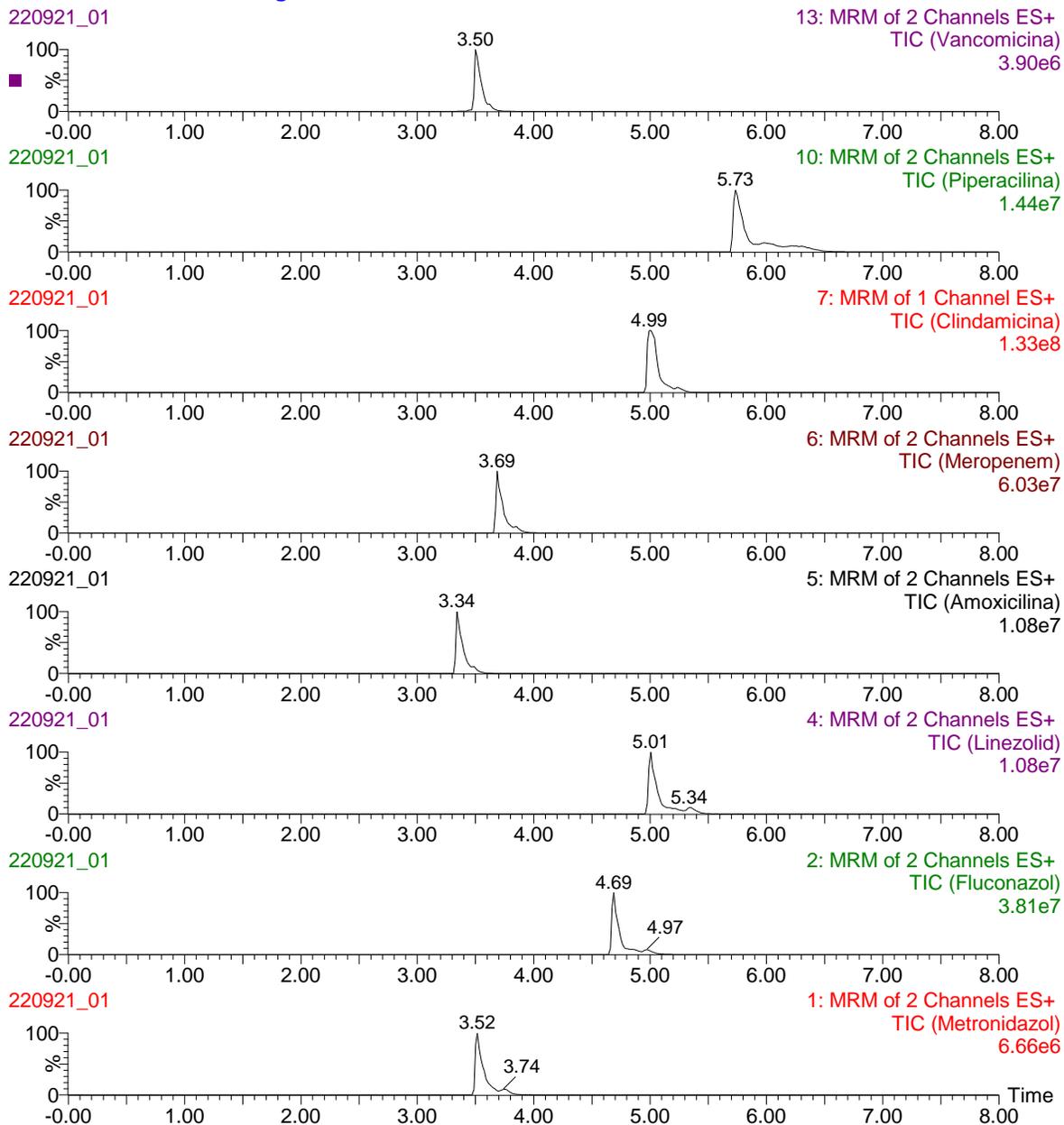


Figura 3. Cromatograma de la mezcla de antibióticos 10 µg/mL preparada en agua, en la columna Waters Acquity BEH-C18.

Mezcla antibioticos en agua HSS T3

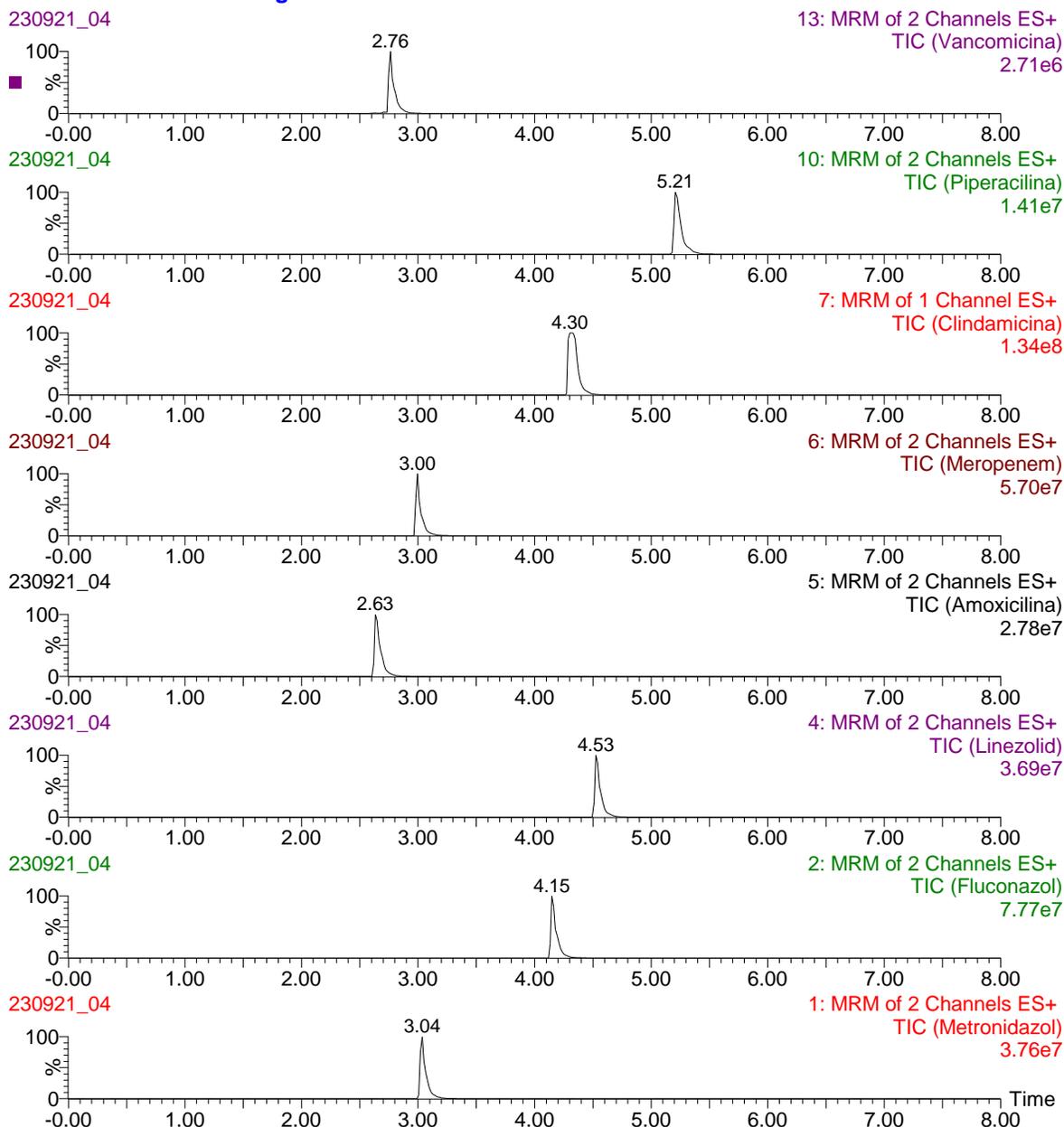


Figura 4. Cromatograma de la mezcla de antibióticos 10 µg/mL preparada en agua, en la columna Waters Acquity HSS-T3.

8.1.3. Optimización de gradiente de elución

El gradiente de elución inicial (Figura 1) fue modificado para optimizar la forma de los picos, la separación de compuestos, reducir el tiempo de corrida y establecer un tiempo de reequilibrio óptimo para la columna. El gradiente final se muestra en la Figura 5. Las modificaciones en el gradiente incluyeron una disminución de la

proporción de fase acuosa en las condiciones iniciales (de 100% a 90%), cuatro rampas (en 70%, 50% 40% y 30% de fase acuosa), y una reducción en el tiempo de reequilibrio de la columna (de 5 a 2 minutos). El flujo de fase móvil se mantuvo en 0.3 mL/min y la temperatura de la columna a 35°C. El volumen de inyección fue reducido de 10 a 5 µL para la mezcla de antibióticos preparada en agua. Con estas modificaciones el tiempo de corrida se redujo de 15 a 8 minutos. En la Figura 6 se muestra un cromatograma representativo de la mezcla de antibióticos en agua. Se obtuvieron tiempos de retención de 1.40 min para amoxicilina, 1.94 min para vancomicina, 2.16 min para metronidazol, 2.50 min para meropenem, 3.55 min para fluconazol, 3.70 min para clindamicina, 3.94 min para linezolid y 4.55 min para piperacilina.

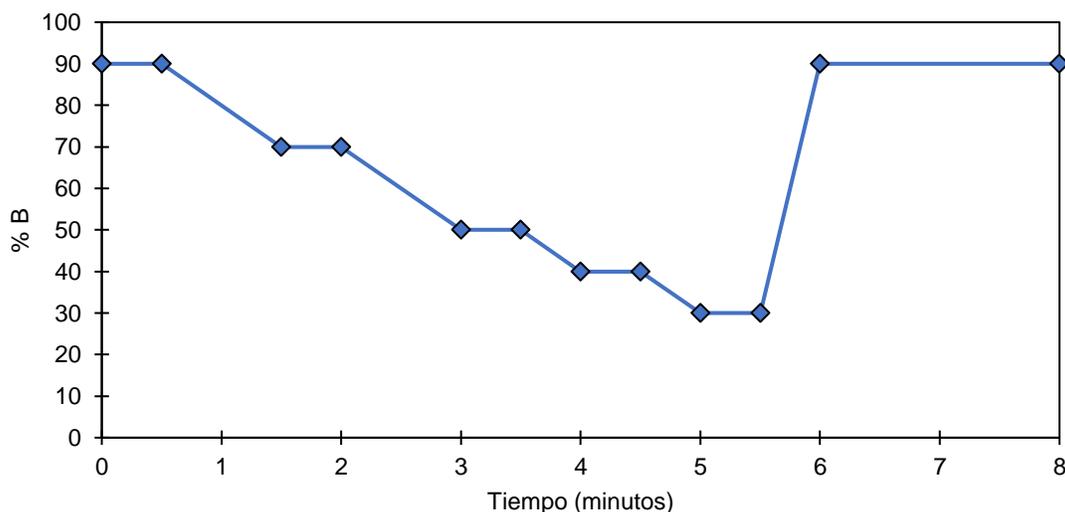


Figura 5. Gradiente de elución final para la mezcla de 8 antibióticos.

%B = Porcentaje de ácido fórmico 0.1%.

Equilibrio QCM agua

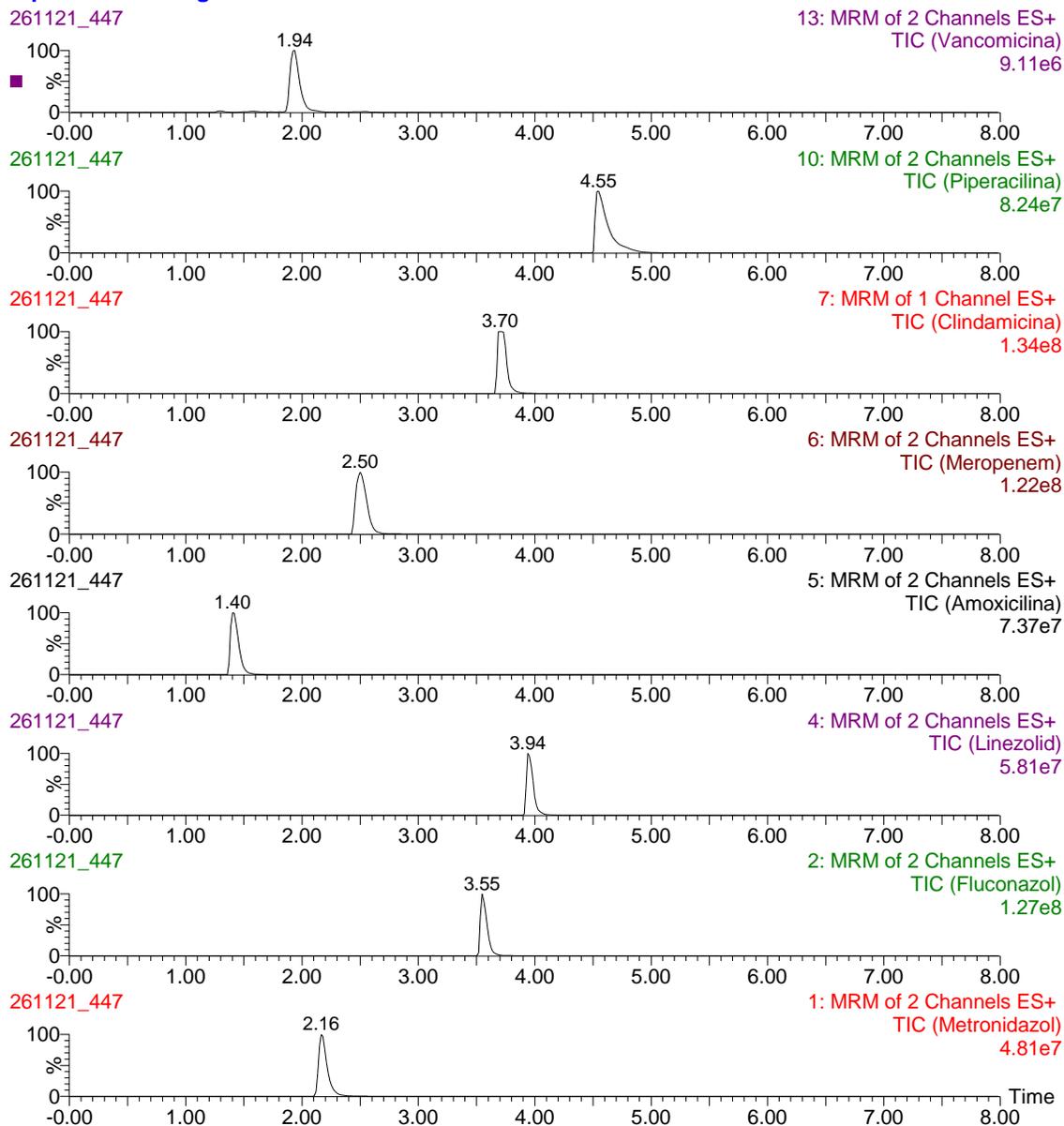


Figura 6. Cromatograma de la mezcla de antibióticos 10 µg/mL en agua, en la columna Waters Acquity HSS-T3 con el gradiente de elución optimizado.

8.1.4. Método de procesamiento de muestras

Se utilizó el protocolo de procesamiento descrito en la Figura 7. El método consiste en precipitar proteínas plasmáticas con acetonitrilo (proporción plasma:acetonitrilo 1:1) y centrifugar el sobrenadante tres veces para remover cualquier partícula que quede suspendida. Después de la última centrifugación es necesario diluir el sobrenadante con agua, pues la presencia de 50% de acetonitrilo en la mezcla

puede deformar los picos de algunos compuestos de alta polaridad. Se probaron distintos factores de dilución, desde 1:2 a 1:9 y se eligió el factor de dilución con el que la forma de los picos no se viera deformada, manteniendo señales analíticas adecuadas. Se seleccionó un factor de dilución 1:7, mezclando 50 μL de sobrenadante con 350 μL de agua HPLC. El volumen de inyección de la muestra procesada fue de 10 μL . Se muestran los cromatogramas de los antibióticos con el protocolo final de procesamiento (Figura 8).

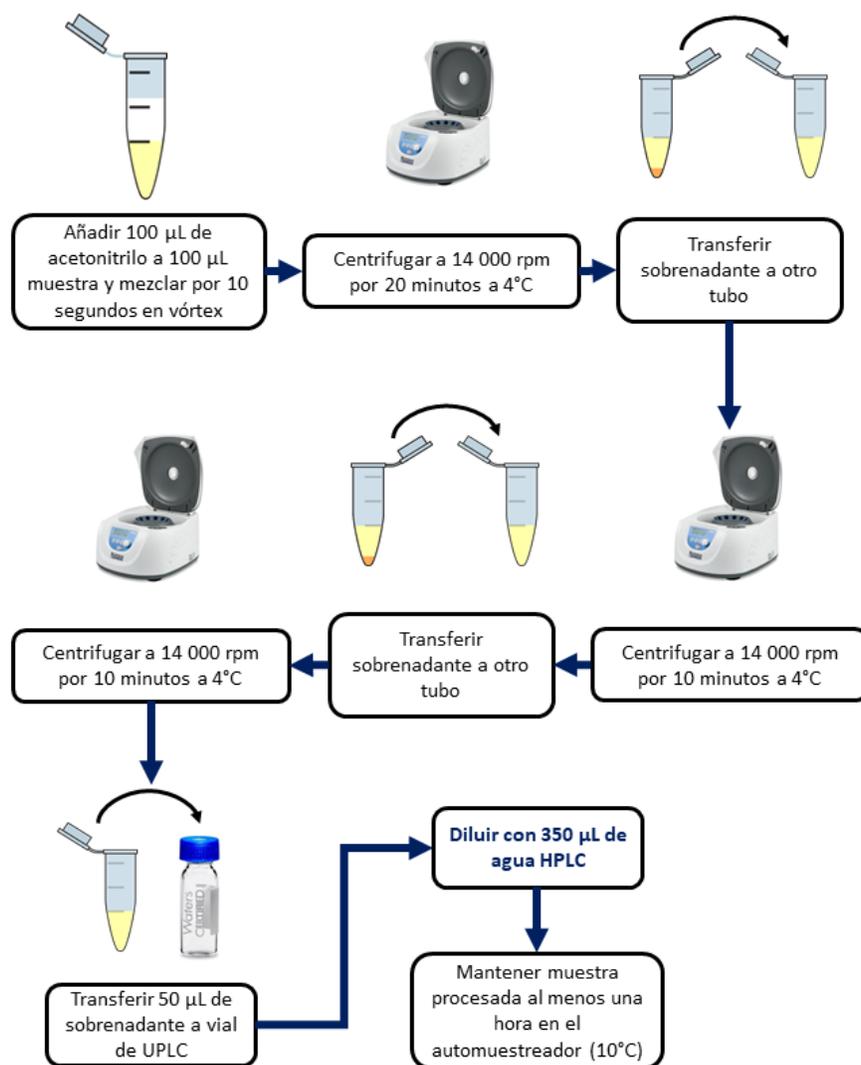


Figura 7. Diagrama del protocolo final de procesamiento de muestras.

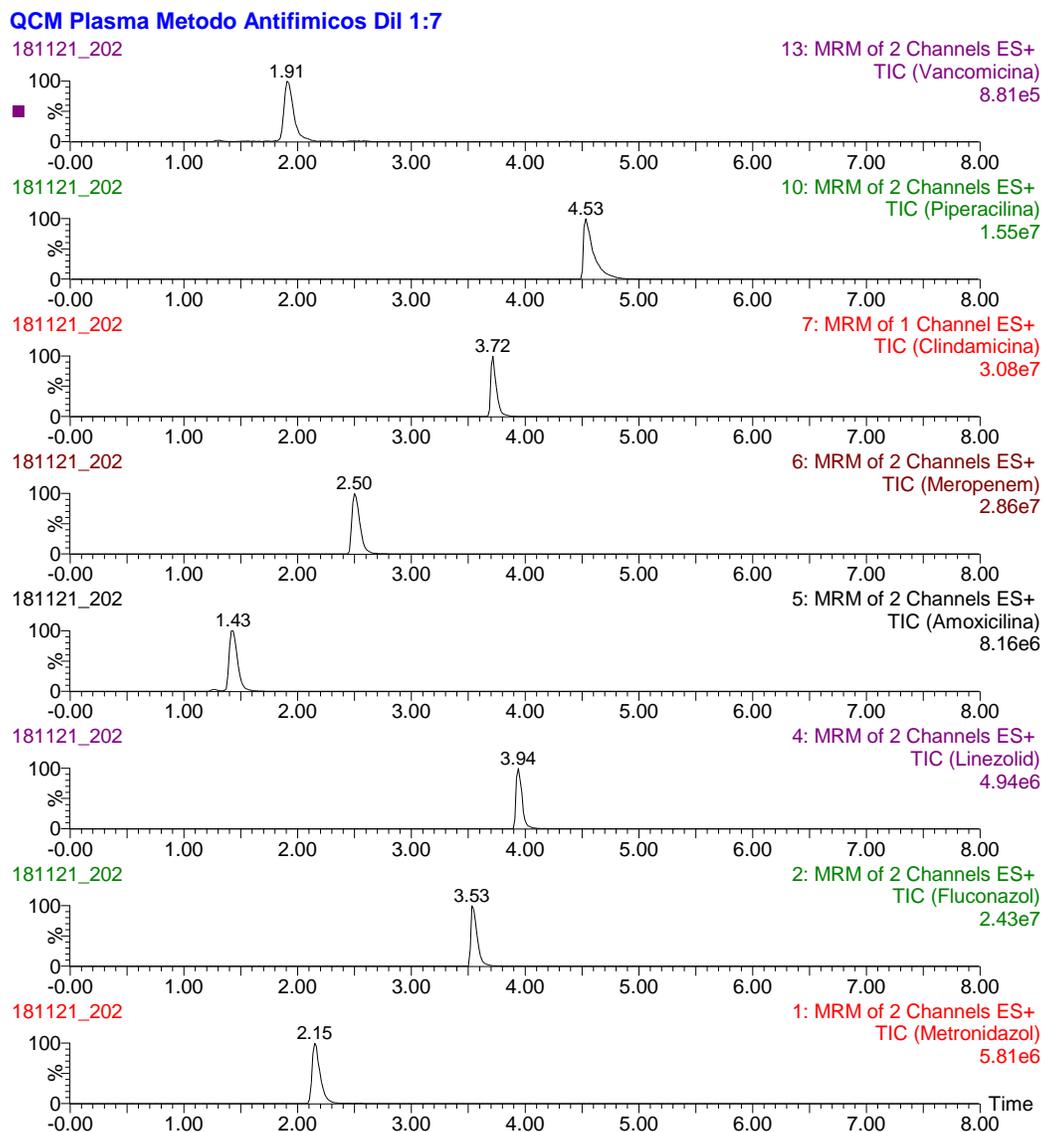


Figura 8. Cromatograma de los antibióticos en plasma procesado con el protocolo final.

8.2. Validación del método analítico

Después de estandarizar las condiciones cromatográficas, de espectrometría de masas y el método de extracción, se planeó y realizó la validación de la técnica de bioanálisis previamente descrita para la cuantificación de amoxicilina, clindamicina, fluconazol, linezolid, meropenem, metronidazol, piperacilina y vancomicina en plasma de acuerdo con la NOM 177 SSA1 2013.

8.2.1. Selectividad

Se analizaron 6 muestras blanco de plasma para demostrar la no interferencia de compuestos endógenos en la matriz biológica. En la Figura 9 se muestra el cromatograma de una muestra blanco de matriz. La respuesta analítica de las muestras blanco cerca del tiempo de retención de los analitos fue menor al 20% de la respuesta del límite inferior de cuantificación (LIC), el cual fue de 0.2 µg/mL para clindamicina y 0.5 µg/mL para el resto de los antibióticos (Tabla 4).

Blanco plasma

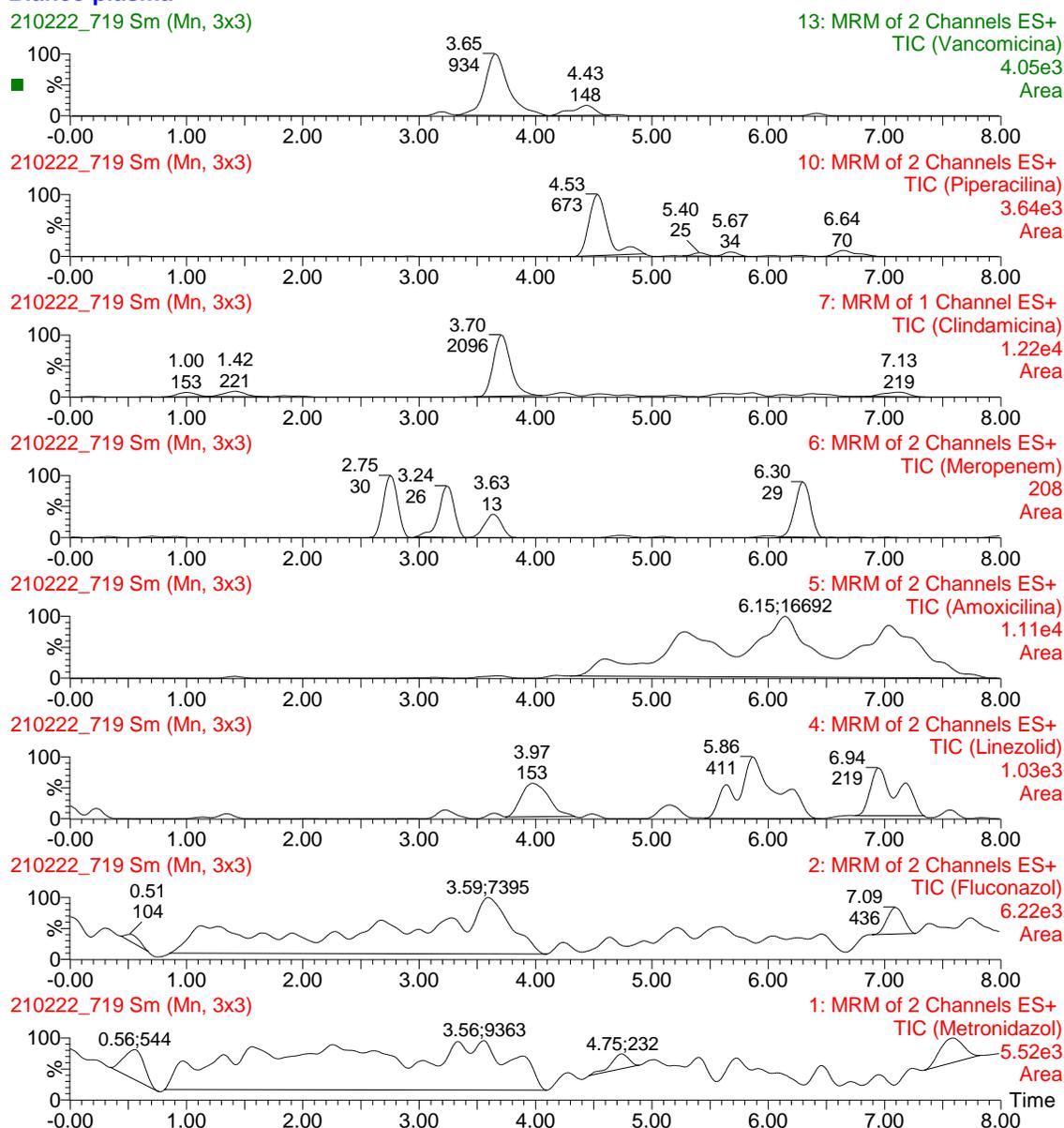


Figura 9. Cromatograma de una muestra blanco de plasma.

Tabla 4. Respuestas analíticas del plasma blanco y el límite inferior de cuantificación para los ocho antibióticos.

Antibiótico	AMX	CLD	FLU	LZD	MEM	MTZ	PIP	VAN
Respuesta LIC *	13218 ± 629	42726 ± 2201	13485 ± 870	8507 ± 250	21044 ± 930	13658 ± 1223	32803 ± 1328	1322 ± 131
Respuesta Blanco**	8.95 ± 12.6	1547 ± 1552	277 ± 132	250 ± 218	30 ± 22	302 ± 327	539 ± 316	14 ± 32
Blanco/LIC (%)	0.07	4.56	2.06	2.94	0.14	2.21	1.64	1.04

AMX = amoxicilina, CLD = clindamicina, FLU = fluconazol, LZD = linezolid, MEM = meropenem, MTZ = metronidazol, PIP = piperacilina, VAN = vancomicina.

*Respuestas expresadas como media aritmética ± desviación estándar (n=5).

**Respuestas expresadas como media aritmética ± desviación estándar (n=6).

Adicionalmente, se evaluó la posible interferencia de otros fármacos administrados comúnmente en pediatría al analizar las muestras de los pacientes. La señal analítica del plasma de seis pacientes monitorizados cerca del tiempo de retención de cada antibiótico se muestra en la Tabla 5. En todos los casos la señal es menor al 20% de la señal del LIC (excepto para el fármaco monitorizado).

8.2.3. Efecto de matriz

Se analizaron seis muestras control de concentración baja (MCB) y muestras control de concentración alta (MCA) preparadas en solución acuosa, así como en matriz blanco procesada. El cociente de las respuestas analíticas en matriz y en solución (factor matriz, FM) debe tener un **coeficiente de variación menor al 15%**. Este parámetro se cumplió para todos los antibióticos (Tabla 6).

Tabla 5. Evaluación de interferencias de los medicamentos concomitantes en la cuantificación.

Paciente (Medicación concomitante)	Respuesta paciente/LIC (%)							
	AMX	CLD	FLU	LZD	MEM	MTZ	PIP	VAN
TB-01 (Rifampicina, isoniacida, etambutol, pirazinamida, levofloxacino, enoxaparina, calcitriol, paracetamol, ibuprofeno, omeprazol)	0.0	0.5	6.3	0.1	0.0	0.6	0.0	0.0
VAN-06 (Aciclovir, cefepime, paracetamol, fenitoína, topiramato, levetiracetam, ácido valproico)	0.0	2.7	3.7	0.0	0.0	1.4	2.9	-
MEM-05 (Paracetamol, ibuprofeno, omeprazol)	0.0	5.3	2.5	0.0	-	0.0	2.3	0.0
CLD-01-2 (Ceftriaxona, tramadol, butilhioscina, metoclopramida, ondansetrón, omeprazol)	0.0	5.3	1.7	0.2	0.0	-	3.3	0.0
MEM-01 (Paracetamol)	0.0	0.9	6.9	1.9	-	8.0	1.4	0.0
PIP-09 (Valproato, levetiracetam, vigabatrina, ácido fólico, budesonida)	0.0	0.0	0.5	0.0	0.0	1.1	-	0.0
Respuesta LIC*	13218	42726	13485	8507	21044	13658	32803	1322

AMX = amoxicilina, CLD = clindamicina, FLU = fluconazol, LZD = linezolid, MEM = meropenem, MTZ = metronidazol, PIP = piperacilina, VAN = vancomicina.

*Respuestas expresadas como media aritmética \pm desviación estándar (n=5).

- Antibiótico monitorizado.

Tabla 6. Factor matriz de los antibióticos en estudio.

	AMX		CLD		FLU		LZD	
	FM**	% CV	FM	% CV	FM	% CV	FM	% CV
MCB*	0.895	6.6	1.037	14.5	1.001	10.6	0.834	9.1
MCA*	0.943	6.2	0.995	1.3	1.016	1.5	0.895	5.3
	MEM		MTZ		PIP		VAN	
	FM	% CV						
MCB*	1.068	8.7	0.938	4.7	0.886	8.0	1.085	9.3
MCA*	1.015	1.9	0.979	3.7	0.968	1.9	1.017	6.0

AMX = amoxicilina, CLD = clindamicina, FLU = fluconazol, LZD = linezolid, MEM = meropenem, MTZ = metronidazol, PIP = piperacilina, VAN = vancomicina.

* MCB = 1.2 μ g/mL para CLD y 3 μ g/mL para el resto de los antibióticos. MCA = 16 μ g/mL para CLD y 40 μ g/mL para el resto de los antibióticos.

8.2.3. Linealidad

Se prepararon por triplicado curvas de calibración con ocho puntos de concentración. Para todos los antibióticos una relación lineal (forma $y = mx + b$) describió entre el área del pico y la concentración (Figura 10), con ponderación $1/x$. El método demostró ser lineal para todos los antibióticos (coeficiente de determinación $r^2 > 0.99$). Además, las concentraciones recuperadas de cada estándar deben tener **desviaciones menores a $\pm 15\%$ de su concentración nominal ($\pm 20\%$ para el LIC)** (Tabla 7).

Tabla 7. Concentraciones recuperadas y porcentajes de desviación de los estándares de la curva de calibración de los antibióticos.

Concentración nominal	AMX		CLD*		FLU		LZD	
	R**	%D***	R	%D	R	%D	R	%D
0.5	0.42	-10.96	0.2	10	0.42	-16.80	0.52	5.54
1	1	-2.32	0.4	-2.94	1	-0.34	0.98	-0.34
2.5	2.77	11.30	1	-2.77	2.87	13.90	2.40	-3.87
5	5.70	14.07	1.8	-9.10	5.57	11.60	4.77	-4.57
15	14.97	-0.33	6.07	0.33	15.97	6.43	15.00	-0.17
25	24.23	-3.00	9.63	-3.53	24.90	-0.40	24.20	-3.10
35	35.27	0.63	14.0	2.17	35.37	1.03	35.93	2.73
50	49.73	-0.57	20.23	1.33	47.97	-4.00	50.13	0.23
(r^2)	0.9989		0.9986		0.9977		0.9990	
Concentración nominal	MEM		MTZ		PIP		VAN	
	R	%D	R	%D	R	%D	R	%D
0.5	0.44	-9.74	0.48	-5.44	0.44	-9.74	0.48	-5.44
1	0.98	-3.04	0.96	-3.60	0.98	-3.04	0.96	-3.60
2.5	2.80	11.73	2.77	10.83	2.80	11.73	2.77	10.83
5	5.73	14.60	5.27	5.60	5.73	14.60	5.27	5.60
15	14.83	-0.97	15.23	1.57	14.83	-0.97	15.23	1.57
25	23.73	-5.03	23.93	-4.23	23.73	-5.03	23.93	-4.23
35	34.97	-0.10	35.53	1.50	34.97	-0.10	35.53	1.50
50	50.53	1.13	49.87	-0.33	50.53	1.13	49.87	-0.33
(r^2)	0.9983		0.9983		0.9986		0.9989	

AMX = amoxicilina, CLD = clindamicina, FLU = fluconazol, LZD = linezolid, MEM = meropenem, MTZ = metronidazol, PIP = piperacilina, VAN = vancomicina.

* Para clindamicina, las concentraciones nominales de la curva fueron de 0.2, 0.4, 1, 2, 6, 10, 14 y 20 $\mu\text{g/mL}$

** R: Concentración recuperada promedio en $\mu\text{g/mL}$.

*** %D: Porcentaje de desviación respecto a la concentración nominal ($n=3$).

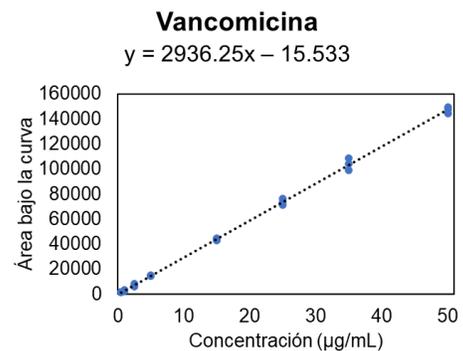
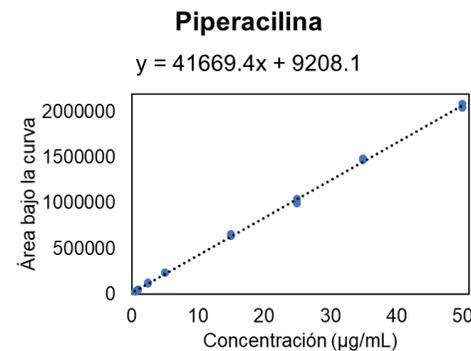
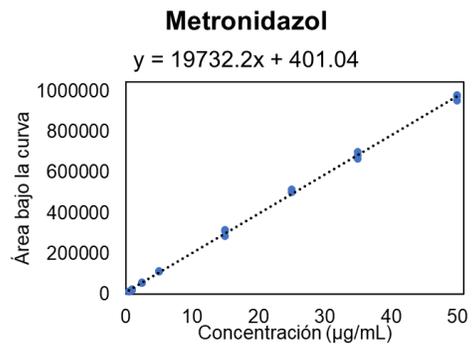
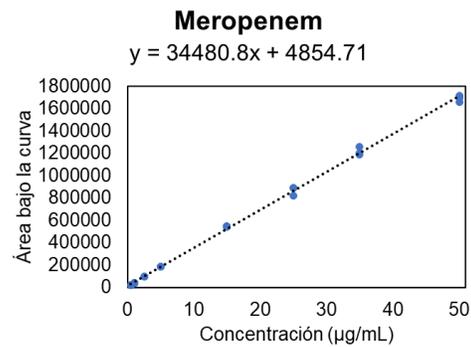
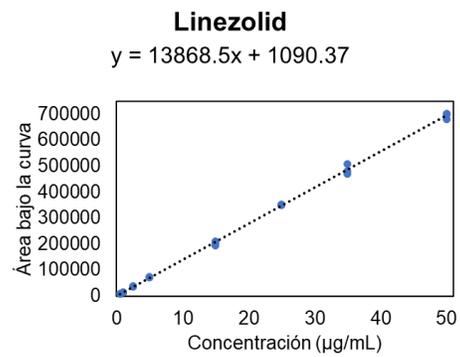
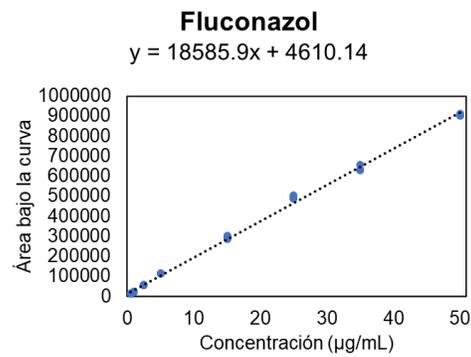
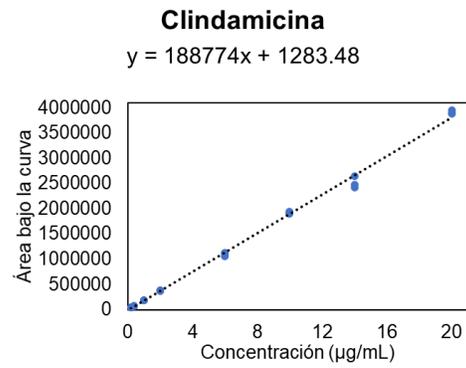
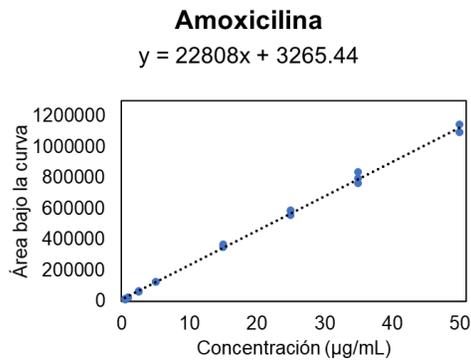


Figura 10. Curvas de calibración de los ocho antibióticos, incluyendo ecuación que describe la relación entre la concentración y la respuesta analítica.

8.2.4. Límites de detección y cuantificación

Con la Ecuación 1 y la Ecuación 2, se calcularon los límites de detección y cuantificación, respectivamente. Se resumen los resultados en la Tabla 8.

Tabla 8. Límites de detección y cuantificación para los ocho antibióticos.

	AMX	CLD	FLU	LZD	MEM	MTZ	PIP	VAN
LD (µg/mL)	0.002	0.035	0.036	0.065	0.003	0.065	0.036	0.037
LC (µg/mL)	0.006	0.092	0.086	0.175	0.007	0.181	0.089	0.113

AMX = amoxicilina, CLD = clindamicina, FLU = fluconazol, LZD = linezolid, MEM = meropenem, MTZ = metronidazol, PIP = piperacilina, VAN = vancomicina.

8.2.5. Efecto de acarreo

Se inyectaron tres muestras blanco de matriz después de inyectar el límite superior de cuantificación (LSC). La señal del blanco fue menor al 20% de la señal del LIC para todos los antibióticos (Tabla 9).

Tabla 9. Efecto de acarreo: relación entre la señal de matriz blanco post-LSC con la señal del LIC.

Antibiótico	AMX	CLD	FLU	LZD	MEM	MTZ	PIP	VAN
$\frac{\text{Señal blanco post - LSC}}{\text{Señal LIC}}$ (%)	0.08	2.11	0.31	0.00	0.17	1.81	1.44	0.04
	0.00	2.08	2.82	0.31	0.00	0.08	0.87	0.00
	0.00	2.42	1.35	0.00	0.00	1.23	0.68	0.00

AMX = amoxicilina, CLD = clindamicina, FLU = fluconazol, LZD = linezolid, MEM = meropenem, MTZ = metronidazol, PIP = piperacilina, VAN = vancomicina.

8.2.6. Precisión y exactitud

Se prepararon y procesaron por quintuplicado muestras control de concentración baja, media y alta (MCB, MCM y MCA), así como el LIC. La precisión se evaluó comparando la concentración recuperada de cada control (interpolada en una curva de calibración) con la concentración nominal de cada control, cuya desviación debe ser **menor a ± 15% (± 20% para el LIC)**. La precisión se evaluó con el coeficiente de variación de las réplicas de cada control, el cual debe ser **menor a ± 15% (± 20% para el LIC)**.

La precisión y exactitud fue evaluada en tres corridas analíticas distintas, en las cuales se procesaron curvas de calibración y controles recién preparados. La precisión y exactitud se reportan intra-ensayo (repetibilidad en cada corrida independiente, n = 5) e inter-ensayo (reproducibilidad en las tres corridas, n = 15). Adicionalmente, en una de las corridas se evaluaron por quintuplicado muestras control diluidas (MCD). Los resultados se resumen en la Tabla 10 y la Tabla 11.

Tabla 10. Precisión y exactitud del método analítico, para amoxicilina, clindamicina, fluconazol y linezolid.

Repetibilidad (Corrida 1, n = 5)												
Control	AMX			CLD			FLU			LZD		
	R*	%D**	%CV	R	%D	%CV	R	%D	%CV	R	%D	%CV
LIC	0.48	-4.92	9.32	0.2	9.76	5.15	0.48	-5.4	10.65	0.54	6.72	10.14
MCB	3.1	3.42	3.95	1.06	-11.5	5.17	3.18	6	10.28	2.78	-7.38	1.61
MCM	20.62	3.1	1.76	7.64	-4.72	1.49	20.92	4.52	2.34	18.92	-5.48	2.32
MCA	38.38	-4.02	1.41	16.22	1.4	1.34	40.28	0.76	0.87	38.46	-3.88	1.79
MCD***	105.3	5.24	1.80	27	-10.1	3.93	103.7	2.70	2.70	93.4	-6.56	2.58
Repetibilidad (Corrida 2, n = 5)												
Control	AMX			CLD			FLU			LZD		
	R*	%D**	%CV	R	%D	%CV	R	%D	%CV	R	%D	%CV
LIC	0.42	-10.96	10.65	0.2	10	3.38	0.42	-16.8	10.65	0.52	5.54	8.60
MCB	3.4	12.70	2.08	1.12	-8.48	9.78	9.60	10.28	10.28	2.92	-2.52	9.50
MCM	22.52	9.02	3.37	8.3	3.66	1.90	14.68	2.34	2.34	20.18	0.84	2.11
MCA	43.6	-4.02	1.35	17.28	7.90	2.66	4.40	0.87	0.87	41.04	2.56	1.73
Repetibilidad (Corrida 3, n = 5)												
Control	AMX			CLD			FLU			LZD		
	R*	%D**	%CV	R	%D	%CV	R	%D	%CV	R	%D	%CV
LIC	0.44	-9.66	12.45	0.2	-2.86	4.21	0.38	-20.1	11.77	0.48	-7.38	9.32
MCB	3.16	5.88	1.73	1.16	-3.78	4.72	3.5	16.56	4.52	3.18	6.20	4.10
MCM	19.84	-0.82	1.69	8.22	2.82	2.18	22.58	12.88	1.51	21.26	6.18	2.01
MCA	38.46	-3.84	0.81	16.06	0.40	6.71	40.74	1.90	3.31	43.18	8.00	4.02
Reproducibilidad (n = 15)												
Control	AMX			CLD			FLU			LZD		
	R*	%D**	%CV	R	%D	%CV	R	%D	%CV	R	%D	%CV
LIC	0.45	-8.51	11.56	0.2	5.63	5.87	0.43	-14.1	13.91	0.51	1.63	10.06
MCB	3.22	7.33	4.87	1.11	-7.93	7.49	3.33	10.72	7.32	2.96	-1.23	8.06
MCM	20.99	3.77	6.01	8.05	0.59	4.17	22.15	10.69	4.41	20.12	0.51	5.30
MCA	40.15	-3.96	6.40	16.52	3.23	5.14	40.93	2.35	2.61	40.89	2.23	5.54

AMX = amoxicilina, CLD = clindamicina, FLU = fluconazol, LZD = linezolid.

MCB = 1.2 µg/mL, MCM = 8 µg/mL y MCA = 16 µg/mL para CLD.

MCB = 3 µg/mL, MCM = 20 µg/mL y MCA = 40 µg/mL para el resto de los antibióticos.

* R: Concentración recuperada promedio en µg/mL.

** %D: Porcentaje de desviación respecto a la concentración nominal.

*** MCD = 100 µg/mL para AMX, FLU, LZD; 30 µg/mL para CLD.

Tabla 11. Precisión y exactitud del método analítico, para meropenem, metronidazol, piperacilina y vancomicina.

Repetibilidad (Corrida 1, n = 5)												
Control	MEM			MTZ			PIP			VAN		
	R	%D	%CV									
LIC	0.48	-3.74	9.32	0.46	-2.68	11.91	0.46	-6.24	11.91	0.5	-1.28	14.14
MCB	3	-0.32	2.36	2.94	-2.18	1.86	3.4	1.62	1.80	2.78	-7.58	8.59
MCM	20.08	0.48	2.10	20	0.08	1.46	19.9	-0.44	1.07	19.6	-4.58	7.86
MCA	37.12	-7.22	1.97	38.96	-2.64	1.57	37.94	-5.16	1.22	38.14	-4.68	6.29
MCD***	207.4	3.56	1.80	100.7	0.66	1.74	191.9	-4.05	2.34	106.4	6.34	2.03
Repetibilidad (Corrida 2, n = 5)												
Control	MEM			MTZ			PIP			VAN		
	R	%D	%CV									
LIC	0.44	-9.74	12.45	0.48	-5.44	9.32	0.42	-11.1	10.65	0.5	2.44	14.14
MCB	3.42	13.60	3.2	3.08	2.54	16.78	3.12	4.64	8.89	3.08	2.44	2.44
MCM	22.82	14.10	2.54	23.2	15.98	3.97	20.36	1.86	1.23	22.92	14.56	14.56
MCA	43.92	9.78	0.9	42.98	7.44	1.10	39.1	-2.26	1.65	45.64	14.04	14.04
Repetibilidad (Corrida 3, n = 5)												
Control	MEM			MTZ			PIP			VAN		
	R	%D	%CV									
LIC	0.48	-6.44	9.32	0.42	-11.5	19.92	0.46	-11.3	11.91	0.5	2.08	4.40
MCB	3.15	4.82	2.85	3.2	6.38	3.83	3.3	9.24	2.14	3.16	5.10	6.56
MCM	20.1	0.56	1.86	21.28	6.54	1.74	20.9	4.54	1.59	19.42	-2.92	1.33
MCA	40.58	1.44	2.00	42	5.02	3.61	41.16	2.86	1.04	39.18	-2.02	4.14
Reproducibilidad (n = 15)												
Control	MEM			MTZ			PIP			VAN		
	R	%D	%CV									
LIC	0.47	-6.64	10.46	0.45	-6.55	14.12	0.45	-9.57	11.56	0.5	1.08	10.69
MCB	3.19	6.03	6.26	3.07	2.25	9.95	3.15	5.17	6.10	3.01	0.01	8.84
MCM	21	5.05	6.67	21.49	7.53	6.84	20.39	1.99	2.41	20.47	2.32	10.22
MCA	40.54	1.33	7.25	41.31	3.27	4.82	39.40	-1.52	3.71	40.99	2.45	9.26

MEM = meropenem, MTZ = metronidazol, PIP = piperacilina, VAN = vancomicina.

MCB = 3 µg/mL, MCM = 20 µg/mL y MCA = 40 µg/mL.

* R: Concentración recuperada promedio en µg/mL.

** %D: Porcentaje de desviación respecto a la concentración nominal.

*** MCD = 100 µg/mL para MTZ y VAN; 200 µg/mL para MEM y PIP.

8.2.7. Estabilidad

Se evaluó por triplicado la precisión y exactitud de muestras control en las siguientes condiciones:

- Ciclo de congelación-descongelación (-80°C)
- Muestras procesadas en el automuestreador (10°C) por 24 horas
- Congelación por dos meses (-80°C)

Tabla 12. Estabilidades de amoxicilina, clindamicina, fluconazol y linezolid.

1° Ciclo de congelación-descongelación												
Control	AMX			CLD			FLU			LZD		
	R*	%D**	%CV	R	%D	%CV	R	%D	%CV	R	%D	%CV
MCB	3.37	11.6	4.54	1.07	-10.5	5.41	3.30	10.37	0.92	2.63	-12.5	2.19
MCM	22.50	12.6	2.35	8.2	2.07	2.44	19.83	-0.80	1.05	17.1	-14.4	1.17
MCA	42.17	5.5	1.22	16.8	5.13	1.57	38.90	-2.73	0.51	37.4	-6.6	0.82
2° Ciclo de congelación-descongelación												
Control	AMX			CLD			FLU			LZD		
	R*	%D**	%CV	R	%D	%CV	R	%D	%CV	R	%D	%CV
MCB	2.87	-4.17	4.03	1.03	-12.1	5.59	3.10	3.43	3.23	2.6	-12.8	0.24
MCM	20.27	1.4	1.51	7.43	-7.27	2.05	19.27	-3.70	1.67	17.3	-13.5	1.73
MCA	38.50	-3.87	1.58	15.7	-1.57	1.83	35.63	-11.0	1.13	34.3	-14.7	0.90
3° Ciclo de congelación-descongelación												
Control	AMX			CLD			FLU			LZD		
	R*	%D**	%CV	R	%D	%CV	R	%D	%CV	R	%D	%CV
MCB	2.97	-0.63	3.89	0.93	-21.0	6.19	3.03	1.97	10.6	2.33	-22.6	12.37
MCM	20.3	1.60	2.96	7.5	-6.3	2.31	17.57	-12.1	16.9	15.6	-22.2	15.06
MCA	38.73	-3.17	3.23	15.3	-4.43	5.19	37.07	-7.3	1.8	35.3	-11.7	0.59
24 horas en automuestreador												
Control	AMX			CLD			FLU			LZD		
	R*	%D**	%CV	R	%D	%CV	R	%D	%CV	R	%D	%CV
MCB	3.18	6.54	1.41	1.03	-12.0	5.59	3.38	12.58	2.48	2.98	-1.3	4.38
MCM	21.96	9.90	0.76	7.93	-0.5	3.17	21.4	6.98	1.95	19.8	-1.2	3.21
MCA	40.42	1.1	1.1	16.83	5.43	0.91	40.8	1.98	1.19	41.3	3.2	1.94
Mediano plazo (2 meses)												
Control	AMX			CLD			FLU			LZD		
	R*	%D**	%CV	R	%D	%CV	R	%D	%CV	R	%D	%CV
MCB	2.53	-14.6	2.28	1.33	10.1	4.33	3.13	4.3	3.69	3.03	1.3	3.81
MCM	18.47	-7.73	0.83	9.40	17.2	1.84	21.53	7.73	2.95	21.7	8.43	2.01
MCA	36.3	-9.23	1.98	18.27	14.07	1.92	40.63	1.93	0.62	42.5	6.33	0.68

AMX = amoxicilina, CLD = clindamicina, FLU = fluconazol, LZD = linezolid.

MCB = 1.2 µg/mL, MCM = 8 µg/mL y MCA = 16 µg/mL para CLD.

MCB = 3 µg/mL, MCM = 20 µg/mL y MCA = 40 µg/mL para el resto de los antibióticos.

* R: Concentración recuperada promedio en µg/mL.

** %D: Porcentaje de desviación respecto a la concentración nominal.

Se demostró estabilidad por 24 horas en el automuestreador para todos los antibióticos. Amoxicilina, fluconazol, meropenem, metronidazol, piperacilina y vancomicina son estables después de tres ciclos de congelación-descongelación, mientras clindamicina y linezolid solo son estables dos ciclos.

En las pruebas de estabilidad a mediano plazo, algunos controles se desvían más del 15% de la concentración nominal para clindamicina y meropenem. Sin embargo, al ser desviaciones positivas no se considera que éstas se deban a inestabilidad. Las MCM de vancomicina tienen una desviación promedio de -25.2%. Sin embargo, también presentan un coeficiente de variación elevado y más del 67% de todos los

controles de vancomicina cumplieron con los criterios de aceptación. Todos los antibióticos demostraron ser estables a -80°C por al menos 2 meses.

Tabla 13. Estabilidades de meropenem, metronidazol, piperacilina y vancomicina.

1° Ciclo de congelación-descongelación												
Control	MEM			MTZ			PIP			VAN		
	R	%D	%CV	R	%D	%CV	R	%D	%CV	R	%D	%CV
MCB	3.07	2.1	4.98	2.70	-10.5	3.70	3.20	6.5	0.47	3.10	3.2	3.23
MCM	22.0	10.0	3.15	19.50	-2.6	2.71	20.97	4.8	1.46	19.43	-2.9	5.36
MCA	41.27	3.3	1.48	38.53	-3.8	2.80	42.10	5.3	1.56	40.57	1.4	2.24
2° Ciclo de congelación-descongelación												
Control	MEM			MTZ			PIP			VAN		
	R	%D	%CV	R	%D	%CV	R	%D	%CV	R	%D	%CV
MCB	2.73	-8.7	2.11	2.77	-7.21	4.17	3.23	7.6	3.57	3.20	6.8	3.13
MCM	2043	2.1	1.50	19.0	-5.1	1.05	20.63	3.1	2.19	19.50	-2.5	3.59
MCA	38.10	-4.7	0.26	37.27	-6.8	2.58	40.13	0.4	1.18	40.53	1.3	4.42
3° Ciclo de congelación-descongelación												
Control	MEM			MTZ			PIP			VAN		
	R	%D	%CV	R	%D	%CV	R	%D	%CV	R	%D	%CV
MCB	2.90	-4.0	3.45	2.57	-14.3	2.25	2.83	-5.3	10.19	3.07	2.2	6.79
MCM	19.90	-0.5	2.66	18.77	-6.3	3.12	19.23	-3.7	14.67	17.70	-11.4	16.72
MCA	37.67	-5.9	3.89	35.73	-10.7	2.99	40.60	1.5	1.47	40.73	1.8	1.67
24 horas en automuestreador												
Control	MEM			MTZ			PIP			VAN		
	R	%D	%CV	R	%D	%CV	R	%D	%CV	R	%D	%CV
MCB	2.94	-2.7	3.04	2.70	-10.9	2.62	2.84	-5.3	4.01	2.58	-14.5	7.46
MCM	21.52	7.6	1.81	19.20	-4.0	2.36	19.84	-0.7	0.92	18.44	-7.8	8.58
MCA	39.10	-2.2	2.84	35.90	-10.2	2.93	37.14	-7.1	1.33	34.14	-14.7	5.98
Mediano plazo (2 meses)												
Control	MEM			MTZ			PIP			VAN		
	R	%D	%CV	R	%D	%CV	R	%D	%CV	R	%D	%CV
MCB	3.23	8.1	6.44	2.87	-4.0	2.01	2.93	-1.3	1.97	2.23	-25.2	18.1
MCM	23.77	18.7	1.06	20.87	4.2	1.46	20.30	1.5	1.78	19.13	-4.4	6.1
MCA	47.80	19.5	1.81	40.73	1.9	1.97	39.20	-2.1	0.51	41.33	3.3	7.4

MEM = meropenem, MTZ = metronidazol, PIP = piperacilina, VAN = vancomicina.

MCB = 3 µg/mL, MCM = 20 µg/mL y MCA = 40 µg/mL.

* R: Concentración recuperada promedio en µg/mL.

** %D: Porcentaje de desviación respecto a la concentración nominal.

8.2.8. Efecto de anticoagulantes, matriz lipémica y hemolizada

Se procesaron por triplicado MCBs y MCAs en plasma anticoagulado con K₂EDTA y heparina de litio, así como MCMs en plasma lipémico y hemolizado. Los resultados se resumen en la Tabla 14.

Tabla 14. Efectos de anticoagulantes, matriz lipémica y hemolizada en la cuantificación de los antibióticos.

K ₂ EDTA												
Control	AMX			CLD			FLU			LZD		
	R	%D	%CV	R	%D	%CV	R	%D	%CV	R	%D	%CV
MCB	1.00	-67.0	1.51	1.33	13.2	4.33	3.23	7.5	7.14	3.37	11.6	1.71
MCA	28.43	-28.9	0.81	18.33	14.5	7.26	43.33	8.3	5.47	39.30	-1.8	5.22
Heparina												
Control	AMX			CLD			FLU			LZD		
	R	%D	%CV	R	%D	%CV	R	%D	%CV	R	%D	%CV
MCB	1.23	-59.6	4.98	2.10	76.67	0.09	3.30	9.8	3.03	3.33	10.5	1.73
MCA	33.20	-17.0	1.83	17.97	12.27	1.16	45.03	12.5	0.56	42.57	6.4	0.49
Matriz lipémica												
Control	AMX			CLD			FLU			LZD		
	R	%D	%CV	R	%D	%CV	R	%D	%CV	R	%D	%CV
MCM	19.10	-4.6	1.39	9.10	13.6	0.26	23.23	16.1	0.90	20.97	4.8	2.40
Matriz hemolizada												
Control	AMX			CLD			FLU			LZD		
	R	%D	%CV	R	%D	%CV	R	%D	%CV	R	%D	%CV
MCM	18.93	-5.3	0.81	9.10	13.7	2.20	23.70	18.5	2.95	20.97	5.0	2.25
K ₂ EDTA												
Control	MEM			MTZ			PIP			VAN		
	R	%D	%CV	R	%D	%CV	R	%D	%CV	R	%D	%CV
MCB	2.53	-16.5	6.03	3.07	1.9	6.79	2.83	-5.7	7.35	1.97	-34.9	2.94
MCA	38.83	-2.9	4.42	39.93	-0.3	-0.27	37.50	-6.3	2.67	26.43	-33.9	7.12
Heparina												
Control	MEM			MTZ			PIP			VAN		
	R	%D	%CV	R	%D	%CV	R	%D	%CV	R	%D	%CV
MCB	2.60	-14.3	3.85	3.07	1.6	3.77	2.83	-5.6	4.08	2.03	-31.2	2.84
MCA	40.03	0.03	0.38	40.07	0.1	1.66	38.10	-4.8	0.52	28.43	-28.9	6.31
Matriz lipémica												
Control	MEM			MTZ			PIP			VAN		
	R	%D	%CV	R	%D	%CV	R	%D	%CV	R	%D	%CV
MCM	20.90	4.6	0.83	21.17	5.6	1.09	21.20	6.0	1.63	18.87	-5.6	5.34
Matriz hemolizada												
Control	MEM			MTZ			PIP			VAN		
	R	%D	%CV	R	%D	%CV	R	%D	%CV	R	%D	%CV
MCM	21.03	5.2	1.67	21.73	8.5	2.96	22.03	10.2	0.94	18.23	-8.9	1.93

AMX = amoxicilina, CLD = clindamicina, FLU = fluconazol, LZD = linezolid, MEM = meropenem, MTZ = metronidazol, PIP = piperacilina, VAN = vancomicina.

MCB = 1.2 µg/mL, MCM = 8 µg/mL y MCA = 16 µg/mL para CLD.

MCB = 3 µg/mL, MCM = 20 µg/mL y MCA = 40 µg/mL para el resto de los antibióticos.

* R: Concentración recuperada promedio en µg/mL.

** %D: Porcentaje de desviación respecto a la concentración nominal.

El fluconazol presentó incrementos en la señal en el plasma lipémico y hemolizado, con desviaciones ligeramente mayores al 15% de la concentración nominal.

La amoxicilina y vancomicina presentaron una disminución considerable en la señal en matriz anticoagulada tanto con K₂EDTA como heparina. Este problema se resolvió preparando curvas de calibración en plasma con K₂EDTA al analizar las muestras de los pacientes bajo tratamiento con estos antibióticos. Se demostró linealidad, precisión y exactitud de amoxicilina y vancomicina en una corrida analítica bajo estas condiciones (Tabla 15 y Figura 11).

Tabla 15. Linealidad, precisión y exactitud de amoxicilina y vancomicina en plasma anticoagulado con K₂EDTA.

Estándar	AMX			VAN		
	N*	R**	%D***	N	R	%D
1	0.5	0.5	-3.80	0.5	0.5	6.7
2	1	0.9	-5.07	1	1.0	3.05
3	2.5	2.7	7.55	2.5	2.2	-11.3
4	5	5.2	2.05	5	5.0	-0.07
5	15	15.6	3.70	15	14.6	-2.90
6	25	25.8	3.00	25	25.2	-0.87
7	35	35.0	0.10	35	32.5	-6.17
8	45	44.7	-0.65	45	45.8	1.90
9	50	48.8	-2.45	50	51.6	3.20
(r ²)	0.9993			0.9952		
Control	N	R	%D (%CV)	N	R	%D (%CV)
MCB	3	2.5	-16.40 (11.31)	3	2.9	-4.10 (9.75)
MCM	20	19.6	-2.25 (1.81)	20	18.8	-6.35 (1.89)
MCA	40	39.4	-1.55 (1.44)	40	39.5	-1.25 (7.88)
MCD	80	76.4	-4.50 (2.96)	60	55.4	-7.85 (10.72)

AMX = Amoxicilina; VAN = Vancomicina.

*N: Concentración nominal (µg/mL).

**R: Concentración recuperada promedio en µg/mL (n=2); %CV = Coeficiente de variación.

***%D: Porcentaje de desviación de la concentración nominal.

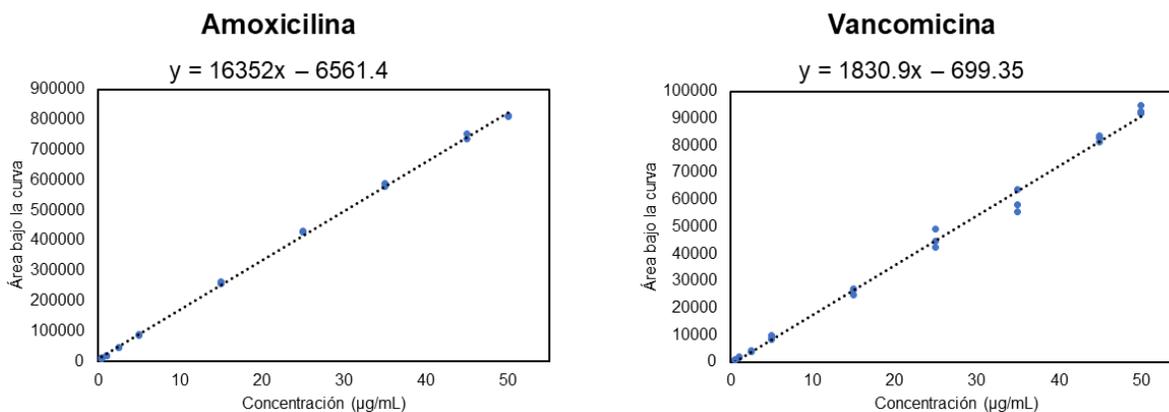


Figura 11. Curvas de calibración de los amoxicilina y vancomicina en K₂EDTA, incluyendo ecuación que describe la relación entre la concentración y la respuesta analítica.

8.3. Protocolo de monitorización

En la Tabla 16 se resumen los tiempos de muestreo óptimos de cada antibiótico. Se definieron los tiempos para dos muestras: uno prioritario, el cual proporciona información sobre el cumplimiento de objetivos PK/PD y uno secundario que ayuda a mejorar la estimación de los parámetros farmacocinéticos individuales sin ser indispensable para la monitorización.

Tabla 16. Tiempos de muestreo definidos para la monitorización de cada antibiótico.

Antibiótico	Objetivo PK/PD	Tiempos de muestreo		
		Prioritario	Secundario	Tiempo para estado estacionario
Amoxicilina	$fT > CMI$	50% del intervalo de dosificación	1 hora post-infusión	2 a 3 dosis
Clindamicina	$fT > CMI$	50% del intervalo de dosificación	30 minutos pre-dosis	1 día
Fluconazol	AUC/CMI ó C_{min}	30 minutos pre-dosis	1 hora post-infusión	5 a 7 días (2 días si se administra dosis de carga)
Linezolid	AUC/CMI ó C_{min}	30 minutos pre-dosis	1 hora post-infusión	1 a 2 días
Meropenem	$fT > CMI$	40% o 70% del intervalo de dosificación	1 hora post-infusión	2 a 3 dosis
Metronidazol	AUC/CMI ó C_{min}	30 minutos pre-dosis	1 hora post-infusión	2 a 3 días
Piperacilina	$fT > CMI$	50% o 70% del intervalo de dosificación	1 hora post-infusión	2 a 3 dosis
Vancomicina	AUC/CMI o C_{min}	30 minutos pre-dosis	30 – 60 minutos post-infusión	4 a 5 dosis

8.4. Implementación del programa de monitorización a escala piloto

8.4.1. Características de la población

Se monitorizaron 23 pacientes con las características demográficas descritas en la Tabla 17, de los cuales 8 se monitorizaron en más de una ocasión, resultando en 32 eventos de monitorización distintos. En la Tabla 18 se muestran los diagnósticos de los pacientes monitorizados. Se destaca la frecuencia de infecciones en pacientes oncológicos inmunosuprimidos, los cuales constituyen a más de la mitad de los pacientes. El segundo diagnóstico más común es apendicitis aguda, seguida de los demás.

Tabla 17. Características demográficas de los pacientes hospitalizados en cada evento de monitorización.

Sexo	n	(%)
Masculino	22	68.8
Femenino	10	31.2
Sala	n	(%)
Pediatría Escolares	16	50
Infectología Pediátrica	13	40.6
Cuidados Intensivos Pediátricos	3	9.4
	Mediana	Rango
Edad (años)	9	2 – 16
Peso (kg)	31.5	10.5 – 82.5
Superficie corporal (m ²)	1.14	0.48 – 1.72
Creatinina sérica (mg/dL) *	0.40	0.18 – 1.50
Aclaramiento de creatinina (mL/min/1.73m ²) ⁺	182.0	29.9 – 577.0
Aclaramiento de creatinina (mL/min) [*]	101.0	10.0 – 420.0
Albúmina (g/dL) ^{**}	3.0	2.2 – 4.3
Eritrocitos (10 ⁶ células/μL) ^{***}	3.81	2.37 – 5.88
Leucocitos (10 ³ células/μL) ^{***}	2.13	0.2 – 23.9
Plaquetas (10 ³ células/μL) ^{***}	30.5	7 - 457
Hemoglobina (g/dL) ^{***}	11.1	6.8 – 16.5
Hematocrito (% volumen/volumen) ^{***}	32.0	10.8 – 48.2

⁺Aclaramiento de creatinina calculado con la fórmula de Schwartz.

* n = 28

** n = 16

*** n = 30

Tabla 18. Diagnósticos de los pacientes monitorizados.

Diagnóstico	Frecuencia (n)	(%)
Fiebre neutropénica y/o neumonía en paciente oncológico inmunosuprimido		
Leucemia linfoblástica aguda	13	40.62
Leucemia promielocítica aguda	1	3.12
Meduloblastoma	1	3.12
Neuroblastoma	1	3.12
Sarcoma de Ewing	2	6.25
Apendicitis aguda	4	12.5
Estatus epiléptico		
+ Neumonía por broncoaspiración	2	6.25
+ Infección de catéter venoso central	1	3.12
Herida por proyectil de arma	2	6.25
Anemia aplásica + neumonía nosocomial	1	3.12
Úlcera traumática	1	3.12
Transposición intestinal	1	3.12
Tuberculosis ganglionar/peritoneal	1	3.12
Ingesta de cáusticos	1	3.12
Total	32	100%

8.4.2. Uso general de antibióticos

Se llevó un registro de los antibióticos utilizados en el área de Pediatría Escolares e Infectología Pediátrica durante el periodo de marzo a junio de 2022, independientemente de si se monitorizaron o no. Esto se realizó con el fin de analizar los patrones de prescripción de antibióticos y evaluar la necesidad de modificar la selección de antibióticos del programa de monitorización. Se muestran los resultados en la Figura 12.

Piperacilina, metronidazol, vancomicina, linezolid, meropenem y clindamicina son prescritos con regularidad, mientras que el uso de fluconazol y amoxicilina es menos frecuente. No todos los pacientes bajo tratamiento antibiótico fueron monitorizados, dado que en algunas ocasiones no se obtuvo el consentimiento de sus padres o tutores, por dificultades para la toma de muestra, o bien porque el registro se realizó justo antes del término del tratamiento y egreso de los pacientes.

Además, destaca la prescripción frecuente de antibióticos que no se incluyeron en el programa de monitorización, tales como cefepime, amikacina trimetoprim/sulfametoxazol y ceftriaxona.

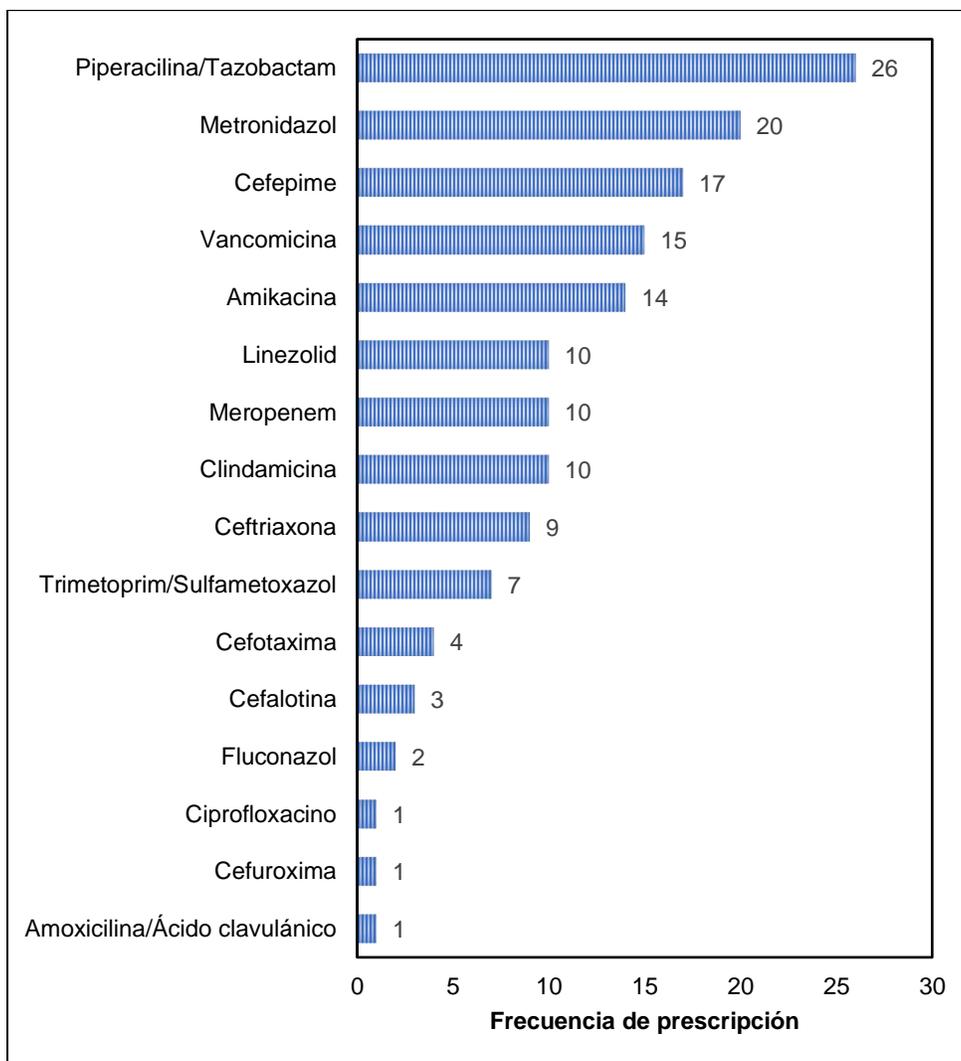


Figura 12. Prescripción de antibióticos en el servicio de pediatría del Hospital Central "Dr. Ignacio Morones Prieto", en el periodo de marzo a junio de 2022.

8.4.3. Hallazgos en las monitorizaciones realizadas

De los 32 eventos de monitorización, 10 incluyeron más de un antibiótico, por lo que se evaluaron 43 esquemas de dosificación de antibióticos (Tabla 19). En seis ocasiones se contó con un microorganismo aislado (Tabla 20). Se estableció que era necesario un cambio en el esquema de dosificación en 27 (63%) de las monitorizaciones realizadas. En 23 de estos 27 casos (85%), los ajustes propuestos

se debieron a un incumplimiento de objetivos PK/PD, mientras que en el resto (15%) se recomendaron reducciones de dosis por sobredosificación. En la Figura 13 se muestra el ejemplo de un reporte de resultados de un paciente que requirió un ajuste de tiempo de infusión y se resumen a continuación los ajustes propuestos para cada antibiótico.

Tabla 19. Resumen de las monitorizaciones realizadas.

Antibiótico	No. de monitorizaciones	Cambios al esquema de dosificación			
		Total	Aumento de dosis	Disminución de dosis	Prolongación de tiempo de infusión
Amoxicilina	0	-	-	-	-
Clindamicina	3	-	-	-	-
Fluconazol	2	-	-	-	-
Linezolid	7	5	3	2	-
Meropenem	7	4	2	-	2
Metronidazol	5	2	2	-	-
Piperacilina	11	9	-	2	7
Vancomicina	8	7	7	-	-
Total	43 (100%)	27 (63%)	14 (33%)	4 (9%)	9 (21%)

Tabla 20. Microorganismos aislados en los pacientes monitorizados.

Microorganismo	Sitio de cultivo	Antibioterapia	CMI
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	Hemocultivo periférico	Piperacilina/tazobactam	NR*
<i>Staphylococcus aureus</i>	Secreción de herida	Clindamicina	0.25 mg/L
<i>K. pneumoniae</i> BLEE +	Hemocultivo periférico	Meropenem	0.2 mg/L
<i>Escherichia coli</i> BLEE +	Secreción de herida quirúrgica	Meropenem	0.2 mg/L
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Punta de catéter venoso central	Piperacilina/Tazobactam	NR*
<i>Staphylococcus aureus</i>	Hemocultivo periférico	Linezolid	1 mg/L

*NR: CMI no reportada, antibiogramas de gramnegativos en el Hospital Central no incluyen piperacilina/tazobactam.

BLEE +: Expresión de β -lactamasas de espectro extendido.

- 8.4.3.1. Amoxicilina

No se monitorizó ningún paciente bajo tratamiento con amoxicilina. Sólo un paciente recibió amoxicilina/ácido clavulánico durante el periodo de estudio, pero no se logró monitorizar por imposibilidad de toma de muestra.

- 8.4.3.2. Clindamicina

De los tres pacientes bajo tratamiento con clindamicina, ninguno requirió un ajuste de dosis. Los esquemas de dosificación de clindamicina varían de 20 a 40 mg/kg/día divididos en cuatro dosis, para tratamiento profiláctico o infección sospechada/confirmada respectivamente. En todos los casos se cumplió el objetivo PK/PD de $fT > CMI > 50\%$ (Anexo 3), considerando una CMI de 0.25 mg/L, representativa de *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina. (26)

- 8.4.3.3. Fluconazol

De los dos pacientes bajo tratamiento con fluconazol, ninguno requirió ajuste de dosis con la dosis estándar de 6 mg/kg/día (precedida de una dosis de carga de 12 mg/kg/día). En todos se cumplió el objetivo de $AUC_{24h}/CMI > 50$ h (Anexo 4) considerando CMIs de hasta 2 mg/L, representativas de especies susceptibles de *Candida*, como *C. albicans*, *C. dubliniensis* y *C. tropicalis*.

- 8.4.3.4. Linezolid

Cinco de los siete pacientes bajo tratamiento con linezolid requirieron algún ajuste en las dosis con los esquemas típicos de dosificación (30 mg/kg/día divididos en dos o tres dosis, máximo 1200 mg diarios). Dos pacientes se encontraron sobredosificados, con concentraciones plasmáticas pre-dosis mayores a 20 mg/L ($AUC_{24h} > 280$ mg*h/L, Anexo 5). Tres pacientes no alcanzaron el objetivo de AUC_{24h}/CMI de 100 h y en dos de ellos la recomendación de dosis solo fue suficiente para cumplir el objetivo PK/PD contra microorganismos con CMIs hasta de 1 mg/L.

- 8.4.3.5. Meropenem

Cuatro de los siete pacientes a quienes se les monitorizó meropenem no cumplieron el objetivo de $fT > CMI > 40\%$ o 70% (eligiendo el objetivo de 70% en pacientes inmunosuprimidos, Anexo 6), con las dosis estándar de 90 mg/kg/día divididos en

tres dosis. Se asumió una CMI de 2 mg/L representativa de *Pseudomonas aeruginosa* en caso de no contar con un microorganismo aislado. (26) Al ser el meropenem un antibiótico tiempo – dependiente, prolongar los tiempos de infusión hasta tres o cuatro horas fue una recomendación común. Sin embargo, en dos de los pacientes se consideró que además de prolongar los tiempos de infusión, era necesario incrementar las dosis para asegurar el cumplimiento de objetivos PK/PD. Ninguno de los pacientes alcanzó concentraciones valle tóxicas por encima de 44 mg/L.

- 8.4.3.6. Metronidazol

Dos pacientes bajo tratamiento con dosis estándar de metronidazol (30 mg/kg/día divididos en tres dosis) no alcanzaron el objetivo de $AUC_{24h}/CMI > 80$ h (Anexo 7), considerando una CMI de 8 mg/L representativa de microorganismos anaerobios como *Bacteroides fragilis*, (26). En un paciente se sugirió un ligero incremento en la dosis (de 500 a 600 mg cada ocho horas). En otro paciente la concentración plasmática se desvió demasiado de los modelos poblacionales publicados y no fue posible simular el perfil farmacocinético con esquemas de dosificación distintos, por lo que se sugirió un incremento empírico de la dosis a criterio del médico tratante.

- 8.4.3.7. Piperacilina

De los 11 pacientes bajo tratamiento con piperacilina/tazobactam, siete no cumplieron el objetivo PK/PD de un fT/CMI mayor al 50% o 70% (Anexo 8), con las dosis estándar de piperacilina de 300 mg/kg/día divididos en cuatro dosis. Se asumió una CMI de 16 mg/L, representativa de *Pseudomonas aeruginosa*. (26) Se seleccionó el objetivo PK/PD de acuerdo con el estado de salud de los pacientes. Considerando que los pacientes inmunosuprimidos (que constituyeron a la mayoría de los pacientes bajo tratamiento con piperacilina) son más susceptibles a complicaciones derivadas de las infecciones sospechadas o confirmadas, en estos casos se optó por el objetivo de $fT > CMI > 70\%$. Cuatro pacientes sí cumplieron el objetivo PK/PD, pero dos de ellos alcanzaron concentraciones máximas tóxicas (mayores a 150 mg/L), por lo que en éstos fue necesario reducir la dosis diaria a la mitad.

Dada la actividad antimicrobiana tiempo-dependiente de la piperacilina, se estableció que en los pacientes que no cumplieran los objetivos PK/PD, éstos se alcanzarían modificando los tiempos de infusión sin ser necesario un incremento en las dosis. Los tiempos de infusión típicos se encuentran entre una y dos horas, dependiendo de los criterios del personal de enfermería, mientras que las simulaciones realizadas con los parámetros farmacocinéticos individuales sugieren que tiempos de infusión de hasta cuatro horas pueden llegar a ser necesarios para alcanzar objetivos PK/PD.

- 8.4.3.7. Vancomicina

El esquema de dosificación estándar de vancomicina (40 mg/kg/día, máximo 2 g diarios divididos en cuatro dosis), resultó ser insuficiente para alcanzar el objetivo PK/PD de AUC_{24h}/CMI de 400 h (Anexo 9) en la mayoría de los pacientes monitorizados (7 de 8), considerando una CMI de 1 mg/L. En la mayoría de los reportes de resultados se sugirió incrementar la dosis hasta 60 - 80 mg/kg/día. Ningún paciente estuvo sobredosificado.

9. Discusión

La monitorización terapéutica de fármacos es un enfoque de dosificación personalizado de especial importancia para la terapia antimicrobiana. Aunque tradicionalmente solo los antibióticos particularmente tóxicos como vancomicina y aminoglucósidos se han monitorizado por su perfil de seguridad, se ha propuesto recientemente que otros grupos de antimicrobianos también pueden ser candidatos a monitorización, dada la creciente resistencia a antibióticos facilitada por exposiciones subterapéuticas. Aunado a lo anterior, en pediatría la optimización individual de la antibioterapia adquiere relevancia por la farmacocinética variable a través de la edad, la falta de un consenso en esquemas de dosificación en diferentes centros de salud y la importancia de asegurar objetivos terapéuticos. Por lo anterior, se desarrolló el programa de monitorización desde la estandarización y validación del método de cuantificación de antibióticos en plasma hasta la planeación de protocolos de monitorización que incluyeron esquemas de muestreo e interpretación de resultados, para demostrar la factibilidad y necesidad de implementar esta práctica clínica en el servicio de pediatría del Hospital Central.

El método cromatográfico desarrollado demostró ser útil para su aplicación en la monitorización de antibióticos, debido a las ventajas inherentes a las técnicas de UPLC-MS/MS. La especificidad del método hace posible la cuantificación de múltiples analitos en una sola corrida analítica, en comparación con métodos cromatográficos con otros tipos de detección como espectrofotometría UV-visible o refractometría, donde la resolución de varios compuestos sería un reto y probablemente se requerirían varias corridas independientes para cada antibiótico. (19,27) Esto permitió incluir un panel amplio de ocho antibióticos simultáneamente en el programa de monitorización en corridas cromatográficas de ocho minutos.

Además de la reducción en tiempos de análisis, existe una ventaja evidente para los pacientes que estuvieron bajo tratamiento con dos o hasta tres de los antibióticos en estudio, pues fue posible cuantificarlos todos simultáneamente. Esto permitió optimizar el volumen de muestra utilizado, aspecto que adquiere particular relevancia en el entorno pediátrico, pues la obtención de muestras de sangre puede

ser un reto importante, especialmente en pacientes de menor edad a quienes se les toman menos muestras y de menor volumen. El método desarrollado permite aprovechar los bajos volúmenes de muestra (100 µL de plasma) disponibles para la cuantificación. A pesar de estas ventajas, aún es posible validar el uso de volúmenes menores de muestra, manteniendo las mismas proporciones de disolventes durante el procesamiento. (20,28)

Durante el periodo de estudio clínico, se obtuvo información valiosa de los patrones de prescripción de antibióticos y las monitorizaciones realizadas. Seis de los ocho antibióticos incluidos en el programa de monitorización son utilizados con regularidad, con excepción de fluconazol y amoxicilina, que se prescribieron en dos y una ocasión respectivamente; mientras que clindamicina, linezolid, meropenem, metronidazol, piperacilina y vancomicina son usados con frecuencia. Estos patrones de prescripción están relacionados con el tipo de diagnósticos e infecciones de los pacientes pediátricos hospitalizados. Uno de los diagnósticos más frecuentes en pacientes que recibieron antibióticos es la fiebre neutropénica, que es una emergencia médica en pacientes oncológicos inmunosuprimidos. El tratamiento antibiótico empírico incluye cefepime, piperacilina/tazobactam o meropenem para cubrir microorganismos gramnegativos (*Pseudomonas aeruginosa* y *Enterobacteriaceae*) y -en casos en presencia de catéter venoso central, choque séptico o mucositis- vancomicina o linezolid para microorganismos grampositivos (*Staphylococcus aureus* y estafilococos coagulasa negativos, estreptococos β-hemolíticos y *Enterococcus faecalis*). (3) Si no existe mejoría, se puede recurrir a tratamiento antifúngico con fluconazol, en sospecha de *Candida albicans* o *Candida tropicalis*.

El segundo diagnóstico más frecuente es apendicitis aguda. Tanto el proceso de apendicitis como el tratamiento quirúrgico (apendicectomía), conllevan un riesgo de infección al entrar en contacto el interior del tracto gastrointestinal con la cavidad abdominal, un sitio estéril. Debido a esto, se inicia un doble esquema antibiótico, con metronidazol y amikacina (o ceftriaxona) para cubrir microorganismos

anaerobios (frecuentemente *Bacteroides fragilis*) y gramnegativos (*Enterobacteriaceae*), respectivamente. (29)

En los dos diagnósticos más comunes, el tratamiento antibiótico incluye seis de los antibióticos en estudio (fluconazol, linezolid, meropenem, metronidazol, piperacilina y vancomicina). Además de éstos, la clindamicina es un antibiótico con cobertura de patógenos grampositivos y anaerobios cuya frecuencia de prescripción es comparable con la del meropenem o linezolid (Figura 12) para infecciones de tejido blando y como tratamiento empírico o profiláctico en infecciones orales.

En contraste, la amoxicilina es muy poco utilizada dentro del hospital. Su uso principal es para tratar infecciones poco complicadas por organismos grampositivos en pacientes ambulatorios. La amoxicilina está indicada en pacientes oncológicos con fiebre neutropénica cuando se considera que un paciente es de “bajo riesgo”. Sin embargo, se tienen que cumplir criterios estrictos para considerar que un paciente con fiebre y neutropenia es de bajo riesgo (edad mayor a un año, sin neoplasias hematológicas ni comorbilidades, sin alteraciones hemodinámicas, neutrófilos mayores a 100/ μ L y plaquetas mayores a 50 000/ μ L). La mayoría de los pacientes se consideran de alto riesgo y se tratan con antibióticos de primera línea como vancomicina y linezolid.

Considerando únicamente el uso de antibióticos en las distintas áreas de la división de pediatría, los antibióticos incluidos en el método analítico parecen cubrir las necesidades del Hospital Central. Sin embargo, es necesario determinar si realmente es necesario monitorizarlos. Los requisitos que deben cumplir los fármacos para ser candidatos a monitorización son: 1) no tener disponible un marcador de eficacia clínica; 2) existir correlación entre el perfil farmacocinético y el efecto farmacológico; 3) poseer un margen terapéutico estrecho; 4) tener una farmacocinética variable; 5) que los tratamientos sean de larga duración y 6) debe haber consecuencias claras de una infra- o sobredosificación. (16) Los resultados obtenidos en el estudio proporcionan la evidencia inicial para priorizar los antibióticos que se deben monitorizar.

Los pacientes incluidos bajo tratamiento con clindamicina no requirieron ajustes de dosis, y existen factores que se deben considerar al interpretar las concentraciones plasmáticas. El parámetro PK/PD que describe la eficacia de la clindamicina es el $fT > CMI$, por lo que es importante una buena estimación de la unión a proteínas plasmáticas. Típicamente, es aceptable asumir un porcentaje de unión a proteínas fijo al evaluar el cumplimiento de objetivos PK/PD cuando este valor es bajo y poco variable. Sin embargo, la unión de clindamicina a α_1 -glicoproteína ácida (α_1 -gpa) es muy variable, rondando entre el 60 y 92% dependiendo de las concentraciones de α_1 -gpa y clindamicina total. (30) Las concentraciones de α_1 -gpa varían con la edad y, al ser esta una proteína de fase aguda, sus concentraciones se encuentran elevadas durante procesos infecciosos. El modelo de ontogenia de α_1 -gpa de Maharaj y cols. (31) se utilizó junto con datos de unión a proteínas en adultos sanos y con infección, (30) para estimar las concentraciones de clindamicina libre en los pacientes. A pesar de que las estimaciones realizadas tienen un fundamento fisiológico, el cálculo de $fT > CMI$ es muy sensible a éstas en fármacos con elevada unión a proteínas y cuantificar concentraciones de clindamicina libre proporcionaría una predicción más precisa del cumplimiento del objetivo PK/PD. La información disponible acerca de los efectos tóxicos es limitada y, en estudios previos que han investigado la seguridad de la clindamicina no se reportan efectos adversos directamente relacionados con las concentraciones plasmáticas, (32,33) por lo que la clindamicina no se considera un fármaco de margen terapéutico estrecho. Si a lo anterior se suma el hecho de que la duración de los tratamientos suele ser corta (cinco días o menos) y muchos pacientes egresan del hospital para continuar el tratamiento por vía oral, posiblemente la monitorización de clindamicina no sea una práctica crítica.

Al igual que en el caso de la clindamicina, ninguno de los pacientes bajo tratamiento con fluconazol requirió un ajuste de dosis, todos alcanzando el objetivo PK/PD de AUC_{24h}/CMI de 50 h. Es importante destacar que estos fueron los resultados considerando CMIs de hasta 2 mg/L, que son los valores esperados dados las especies de *Candida* más comunes de acuerdo con el EUCAST (Tabla 2). Sin embargo, se ha reportado que pacientes de oncología con tratamiento antifúngico

requieren una cobertura de microorganismos con CMI de hasta 8 mg/L. (34,35) Este objetivo terapéutico más estricto no se alcanzó en los pacientes monitorizados, por lo que en los informes de resultados se reportaron las recomendaciones de dosificación de acuerdo con cada especie de *Candida* y su respectiva CMI. El personal médico decidió no hacer cambios en las dosis al ver que las dosis de 6 mg/kg/día utilizadas en el hospital son suficientes contra *C. albicans* y *C. tropicalis* y los pacientes presentaron buena respuesta al tratamiento. Se ha descrito que la monitorización de fluconazol no es necesaria incluso en pacientes inmunocomprometidos, dada su baja variabilidad farmacocinética en comparación con otros antifúngicos triazoles como itraconazol y voriconazol. (36,37) Los autores que discuten sobre la monitorización de fluconazol, concluyen que utilizar dosis entre 8 y 12 mg/kg/día es suficiente para alcanzar objetivos PK/PD contra cepas de *Candida* con CMIs de 8 mg/L sin preocupación de presentar efectos tóxicos, puesto que no se ha reportado una concentración plasmática a partir de la cual exista un riesgo de toxicidad evidente. (34) Sin embargo, sería pertinente adquirir información en más pacientes para verificar la necesidad de monitorizar fluconazol o, en su defecto, modificar los criterios de dosificación actuales.

El metronidazol, típicamente se administra por vía intravenosa a pacientes con apendicitis aguda y post-operados de apendicectomía. Estos pacientes suelen recuperarse del procedimiento quirúrgico en cinco días o menos y continúan el tratamiento con metronidazol fuera del hospital en cuanto toleran la vía oral, por lo que pudiera parecer que el metronidazol no requiere monitorizarse. Sin embargo, ajustes de dosis fueron necesarios en dos pacientes con un comportamiento diferente al habitual, que no alcanzaron el objetivo PK/PD de AUC_{24h}/CMI de 70 h. Uno de ellos tardó más de siete días en recuperarse del post-operatorio, lo cual puede relacionarse con el incumplimiento de objetivos terapéuticos. El segundo caso fue un paciente post-operado de transposición intestinal, un procedimiento notablemente más complicado que una apendicectomía. Esto indica que a pesar de que los pacientes bajo tratamiento con metronidazol suelen tener una recuperación rápida (dado el padecimiento que tienen), la monitorización terapéutica puede estar indicada en pacientes más graves para asegurar el éxito del tratamiento.

En cuanto a linezolid, este fármaco mostró un comportamiento más variable respecto los demás antibióticos, encontrando un número similar de casos de sobredosificación e intradosificación. El linezolid, a diferencia de los antibióticos que se han discutido hasta el momento, es de margen terapéutico estrecho. Su objetivo PK/PD es un $AUC_{24h}/CMI > 100$ h, por lo que el AUC_{24h} debe superar 100 o 200 $mg \cdot h/L$ para cubrir grampositivos con CMIs de 1 y 2 mg/L , respectivamente, mientras que valores de AUC_{24h} mayores a 280 $mg \cdot h/L$ están relacionados con efectos tóxicos hematológicos y oculares. (38) Además del AUC_{24h} , el margen terapéutico puede definirse con concentraciones valle entre 2 y 8 mg/L . (39,40) Los pacientes presentaron AUC_{24h} desde 78 hasta 658 $mg \cdot h/L$ y concentraciones valle entre 0.5 y 27 mg/L con las dosis estándar de 30 $mg/kg/día$, por lo que la amplia variabilidad farmacocinética, aunada al estrecho margen terapéutico del linezolid justifica su monitorización en pacientes pediátricos.

Se observaron patrones similares en el meropenem y la piperacilina, con un número importante de pacientes que no alcanzaron objetivos terapéuticos. Estos dos antibióticos β -lactámicos son de actividad antimicrobiana tiempo-dependiente y el objetivo PK/PD es el $fT > CMI$, aunque no existe un consenso en los valores de este parámetro. Estudios farmacodinámicos iniciales indican que un $fT > CMI$ mayor a 40% y 50% son necesarios para asegurar la actividad bactericida de meropenem y piperacilina, respectivamente. (41–51) Sin embargo, reportes basados en observaciones clínicas consideran que son necesarios valores más altos de $fT > CMI$, desde un 70% hasta 100%. (41,44,46,48,51–58) Para fines de este trabajo, se definió un objetivo de $fT > CMI$ de 70% en pacientes inmunosuprimidos (que constituyeron la mayoría de los pacientes monitorizados con estos antibióticos), pues en estos casos es crítico asegurar una exposición suficiente al antibiótico. La mayoría de los pacientes no alcanzaron el objetivo PK/PD y se recomendó prolongar la duración de las infusiones intravenosas. Esta práctica ya se ha explorado y se ha reportado que puede ayudar a alcanzar $fT > CMI$ suficientes para patógenos con CMIs elevadas. (59) Las predicciones con los parámetros farmacocinéticos individuales en la población de estudio indican que las infusiones prolongadas permiten mantener concentraciones superiores a la CMI por un mayor tiempo,

especialmente considerando las semividas de eliminación cortas de estos dos antibióticos y el aclaramiento renal aumentado (definido como un aclaramiento de creatinina mayor a 130 mL/min/1.73m²) que pueden presentar los pacientes críticos o con neoplasias hematológicas. (60) Sin embargo, algunos factores como la estabilidad del meropenem a temperatura ambiente después de reconstituir o un número limitado de accesos venosos en pacientes polimedcados, pueden limitar la factibilidad de administrar los antibióticos en infusiones prolongadas o continuas. Es además importante considerar la potencial toxicidad de estos dos antibióticos. Aunque se consideraba que los β -lactámicos son seguros, recientemente se ha descrito el potencial nefro- y neurotóxico de las cefalosporinas, piperacilina y meropenem, (61,62) especialmente en coadministración con otros agentes como vancomicina y antiinflamatorios no esteroideos. Dos de los pacientes en tratamiento con piperacilina/tazobactam alcanzaron concentraciones máximas tóxicas (mayores a 150 mg/L), siendo posible reducir las dosis a la mitad y mantener un $fT > CMI$ mayor al 70% sin modificar los tiempos de infusión. El principal obstáculo para implementar la monitorización de β -lactámicos en la práctica clínica rutinaria es la falta de un consenso en el objetivo de $fT > CMI$ apropiado. (52) Los resultados de este estudio demuestran que un número importante de pacientes no alcanzan objetivos terapéuticos de piperacilina y meropenem. No obstante, puede debatirse si es necesario monitorizar estos antibióticos o si administrarlos en infusiones prolongadas como práctica estándar sería suficiente para alcanzar objetivos PK/PD, aunque el hecho de haber encontrado pacientes sobredosificados podría justificar este enfoque personalizado de dosificación.

La vancomicina es un antibiótico que por su toxicidad, se monitoriza de rutina en centros de salud que cuentan con unidades de farmacocinética clínica, en donde los ajustes de dosis se realizan conociendo las concentraciones valle o estimando el AUC_{24h}. (59) Los resultados de la monitorización de vancomicina revelan una frecuente infradosificación en la población pediátrica estudiada, pues solamente uno de los ocho pacientes monitorizados alcanzó el objetivo PK/PD de AUC_{24h}/CMI de 400 h. Este patrón parece indicar que las dosis estándar de vancomicina en el Hospital Central (40 mg/kg/día, divididos en cuatro dosis) no son suficientes para

alcanzar objetivos terapéuticos. Este esquema de dosificación coincide con recomendaciones reportadas de 40 – 60 mg/kg/día, (59,63) aunque se ha descrito que pacientes pediátricos con tumores malignos sólidos o hematológicos pueden requerir dosis diarias de hasta 80 o 90 mg/kg para alcanzar AUC_{24h} de 400 mg*h/L. (64,65), lo que concuerda con las sugerencias emitidas para los pacientes monitorizados en este trabajo. A pesar de los resultados obtenidos, es necesario obtener más información farmacocinética de vancomicina a nivel local para poder validar nuevos esquemas de dosificación iniciales que se puedan generalizar para la población pediátrica, aunque esto no eliminará la necesidad de monitorizar niveles plasmáticos. (66)

Con la información obtenida de los ocho antibióticos, puede concluirse que su monitorización es importante en pacientes pediátricos, aunque en diferente medida para cada uno:

- **Linezolid, meropenem, piperacilina y vancomicina** fueron los antibióticos que requirieron más ajustes de dosis, por lo que se considera que son de mayor prioridad de monitorización.
- La monitorización del **metronidazol** puede adquirir importancia en casos especiales en los cuales los pacientes no respondan al tratamiento y no necesariamente como una práctica de rutina.
- A pesar de que no se requirieron ajustes de dosis de **fluconazol**, es necesario muestrear a un mayor número de pacientes para evaluar la necesidad la monitorización, particularmente en pacientes inmunosuprimidos que pudieran requerir exposiciones altas al antifúngico.
- La monitorización de **clindamicina** parece no ser crítica dado el tipo de pacientes en que se utiliza, aunque para asegurar esta aseveración podría ser necesario monitorizar a más pacientes y cuantificar clindamicina libre.
- La **amoxicilina** fue el antibiótico de menor prioridad de monitorización por su bajo uso hospitalario.

El siguiente paso en la monitorización de antibióticos en pediatría podría ser incluir otros antibióticos que no se estudiaron en este trabajo, tales como

trimetoprim/sulfametoxazol, cefepime, ceftriaxona y amikacina, pues se observó una prescripción frecuente de éstos y se podría obtener información sobre el alcance de objetivos terapéuticos en un periodo corto de tiempo. Además, se deberán buscar maneras de ampliar el alcance del programa de monitorización a todas las subpoblaciones pediátricas (incluyendo neonatos y lactantes). El trabajo se realizó con pacientes de dos años en adelante porque, a pesar de que los volúmenes de muestra que se manejan son bajos, la venopunción continúa siendo un procedimiento médico invasivo. La determinación de fármacos en matrices biológicas obtenidas con métodos menos invasivos como el micromuestreo adsorbtivo volumétrico o las gotas de sangre seca, ha adquirido popularidad recientemente para la monitorización y la realización de estudios de farmacocinética poblacional. Cuantificar en este tipo de muestras puede representar un reto, pues antes de poderse aplicar es necesaria una validación analítica más exhaustiva en comparación con los métodos tradicionales, así como una validación clínica que permita demostrar concordancia entre las concentraciones de fármacos en plasma y sangre capilar (pues los objetivos terapéuticos están definidos en plasma/suero sanguíneo). (67,68) No obstante, se espera que los beneficios de estas alternativas de muestreo faciliten la monitorización.

10. Conclusiones

La implementación de un programa de monitorización de antibióticos en el servicio de pediatría del Hospital Central “Dr. Ignacio Morones Prieto”, desde el desarrollo del método analítico, diseño de tiempos de muestreo y aplicación de principios de farmacocinética, permitió establecer esquemas de dosificación personalizados para los pacientes. Los resultados obtenidos revelan patrones de prescripción, dosificación y cumplimiento de objetivos terapéuticos, con los cuales fue posible determinar cuáles de los antibióticos de estudio es más importante monitorizar. Más de la mitad de los pacientes monitorizados requirieron algún ajuste en la dosis o forma de administración, la mayoría por una exposición insuficiente para asegurar el efecto antimicrobiano esperado. Este hecho demuestra que la monitorización de un número amplio de antibióticos (no solo los de margen terapéutico más estrecho) es una práctica clínica valiosa en el contexto pediátrico, especialmente considerando el tipo de infecciones presentes en poblaciones vulnerables como son los pacientes de oncología.

El programa de monitorización implementado demostró tener utilidad clínica, aunque aún puede refinarse con modificaciones en el método analítico. El método desarrollado demostró ser lineal, selectivo, preciso y exacto para cuantificar simultáneamente ocho antimicrobianos en 100 μ L de muestra, lo cual es sumamente ventajoso para pacientes pediátricos polimedicados y para facilitar el análisis de varios pacientes en una sola corrida analítica. Sin embargo, aún es posible incluir antibióticos de uso frecuente que no se cuantificaron en este estudio, reducir los volúmenes de muestra y cuantificar en matrices biológicas distintas al plasma, como gotas de sangre seca. Estas modificaciones permitirán evaluar el comportamiento de otros antimicrobianos y ampliar la cobertura del programa de monitorización a más subpoblaciones pediátricas (además de escolares y adolescentes).

Este estudio realizado a escala piloto constituye un acercamiento inicial al comportamiento farmacocinético de varios antimicrobianos en pacientes pediátricos a nivel local, lo cual permitió entender las necesidades de monitorización. Sin

embargo, aunque el principal objetivo fue la farmacoterapia personalizada, este trabajo deja un precedente para futuros estudios más especializados, que pueden incluir el desarrollo de modelos de farmacocinética poblacional, la validación externa de modelos ya publicados, el establecimiento de esquemas de dosificación locales, entre otros.

11. Bibliografía

1. Kara SS, Tezer H, Polat M, Cura Yayla BC, Bedir Demirdağ T, Okur A, et al. Risk factors for bacteremia in children with febrile neutropenia. *Turkish J Med Sci.* 2019;49(4):1198–205.
2. de Moraes-Pinto MI, Ferrarini MAG. Opportunistic infections in pediatrics: when to suspect and how to approach [Internet]. Vol. 96, *Jornal de Pediatria.* Elsevier Editora Ltda; 2020 [citado el 10 de febrero de 2021]. p. 47–57. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31790645/>
3. White L, Ybarra M. Neutropenic Fever. *Hematol Oncol Clin North Am* [Internet]. 2017;31(6):981–93. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.hoc.2017.08.004>
4. Garcia PCR, Tonial CT, Piva JP. Septic shock in pediatrics: the state-of-the-art [Internet]. Vol. 96, *Jornal de Pediatria.* Elsevier Editora Ltda; 2020 [citado el 10 de febrero de 2021]. p. 87–98. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31843507/>
5. Downes KJ, Hahn A, Wiles J, Courter JD, Vinks AA. Dose optimisation of antibiotics in children: application of pharmacokinetics/pharmacodynamics in paediatrics. *Int J Antimicrob Agents* [Internet]. 2013; Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2013.11.006>
6. Lovegrove MC, Geller AI, Fleming-Dutra KE, Shehab N, Sapiano MRP, Budnitz DS. US Emergency Department visits for adverse drug events from antibiotics in children, 2011-2015. *J Pediatric Infect Dis Soc* [Internet]. el 20 de marzo de 2019 [citado el 10 de febrero de 2021];8(5):384–91. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30137509/>
7. Fusco NM, Nichols K. Common bacterial infections and their treatment in hospitalized pediatric patients. *Am J Heal Pharm.* 2019;76(19):1521–31.
8. Novak E, Allen PJ. Prescribing medications in pediatrics: concerns regarding FDA approval and pharmacokinetics. *Pediatr Nurs.* 2007;33(1):64–70.

9. FDA F and DA. Population Pharmacokinetics Guidance for Industry. 2019.
10. Le J, Bradley JS. Optimizing Antibiotic Drug Therapy in Pediatrics: Current State and Future Needs. *J Clin Pharmacol*. 2018;58(November 2017):S108–22.
11. Rashed AN, Jackson C, Gastine S, Hsia Y, Bielicki J, Standing JF, et al. Pediatric pharmacokinetics of the antibiotics in the access and watch groups of the 2019 WHO model list of essential medicines for children: a systematic review. *Expert Rev Clin Pharmacol* [Internet]. 2019;12(12):1099–106. Disponible en: <https://doi.org/10.1080/17512433.2019.1693257>
12. Mahmood I. Extrapolation of Drug Clearance in Children ≤ 2 Years of Age from Empirical Models Using Data from Children (> 2 Years) and Adults. *Drugs R D* [Internet]. 2020;20(1):1–10. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s40268-019-00291-2>
13. Wu Q, Peters SA. A Retrospective Evaluation of Allometry, Population Pharmacokinetics, and Physiologically-Based Pharmacokinetics for Pediatric Dosing Using Clearance as a Surrogate. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol* [Internet]. el 1 de abril de 2019 [citado el 11 de mayo de 2021];8(4):220–9. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30762304/>
14. Kuepfer L, Niederalt C, Wendl T, Schlender J-F, Willmann S, Lippert J, et al. Applied Concepts in PBPK Modeling: How to Build a PBPK/PD Model. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol* [Internet]. el 1 de octubre de 2016 [citado el 26 de agosto de 2021];5(10):516–31. Disponible en: <https://ascpt.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/psp4.12134>
15. Kang JS, Lee MH. Overview of Therapeutic Drug Monitoring. *Korean J Intern Med* [Internet]. 2009 [citado el 9 de junio de 2022];24(1):1. Disponible en: </pmc/articles/PMC2687654/>
16. Ates HC, Roberts JA, Lipman J, Cass AEG, Urban GA, Dincer C. On-Site Therapeutic Drug Monitoring. *Trends Biotechnol* [Internet]. 2020;(April).

Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.tibtech.2020.03.001>

17. Hartman SJF, Brüggemann RJ, Orriëns L, Dia N, Schreuder MF, de Wildt SN. Pharmacokinetics and Target Attainment of Antibiotics in Critically Ill Children: A Systematic Review of Current Literature [Internet]. Vol. 59, Clinical Pharmacokinetics. Springer International Publishing; 2020. 173–205 p. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s40262-019-00813-w>
18. Allegaert K, Flint R, Smits A. Pharmacokinetic modelling and Bayesian estimation-assisted decision tools to optimize vancomycin dosage in neonates: only one piece of the puzzle. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2019;15(9):735–49.
19. Decosterd LA, Mercier T, Ternon B, Cruchon S, Guignard N, Lahrichi S, et al. Validation and clinical application of a multiplex high performance liquid chromatography – tandem mass spectrometry assay for the monitoring of plasma concentrations of 12 antibiotics in patients with severe bacterial infections. *J Chromatogr B Anal Technol Biomed Life Sci*. el 10 de noviembre de 2020;1157:122160.
20. Magréault S, Leroux S, Touati J, Storme T, Jacqz-aigrain E. UPLC / MS / MS assay for the simultaneous determination of seven antibiotics in human serum – Application to pediatric studies. *J Pharm Biomed Anal* [Internet]. 2019;174:256–62. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2019.03.004>
21. Barco S, Mesini A, Barbagallo L, Maffia A, Tripodi G, Pea F, et al. A liquid chromatography-tandem mass spectrometry platform for the routine therapeutic drug monitoring of 14 antibiotics : Application to critically ill pediatric patients. *J Pharm Biomed Anal* [Internet]. 2020;186:113273. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2020.113273>
22. Moorthy GS, Vedar C, Zane NR, Downes KJ, Prodell JL, DiLiberto MA, et al. Development and validation of a volumetric absorptive microsampling- liquid chromatography mass spectrometry method for the analysis of cefepime in

human whole blood: Application to pediatric pharmacokinetic study. *J Pharm Biomed Anal* [Internet]. 2020;179(November):113002. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2019.113002>

23. Diario Oficial de la Federación. 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.
24. FDA F and DA. Bioanalytical Method Validation. Guidance for Industry. 2018.
25. Diario Oficial de la Federación. Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigaciones para la Salud [Internet]. Diario Oficial de la Federación 1987. Disponible en: <http://www.cofepris.gob.mx/MJ/Paginas/Reglamentos.aspx>
26. EUCAST. MIC Breakpoints [Internet]. [citado el 14 de abril de 2021]. Disponible en: <https://mic.eucast.org>
27. Fage D, Deprez G, Fontaine B, Wolff F, Cotton F. Simultaneous determination of 8 beta-lactams and linezolid by an ultra-performance liquid chromatography method with UV detection and cross-validation with a commercial immunoassay for the quantification of linezolid. *Talanta*. el 1 de enero de 2021;221.
28. Bruck F, Roberts MS, Roberts JA, Robertson TA. Simultaneous determination of seven β -lactam antibiotics in human plasma for therapeutic drug monitoring and pharmacokinetic studies. *J Chromatogr B* [Internet]. 2014;960:134–44. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jchromb.2014.04.029>
29. Child J, Chen X, Mistry RD, Somme S, MacBrayne C, Anderson PL, et al. Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Properties of Metronidazole in Pediatric Patients with Acute Appendicitis: A Prospective Study. *J Pediatric*

Infect Dis Soc. 2019;8(4):297–302.

30. Kays MB, White RL, Gatti G, Gambertoglio JG. Ex Vivo Protein Binding of Clindamycin in Sera With Normal and Elevated α 1-Acid Glycoprotein Concentrations. *Pharmacother J Hum Pharmacol Drug Ther* [Internet]. el 2 de enero de 1992 [citado el 5 de febrero de 2022];12(1):50–5. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/j.1875-9114.1992.tb02671.x>
31. Maharaj AR, Gonzalez D, Cohen-Wolkowicz M, Hornik CP, Edginton AN. Improving pediatric protein binding estimates: An evaluation of α 1-acid glycoprotein maturation in healthy and infected subjects HHS Public Access. *Clin Pharmacokinet*. 2018;57(5):577–89.
32. Smith MJ, Gonzalez D, Goldman JL, Yogev R, Sullivan JE, Reed MD, et al. Pharmacokinetics of clindamycin in obese and nonobese children. *Antimicrob Agents Chemother* [Internet]. el 1 de abril de 2017 [citado el 27 de agosto de 2021];61(4). Disponible en: <https://doi.org/10.1128/AAC.02014-16>.
33. Gonzalez D, Delmore P, Bloom BT, Cotten CM, Poindexter BB, McGowan E, et al. Clindamycin pharmacokinetics and safety in preterm and term infants. *Antimicrob Agents Chemother* [Internet]. el 1 de mayo de 2016 [citado el 27 de agosto de 2021];60(5):2888–94. Disponible en: <https://journals.asm.org/journal/aac>
34. Van Der Elst KCM, Pereboom M, Van Den Heuvel ER, Kosterink JGW, Schölvinc EH, Alffenaar JWC. Insufficient fluconazole exposure in pediatric cancer patients and the need for therapeutic drug monitoring in critically ill children. *Clin Infect Dis*. el 1 de diciembre de 2014;59(11):1527–33.
35. Autmizguine J, Guptill JT, Cohen-Wolkowicz M, Benjamin DK, Capparelli E V. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of antifungals in children: Clinical implications. Vol. 74, *Drugs*. Springer International Publishing; 2014. p. 891–909.

36. Cohen-Wolkowicz M, Benjamin DK. Fluconazole therapeutic drug monitoring in children with cancer: Not today. Vol. 59, *Clinical Infectious Diseases*. Oxford University Press; 2014. p. 1534–6.
37. Stockmann C, Constance JE, Roberts JK, Olson J, Doby EH, Ampofo K, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of antifungals in children and their clinical implications. Vol. 53, *Clinical Pharmacokinetics*. Springer International Publishing; 2014. p. 429–54.
38. Dou L, Meng D, Dong Y, Chen L, Han X, Fan D, et al. Dosage regimen and toxicity risk assessment of linezolid in sepsis patients. *Int J Infect Dis*. el 1 de julio de 2020;96:105–11.
39. Alsultan A. Determining therapeutic trough ranges for linezolid. *Saudi Pharm J*. el 1 de diciembre de 2019;27(8):1061–3.
40. Boak LM, Rayner CR, Grayson ML, Paterson DL, Spelman D, Khumra S, et al. Clinical population pharmacokinetics and toxicodynamics of linezolid. *Antimicrob Agents Chemother* [Internet]. 2014 [citado el 9 de septiembre de 2021];58(4):2334–43. Disponible en: <https://journals.asm.org/journal/aac>
41. Wang ZM, Chen XY, Bi J, Wang MY, Xu BP, Tang BH, et al. Reappraisal of the optimal dose of meropenem in critically ill infants and children: A developmental pharmacokinetic- pharmacodynamic analysis. *Antimicrob Agents Chemother* [Internet]. el 1 de agosto de 2020 [citado el 14 de septiembre de 2021];64(8). Disponible en: <https://journals.asm.org/journal/aac>
42. Germovsek E, Lutsar I, Kipper K, Karlsson MO, Planche T, Chazallon C, et al. Plasma and CSF pharmacokinetics of meropenem in neonates and young infants: results from the NeoMero studies. *J Antimicrob Chemother* [Internet]. el 1 de julio de 2018 [citado el 15 de septiembre de 2021];73(7):1908–16. Disponible en: <https://academic.oup.com/jac/article/73/7/1908/4978317>

43. Béranger A, Benaboud S, Urien S, Moulin F, Bille E, Lesage F, et al. Piperacillin Population Pharmacokinetics and Dosing Regimen Optimization in Critically Ill Children with Normal and Augmented Renal Clearance. *Clin Pharmacokinet* 2018 582 [Internet]. el 4 de junio de 2018 [citado el 22 de octubre de 2021];58(2):223–33. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007/s40262-018-0682-1>
44. Cusumano JA, Klinker KP, Huttner A, Luther MK, Roberts JA, LaPlante KL. Towards precision medicine: Therapeutic drug monitoring–guided dosing of vancomycin and β -lactam antibiotics to maximize effectiveness and minimize toxicity. *Am J Heal Pharm* [Internet]. el 7 de julio de 2020 [citado el 15 de agosto de 2021];77(14):1104–12. Disponible en: <https://academic.oup.com/ajhp/article/77/14/1104/5857350>
45. Sime FB, Roberts MS, Peake SL, Lipman J, Roberts JA. Does beta-lactam pharmacokinetic variability in critically ill patients justify therapeutic drug monitoring? A systematic review. Vol. 2, *Annals of Intensive Care*. Springer Verlag; 2012.
46. Steffens NA, Zimmermann ES, Nichelle SM, Brucker N. Meropenem use and therapeutic drug monitoring in clinical practice: a literature review. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*. Blackwell Publishing Ltd; 2021.
47. Hassan HE, Ivaturi V, Gobburu J, Green TP. Dosage Regimens for Meropenem in Children with Pseudomonas Infections Do Not Meet Serum Concentration Targets. *Clin Transl Sci* [Internet]. el 1 de marzo de 2020 [citado el 15 de septiembre de 2021];13(2):301–8. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/cts.12710>
48. Sime FB, Roberts MS, Tiong IS, Gardner JH, Lehman S, Peake SL, et al. Can therapeutic drug monitoring optimize exposure to piperacillin in febrile neutropenic patients with haematological malignancies? A randomized controlled trial. *J Antimicrob Chemother* [Internet]. el 1 de agosto de 2015 [citado el 17 de septiembre de 2021];70(8):2369–75. Disponible en:

<https://academic.oup.com/jac/article/70/8/2369/813395>

49. Chongcharoenyanon T, Wacharachaisurapol N, Anugulruengkitt S, Maimongkol P, Anunsittichai O, Sophonphan J, et al. Comparison of piperacillin plasma concentrations in a prospective randomised trial of extended infusion versus intermittent bolus of piperacillin/tazobactam in paediatric patients. *Int J Infect Dis.* el 1 de julio de 2021;108:102–8.
50. Thibault C, Lavigne J, Litalien C, Kassir N, Théorêt Y, Autmizguine J. Population pharmacokinetics and safety of piperacillin-tazobactam extended infusions in infants and children. *Antimicrob Agents Chemother.* 2019;63(11).
51. Nichols K, Chung EK, Knoderer CA, Buenger LE, Healy DP, Dees J, et al. Population pharmacokinetics and pharmacodynamics of extended-infusion piperacillin and tazobactam in critically ill children. *Antimicrob Agents Chemother.* el 1 de enero de 2016;60(1):522–31.
52. Dhaese S, Van Vooren S, Boelens J, De Waele J. Therapeutic drug monitoring of β -lactam antibiotics in the ICU. <https://doi.org/10.1080/1478721020201788387> [Internet]. 2020 [citado el 10 de febrero de 2022];1155–64. Disponible en: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/14787210.2020.1788387>
53. Saito J, Shoji K, Oho Y, Kato H, Matsumoto S, Aoki S, et al. Population Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Meropenem in Critically Ill Pediatric Patients. *Antimicrob Agents Chemother* [Internet]. el 1 de febrero de 2021 [citado el 14 de septiembre de 2021];65(2). Disponible en: </pmc/articles/PMC7848983/>
54. Patel BM, Paratz J, See NC, Muller MJ, Rudd M, Paterson D, et al. Therapeutic drug monitoring of beta-lactam antibiotics in burns patients-a one-year prospective study. *Ther Drug Monit* [Internet]. abril de 2012 [citado el 10 de febrero de 2022];34(2):160–4. Disponible en: <https://journals.lww.com/drug->

monitoring/Fulltext/2012/04000/Therapeutic_Drug_Monitoring_of_Beta_Lactam.8.aspx

55. Huttner A, Harbarth S, Hope WW, Lipman J, Roberts JA. Therapeutic drug monitoring of the β -lactam antibiotics: what is the evidence and which patients should we be using it for? *J Antimicrob Chemother* [Internet]. el 1 de diciembre de 2015 [citado el 15 de septiembre de 2021];70(12):3178–83. Disponible en: <https://academic.oup.com/jac/article/70/12/3178/2363621>
56. Thorsted A, Kristoffersson AN, Maarbjerg SF, Schrøder H, Wang M, Brock B, et al. Population pharmacokinetics of piperacillin in febrile children receiving cancer chemotherapy: The impact of body weight and target on an optimal dosing regimen. *J Antimicrob Chemother.* el 1 de octubre de 2019;74(10):2984–93.
57. Hartman SJF, Swaving JGE, van Beek SW, van Groen BD, de Hoop M, van der Zanden TM, et al. A New Framework to Implement Model-Informed Dosing in Clinical Guidelines: Piperacillin and Amikacin as Proof of Concept. *Front Pharmacol.* el 16 de diciembre de 2020;11.
58. Scharf C, Paal M, Schroeder I, Vogeser M, Draenert R, Irlbeck M, et al. Therapeutic drug monitoring of meropenem and piperacillin in critical illness—experience and recommendations from one year in routine clinical practice. *Antibiotics* [Internet]. el 1 de marzo de 2020 [citado el 20 de mayo de 2021];9(3):131. Disponible en: www.mdpi.com/journal/antibiotics
59. Costenaro P, Minotti C, Cuppini E, Barbieri E, Giaquinto C, Donà D. Optimizing antibiotic treatment strategies for neonates and children: Does implementing extended or prolonged infusion provide any advantage? Vol. 9, *Antibiotics*. MDPI AG; 2020. p. 1–20.
60. Wu CC, Tai CH, Liao WY, Wang CC, Kuo CH, Lin SW, et al. Augmented renal clearance is associated with inadequate antibiotic pharmacokinetic/pharmacodynamic target in Asian ICU population: a

prospective observational study. *Infect Drug Resist* [Internet]. el 16 de agosto de 2019 [citado el 15 de agosto de 2021];12:2531–41. Disponible en: <https://www.dovepress.com/augmented-renal-clearance-is-associated-with-inadequate-antibiotic-pha-peer-reviewed-fulltext-article-IDR>

61. Imani S, Buscher H, Marriott D, Gentili S, Sandaradura I. Too much of a good thing: A retrospective study of β -lactam concentration-toxicity relationships. *J Antimicrob Chemother* [Internet]. el 1 de octubre de 2017 [citado el 20 de mayo de 2021];72(10):2891–7. Disponible en: <https://academic.oup.com/jac/article/72/10/2891/3952632>
62. Roger C, Louart B. Beta-Lactams Toxicity in the Intensive Care Unit: An Underestimated Collateral Damage? *Microorg* 2021, Vol 9, Page 1505 [Internet]. el 14 de julio de 2021 [citado el 15 de agosto de 2021];9(7):1505. Disponible en: <https://www.mdpi.com/2076-2607/9/7/1505/htm>
63. Smit C, Goulooze SC, Brüggemann RJM, Sherwin CM, Knibbe CAJ. Dosing Recommendations for Vancomycin in Children and Adolescents with Varying Levels of Obesity and Renal Dysfunction: a Population Pharmacokinetic Study in 1892 Children Aged 1–18 Years. *AAPS J* 2021 233 [Internet]. el 11 de abril de 2021 [citado el 5 de octubre de 2021];23(3):1–10. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1208/s12248-021-00577-x>
64. Guilhaumou R, Marsot A, Dupouey J, Galambrun C, Boulamery A, Coze C, et al. Pediatric Patients With Solid or Hematological Tumor Disease: Vancomycin Population Pharmacokinetics and Dosage Optimization. *Ther Drug Monit* [Internet]. el 1 de octubre de 2016 [citado el 7 de marzo de 2022];38(5):559–66. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27631462/>
65. Zhao W, Zhang D, Fakhoury M, Fahd M, Duquesne F, Storme T, et al. Population pharmacokinetics and dosing optimization of vancomycin in children with malignant hematological disease. *Antimicrob Agents Chemother* [Internet]. 2014 [citado el 11 de octubre de 2021];58(6):3191–9.

Disponible en: <https://journals.asm.org/journal/aac>

66. Marsot A, Gallais F, Galambrun C, Coze C, Blin O, Andre N, et al. Vancomycin in Pediatric Patients with Solid or Hematological Malignant Disease: Predictive Performance of a Population Pharmacokinetic Model and New Optimized Dosing Regimens. *Paediatr Drugs* [Internet]. el 1 de agosto de 2018 [citado el 7 de marzo de 2022];20(4):375–81. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29736878/>
67. Capiou S, Veenhof H, Koster RA, Bergqvist Y, Boettcher M, Halmingh O, et al. Official International Association for Therapeutic Drug Monitoring and Clinical Toxicology Guideline : Development and Validation of Dried Blood Spot – Based Methods for Therapeutic Drug Monitoring. *Ther Drug Monit*. 2019;41(4):409–30.
68. Wilhelm AJ, den Burger JCG, Swart EL. Therapeutic Drug Monitoring by Dried Blood Spot: Progress to Date and Future Directions. *Clin Pharmacokinet*. 2014;53(11):961–73.
69. Diccionario de Especialidades Farmacéuticas [Internet]. Diccionario de Especialidades Farmacéuticas. PLM; 2021. Disponible en: <https://www.medicamentosplm.com/Home>
70. IBM. Micromedex Solutions [Internet]. 2021. Disponible en: www.micromedexsolutions.com
71. UpToDate, editor. UpToDate [Internet]. UpToDate. Waltham, MA; 2021. Disponible en: uptodate.com
72. Bhattacharjee MK. *Chemistry of Antibiotics and Related Drugs*. Brooklyn, NY: Springer International Publishing; 2016.
73. Huttner A, Bielicki J, Clements MN, Fridodt-Møller N, Muller AE, Paccaud JP, et al. Oral amoxicillin and amoxicillin–clavulanic acid: properties, indications and usage. *Clin Microbiol Infect*. el 1 de julio de 2020;26(7):871–

- 9.
74. Craig WA. Proof of concept: performance testing in models. *Clin Microbiol Infect.* el 1 de enero de 2004;10(SUPPL. 2):12–7.
75. De Cock PAJG, Standing JF, Barker CIS, De Jaeger A, Dhont E, Carlier M, et al. Augmented renal clearance implies a need for increased amoxicillin-clavulanic acid dosing in critically ill children. *Antimicrob Agents Chemother* [Internet]. el 1 de noviembre de 2015 [citado el 2 de mayo de 2021];59(11):7027–35. Disponible en: <http://aac.asm.org/>
76. de Velde F, consortium on behalf of the C-N, de Winter BCM, consortium on behalf of the C-N, Koch BCP, consortium on behalf of the C-N, et al. Non-linear absorption pharmacokinetics of amoxicillin: consequences for dosing regimens and clinical breakpoints. *J Antimicrob Chemother* [Internet]. el 1 de octubre de 2016 [citado el 13 de julio de 2021];71(10):2909–17. Disponible en: <https://academic.oup.com/jac/article/71/10/2909/2388123>
77. Haeseker M, Havenith T, Stolk L, Neef C, Bruggeman C, Verbon A. Is the standard dose of amoxicillin-clavulanic acid sufficient? *BMC Pharmacol Toxicol* 2014 151 [Internet]. el 21 de julio de 2014 [citado el 13 de julio de 2021];15(1):1–8. Disponible en: <https://bmcpharmacoltoxicol.biomedcentral.com/articles/10.1186/2050-6511-15-38>
78. Guilhaumou R, Benaboud S, Bennis Y, Dahyot-Fizelier C, Dailly E, Gandia P, et al. Optimization of the treatment with beta-lactam antibiotics in critically ill patients - Guidelines from the French Society of Pharmacology and Therapeutics (Société Française de Pharmacologie et Thérapeutique - SFPT) and the French Society of Anaesthesia and Intensive Care Medicine (Société Française d'Anesthésie et Réanimation - SFAR). Vol. 23, *Critical Care*. BioMed Central Ltd.; 2019.
79. Tang BH, Wu YE, Kou C, Qi YJ, Qi H, Xu HY, et al. Population

pharmacokinetics and dosing optimization of amoxicillin in neonates and young infants. *Antimicrob Agents Chemother.* el 1 de febrero de 2019;63(2).

80. Hornik CP, Wu H, Edginton AN, Watt K, Cohen-Wolkowicz M, Gonzalez D. Development of a Pediatric Physiologically Based Pharmacokinetic Model of Clindamycin Using Opportunistic Pharmacokinetic Data. *Clin Pharmacokinet.* 2017;56(11):1343–53.
81. Bouazza N, Pestre V, Jullien V, Curis E, Urien S, Salmon D, et al. Population pharmacokinetics of clindamycin orally and intravenously administered in patients with osteomyelitis. 2012 [citado el 27 de agosto de 2021]; Disponible en: <http://wfn>.
82. Gonzalez D, Melloni C, Yogev R, Poindexter BB, Mendley SR, Delmore P, et al. Use of Opportunistic Clinical Data and a Population Pharmacokinetic Model to Support Dosing of Clindamycin for Premature Infants to Adolescents. *Clin Pharmacol Ther* [Internet]. el 1 de octubre de 2014 [citado el 27 de agosto de 2021];96(4):429–37. Disponible en: <https://ascpt.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1038/clpt.2014.134>
83. FDA F and DA, CDER C for DE and R. DIFLUCAN® (Fluconazole Tablets) (Fluconazole Injection-for intravenous infusion only) (Fluconazole for Oral Suspension).
84. Debruyne D. Clinical pharmacokinetics of fluconazole in superficial and systemic mycoses [Internet]. Vol. 33, *Clinical Pharmacokinetics*. Springer International Publishing; 1997 [citado el 1 de julio de 2021]. p. 52–77. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9250423/>
85. Brammer KW, Coates PE. Pharmacokinetics of fluconazole in pediatric patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* [Internet]. abril de 1994 [citado el 2 de julio de 2021];13(4):325–9. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8070441/>
86. Sobue S, Tan K, Layton G, Leclerc V, Weil A. The effects of renal

impairment on the pharmacokinetics and safety of fosfluconazole and fluconazole following a single intravenous bolus injection of fosfluconazole. *Br J Clin Pharmacol.* junio de 2004;57(6):773–84.

87. Bellmann R, Smuszkiewicz P. Pharmacokinetics of antifungal drugs: practical implications for optimized treatment of patients. Vol. 45, *Infection*. Urban und Vogel GmbH; 2017. p. 737–79.
88. Summers KK, Hardin TC, Gore SJ, Graybill JR. Therapeutic drug monitoring of systemic antifungal therapy. Vol. 40, *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 1997. p. 753–64.
89. Stott KE, Beardsley J, Kolamunnage-Dona R, Castelazo AS, Kibengo FM, Hoang Mai NT, et al. Population pharmacokinetics and cerebrospinal fluid penetration of fluconazole in adults with cryptococcal meningitis. *Antimicrob Agents Chemother.* el 1 de septiembre de 2018;62(9).
90. Wade KC, Wu D, Kaufman DA, Ward RM, Benjamin DK, Sullivan JE, et al. Population pharmacokinetics of fluconazole in young infants. *Antimicrob Agents Chemother.* noviembre de 2008;52(11):4043–9.
91. Watt KM, Gonzalez D, Benjamin DK, Brouwer KLR, Wade KC, Capparelli E, et al. Fluconazole population pharmacokinetics and dosing for prevention and treatment of invasive candidiasis in children supported with extracorporeal membrane oxygenation. *Antimicrob Agents Chemother.* el 1 de julio de 2015;59(7):3935–43.
92. Seay RE, Larson TA, Toscano JP, Bostrom BC, O’Leary MC, Uden DL. Pharmacokinetics of Fluconazole in Immune-Compromised Children With Leukemia or Other Hematologic Disease. *Pharmacother J Hum Pharmacol Drug Ther.* 1995;15(1):52–8.
93. Fang J, Chen C, Wu Y, Zhang M, Zhang Y, Shi G, et al. Does the conventional dosage of linezolid necessitate therapeutic drug monitoring?—Experience from a prospective observational study. *Ann Transl Med*

[Internet]. abril de 2020 [citado el 9 de septiembre de 2021];8(7):493–493. Disponible en: <https://atm.amegroups.com/article/view/39885/html>

94. Garcia-Prats AJ, Schaaf HS, Draper HR, Garcia-Cremades M, Winckler J, Wiesner L, et al. Pharmacokinetics, optimal dosing, and safety of linezolid in children with multidrug-resistant tuberculosis: Combined data from two prospective observational studies. *PLOS Med* [Internet]. 2019 [citado el 9 de septiembre de 2021];16(4):e1002789. Disponible en: <https://journals.plos.org/plosmedicine/article?id=10.1371/journal.pmed.1002789>
95. Li SC, Ye Q, Xu H, Zhang L, Wang Y. Population pharmacokinetics and dosing optimization of linezolid in pediatric patients. *Antimicrob Agents Chemother* [Internet]. el 1 de abril de 2019 [citado el 9 de septiembre de 2021];63(4). Disponible en: <https://doi.org/10.1128/AAC.02387-18>.
96. Cojutti PG, Lazzarotto D, Candoni A, Dubbini MV, Zannier ME, Fanin R, et al. Real-time TDM-based optimization of continuous-infusion meropenem for improving treatment outcome of febrile neutropenia in oncohaematological patients: results from a prospective, monocentric, interventional study. *J Antimicrob Chemother* [Internet]. el 1 de octubre de 2020 [citado el 15 de septiembre de 2021];75(10):3029–37. Disponible en: <https://academic.oup.com/jac/article/75/10/3029/5873333>
97. Schoenenberger-Arnaiz JA, Ahmad-Diaz F, Miralbes-Torner M, Aragones-Eroles A, Cano-Marron M, Palomar-Martinez M. Usefulness of therapeutic drug monitoring of piperacillin and meropenem in routine clinical practice: A prospective cohort study in critically ill patients. *Eur J Hosp Pharm* . 2019;
98. Wong G, Brinkman A, Benefield RJ, Carlier M, De Waele JJ, Helali N El, et al. An international, multicentre survey of β -lactam antibiotic therapeutic drug monitoring practice in intensive care units. *J Antimicrob Chemother* [Internet]. 2014 [citado el 10 de febrero de 2022];69(5):1416–23. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24443514/>

99. Zylbersztajn B, Parker S, Navea D, Izquierdo G, Ortiz P, Torres JP, et al. Population Pharmacokinetics of Vancomycin and Meropenem in Pediatric Extracorporeal Membrane Oxygenation Support. *Front Pharmacol.* el 13 de agosto de 2021;0:2134.
100. Pettit RS, Neu N, Cies JJ, Lapin C, Muhlebach MS, Novak KJ, et al. Population pharmacokinetics of meropenem administered as a prolonged infusion in children with cystic fibrosis. *J Antimicrob Chemother* [Internet]. el 1 de enero de 2016 [citado el 10 de febrero de 2022];71(1):189–95. Disponible en: <https://academic.oup.com/jac/article/71/1/189/2363739>
101. Büdingen F V, Gonzalez D, Tucker AN, Derendorf H. Relevance of liver failure for anti-infective agents: from pharmacokinetic alterations to dosage adjustments. [citado el 2 de junio de 2021]; Disponible en: <http://tai.sagepub.com>
102. al Jalali V, Zeitlinger M. Systemic and Target-Site Pharmacokinetics of Antiparasitic Agents. *Clin Pharmacokinet* [Internet]. 2020;59(7):827–47. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s40262-020-00871-5>
103. Ahmad NJ. Identification of Metronidazole – Drug Interactions at the Outpatient Setting in Alkharj. *J Pharm Res Int.* el 29 de julio de 2020;76–80.
104. Cohen-Wolkowicz M, Ouellet D, Smith PB, James LP, Ross A, Sullivan JE, et al. Population pharmacokinetics of metronidazole evaluated using scavenged samples from preterm infants. *Antimicrob Agents Chemother.* 2012;56(4):1828–37.
105. Standing JF, Ongas MO, Ogwang C, Kagwanja N, Murunga S, Mwaringa S, et al. Dosing of Ceftriaxone and Metronidazole for Children With Severe Acute Malnutrition. *Clin Pharmacol Ther* [Internet]. el 1 de diciembre de 2018 [citado el 18 de enero de 2021];104(6):1165–74. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29574688/>
106. Sprandel KA, Drusano GL, Hecht DW, Rotschafer JC, Danziger LH, Rodvold

- KA. Population pharmacokinetic modeling and Monte Carlo simulation of varying doses of intravenous metronidazole. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2006;55(4):303–9.
107. Blondiaux N, Wallet F, Favory R, Onimus T, Nseir S, Courcol RJ, et al. Daily serum piperacillin monitoring is advisable in critically ill patients. *Int J Antimicrob Agents* [Internet]. 2010 [citado el 17 de septiembre de 2021];(5):500. Disponible en: <https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-00578296>
108. Richter DC, Frey O, Röhr A, Roberts JA, Köberer A, Fuchs T, et al. Therapeutic drug monitoring-guided continuous infusion of piperacillin/tazobactam significantly improves pharmacokinetic target attainment in critically ill patients: a retrospective analysis of four years of clinical experience. *Infect* 2019 476 [Internet]. el 31 de agosto de 2019 [citado el 4 de octubre de 2021];47(6):1001–11. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007/s15010-019-01352-z>
109. Cohen-Wolkowicz 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* [Internet]. 2014 [citado el 15 de septiembre de 2021];58(5):2856–65. Disponible en: <https://journals.asm.org/journal/aac>
110. De Cock PAJG, van Dijkman SC, de Jaeger A, Willems J, Carlier M, Verstraete AG, et al. Dose optimization of piperacillin/tazobactam in critically ill children. *J Antimicrob Chemother*. el 1 de julio de 2017;72(7):2002–11.
111. Kloprogge F, Hill LF, Booth J, Klein N, Irwin AD, Dixon G, et al. Revising pediatric vancomycin dosing accounting for nephrotoxicity in a pharmacokinetic-pharmacodynamic model. *Antimicrob Agents Chemother* [Internet]. el 1 de mayo de 2019 [citado el 5 de octubre de 2021];63(5). Disponible en: <https://journals.asm.org/journal/aac>
112. Janssen EJH, Väitalo PAJ, Allegaert K, De Cock RFW, Simons SHP,

Sherwin CMT, et al. Towards rational dosing algorithms for vancomycin in neonates and infants based on population pharmacokinetic modeling. *Antimicrob Agents Chemother* [Internet]. el 1 de febrero de 2016 [citado el 12 de octubre de 2021];60(2):1013–21. Disponible en: <https://journals.asm.org/journal/aac>

113. Moffett BS, Ivaturi V, Morris J, Arikan AA, Dutta A. Population pharmacokinetic assessment of vancomycin dosing in the large pediatric patient. *Antimicrob Agents Chemother* [Internet]. el 1 de abril de 2019 [citado el 5 de octubre de 2021];63(4). Disponible en: <https://doi.org/10.1128/AAC.02359-18>.
114. Leroux S, Mechinaud-Heloury F, Jacqz-Aigrain E. Contribution of Population Pharmacokinetics of Glycopeptides and Antifungals to Dosage Adaptation in Paediatric Onco-hematological Malignancies: A Review. *Front Pharmacol.* el 1 de abril de 2021;0:350.
115. Berthaud R, Benaboud S, Hirt D, Genuini M, Oualha M, Castelle M, et al. Early Bayesian dose adjustment of vancomycin continuous infusion in children in a randomized controlled trial. *Antimicrob Agents Chemother* [Internet]. 2019 [citado el 12 de octubre de 2021];63(12). Disponible en: <https://doi.org/10.1128/AAC.01102-19>.
116. Frymoyer A, Schwenk HT, Zorn Y, Bio L, Moss JD, Chasmawala B, et al. Model-Informed Precision Dosing of Vancomycin in Hospitalized Children: Implementation and Adoption at an Academic Children’s Hospital. *Front Pharmacol.* el 29 de abril de 2020;0:551.
117. Alonso-Moreno M, Mejías-Trueba M, Herrera-Hidalgo L, Goycochea-Valdivia WA, Gil-Navarro MV. Efficacy and Safety of Continuous Infusion of Vancomycin in Children: A Systematic Review. *Antibiot* 2021, Vol 10, Page 912 [Internet]. el 26 de julio de 2021 [citado el 12 de octubre de 2021];10(8):912. Disponible en: <https://www.mdpi.com/2079-6382/10/8/912/htm>

118. Issaranggoon na Ayuthaya S, Katip W, Oberdorfer P, Luckisiri A. Correlation of the vancomycin 24-h area under the concentration-time curve (AUC₂₄) and trough serum concentration in children with severe infection: A clinical pharmacokinetic study. *Int J Infect Dis*. el 1 de marzo de 2020;92:151–9.
119. Monteiro JF, Hahn SR, Gonçalves J, Fresco P. Vancomycin therapeutic drug monitoring and population pharmacokinetic models in special patient subpopulations. *Pharmacol Res Perspect* [Internet]. el 1 de julio de 2018 [citado el 5 de octubre de 2021];6(4):e00420. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/prp2.420>
120. Le J, Ny P, Capparelli E, Lane J, Ngu B, Muus R, et al. Pharmacodynamic Characteristics of Nephrotoxicity Associated With Vancomycin Use in Children. *J Pediatric Infect Dis Soc* [Internet]. el 1 de diciembre de 2015 [citado el 11 de octubre de 2021];4(4):e109–16. Disponible en: <https://academic.oup.com/jpids/article/4/4/e109/2580148>
121. Zhang T, Cheng H, Pan Z, Mi J, Dong Y, Zhang Y, et al. Desired vancomycin trough concentration to achieve an AUC₀₋₂₄/MIC \geq 400 in Chinese children with complicated infectious diseases. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* [Internet]. el 1 de enero de 2020 [citado el 11 de octubre de 2021];126(1):75–85. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/bcpt.13303>
122. De Cock PAJG, Desmet S, De Jaeger A, Biarent D, Dhont E, Herck I, et al. Impact of vancomycin protein binding on target attainment in critically ill children: back to the drawing board? *J Antimicrob Chemother* [Internet]. el 1 de marzo de 2017 [citado el 18 de octubre de 2021];72(3):801–4. Disponible en: <https://academic.oup.com/jac/article/72/3/801/2691394>
123. Carreno JJ, Lomaestro B, Tietjan J, Lodise TP. Pilot study of a Bayesian approach to estimate vancomycin exposure in obese patients with limited pharmacokinetic sampling. *Antimicrob Agents Chemother* [Internet]. el 1 de mayo de 2017 [citado el 5 de octubre de 2021];61(5):2478–94. Disponible en: <https://journals.asm.org/journal/aac>

124. Al-Sulaiti FK, Nader AM, Saad MO, Shaukat A, Parakadavathu R, Elzubair A, et al. Clinical and Pharmacokinetic Outcomes of Peak–Trough-Based Versus Trough-Based Vancomycin Therapeutic Drug Monitoring Approaches: A Pragmatic Randomized Controlled Trial. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet* 2019 445 [Internet]. el 27 de marzo de 2019 [citado el 12 de octubre de 2021];44(5):639–52. Disponible en:
<https://link.springer.com/article/10.1007/s13318-019-00551-1>
125. Colin PJ, Allegaert K, Thomson AH, Touw DJ, Dolton M, de Hoog M, et al. Vancomycin Pharmacokinetics Throughout Life: Results from a Pooled Population Analysis and Evaluation of Current Dosing Recommendations. *Clin Pharmacokinet* [Internet]. el 1 de junio de 2019 [citado el 11 de mayo de 2021];58(6):767–80. Disponible en:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30656565/>
126. De Cock RFW, Allegaert K, Brussee JM, Sherwin CMT, Mulla H, Van Den Anker JN, et al. Simultaneous Pharmacokinetic Modeling of Gentamicin, Tobramycin and Vancomycin Clearance from Neonates to Adults: Towards a Semi-physiological Function for Maturation in Glomerular Filtration HHS Public Access. *Pharm Res.* 2014;31(10):2643–54.
127. Lamarre P, Lebel D, Ducharme MP. A population pharmacokinetic model for vancomycin in pediatric patients and its predictive value in a naive population. *Antimicrob Agents Chemother* [Internet]. febrero de 2000 [citado el 13 de octubre de 2021];44(2):278–82. Disponible en:
<https://journals.asm.org/journal/aac>
128. Alsultan A, Abouelkheir M, Alqahtani S, Aljabri A, Somily AM, Alsubaie S, et al. Optimizing Vancomycin Monitoring in Pediatric Patients. *Pediatr Infect Dis J* [Internet]. el 1 de septiembre de 2018 [citado el 11 de octubre de 2021];37(9):880–5. Disponible en:
https://journals.lww.com/pidj/Fulltext/2018/09000/Optimizing_Vancomycin_Monitoring_in_Pediatric.8.aspx

129. Le J, Ngu B, Bradley JS, Murray W, Nguyen A, Nguyen L, et al. VANCOMYCIN MONITORING IN CHILDREN USING BAYESIAN ESTIMATION. *Ther Drug Monit.* 2014;36(4):510–8.
130. Le J, Capparelli E V, Wahid U, Shuan Wu YS, Romanowski GL, Tran TM, et al. Bayesian Estimation of Vancomycin Pharmacokinetics in Obese Children: Matched Case-Control Study HHS Public Access Author manuscript. *Clin Ther.* 2015;37(6):1340–51.
131. Santos Buelga D, Del Mar Fernandez De Gatta M, Herrera E V., Dominguez-Gil A, García MJ. Population pharmacokinetic analysis of vancomycin in patients with hematological malignancies. *Antimicrob Agents Chemother* [Internet]. diciembre de 2005 [citado el 12 de octubre de 2021];49(12):4934–41. Disponible en: <https://journals.asm.org/journal/aac>
132. Shen K, Fan Y, Yang M, Chen Y, Tao J, Lu G, et al. Modeling Approach to Optimizing Dose Regimen of Vancomycin for Chinese Pediatric Patients with Gram-Positive Bacterial Infections. *Front Pharmacol.* el 15 de abril de 2021;0:698.
133. Zane NR, Reedy MD, Gastonguay MR, Himebauch AS, Ramsey EZ, Topjian AA, et al. A Population Pharmacokinetic Analysis to Study the Effect of Therapeutic Hypothermia on Vancomycin Disposition in Children Resuscitated from Cardiac Arrest HHS Public Access. *Pediatr Crit Care Med* [Internet]. 2017 [citado el 11 de octubre de 2021];18(7):290–7. Disponible en: www.r-project.org
134. Stockmann C, Sherwin CMT, Zobell JT, Lubsch L, Young DC, Olson J, et al. Population pharmacokinetics of intermittent vancomycin in children with cystic fibrosis. *Pharmacotherapy* [Internet]. 2013 [citado el 8 de marzo de 2022];33(12):1288–96. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23824677/>
135. Lorenzo P, Moreno A, Leza J, Lizasoain I, Moro M. Velázquez *Farmacología*

Básica y Clínica. 17a ed. Buenos Aires: Médica Panamericana; 2004.

136. Shargel L, Yu ABC. Applied Biopharmaceutics and Pharmacokinetics. 7a ed. McGraw Hill; 2016.
137. Skoog DA, Holler FJ, Crouch SR. Principios de Análisis Instrumental. 6a ed. CENGAGE Learning; 2008.
138. Abbas AK, Lichtman, Andrew H.Pillai S. Inmunología celular y molecular. 7a ed. Barcelona, España: ELSEVIER; 2012.

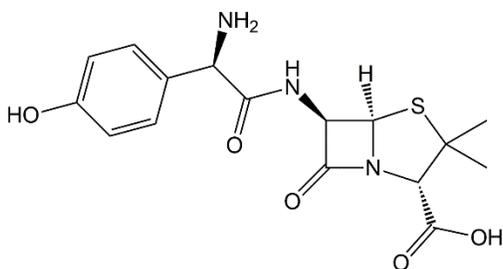
12. Anexos

Anexo 1. Características de los materiales de referencia de antibióticos utilizados para la preparación de soluciones stock y estándares.

Antibiótico base	Forma química del reactivo	Peso molecular del antibiótico base (g/mol)	Peso molecular del reactivo (g/mol)	Pureza (%p/p)
Amoxicilina (AMX)	AMX * 3H₂O	365.4	419.45	86
Clindamicina (CLD)	CLD*HCl*H₂O	425	479.47	90
Fluconazol (FLU)	FLU	306.27	306.3	99.96
Linezolid (LZD)	LZD	337.35	337.35	99.96
Meropenem (MEM)	MEM 3*H₂O + NaHCO₃	383.5	437.51	70.2
Metronidazol (MTZ)	MTZ	171.15	171.15	99.9
Piperacilina (PIP)	PIP*Na	517.6	539.54	94.5
Vancomicina (VAN)	VAN*HCl	1449.25	1485.7	93.2

Anexo 2. Ficha de monitorización de Amoxicilina

Estructura química



Fórmula química de la amoxicilina.

Nombres comerciales

- ACIMOX
- AMOBAY
- AMOXIFUR
- AMOXICLAV
- AMOXIL
- AMPLIVOR
- AUGMENTIN
- CAXICUM
- CLAMOXIN
- CIBRONAL
- MOXILIN
- CLAVULIN
- SINUFIN
- TRIFAMOX (69)

Formas farmacéuticas

- Comprimidos
- Suspensión
- Cápsulas
- Solución inyectable (70)

Vías de administración

- Oral
- Intravenosa (71)

Indicaciones terapéuticas

- Infecciones óticas y de vías respiratorias (faringitis, amigdalitis, neumonía etc.) causadas por *Streptotoccus* spp., *Staphylococcus* spp. o *Hamophiliius influenzae*.
- Rinosinusitis bacteriana.

- Infecciones de vías respiratorias bajas
- Úlceras gastroduodenales ocasionadas por *Helicobacter pylori*.
- Infecciones de tracto urinario (*Enterococcus faecalis* o enterobacterias no productoras de β -lactamasas).

Mecanismo de acción

La amoxicilina es un antibiótico del grupo de los β -lactámicos. Estos antibióticos inhiben la última etapa de la síntesis de los peptidoglicanos de la pared celular bacteriana. La estructura de los β -lactámicos se asemeja a la porción D-alanina-D-alanina de los pentapéptidos sustratos de la enzima de unión a penicilinas (PBP), que cataliza una reacción de transpeptidación con peptidoglicanos existentes. Los β -lactámicos se unen irreversiblemente al sitio activo de las PBPs, inhibiendo su actividad. La inhibición de la síntesis de pared celular la desestabiliza y ocasiona muerte celular, teniendo un efecto bactericida. (72)

Farmacocinética

La amoxicilina tiene una biodisponibilidad oral relativamente alta y se distribuye ampliamente a tejidos periféricos (hígado, pulmones, próstata, músculo, oído medio, huesos, bilis, líquidos peritoneal y sinovial), excepto sistema nervioso central (únicamente con meninges inflamadas). No sufre metabolismo hepático importante y se elimina principalmente por vía renal (~60% de la dosis inalterada). Es posible la eliminación de amoxicilina mediante hemodiálisis. (71)

Parámetros farmacocinéticos básicos del fármaco

- Biodisponibilidad oral	70 – 93	% (73)
- Volumen de distribución		
o Adultos:	0.23 – 0.31	L/kg
o Neonatos (hasta 9 días PNA):	0.65	L/kg
o Lactantes y niños (3 meses -5 años):	1.44	Lkg
- Unión a proteínas	20	%
- Aclaramiento	130	mL/min

- Área bajo la curva	17 – 30	mg*h/L
- Vida media de eliminación		
o Adultos:	1 – 1.5	h
o Neonatos	3.7	h (70,71)

Interacciones medicamentosas de importancia clínica

- Probenecid: Fármacos uricosúricos inhiben la secreción renal de las penicilinas e incrementan su concentración plasmática.
- Metotrexato: Amoxicilina puede incrementar las concentraciones de metotrexato y el riesgo de toxicidad.
- Micofenolato: La amoxicilina puede disminuir las concentraciones del metabolito activo del micofenolato.
- Antagonistas de vitamina K: La amoxicilina puede incrementar el efecto anticoagulante de la warfarina.
- Tetraciclinas pueden disminuir el efecto antimicrobiano de las penicilinas. (70)

Margen terapéutico

Las penicilinas son antibióticos de actividad antimicrobiana tiempo-dependiente, y el parámetro PK/PD predictor de la eficacia clínica es el tiempo que las concentraciones de fármaco libre se encuentren sobre la CMI del microorganismo patógeno ($fT > CMI$). Se ha descrito que para amoxicilina valores de **$fT > CMI$ superiores a 40 - 50%** se asocian a una buena actividad bactericida. (44,74–76) Otros autores indican que índices $fT > CMI$ de 70% o hasta 100% son necesarios para una máxima actividad bactericida de β -lactámicos en pacientes críticos, aunque el beneficio clínico no ha sido validado. (45,55,77)

Las concentraciones tóxicas de amoxicilina no han sido definidas como en otros β -lactámicos (como cefepime, piperacilina o meropenem), (62) y en estos casos se considera que hay una sobredosificación al alcanzar **concentraciones de fármaco libre mayores a 8 veces la CMI**, pues en antibióticos de actividad tiempo-

dependiente, alcanzar estas concentraciones altas no incrementa la efectividad antimicrobiana ni la probabilidad de éxito clínico. (78)

Tiempos de muestreo

Muestras tomadas a la mitad del intervalo de dosificación, permitirán saber si se cumple el objetivo terapéutico de $fT > CMI$ de 50%. (52) En caso de requerirse un $fT > CMI$ superior, el tiempo de muestreo se debe ajustar para cumplir este objetivo.

Interpretación de niveles plasmáticos/séricos del fármaco

Se estiman las concentraciones de fármaco libre, asumiendo una unión a proteínas asumida de 20% (76,77), con las que se calcula $fT > CMI$. El valor del objetivo PK/PD dependerá de la severidad de la infección y el estado del paciente.

Modelos poblacionales de referencia

Modelos farmacocinéticos de amoxicilina en población pediátrica.

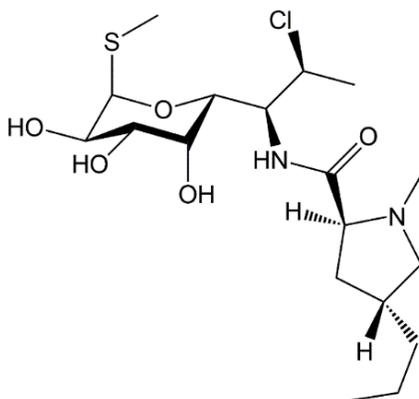
Población de estudio	Método de análisis de datos	Modelo estructural	Parámetros FC / Modelo de covariables + Modelo estadístico	Observaciones	Ref.
Pacientes críticos pediátricos (1 – 15 años)*	Efectos Mixtos No Lineales	Infusión I.V. Tres compartimentos	$CL = \left(\frac{17.97 \frac{L}{h}}{70kg} \right)$ $V_1 = 9.07 \frac{L}{70kg}$ $V_2 = 5.43 \frac{L}{70kg}$ $V_3 = 11.24 \frac{L}{70hg}$ $Q_1 = \frac{35.88 \frac{L}{kg}}{70kg}$ $Q_2 = \frac{50.52 \frac{L}{h}}{70kg}$ $\omega_{CL}^2 = 18.9\%$ $\omega_V^2 = 48.6\%$ $\omega_{inter-ocasion}^2 = 14.6$ $\sigma_{proporcional}^2 = 28.7\%$	También se reporta modelo de ácido clavulánico.	(75)
Neonatos y lactantes (1 – 37 días PNA)	Efectos Mixtos No Lineales	Infusión/bolo I.V. Dos compartimentos	$CL = 0.81 L/h \left(\frac{Peso actual (g)}{3210} \right)^{0.75} F_{edad}$ $V_1 = (1.48 L) \frac{Peso actual (g)}{3210}$ $V_2 = (2.42 L) \frac{Peso actual (g)}{3210}$ $Q = 0.17 L/h \left(\frac{Peso actual (g)}{3210} \right)^{0.75}$ $F_{edad} = \left(\frac{GA (semanas)}{38.14} \right)^{4.19} \left(\frac{PNA (días)}{7} \right)^{0.28}$ $\omega_{CL}^2 = 40\%$ $\omega_{V_2}^2 = 80\%$ $\sigma_{EXPONENCIAL}^2 = 35\%$	F _{edad} = factor multiplicador del aclaramiento de amoxicilina.	(79)

*Modelo utilizado para realizar ajustes bayesianos en los pacientes monitorizados.

V_k = Volumen de distribución del compartimento k; CL = Aclaramiento; Q = Aclaramiento intercompartimental; ω² = Variabilidad interindividual; σ² = Variabilidad residual.

Anexo 3. Ficha de monitorización de Clindamicina

Estructura química



Fórmula química de la clindamicina.

Nombres comerciales

- Feisclin
- Pramaminot
- Biodaclín
- Clidets
- Clindapack (69)

Formas farmacéuticas

- Gel
- Cápsulas
- Espuma
- Solución inyectable
- Crema (69)

Vías de administración

- Oral
- Intramuscular
- Intravenosa
- Tópica
- Vaginal (70)

Indicaciones terapéuticas

- Infecciones causadas por *Streptococcus pyogenes*, *S. pneumoniae*, *Staphylococcus aureus* y microorganismos anaerobios (*Clostridium*, *Prevotella*, *Fusobacterium*, *Peptostreptococcus*) en:
 - o Huesos/articulaciones

- Piel y tejidos blandos
- Tracto respiratorio bajo
- Tracto genital
- Sepsis (70,71)

Mecanismo de acción

La clindamicina es un antibiótico del grupo de las lincosamidas, que inhiben la síntesis de proteínas bacterianas. La clindamicina se une reversiblemente al ácido ribonucleico (RNA) ribosomal 23S bacteriano en la subunidad 50S de los ribosomas. Esto ocasiona que durante la traducción de RNA mensajero bacteriano a proteínas, el RNA de transferencia unido a péptidos no pueda salir del ribosoma. (72)

Farmacocinética

La clindamicina (sal HCl) tiene una alta biodisponibilidad oral (90%), y el fosfato de clindamicina tiene biodisponibilidades de 5% y 30% en administración vaginal en forma de crema y óvulos, respectivamente. Su distribución a tejidos es amplia (huesos, apéndice, esputo, útero, trompas de Falopio, amígdalas, líquido pleural), con la excepción de que no atraviesa la barrera hematoencefálica, incluso con meninges inflamadas. Es capaz de atravesar la placenta. Su unión a proteínas (principalmente α_1 -glicoproteína ácida) es alta y concentración-dependiente. La forma de administración intravenosa (fosfato de clindamicina) es inactiva y se disocia espontáneamente para formar clindamicina base en alrededor de 6 minutos. La clindamicina sufre un amplio metabolismo hepático, principalmente por CYP3A4 y CYP3A5, produciendo dos metabolitos inactivos: clindamicina sulfóxido (predominante) y N-desmetilclindamicina (minoritario). Aproximadamente el 10% del fármaco inalterado es excretado por vía renal y el 3.6% por vía fecal, el resto de la dosis es excretada metabolizada. La clindamicina no es dializable. (70,71)

Factores fisiopatológicos que alteran la farmacocinética

Distribución

La obesidad puede incrementar el volumen de distribución.

Eliminación

Pacientes obesos pueden presentar semividas de eliminación más prolongadas.

La semivida disminuye desde el nacimiento hasta los 2 años de edad e incrementa gradualmente al seguir creciendo (de acuerdo con los cambios en la actividad metabólica). (71)

Daño renal severo puede prolongar ligeramente la vida media.

Parámetros farmacocinéticos básicos del fármaco

- Biodisponibilidad
 - o Oral: 90 %
 - o Vaginal: 30 % (óvulo)
 - 5 % (tópico)
- Unión a proteínas: 60 – 94 %
- Volumen de distribución
 - o Neonatos prematuros (PMA \leq 28 semanas):
1.2 L/kg
 - o Neonatos prematuros (PMA > 28 - 32 semanas):
1.3 L/kg
 - o Neonatos prematuros (PMA > 32 – 40 semanas):
1.03 L/kg
 - o Neonatos/Lactantes \leq 5 meses: 0.99 L/kg
 - o Lactantes > 5 meses: 0.83 L/kg

- Niños y adolescentes ≥ 2 años: 0.81 – 0.9 L/kg
- Vida media de eliminación
 - Neonatos prematuros (PMA ≤ 28 semanas):

5.89	h
------	---
 - Neonatos prematuros (PMA $> 28 - 32$ semanas):

5.25	h
------	---
 - Neonatos prematuros (PMA $> 32 - 40$ semanas):

3.96	h
------	---
 - Neonatos/Lactantes ≤ 5 meses:

2.35	h
------	---
 - Lactantes > 5 meses:

2.05	h
------	---
 - Niños y adolescentes ≥ 2 años:

2.15 – 2.84	h
-------------	---
 - Adultos:

3	h
---	---
 - Geriátricos:

4	h (71)
---	--------

Alteraciones de los parámetros farmacocinéticos

- Pacientes con obesidad
 - Volumen de distribución
 - Niños y adolescentes ≥ 2 años: 0.86 – 1.03 L/kg
 - Vida media de eliminación
 - Niños y adolescentes ≥ 2 años: 2.15 – 3.55 h (71)

Interacciones medicamentosas de importancia clínica

- Inhibidores de CYP3A4 incrementan concentraciones plasmáticas de clindamicina: Abametapir, fexinidazol, ácido fusídico (contraindicados), clofazimina.
- Inductores de CYP3A4 disminuyen concentraciones plasmáticas de clindamicina: ivosedinib.
- La clindamicina puede reducir efectos terapéuticos del estriol.
- Kaolín puede reducir la absorción intestinal de la clindamicina.
- La clindamicina y otras lincosamidas pueden incrementar el efecto de bloqueadores neuromusculares.

- La clindamicina puede reducir los efectos de las vacunas para tifoidea, cólera y tuberculosis. (71)

Margen terapéutico

La eficacia terapéutica de la clindamicina está determinada por las concentraciones de fármaco libre en relación a la CMI del microorganismo patógeno. Se ha descrito que concentraciones medias en el estado estacionario (fC_{ss50}) deben ser mayores a la CMI, (33,80) o bien, que las concentraciones se mantengan sobre la CMI por al menos un 50% del intervalo de dosificación ($fT > CMI \geq 50\%$). (32)

Adicionalmente, se ha reportado que para infecciones en tejidos particulares como huesos, se requiere que las concentraciones valle sean 5 veces mayores que la CMI del microorganismo para asegurar penetración al tejido. (81)

Los estudios reportados de farmacocinética de clindamicina no reportan efectos adversos asociados a concentraciones plasmáticas de hasta 15 $\mu\text{g}/\text{mL}$. (32,33,82)

Tiempos de muestreo

Dado el indicador de eficacia para clindamicina, una toma de muestra a la mitad del intervalo de dosificación o en tiempos posteriores deberá tomarse para verificar que la fC_{ss50} se encuentre sobre la CMI.

Interpretación de niveles plasmáticos/séricos del fármaco

De acuerdo con el indicador de eficacia para clindamicina ($fT > CMI \geq 50\%$) y su alta unión a proteínas plasmáticas, es importante contar con una buena estimación de la fracción de fármaco libre. Se han reportado valores asumidos de 88% de unión a proteínas en pacientes pediátricos mayores a 2 años de edad, y en a partir de estas edades se alcanzan concentraciones de α_1 -glicoproteína ácida comparables a los de un adulto. (32) En neonatos y lactantes puede ser necesario determinar concentraciones de fármaco libre, de proteínas plasmáticas o bien, estimarlas con funciones de ontogenia reportadas. (31)

Modelos poblacionales de referencia

Modelos farmacocinéticos de clindamicina en población pediátrica.

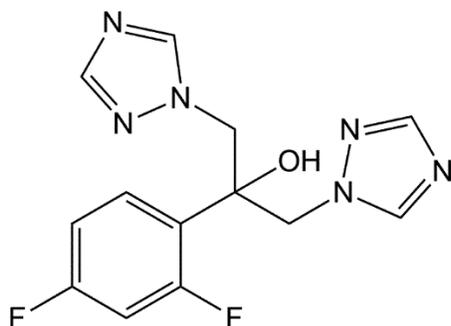
Población de estudio	Método de análisis de datos	Modelo estructural	Parámetros FC / Modelo de covariables + Modelo estadístico	Observaciones	Ref.
Neonatos prematuros (PMA 27 – 57 semanas)	Efectos Mixtos no Lineales	Un compartimento Infusión I.V.	$V = 63.6 L \left(\frac{\text{Peso (kg)}}{70} \right) \left(\frac{\text{ALB}}{3.3} \right)^{-0.83} \left(\frac{\text{AAG}}{2.4} \right)^{-0.25}$ $CL = 13.8 \frac{L}{h} \left(\frac{\text{Peso (kg)}}{70} \right)^{-0.75} \left[\frac{\text{PMA}^{2.83}}{39.5^{3.83} + \text{PMA}^{3.83}} \right]$ $\omega_{\text{exp } V}^2 = 11.6\%$ $\omega_{\text{exp } CL}^2 = 58.5\%$ $\sigma_{\text{proporcional } 1}^2 = 33.6\%$ $\sigma_{\text{proporcional } 2}^2 = 32.1\%$ $\sigma_{\text{proporcional } 3}^2 = 20.3\%$	<p>ALB = Albúmina (g/dL). AAG = α_1-glicoproteína ácida (mg/mL). PMA = Edad post-menstrual (semanas). * El modelo utilizó tres bases de datos distintas y se modeló variabilidad residual para cada una de ellas.</p>	(33)
Neonatos y pediátricos (1 día – 16 años)*	Efectos Mixtos no Lineales	Un compartimento Infusión I.V.	$V = 61.8 L \left(\frac{\text{Peso (kg)}}{70} \right)$ $CL = 13.7 \frac{L}{h} \left(\frac{\text{Peso (kg)}}{70} \right)^{-0.75} \left[\frac{\text{PMA}^{3.1}}{43.6^{3.1} + \text{PMA}^{3.1}} \right]$ $\omega_{\text{exp } CL}^2 = 57.1\%$ $\sigma_{\text{proporcional}}^2 = 39.5\%$	<p>PMA = Edad post-menstrual (semanas).</p>	(82)
Pediátricos con y sin obesidad (2 – 18 años)	Efectos Mixtos no Lineales	Un compartimento Infusión I.V.	$V = 63.6 L \left(\frac{\text{Peso (kg)}}{70} \right) \left(\frac{\text{ALB}}{3.3} \right)^{-0.83} \left(\frac{\text{AAG}}{2.4} \right)^{-0.25}$ $CL = 13.8 \frac{L}{h} \left(\frac{\text{Peso (kg)}}{70} \right)^{-0.75} \left[\frac{\text{PMA}^{2.83}}{39.5^{3.83} + \text{PMA}^{3.83}} \right]$ $\omega_{\text{ex } V}^2 = 11.6\%$ $\omega_{\text{exp } CL}^2 = 58.5\%$ $\sigma_{\text{proporcional } 1}^2 = 33.6\%$ $\sigma_{\text{proporcional } 2}^2 = 32.1\%$ $\sigma_{\text{proporcional } 3}^2 = 20.3\%$	<p>ALB = Albúmina (g/dL). AAG = α_1-glicoproteína ácida (mg/mL). PMA = Edad post-menstrual (semanas). * El modelo utilizó tres bases de datos distintas y se modeló variabilidad residual para cada una de ellas.</p>	(32)

*Modelo utilizado para realizar ajustes bayesianos en los pacientes monitorizados.

V = Volumen de distribución; CL = Aclaramiento; ω^2 = Variabilidad interindividual; σ^2 = Variabilidad residual.

Anexo 4. Ficha de monitorización de Fluconazol

Estructura química



Fórmula química del fluconazol.

Nombres comerciales

- Zoldicam
- Afumix
- Afungil
- Atibor
- Candiflux
- Diflucan
- Diflusel
- Dofil
- Flucoxan
- Fluzor
- Neofomiral
- Fucandyl

Formas farmacéuticas

- Cápsulas
- Comprimidos
- Solución inyectable
- Solución oral
- Suspensión (69,71)

Vías de administración

- Oral
- Intravenosa (70,71)

Indicaciones terapéuticas

- Meningitis por *Cryptococcus* sp.
- Candidosis en mucosas (esofágica, peritoneal, vaginal, orofaríngea, esofágica).

- Candidosis sistémica (candidemia, neumonía).
- Profilaxis antifúngica en pacientes receptores de trasplantes.
- Usos *off-label*: Blastomicosis, tricofitosis, coccidioidomicosis, leishmaniasis cutánea, esporotricosis cutánea, artritis fúngica, profilaxis antifúngica en pacientes con VIH. (70,71)

Mecanismo de acción

El fluconazol es un antifúngico de la familia de los triazoles. Estos fármacos alteran las membranas celulares fúngicas inhibiendo la actividad de la C14-desmetilasa, enzima citocromo-dependiente que forma parte de la ruta de síntesis de ergosterol.

Los nitrógenos en el anillo heterocíclico de los azoles, pueden enlazarse no covalentemente con iones de hierro en el grupo hemo del citocromo P-450, reduciendo su actividad catalítica. La falta de ergosterol desestabiliza las membranas fúngicas y altera el funcionamiento de enzimas transmembranales y la respiración mitocondrial. El fluconazol ejerce actividad fungistática principalmente contra levaduras oportunistas (*Cryptococcus* sp., *Candida* sp.), por lo que su uso para micosis ocasionadas por otros agentes es considerado *off-label*. (72)

Farmacocinética

El fluconazol tiene una biodisponibilidad oral alta y esta no es alterada por la ingesta de alimentos. Se distribuye ampliamente en tejidos periféricos. Su unión a proteínas (principalmente a α_1 -glicoproteína ácida) es baja. El metabolismo no es extenso (~11%), con productos de N-desalquilación, (1,2,4 triazol) que se excretan en la orina. Relacionado con su mecanismo de acción, el fluconazol es capaz de inhibir isoenzimas del Citocromo P-450 (CYP3A4, CYP2C9, CYP1A2). La principal vía de eliminación es la renal, eliminándose ~80% en forma inalterada. Dada su larga vida media, se alcanza el estado estacionario en 5 – 7 días. El fluconazol puede además eliminarse mediante hemodiálisis y diálisis peritoneal. (70,83,84)

Concentración relativa de fluconazol en tejidos con respecto al plasma

Tejido	Cociente de concentración tejido/plasma
Líquido cefalorraquídeo	0.5 – 0.9
Saliva y esputo	1
Fluido de ampolla	1
Orina	10
Piel normal	10
Uñas	1
Piel de ampolla	2
Tejido vaginal	1
Fluido vaginal	0.4 – 0.7
Leche materna	0.5

Factores fisiopatológicos que alteran la farmacocinética

Absorción

Ingesta con alimentos retrasa $t_{m\acute{a}x}$ aproximadamente dos horas.

Distribución

Procesos neoplásicos incrementan la unión a proteínas (aumento de α_1 -glicoproteína ácida), pero esta continúa siendo baja.

Eliminación

Daño renal prolonga la vida media de eliminación y reduce el aclaramiento.

Hemodiálisis continua incrementa el aclaramiento y reduce la vida media aproximadamente 3 veces. Hemodiálisis de 3 horas de duración reducen las concentraciones plasmáticas aproximadamente un 50%.

Diálisis peritoneal constituye alrededor del 50% del aclaramiento total.

Parámetros farmacocinéticos básicos del fármaco

- Biodisponibilidad oral: > 90 %
- $C_{m\acute{a}x}$: Oral: 1.5 – 6 mg/L I.V.: 3 – 14 mg/L
- $t_{m\acute{a}x}$: 1 – 2 h
- Unión a proteínas plasmáticas: 11 – 12 %

- Volumen de distribución:
 - Adultos 0.5 – 0.8 L/kg
 - Pediátricos (5 – 15 años) 0.7 – 1 L/kg
 - Lactantes 0.7 – 2.6 L/kg
 - Neonatos 1.18 – 2.25 L/kg
- Aclaramiento:
 - Adultos: 0.23 mL/min/kg
 - Geriátricos: 0.124 mL/min/kg
 - Pediátricos (5 – 15 años): 0.4 – 0.6 mL/min/kg
 - Lactantes: 0.4 – 0.5 mL/min/kg
 - Neonatos: 0.18 – 0.3 mL/min/kg
- $t_{1/2}$:
 - Adultos: 30 h
 - Geriátricos: 46 h
 - Pediátricos (5 – 15 años): 15 – 20 h
 - Lactantes: 20 – 25 h
 - Neonatos: 70 – 75 h
- Área bajo la curva: 100 – 500 mg*h/L

(70,83–85)

Alteraciones de los parámetros farmacocinéticos

- Unión a proteínas: 20 – 25 % en pacientes con cáncer.
- Aclaramiento renal
 - CLCR 80 – 110 mL/min ~ 0.21 mL/min/kg
 - CLCR 50 – 80 mL/min ~ 0.22 mL/min/kg
 - CLCR 35 – 50 mL/min ~ 0.11 mL/min/kg
 - CLCR 10 – 35 mL/min ~ 0.05 mL/min/kg

- $t_{1/2}$:

CLCR 80 – 110 mL/min	~ 35	h
CLCR 50 – 80 mL/min	~ 40	h
CLCR 35 – 50 mL/min	~ 80	h
CLCR 10 – 35 mL/min	~ 130	h
Hemodiálisis continua	9	h

(84,86)

Interacciones medicamentosas de importancia clínica

La mayoría de las interacciones del fluconazol con otros fármacos, son explicadas por la inhibición del metabolismo. Las interacciones más relevantes con sustratos de CYP3A4 y CYP2C9 son con los siguientes fármacos:

- Warfarina: Aumento de tiempo de protrombina, INR y riesgo de sangrado. Puede requerir ajuste de dosis de warfarina.
- Benzodiazepinas: Aumento de concentraciones de midazolam y triazolam prolonga sedación.
- Inmunosupresores: Aumento de riesgo de efectos adversos (nefrotoxicidad, inmunosupresión excesiva) de Ciclosporina A y tacrolimus.
- Tolbutamida: Riesgo de hipoglucemia por exposición aumentada a tolbutamida.
- Rifampicina: A pesar de que el metabolismo del fluconazol no es extensivo, inducción enzimática por rifampicina puede disminuir la exposición a fluconazol. Asimismo, el metabolismo de la rifampicina se ve inhibido por el fluconazol.
- Fármacos que prolongan intervalo QT del electrocardiograma:
El riesgo de alteraciones electrocardiográficas se ve aumentado por el aumento a la exposición a metadona, claritromicina, tacrolimus,

mesoridazina, citalopram, saquinavir, propafenona, etc. (70,87)

Margen terapéutico

La efectividad del tratamiento dependerá del perfil de resistencia del agente causal, pues la efectividad está asociada al cociente de área bajo la curva sobre concentración mínima inhibitoria (AUC/CMI, ver apartado 16). Para algunas especies relevantes de *Candida*, CMIs de 0.5 a 2 mg/L han sido son frecuentes. (26) Para microorganismos menos susceptibles (CMI hasta 8 mg/L), **concentraciones valle de entre 11 y 45 mg/L** se consideran apropiadas y se han reportado **AUC_{24h} de hasta 2000 mg*h/L** y sin asociarse a efectos tóxicos graves. (34)

Tiempos de muestreo

Los tiempos de muestreo para los triazoles, son las concentraciones valle (aproximadamente 30 minutos pre-dosis). Se prefiere monitorizar 5 o 7 días después de comenzar el tratamiento con fluconazol, pues es el tiempo aproximado en el que se alcanza el estado estacionario, aunque también es aceptable tomar muestras antes de este tiempo (~2 días) si se administra una dosis de carga. (35,88)

Interpretación de niveles plasmáticos/séricos del fármaco

El objetivo terapéutico del fluconazol es un AUC/CMI > 50 h para candidosis. Para microorganismos con CMI ≤ 8 mg/L un AUC_{24h} de 400 mg*h/L es considerada una exposición suficiente al fármaco. Concentraciones valle de 11 mg/L se consideran representativas del AUC_{24h} de 400 mg*h/L. En subpoblaciones neonatales e inmunocomprometidas, se puede utilizar como objetivo terapéutico un AUC_{24h} de 800 mg*h/L para cubrir cepas más resistentes de *Candida*. (34,35)

Para infecciones por *Cryptococcus*, el objetivo terapéutico es un AUC/CMI > 389.3, considerablemente mayor que para *Candida*. Para alcanzar este objetivo, valores de AUC_{24h} de más de 1600 mg*h/L pueden ser necesarios para cepas con CMI ≤ 4 mg/L. (89)

Modelos poblacionales de referencia

Modelos farmacocinéticos de fluconazol en población pediátrica.

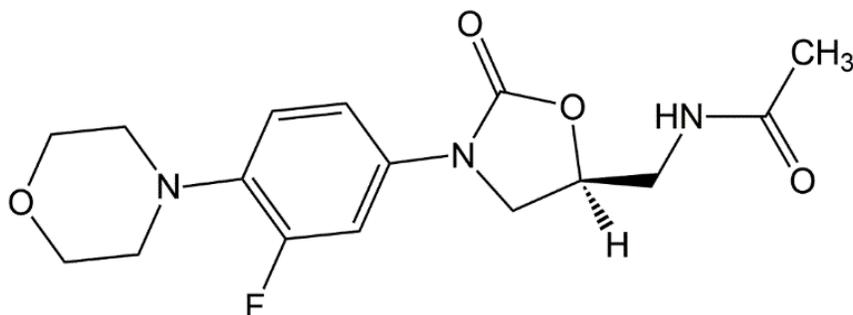
Población de estudio	Método de análisis de datos	Modelo estructural	Parámetros FC / Modelo de covariables + Modelo estadístico	Observaciones	Ref.
Neonatos-Lactantes (1 – 88 días PNA)	Efectos Mixtos No Lineales	Admón. I.V. Un Compartimento	$CL = (0.015 \text{ L/h}) \text{Peso}^{0.75} * BGA^{1.739} PNA^{0.237} SCR^{-0.4869 * CR}$ $V = 1.024 \text{ L}$ $\omega_{CL}^2 = 0.11$ $\omega_Y^2 = 0.014$ $\omega_{CL-Y}^2 = 0.057$ $Y1 = F(1 + \varepsilon_1) + \varepsilon_2$ $Y2 = F(0.953)(1 + \varepsilon_3) + \varepsilon_4$ $\sigma^2_{\text{aditivo planeada}} = 0.04 \text{ mg/L}$ $\sigma^2_{\text{proporcional oportunista}} = 0.081$ $\sigma^2_{\text{aditivo oportunista}} = 0.023 \text{ mg/L}$	Estudio de muestreos planeados y muestreo oportunista (muestras sobrantes de laboratorio clínico). BGA = Edad gestacional al momento del nacimiento (normalizada a 26 semanas). PNA (normalizada a 2 semanas). SCR = Creatinina sérica (normalizada a 1 mg/dL). Peso (Normalizado a 1 kg/semana). CR = Var. Dicotómica (SCR < 1 mg/dL =1). SCAV: Muestra oportunista =1. Y1 =Error Residual muestras planeadas. Y2 = Error residual muestras oportunistas. Término de covarianza entre η_{CL} y η_Y .	(90)
Pediátricos (0 – 17 años) bajo oxigenación a través de membrana extracorpórea (ECMO)	Efectos Mixtos No Lineales	Admón. I.V. Un compartimento	$V = (0.93 \text{ L}) * \text{Peso} * 1.39^{ECMO}$ $CL = (0.019 \text{ L/h}) * \text{Peso} * (SCR/0.4)^{-0.29}$ $\omega_Y^2 = 22.2\%$ $\omega_{CL}^2 = 33.2\%$ $\sigma^2_{\text{proporcional planeada}} = 15.3 \%$	Exclusión de neonatos prematuros (<36 semanas BGA).	(91)
Niños con neoplasias hematológicas, bajo profilaxis antifúngica (1.8 – 15 años)*	Regresión Lineal	Admón I.V./p.o. Dos compartimentos	$t_{1/2\alpha} = 1.67 \text{ h} \pm 1.25 \text{ h}$ $t_{1/2\beta} = 1.67 \text{ h} \pm 1.25 \text{ h}$ $V_c = 0.562 \text{ L/kg} \pm 0.106 \text{ L/kg}$ $V_{dss} = 0.770 \text{ L/kg} \pm 0.125 \text{ L/kg}$ $CL = 0.634 \text{ mL/min/kg} \pm 0.187 \text{ mL/min/kg}$ $K_a = 3.76 \text{ h}^{-1} \pm 4.88 \text{ h}^{-1}$ $t_{1/2a} = 0.413 \text{ h} \pm 0.262 \text{ h}$ $BD = 0.92 \pm 0.09$	Descripción de correlación de Vc con peso, así como Vdss Y CL con superficie corporal. Sin embargo, no se reporta un modelo de covariables concreto.	(92)

*Modelo utilizado para realizar ajustes bayesianos en los pacientes monitorizados.

V = Volumen de distribución; Vc/Vdss = Volúmenes de distribución en compartimento central y en estado estacionario; CL = Aclaramiento; Ka = Constante de absorción; t_{1/2} = Vida media de distribución (α), de eliminación en fase terminal (β) y de absorción (a); BD = Biodisponibilidad oral; ω² = Variabilidad interindividual; σ² = Variabilidad residual.

Anexo 5. Ficha de monitorización de Linezolid

Estructura química



Fórmula química del linezolid

Nombres comerciales

- Invionezo
- Yaprinca
- Renyozon
- Zyvoxam (69)

Formas farmacéuticas

- Tabletas
- Solución inyectable

Vías de administración

- Oral
- Intravenosa (70)

Indicaciones terapéuticas

- Infecciones por *Enterococcus faecium* resistente a vancomicina.
- Neumonía adquirida en la comunidad por *Streptococcus pneumoniae* o *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (para neumonías nosocomiales puede usarse contra cepas susceptibles a meticilina).
- Infecciones cutáneas por *S. aureus*, *Streptococcus agalactiae* o *Streptococcus pyogenes*. (71)

Mecanismo de acción

El linezolid pertenece al grupo de las oxazolidinonas. Es un inhibidor de la síntesis de proteínas de bacterias grampositivas. Se une al RNA ribosomal 23S de la subunidad 50S de los ribosomas bacterianos, impidiendo la formación del complejo de iniciación RNAr-RNAm. Esto provoca que la traducción de RNAm no comience. Microorganismos gramnegativos expresan bombas de eflujo para linezolid, por lo que presentan resistencia intrínseca hacia este agente y solo es efectivo contra grampositivos. (72)

Farmacocinética

La biodisponibilidad oral del linezolid es del 100%. Tiene una buena distribución a tejidos como huesos y pulmones, así como sistema nervioso central. No presenta una alta unión a proteínas. El metabolismo no es extensivo y mediante reacciones de oxidación se producen hidroxietilglicina y ácido aminoetoxicético, ambos sin actividad antimicrobiana. La hidroxietilglicina es el metabolito mayoritario (6% de la dosis en plasma y 40% en orina) y este es producido por una reacción espontánea que no requiere de enzimas, por lo que se propone que las enzimas hepáticas no contribuyen significativamente al metabolismo. Tanto el linezolid como sus metabolitos se pueden eliminar por vía renal o biliar. El 35 % del linezolid se elimina por vía renal (30% fármaco inalterado y 50% metabolitos). Aproximadamente el 10% del linezolid es eliminado en las heces metabolizado. Además, tanto el linezolid como sus metabolitos, pueden eliminarse a través de hemodiálisis o diálisis peritoneal. (70,71)

Factores fisiopatológicos que alteran la farmacocinética

Absorción

La ingesta de alimentos retrasa $t_{m\acute{a}x}$ de 1 a 2 horas y disminuye $C_{m\acute{a}x}$ aproximadamente un 17% sin alterar la exposición total al linezolid (AUC).

Eliminación

Enfermedad renal moderada o severa puede prolongar la vida media de eliminación del linezolid. (70)

Parámetros farmacocinéticos básicos del fármaco

- Biodisponibilidad oral:	100	%
- Unión a proteínas:	31	%
- Volumen de distribución:		
○ Adultos	40 – 50	L
	0.65	L/kg
○ Neonatos de pretérmino (Edad gestacional < 34 semanas)		
▪ < 7 días de nacimiento:	0.81	L/kg
▪ > 7 días de nacimiento:	0.99	L/kg
○ Neonatos		
▪ < 7 días de nacimiento:	0.78	L/kg
▪ > 7 días de nacimiento:	0.66	L/kg
○ Lactantes (28 días – 3 meses):	0.79	L/kg
○ Niños (3 meses – 11 años):	0.69	L/kg
○ Adolescentes (12 – 17 años):	0.61	L/kg
- Aclaramiento		
○ Adultos	1.7	mL/min/kg
○ Neonatos de pretérmino (Edad gestacional < 34 semanas)		
▪ < 7 días de nacimiento:	2	mL/min/kg
▪ > 7 días de nacimiento:	2.8	mL/min/kg
○ Neonatos		
▪ < 7 días de nacimiento:	3.8	mL/min/kg
▪ > 7 días de nacimiento:	5.1	mL/min/kg
○ Lactantes (28 días – 3 meses):	5.4	mL/min/kg
○ Niños (3 meses – 11 años):	3.8	mL/min/kg
○ Adolescentes (12 – 17 años):	2.1	mL/min/kg

- Vida media de eliminación
 - Adultos 4.6 – 5.4 h
 - Neonatos de pretérmino (Edad gestacional < 34 semanas)
 - < 7 días de nacimiento: 5.6 h
 - > 7 días de nacimiento: 3.44 h
 - Neonatos de término
 - < 7 días de nacimiento: 3 h
 - > 7 días de nacimiento: 1.5 h
 - Lactantes (28 días – 3 meses): 1.8 h
 - Niños (3 meses – 11 años): 2.9 h
 - Adolescentes (12 – 17 años): 4.1 h (70,71)

Alteraciones de los parámetros farmacocinéticos

- Cambios en la vida media de eliminación con la función renal:
 - Adultos (CLCr 30 – 80 mL/min): 6.1 h
 - Adultos (CLCr < 30 mL/min): 7.1 h (70)

Interacciones medicamentosas de importancia clínica

El linezolid es inhibidor de la enzima monoaminoxidasa (MAO), lo que origina un número importante de interacciones con fármacos que modulan sustratos de esta enzima o que ejercen efecto sobre la misma:

- Fármacos con efecto serotoninérgico: El linezolid puede potenciar efectos adversos como síndrome serotoninérgico en antieméticos (ondansetrón), antidepresivos inhibidores de la MAO (fenelzina, tranilcipromina), tricíclicos (imipramina, doxepina), inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (paroxetina, sertralina), opioides (morfina, codeína, hidromorfona, fentanilo, buprenorfina), litio, ergotamina, mianserina, bupropión, antipsicóticos (clozapina).
- Fármacos simpaticomiméticos: El linezolid puede incrementar efectos hipertensores en sustratos de la MAO como levodopa, atropina, o norepinefrina.

Además, puede aumentar la probabilidad de efectos adversos hematológicos en fármacos con como metamizol. (71)

Margen terapéutico

Concentraciones mínimas efectivas dependen de la CMI del agente infeccioso. La eficacia terapéutica se define con un $AUC_{24h}/CMI > 100$ h. (38–40) Las concentraciones valle están correlacionadas con el área bajo la curva y concentraciones de 2 – 5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ producen AUC_{24h} mayores a 100 mg h/L, mientras que concentraciones de 5 – 8 $\mu\text{g}/\text{mL}$ producen AUC_{24h} mayores a 200 mg h/L, lo cual es adecuado para CMIs de hasta 2 $\mu\text{g}/\text{mL}$. (39)

Concentraciones valle de 8 $\mu\text{g}/\text{mL}$ o más están relacionadas con efectos adversos hematológicos (trombocitopenia y/o anemia), (39,93) aunque se ha descrito que con concentraciones de hasta 6.5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ (o un AUC_{24h} de 280 $\mu\text{g h}/\text{mL}$) existe un 50% de probabilidad de presentar estos efectos tóxicos. (38)

Tiempos de muestreo

Toma de muestra 30 min pre-dosis permite obtener concentraciones valle, las cuáles se correlacionan con el parámetro PK/PD de eficacia antimicrobiana y con las que se define la toxicidad. (93) Como las concentraciones valle se relacionan con el AUC_{24h} , no es necesario una segunda muestra para definir el AUC, aunque pueden mejorar la estimación.

Interpretación de niveles plasmáticos/séricos del fármaco

De acuerdo con el margen terapéutico del linezolid, se buscarán concentraciones valle menores a 8 $\mu\text{g}/\text{mL}$ para prevenir efectos tóxicos. Y la concentración mínima dependerá de la CMI del patógeno ($C_{\text{min}} > 2$ $\mu\text{g}/\text{mL}$ para CMIs de 1 $\mu\text{g}/\text{mL}$ y > 5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ para CMIs mayores a 2 $\mu\text{g}/\text{mL}$). Si no se conoce la CMI del patógeno, se puede asumir una CMI máxima de 2 $\mu\text{g}/\text{mL}$, pues con CMIs más altas, alcanzar $AUC_{24h}/CMI > 100$ h, lleva a exposiciones tóxicas ($AUC_{24h} > 280$ mg*h/L).

Modelos poblacionales de referencia

Modelos farmacocinéticos de linezolid en población pediátrica

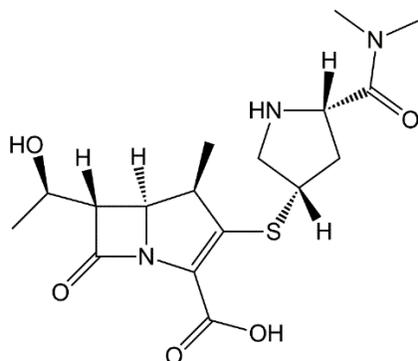
Población de estudio	Método de análisis de datos	Modelo estructural	Parámetros FC / Modelo de covariables + Modelo estadístico	Observaciones	Ref.
Pacientes pediátricos (0.6 – 15.3 años)*	Efectos Mixtos no Lineales	Un compartimento Administración oral.	$K_a = 0.77h^{-1} + \frac{CL}{V}$ $\frac{CL}{F} = 4.73Lh \left[\frac{Peso (kg)}{70} \right]^{0.75}$ $\frac{V}{F} = 54.8 L \left[\frac{Peso (kg)}{70} \right]$ $\omega_{CL}^2 = 37\%$ $\omega_V^2 = 32\%$ $\sigma_{proporcional}^2 = 25\%$ $\sigma_{aditivo}^2 = 0.78 \text{ mg/L}$		(94)
Pacientes pediátricos (0 – 12 años)	Efectos Mixtos no Lineales	Un compartimento Infusión I.V.	$CL = 1.31Lh \left[\frac{\ln(Peso (kg))}{2.4} \right]^{0.83} \left[\frac{\ln(CLcr)}{4.89} \right]^{0.6}$ $V = 4.24 L \left[\frac{\ln(Peso (kg))}{2.4} \right]^{0.86}$ $\omega_{CL}^2 = 39.1\%$ $\omega_V^2 = 28.09\%$ $\sigma_{proporcional}^2 = 16.48\%$ $\sigma_{aditivo}^2 = 0.02 \text{ mg/L}$	CLCr = Aclaramiento de creatinina calculado con fórmula de Shwartz (mL/min).	(95)

*Modelo utilizado para realizar ajustes bayesianos en los pacientes monitorizados

V = Volumen de distribución; CL = Aclaramiento; k_a = constante de absorción; F = Biodisponibilidad oral; ω^2 = Variabilidad interindividual; σ^2 = Variabilidad residual.

Anexo 6. Ficha de monitorización de Meropenem

Estructura química



Fórmula química del meropenem

Nombres comerciales

- | | |
|--------------|------------|
| - AMPILUM | - BAPENTOR |
| - AVEPENALIS | - MERRSIT |
| - LUSANTEM | - PISAPEM |

Formas farmacéuticas

- Solución inyectable

Vías de administración

- Intravenosa (70)

Indicaciones terapéuticas

Infecciones complicadas intra-abdominales, cutáneas y meningitis. Ocasionadas por: enterobacterias, *Pseudomonas aeruginosa*, *Bacteroides sp*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus* del grupo viridans, *Staphylococcus aureus* susceptible a meticilina, *Neisseria meningitidis*, *Haemophilus influenzae*, etc. (70,71)

Mecanismo de acción

El meropenem es un carbapenémico, del grupo de los antibióticos β -lactámicos. Estos inhiben la última etapa de la síntesis de los peptidoglicanos de la pared celular bacteriana. La estructura de los β -lactámicos se asemeja a la porción D-alanina-D-alanina de los pentapéptidos sustratos de la enzima de unión a penicilinas (PBP), que cataliza una reacción de transpeptidación con peptidoglicanos existentes. Los β -lactámicos se unen irreversiblemente al sitio activo de las PBPs, inhibiendo su actividad. La inhibición de la síntesis de pared celular la desestabiliza y ocasiona muerte celular, teniendo un efecto bactericida. (72)

Farmacocinética

El meropenem se administra únicamente por vía intravenosa. Presenta una baja unión a proteínas plasmáticas y se distribuye ampliamente a tejidos periféricos (vías urinarias, líquido peritoneal, huesos, bilis, pulmones, músculo, mucosa bronquial, válvulas cardiacas, líquido cefalorraquídeo, etc.). Su metabolismo hepático hidroliza el anillo β -lactámico, produciendo un metabolito inactivo. La principal vía de eliminación del meropenem es renal, excretándose alrededor de 70% como fármaco inalterado y un 28% metabolizado. Una pequeña fracción (~2%) se elimina a través de las heces. El meropenem se puede eliminar además por hemodiálisis o hemofiltración. (70,71)

Factores fisiopatológicos que alteran la farmacocinética

Distribución

El volumen de distribución incrementa en pacientes con obesidad.

Eliminación

Función renal deteriorada incrementa la semivida de eliminación.

Obesidad puede disminuir ligeramente el aclaramiento.

Parámetros farmacocinéticos básicos del fármaco

- Unión a proteínas:	2 – 3	%
- Volumen de distribución		
○ Neonatos y lactantes (< 3 meses):	0.47	L/kg
○ Niños:	0.3 – 0.4	L/kg
○ Adultos:	12 – 20	L
- Vida media de eliminación		
○ Neonatos y lactantes (< 3 meses):	2.7	h
○ Niños (3 meses – 2 años):	1.5	h
○ Niños (>2 años) y adultos:	1	h
- Aclaramiento		
○ Neonatos y lactantes (< 3 meses):	0.12	L/h/kg
○ Niños (3 meses – 2 años):	0.26 – 0.37	L/h/kg
○ Niños (>2 años) y adultos: (70,71)	188 - 300	mL/min

Alteraciones de los parámetros farmacocinéticos

- Volumen de distribución		
○ Obesidad:	25.1	L
- Aclaramiento		
○ CLCr = 92 mL/min:	10.7	L/h/kg
○ CLCr = 52 mL/min:	6.4	L/h/kg
○ CLCr = 35 mL/min:	3.7	L/h/kg
○ Obesidad :	8.1	L/h/kg
- Vida media		
○ CLCr = 92 mL/min:	2.5	h

○ CLCr = 52 mL/min:	3.4	h
○ CLCr = 35 mL/min:	6.1	h
○ CLCr < 20 mL/min:	>20	h
○ Obesidad :	2.8	h (70)

Interacciones medicamentosas de importancia clínica

- Probenecid: Inhibe la secreción renal activa del meropenem e incrementa sus concentraciones plasmáticas.
- Valproato: Carbapenémicos disminuyen el efecto terapéutico de sales de valproato. (71)

Margen terapéutico

El meropenem es un antibiótico tiempo dependiente, por lo que el parámetro PK/PD que describe la efectividad es la fracción del intervalo de dosificación que las concentraciones de fármaco libre son superiores a la CMI del microorganismo patógeno ($fT > CMI$). Estudios iniciales en animales estiman que un valor de **$fT > CMI$ de 40%** se asocia una buena actividad bactericida, (41,42,44–47) aunque **en poblaciones vulnerables** (como pacientes críticos o inmunocomprometidos) se ha descrito **que puede requerirse un $fT > CMI$ de hasta 70% o 100%**. (41,46,52–55) Asimismo, en infusiones continuas se ha reportado que **concentraciones en estado estacionario (Css) mayores a 4 veces la CMI** son necesarias para la eficacia clínica. (96,97)

Para el meropenem y otros antibióticos β lactámicos, valores de $fT > 10 \times CMI$ mayores a 100% son innecesarios y no traen un beneficio clínico adicional. (98) Concentraciones valle de 64 y 44 $\mu\text{g/mL}$ están asociadas a efectos neurotóxicos y nefrotóxicos, respectivamente. (44,46,52,58,62) Se ha reportado además, toxicidad con C_{ss} mayores a 100 $\mu\text{g/mL}$ en infusiones continuas. (96)

Tiempos de muestreo

Los tiempos de muestreo se determinan con base en el objetivo PK/PD establecido para cada paciente. Para los objetivos de 40% y 70% $fT > CMI$, se requerirían

muestras en estos porcentajes del intervalo de dosificación (ej: 3.2 horas después del inicio de la infusión si el intervalo de dosificación es de 8 horas). (52,99) Este tiempo de muestreo se debe considerar prioritario, concentraciones en este tiempo por sí solas determinan el cumplimiento de los objetivos PK/PD. Muestras adicionales 30 minutos post-infusión, pueden ayudar a caracterizar de eliminación del fármaco. (58,98) En infusiones continuas, se debe esperar al menos 24 horas después del inicio de la infusión para asegurar que se alcance el estado estacionario.

Interpretación de niveles plasmáticos/séricos del fármaco

A partir de las concentraciones de fármaco total en plasma, se estima la concentración de fármaco libre asumiendo una unión a proteínas UP% asumida de 3%. (41,54) El objetivo PK/PD se elegirá de acuerdo con las características del paciente (sitio de infección, estado inmunológico, etc.), evaluando si son necesarias $fT > CMI$ de 70% o algún porcentaje menor.

Modelos poblacionales de referencia

Modelos farmacocinéticos de meropenem en población pediátrica.

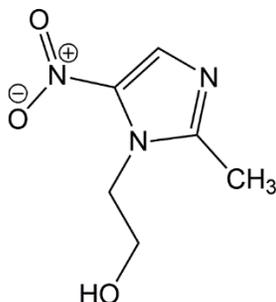
Población de estudio	Método de análisis de datos	Modelo estructural	Parámetros FC / Modelo de covariables + Modelo estadístico	Observaciones	Ref.
Pacientes pediátricos críticos (0.1 – 14 años)*	Efectos Mixtos no Lineales	Dos compartimentos. Infusión I.V.	$CL = 4.79L/h \left(\frac{\text{Peso (kg)}}{11} \right)^{0.365} \left(\frac{CLCr}{155.6} \right)^{0.317}$ $V_1 = 3.68L \left(\frac{\text{Peso (kg)}}{11} \right)^{0.435}$ $V_2 = 1.67L$ $Q = 0.216 L/h$ $\omega_{CL}^2 \text{ exp} = 12.5\%$ $\omega_{V_1}^2 \text{ exp} = 43.4\%$ $\sigma_{\text{exp}}^2 = 38.1\%$	CLCr = Aclaramiento de creatinina en mL/min/1.73m ² (Fórmula de Swartz)	(41)
Pacientes pediátricos críticos (0.03 – 14.6 años)	Efectos Mixtos no Lineales	Dos compartimentos. Infusión I.V.	$CL = 0.46L/kg/h(1 + SIRS)^{0.35} \left(\frac{eGFR}{38.2} \right)^{0.19} (\text{Peso}(kg))$ $V_1 = 0.49L/kg(1 + CRRT)^{0.66}(\text{Peso}(kg))$ $V_2 = 0.34L/kg$ $Q = 0.29 L/kg/h$ $\omega_{CL}^2 \text{ exp} = 48.54\%$ $\omega_{V_1}^2 \text{ exp} = 56.42\%$ $\sigma_{\text{prop}}^2 = 59.72\%$	GFR = Tasa de filtración glomerular en mL/min/1.73m ² (Fórmula de Swartz) CRRT = Terapia de reemplazo renal (0 = No; 1 = Sí) SIIRT = Escala de estado de choque séptico (0 si ≤ 1 criterio cumplido; 1 si ≥ 2 criterios de 4)	(53)
Pacientes pediátricos (0.002 – 16.3 años)*	Efectos Mixtos no Lineales	Dos compartimentos. Infusión I.V.	$CL = 37.1L/h/70kg \left(\frac{\text{Peso (kg)}}{70} \right)^{1.2} SCr^{-0.25} \left(\frac{GA}{40} \right)^{0.84} \left(\frac{PNA^{0.27}}{PNA^{0.27} + 0.39 \text{ años}} \right)$ $V_1 = 29.1L/70kg \left(\frac{\text{Peso (kg)}}{70} \right)^{0.97}; V_2 = 31.9L/70kg \left(\frac{\text{Peso (kg)}}{70} \right)^{0.97}$ $Q = 6.1L/h/70kg \left(\frac{\text{Peso (kg)}}{70} \right)^{1.2} \left(\frac{PNA^{0.27}}{PNA^{0.27} + 0.39 \text{ años}} \right)$ $\omega_{CL}^2 \text{ exp} = 0.315$ $\omega_Q^2 \text{ exp} = 1.14$ $\omega_{V_1}^2 \text{ exp} = 0.186$ $\omega_{V_2}^2 \text{ exp} = 0.319$ $\sigma_{\text{prop}}^2 = 0.38\%$	ESTUDIO ANALIZA BASES DE DATOS DE VARIOS MODELOS YA PUBLICADOS Scr = Creatinina sérica (mg/dL). GA = Edad gestacional al nacimiento (semanas). Se asumieron 40 semanas en pacientes de más de 4 meses de edad (PNA) PNA = Edad post-natal (años)	(47)
Pacientes pediátricos con fibrosis quística (8 – 17 años)*	Red Adaptativa no Paramétrica	Dos compartimentos. Infusión I.V.	$CL = 0.41 L/kg/h (\text{Peso}(kg)) = 16.14 L/h \pm 9.25 L/h$ $V_c = 12.29 L \left(\frac{\text{Peso (kg)}}{40.9} \right) = 11.57 L \pm 5.6 L$ $V_c = 0.3 L/kg \pm 0.17 L/kg$ $V_{ss} = 0.43 L/kg \pm 0.34 L/kg$ $k_{cp} = 0.738 h^{-1} \pm 1.165 h^{-1}$ $k_{pc} = 1.71 h^{-1} \pm 1.598 h^{-1}$ $t_{1/2} = 1.11 h \pm 0.38 h$	Valores medios ± SD	(100)

*Modelos utilizados para realizar ajustes bayesianos en los pacientes monitorizados.

V_k = Volumen de distribución del compartimento k ; V_c/V_{ss} = Volúmenes de distribución en compartimento central y en estado estacionario CL = Aclaramiento; Q = Aclaramiento intercompartimental; k_{cp}/k_{pc} = constantes de transferencia entre compartimentos; $t_{1/2}$ = vida media de eliminación; ω^2 = Variabilidad interindividual; σ^2 = Variabilidad residual.

Anexo 7. Ficha de monitorización de Metronidazol

Estructura química



Fórmula química del metronidazol.

Nombres comerciales

- AVIDAL 500
- EPAQ
- FLAGENASE
- FLAGYL
- METROCREAM
- OTROZOL
- VAGITROL
- VERTISAL

Formas farmacéuticas

- Cápsulas
- Óvulos
- Suspensión oral
- Gel
- Crema
- Solución inyectable
- Comprimidos (orales y vaginales) (69)

Vías de administración

- Oral
- Tópica
- Vaginal
- Intravenosa (70)

Indicaciones terapéuticas

- Parasitosis por protozoos intestinales (amibiasis, giardiasis).
- Tricomoniasis
- Infecciones por bacterias anaerobias (*Bacteroides* spp., *Clostridioides* spp., *Peptococcus* spp., *Fusobacterium* spp., etc.):
 - o Septicemia
 - o Meningitis

- Endocarditis
 - Infecciones ginecológicas (endometritis)
 - Abscesos cutáneos, hepáticos, pulmonares, etc.
- Profilaxis operatoria. (71)

Mecanismo de acción

El metronidazol pertenece al grupo de los nitroimidazoles. Algunos protozoarios y microorganismos anaerobios expresan ferredoxina óxido reductasa y reducen el grupo nitro del metronidazol. Durante esta reducción se forman intermediarios que degradan el DNA de los microorganismos mediante una reacción no enzimática. (72)

Farmacocinética

El metronidazol tiene elevada biodisponibilidad oral, pero esta puede estar reducida en otras vías de administración. Se distribuye en músculo, bilis, huesos, hígado y abscesos hepáticos, secreciones vaginales, pulmones, líquido seminal, saliva, leche y atraviesa barrera hematoencefálica. Su unión a proteínas y fracción de extracción hepática son bajas. Aproximadamente un 30 a 60% sufre metabolismo hepático. Es sustrato de CYP2A6, cuya actividad produce un metabolito hidroxilado con ~65% de la actividad del metronidazol. Además, puede inhibir débilmente a CYP2C9. Se producen también metabolitos inactivos acetilados y conjugados con ácido glucurónico. El metronidazol y sus metabolitos se eliminan principalmente por vía renal (~20% y 60 – 80% respectivamente) y en menor medida en heces (6 – 15%). Puede eliminarse por hemodiálisis y diálisis peritoneal. (70,71,101)

Factores fisiopatológicos que modifican la farmacocinética

Absorción

Administración con alimentos disminuye $C_{máx}$ y retrasa $t_{máx}$, pero no altera el área bajo la curva.

Metabolismo

Daño hepático prolonga la vida media de eliminación del metronidazol.
Requiere disminución de dosis a la mitad al alcanzar Child-Pugh C.

Eliminación

Daño renal puede prolongar la vida media de eliminación de los metabolitos y provocar su acumulación. No se requiere ajustar la dosis, pero hay que monitorear efectos adversos.

Puede haber entre 40 y 65% de pérdida de metronidazol y sus metabolitos durante hemodiálisis. Se requiere reposición posterior.

Parámetros farmacocinéticos básicos del fármaco

- Biodisponibilidad:
 - Oral = 100%
 - Tópica = 75%
 - Vaginal = 2 – 56%
- Volumen de distribución:
 - Adultos = 0.55 L/kg
 - Neonatos = 0.54 – 0.81 L/kg
- Unión a proteínas:
 - < 20%
- Aclaramiento:
 - 0.04 – 0.07 L/h/kg
- Área bajo la curva:
 - 100 - 257 mg h/L
- Vida media de eliminación:
 - Neonatos
 - < 1 semana post-natal
 - Edad gestacional 28 – 30 semanas = 75.3 h
 - Edad gestacional 32 – 35 semanas = 35.4 h
 - Edad gestacional 36 – 40 semanas = 24.8 h

- > 1 semana post-natal = 22.5 h
- Niños y adolescentes = 6 – 10 h
- Adultos ~ 8 h

Hidroximetronidazol = 9.7 h (70,71,102)

Alteraciones de los parámetros farmacocinéticos

- Vida media de eliminación:
 - Enfermedad renal ($CLCr < 65 \text{ mL/min/1.73m}^2$) = 12 – 32 h (hidroximetronidazol)
 - Enfermedad hepática
 - Child A = 10.7 h
 - Child B = 13.5 h
 - Child C = 21.5 h (70,71,102)

Interacciones medicamentosas de importancia clínica

- Riesgo de prolongación de intervalo QT del electrocardiograma y arritmias con: mesoridazina, cisaprida, saquinavir, fluoroquinolonas, tioridazina, azitromicina, olanzapina, domperidona, etc.
- En combinación con alcohol, puede ocasionar reacciones de tipo disulfiram.
- Inhibición de CYP2C9 puede aumentar riesgo de hemorragias al administrarse con Warfarina. (71,103)

Margen terapéutico

Las concentraciones mínimas efectivas del metronidazol dependen del patrón de susceptibilidad de los microorganismos causantes de la infección. En caso de no contar con un microorganismo aislado, es aceptado el punto de corte epidemiológico de CMI de **8 mg/L**. (26) A partir de la CMI se puede calcular el parámetro (PK/PD) apropiado.

La información sobre las concentraciones tóxicas del metronidazol es limitada. La interpretación de las concentraciones se basa en el alcance de objetivos PK/PD y los estudios que reportan alcance de objetivos terapéuticos no consideran toxicidad,

alcanzando **concentraciones valle de hasta 60 mg/L** y **AUC_{24h}** en el estado estacionario de **2048 mg h/L**. (29,104)

Tiempos de muestreo

Las **concentraciones valle en el estado estacionario** son informativas para el cumplimiento de algunos objetivos PK/PD. Para conocer el AUC_{24h}, una concentración adicional **al finalizar la infusión i.v.** ($C_{\max ss}$) puede mejorar la caracterización de este parámetro.

Interpretación de niveles plasmáticos/séricos del fármaco.

El metronidazol es un antibiótico concentración dependiente, y el parámetro PK/PD mejor asociado con la efectividad terapéutica es un AUC_{24h}/CMI en el estado estacionario mayor a 70 h. (29)

Además del AUC/CMI, se puede usar la $C_{\min ss} > CMI$ (8 mg/L) como marcador subrogado para determinar efectividad terapéutica. (104)

Modelos poblacionales de referencia

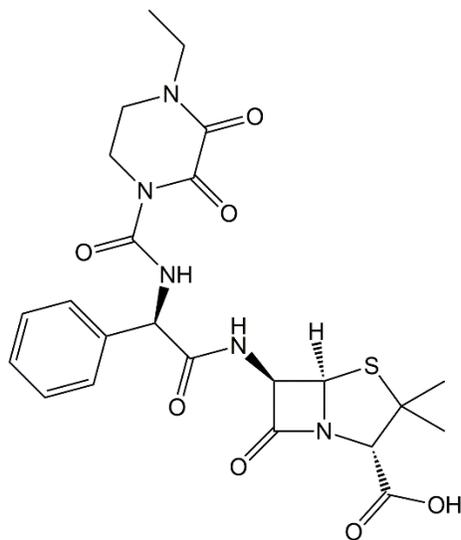
Modelos farmacocinéticos de metronidazol en población pediátrica.

Población de estudio	Método de análisis de datos	Modelo Estructural	Parámetros FC / Modelo de covariables + Modelo estadístico	Observaciones	Ref.
Niños con desnutrición aguda (2 – 45 meses)	Efectos Mixtos no Lineales	Admón. Oral. 1 compartimento para metronidazol y otro para el metabolito. Absorción de primer orden, latencia de orden cero.	$CL_l = 0.741 \left(\frac{Peso}{70}\right)^{0.75} \left[\left(\frac{1.1 - 0.15}{0.04^{0.8} + Edad^{0.8}}\right) Edad^{0.8} + 0.15 \right]$ $CL_{Metro} = 0.51 \left(\frac{Peso}{70}\right)^{0.75}$ $CL_{OH} = 1.45 \left(\frac{Peso}{70}\right)^{0.75} \frac{PMA^{3.4}}{PMA^{3.4} + 47.7^{3.4}}$ $V_{Metro} = 56.35 \left(\frac{Peso_{corregido}}{70}\right); V_{OH} = 19.89 \left(\frac{Peso_{corregido}}{70}\right)$ $K_a = 0.39 \left(\frac{Peso}{70}\right)^{-0.25}; A_{lag} = 0.17 h$ $Peso_{corregido} = 0.83 * Peso$ $\omega^2_{CL} = 61\%$ $\omega^2_{V_{metro}} = 38\%$ $\omega^2_{K_a} = 79\%$ $\sigma^2_{Metro} = 32\%$ $\sigma^2_{OH} = 29\%$	<p>CL_l = Aclaramiento metabólico. Edad expresada en años. CL_{Metro} = Aclaramiento no metabólico. Los modelos de aclaramiento incluyen una función de maduración de CYP2A6 con la edad. Subíndice -OH: Parámetros de metabolito. El peso se debe corregir en caso de edemas de grado mayor a 1 (Escala 0 – 4). PMA = Edad post-menstrual.</p>	(105)
Neonatos prematuros (24 -43 semanas PMA)	Efectos Mixtos no Lineales	Infusión I.V. 1 compartimento	$CL = 0.0397 \left(\frac{Peso}{1.5}\right) \left(\frac{PMA}{32}\right)^{2.49}$ $Vd = 1.07 \left(\frac{Peso}{1.5}\right)$ $\omega^2_{CL} = 42.5\%$ $\sigma_1^2 = 13.5\%$ $\sigma_2^2 = 29.0\%$	<p>Se trabajaron con muestras planeadas y muestras recuperadas de laboratorio clínico. Se caracterizó error residual para cada tipo de muestreo (σ_1^2 y σ_2^2 respectivamente) PMA = Edad post-menstrual</p>	(104)
<u>Hombres adultos (18 – 40 años)*</u>	Red Adaptativa No Paramétrica	Infusión I.V. 4 compartimentos (2 para metronidazol, 2 para metabolito)	$CL = 3.08 \pm 1.00 L/h$ $V_c = 35.4 \pm 21.63 L$ $K_{12} = 2.55 \pm 4.17 h^{-1}$ $K_{21} = 7.55 \pm 10.73 h^{-1}$ $K_{OH} = 0.04 \pm 0.01 h^{-1}$ $CL_{OH} = 2.78 \pm 2.25 L/h$ $V_{OH} = 9.66 \pm 12.06 L$ $K_{34} = 5.49 \pm 3.96 h^{-1}$ $K_{43} = 3.84 \pm 6.70 h^{-1}$	<p>Subíndice -OH indica parámetros del metabolito K₃₄ y K₄₃: constantes de transferencia para el metabolito. K_{OH}: constante de formación del metabolito.</p>	(106)
Niños (4-17 años) con apendicitis aguda	Efectos Mixtos no Lineales	Infusión I.V. 1 Compartimento	$CL (L/h) = \theta_{CL}(Edad/10)^{\theta_{Edad CL}}$ $V (L) = \theta_V(Edad/10)^{\theta_{Edad V}}$ $CLF (L/h) = \theta_{CLF}(Edad/10)^{\theta_{Edad CLF}}$	<p>CLF = Aclaramiento de formación de metabolito hidroxilado del metronidazol. Valores de parámetros FC no reportados en el modelo</p>	(29)

*Modelo utilizado para ajustes bayesianos en los pacientes monitorizados. A pesar de ser un modelo de adultos, fue el más sencillo de utilizar porque es posible ingresar los parámetros del metronidazol sin considerar su metabolito. Además, los datos de los pacientes demostraron ajustarse bien a este modelo.

Anexo 8. Ficha de monitorización de Piperacilina

Estructura química



Fórmula química de la piperacilina.

Nombres comerciales

- PIPTABAC
- TASOVAK
- VICITALIS
- TAZOCIN

Formas farmacéuticas

- Solución inyectable

Vías de administración

- Intravenosa
- Intramuscular

Indicaciones terapéuticas

Infecciones intra-abdominales, pélvicas, cutáneas y neumonías adquiridas en la comunidad o nosocomiales; causadas por: enterobacterias y *Staphylococcus aureus* productores de β -lactamasas, *Bacteroides* sp, *Haemophilus influenzae*, *Acinetobacter baumannii* y *Pseudomonas aeruginosa*.

Mecanismo de acción

La piperacilina es una penicilina, del grupo de los antibióticos β -lactámicos. Estos inhiben la última etapa de la síntesis de los peptidoglicanos de la pared celular bacteriana. La estructura de los β -lactámicos se asemeja a la porción D-alanina-D-alanina de los pentapéptidos sustratos de la enzima de unión a penicilinas (PBP), que cataliza una reacción de transpeptidación con peptidoglicanos existentes. Los β -lactámicos se unen irreversiblemente al sitio activo de las PBPs, inhibiendo su actividad. La inhibición de la síntesis de pared celular la desestabiliza y ocasiona muerte celular, teniendo un efecto bactericida. (72)

Farmacocinética

La piperacilina no se absorbe por vía oral. Después de una administración intravenosa o intramuscular, se distribuye ampliamente a pulmones, mucosa gastrointestinal, líquido intersticial, ovarios, huesos, músculo, próstata, bilis y sistema nervioso central (con meninges inflamadas). Su unión a proteínas es relativamente baja. Entre el 6 y 8% se metaboliza a un compuesto desetilado inactivo. La principal vía de eliminación es filtración y secreción renal (60 – 80%) y en menor medida, a través de la bilis (10 – 20%). Puede eliminarse además por hemodiálisis, hemofiltración y diálisis peritoneal. (70,71)

Factores fisiopatológicos que alteran la farmacocinética

Distribución

Estado crítico puede incrementar el volumen de distribución.

Eliminación

La eliminación de la piperacilina está estrechamente relacionada con la función renal, por lo que el daño renal puede reducir el aclaramiento y prolongar la vida media de la piperacilina.

Parámetros farmacocinéticos básicos del fármaco

- Biodisponibilidad (intramuscular):	77	%
- Unión a proteínas:	20 – 33	%
- Volumen de distribución:		
o Adolescentes y adultos:	0.18 – 0.3	L/kg
o Neonatos y lactantes (<2 meses):	0.42	L/kg
o Lactantes (2 a 5 meses):	0.37	L/kg
o Pediátricos (6 meses a 12 años):	0.36	L/kg
- Vida media de eliminación		
o Adolescentes y adultos:	0.7 – 1.2	h
o Neonatos y lactantes (<2 meses):	3.5	h
o Lactantes (2 a 5 meses):	1.4	h
o Lactantes (6 meses a 2 años):	0.9	h
o Pediátricos (2 a 12 años):	0.7	h (70,71)

Alteraciones de los parámetros farmacocinéticos

- Volumen de distribución		
o Pacientes pediátricos críticos (9 meses a 6 años):	0.511	L/kg (71)
- Vida media de eliminación con fallo renal (CLCr < 20 mL/min)		
o Adultos:	3.3 – 5.1	h
o Neonatos:	3.5 – 14	h
o Pediátricos (3 a 15 años):	1	h (70)

Interacciones medicamentosas de importancia clínica

- Probenecid: Inhibe la secreción renal de la piperacilina y disminuye su tasa de eliminación por esta vía.
- Agentes nefrotóxicos (AINEs, aminoglucósidos, vancomicina, etc.): Pueden aumentar el riesgo de nefrotoxicidad en combinación con piperacilina.
- Inmunosupresores: Piperacilina puede incrementar las concentraciones plasmáticas del metotrexato o disminuir las concentraciones de metabolitos activos del micofenolato.

- Bloqueadores neuromusculares: La piperacilina puede incrementar los efectos neuromusculares del vecuronio o pancuronio.
- Warfarina: Piperacilina puede incrementar el efecto anticoagulante de antagonistas de la vitamina K. (71)

Margen terapéutico

La piperacilina es un antibiótico de actividad tiempo dependiente, cuyo parámetro PK/PD que define la eficacia es un **$fT > CMI$ mayor a 50%**. (43,44,48–51) Pacientes con infecciones severas o en estado de inmunosupresión pueden requerir valores de $fT > CMI$ de hasta 70 o 100%. (44,48,50,51,54–58) Si la piperacilina se administra por infusión continua, concentraciones en estado estacionario (C_{ss}) mayores a cuatro veces la CMI es considerada adecuada. (97,107,108)

Concentraciones valle mayores a 64 $\mu\text{g/mL}$ están asociadas a nefrotoxicidad y neurotoxicidad. (62) Si se administra piperacilina en infusión continua, se busca que **las C_{ss} no excedan 150 $\mu\text{g/mL}$** . (52,62,107)

Tiempos de muestreo

Los tiempos de muestreo se determinan con base en el objetivo PK/PD. Para el objetivo de 50% $fT > CMI$, se requerirían muestras en la mitad del intervalo de dosificación. (48,49,52) Este tiempo de muestreo se debe considerar prioritario, concentraciones en este tiempo por sí solas determinan el cumplimiento de los objetivos PK/PD. Muestras adicionales pre-dosis pueden ayudar a caracterizar mejor la eliminación del fármaco. (58,98) En infusiones continuas, se debe esperar al menos 24 horas después del inicio de la infusión. (97,108)

Interpretación de niveles plasmáticos/séricos del fármaco

A partir de las concentraciones de fármaco total en plasma, se estima la concentración de fármaco libre asumiendo una unión a proteínas UP% asumida de 30%. (48,54,109) El objetivo PK/PD se elegirá de acuerdo con las características del paciente, evaluando si son necesarias $fT > CMI$ de 100% o algún porcentaje menor.

Modelos poblacionales de referencia

Modelos farmacocinéticos de piperacilina en población pediátrica.

Población de estudio	Método de análisis de datos	Modelo FC	Parámetros FC / Modelo de covariables + Modelo estadístico	Observaciones	Ref.
Pacientes críticos pediátricos con distinta función renal (0.1 – 18 años)*	Efectos Mixtos no Lineales (Monolix)	Un compartimento. Infusión I.V.	$CL = 12.6 \text{ L/h} \left(\frac{\text{Peso (kg)}}{70} \right)^{0.75} \left(\frac{eGFR}{142} \right)^{0.42}$ $V = 24.6 \text{ L} \left(\frac{\text{Peso (kg)}}{70} \right)^{1.5 \text{PELOD}-2}$ $\omega_{CL} = 0.54$ $\omega_V = 0.41$ $\sigma_{prop}^2 = 0.18$ $\sigma_{aditivo}^2 = 4 \mu\text{g/mL}$	eGFR = Tasa de filtración glomerular estimada con fórmula de Schwartz (mL/min/m ²). PELOD-2: Escala de disfunción orgánica (=1 con puntaje ≥ 5, =0 con puntaje < 5).	(43)
Pacientes críticos pediátricos (0.17 – 15 años)*	Efectos Mixtos no Lineales	Dos compartimentos. Infusión I.V.	$CL = 4 \text{ L/h} \left(\frac{\text{Peso (kg)}}{14} \right)^{0.75} \left(\frac{PMA^{1.62}}{61.2 \text{ semanas}^{1.62} + PMA^{1.62}} \right)$ $Q = 2.72 \text{ L/h} \left(\frac{\text{Peso (kg)}}{14} \right)^{0.75}$ $V_1 = 1.8 \text{ L} \left(\frac{\text{Peso (kg)}}{14} \right)$ $V_2 = 1.59 \text{ L} \left(\frac{\text{Peso (kg)}}{14} \right)$ $\omega_{CL}^2 = 26.7\%$ $\omega_{V_1}^2 = 0\%$ $\omega_V^2 = 0\%$ $\omega_{V_2}^2 = 22.6\%$ $\sigma_{prop}^2 = 0.18$ $\sigma_{aditivo}^2 = 4 \mu\text{g/mL}$	PMA = Edad post-menstrual (Semanas)	(110)
Pacientes críticos pediátricos (2 – 13 años)*	Efectos Mixtos no Lineales	Un compartimento. Infusión I.V.	$CL = 3.51 \frac{\text{L}}{\text{h}} [0.0814(\text{Peso(kg)} - 18)]$ $V = 6.58 \text{ L}$ $\omega_{CL} = 17.3\%$ $\omega_V = 25.2\%$ $\sigma_{prop}^2 = 25.3\%$		(51)
Lactantes y niños (2 meses – 6 años)*	Efectos Mixtos no Lineales	Dos compartimentos. Infusión I.V.	$CL = 3.92 \frac{\text{L}}{\text{h}} \left(\frac{\text{Peso (kg)}}{11.4} \right)^{1.40} * e^{-0.28 * \text{furo}}$ $Q = 0.25 \text{ L/h} \left(\frac{\text{Peso (kg)}}{11.4} \right)^{1.40}$ $V_1 = 4.87 \text{ L} \left(\frac{\text{Peso (kg)}}{11.4} \right)^{1.26}$ $V_2 = 0.49 \text{ L} \left(\frac{\text{Peso (kg)}}{11.4} \right)^{1.26}$ $\omega_{CL}^2 = 0.44$ $\sigma_{prop}^2 = 0.46$	Furo = Administración de furosemida (sí=1; no=0)	(50)

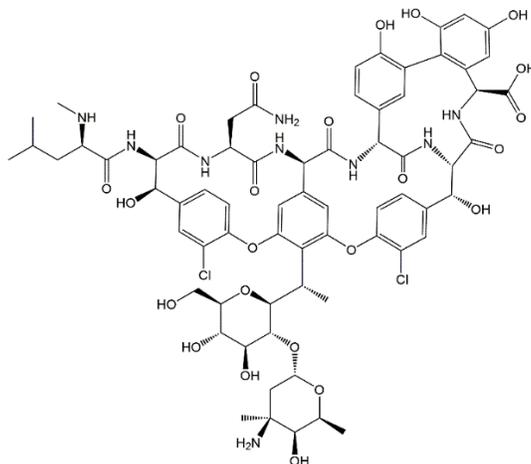
Pacientes pediátricos febriles bajo quimioterapia a (1 - 18 años)*	Efectos Mixtos no Lineales	Dos compartimentos. Infusión I.V.	$CL = 15.4 \frac{L}{h} \left(\frac{Peso (kg)}{70} \right)^{0.75}$ $Q = 0.237 L/h \left(\frac{Peso (kg)}{70} \right)^{0.75}$ $V_1 = 16 L \left(\frac{Peso (kg)}{70} \right)^1$ $V_1 = 0.4934 L \left(\frac{Peso (kg)}{70} \right)^1$ $\omega_{CL}^2 = 16.6\%$ $\sigma_{prop}^2 = 33.2\%$	ω_{CL} = Variabilidad interocasión en el aclaramiento (entre distintos episodios febriles)	(56)
---	-------------------------------	---	---	---	------

*Modelos utilizados para los ajustes bayesianos en los pacientes monitorizados.

V_k = Volumen de distribución del compartimento k ; CL = Aclaramiento; Q = Aclaramiento intercompartimental; ω^2 = Variabilidad interindividual; σ^2 = Variabilidad residual.

Anexo 9. Ficha de monitorización de Vancomicina

Estructura química



Fórmula química de la vancomicina.

Nombres comerciales

- ALVARCIN
- VALCIDEM
- VANAURUS
- VANCOCIN CP

Formas farmacéuticas

- Solución inyectable

Vías de administración

- Intravenosa
- Oral

Indicaciones terapéuticas

- Enterocolitis por *Clostridioides difficile* (vía oral).
- Endocarditis por *Corynebacterium* sp, enterococos, *Streptococcus viridans* o *S. bovis*, y estafilococos.
- Infecciones sistémicas graves por *Staphylococcus aureus* resistente a β -lactámicos (bacteremia, huesos, tracto respiratorio bajo, infecciones cutáneas).

Mecanismo de acción

La vancomicina es un glicopéptido. Su estructura consiste siete péptidos que forman una estructura cíclica y se enlazan con una unidad de disacáridos. Es un inhibidor de la síntesis de la pared celular de microorganismos grampositivos. Se une no covalentemente al residuo D-alanina-D-alanina, el cual es sustrato de las enzimas glicosiltransferasa y transpeptidasa. Esta unión bloquea las reacciones de transglicosilación y transpeptidación que unen y entrecruzan unidades de péptidoglicano. (72)

Farmacocinética

La vancomicina se absorbe muy poco por vía oral, por lo que administra vía intravenosa (excepto para infecciones intestinales). Su unión a proteínas es relativamente baja y se distribuye ampliamente a tejidos periféricos (sistema nervioso central solo con meninges inflamadas). No sufre metabolismo hepático y su principal vía de eliminación es la renal. No es un fármaco dializable. (71)

Factores fisiopatológicos que alteran la farmacocinética

Distribución

Volumen de distribución disminuye en pacientes obesos.

Volumen de distribución puede aumentar en pacientes bajo oxigenación membranal extracorpórea.

Eliminación

El aclaramiento y vida media de eliminación de la vancomicina están estrechamente relacionados con la función renal.

Neoplasias hematológicas pueden incrementar el aclaramiento. (71)

Parámetros farmacocinéticos básicos del fármaco

- Unión a proteínas: 20 – 55 %

- Volumen de distribución
 - Neonatos 0.57 – 0.69 L/kg
 - Lactantes 0.56 L/kg
 - Niños < 6 años 0.61 L/kg
 - Niños 6 – 12 años 0.47 L/kg
 - Adolescentes 0.49 L/kg
 - Adultos 0.4 – 1 L/kg
- Vida media de eliminación
 - Neonatos de pretérmino 6 – 10 h
 - Neonatos de término 6.7 h
 - Lactantes 2.8 h
 - Niños < 6 años 2.4 h
 - Niños 6 – 12 años 2.9 h
 - Adolescentes 3.2 h
 - Adultos 4 – 6 h (71)

Alteraciones de los parámetros farmacocinéticos

- Volumen de distribución
 - Adultos con obesidad mórbida 0.3 – 0.5 L/kg
- Vida media de eliminación
 - Enfermedad renal terminal 7.5 días

Interacciones medicamentosas de importancia clínica

- Combinación con fármacos nefrotóxicos (como aminoglucósidos, colistina, AINEs, piperacilina, etc.) y ototóxicos (aminoglucósidos) aumenta probabilidad de efectos adversos renales y auditivos.
- Vancomicina puede incrementar efecto de bloqueadores neuromusculares (ej. vencuronio, pancuronio).
- Secuestrantes de ácidos biliares (colestiramina, colestipol, etc) disminuyen la eficacia terapéutica de la vancomicina (por vía oral). (71)

Margen terapéutico

El marcador PK/PD que describe la eficacia de la vancomicina es un **AUC_{24h}/CMI > 400 h**. (65,111–115) La **nefrotoxicidad se asocia a mayores a 800 h*mg/L**. Estos rangos de AUC_{24h} se asocian a **concentraciones valle entre 10 y 20 mg/L en adultos**, (114,116,117) aunque en pacientes pediátricos, con concentraciones desde 5 mg/L se puede alcanzar este objetivo PK/PD. (118) Asimismo, concentraciones valle mayores a 15 mg/L se asocian a un mayor riesgo de nefrotoxicidad en pediatría. (119–121) **Concentraciones valle entre 10 y 15 mg/L** (15 a 20 mg/L en pacientes con meningitis u osteomielitis) puede ser un rango terapéutico **aceptable para pediatría** en caso de no poder hacer una buena estimación del AUC_{24h}. En **infusión continua concentraciones en estado estacionario entre 20 y 30 mg/L** se asocian con la eficacia terapéutica. (115,117)

Además, se ha descrito que una $fAUC_{24h}/CMI > 200$ h puede ser un mejor marcador de eficacia, pues la fracción libre es la que ejerce el efecto terapéutico. Es posible estimar la fracción libre para este fin, con las proteínas plasmáticas totales. (122)

Tiempos de muestreo

Las concentraciones pre-dosis son indispensables, pues se puede predecir el AUC_{24h}/CMI por estimación bayesiana y la toxicidad está definida por las concentraciones valle. Concentraciones 1 hora post-infusión mejoran la estimación del AUC_{24h}. Es recomendable monitorizar después de la cuarta o quinta dosis administrada. (116,119,123,124)

Interpretación de niveles plasmáticos/séricos del fármaco

Aunque se pueden interpretar las concentraciones valle para ajustar las dosis de vancomicina, lo ideal es estimar el AUC_{24h}. Se asume una CMI de 1 mg/L, pues en CMI's arriba de 2 mg/L, para alcanzar el objetivo PK/PD de 400 h, se requeriría un AUC_{24h} de 800 h*mg/L. Esto incrementa la probabilidad de desarrollar nefrotoxicidad y es preferible cambiar el agente antimicrobiano en caso de presentar una CMI mayor a 1 mg/L.

Modelos poblacionales de referencia

Modelos farmacocinéticos de vancomicina en población pediátrica.

Población de estudio	Método de análisis de datos	Modelo estructural	Parámetros FC / Modelo de covariables + Modelo estadístico	Observaciones	Ref.
Pacientes de entre 0.5 y 77 años (Edad post-menstrual)	Efectos Mixtos no Lineales	Dos compartimentos. Infusión I.V.	$V_1 = 42.9 \frac{L}{70} kg \left(\frac{Peso (kg)}{70} \right) (1 - 0.312(TAL))$ $V_2 = 41.7 \frac{L}{70} kg \left(\frac{Peso (kg)}{70} \right)$ $CL = 5.31 \frac{L}{70} kg \left(\frac{V_1}{42.9 \frac{L}{70} kg} \right)^{0.75} \frac{PMA^{2.89}}{PMA^{2.89} + 46.4 \text{ semanas}^{2.89}}$ $* \frac{PMA^{2.24}}{PMA^{2.24} + 61.6 \text{ años}^{2.24}} * e^{-0.649(SCr - SCr_{std})} * (1 + 0.294(MAL))$ $SCr_{std} = e^{-1.228 + \log(PMA(\text{años})) + 0.672 + 6.27 * e^{-3.11(PMA(\text{años}))}}$ $Q = 3.22 L/kg/70 kg \left(\frac{V_2}{41.7 \frac{L}{70} kg} \right)^{0.75} (1 - 0.597(TAL))$ <p> $\omega_{V_1}^2 = 27.3\%$ $\omega_{V_2}^2 = 97.9\%$ $\omega_{CL}^2 = 27.9\%$ $\sigma_{prop}^2 = 21.5\%$ $\sigma_{adit}^2 = 1.23$ </p>	Recopilación de bases de datos de múltiples estudios. PMA = Edad post-menstrual MAL: Presencia de neoplasia hematológica = 1 (Ausencia = 0). TAL: Toma de muestra por punción en talón (Si = 1; No = 0).	(125)
Pacientes pediátricos y adolescentes 1 – 28 días (n=682) 1 – 23 meses (n=26) 2 – 11 años (n=5) 12-18 años (n=4)	Efectos Mixtos no Lineales	Dos compartimentos. Infusión I.V.	$CL = 0.39 L/h \left(\frac{Peso (kg)}{4 kg} \right)^{2.23 * Peso (kg) - 0.065}$ $Q = CL$ $V_1 = 2.2 L \left(\frac{Peso (kg)}{4 kg} \right)$ $V_2 = V_1$ <p> $\omega_{CL}^2 = 0.161$ $\sigma_{prop}^2 = 0.0886$ $\sigma_{adit}^2 = 0.0494 \text{ mg/L}$ </p>		(126)
Pacientes 0.1 – 18 años	Red Adaptativa no Paramétrica	Dos compartimentos Infusión I.V.	$CL = 0.46 * \left(\frac{CLCr}{1.73} \right) \left(\frac{4 * Peso (kg) + 7}{Peso (kg) + 90} \right) + 9 \text{ mL/min/30kg}$ $Q = 4.9 L/h/30kg$ $V_1 = 8.3 L/30kg$ $V_2 = 4.8 L/30kg$ <p> $\%CV_{CL(9\text{mL/min/30kg})} = 45\%$ $\%CV_Q = 43\%$ $\%CV_{V_1} = 42\%$ $\%CV_{V_2} = 43\%$ </p>	CLCr: Aclaramiento de creatinina calculado con fórmula de Shwartz; (mL/min/1.73m ²)	(127)

Pacientes pediátricos (1 a 12 años)*	Efectos Mixtos no Lineales (Monolix)	Un compartimento. Infusión I.V.	$CL = 2.99 \text{ L/h/20kg}$ $V = 9.55 \text{ L/20kg}$ $\omega_{\eta}^2 = 11.6 \%$ $\omega_{CL}^2 = 15 \%$ $\omega_{interocasi3n CL}^2 = 9.4 \%$ $\sigma_{prop}^2 = 11.9 \%$		(128)
Pediátricos (3 meses a 12 años) 3 meses – 2 años (n=30) 2 -12 años (n=71) >12 años (n=37)	Efectos Mixtos no Lineales	Un compartimento Infusión I.V.	$CL = 0.258 \text{ L/h (Peso(kg))}^{0.75} \left(\frac{0.4}{SCr}\right)^{0.431} \left[\frac{\ln(Edad(d\acute{a}ias))}{7.7}\right]^{0.808}$ $V = 0.644 \text{ L (Peso(kg))}$ $\omega_{\eta}^2 = 12 \%$ $\omega_{CL}^2 = 41 \%$ $\sigma_{prop}^2 = 32 \%$	Scr = Creatinina sérica en mg/dL.	(129)
Pediátricos y adultos jóvenes (0.03 meses – 21 años) < 1 mes (n=39) 1 mes – 2 años (n=195) 2 -12 años (n=314) >12 años (n=68)	Efectos Mixtos no Lineales	Dos compartimentos Infusión I.V.	$CL = 4.84 \text{ L/h} \left(\frac{\text{Peso (kg)}}{70 \text{ kg}}\right)^{0.632} \frac{PMA^{3.52}}{PMA^{3.52} + 50.2 \text{ semanas}^{3.52}} \left(\frac{SCr \text{ media}}{SCr (\mu\text{mol/L})}\right)^{-0.692}$ $Q = 3.85 \text{ L/h} \left(\frac{\text{Peso (kg)}}{70 \text{ kg}}\right)^{0.75}$ $V_1 = 39.9 \text{ L/kg} \left(\frac{\text{Peso (kg)}}{70}\right)$ $V_2 = 37.8 \frac{\text{L}}{70 \text{ kg}} \left(\frac{\text{Peso (kg)}}{70}\right)$ $\omega_{\eta 1}^2 = 232 \%$ $\omega_{CL}^2 = 50.4 \%$ $\sigma_{adit}^2 = 0.243$	PMA = Edad post-menstrual Error residual aditivo sobre concentraciones transformadas a logaritmos. SCr media: Corregida por edad: ≤ 15 años SCr media = -2.3733 – 12.91367·ln(Edad) + 23.93581·√Edad 15 – 17 años (niños) SCr media = 9.5471·Edad – 87.847 15 – 17 años (niñas) SCr media = 4.7137·Edad – 15.347 ≥ 18 años (hombres) SCr media = 84 SCr media = 69.5	(111)
Pediátricos con obesidad <2 años (n=6) 2 -12 años (n=45) 12-18 años (n=33) >18 años (n=3)	Efectos Mixtos no Lineales	Un compartimento Infusión I.V.	$CL = 0.286 \text{ L/h (Peso(kg))}^{0.75} \left(\frac{0.4}{SCr}\right)^{0.29} \left[\frac{\ln(Edad(d\acute{a}ias))}{8.3}\right]^{0.755}$ $V = 0.574 \text{ L (Peso(kg))}$ $\omega_{\eta}^2 = 30 \%$ $\omega_{CL}^2 = 29 \%$ $\sigma_{prop}^2 = 24 \%$	Scr = Creatinina sérica en mg/dL.	(130)
Pediátricos y adolescente con obesidad y función renal variable 1 – 2 años (n=214) 2 – 12 años (n=727) 12 – 18 años (n=403)*	Efectos Mixtos no Lineales	Dos compartimentos Infusión I.V.	$CL = 2.12 \text{ L/h} \left(\frac{\text{Peso (kg)}}{22.1 \text{ kg}}\right)^{0.745} \left(\frac{CLCr}{100}\right)$ $Q = 1.55 \text{ L/h} \left(\frac{\text{Peso (kg)}}{22.1 \text{ kg}}\right)^{0.599}$ $V_1 = 8.90 \text{ L/kg} \left(\frac{\text{Peso (kg)}}{22.1 \text{ kg}}\right)$ $V_2 = 12.3 \text{ L/kg} \left(\frac{\text{Peso (kg)}}{22.1 \text{ kg}}\right)$ $\omega_{\eta 2}^2 = 110 \%$ $\omega_{CL}^2 = 28.7 \%$ $\sigma_{prop}^2 = 0.107$	CLCr: Aclaramiento de creatinina calculado con fórmula de Shwartz; (mL/min/1.73m ²)	(63)

Adolescentes y adultos con neoplasias hematológicas (> 15 años)*	Efectos Mixtos no Lineales	Un compartimento Infusión I.V.	$CL = 1.08 \frac{L}{h} * (CLCr)$ $V = 0.98 L (Peso(kg))$ $\omega_{CL} = 28.6 \%$ $\omega_V = 37.15 \%$ $\omega_{CL}/\omega_V = 23.12 \%$ $\sigma_{aditivo}^2 = 3.52 \text{ mg/L}$	CLCr: Aclaramiento de creatinina calculado con fórmula Cockcroft-Gault (mL/min) Modelo incluye correlación entre variabilidad interindividual de CL y V.	(131)
Pediátricos y adolescentes con obesidad (9.3 - 18.9 años)	Efectos Mixtos no Lineales	Un compartimento Infusión I.V.	$CL = 18.6 L/h * \left(\frac{PesoM(kg)}{70}\right)^{0.75} 0.582^{scr}$ $V = 102 L \left(\frac{PesoM(kg)}{70}\right)$ $\omega_V = 40.5 \%$ $\omega_{CL} = 32.6 \%$ $\sigma_{prop}^2 = 21.7 \%$	PesoM: Peso magro SCR = Creatinina sérica (mg/dL)	(113)
Pediátricos (0.0164 – 13 años)	Efectos Mixtos no Lineales	Un compartimento Infusión I.V.	$CL = 13.83 L/h * \left(\frac{Peso(kg)}{58.25}\right)^{0.516} \left(\frac{CLCr}{90.28}\right)^{0.646}$ $V = 44.7 L \left(\frac{Peso(kg)}{58.25}\right)^{0.349} \left(\frac{Edad(años)}{55}\right)^{0.33}$ $\omega_V = 40.5 \%$ $\omega_{CL} = 32.6 \%$ $\sigma_{prop}^2 = 21.7 \%$ $\sigma_{aditivo}^2 = 3.52 \text{ mg/L}$		(132)
Pediátricos con neoplasias hematológicas (0.3 - 17.7 años)	Efectos Mixtos no Lineales	Un compartimento Infusión I.V.	$CL = 4.37 L/h * \left(\frac{Peso(kg)}{20.2}\right)^{0.677} \left(\frac{CLCr}{191}\right)^{1.03}$ $V = 119 L \left(\frac{Peso(kg)}{20.2}\right)^{0.838}$ $\omega_V = 77 \%$ $\omega_{CL} = 34.8 \%$ $\sigma_{prop}^2 = 5.3 \%$ $\sigma_{aditivo}^2 = 1.17 \text{ mg/L}$	CLCr: Aclaramiento de creatinina calculado con fórmula de Shwartz; (mL/min)	(65)
Pacientes pediátricos bajo hipotermia terapéutica (30 días – 17 años)	Efectos Mixtos no Lineales	Dos compartimentos Infusión I.V.	$CL = 4.48 L/h \left(\frac{Peso(kg)}{22.1 kg}\right)^{0.75} \left(\frac{CLCr}{22.1 kg}\right)^{1.01} \left(\frac{Temperatura(^{\circ}C)}{37}\right)^{1.96}$ $Q = 8.49 L/h \left(\frac{Peso(kg)}{22.1 kg}\right)^{0.75}$ $V_1 = 12.7 L \left(\frac{Peso(kg)}{70}\right)$ $V_2 = 35.5 L \left(\frac{Peso(kg)}{70}\right)$ $\omega_{V_1}^2 = 136 \%$ $\omega_{CL}^2 = 49.7 \%$ $\omega_{V_2}^2 = 32.6 \%$ $\omega_Q^2 = 71 \%$ $\sigma_{prop}^2 = 20.9 \%$	CLCr: Aclaramiento de creatinina calculado con fórmula de Shwartz; (mL/min/1.73m ²)	(133)
Pediátricos IQR = 06 – 7.1 años n=291	Efectos Mixtos no Lineales	Un compartimento Infusión I.V.	$CL = 1.44 L/h (Peso(kg))^{0.683}$ $V = 15.7 L \left(\frac{Peso(kg)}{15.44}\right)^{0.507}$ $\omega_V = 0.489$ $\omega_{CL} = 0.142$ $\sigma_{aditivo}^2 = 0.489 \text{ mg/L}$		(121)

Pediátricos con neoplasias (9.1 ± 5.7 años)	Efectos Mixtos no Lineales	Un compartimento Infusión I.V. continua	$CL = \theta * \left(\frac{\text{Peso (kg)}}{20.2}\right)^{0.75}$ $\theta_{\text{Hema con CysA}} = 3.49 \text{ L/h}$ $\theta_{\text{Hema sin CysA}} = 4.66 \text{ L/h}$ $\theta_{\text{Sol}} = 4.97 \text{ L/h}$ $V = 34.8 \text{ L}$ $\omega_V = 0.609$ $\omega_{CL} = 0.311$ $\sigma_{\text{exponencial}}^2 = 0.238$ $\sigma_{\text{aditivo}}^2 = 4.45 \text{ mg/L}$	$\theta_{\text{Hema con CysA}}$: Neoplasias hematológicas, coadministración de ciclosporina A. $\theta_{\text{Hema sin CysA}}$: Neoplasias hematológicas, sincoadministración de ciclosporina A. θ_{Sol} : Tumores sólidos	(78)
Pediátricos (3.3 – 10.8 años) n=14	Efectos Mixtos no Lineales (WinNonlin)	Dos compartimentos Infusión I.V.	$CL = 0.16 \text{ L/h}(\text{Peso (kg)})^{0.97}$ $Q = 0.13 \text{ L/h}(\text{Peso (kg)})^{1.19}$ $V_1 = 3.86 \text{ L}$ $V_2 = 0.19 \text{ L}(\text{Peso (kg)})^{1.07}$ $\omega_V^2 = 0.048$ $\omega_{CL}^2 = 0.062$ $\sigma_{\text{prop}}^2 = 0.12$		(118)
Pediátricos con fibrosis quística IQR = 8 -17 años n=67	Efectos Mixtos no Lineales	Un compartimento Infusión I.V.	$CL = 5.57 \text{ L/h/70kg}$ $V = 44.1 \text{ L/70kg}$ $\omega_V = 0.16$ $\omega_{CL} = 0.07$ $\sigma_{\text{prop}}^2 = 0.08\%$ $\sigma_{\text{aditivo}}^2 = 12.3 \text{ mg/L}$		(134)

*Modelos utilizados para los ajustes bayesianos en los pacientes monitorizados.

V_k = Volumen de distribución del compartimento k; CL = Aclaramiento; Q = Aclaramiento intercompartimental; ω^2 = Variabilidad interindividual; σ^2 = Variabilidad residual.

Anexo 10. Consentimiento informado para los padres o tutores de los pacientes incluidos en el estudio.



COMITE DE ETICA
EN INVESTIGACION
SAN LUIS POTOSÍ

ANEXO 1.

DOCUMENTO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA EL PACIENTE HOSPITAL CENTRAL "DR. IGNACIO MORONES PRIETO" FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS, UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE SAN LUIS POTOSÍ

PADRES O TUTOR DE PACIENTE MENOR DE EDAD

TÍTULO DEL PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN	
Implementación de un programa piloto para la monitorización de antibióticos en pacientes pediátricos	
Nº REGISTRO DEL PROTOCOLO AUTORIZADO ANTE EL COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN	PERIODO DE EJECUCIÓN DEL PROTOCOLO AUTORIZADO
69-21	26/oct/2021- 26/oct/2022
INVESTIGADOR PRINCIPAL	ADSCRIPCIÓN DEL INVESTIGADOR PRINCIPAL
Dr. Luis Fernando Pérez González	Área de aislados División de Pediatría Hospital Central "Dr. Ignacio Morones Prieto"
CO-INVESTIGADOR	ADSCRIPCIÓN DEL CO-INVESTIGADOR
Dra. Susanna Edith Medellín Garibay	Laboratorio de Biofarmacia y Farmacocinética Facultad de Ciencias Químicas Universidad Autónoma de San Luis Potosí

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

El Departamento de Pediatría 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. Su hijo(a) (o menor de edad de quien usted es tutor) es un paciente que cumple con los requisitos para ser incluido en este estudio, por lo que lo invitamos a que participe. A continuación, se describe cual es el objetivo del protocolo de investigación, en qué consistirá su participación y cuáles serán los riesgos y los beneficios de su participación; por lo que le pediremos que lea cuidadosamente la información para que pueda tomar una decisión.

Información para los padres o tutores del paciente

Las enfermedades infecciosas son causadas por microorganismos (como bacterias, hongos o parásitos) que pueden invadir a una persona y se desarrollan en ésta. Si una infección se agrava, las complicaciones pueden requerir hospitalizaciones y poner en riesgo la vida de los enfermos.

Para prevenir y/o tratar las complicaciones de las infecciones es necesaria la administración de antibióticos en dosis adecuadas para curar la enfermedad con la menor cantidad de efectos secundarios posibles. Si las dosis de antibióticos no son las correctas,

se corre el riesgo de no eliminar completamente a los microbios, hacerlos resistentes a los medicamentos y provocar que estos no sean útiles para combatir la infección.

Para determinar si la dosis de un antibiótico es correcta, analizarlo en la sangre es útil. Esto puede permitir al médico asegurar que el tratamiento será efectivo. Los análisis de sangre pueden ser bastante incómodos, especialmente en niños. Por esta razón se busca analizar muestras de sangre cada vez más pequeñas, que sean más fáciles de tomar.

En este estudio se investigarán los niveles de los antibióticos: amikacina, amoxicilina, azitromicina, cefepime, ceftriaxona, ciprofloxacino, clindamicina, fluconazol, gentamicina, linezolid meropenem, metronidazol, piperacilina y vancomicina en la sangre de pacientes pediátricos para asegurar que las dosis que se le indican a cada paciente son adecuadas para alcanzar niveles terapéuticos en sangre. Adicionalmente, se pretende estudiar un método de toma de muestras menos invasivo que facilite el estudio de estos antibióticos en niños.

Este estudio de investigación se realizará en el Departamento de Pediatría del Hospital Central "Dr. Ignacio Morones Prieto" en colaboración con el Laboratorio de Biofarmacia de la Facultad de Ciencias Químicas de la Universidad Autónoma de San Luis Potosí, a partir del 01/Jul/2021. Se incluirán a pacientes de entre 2 y 18 años que se encuentren en tratamiento con alguno(s) de los antibióticos antes mencionados, con la dosis indicada por el médico tratante, cuyos padres o tutores autoricen por escrito su participación en el estudio, como se explica más adelante en este documento.

Procedimientos a los que se someterá el paciente

Su hijo(a) (o paciente menor de edad del cual usted es tutor) ha sido invitado(a) a participar en este estudio de investigación debido a que cumple con los criterios de selección descritos anteriormente.

La participación en este estudio de investigación de su hijo(a) (o paciente menor de edad del cual usted es tutor) es completamente voluntaria y si usted acepta participar, le pediremos que lea cuidadosamente el presente documento de consentimiento informado y que haga todas las preguntas necesarias al investigador responsable, El **Dr. Luis Fernando Pérez González**, para que pueda resolver sus dudas y las de su hijo(a) (o paciente menor de edad de quien es tutor). Cuando ya no tenga alguna duda con respecto a lo que se hará en este estudio, le pediremos que firme su aceptación para que su hijo(a) (o paciente menor de edad del cual usted es tutor) participe en el estudio al final de este documento, y le pediremos nos proporcione información general como su nombre, datos personales, su edad, peso, estatura; y de sus antecedentes médicos en una entrevista que realizarán el **Dr. Luis Fernando Pérez González** y el **QFB. Rodrigo Velarde Salcedo**.

Como parte del estudio, le solicitaremos su autorización para revisar su expediente clínico y obtener algunos datos como los resultados de los análisis clínicos que le han realizado (biometría hemática, glucosa, urea, creatinina, etc.), que le ayudarán a los investigadores a entender mejor los resultados que se obtengan de este estudio. Para mantener sus datos anónimos, se le asignará un código con el que únicamente los investigadores que participan en este estudio podrán saber su identidad.



COMITE DE ETICA
EN INVESTIGACION
SAN LUIS POTOSI S.L.P.



También le pediremos nos autorice para que el **Q.F.B. Rodrigo Velarde Salcedo** obtenga una o dos muestras de su sangre de 3 mL cada una (que equivalen aproximadamente a una cucharada). Las muestras se obtendrán mediante la punción de la vena de su antebrazo con un dispositivo estéril (catéter venoso periférico) en el que se colocará directamente un tubo especial para la recolección de sangre. La primera muestra se obtendrá _____ horas después de la administración del medicamento y la segunda toma de muestra la realizaremos a las _____ horas posteriores a la administración. Al mismo tiempo que se toman las muestras de sangre del antebrazo, se obtendrán muestras de sangre más pequeñas puncionando el dedo índice o medio de la mano y dejando caer de 2 a 4 gotas de sangre en tarjetas de papel.

Beneficios para el paciente

Al participar en esta investigación se podrá conocer la información de las cantidades de los antibióticos que le estén administrando a su hijo(a) (o paciente menor de edad de quien usted es tutor), en su sangre. La información le será de utilidad a su médico tratante para que pueda realizar un mejor seguimiento de su tratamiento y estar más al pendiente de cualquier posible reacción adversa que pudiera presentarse.

Beneficios para la sociedad

La realización de este estudio beneficiará la investigación farmacoterapéutica del tratamiento con amikacina, amoxicilina, azitromicina, cefepime, ceftriaxona, ciprofloxacino, clindamicina, fluconazol, gentamicina, linezolid, meropenem, metronidazol, piperacilina y vancomicina en pacientes pediátricos. Es decir, este estudio ayudará a que en un futuro el tratamiento con estos medicamentos se ajuste de mejor manera a cada paciente.

Potenciales riesgos/compensación

Los riesgos potenciales implicados por la participación de su hijo(a) (o paciente menor de edad de quien usted es tutor) en este estudio son mínimos. En la toma de muestra sanguínea los riesgos físicos son dolor al momento de la punción, sensación leve de ardor y posible aparición de moretón que desaparecerá en un periodo máximo de 2 días. Asimismo, es importante que le comentemos que también existe una muy baja posibilidad que la punción para obtener la sangre pueda producir flebitis (inflamación de la vena de la que se obtiene la sangre) o trombosis (que se forme un pequeño coagulo en la vena en la que se realizó la punción). Los investigadores responsables de este estudio estarán en todo momento al pendiente de cualquier situación y le darán la atención necesaria para resolver la complicación en el caso de que llegara a presentarse, como resultado de cualquiera de las muestras de sangre que su hijo(a) (o paciente menor de edad de quien usted es tutor) donará. Si llegara a detectar una molestia permanente después de 3 días posteriores a la toma de muestra como enrojecimiento, hinchazón y/o dolor en la zona en la que se realizó la punción (antebrazo), deberá comunicárselo inmediatamente al **Dr. Luis Fernando Pérez González** o al médico en guardia para que le den el tratamiento y/o seguimiento pertinente. Ninguno de estos tratamientos, ni su participación en este estudio de investigación le generará algún costo.

Los posibles riesgos que le hemos explicado previamente no son mayores o diferentes a las otras ocasiones en las que le han realizado una toma de muestra

sanguínea mediante una punción venosa para realizar los análisis clínicos que le ha indicado su médico, por lo que tenga la confianza que el personal que realizará este proceso está capacitado para realizarlo adecuadamente. El material utilizado para la toma de muestra sanguínea será nuevo, estéril y desechable.

Es importante que le comentemos que usted y su hijo(a) (o paciente menor de edad de quien usted es tutor) no recibirán ningún pago por participar en el estudio y se le entregará una copia del presente documento de consentimiento informado firmada por los investigadores responsables.

Confidencialidad:

La información personal y médica que usted proporcione para en este estudio será de carácter estrictamente confidencial y será utilizada únicamente por el equipo de investigación de este proyecto y no estará disponible para ningún otro propósito. Esta información se conjuntará con la de otros participantes para realizar el presente estudio. Con la finalidad de mantener el anonimato, se le asignará un código para el uso de sus datos.

Participación o retiro:

La participación en este estudio es absolutamente voluntaria y su hijo(a) (o paciente menor de edad de quien usted es tutor) ha sido invitado(a) a participar debido al tratamiento de antibióticos que le ha indicado su médico tratante, y de acuerdo con el grupo de edad en que se encuentra (paciente de entre 2 y 18 años de edad).

Usted está en la libertad de negarse a participar en este estudio de investigación; pero si decide participar, en cualquier momento y sin necesidad de dar ninguna explicación, usted puede revocar o anular el consentimiento que ahora firma. Si decide terminar su participación en este estudio, deberá comunicarlo al **Dr. Luis Fernando Pérez González** o a la **Dra. Susanna Edith Medellín Garibay**, quienes le proporcionarán un formato muy sencillo en el que usted pondrá algunos de sus datos e indicará que ya no desea participar en el estudio. Su decisión de autorizar o no la participación de su hijo(a) (o paciente menor de edad de quien usted es tutor), no afectará de ninguna forma el trato médico que reciba en la institución para su enfermedad.

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

Privacidad:

La información personal y médica que usted proporcione para en este estudio será de carácter estrictamente confidencial y será utilizada únicamente por el equipo de investigación de este proyecto y no estará disponible para ningún otro propósito. Esta información se conjuntará con la de otros participantes para realizar el presente estudio. Con la finalidad de mantener el anonimato, se le asignará un código para el uso de sus datos.



Los resultados de este estudio serán publicados con fines científicos en revistas especiales dirigidas al personal médico, de enfermería, químicos e investigadores relacionados con el área de la salud, con la finalidad de que conozcan cómo los antibióticos: amikacina, amoxicilina, azitromicina, cefepime, ceftriaxona, ciprofloxacino, clindamicina, fluconazol, gentamicina, linezolid, meropenem, metronidazol, piperacilina y vancomicina, se comportan en el organismo de los pacientes, para ayudar a ajustar la dosis que se le indica como tratamiento a los pacientes. También los resultados de este estudio podrán ser presentados en reuniones científicas en las que se discuten los nuevos hallazgos que se han obtenido de este y otros estudios relacionados con la salud y el tratamiento de pacientes con las mismas características. Los datos clínicos de todos los participantes se presentarán de forma anónima y de tal manera que su hijo(a) (o paciente menor de edad de quien usted es tutor) o cualquiera de los pacientes que participen en este estudio no podrán ser identificados.

Si usted así lo decide, los investigadores responsables de este estudio le podrán informar al médico tratante de su hijo(a) o (o paciente menor de edad de quien usted es tutor) que usted ha aceptado participar en este estudio, para que la información que se obtenga sea incluida en su expediente clínico. Con esta finalidad, le pediremos que indique al final de este documento si está o no de acuerdo en lo anterior.

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

De acuerdo a la Ley General de Protección de Datos Personales en Posesión de Sujetos Obligados y a Ley de Protección de Datos Personales del estado de San Luis Potosí, los datos personales de su hijo(a) (o paciente menor de edad de quien usted es tutor) no podrán tratarse transferirse o utilizarse para fines no descritos expresamente en este documento, a menos que sea estrictamente necesario para el ejercicio y cumplimiento de las atribuciones y obligaciones expresamente previstas en las normas que regulan la actuación de los investigadores responsables del estudio; se dé cumplimiento a un mandato legal; sea necesarios por razones de seguridad pública, orden público, salud pública o salvaguarda de derechos de terceros. Cualquier otro uso que se requiera para los datos personales, análisis clínicos o manejo de las muestras y/o resultados de los análisis en el laboratorio de investigación que se describen en este documento, deberá ser informado y solicitado con la debida justificación al Comité de Ética en Investigación de este Hospital, quien determinará la pertinencia de la solicitud y en su caso, autorizará un uso diferente para sus datos, muestras y/o productos derivados de sus muestras y/o resultados. Siempre en apego a los lineamientos y normas legislativos

Hospital Central
Dr. Ignacio Morones Prieto
26 AGO. 2021
COMITE DE ETICA
EN INVESTIGACION
SAN LUIS POTOSI, S.L.P.

Hospital Central
Dr. Ignacio Morones Prieto
COMITE
DE
INVESTIGACION

nacionales e internacionales y en beneficio y protección de la integridad de los actores participantes.

Consideraciones Éticas

Este estudio se considera de bajo riesgo debido a que únicamente se solicitarán dos muestras de sangre venosa de 3 ml y cuatro gotas de sangre capilar, cada una en un periodo de tiempo no mayor a 48 h (dos días) posterior a la administración de sus medicamentos, de acuerdo con lo indicado por el médico tratante.

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

Procesamiento de las muestras al finalizar el estudio

Las muestras de sangre y los derivados que usted autorizó para su uso en el desarrollo del presente estudio de investigación serán desechados inmediatamente una vez concluidos todos los análisis de acuerdo con la Norma Oficial Mexicana NOM-087-SEMARNAT-2002 para la disposición final de los residuos peligrosos biológico-infecciosos y ya no podrán ser utilizadas para cualquier otro fin.

Las muestras serán utilizadas únicamente para los fines que el presente trabajo ha especificado y que le han explicado, y que el Comité de Ética en Investigación revisó y autorizó. Los investigadores, médicos tratantes, estudiantes o cualquier otra persona relacionada con este proyecto no podrán comercializar, donar o intercambiar alguna de las muestras que usted ha consentido en que su hijo(a) (o paciente menor de edad de quien usted es tutor) done para los propósitos descritos en este documento.

Cualquier estudio posterior derivado de este proyecto y que los investigadores responsables requieran realizar con cualquiera de las dos muestras o sus derivados que usted ha consentido en que su hijo(a) (o paciente menor de edad de quien usted es tutor) done o con sus datos médicos y que no esté relacionado con los objetivos específicos descritos en este documento de consentimiento informado, deberá ser notificado al Comité de Ética en Investigación del Hospital Central "Dr. Ignacio Morones Prieto" de San Luis Potosí, S.L.P. para que sea evaluado y de ser el caso si así lo juzga pertinente, sea aprobado para su realización.

Datos de contacto en caso de tener dudas

Para realizar cualquier pregunta, duda o aclaración sobre este estudio, o sobre alguna reacción adversa relacionada con el medicamento que se le está administrando a su hijo(a) (o paciente menor de edad de quien usted es tutor), usted puede comunicarse con:



Dr. Luis Fernando Pérez González
Jefe del Área de Aislados de la División
de Pediatría
Hospital Central "Dr. Ignacio Morones
Prieto"

[Redacted]

Dra. Silvia Romano Moreno
Laboratorio de Farmacia
Facultad de Ciencias Químicas,
Universidad Autónoma de San Luis
Potosí

[Redacted]

Dra. Susanna Edith Medellín Garibay
Laboratorio de Biofarmacia
Facultad de Ciencias Químicas,
Universidad Autónoma de San Luis
Potosí

[Redacted]

Q.F.B. Rodrigo Velarde Salcedo
Laboratorio de Biofarmacia
Facultad de Ciencias Químicas,
Universidad Autónoma de San Luis
Potosí

[Redacted]

Si usted tiene alguna pregunta con respecto a sus derechos como participante en el estudio de investigación, también puede ponerse en contacto con una persona no involucrada con el equipo de investigadores de este estudio:

Dr. Juan José Ortiz Zamudio
Presidente del Comité de Ética en Investigación
Hospital Central "Dr. Ignacio Morones Prieto"

[Redacted]



Aceptación del documento de Consentimiento Informado para el estudio de Farmacocinética

Si usted desea consentir la participación de su hijo(a) (o paciente menor de edad de quien usted es tutor) en esta investigación, por favor firme y feche este documento en los espacios proporcionados en la parte inferior y ponga sus iniciales en cada página. Su firma significa que usted acepta lo siguiente:

1. Se me ha dado información completa y adecuada en forma verbal y por escrito sobre el objetivo del estudio de este protocolo de investigación, sus beneficios y riesgos implicados.
2. Se me ha informado que puedo retirar mi consentimiento y terminar la participación de mi hijo(a) (o paciente menor de edad de quien soy tutor) en el estudio en cualquier momento sin afectar mi derecho a recibir atención médica.
3. Es mi responsabilidad preguntar para aclarar cualquier punto que no entienda claramente en relación con la participación en este estudio de mi hijo(a) (o paciente menor de edad de quien soy tutor). He hecho todas las preguntas a la persona que realiza el proceso de consentimiento y he recibido respuestas satisfactorias.
4. No he ocultado o distorsionado cualquier condición médica actual o cualquier antecedente médico que pudiera perjudicar o afectar la salud de mi hijo(a) (o paciente menor de edad de quien soy tutor). He respondido todas las preguntas en relación con su salud en forma precisa y verdadera.
5. Tengo 18 años de edad o más y soy legalmente capaz de dar este consentimiento como responsable de mi hijo(a) o como tutor del paciente menor de edad.
6. Acepto que mi hijo(a) (o paciente menor de edad del cual soy tutor) participe en este estudio de manera voluntaria sin que me hayan presionado, manipulado u obligado. Entiendo que mi negación o la discontinuación de su participación en cualquier momento, no implicará penalidad o pérdida de beneficios a los que de otra forma tiene derecho.
7. Entiendo y estoy de acuerdo en que la información obtenida a partir del presente estudio puede ser utilizada para la publicación de estos resultados como parte de la divulgación científica y como apoyo a la práctica clínica, pero que en todo momento se utilizara un código asignado para mantener el anonimato y la confidencialidad de los datos de mi hijo(a) o paciente menor de edad de quien soy tutor.
8. Me han explicado que la información personal y clínica que he consentido en proporcionar conservará la privacidad de mi hijo(a) (o paciente menor de edad de quien soy tutor) y que se utilizará solo para los fines que deriven de este estudio. Los datos relacionados con la privacidad personal y/o familiar de mi hijo(a) o paciente menor de edad de quien soy tutor, serán manejados en forma confidencial ya que se utilizará un código asignado para mantener su anonimato y la confidencialidad de todos los datos y resultados.
9. Los investigadores que participan en este proyecto se han comprometido a proporcionarme la información actualizada que pueda ser importante para la salud de mi hijo(a) o paciente menor de edad de quien soy tutor y que se obtenga durante el estudio en el momento en el que lo solicite y me entregarán una copia firmada de este documento de consentimiento informado.



Autorización para el acceso al expediente clínico del paciente y uso de datos clínicos

Se le solicita que indique su acuerdo o desacuerdo para que los investigadores responsables de este proyecto puedan revisar el expediente clínico de su hijo(a) o paciente menor de edad de quien usted es tutor y utilizar los datos clínicos que se encuentran descritos en el mismo, de manera anónima para este protocolo de investigación, cuyos objetivos y procedimientos se le han explicado. Marque con una X su respuesta:

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

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

Autorización para el uso de mis datos personales y de contacto

Se le solicita que indique su acuerdo o desacuerdo para que únicamente los investigadores responsables de este estudio de investigación puedan utilizar los datos personales de contacto como teléfono fijo, teléfono móvil, correo electrónico o redes sociales que usted ha indicado, para poder localizarme de ser necesario para una posible cita y/o entrevista o participación en un seguimiento de la enfermedad y/o tratamiento de su hijo(a) o paciente menor de edad de quien usted es tutor. Marque con una X su respuesta:

Sí, doy mi autorización a los investigadores que me localicen utilizando mis datos de contacto para un posible seguimiento de la enfermedad o tratamiento de mi hijo(a) o paciente menor de edad de quien soy tutor, como me han explicado.

No doy mi autorización a los investigadores que me localicen utilizando mis datos de contacto para un posible seguimiento de la enfermedad o tratamiento de mi hijo(a) o paciente menor de edad de quien soy tutor, como me han explicado.

Autorización para informar a mi médico tratante de la participación de mi hijo(a) o paciente de quien soy tutor en este estudio de investigación y para que sus resultados sean incluidos en su expediente clínico

Se le solicita que indique su acuerdo o desacuerdo para que los investigadores responsables de este estudio de investigación le informen al médico tratante de su hijo(a) o paciente menor de edad de quien soy tutor, el Dr. Luis Fernando Pérez González, que ha autorizado su participación en este estudio de farmacocinética de antimicrobianos con el número de registro 69-21 ante el CEI de este hospital y para que los

resultados obtenidos con las muestras de sangre que ha consentido que proporcione sean incluidos en su expediente clínico para que puedan ser utilizados como referencia para su tratamiento por su médico tratante. Marque con una X su respuesta:

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

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

Por medio del presente documento de consentimiento informado acepto que mi hijo(a) o paciente menor de edad de quien soy tutor, participe en el estudio de investigación denominado "Implementación de un programa piloto para la monitorización de antibióticos en pacientes pediátricos", de manera libre y voluntaria.

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

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

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

Hospital Central
Dr. Ignacio Morones Prieto

26 ABO. 2021

COMITE DE ETICA
EN INVESTIGACION
SAN LUIS POTOSI, S.L.P.

Hospital Central
Dr. Ignacio Morones Prieto

COMITE
DE
INVESTIGACION

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

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



Q.F.B. Rodrigo Velarde Salcedo
INVESTIGADOR PARTICIPANTE EN EL PROTOCOLO
CÉDULA PROFESIONAL 12070906



Dr. Luis Fernando Pérez González INVESTIGADOR PRINCIPAL Jefe del Área de Aislados de la División de Pediatria. Hospital Central "Dr. Ignacio Morones Prieto" CÉDULA PROFESIONAL 652088	Dra. Susanna Edith Medellín Garibay CO-INVESTIGADOR Laboratorio de Biofarmacia y Farmacocinética Facultad de Ciencias Químicas, Universidad Autónoma de San Luis Potosí CÉDULA PROFESIONAL 8900474
--	--

Anexo 11. Carta de asentimiento informado para los pacientes de 12 años o más de edad.



26 AGO. 2021

COMITE DE ETICA
EN INVESTIGACION
SAN LUIS POTOSI, S.L.P.

ANEXO 3. DOCUMENTO DE ASENTIMIENTO INFORMADO

HOSPITAL CENTRAL "DR. IGNACIO MORONES PRIETO"
FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS, UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE SAN LUIS POTOSÍ



COMITE
DE
INVESTIGACION

PACIENTE MENOR DE EDAD

TÍTULO DEL PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN	
Implementación de un programa piloto para la monitorización de antibióticos en pacientes pediátricos.	
Nº REGISTRO DEL PROTOCOLO AUTORIZADO ANTE EL COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN	PERIODO DE EJECUCIÓN DEL PROTOCOLO AUTORIZADO
69-21	26ago2021-26ago2022
INVESTIGADOR PRINCIPAL	ADSCRIPCIÓN DEL INVESTIGADOR PRINCIPAL
Dr. Luis Fernando Pérez González	Área de aislados División de Pediatría Hospital Central "Dr. Ignacio Morones Prieto"
CO-INVESTIGADOR	ADSCRIPCIÓN DEL CO-INVESTIGADOR
Dra. Susanna Edith Medellín Garibay	Laboratorio de Biofarmacia y Farmacocinética Facultad de Ciencias Químicas Universidad Autónoma de San Luis Potosí

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

El Departamento de Pediatría del Hospital Central "Dr. Ignacio Morones Prieto" realiza un estudio de investigación en colaboración con la Facultad de Ciencias Químicas de la Universidad Autónoma de San Luis Potosí con el objetivo de estudiar el comportamiento de antibióticos en niños para saber si las dosis de cada paciente son adecuadas.

Te invitamos a participar en este estudio porque te eres un paciente menor de edad y estás bajo tratamiento con antibióticos. Algunas bacterias, hongos o parásitos, son capaces de producir enfermedades que se pueden complicar y poner en riesgo tu vida, por lo que es necesaria la administración de antibióticos para prevenir y/o tratar estas complicaciones. Es necesario usar las dosis adecuadas de antibióticos para asegurar que los pacientes se curen y no tengan efectos secundarios. Para esto es necesario analizar estos medicamentos en la sangre.

Tu participación en el estudio consistiría en que nos respondas algunas preguntas acerca de ti. También te vamos a pedir que nos permitas tomar dos muestras de tu sangre, cada una de 3 ml, que equivalen a una cucharada. Todas las muestras se obtendrán mediante la punción de la vena de tu antebrazo con una jeringa estéril en la que se colocará directamente un tubo especial para la recolección de sangre. Al mismo tiempo se pinchará tu dedo índice o medio de la mano que prefieras, y tomaremos de 2 a 4 gotitas de sangre. Siempre estarás acompañado(a) de tus papás o tutor para que te sientas cómodo(a) durante este estudio.

Si aceptas participar en este estudio, durante la toma de muestra de sangre pudieras sentir dolor, una sensación leve de ardor y es posible que aparezca un moretón que desaparecerá en máximo dos días. Hay una baja posibilidad de presentar inflamación o que se forme un coágulo en el sitio donde se puncione para tomar la muestra de sangre. En este caso, deberás decirle al **Dr. Luis Fernando Pérez González** o al médico en guardia inmediatamente.

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

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

Es importante que sepas que los resultados de este estudio serán publicados en alguna revista científica especial para médicos, enfermeras y otras personas que trabajen en cosas relacionadas con la salud de los pacientes. Pero todos tus datos y los de todas las otras participantes serán anónimos, de tal manera que tú o cualquiera de los pacientes que participen en este estudio no podrán ser identificados.

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

Si tienes alguna duda, por más pequeña que sea; puedes preguntarle con toda la confianza a la **Dra. Susanna Edith Medellín Garibay** o al **Dr. Luis Fernando Pérez González** y ellos te ayudará a resolverla con toda claridad.

- Sí quiero participar
 No quiero participar

Nombre: _____

Fecha: _____



Dr. Luis Fernando Pérez González
Investigador principal del estudio de investigación



Anexo 12. Carta de revocación de consentimiento informado para los padres o tutores de los pacientes incluidos en el estudio.



ANEXO 2.

REVOCACIÓN DEL CONSENTIMIENTO INFORMADO

Manifiesto al Investigador Principal, el **Dr. Luis Fernando Pérez González** que es mi voluntad revocar el consentimiento informado que he aceptado el día _____, para que mi hijo(a) (o paciente menor de edad de quien soy tutor) participe en el estudio del protocolo de Investigación titulado **“Implementación de un programa piloto para la monitorización de antibióticos en pacientes pediátricos”**. Es mi derecho solicitar que los datos clínicos y personales, así como los resultados de las pruebas que le han realizado a mi hijo(a) (o paciente menor de edad de quien soy tutor) hasta el momento sean eliminadas de esta investigación y ya no sean incluidas en los resultados finales y los reportes o publicaciones que se generarán de este estudio de investigación.

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

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

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

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

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

Dr. Luis Fernando Pérez González
INVESTIGADOR PRINCIPAL
Jefe del Área de Aislados de la División de
Pediatría.
Hospital Central "Dr. Ignacio Morones Prieto"
CÉDULA PROFESIONAL 652088



Anexo 13. Carta de aprobación del protocolo de investigación ante el Comité de Ética en Investigación del Hospital Central "Dr. Ignacio Morones Prieto".



San Luis Potosí, S.L.P., a 26 de agosto de 2021

Dr. Luis Fernando Pérez González
Investigador principal
PRESENTE.-

Por este medio se le comunica que su protocolo de investigación titulado **"Implementación de un programa piloto para la monitorización de antibióticos en pacientes pediátricos"**, fue evaluado por el Comité de Investigación, con Registro en COFEPRIS 17 CI 24 028 093, así como por el Comité de Ética en Investigación de esta Institución con Registro CONBIOETICA-24-CEI-001-20160427, y fue dictaminado como:

APROBADO

El número de registro es **69-21**, el cual deberá agregar a la documentación subsecuente, que presente a ambos comités.

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

*Se le recuerda que todos los pacientes que participen en el estudio deben firmar la versión sellada del formato de consentimiento informado.

Atentamente

[Redacted signature]

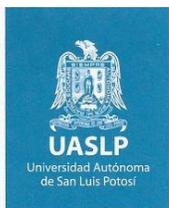
Dr. [Redacted]
Subdirección de Investigación en Salud
Hospital Central "Dr. Ignacio Morones Prieto"



C.C.P. Archivo

[Redacted signature]

Anexo 14. Carta de aprobación del protocolo de investigación ante el Comité de Ética en Investigación y Docencia de la Facultad de Ciencias Químicas de la Universidad Autónoma de San Luis Potosí.



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

17 de noviembre de 2021

**DRA. SUSANNA EDITH MEDELLÍN GARIBAY
PROFESORA INVESTIGADORA.
FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS.
UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE SAN LUIS POTOSÍ.
PRESENTE.**

Con relación a su solicitud de revisión del protocolo titulado "IMPLEMENTACIÓN DE UN PROGRAMA PILOTO PARA LA MONITORIZACIÓN DE ANTIBIÓTICOS EN PACIENTES PEDIÁTRICOS", aprobado por el Comité de Ética y por el Comité de Investigación Científica del Hospital General "Dr. Ignacio Morones Prieto" con registro 69-21, se le comunica que éste fue evaluado en la sesión del 17 de noviembre del año en curso por el Comité Ética en 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 **CEID2021-013-S**

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

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

ATENTAMENTE

www.uaslp.mx

**Dra. Silvia Romano Moreno
Presidente del CEID-FCQ**



Ccp. Archivo

Glosario

Absorción: Entrada de los fármacos al organismo desde el lugar donde se administran (tracto gastrointestinal, tejido muscular, etc.). (135)

Aclaramiento de creatinina: Velocidad de eliminación de la creatinina del organismo expresada como volumen de plasma sanguíneo aclarado de creatinina por unidad de tiempo (mL/min). Ayuda a estimar la tasa de filtración glomerular y es un marcador de función renal. (136)

Aclaramiento de un fármaco: Medida de la tasa de eliminación de un fármaco, definida como el volumen de plasma sanguíneo liberado del fármaco por unidad de tiempo. (136)

Antibiótico: Sustancia química que inhibe el crecimiento de microorganismos, causando daño mínimo al organismo huésped. (72)

Anticoagulante: Sustancia añadida a muestras de sangre para prevenir su coagulación. Puede incluir EDTA, heparina, citrato de sodio, etc.

Área bajo la curva: Integral de la curva de concentraciones plasmáticas contra tiempo, en un intervalo de tiempo definido. Representa una medida de exposición a un fármaco después de su administración. (136)

Asentimiento informado: Documento en el que un paciente menor de edad acepta participar en un proyecto de investigación, conociendo en qué consiste dicha participación y los posibles riesgos. (25)

Columna: En cromatografía, se refiere a un tubo sólido en donde se empaquetan partículas de fase estacionaria, que interactúan con los compuestos químicos presentes en una muestra durante una separación cromatográfica. (137)

Comité de ética en investigación: Organismo responsable de evaluar y dictaminar protocolos de investigación en seres humanos y/o animales, con base en guías éticas institucionales. (23)

Concentración mínima inhibitoria: Concentración mínima de un antibiótico capaz de detener el crecimiento de un microorganismo específico. (72)

Concentración plasmática: Cantidad de fármaco presente en plasma sanguíneo, expresado como peso de fármaco por unidad de volumen de plasma. (23)

Concentración valle: Concentración plasmática de un fármaco medida justo antes de la siguiente administración. (136)

Consentimiento informado: Acuerdo escrito en el cual un sujeto de investigación o su representante legal autoriza su participación en un proyecto de investigación, conociendo los procedimientos a los que se someterá y sus potenciales riesgos. (23)

Cromatografía de líquidos: Método físico de separación de mezclas, donde los compuestos se separan al distribuirse entre una fase móvil líquida y una fase estacionaria sólida. (137)

Cromatograma: Gráfico de la señal producida por el detector de un cromatógrafo durante una separación cromatográfica, contra el tiempo. (137)

Curva de calibración: Descripción de la relación entre la concentración de un compuesto que de interés, y la señal analítica producida en el equipo de medición. (23)

Distribución: Transporte de un fármaco dentro del torrente sanguíneo y su penetración a tejidos después de su administración y/o absorción. (135)

Efecto de acarreo: Efecto generado por un incremento en la señal analítica de un equipo, debido a contaminación de muestras anteriores. (23)

Efecto de Matriz: Influencia de los componentes de la matriz biológica sobre el análisis de un compuesto de interés. Puede incluir interferencias en la medición o un incremento/disminución en la señal analítica. (23)

Enfermedad infecciosa: Enfermedad ocasionada por organismos como bacterias, hongos, virus o parásitos. (72)

Espectrometría de masas: Método de análisis en el que un compuesto es ionizado y fragmentado, para posteriormente separar los fragmentos en función de la relación de su masa atómica o molecular y su carga eléctrica. (137)

Estabilidad: Capacidad de un compuesto químico a analizar en una matriz biológica, de conservar sus características desde la toma de muestra, hasta su análisis. (23)

Estimación bayesiana: En farmacocinética, se refiere al uso de la Teoría Bayesiana para estimar parámetros farmacocinéticos individuales. Inicialmente estos parámetros se calculan con variables clínicas y antropométricas del paciente. Al obtener más información (las concentraciones plasmáticas), estos parámetros se recalculan y se obtiene una estimación individual más precisa. (136)

Exactitud: Concordancia entre un valor obtenido experimentalmente y el valor real. (23)

Excreción: Salida del fármaco y/o sus metabolitos desde el torrente sanguíneo al exterior del organismo. (135)

Farmacocinética: Ciencia que estudia la cinética de los procesos de absorción, distribución, metabolismo y excreción de fármacos en el organismo. (136)

Farmacodinamia: Estudio de los efectos fisiológicos y bioquímicos de los fármacos en el organismo, incluyendo sus mecanismos de acción y la relación entre las concentraciones y el efecto farmacológico. (136)

Fase móvil: Fluido que penetra a través de una fase estacionaria durante una separación cromatográfica. (137)

Inmunosupresión: Inhibición de uno o más componentes del sistema inmune innato o adaptativo, como resultado de enfermedades subyacentes o fármacos administrados. (138)

Linealidad: Capacidad de un método analítico de obtener una respuesta proporcional a la concentración de un compuesto en una muestra. (23)

Matriz biológica: Material de origen biológico que contiene al compuesto de interés que se va a analizar. (23)

Metabolismo de fármacos: Cambios bioquímicos que sufren los fármacos para eliminarse más fácilmente del organismo. (135)

Muestra blanco: Matriz biológica libre del compuesto que se va a analizar. (23)

Plasma sanguíneo: Líquido obtenido después de separar los componentes celulares de sangre anticoagulada mediante centrifugación. (135)

Precisión: Grado de concordancia entre resultados cuando se realizan análisis repetidos en una muestra homogénea. (23)

Repetibilidad: Precisión bajo las mismas condiciones de operación en un intervalo corto de tiempo. (23)

Reproducibilidad: Precisión bajo condiciones de operación distintas entre sí. (23)

Selectividad: Capacidad de un método analítico de diferenciar y cuantificar un compuesto de interés, sin presentar interferencia de otras sustancias presentes en la muestra. (23)

Vida media (o semivida) de eliminación: Tiempo que tarda en reducirse a la mitad la concentración de un fármaco en plasma. (135)

Volumen de distribución: Volumen hipotético necesario para disolver la cantidad de fármaco presente en el organismo y obtener una concentración plasmática medida. (135)