



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



“Diseño de una estrategia para optimizar la terapia de Piperacilina/Tazobactam en neonatos con infecciones mediante aproximación poblacional”

TESIS

Para la obtención del título de
Maestría en Ciencias Farmacobiológicas

PRESENTA

Q.F.B BOER PÉREZ FRIDA SOFÍA

DIRECTORA

Dra. Rosa del Carmen Milán Segovia

Co-DIRECTORA

Dra. María Victoria Lima Rogel

ASESORAS

Dra. Silvia Romano Moreno

Dra. Susanna Edith Medellín Garibay

San Luis Potosí, San Luis Potosí. 13 agosto de 2021

Diseño de una estrategia para optimizar la terapia de Piperacilina/Tazobactam en neonatos con infecciones mediante aproximación poblacional © 2021 by Frida Sofía Boer Pérez is licensed under CC BY-NC-ND 4.0. To view a copy of this license, visit <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>



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

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

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

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

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

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



San Luis Potosí, S.L.P.
Agosto 09, 2021

**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 la alumna de Maestría QFB. Frida Sofía Boer Pérez, titulada “Diseño de una estrategia para optimizar la terapia de Piperacilina/Tazobactam en neonatos con infecciones mediante aproximación poblacional”, ha sido concluida y aprobada por el comité tutorial para dar inicio a los trámites correspondientes para su titulación, la cual tendrá lugar el próximo día jueves 12 de agosto a las 11:00 hrs. En el Auditorio chico (G203), de la facultad.

ATENTAMENTE

Dra. Rosa Del Carmen Milán Segovia
Director de Tesis

Dra. Victoria Lima Rogel
Co-director

Dra. Silvia Romano Moreno
Asesor

Dra. Susanna Edith Medellín Garibay
Asesor



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



“Diseño de una estrategia para optimizar la terapia de Piperacilina/Tazobactam en neonatos con infecciones mediante aproximación poblacional”

TESIS

Para la obtención del título de
Maestría en Ciencias Farmacobiológicas

PRESENTA

Q.F.B BOER PÉREZ FRIDA SOFÍA

DIRECTORA

Dra. Rosa del Carmen Milán Segovia

Co-DIRECTORA

Dra. María Victoria Lima Rogel

ASESORAS

Dra. Silvia Romano Moreno
Dra. Susanna Edith Medellín Garibay

SINODALES

Dra. Rosa del Carmen Milán Segovia

Facultad de Ciencias Químicas
Universidad Autónoma de San Luis Potosí

Dra. María Victoria Lima Rogel

Hospital Central “Dr. Ignacio Morones Prieto”

Dra. Silvia Romano Moreno

Facultad de Ciencias Químicas
Universidad Autónoma de San Luis Potosí

Dra. Susanna Edith Medellín Garibay

Facultad de Ciencias Químicas
Universidad Autónoma de San Luis Potosí

San Luis Potosí, S.L.P. agosto 2021

DEDICATORIA

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

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

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

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

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

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

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

Rosalind Franklin

AGRADECIMIENTOS

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

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

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

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

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

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

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

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

RESUMEN

Introducción: Piperacilina/Tazobactam (PIP/TAZ) posee un amplio espectro antibiótico incluyendo bacterias anaerobias y productoras de betalactamasas. Se emplea “off label” en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales para infecciones nosocomiales complicadas. La variabilidad interindividual atribuida a las diferencias fisiológicas que presentan los neonatos conduce a alta variación en los parámetros farmacocinéticos de PIP/TAZ, lo que afecta su eficacia clínica e incrementa la probabilidad de desarrollar farmacorresistencia y nefrotoxicidad. La aplicación de estudios farmacocinéticos poblacionales en neonatos representa una herramienta para la optimización de la terapia farmacoterapéutica. **Objetivo:** Diseñar una estrategia para optimizar la terapia de PIP/TAZ en neonatos con infecciones graves a partir de concentraciones plasmáticas (Cp) de ambos fármacos y de un modelo farmacocinético poblacional de referencia. **Metodología:** Se validó un método analítico por cromatografía de líquidos de ultra alta resolución acoplada a un detector de espectrometría de masas en tándem (UPLC-MS/MS) para cuantificar PIP/TAZ en micro-muestras de plasma de pacientes neonatos con infecciones graves. Se realizó la búsqueda de modelos farmacocinéticos poblacionales de PIP/TAZ en pediátricos, de los cuales se utilizó el modelo de Li y cols., 2013 como referencia en el diseño de los tiempos de muestreo óptimos para monitorización de la terapia en neonatos mediante aproximación poblacional. Se desarrolló un estudio analítico y longitudinal en un grupo piloto de 7 neonatos con diagnóstico o sospecha de infección grave bajo tratamiento con PIP/TAZ. Se evaluó la capacidad predictiva de los modelos descritos en la bibliografía con las Cp de PIP/TAZ observadas en el grupo piloto, haciendo uso del programa NONMEM®. **Resultados:** El método analítico por UPLC-MS/MS demostró su validez para cuantificar PIP/TAZ en muestras de 50 µL de plasma. El método fue lineal, preciso y exacto en el intervalo de 0.65 a 100 µg/mL para PIP y de 0.6 a 72.0 µg/mL para TAZ (NOM-177-SSA1-2013). El esquema de muestreo sugerido consta de 3 muestras sanguíneas post-infusión: la primera entre 0.5 y 3 h, la segunda entre 4 y 6 horas y la tercera entre 7 y 8 horas, para un intervalo de dosificación de 8 h. Los tiempos sugeridos cambian para un intervalo de 12 horas. La Cp media observada en el grupo piloto fue de 61.5 (5.7 – 151.2) mg/L para PIP y de 5.6 (1.1-10.9) mg/L para TAZ con dosis de 100 y 12.5 mg/Kg, respectivamente, en intervalos de 8 o 12 horas. Las Cp PIP y Cp TAZ observadas no presentaron ajuste con los modelos poblacionales evaluados. **Conclusiones:** Se diseñó una estrategia para la optimización de la terapia antimicrobiana de PIP/TAZ en población neonatal que consta de un método analítico para la cuantificación de PIP/TAZ mediante UPLC-MS/MS, y los tiempos de muestreo óptimos aptos para la monitorización de la terapia. Las Cp observadas en el grupo piloto no se ajustaron a los modelos de PIP/TAZ reportados en la bibliografía en pediatría, lo que implica la necesidad de diseñar un modelo farmacocinético en población neonatal mexicana. **Palabras clave:** antimicrobianos, neonato, piperacilina, farmacocinética, simulaciones.

ABSTRACT

Introduction: Piperacillin/Tazobactam (PIP/TAZ) has a broad antibiotic spectrum including anaerobic and beta-lactamase producing bacteria. It is used "off label" in the Neonatal Intensive Care Unit to treat complicated nosocomial infections. Interindividual variability attributed to physiological differences observed in neonates leads to high variation in PIP/TAZ pharmacokinetic parameters, which affects its clinical efficacy and increases the probability of developing drug resistance and nephrotoxicity. The application of population pharmacokinetic studies in neonates represents a tool for the optimization of this pharmacotherapeutic therapy. **Objective:** To design a strategy to optimize PIP/TAZ therapy in neonates with severe infections based on plasma concentrations (C_p) of both drugs and a reference population pharmacokinetic model. **Methodology:** An analytical method by ultra-high performance liquid chromatography coupled to a tandem mass spectrometry (UPLC-MS/MS) was validated to quantify PIP/TAZ in plasma micro-samples from neonatal patients with severe infections. A research for previous population pharmacokinetic models of PIP/TAZ in pediatrics was performed; the model of Li et al, 2013 was used as a reference in the design of optimal sampling times for therapeutic drug monitoring in neonates by population-based approach. An analytical and longitudinal study was carried out in a pilot group of 7 neonates with a diagnosis or suspicion of serious infection and under treatment with PIP/TAZ. The predictive performance of the models described in the bibliography was evaluated with the C_p of PIP/TAZ observed in the pilot group, using the NONMEM® program. **Results:** The analytical method by UPLC-MS/MS was validated to quantify PIP/TAZ from samples of 50 µL of plasma. The method was linear, precise and accurate from 0.65 to 100 µg/mL for PIP and 0.6 to 72.0 µg / mL for TAZ (NOM-177-SSA1-2013). The suggested sampling scheme consists of 3 post-infusion blood samples: the first between 0.5 and 3 h, the second between 4 and 6 h and the third between 7 and 8 h post-dose, for an 8 h dosing interval. The suggested times changed for a 12-hour interval. The population models evaluated are not sufficient to describe the observed C_p PIP and C_p TAZ in neonates with severe infections. **Conclusions:** A strategy was designed for the optimization of PIP/TAZ antimicrobial therapy in the neonatal population that consists of an analytical method for the quantification of PIP/TAZ by UPLC-MS/MS, and optimal sampling times suitable for therapeutic drug monitoring. The predictions obtained by the population PIP/TAZ pharmacokinetic models in pediatrics reported in the literature, do not match with observed concentrations in neonatal patients from current clinical setting. Then, it is necessary and important to develop a pharmacokinetic model in the Mexican neonatal population to optimize PIP/TAZ therapy in this special group of patients.

Key Words: antimicrobials, neonate, piperacillin, pharmacokinetics, simulation.

ÍNDIC

| | |
|---|----|
| CAPÍTULO I. INTRODUCCIÓN..... | 1 |
| CAPÍTULO II. ANTECEDENTES | 3 |
| 2.1 Piperacilina/Tazobactam..... | 3 |
| 2.2 Farmacocinética PIP/TAZ | 5 |
| 2.3 Objetivo terapéutico PIP/TAZ..... | 6 |
| 2.4 Monitorización terapéutica | 6 |
| 2.5 Desarrollo de modelos farmacocinéticos poblacionales en neonatos | 7 |
| CAPÍTULO III. JUSTIFICACIÓN | 8 |
| CAPÍTULO IV. HIPÓTESIS DE TRABAJO | 11 |
| CAPÍTULO V. OBJETIVOS | 11 |
| 5.1 Objetivo general..... | 11 |
| 5.2 Objetivos específicos | 11 |
| CAPÍTULO VI. METODOLOGÍA | 12 |
| 6.1 Validación de la técnica cromatográfica por UPLC-MS/MS para la cuantificación de PIP/TAZ en muestras plasmáticas de pacientes neonatos..... | 12 |
| 6.1.1 Selectividad..... | 14 |
| 6.1.2 Límite inferior de cuantificación (LIC)..... | 14 |
| 6.1.3 Linealidad | 14 |
| 6.1.4 Efecto de matriz para métodos por espectrometría de masas..... | 15 |
| 6.1.5 Efecto de acarreo para métodos por espectrometría de masas..... | 15 |
| 6.1.2 Precisión..... | 15 |
| 6.1.2.1 Repetibilidad..... | 15 |
| 6.1.2.2 Reproducibilidad | 16 |
| 6.1.3 Exactitud | 16 |
| 6.1.4 Estabilidad de la muestra..... | 16 |
| 6.2 Establecimiento de los tiempos de muestreo óptimos para la monitorización de la terapia de PIP/TAZ en neonatos..... | 17 |
| 6.2.1 Identificación de los modelos farmacocinéticos poblacionales reportados por otros autores y selección del modelo de referencia..... | 17 |

| | |
|---|----|
| 6.2.2 Modelo de referencia en el programa NONMEM..... | 19 |
| 6.2.3 Construcción de una base de datos a partir de simulaciones estocásticas. | 19 |
| a) Estimación de los parámetros farmacocinéticos típicos a partir de diferentes tamaños de muestra. | 20 |
| b) Evaluación del CLPIP con diferentes valores de BW y PNA. | 20 |
| c) Cálculo de la capacidad de detección de cambio en el valor del CLPIP esperada para un tamaño de muestra específico. | 20 |
| 6.2.5 Evaluación de los diferentes esquemas de muestreo y selección del esquema óptimo. | 21 |
| 6.3 Cuantificación de PIP/TAZ en un grupo piloto de neonatos con infecciones graves. | 21 |
| 6.3.1 Criterios de selección de pacientes. | 21 |
| a) Criterios de inclusión. | 21 |
| b) Criterios de no inclusión. | 22 |
| c) Criterios de eliminación..... | 22 |
| 6.3.2 Toma de muestras sanguíneas y análisis de muestras plasmáticas. | 22 |
| 6.3.3 Recolección de datos del expediente clínico. | 23 |
| 6.4 Evaluación de la capacidad predictiva de los modelos farmacocinéticos de referencia en un grupo piloto de neonatos. | 23 |
| a) Construcción de los archivos control y archivos de datos para el programa NONMEM. | 23 |
| b) Evaluación de la capacidad de estimación <i>a priori</i> de las Cp PIP y Cp TAZ de los modelos farmacocinéticos poblacionales. | 26 |
| c) Evaluación de la capacidad de estimación de Cp PIP y Cp TAZ con enfoque Bayesiano de los modelos farmacocinéticos poblacionales. | 26 |
| 6.5 Análisis estadístico..... | 27 |
| CAPÍTULO VII. RESULTADOS..... | 27 |
| 7.1 Validación de la técnica cromatográfica por UPLC-MS/MS para la cuantificación de PIP-TAZ en muestras plasmáticas de pacientes neonatos. | 27 |
| 7.1.1 Selectividad. | 27 |
| 7.1.2 Límite inferior de cuantificación. | 30 |

| | | |
|---|---|----|
| 7.1.3 | Linealidad..... | 30 |
| 7.1.4 | Efecto matriz y efecto de acarreo para métodos por espectrometría de masas. 33 | |
| 7.1.5 | Precisión..... | 34 |
| 7.1.6 | Exactitud..... | 34 |
| 7.1.4 | Estabilidad de la muestra..... | 36 |
| 7.2 | Establecimiento de los tiempos de muestreo óptimos para la monitorización de la terapia de PIP/TAZ en neonatos..... | 36 |
| 7.2.1 | Evaluación del tamaño de muestra óptimo para el desarrollo de un modelo farmacocinético poblacional para PIP..... | 36 |
| b) | Evaluación del comportamiento del CLPIP con diferentes valores de BW y PNA..... | 37 |
| C) | Cálculo de la capacidad de detección de cambio en el valor del CLPIP esperada para un tamaño de muestra específico..... | 39 |
| 7.2.2 | Evaluación de los diferentes esquemas de muestreo y selección del esquema óptimo..... | 39 |
| 7.3 | Cuantificación de PIP/TAZ en un grupo piloto de neonatos con infecciones graves..... | 41 |
| 7.3.1 | Características de los pacientes..... | 41 |
| 7.4 | Evaluación de la capacidad predictiva de los modelos farmacocinéticos de referencia en el grupo piloto de neonatos..... | 42 |
| CAPÍTULO VIII. DISCUSIÓN..... | | 51 |
| CAPÍTULO IX. CONCLUSIONES..... | | 58 |
| CAPÍTULO X. BIBLIOGRAFÍA..... | | 60 |
| CAPÍTULO XI. ANEXOS..... | | 67 |
| Anexo I. Cartas de aprobación de los comités de Ética en Investigación..... | | 68 |
| Anexo II. Consentimiento informado..... | | 71 |
| Anexo III. Cuadro de operacionalización de variables..... | | 82 |
| Anexo IV. Formato de recolección de datos..... | | 84 |
| | | 84 |
| CAPÍTULO XI. GLOSARIO..... | | 85 |

ÍNDICE DE TABLAS

| | |
|--|----|
| Tabla 1. Condiciones cromatográficas para la detección de PIP/TAZ..... | 12 |
| Tabla 2. Condiciones de operación del detector | 13 |
| Tabla 3. Modelos farmacocinéticos poblacionales para PIP/TAZ que incluyen neonatos..... | 18 |
| Tabla 4. Caracterización de la VII y el modelo de error residual del modelo farmacocinético poblacional de referencia. | 19 |
| Tabla 5. Valores farmacocinéticos típicos reportados para PIP en el modelo de referencia. | 20 |
| Tabla 6. Parámetros típicos, modelos de error y sus estimas iniciales para cada modelo farmacocinético poblacional de PIP/TAZ..... | 25 |
| Tabla 7. Límite inferior de cuantificación para PIP/TAZ. | 30 |
| Tabla 8. Linealidad de PIP/TAZ en plasma. | 31 |
| Tabla 9. Linealidad: Cp y % Recobro para PIP/TAZ | 33 |
| Tabla 10. Evaluación del efecto matriz normalizado de PIP/TAZ en plasma. | 33 |
| Tabla 11. Evaluación del efecto de acarreo de PIP/TAZ en plasma. | 34 |
| Tabla 12. Resultados de las pruebas de repetibilidad y reproducibilidad..... | 35 |
| Tabla 13. Resultados de las pruebas de estabilidad para PIP/TAZ en muestras en plasma..... | 36 |
| Tabla 14. Parámetros farmacocinéticos típicos estimados con diferentes tamaños de muestra. | 37 |
| Tabla 15. Capacidad de detección de cambio en el valor de CLPIP esperada para una N=25 (potencia de 90% y $\alpha=0.05$)..... | 39 |
| Tabla 16: Parámetros farmacocinéticos típicos estimados con diferentes esquemas de muestreo. | 40 |
| Tabla 17. Características antropométricas y clínicas de los pacientes incluidos en el estudio..... | 41 |
| Tabla 18. EMP para las Cp PIP y Cp TAZ con su IC95% | 49 |
| Tabla 19. EAP para las Cp PIP y Cp TAZ con su IC95% | 50 |

ÍNDICE DE FIGURAS

| | |
|---|----|
| Figura 1. Tratamiento de muestras plasmáticas para la cuantificación de PIP/TAZ.. | 14 |
| Figura 2. Cromatogramas de muestra blanco. | 28 |
| Figura 3. Cromatogramas característicos de cada analito. | 29 |
| Figura 4. Curvas de calibración en plasma para PIP/TAZ..... | 32 |
| Figura 5. Variación en el valor del CLPIP con diferentes valores de BW y PNA. | 38 |
| Figura 6. Cp PIP observadas por paciente en el grupo piloto y estimadas por el modelo farmacocinético poblacional de Cohen y cols. 2012 a priori y con estimación Bayesiana..... | 43 |
| Figura 7. Cp de PIP observadas por paciente en el grupo piloto y las estimadas por el modelo farmacocinético poblacional de Li y cols. 2013 a priori y con estimación Bayesiana..... | 44 |
| Figura 8. Cp de PIP observadas por paciente en el grupo piloto y las estimadas por el modelo farmacocinético poblacional de Cohen y cols. 2014 a priori y con estimación Bayesiana..... | 45 |
| Figura 9. EMP, EAP y RECM en las Cp PIP con los modelos reportados en la bibliografía..... | 47 |
| Figura 10. EMP, EAP y RECM en las Cp TAZ con los modelos reportados en la bibliografía..... | 48 |
| Figura 11. Estrategia propuesta para optimizar la terapia antimicrobiana con PIP/TAZ en neonatos con infecciones graves. | 59 |

CAPÍTULO I. INTRODUCCIÓN

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

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

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

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

Piperacilina/Tazobactam (PIP/TAZ) es un antimicrobiano de amplio espectro, el cual se emplea de manera común para la farmacoterapia de pacientes pediátricos hospitalizados. Por su empleo "off label", la combinación PIP/TAZ se ha reservado para tratar infecciones nosocomiales complicadas en los neonatos. La eficacia de ese antimicrobiano combinado tiene relación con el tiempo en el cual sus concentraciones circulantes se mantienen superiores a la mínima concentración inhibitoria (16 y 0.25 mg/L, respectivamente) (11,12).

Con base al Plan Universitario de Control de la Resistencia Antimicrobiana de la UNAM, Ponce y cols. (2018) reportaron que el Hospital Infantil de México "Federico Gómez", el Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI y el Instituto Nacional de Pediatría, registraron elevada resistencia a antibióticos causada por microorganismos Gram negativos. La resistencia a PIP/TAZ fue identificada para *Escherichia coli* en 22%, *Klebsiella pneumoniae* 25%, *Pseudomonas aeruginosa* 19% y *Acinetobacter baumannii* 63% (13).

Desafortunadamente, existen limitados estudios de antimicrobianos, en particular de PIP/TAZ en población neonatal, por lo que se desconocen las alteraciones farmacocinéticas que puedan presentar en este tipo de pacientes. La amplia variabilidad interindividual en neonatos puede conducir a diferencias en los parámetros farmacocinéticos de disposición y eliminación de PIP/TAZ, lo que a su vez puede determinar su eficacia clínica e incrementar el riesgo de desarrollar fallas terapéuticas, resistencia o toxicidad (14,15). Ante este panorama, es preciso proponer la

individualización de esquemas de dosificación y con ello lograr la optimización farmacoterapéutica frente a casos de infecciones graves.

CAPÍTULO II. ANTECEDENTES

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

El uso de antimicrobianos en neonatos y lactantes en sus primeros 6 meses de vida produce disbiosis, con predominio de bacterias que fácilmente pueden desarrollar resistencia y translocación fuera del lumen intestinal, lo que los predispone a mayor riesgo de enfermedades infecciosas graves (16,17). Según Ting y cols. (2016), en pacientes prematuros el uso perinatal de antibióticos estuvo asociado con aumento en el desarrollo de retinopatía del prematuro (OR=1.18; IC 95%=1.06-1.32) y de mortalidad (OR=2.04; IC 95%=1.87-2.21) (18). De igual manera, se observó que el uso de antibióticos de amplio espectro tales como carbapenémicos, betalactámicos y vancomicina en pacientes pediátricos es factor de riesgo para adquirir infecciones por hongos (OR= 1.6; IC 95%= 1.1–2.4) (19).

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

2.1 Piperacilina/Tazobactam

PIP/TAZ es un medicamento compuesto por un antibiótico betalactámico y un inhibidor de betalactamasa, empleado para el tratamiento de infecciones graves producidas por gérmenes Gram positivos, Gram negativos y anaerobios. La inclusión de un inhibidor

de betalactamasa amplía su espectro antibiótico incluyendo bacterias productoras de betalactamasas (20).

En el año 2007 la Food and Drug Administration (FDA) aprobó el uso de PIP/TAZ para el tratamiento de infecciones relacionadas con bacterias resistentes o complicaciones en pacientes pediátricos de 2 a 12 años. Posteriormente, en el año 2011, la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) aprobó su uso para el tratamiento de complicaciones de las infecciones intraabdominales en niños de este mismo grupo de edad. La Asociación Española de Pediatría (AEP) recomienda el empleo de PIP/TAZ en niños de 2 a 12 años, únicamente para el tratamiento de neutropenia y de infecciones intraabdominales complicadas. La eficacia, seguridad y dosificación en niños menores a 2 años no se encuentran establecidas; a pesar de esto, PIP/TAZ es ampliamente utilizado “off-label” en este grupo de edad, incluso en recién nacidos pretérmino. En este caso, PIP/TAZ se indica como tratamiento para infecciones sistémicas, incluyendo bacteriemias e infecciones intraabdominales complicadas, como la enterocolitis necrosante, entre otras. Su aplicación en prematuros se justifica principalmente por la relación observada entre estas enfermedades y el deterioro del desarrollo neuronal y la muerte (21–23).

PIP. Es un antibiótico de espectro extendido que inhibe la síntesis de la pared bacteriana por su capacidad de interacción con proteínas de unión a penicilina (PBPs) presentes en las membranas bacterianas, lo que interfiere con la síntesis final de peptidoglicanos. Los peptidoglicanos le confieren estabilidad mecánica y rígida a la pared bacteriana gracias a su estructura enrejada con innumerables enlaces cruzados. La ausencia de peptidoglicanos favorece la ruptura osmótica y la pérdida de la estructura bacteriana, impide el desarrollo de la pared celular y provoca procesos de filamentación y bacteriólisis (24,25).

TAZ. Es un fármaco inhibidor de numerosas betalactamasas, excepto metalo-betalactamasas y enzimas AmpC, que se une de manera covalente a las mismas inhibiendo su acción enzimática. La administración concomitante de TAZ con PIP

mejora la actividad antimicrobiana de ésta proporcionándole el más amplio espectro antibacteriano de las penicilinas (25).

2.2 Farmacocinética PIP/TAZ

El valor reportado de concentración plasmática de PIP (Cp PIP) promedio es 141 µg/mL inmediatamente después de la aplicación de una infusión intravenosa de 50 mg/Kg de PIP en neonatos (26). No se cuenta con este dato para TAZ. Ambos fármacos se distribuyen ampliamente en tejidos corporales incluyendo el tejido de la mucosa intestinal, pulmones y piel. Su penetración en tejido adiposo y óseo es menor a 30% y su unión a proteínas plasmáticas de 20 a 30%. El volumen de distribución aparente en neonatos con edad postnatal (PNA) <2 meses es de 0.42 L/Kg para PIP y 0.57 L/Kg para TAZ (27).

Ambos fármacos son metabolizados a nivel hepático por la enzima CYP3A4 mediante la ruptura del anillo betalactámico y la consecuente formación de dos moléculas: N-desetilpiperacilina y M1 a partir de PIP/TAZ, respectivamente. La N-desetilpiperacilina presenta una actividad antimicrobiana muy pobre y M1 es un metabolito completamente inactivo (28).

La eliminación de PIP/TAZ y sus metabolitos es principalmente renal por medio de filtración glomerular y secreción tubular. Estos mecanismos no se encuentran completamente desarrollados en el neonato y el tiempo que tardan en alcanzar la madurez esperada será diferente en un neonato término en comparación con un neonato pretérmino. El tiempo de vida media de PIP está entre 127 a 217 minutos para neonatos a término, de 147 a 258 minutos en neonatos pretérmino y de 210 a 840 minutos para neonatos con falla renal (26). El aclaramiento renal en recién nacidos es de 0.133 L/h/Kg y 0.149 L/h/Kg para PIP/TAZ, respectivamente. Durante las dos primeras semanas de vida, este valor aumenta conforme avanza la edad gestacional (GA) y la PNA (27,29,30). La eliminación de PIP/TAZ y N-desetilpiperacilina también ocurre por bilis.

2.3 Objetivo terapéutico PIP/TAZ

Desde un enfoque farmacodinámico y farmacocinético se pretende que la Cp PIP se mantengan en un 70% del intervalo de dosificación por encima de la Concentración Mínima Inhibitoria (CMI), con el propósito de lograr la actividad bactericida contra el patógeno infectante (11). El porcentaje del intervalo de dosificación en el que se debe mantener la Cp PIP > CMI, puede variar del 50 al 90%, dependiendo de la CMI utilizada (12).

2.4 Monitorización terapéutica

Los neonatos presentan mayor volumen de líquido extracelular y agua corporal total, baja proporción de tejido adiposo y masa muscular, bajas concentraciones de las proteínas plasmáticas, albúmina y α 1-glicoproteína ácida, altas concentraciones de moléculas endógenas capaces de desplazar los fármacos de su unión a proteínas como la bilirrubina, entre otras características. Las enzimas relacionadas con procesos de metabolismo y eliminación en el neonato se encuentran aún inmaduras (1,31). En neonatos, la infradosificación podría llevar al fracaso terapéutico, con la gravedad que implican las infecciones en esta etapa de la vida, lo que podría producir secuelas que afecten irreversiblemente el funcionamiento del organismo o causar la muerte. Por otro lado, una sobreexposición a PIP/TAZ provocaría nefrotoxicidad debido a su acumulación en túbulos renales. La administración concomitante con vancomicina en neonatos puede causar daño renal por toxicidad directa sobre las células del túbulo proximal (15,32).

Li y cols., (2013), determinaron un modelo poblacional bicompartimental de PIP/TAZ en neonatos y niños menores de 2 meses de PNA. En ese estudio, el peso corporal (BW) influyó en el volumen de distribución del compartimiento central (V_1 PIP), mientras que, con el BW y la PNA se pudo predecir el valor del aclaramiento de PIP (CLPIP) y de TAZ (CLTAZ). Los autores encontraron que bajo la estrategia de dosificación de PIP/TAZ de 44.44/5.56 mg/Kg cada 12 horas o cada 8 horas en caso de infección severa, únicamente 67% de los pacientes conseguían el objetivo farmacodinámico utilizado en este estudio (Cp PIP > 4 mg/L en más del 50% del intervalo de

dosificación), por lo que recomendaron disminuir el tiempo del intervalo de dosis en caso de ser necesario (30).

Por su parte Cohen y cols., (2014) con base a un modelo monocompartimental predijeron la Cp PIP y de TAZ (Cp TAZ) respecto al tiempo en niños con PNA menor a 61 días. Tanto la PNA, los niveles de creatinina sérica (Cser), el BW y la administración concomitante con gentamicina mostraron se asociaron con los valores del CLPIP y CLTAZ. Con dosis de 80 a 100 mg/Kg de PIP cada 8 horas utilizadas en ese estudio, 94% y 53% de los pacientes alcanzaron el objetivo farmacodinámico de Cp PIP>16 mg/L y Cp PIP>32 mg/L, respectivamente, durante el 75% de intervalo terapéutico (27). Con datos del modelo poblacional se realizó el ajuste de dosis para alcanzar el objetivo farmacodinámico en más del 90% de los pacientes para ambas CMI analizadas.

Fuentes de información como Neofax y The Harriet Lane Handbook recomiendan realizar la dosificación de PIP/TAZ en niños menores de 2 años de edad tomando en cuenta el peso al nacer, la GA, la edad postmenstrual (PMA) y la PNA (12,33). No obstante, se ha hecho énfasis en la importancia de contar con modelos farmacocinéticos poblacionales adecuados que permitan realizar el ajuste de dosis en antibióticos betalactámicos con enfoque Bayesiano.

2.5 Desarrollo de modelos farmacocinéticos poblacionales en neonatos

Los modelos farmacocinéticos tienen aplicaciones variadas tales como la optimización de la posología con base en los parámetros típicos, la posibilidad de diseñar un esquema de dosificación para una población específica, y realizar simulaciones para el diseño de ensayos clínicos, entre otras (14). La aproximación poblacional permite la evaluación y aplicación de modelos farmacocinéticos creados en poblaciones diferentes a la de estudio para optimizar la terapia farmacoterapéutica con base a los parámetros farmacocinéticos típicos reportados, mediante simulaciones estocásticas y aproximación Bayesiana. En pacientes pediátricos representa una herramienta para ajustar la terapia farmacológica, al emplear información de estudios anteriores.

Hahn y cols., (2015) evaluaron la capacidad predictiva del modelo farmacocinético de vancomicina para pediátricos reportado por Lamarre y cols. (2000); mediante aproximación poblacional, los autores emplearon el modelo referido para optimizar la terapia con vancomicina en niños menores a 18 años (34). Por otro lado, Ji y cols., (2020) demostraron que las predicciones farmacocinéticas del modelo desarrollado en población de 2 a 12 años para el ajuste de terapia anestésica con propofol, eran aplicables en pacientes con PNA menor a 2 años (35).

En estudios clínicos, las simulaciones estocásticas pueden ser utilizadas para probar si un diseño metodológico permitirá estimar los parámetros farmacocinéticos típicos reportados, y asegurar que las muestras que se desean tomar sean representativas para cumplir con este fin (14). La optimización del diseño metodológico de los estudios farmacocinéticos poblacionales en neonatos, permite minimizar el número de pacientes incluidos en el estudio y el número de muestras requeridas (36).

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

CAPÍTULO III. JUSTIFICACIÓN

PIP/TAZ es un medicamento ampliamente utilizado en niños con PNA menor a 2 meses para el tratamiento de infecciones sistémicas, bacteremia e infecciones abdominales complicadas, entre las que se encuentran la enterocolitis necrosante. Como ya se mencionó, debido a que su aplicación en esta población es “off-label”, la información de su uso en neonatos está basada en ensayos clínicos limitados.

El desarrollo de estudios farmacocinéticos en esta población presenta diversas limitantes debido a la alta variabilidad interindividual (VII) inherente al desarrollo de los

neonatos. Aunado a ello, los neonatos constituyen una población vulnerable a la toma de muestras sanguíneas, motivo por el cual estas deben ser limitadas, tomadas en los tiempos precisos y con el menor volumen posible. Se ha demostrado que el diseño metodológico de los estudios farmacocinéticos con el uso de aproximación poblacional permite diseñar tiempos de muestreo adecuados con fines de caracterizar los parámetros farmacocinéticos poblacionales para optimizar la terapia farmacológica.

Debido a las diferencias fisiológicas que presenta el neonato por su inmadurez, resulta incorrecto el uso de parámetros farmacocinéticos obtenidos de estudios en adultos o en niños de mayor edad. Fuentes como Neofax y The Harriet Lane Handbook recomiendan que las dosis de PIP/TAZ en neonatos se establezcan con base en variables como BW, GA, PMA y PNA. En los neonatos pretérmino y con daño renal se observa incremento del tiempo de vida media de PIP, siendo más acentuado en la segunda situación, por lo que es necesario el ajuste de dosis para estos pacientes (27).

Como ya se mencionó, el esquema de dosificación es muy variado y depende del protocolo de uso de antibióticos en la UCIN de cada institución. Las CMI utilizadas para fijar el régimen de dosificación están en función de datos epidemiológicos locales, tanto de las infecciones presentadas, como de los principales patógenos infecciosos responsables. Actualmente, la dosis más utilizada en neonatología es de 100/12.5 mg/Kg de PIP/TAZ cada 8 o 12 horas dependiendo de GA, PNA y la gravedad de la infección. En la literatura, las dosis para población con PNA menor a 2 meses van desde 90 a 300 mg/Kg/día (20,21,27,30).

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

La farmacocinética poblacional es una herramienta para la optimización de la terapia en neonatos al estimar los parámetros farmacocinéticos típicos poblacionales, así

como su variabilidad farmacocinética a partir del análisis simultáneo de diferentes tiempos de muestreo por paciente.

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

CAPÍTULO IV. HIPÓTESIS DE TRABAJO

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

CAPÍTULO V. OBJETIVOS

5.1 Objetivo general

Diseñar una estrategia para optimizar la terapia de PIP/TAZ en neonatos con infecciones graves a partir de las Cp de ambos fármacos y de un modelo farmacocinético poblacional de referencia.

5.2 Objetivos específicos

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

CAPÍTULO VI. METODOLOGÍA

6.1 Validación de la técnica cromatográfica por UPLC-MS/MS para la cuantificación de PIP/TAZ en muestras plasmáticas de pacientes neonatos.

La validez del método de bioanálisis para la cuantificación de PIP/TAZ se verificó en términos de selectividad, efecto de matriz y acarreo para los métodos de espectrometría de masas, linealidad, precisión (repetibilidad y reproducibilidad), exactitud, estabilidad, límite de cuantificación y detección, bajo los lineamientos de la NOM-177-SSA1-2013 (37).

Condiciones cromatográficas del método analítico.

Se utilizó un Cromatógrafo de Líquidos de Ultra Alta Resolución (ACQUITY UPLC Clase H, Waters™), que consiste en bomba cuaternaria, automuestreador FTN, y detector de Espectrometría de masas en tándem XEVO TQD (Waters Corporation, Milford, MA, USA). El sistema fue controlado mediante el Software MassLynx versión 4.1 (Waters Corporation, Milford, MA, USA). La separación cromatográfica se realizó con una Columna Acquity UPLC HSS T3 2.1 x 100mm, de 1.8 µm de tamaño de partícula, con temperatura de columna a 35°C y de 10°C en el automuestreador. El sistema de bombeo en gradiente y las condiciones cromatográficas utilizadas se detallan en la **Tabla 1**.

Tabla 1. Condiciones cromatográficas para la detección de PIP/TAZ

| Sistema de bombeo | Gradiente | | | |
|-------------------------------|--------------|----------------|----|----|
| | Tiempo (min) | Flujo (mL/min) | %A | %B |
| Fase móvil | | | | |
| A: Acetonitrilo | 1.0 | 0.20 | 28 | 72 |
| B: Ácido fórmico en agua 0.1% | 2.0 | 0.25 | 35 | 65 |
| | 3.6 | 0.25 | 70 | 30 |
| | 4.0 | 0.25 | 70 | 30 |
| | 4.3 | 0.25 | 85 | 15 |
| | 4.75 | 0.25 | 85 | 15 |
| | 4.85 | 0.25 | 28 | 72 |
| | 6.5 | 0.20 | 28 | 72 |
| Tiempo de corrida | 6.5 minutos | | | |

| | |
|----------------------|-----------|
| Volumen de inyección | 5 μ L |
|----------------------|-----------|

Condiciones para la detección de PIP/TAZ por espectrometría de masas.

La detección de las transiciones se realizó en un espectrómetro de masas en tándem con ionización en electrospray positivo (ESI+) para ambos analitos. Se utilizó nitrógeno como gas de desolvatación y argón como gas de colisión con pureza de 99.99%. Las transiciones para los analitos, los iones moleculares, así como las transiciones para la identificación y cuantificación del compuesto se describen en la **Tabla 2**.

Tabla 2. Condiciones de operación del detector

| | |
|-------------------------------|---|
| Fuente de ionización | Electrospray positivo (ESI+) |
| Voltaje de capilar | PIP: 2.8kV TAZ: 2.8kV DIC:1.8kV |
| Voltaje de cono | PIP: 28V TAZ: 24V DIC:28V |
| Energía de colisión | PIP \rightarrow 12 V TAZ \rightarrow 14 V DIC \rightarrow 22 V |
| Temperatura de la fuente | 150 $^{\circ}$ C |
| Temperatura de desolvatación | 500 $^{\circ}$ C |
| Flujo de gas de desolvatación | 1000 L/h |
| Función | MRM (2 canales) |
| Transiciones | PIP \rightarrow 518.12 > 142.99; 160.03 TAZ \rightarrow 301.13 > 168.10; 207.06 DIC \rightarrow 470.03 > 159.97 |

Pretratamiento de muestras plasmáticas.

Los estándares empleados para la validación se prepararon en plasma en fresco y fueron sometidos a procesamiento en proporción 1:2 con solución compuesta por acetonitrilo y el estándar interno (EI) Dicloxacilina a 10 μ g/mL; posteriormente se sometió a centrifugación a 14000 rpm por 20 minutos a 4 $^{\circ}$ C. El sobrenadante fue centrifugado en las mismas condiciones por 10 minutos, y diluido con agua grado HPLC (1:1). Se colocó en viales de 2 mL para su almacenamiento en el

automuestreador a 10°C durante una hora previo a su inyección equipo UPLC-MS/MS. El tratamiento de las muestras se describe en la **Figura 1**.

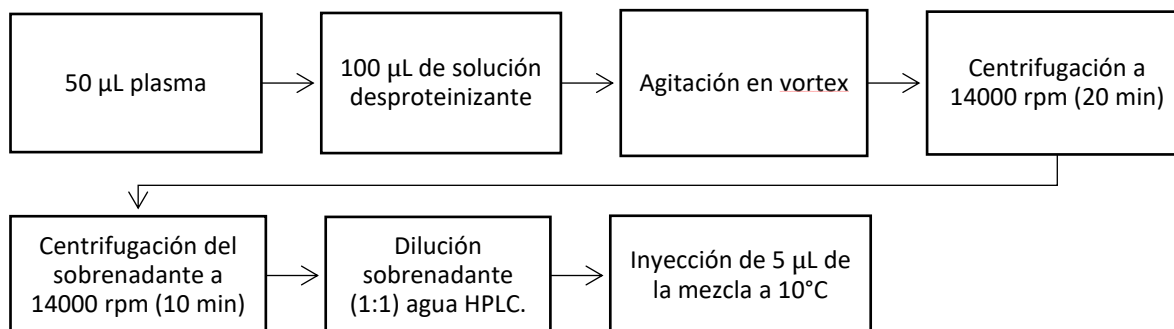


Figura 1. Tratamiento de muestras plasmáticas para la cuantificación de PIP/TAZ.

6.1.1 Selectividad.

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

6.1.2 Límite inferior de cuantificación (LIC).

Dado que el límite inferior de cuantificación del método analítico es la C_p más baja de PIP/TAZ que puede medirse con precisión y exactitud, dicho valor se obtuvo para cada analito, calculando el 5% de la concentración plasmática máxima (C_p máx) esperada.

6.1.3 Linealidad

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

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

6.1.4 Efecto de matriz para métodos por espectrometría de masas.

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

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

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

6.1.5 Efecto de acarreo para métodos por espectrometría de masas.

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

6.1.2 Precisión.

6.1.2.1 Repetibilidad.

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

6.1.2.2 Reproducibilidad

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

6.1.3 Exactitud

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

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

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

6.1.4 Estabilidad de la muestra.

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

- a. Estabilidad a corto plazo: Se analizó la estabilidad en el automuestreador, almacenando las muestras preparadas por 24 horas antes de realizar su inyección en el equipo.
- b. Estabilidad a largo plazo: Se analizó la estabilidad en el ultracongelador (-80°C) por un periodo de tiempo de 40 días.
- c. Ciclo congelación-descongelación: Se analizó la respuesta de PIP y TAZ después de tres ciclos de congelación, dejando las muestras control por al menos 12 h en el congelador entre cada ciclo y se procedió a descongelarlas completamente a temperatura ambiente.

6.2 Establecimiento de los tiempos de muestreo óptimos para la monitorización de la terapia de PIP/TAZ en neonatos.

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

La búsqueda de modelos farmacocinéticos poblacionales se realizó en PubMed y Google Scholar, con las palabras clave: population pharmacokinetics, piperacillin, pediatrics, newborn, neonates. Se seleccionaron aquellos artículos científicos con un modelo farmacocinético poblacional para PIP y TAZ que incluyeran neonatos en su población de estudio. De esta manera se encontraron 3 modelos farmacocinéticos poblacionales para PIP y 2 para TAZ (**Tabla 3**) pero ninguno de ellos fueron desarrollados exclusivamente en población neonatal (21,27,30).

El modelo farmacocinético poblacional de Li y cols., 2013, fue seleccionado como modelo de referencia para realizar las simulaciones estocásticas debido a que incluye la PNA de manera directa para la estimación del CLPIP.

Tabla 3. Modelos farmacocinéticos poblacionales para PIP/TAZ que incluyen neonatos.

| Referencia | Población | País | Modelo estructural | Parámetros fijos/covariables |
|---------------------|---------------------------------------|----------------|--------------------|--|
| Cohen y cols., 2012 | n=56 PNA=17 (1-77) ^a | Estados Unidos | Monocompartimental | Piperacilina CL(L/h)=0.479*(BW) ^{0.75} *(0.5/Cser) V(L/Kg)=2.91*(BW) |
| Li y cols., 2013 | n=71 PNA=6 (1-56) ^a | China | Bicompartimental | Piperacilina CL(L/h)= 0.369(BW/2.76) ^{1.44} *(PNA/6) ^{0.271} V ₁ (L)= 0.742*(BW/2.76) Q(L/h)= 1.11 V ₂ (L)= 0.269 Tazobactam CL(L/h)=0.414(BW/2.76) ^{1.47} *(PNA/6) ^{0.316} V ₁ (L)= 0.803*(BW/2.76) ^{1.22} Q(L/h)= 2.2 V ₂ (L)= 0.391 |
| Cohen y cols., 2014 | n=32 PNA=8 (1-60) ^a | Estados Unidos | Monocompartimental | Piperacilina CL(L/Kg/h)= 0.080*BW*(PMA/33) ^{1.76} V(L/Kg)= 0.42*BW Tazobactam CL(L/Kg/h)=0.088*BW*(Cser/0.5) ^{-0.35} *GENT ^{1.52} *(PMA/33) ^{1.35} V(L/Kg)= 0.57*BW |

^a Mediana de PNA (rango) en días

n= número total de sujetos incluidos en el desarrollo del modelo; BW= peso corporal al momento de tomar la muestra; Cser= niveles de creatinina sérica (mg/dL); PNA= edad postnatal (días); PMA= edad postmenstrual (semanas); GENT=uso concomitante de Gentamicina (0=sin uso concomitantes de Gentamicina, 1= uso concomitante de Gentamicina); CL= aclaramiento; V= volumen de distribución; V₁=volumen de distribución del compartimento central; V₂= volumen de distribución del compartimento periférico; Q= aclaramiento entre el compartimento central y periférico.

6.2.2 Modelo de referencia en el programa NONMEM.

Se calcularon los valores de ω (omega) para caracterizar la VII en el CLPIP (ω CL) y el volumen de distribución del compartimento central V_1 (ω V_1) con el modelo de referencia y con covariables para PIP empleando el programa NONMEM®. Dichos valores se obtuvieron con el cuadrado del CV reportado por los autores. Así mismo, se calculó el valor de σ (sigma) que corresponde a la varianza del error residual para el modelo de referencia. Al tratarse de un modelo de error proporcional, el valor de σ se calculó dividiendo entre 100 el %CV reportado para el modelo de error residual de 26.9% y elevando al cuadrado el resultado (**Tabla 4**).

Tabla 4. Caracterización de la VII y el modelo de error residual del modelo farmacocinético poblacional de referencia.

| VII CL | ω CL | VII V_1 | ω V_1 | ERP | σ |
|--------|-------------|-----------|----------------|-------|----------|
| 17.9% | 0.0320 | 20.8% | 0.0432 | 26.9% | 0.0723 |

VII CL= variabilidad interindividual en la estimación del CLPIP (%CV); VII V_1 = variabilidad interindividual en la estimación del V_1 PIP (%CV); ERP= error residual proporcional (%).

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

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

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

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

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

A partir de los valores farmacocinéticos típicos reportados en el modelo de referencia, se calcularon sus intervalos de confianza (IC95%) (**Tabla 5**); con base a esta información se estimó el CLPIP y V_1 PIP para diferentes tamaños de muestra. Posteriormente, con base en el modelo farmacocinético poblacional de Li y cols., 2013 se estimaron los valores de los parámetros farmacocinéticos típicos con el programa NONMEM®. Para ello se modificó el número de sujetos incluidos: 100, 90, 80, 70, 60, 50, 40, 30, 20 y 10, considerando 9 Cp PIP por paciente.

Tabla 5. Valores farmacocinéticos típicos reportados para PIP en el modelo de referencia.

| Θ_{CL} (L/h) | IC 95% CL (L/h) | Θ_{V1} (L) | IC 95% V_1 (L) |
|---------------------|-----------------|-------------------|------------------|
| 0.369 | 0.342 - 0.396 | 0.742 | 0.607 - 0.877 |

Θ_{CL} = valor típico del CLPIP; Θ_{V1} = valor típico del volumen de distribución del compartimento central de PIP; IC95%= intervalo de confianza al 95%.

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

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

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

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

Para este análisis se utilizó la aplicación de bioestadística *on line* del “Hospital General de Massachusetts” (38). Se emplearon las desviaciones estándar reportadas para las covariables de la población del modelo farmacocinético de referencia. En el caso del CLPIP, se utilizó el error estándar relativo reportado para calcular la desviación estándar de la muestra.

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

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

6.3 Cuantificación de PIP/TAZ en un grupo piloto de neonatos con infecciones graves.

Se realizó un estudio piloto, clínico, observacional, transversal, prospectivo y cuasi-experimental con muestreo no probabilístico, consecutivo y por conveniencia. Se incluyeron 7 neonatos con diagnóstico o sospecha de infección nosocomial grave atendidos en la UCIN del Hospital Central “Dr. Ignacio Morones Prieto” (HCIMP). El protocolo fue aprobado por el Comité de Ética e Investigación del HCIMP (registro 36-20), y por el Comité de Ética en Investigación y Docencia de la Facultad de Ciencias Químicas (registro CEID2020-14-S) (**Anexo I**). Los padres de los pacientes firmaron la carta de consentimiento informado (**Anexo II**).

6.3.1 Criterios de selección de pacientes.

a) Criterios de inclusión.

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

b) Criterios de no inclusión.

No se incluyeron pacientes alérgicos a los antibióticos betalactámicos o con BW <850 g al día de la toma de muestra ya que por debajo de este valor, el volumen de muestreo sanguíneo sería mayor a 2% del volumen sanguíneo total (el valor de referencia reportado para volumen sanguíneo de un neonato es de 85 mL por Kg de peso) (39,40). Se excluyeron pacientes con hematocrito menor a 35%.

c) Criterios de eliminación.

Se eliminaron del estudio pacientes con limitaciones técnicas al momento de obtener o procesar las muestras sanguíneas, o con reacción adversa tras la administración de PIP/TAZ, o con cambio de esquema antibiótico antes de la toma de muestras.

6.3.2 Toma de muestras sanguíneas y análisis de muestras plasmáticas.

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

Pacientes con infusión cada 12 horas: primera muestra entre 0.5 y 3 horas, segunda entre las 5 y 8 horas y la tercera entre las 9 y 12 horas post-inicio de la infusión.

Pacientes infusión cada 8 horas: primera muestra entre 0.5 y 3 horas, segunda entre las 4 y 6 horas y la tercera entre las 7 y 8 horas post-inicio de la infusión.

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

6.3.3 Recolección de datos del expediente clínico.

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

En los **Anexos III** y **IV** se muestran, de manera respectiva, el cuadro de operacionalización de variables y el formato de recolección de datos utilizado.

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

Con el propósito de determinar la posible utilidad de los modelos poblacionales reportados en la bibliografía para optimizar la terapia con PIP/TAZ, se evaluó la capacidad de predicción de cada uno de ellos.

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

Para elaborar los archivos control de los 3 modelos reportados en la bibliografía (21,27,30) con el programa NONMEM®, se aplicaron las ecuaciones correspondientes a cada parámetro farmacocinético típico y se obtuvieron las estimas iniciales que caracterizan su VII, así como el modelo de error residual (Tabla 6).

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

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

Tabla 6. Parámetros típicos, modelos de error y sus estimas iniciales para cada modelo farmacocinético poblacional de PIP/TAZ.

| REF | Valores de Θ | VII | Variabilidad Residual | Valores de Θ | VII | Variabilidad Residual |
|---------------------|---|--------------------------------------|---|---|-----------------------------------|---|
| Piperacilina | | | Tazobactam | | | |
| Cohen y cols., 2012 | $\Theta_{CL} = 0.479$ $\Theta_V = 2.91$ $\Theta_{COVBW} = 0.75$ | $CL^a = 91.54\%$ $V^a = 119.16\%$ | $ERP^b = 73.82\%$ | | | |
| Li y cols., 2013 | $\Theta_{CL} = 0.369$ $\Theta_{V_1} = 0.742$ $\Theta_Q = 0.369$ $\Theta_{V_2} = 0.269$ $\Theta_{CLBW} = 1.44$ $\Theta_{CLPNA} = 0.271$ $\Theta_{V_1BW} = 1$ | $CL^a = 17.9\%$ $V_1^a = 20.8\%$ | $ERP^b = 26.9\%$ | $\Theta_{CL} = 0.414$ $\Theta_{V_1} = 0.803$ $\Theta_Q = 2.2$ $\Theta_{COVBW} = 0.75$ $\Theta_{V_2} = 0.391$ $\Theta_{CLBW} = 1.47$ $\Theta_{CLPNA} = 0.316$ $\Theta_{V_1BW} = 1.22$ | $CL^a = 16.1\%$ $V^a = 20.3\%$ | $ERP^b = 26.2\%$ |
| Cohen y cols., 2014 | $\Theta_{CL} = 0.080$ $\Theta_V = 0.42$ $\Theta_{COVPMA} = 1.76$ | $CL^a = 37\%$ | $ERPCV^c = 33\%$ $ERA^c = 6.9 \text{ mg/dL}$ | $\Theta_{CL} = 0.088$ $\Theta_V = 0.57$ $\Theta_{COVSCR} = 0.35$ $\Theta_{COVGENT} = 1.52$ $\Theta_{COVPMA} = 1.35$ | $CL^a = 23\%$ | $ERP^c = 24\%$ $ERA^c = 1.43 \text{ mg/L}$ |

^a Modelo de error exponencial

^b Modelo de error residual proporcional

^c Modelo de error residual proporcional

REF= referencia; Θ = parámetro típico; CL= aclaramiento; V= volumen de distribución; COVBW= covariable peso corporal; V_1 =Volumen de distribución del compartimento central; V_2 = Volumen de distribución del compartimento periférico; CLBW= covariable de peso en el aclaramiento; CLPNA= covariable de PNA en el aclaramiento; V_1BW = covariable de peso en el volumen de distribución del compartimento central; COVSCR= covariable de CLCser; COVGENT= covariable de uso concomitante de gentamicina; COVPMA= covariable de la edad postmenstrual; ERP= error residual proporcional; ERA= error residual aditivo.

b) Evaluación de la capacidad de estimación *a priori* de las Cp PIP y Cp TAZ de los modelos farmacocinéticos poblacionales.

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

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

$$EPM = PRED - OBS$$

$$EAP = |PRED - OBS|$$

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

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

c) Evaluación de la capacidad de estimación de Cp PIP y Cp TAZ con enfoque Bayesiano de los modelos farmacocinéticos poblacionales.

Se analizó la capacidad de los modelos poblacionales de la bibliografía para predecir las Cp PIP y Cp TAZ de cada paciente.

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

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

6.5 Análisis estadístico

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

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

CAPÍTULO VII. RESULTADOS

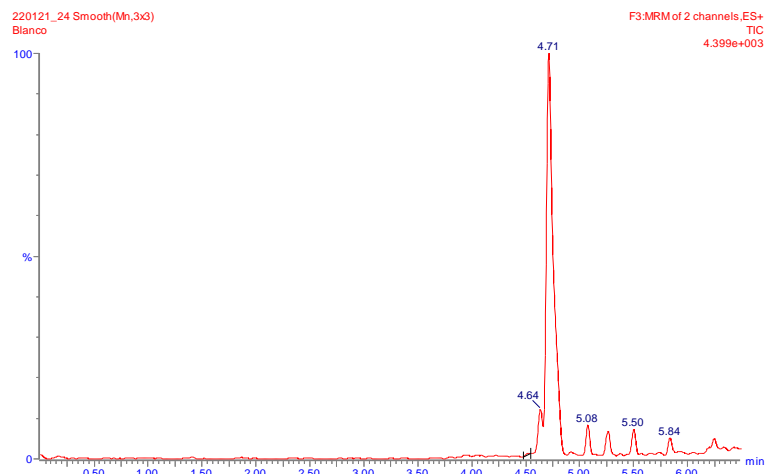
7.1 Validación de la técnica cromatográfica por UPLC-MS/MS para la cuantificación de PIP-TAZ en muestras plasmáticas de pacientes neonatos.

7.1.1 Selectividad.

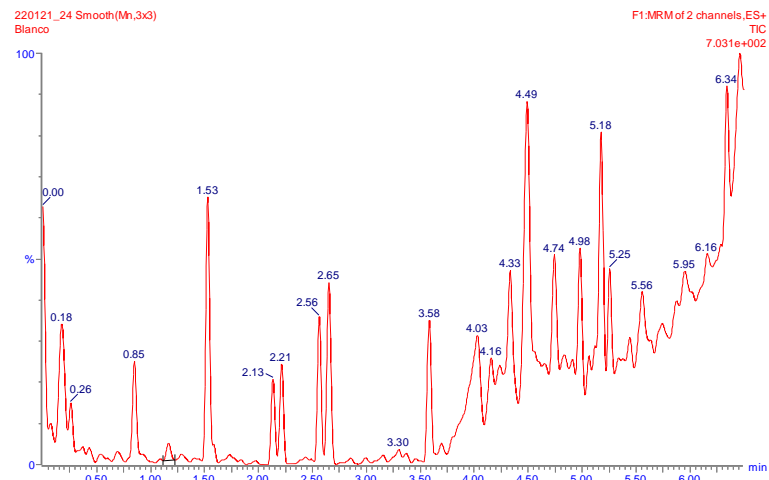
En la **Figura 2** se muestran los cromatogramas de los blancos de matriz en los que se observa la ausencia de compuestos endógenos en los tiempos de retención (TR) de los compuestos de interés.

La respuesta de los 6 blancos matriz analizados fue $\leq 20\%$ para LIC y de 5% para el EI, con lo que se demuestra que no hay interferencia de compuestos endógenos y fármacos de uso común. No hubo respuesta analítica significativa de interferencias próximas al TR de PIP (TR= 4.4 min), TAZ (TR= 1.2 min) o del EI (TR= 5.8 min)

a)



b)



c)

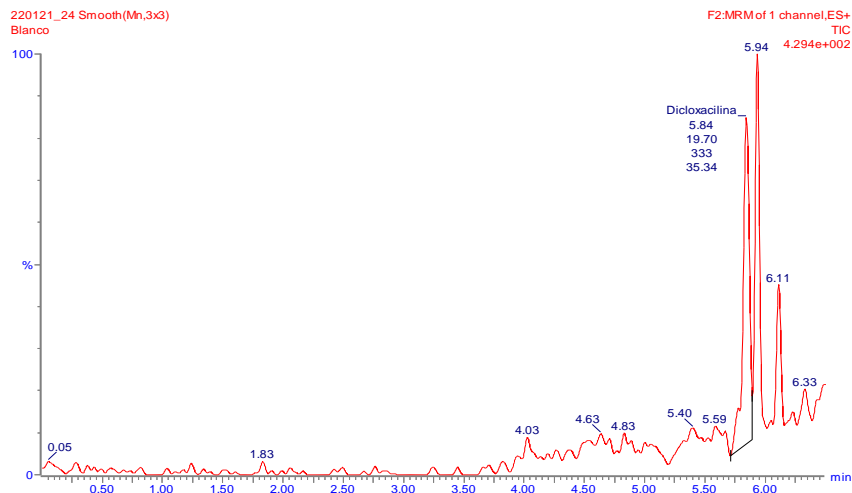


Figura 2. Cromatogramas de muestra blanco.

a) Muestra blanco PIP; b) Muestra blanco TAZ; c) Muestra blanco EI

Los picos característicos para PIP, TAZ y DIC, se muestran en la **Figura 3**.

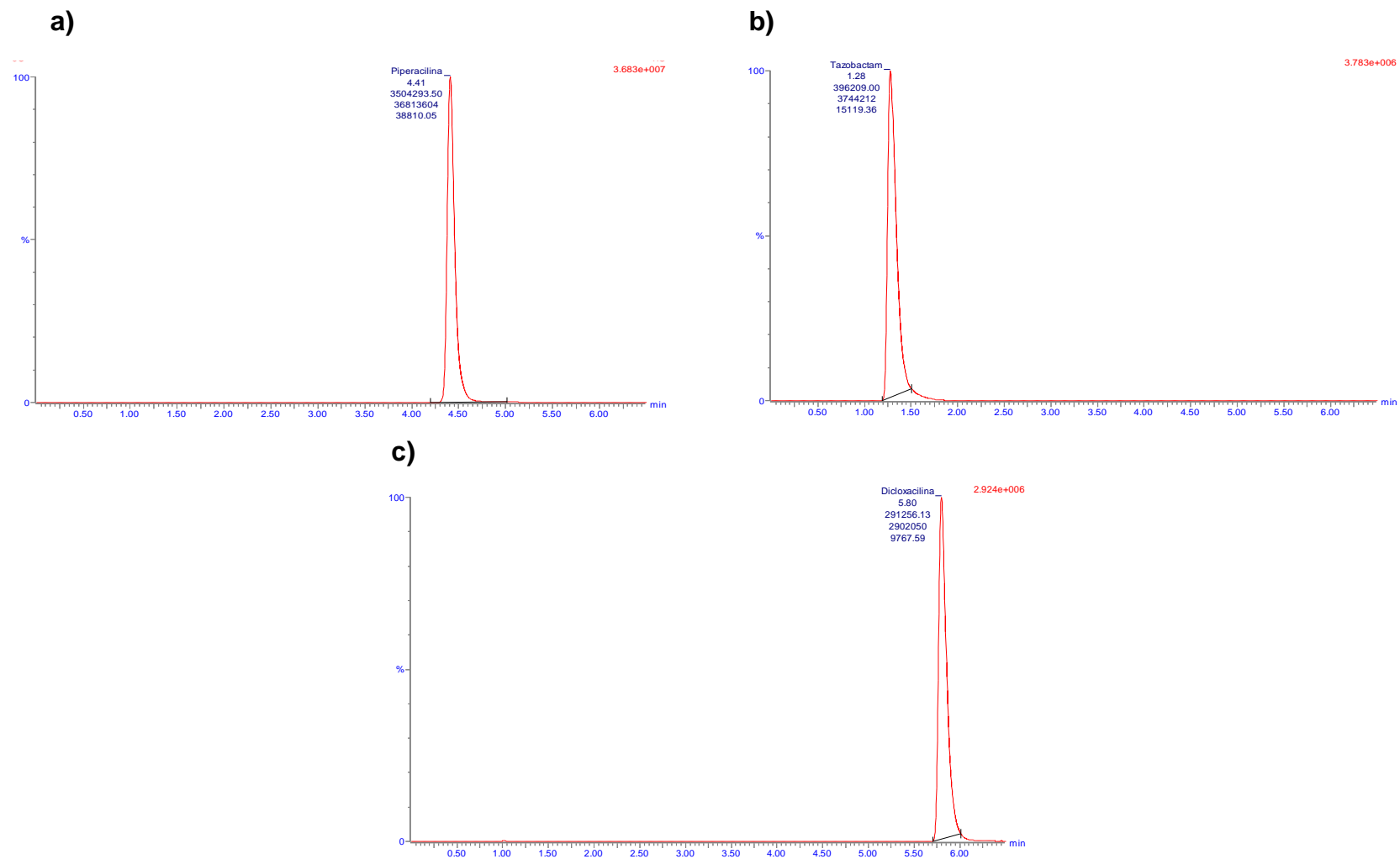


Figura 3. Cromatogramas característicos de cada analito.

a) Pico característico PIP; b) Pico característico TAZ; c) Pico característico EI

7.1.2 Límite inferior de cuantificación.

Para los analitos de interés, el LIC se determinó tomando en consideración la Cp máx reportada para cada uno de los fármacos por Cohen y cols., (2014) en pacientes con PNA <61 días con infecciones sistémicas (dosis 80 mg/Kg PIP/TAZ) (**Tabla 7**).

Tabla 7. Límite inferior de cuantificación para PIP/TAZ.

| Límite de cuantificación | | |
|---------------------------------|---------------------------------------|--|
| Cp máx esperada de PIP | 116.9 (42.5-197.6) $\mu\text{g/mL}^*$ | LOQ, 5% Cp máx: 5.84 $\mu\text{g/mL}$ |
| Cp máx esperada de TAZ | 46.5 (12.9-60.5) $\mu\text{g/mL}^*$ | LOQ, 5% Cp máx: 2.32 $\mu\text{g/mL}$ |

* Cohen y cols., (2014)

El LIC experimental para PIP/TAZ fue de 0.6 y 0.65 $\mu\text{g/mL}$, respectivamente; el cual es inferior al mínimo recomendado en la Tabla 7. La validez del LIC fue caracterizada en términos de precisión y exactitud al demostrar variaciones <20% y errores de cuantificación de $\pm 20\%$ con respecto al valor nominal en términos de linealidad, repetibilidad y reproducibilidad, descritos más adelante y de acuerdo con la NOM-177-SSA-2013.

7.1.3 Linealidad.

Los resultados del análisis de la curva de calibración por triplicado expresados en área bajo la curva (ABC) y los parámetros de regresión lineal para PIP/TAZ se presentan en la **Tabla 8**. El intervalo de linealidad fue establecido de 0.65 a 100 $\mu\text{g/mL}$ para PIP y de 0.6 a 72.0 $\mu\text{g/mL}$ para TAZ.

Tabla 8. Linealidad de PIP/TAZ en plasma.

| Piperacilina | | | | | |
|-----------------------|----------------------------|-----------------------------|------------------------|------------|--|
| Cp (µg/mL) | ABC EI (mV*seg) | ABC PIP (mV*seg) | DE (mV*seg) | %CV | Modelo matemático |
| 0.65 | 3.21E+05 | 2.51E+04 | 3.57E+02 | 1.43 | m= 1.21 b= 0.08 r= 0.999 r²= 0.998 |
| 1.30 | 3.18E+05 | 5.37E+04 | 2.10E+03 | 3.91 | |
| 2.60 | 3.09E+05 | 9.79E+04 | 8.16E+02 | 0.83 | |
| 6.25 | 3.11E+05 | 2.54E+05 | 9.40E+03 | 3.69 | |
| 12.50 | 3.06E+05 | 4.73E+05 | 4.11E+04 | 8.70 | |
| 25.00 | 2.97E+05 | 9.85E+05 | 1.91E+04 | 0.47 | |
| 50.00 | 2.97E+05 | 1.89E+06 | 3.12E+04 | 1.65 | |
| 70.00 | 2.98E+05 | 2.60E+06 | 4.89E+04 | 1.88 | |
| 100.00 | 2.91E+05 | 3.48E+06 | 3.29E+04 | 0.95 | |
| Tazobactam | | | | | |
| Cp (µg/mL) | ABC EI (mV*seg) | ABC TAZ (mV*seg) | DE (mV*seg) | %CV | Modelo matemático |
| 0.60 | 3.21E+05 | 2.74E+03 | 7.09E-03 | 8.66 | m= 0.18 b=-0.01 r=0.999 r²=0.998 |
| 1.20 | 3.18E+05 | 6.27E+03 | 3.21E-03 | 4.68 | |
| 2.40 | 3.09E+05 | 1.16E+04 | 7.55E-03 | 2.56 | |
| 6.00 | 3.11E+05 | 3.14E+04 | 3.01E-02 | 3.09 | |
| 12.00 | 3.06E+05 | 5.84E+04 | 2.81E-01 | 14.68 | |
| 24.00 | 2.97E+05 | 1.29E+05 | 5.12E-02 | 1.12 | |
| 48.00 | 2.97E+05 | 2.64E+05 | 2.61E-01 | 2.82 | |
| 72.00 | 2.98E+05 | 3.96E+05 | 4.69E-01 | 3.45 | |

ABC: ABC promedio; DE: desviación estándar; %CV: coeficiente de variación

En la Figura 4, se presenta la relación obtenida entre la respuesta registrada en el equipo analítico vs la Cp PIP y Cp TAZ, tomando en cuenta el EI.

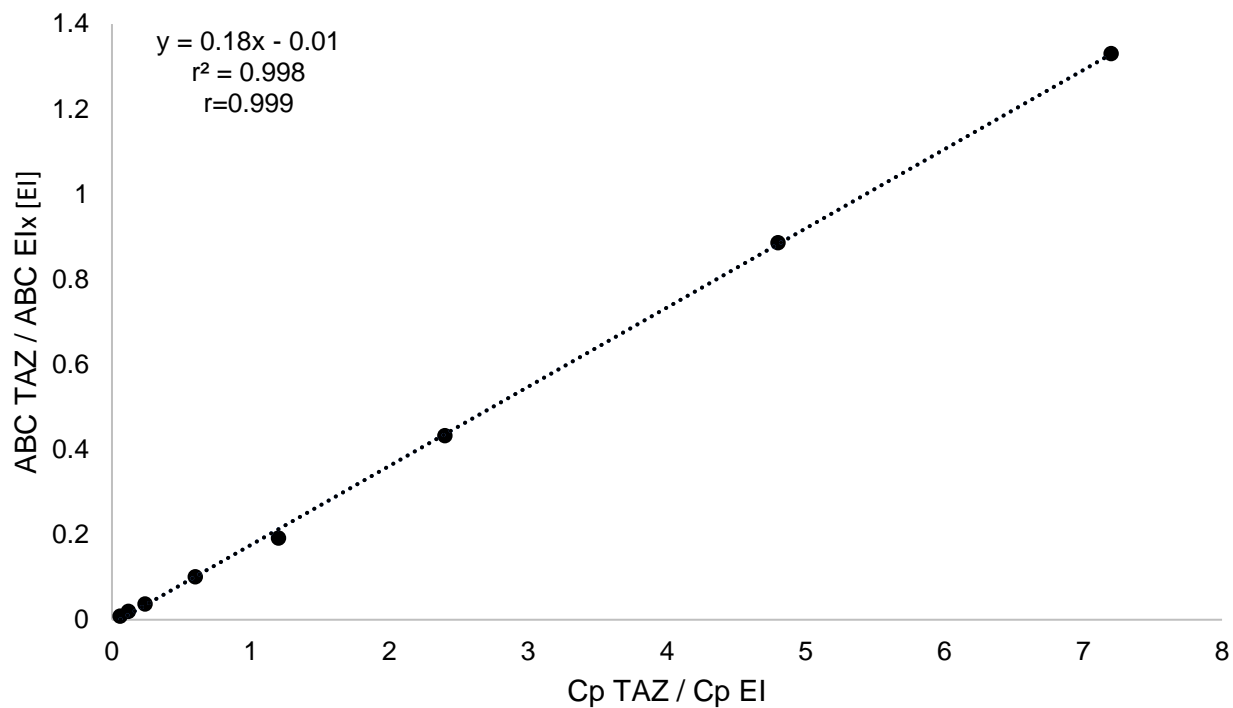
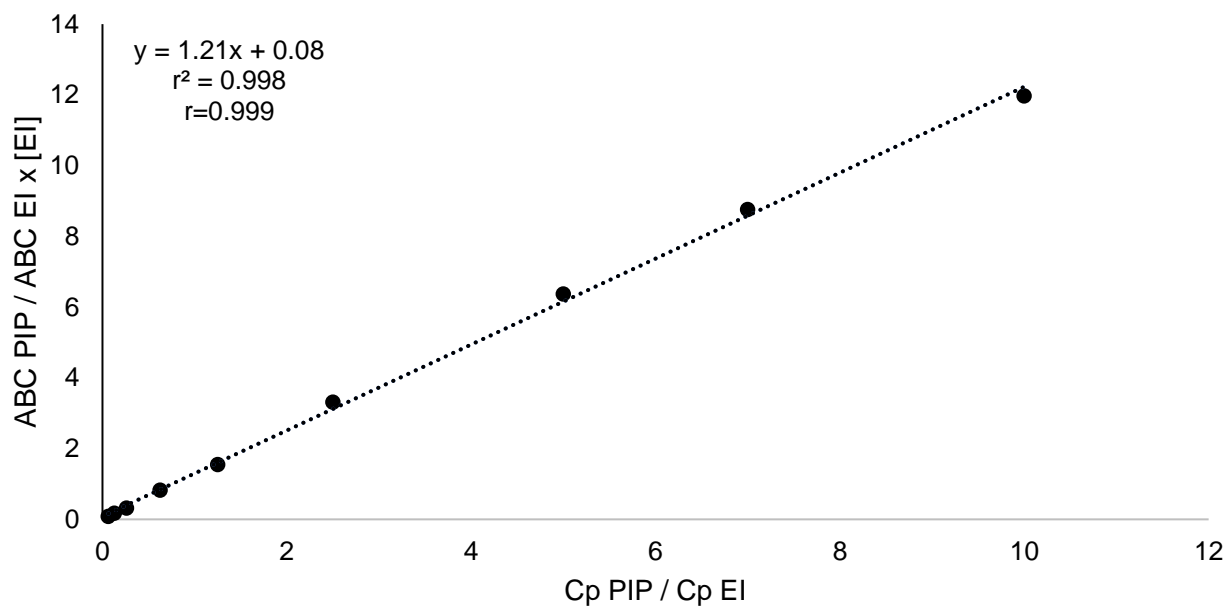


Figura 4. Curvas de calibración en plasma para PIP/TAZ.

ABC: Respuesta analítica media como área bajo la curva del pico cromatográfico; r^2 : coeficiente de determinación; r : coeficiente de correlación.

El criterio de desempeño fue aprobado ya que, al evaluar al menos 3 curvas de calibración de cada fármaco, los datos de Cp recuperada estuvieron dentro de $\pm 15\%$ de Cp nominal de cada nivel. En la **Tabla 9** se reportan los valores correspondientes a los datos mencionados en esta sección.

Tabla 9. Linealidad: Cp y % Recobro para PIP/TAZ

| Piperacilina | | | | | Tazobactam | | | | |
|---------------------------|-----------------------|-------------------|-------------|--------------|---------------------------|-----------------------|-------------------|-------------|--------------|
| Cp nominal (µg/mL) | Cp REC (µg/mL) | DE (µg/mL) | % CV | % REC | Cp nominal (µg/mL) | Cp REC (µg/mL) | DE (µg/mL) | % CV | % REC |
| 0.65 | 0.57 | 0.06 | 10.82 | 115.55 | 0.6 | 0.63 | 0.06 | 8.66 | 95.24 |
| 1.30 | 1.30 | 0.10 | 7.71 | 100.39 | 1.2 | 1.27 | 0.05 | 4.68 | 94.87 |
| 2.60 | 2.50 | 0.10 | 4.00 | 104.11 | 2.4 | 2.23 | 0.06 | 2.56 | 107.51 |
| 6.25 | 6.53 | 0.21 | 3.23 | 95.73 | 6.0 | 5.70 | 0.17 | 3.09 | 105.33 |
| 12.50 | 12.40 | 1.56 | 13.57 | 101.97 | 12.00 | 10.67 | 1.44 | 14.68 | 114.01 |
| 25.00 | 26.60 | 0.20 | 0.75 | 93.99 | 24.00 | 23.70 | 0.26 | 1.12 | 101.27 |
| 50.0 | 51.17 | 1.36 | 2.63 | 97.76 | 48.00 | 48.40 | 1.39 | 2.82 | 99.23 |
| 70.0 | 70.37 | 1.49 | 2.14 | 99.51 | 72.00 | 72.60 | 2.55 | 3.45 | 99.25 |
| 100.0 | 96.20 | 1.11 | 1.15 | 103.96 | | | | | |

Cp REC: Concentración plasmática recuperada promedio; DE: desviación estándar; %CV: coeficiente de variación; %REC: Porcentaje de concentración recuperada promedio.

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

En las **Tablas 10** y **11** se muestran los resultados de la evaluación del efecto matriz y del efecto acarreo para PIP/TAZ. Se obtuvo un %CV menor al 15% para cada muestra control, lo que indica reproducibilidad en el efecto de la matriz biológica sobre los analitos de estudio, mientras que el efecto de acarreo para PIP/TAZ fue <20% y <5% para el LIC y el EI, respectivamente, como indica la NOM-177-SSA1-2013.

Tabla 10. Evaluación del efecto matriz normalizado de PIP/TAZ en plasma.

| Piperacilina | | | | Tazobactam | | | |
|------------------------|--------------------|-------------------|------------|------------------------|--------------------|-------------------|------------|
| Muestra control | FMN (µg/mL) | DE (µg/mL) | %CV | Muestra control | FMN (µg/mL) | DE (µg/mL) | %CV |
| MCB | 33.85 | 1.69 | 4.99 | QCB | 66.69 | 7.09 | 10.63 |
| MCA | 1.93 | 0.16 | 8.52 | QCA | 2.24 | 0.33 | 14.76 |

FMN: Factor Matriz Normalizado promedio; DE: desviación estándar; %CV: coeficiente de variación.

Tabla 11. Evaluación del efecto de acarreo de PIP/TAZ en plasma.

| Piperacilina | | | Tazobactam | | | Dicloxacilina | | | |
|--------------|-----------------|---------------------|------------|-----------------|---------------------|---------------|-----------------|---------------------|----------|
| | ABC (mV*seg) | ABC LIC (mV*seg) | % LIC | ABC (mV*seg) | ABC LIC (mV*seg) | % LIC | ABC (mV*seg) | ABC LIC (mV*seg) | % LIC |
| 1 | 4.50 | 2.22E+04 | 0.02 | 9.56 | 2.68E+03 | 0.36 | 2.70 | 2.02E+05 | 0.00 |
| 2 | 69.56 | | 0.31 | 90.06 | | 3.36 | 19.57 | | 0.01 |
| 3 | 11.70 | | 0.05 | 6.00 | | 0.22 | 21.50 | | 0.01 |

ABC: Área Bajo la Curva; LIC: Límite inferior de cuantificación.

7.1.5 Precisión.

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

7.1.6 Repetibilidad.

El método es repetible ya que al analizar en un mismo día al menos por quintuplicado: LIC, MCB, MCM y MCA, el %CV fue menor al 15% (**Tabla 9**).

7.1.7 Reproducibilidad.

La reproducibilidad se demostró con CV inferiores a 15% al analizar las muestras de control de calidad en 3 corridas diferentes durante dos días y CV menor a 20% para el LIC (**Tabla 12**).

7.1.6 Exactitud

El porcentaje de desviación obtenida entre la Cp nominal y la Cp obtenida fue menor a 15% para el LIC y las muestras control (MCB, MCM, MCA) utilizadas en la evaluación de repetibilidad y reproducibilidad, como se observa en la **Tabla 12**.

Tabla 12. Resultados de las pruebas de repetibilidad y reproducibilidad.

| Piperacilina | | | | | | | Tazobactam | | | | | |
|-------------------------|---------------------------|-----------------------|-----------|------------|-------------|---------------|---------------------------|-----------------------|-----------|------------|-------------|---------------|
| | Cp nominal (µg/mL) | Cp REC (µg/mL) | DE | %CV | %REC | %Error | Cp nominal (µg/mL) | Cp REC (µg/mL) | DE | %CV | %REC | %Error |
| Repetibilidad | | | | | | | | | | | | |
| LIC | 0.65 | 0.58 | 0.04 | 7.71 | 89.23 | 4.30 | 0.60 | 0.66 | 0.05 | 8.29 | 110.00 | -7.78 |
| MCB | 4.00 | 4.14 | 0.17 | 4.04 | 103.5 | -1.83 | 3.00 | 3.02 | 0.11 | 3.63 | 100.67 | 6.67 |
| MCM | 20.00 | 21.24 | 0.47 | 2.22 | 106.2 | -4.03 | 15.00 | 16.02 | 0.22 | 1.35 | 106.80 | 2.40 |
| MCA | 80.00 | 79.46 | 2.39 | 3.01 | 99.32 | 2.85 | 60.00 | 66.18 | 1.14 | 1.73 | 110.30 | 3.70 |
| Reproducibilidad | | | | | | | | | | | | |
| LIC | 0.65 | 0.59 | 0.03 | 4.37 | 90.76 | 3.23 | 0.60 | 0.61 | 0.05 | 8.42 | 101.67 | -6.67 |
| MCB | 4.00 | 4.07 | 0.19 | 4.59 | 101.75 | -6.50 | 3.00 | 2.96 | 0.09 | 3.13 | 98.67 | 4.0 |
| MCM | 20.00 | 20.81 | 1.15 | 5.55 | 104.5 | -2.80 | 15.00 | 14.64 | 0.77 | 5.33 | 97.60 | 6.80 |
| MCA | 80.00 | 76.21 | 4.95 | 6.49 | 94.01 | 6.03 | 60.00 | 57.78 | 3.23 | 5.59 | 96.30 | 6.23 |

Cp REC: Concentración plasmática recuperada promedio; DE: desviación estándar; %CV: coeficiente de variación; %Error: porcentaje de error de la Cp obtenida respecto a la Cp nominal.

7.1.4 Estabilidad de la muestra.

Se demostró la estabilidad de los analitos en matriz ya que el % de error de la Cp obtenida respecto a la Cp nominal de las muestras fue menor a 15% en las condiciones estudiadas (**Tabla 13**).

Tabla 13. Resultados de las pruebas de estabilidad para PIP/TAZ en muestras en plasma.

| Piperacilina | | | | | | |
|---|---|-------|--|-------|--|-------|
| Cp nominal: MCB=4.00 µg/mL; MCA=20.00 µg/mL | | | | | | |
| | Estabilidad en el automuestreador (24 h) | | Estabilidad a largo plazo (40 días a -80°C) | | 3 ciclos congelación-descongelación | |
| Cp REC (µg/mL) | 4.40 | 74.67 | 3.53 | 75.63 | 3.99 | 80.15 |
| DE (µg/mL) | 0.17 | 10.03 | 0.55 | 6.60 | 0.25 | 3.32 |
| %CV | 3.94 | 13.43 | 13.83 | 8.73 | 6.22 | 4.29 |
| % Error | -10.00 | 6.67 | 10.83 | 5.46 | -0.003 | -0.19 |
| Tazobactam | | | | | | |
| Cp nominal: MCB=4.00 µg/mL; MCA=20.00 µg/mL | | | | | | |
| | Estabilidad en el automuestreador (24 h) | | Estabilidad a largo plazo (40 días a -80°C) | | 3 ciclos congelación-descongelación | |
| Cp REC (µg/mL) | 2.93 | 58.10 | 2.97 | 57.67 | 2.92 | 61.56 |
| DE (µg/mL) | 0.06 | 2.04 | 0.23 | 2.77 | 0.12 | 1.81 |
| %CV | 1.97 | 3.51 | 7.78 | 4.80 | 3.92 | 2.93 |
| % Error | 2.22 | 3.17 | 1.11 | 3.89 | 2.59 | -2.60 |

Cp REC: Concentración plasmática recuperada promedio; DE: desviación estándar; %CV: coeficiente de variación; %Error: porcentaje de error de la Cp obtenida respecto a la Cp nominal.

7.2 Establecimiento de los tiempos de muestreo óptimos para la monitorización de la terapia de PIP/TAZ en neonatos.

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

En la **Tabla 14** contiene los parámetros farmacocinéticos con diferentes tamaños de muestra. Como puede observarse, con 10 sujetos es posible representar el comportamiento típico de PIP al estimar los valores reportados por Li y cols., 2013, para el CL y V_1 con un IC95%, sin embargo, el tamaño de muestra sugerido fue de 25.

El tamaño de muestra fue elegido por conveniencia con base a datos de la ocupación hospitalaria de la UCIN del HCIMP en el año 2019 (267 ingresos).

Tabla 14. Parámetros farmacocinéticos típicos estimados con diferentes tamaños de muestra.

| n | CL (L/h) IC95%= 0.342 - 0.396 | V ₁ (L) IC95%= 0.607 - 0.877 |
|--------|----------------------------------|--|
| REF:71 | 0.369 | 0.742 |
| 100 | 0.370 | 0.754 |
| 90 | 0.368 | 0.748 |
| 80 | 0.367 | 0.744 |
| 70 | 0.363 | 0.738 |
| 60 | 0.358 | 0.749 |
| 50 | 0.352 | 0.759 |
| 40 | 0.356 | 0.759 |
| 30 | 0.360 | 0.727 |
| 20 | 0.354 | 0.721 |
| 10 | 0.370 | 0.739 |

n= número total de sujetos incluidos en el desarrollo del modelo; REF= modelo de referencia; CL= aclaramiento; V₁=volumen de distribución del compartimento central; IC95%= intervalo de confianza al 95%.

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

Se encontró una relación positiva entre el CLPIP y el BW. En la **Figura 5 (a)** se puede observar que al aumentar el peso incrementa el CLCser y en la **Figura 5 (b)** se observa que, para incrementos de la PNA, se registran incrementos del CLPIP.

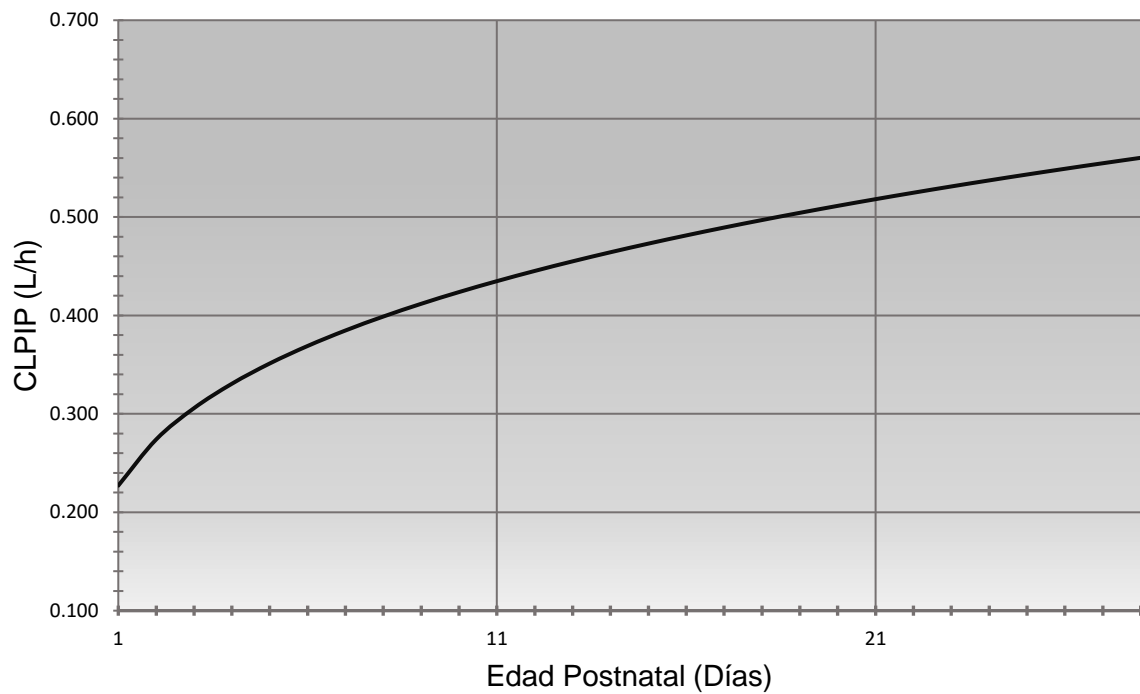
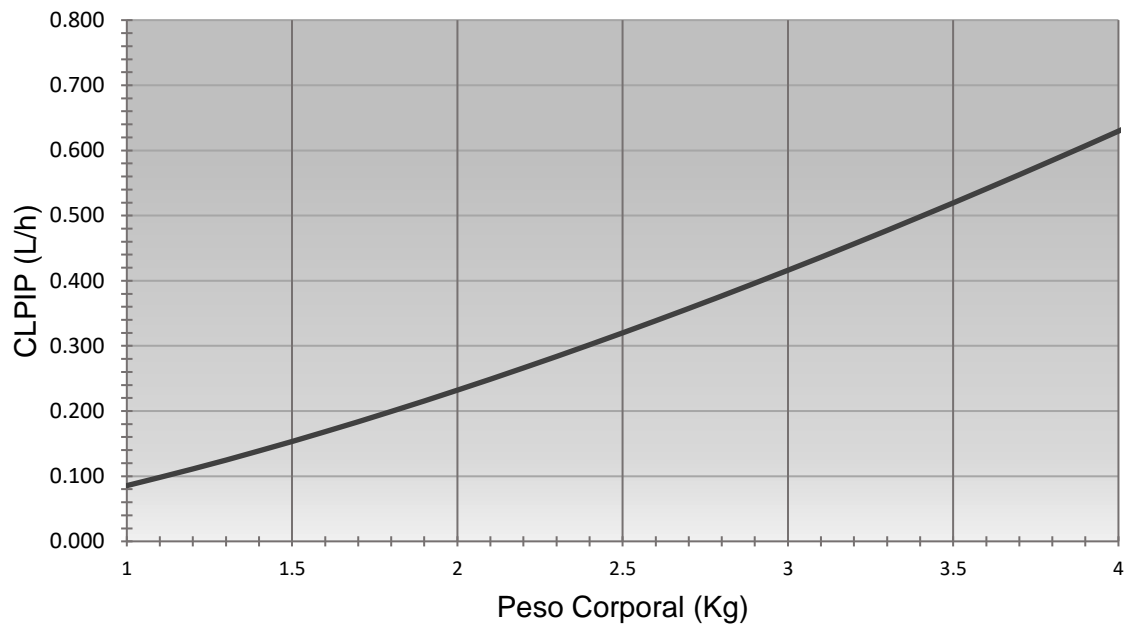


Figura 5. Variación en el valor del CLPIP con diferentes valores de BW y PNA.

- a) Variación predicha del CLPIP con relación al BW en un individuo con PNA= 6 días.
- b) Variación predicha del CLPIP con relación a la PNA en un individuo con BW= 2.76 kg.

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

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

En la **Tabla 15** se puede observar que, con una muestra de 25 pacientes, se espera detectar un cambio mínimo 0.208, 0.013 y de 0.053, L/h en el CLPIP por cada cambio de 1 Kg de BW, 1 día de PNA y 0.01 L/h en el CLCser respectivamente.

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

Tabla 15. Capacidad de detección de cambio en el valor de CLPIP esperada para una N=25 (potencia de 90% y $\alpha=0.05$).

| Variable dependiente | DE variable dependiente | Variable independiente | DE variable independiente | Cambio mínimo detectado de CLPIP ^a |
|-----------------------------|--------------------------------|-------------------------------|----------------------------------|--|
| CLPIP | 0.306 L/h | BW | 1 Kg | 0.208 L/h |
| | | PNA | 13.95 días | 0.013 L/h |
| | | CLCser | 0.389 | 0.053 L/h ^b |

^a Cambio mínimo detectado en el CLPIP (L/h) por el cambio en 1 unidad de la variable dependiente.

^b Cambio mínimo detectado en el CLPIP (L/h) por el cambio en 0.01 L/h de CLCser; DE= desviación estándar

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

En la **Tabla 16** se reportan los resultados de CLPIP y V₁PIP en diferentes escenarios. Para el modelo de referencia se tomaron tres muestras sanguíneas por paciente a los tiempos señalados como A, B, C y D. Se estimaron los parámetros farmacocinéticos típicos con 5, 4 y 3 muestras.

Los resultados obtenidos para CLPIP y V₁PIP sugieren la importancia de tomar muestra al terminar la infusión, ya que, esta muestra es imprescindible para determinar

el valor de V_1 PIP típico dentro de su IC 95%. Esta indicación, es independientemente si se cuenta con suficiente número de muestras por paciente, tal como se puede observar en los esquemas II, IV, VII, IX y XI.

Tabla 16: Parámetros farmacocinéticos típicos estimados con diferentes esquemas de muestreo.

| Esquema | Número de muestras | Tiempos de muestreo post-infusión (h) | CLPIP (L/h) IC95%= 0.342 - 0.396 | V_1 PIP (L) IC95%=0.607 - 0.877 |
|---------|--------------------|---|-------------------------------------|--------------------------------------|
| REF | 3 | A: 0.5, 3, 8 B: 1, 6, 12 C: 0.5, 3, 6 D: 1, 4, 8 | 0.369 | 0.742 |
| I* | 3 | 0.5, 8, 11.5 | 0.359 | 0.712 |
| II | 3 | 3, 6, 1.5 | 0.361 | 0.881 |
| III* | 3 | 0.5, 3, 6 | 0.359 | 0.710 |
| IV | 3 | 6, 8, 11.5 | 0.358 | 0.922 |
| V* | 3 | 1, 7.5, 11.5 | 0.363 | 0.804 |
| VI | 4 | 0.5, 4, 8, 11.5 | 0.359 | 0.709 |
| VII | 4 | 3, 6, 8, 11.5 | 0.362 | 0.884 |
| VIII | 5 | 0.5, 3, 6, 8, 11.5 | 0.359 | 0.709 |
| IX | 5 | 3, 6, 8, 10, 11.5 | 0.368 | 0.995 |
| X | 5 | 0.5, 3, 4, 8, 10 | 0.359 | 0.709 |
| XI | 5 | 3, 4, 6, 7.5, 8 | 0.362 | 0.882 |

*Esquemas en los cuales se fundamentó el diseño de los tiempos de muestreo óptimos.

REF= modelo de referencia; post-infusión= post-inicio de la infusión; IC95%= intervalo de confianza al 95%.

En este caso, para caracterizar el comportamiento farmacocinético de PIP/TAZ se sugieren tomar 3 muestras por paciente. Debido a que en neonatología se emplean dos diferentes intervalos de dosificación (de 8 y 12 horas), se tomaron como base los esquemas I, III y V para ajustar los tiempos de muestreo y ofrecer un rango de toma de muestra flexible:

- **Intervalo terapéutico de 8 horas:** la primera muestra entre las 0.5 y 3 h post-inicio de la infusión, la segunda entre las 4 y 6 horas post-inicio de la infusión y la muestra pre-dosis entre las 7 y 8 horas post-inicio de la infusión.

- **Intervalo terapéutico de 12 horas:** la primera muestra entre las 0.5 y 3 h post-inicio de la infusión, la segunda entre las 5 y 8 horas post-inicio de la infusión y la muestra pre-dosis entre las 9 y 12 horas post-inicio de la infusión.

7.3 Cuantificación de PIP/TAZ en un grupo piloto de neonatos con infecciones graves.

7.3.1 Características de los pacientes.

En el estudio clínico piloto participó un total de 7 pacientes (**Tabla 17**), de los cuales, 5 correspondieron al sexo masculino; 4 de los pacientes incluidos en el estudio fueron prematuros y uno presentó falla renal aguda.

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

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

Tabla 17. Características antropométricas y clínicas de los pacientes incluidos en el estudio.

| Característica | Media (DE) | DE | Mediana | Rango |
|-----------------------------------|-------------------|-----------|----------------|--------------|
| GA (sem) | 34.3 | 3.3 | 33 | 31 - 40 |
| PNA (días) | 14 | 6.7 | 12 | 8 - 27 |
| PMA (sem)* | 36.4 | 3.4 | 34.8 | 33.3 - 41.1 |
| Peso al nacer (g) | 1904 | 603 | 1660 | 1260 - 3120 |
| BW (g) | 1985 | 700 | 1745 | 1080 - 3190 |
| Talla (cm) | 42.9 | 3.5 | 43 | 39 - 50 |
| Hematocrito (%) | 47.8 | 9.5 | 45 | 37.8 – 62.5 |
| Cser (mg/dL)* | 0.62 | 0.39 | 0.46 | 0.32 – 1.36 |
| TFG (mL/min/1.73 m ²) | 32.8 | 15.5 | 35.5 | 9 - 55 |

*Variables que presentaron comportamiento no paramétrico con la prueba de Shapiro-Wilk; GA= Edad gestacional; PNA= Edad postnatal; PMA= Edad postmenstrual; BW= Peso corporal; Cser=Creatinina sérica; TFG= Tasa de Filtración Glomerular.

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

Se integraron a la base de datos 7 pacientes con un total de 16 muestras sanguíneas.

En las **Figuras 6 a 8** se presentan las Cp PIP estimadas con los modelos de Cohen y cols., 2012, Li y cols., 2013 y Cohen y cols., 2014, respectivamente. En los tres casos, las Cp se estimaron *a priori* (línea punteada azul marino) y con ajuste Bayesiano (líneas punteadas). Cada gráfico dentro de la figura corresponde a los datos de un paciente del grupo piloto, el número de paciente se encuentra indicado con la serie P00X.

Las representaciones corresponden a una Cp PIP entre 1 y 6 horas post-inicio de la infusión (gris), una Cp PIP entre las 3 y 9 horas post-inicio de la infusión (roja) o dos Cp PIP aleatorias entre 1 o 12 horas post-inicio de la infusión (verde). Puede observarse que las Cp PIP estimadas difieren de las observadas en el grupo piloto (negra).

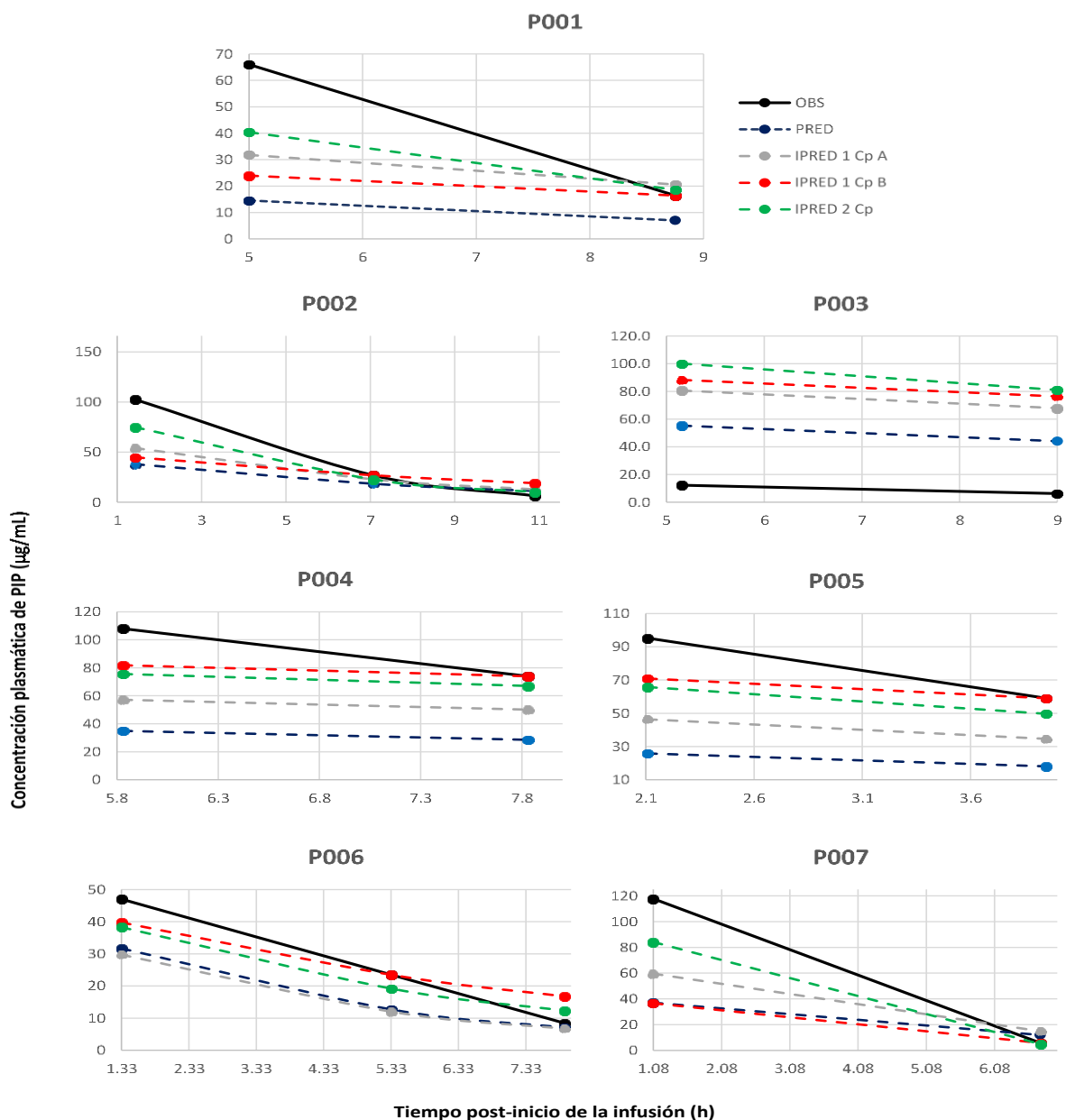


Figura 6. Cp PIP observadas por paciente en el grupo piloto y estimadas por el modelo farmacocinético poblacional de Cohen y cols. 2012 a priori y con estimación Bayesiana.

OBS= Cp PIP determinada con el método analítico diseñado en el presente estudio; PRED= Cp PIP estimada de manera *a priori*; 1 Cp A= Estimación Bayesiana con 1 valor observado de Cp PIP entre 1 y 6 horas post-inicio de la infusión; 1 Cp B= Estimación Bayesiana con 1 valor observado de Cp PIP entre 3 y 9 horas post-inicio de la infusión; 2 Cp= Estimación Bayesiana con 2 valores observados de Cp entre 1 y 12 horas post-inicio de infusión.

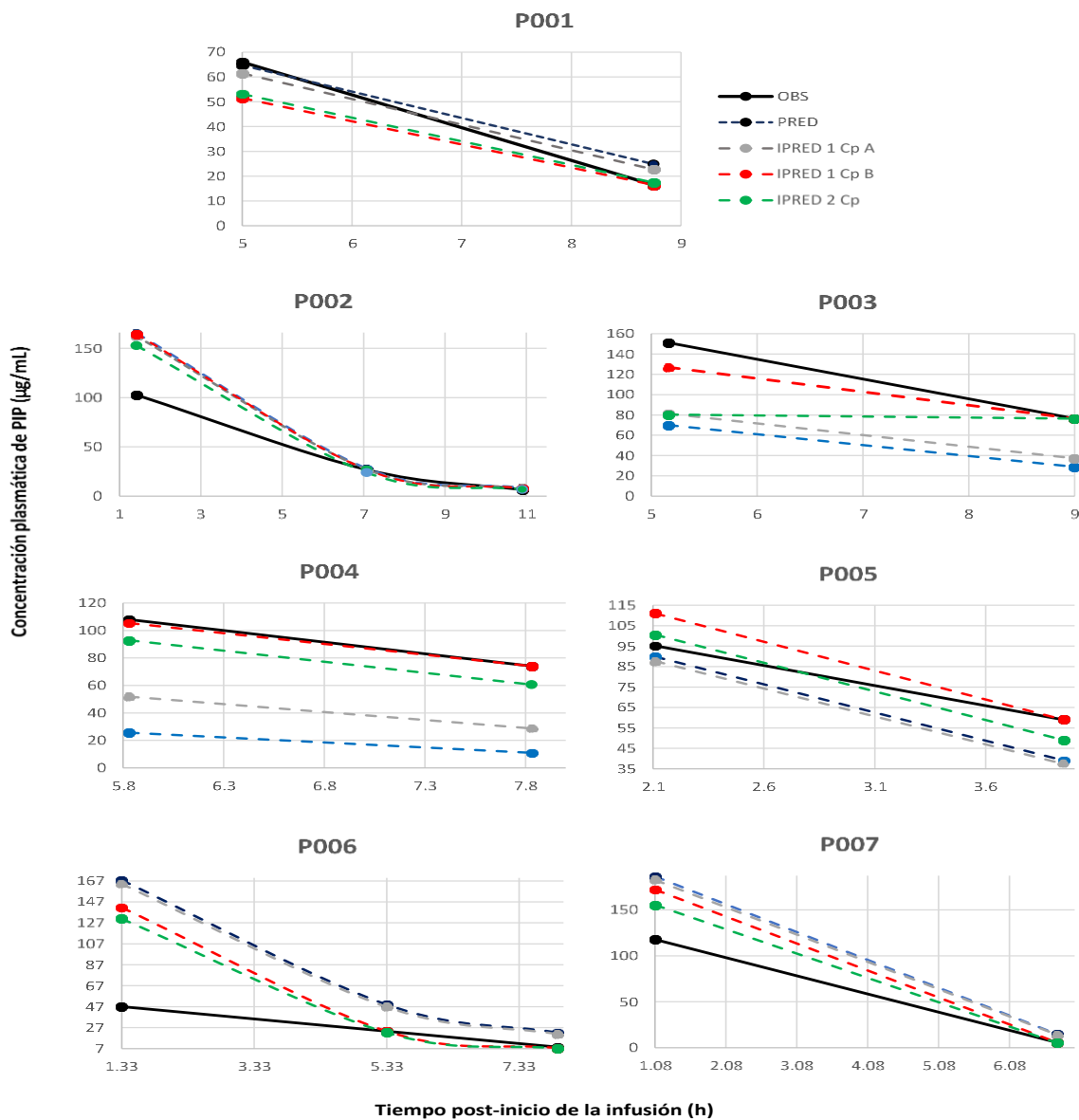


Figura 7. Cp de PIP observadas por paciente en el grupo piloto y las estimadas por el modelo farmacocinético poblacional de Li y cols. 2013 a priori y con estimación Bayesiana.

OBS= Cp de PIP determinada con la técnica analítica diseñada en el presente estudio; PRED= Cp de PIP estimada de manera *a priori*; 1 Cp A= Estimación Bayesiana con 1 valor observado de Cp de PIP entre 1 y 6 horas post-inicio de la infusión; 1 Cp B= Estimación Bayesiana con 1 valor observado de Cp de PIP entre 3 y 9 horas post-inicio de la infusión; 2 Cp= Estimación Bayesiana con 2 valores observados de Cp entre 1 y 12 horas post-inicio de infusión.

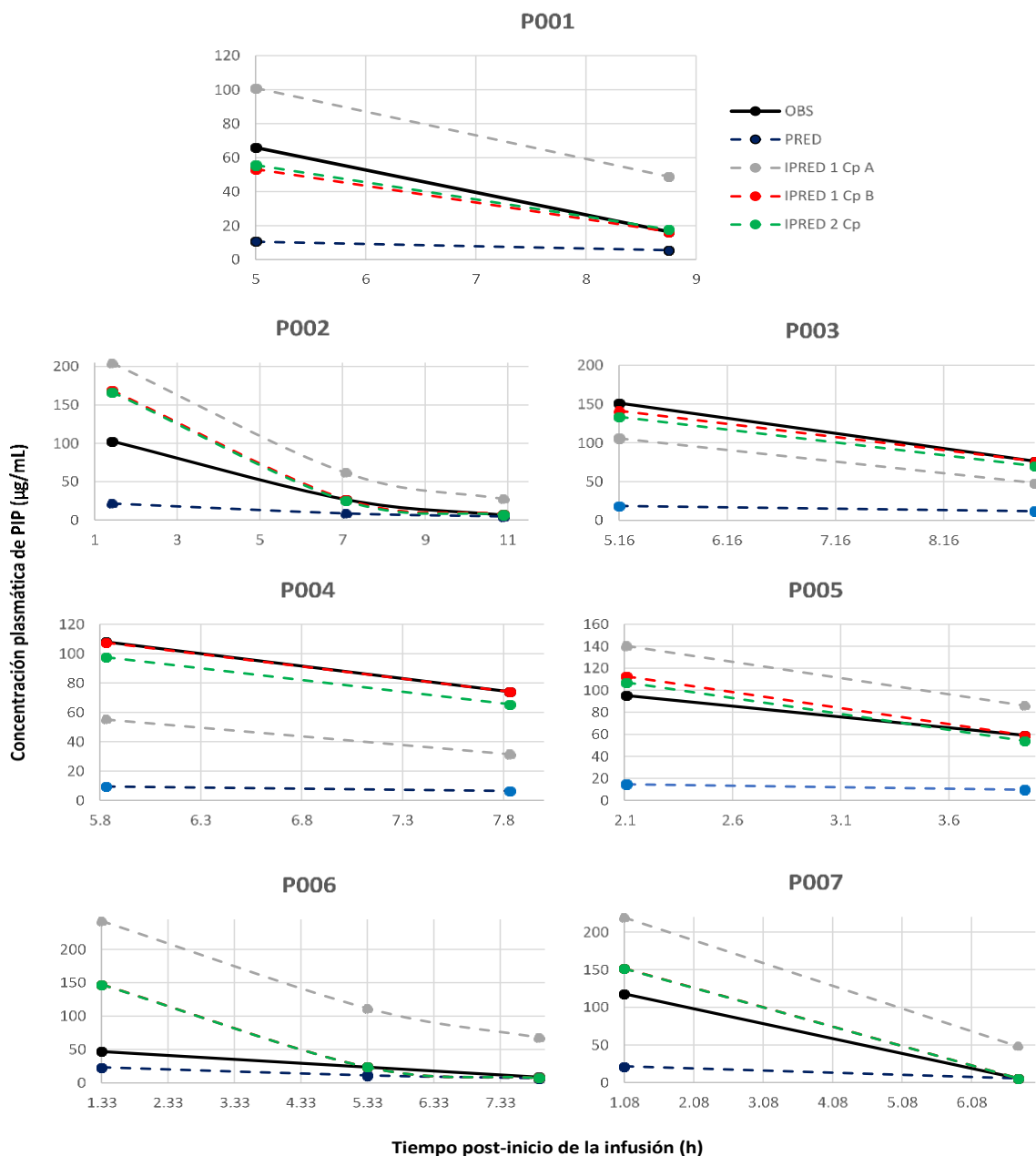


Figura 8. Cp de PIP observadas por paciente en el grupo piloto y las estimadas por el modelo farmacocinético poblacional de Cohen y cols. 2014 a priori y con estimación Bayesiana.

OBS= Cp de PIP determinada con la técnica analítica diseñada en el presente estudio; PRED= Cp de PIP estimada de manera *a priori*; 1 Cp A= Estimación Bayesiana con 1 valor observado de Cp de PIP entre 1 y 6 horas post-inicio de la infusión; 1 Cp B= Estimación Bayesiana con 1 valor observado de Cp de PIP entre 3 y 9 horas post-inicio de la infusión; 2 Cp= Estimación Bayesiana con 2 valores observados de Cp entre 1 y 12 horas post-inicio de infusión.

A través del cálculo del EMP, el EAP y la RECM, se evaluó la capacidad predictiva de los modelos reportados en la bibliografía para población pediátrica. Los resultados obtenidos se muestran en la **Figura 9** para PIP y en la **Figura 10** para TAZ. En la sección (a) de estas figuras se representa el EMP (Mediana y percentiles 95 y 5).

Como puede apreciarse, el ajuste Bayesiano con 2 Cp representa mejor capacidad de predicción para las Cp de ambos fármacos, ya que muestra un EMP más centrado en comparación con los demás modelos evaluados. Los modelos de Cohen y cols., 2012 y Cohen y cols., 2014, tienden a infraestimar las Cp PIP observadas en el grupo piloto.

Los valores obtenidos para el EAP (Mediana y percentiles 95 y 5) se pueden observar en la sección (b) y en la sección (c), se presentan los valores correspondientes a la RECM.

El modelo de Cohen y cols., 2012 con estimación Bayesiana a partir de 2 Cp es el que presenta el valor menor de la RECM para la estimación de las Cp PIP del grupo piloto (RECM=21.5), seguido por el modelo de Li y cols., 2013 (RECM=27.4). El modelo de Cohen y cols, 2014 es el que presenta mayor magnitud del valor de la Raíz del Error Cuadrático Medio al momento de estimar las Cp PIP y Cp TAZ en general.

El valor puntual del EMP y EAP y su IC95% se reporta en las **Tablas 18 y 19**. En este caso, el modelo de Li y cols., 2013 presentó el mejor ajuste de las Cp PIP y Cp TAZ observadas en comparación con los modelos desarrollados por Cohen y cols.

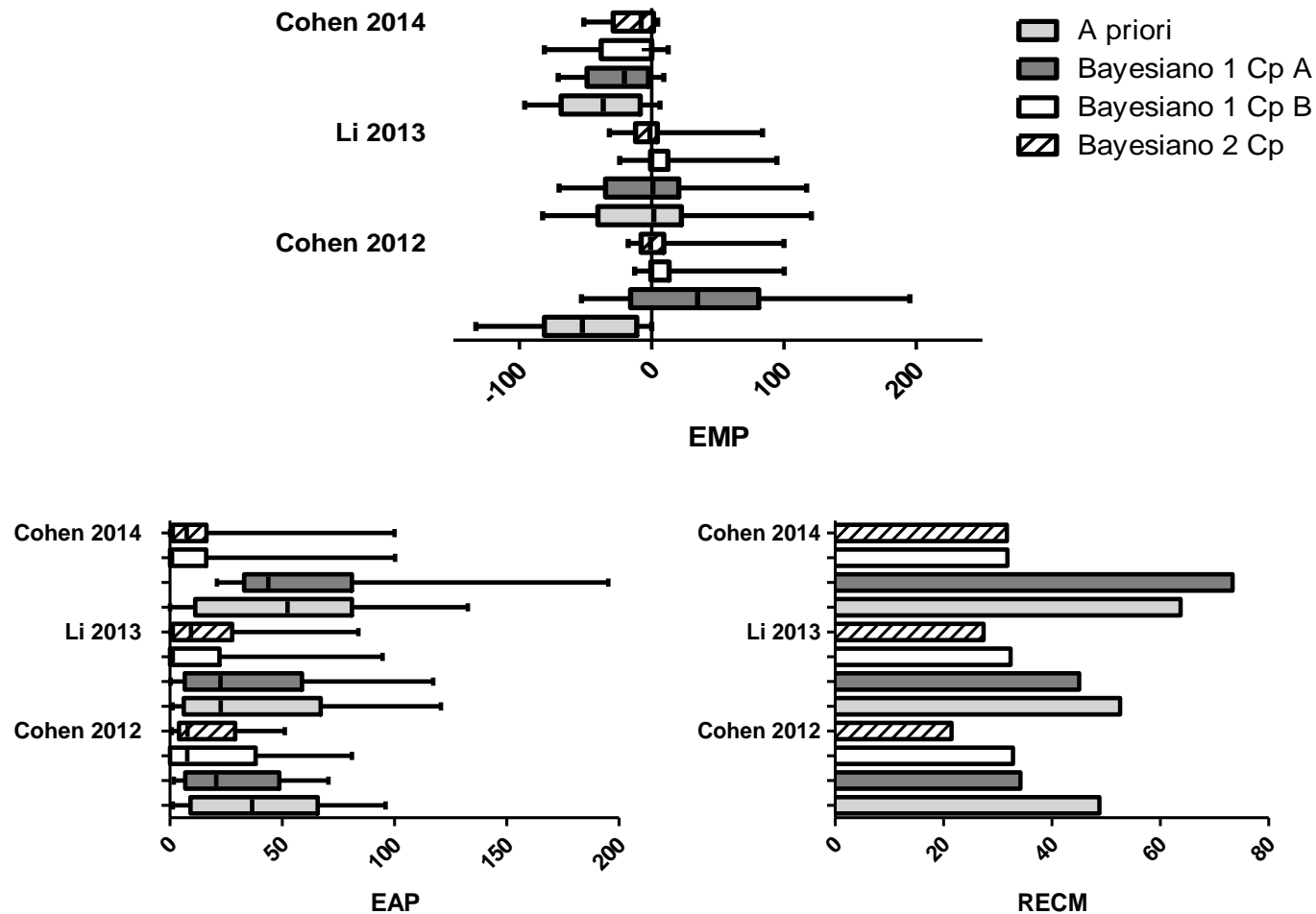


Figura 9. EMP, EAP y RECM en las Cp PIP con los modelos reportados en la bibliografía.

1 Cp A= Estimación Bayesiana con 1 valor observado de Cp PIP entre 1 y 6 horas post-inicio de la infusión; 1 Cp B= Estimación Bayesiana con 1 valor observado de Cp PIP entre 3 y 9 horas post-inicio de la infusión; 2 Cp= Estimación Bayesiana con 2 valores observados de Cp PIP entre 1 y 12 horas post-inicio de infusión.

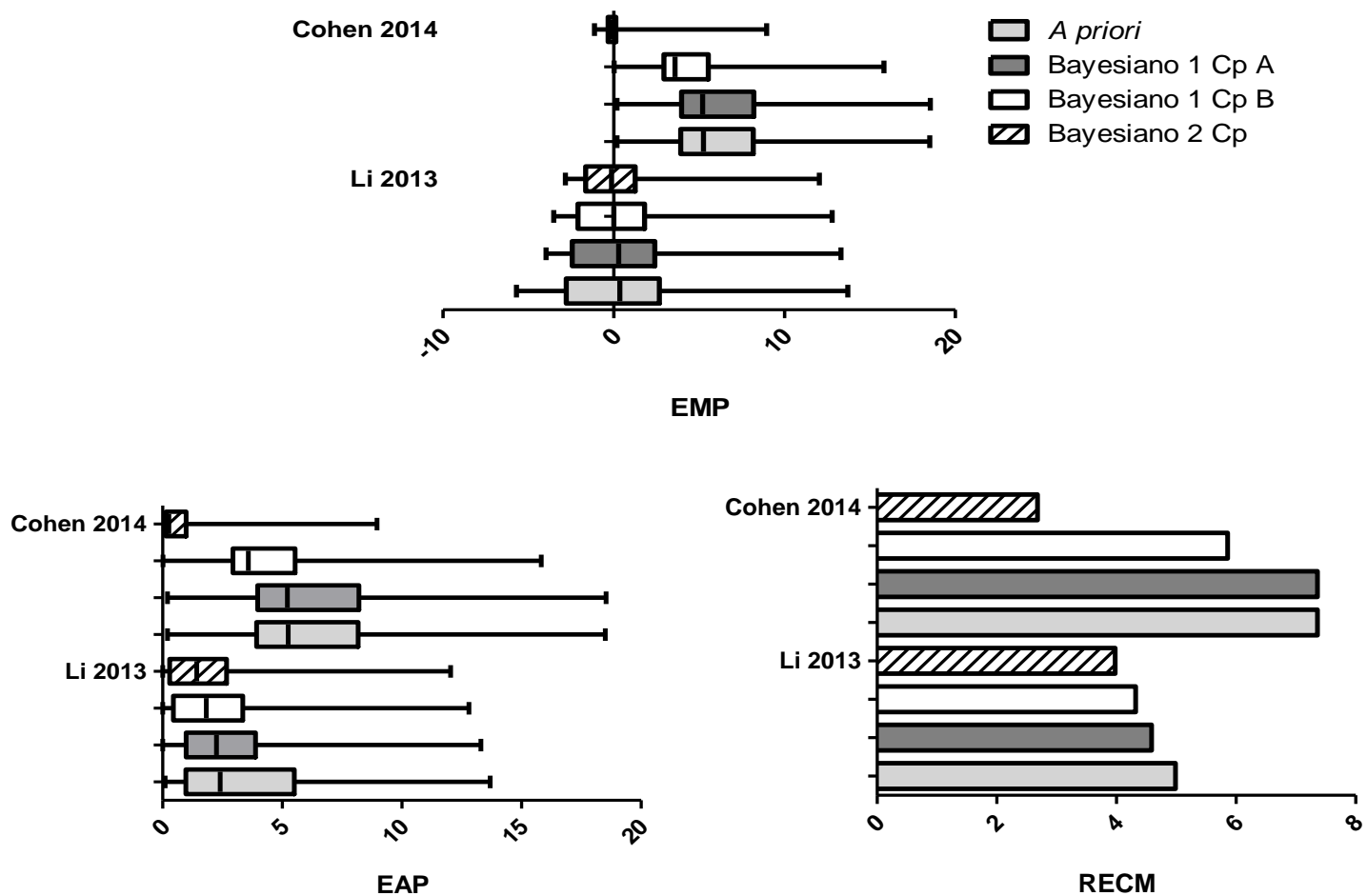


Figura 10. EMP, EAP y RECM en las Cp TAZ con los modelos reportados en la bibliografía.

1 Cp A= Estimación Bayesiana con 1 valor observado de Cp TAZ entre 1 y 6 horas post-inicio de la infusión; 1 Cp B= Estimación Bayesiana con 1 valor observado de Cp TAZ entre 3 y 9 horas post-inicio de la infusión; 2 Cp= Estimación Bayesiana con 2 valores observados de Cp TAZ entre 1 y 12 horas post-inicio de infusión.

Tabla 18. EMP para las Cp PIP y Cp TAZ con su IC95%

| Piperacilina | | | | | | | | |
|----------------------------|-----------------|---------------------|------------------|---------------------|------------------|--------------------|----------------|-------------------|
| | <i>A priori</i> | | Bayesiano 1 Cp A | | Bayesiano 1 Cp B | | Bayesiano 2 Cp | |
| | EMP | IC95% | EMP | IC95% | EMP | IC95% | EMP | IC95% |
| Cohen y cols., 2012 | -36.8 | -117.80 a 44.20 | -23.93 | -85.63 a 37.77 | -17.60 | -38.78 a 101.18 | -13.77 | -12.97 a 70.43 |
| Li y cols., 2013 | 0.7 | -132.17 a 133.57 | 3.10 | -113.97 a 120.16 | 11.60 | -64.75 a 87.95 | 5.01 | -65.29 a 75.31 |
| Cohen y cols., 2014 | -49.7 | -150.76 a 51.36 | 38.41 | -119.50 a 196.32 | 12.16 | -62.08 a 86.40 | 9.39 | -67.15 a 85.93 |

| Tazobactam | | | | | | | | |
|----------------------------|-----------------|------------------|----------------|------------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| | <i>A priori</i> | | Bayesiano Cp A | | Bayesiano Cp B | | Bayesiano 2 Cp | |
| | EMP | IC 95% | EMP | IC 95% | EMP | IC 95% | EMP | IC95% |
| Li y cols., 2013 | 1.00 | -8.80 a 10.80 | 1.09 | -7.93 a 10.11 | 1.05 | -7.44 a 9.54 | 1.09 | -6.69 a 8.87 |
| Cohen y cols., 2014 | 6.10 | -3.43 a 13.43 | 6.08 | -3.79 a 12.99 | 6.08 | -3.92 a 9.48 | 0.84 | -4.31 a 5.99 |

EMP= Error Medio de Predicción; IC95%= Intervalo de Confianza al 95%; 1 Cp A= Estimación Bayesiana con 1 valor observado de Cp entre 1 y 6 horas post-inicio de la infusión; 1 Cp B= Estimación Bayesiana con 1 valor observado de Cp entre 3 y 9 horas post-inicio de la infusión; 2 Cp= Estimación Bayesiana con 2 valores observados de Cp entre 1 y 12 horas post-inicio de infusión.

Tabla 19. EAP para las Cp PIP y Cp TAZ con su IC95%

| Piperacilina | | | | | | | | |
|----------------------------|-----------------|--------------------|----------------|-------------------|----------------|-------------------|----------------|-------------------|
| | <i>A priori</i> | | Bayesiano Cp A | | Bayesiano Cp B | | Bayesiano 2 Cp | |
| | EAP | IC95% | EAP | IC95% | EAP | IC95% | EAP | IC95% |
| Cohen y cols., 2012 | 38.10 | -23.82 a 98.22 | 26.38 | -17.24 a 70.00 | 20.20 | -23.36 a 80.40 | 15.56 | -6.72 a 52.90 |
| Li y cols., 2013 | 38.30 | -33 a 110.59 | 33.64 | -30.56 a 97.84 | 16.88 | -38.54 a 72.30 | 17.29 | -27.58 a 62.16 |
| Cohen y cols., 2014 | 49.70 | -30.55 a 129.95 | 17.09 | -36.52 a 70.70 | 15.23 | -40.77 a 71.23 | 17.09 | -36.52 a 70.70 |

| Tazobactam | | | | | | | | |
|----------------------------|-----------------|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|----------------|-----------------|
| | <i>A priori</i> | | Bayesiano 1 Cp A | | Bayesiano 1 Cp B | | Bayesiano 2 Cp | |
| | EAP | IC 95% | EAP | IC 95% | EAP | IC 95% | EAP | IC 95% |
| Li y cols., 2013 | 3.60 | -3.46 a 10.66 | 3.16 | -3.56 a 9.88 | 2.78 | -3.92 a 9.48 | 2.41 | -4.00 a 8.82 |
| Cohen y cols., 2014 | 6.10 | -4.83 a 12.03 | 6.08 | -4.96 a 11.82 | 6.08 | -2.31 a 14.47 | 1.30 | -3.44 a 6.04 |

EAP= Error Absoluto de Predicción; IC95%= Intervalo de Confianza al 95%; 1 Cp A= Estimación Bayesiana con 1 valor observado de Cp entre 1 y 6 horas post-inicio de la infusión; 1 Cp B= Estimación Bayesiana con 1 valor observado de Cp entre 3 y 9 horas post-inicio de la infusión; 2 Cp= Estimación Bayesiana con 2 valores observados de Cp entre 1 y 12 horas post-inicio de infusión.

CAPÍTULO VIII. DISCUSIÓN

Para la población neonatal, el ajuste de dosificación de antimicrobianos es de primera importancia, ya que existen factores propios de la fisiología del paciente (PNA, PMA, género, BW, función renal, función hepática, función cardíaca, etc.), aspectos ambientales relacionados con el entorno en el que se encuentra el paciente (nutrición, medicación concomitante, etc) y aquéllos referentes al patógeno infeccioso (sitio de infección, resistencia a antibióticos, capacidad de desarrollo de biofilm), que influyen en la eficacia del tratamiento antimicrobiano (41).

Se han reportado diferentes técnicas analíticas para la determinación de antibióticos en matrices biológicas diversas. Para el caso particular de PIP/TAZ, Ocampo y cols., (1989) desarrollaron un método analítico por cromatografía de líquidos para su determinación en plasma, suero, bilis y orina (42), sin embargo, la cuantificación de PIP/TAZ puede realizarse en mezcla con otros antibióticos. Tal es el caso de la técnica desarrollada por Barco y cols., 2015 mediante UPLC-MS que permite el análisis simultáneo de meropenem, ceftazidima, linezolid y PIP/TAZ en plasma. Esto representa una ventaja para la monitorización farmacoterapéutica antimicrobiana en pacientes polimedcados (43).

El hecho de contar con un método analítico que permita cuantificar PIP/TAZ en muestras plasmáticas a nivel microescala, ofrece la posibilidad de optimizar la terapia antimicrobiana en neonatos con base al objetivo farmacodinámico y farmacocinético que implica mantener las Cp PIP por encima de la CMI en un 70% del intervalo de dosificación (11). Para estos objetivos, los métodos por UPLC-MS/MS permiten la cuantificación de fármacos en plasma con alta sensibilidad, exactitud y precisión a partir de un volumen de muestra pequeño (27,44).

En el presente estudio se implementó un método por UPLC-MS/MS para analizar PIP/TAZ en plasma. A través del presente estudio, se propone disminuir el volumen de sangre por muestra de 500 a 250 μ L, lo cual permite obtener por lo menos 50 μ L de plasma necesario para aplicar el método UPLC-MS/MS desarrollado. Autores tales

como Cohen y cols. (2012 y Li y cols. (2015) enfocaron su método analítico al uso de micro-volumen de plasma en la misma magnitud (27,45).

Actualmente se ha desarrollado el método de muestreo sanguíneo denominado Dried Blood Spots (DBS). Cohen y cols. (2014) señalan que sólo se requieren 30 μL de sangre de muestra por DBS para cuantificar PIP/TAZ. Sin embargo, utilizar DBS para la monitorización terapéutica de antimicrobianos se encuentra en debate. Aunque el método ofrece la ventaja de disminuir el volumen de sangre necesario para cuantificar fármacos, en la práctica clínica no se ha extendido su uso por la falta de suficiente evidencia acerca de la correlación entre las concentraciones de antimicrobianos en plasma y por DBS (41). Otra alternativa para implementar el ajuste de dosificación de antimicrobianos en pediatría, es la utilización de muestras biológicas menos invasivas como saliva y su análisis por UPLC-MS/MS (46).

Para el desarrollo del método analítico destinado a la cuantificación de PIP/TAZ en micromuestras de plasma, se tomó como base las condiciones establecidas por Rodríguez-Báez y cols., 2021 (47). A partir del método analítico de referencia se disminuyó el volumen de plasma requerido de 100 μL a 50 μL y se cumplieron con los criterios de validez señalados en la NOM-177-SSA1-2013 (37), por lo que el método implementado es aceptable para el análisis de muestras plasmáticas de pacientes neonatos en tratamiento con PIP/TAZ.

Con relación al tamaño de la muestra, se demostró la factibilidad de estimar los parámetros típicos de PIP/TAZ con 10 pacientes. Sin embargo, se decidió aumentar el número de individuos para considerar mayor VII entre la población del modelo de referencia y la población neonatal mexicana. Adicionalmente, se consideró la variabilidad residual (errores en tiempos de muestreo, en la medición de las C_p , en tiempos de administración, etc.) (48). Debido a lo anterior, y a la ocupación hospitalaria de la UCIN del HIMP en el año 2019, se decidió por conveniencia sugerir 25 pacientes.

Li y cols., 2013, así como Cohen y cols., 2014 caracterizaron los parámetros farmacocinéticos típicos de PIP/TAZ en su población con 71 y 32 pacientes, respectivamente (27,30). Barker y cols., 2018 consideraron a la estimación poblacional

como una herramienta para evaluar el tamaño de muestra indicado en estudios farmacocinéticos y disminuir la investigación innecesaria en poblaciones vulnerables (14).

Mediante aproximación poblacional se obtuvieron los intervalos de muestreo post-infusión óptimos para la monitorización de PIP/TAZ en neonatos, lo que confiere flexibilidad para la extracción de 3 muestras sanguíneas. Autores como Ku y cols., 2017 señalaron que un diseño de estudio flexible con muestras esparcidas facilitan la coordinación entre el equipo de salud para el desarrollo de estudios farmacocinéticos y monitorización de la terapia (31). El hecho de evitar una hora puntual para la toma de muestra busca minimizar la presión en el personal médico ante una tarea más por desarrollar y ofrece la oportunidad de ajustarse a sus ocupaciones. Según la Organización Panamericana de la Salud (2018) sobre el abordaje y prevención de errores que ocurren en el cuidado del recién nacido, la sobrecarga de tareas en el equipo médico y de enfermería conduce a la fatiga y fomenta la desatención en los procedimientos realizados (48).

El planteamiento de contar con un total de 3 muestras sanguíneas por paciente fue resultado de la caracterización de los parámetros típicos poblacionales de PIP y su IC95% reportados con el modelo de referencia. El número es igual al utilizado en estudio realizado por Li y cols., 2013 (30). A diferencia de lo anterior, Cohen y cols., 2014, utilizan 4 muestras en promedio (2 a 7 muestras) por paciente para el desarrollo de su estudio farmacocinético en lactantes. El uso de DBS requiere menos volumen sanguíneo, lo que permite tomar mayor número de muestras sin llegar a un riesgo hipovolémico en los recién nacidos (27,40).

Diversos autores también proponen el uso de “scavenged samples” (muestras sanguíneas destinadas para otros fines como las destinadas a análisis clínicos) para monitorizar fármacos en neonatología (14,27,31). Esta técnica se ha utilizado en el desarrollo de estudios farmacocinéticos de otros antimicrobianos en población neonatal y pediátrica, tal es el caso del modelo farmacocinético poblacional de fluconazol desarrollado por Wade y cols., 2008, en pacientes con PNA < 3 meses (49).

La evaluación del comportamiento del CLPIP, mostró un incremento al aumentar el BW y la PNA. Tomando en cuenta que la eliminación de PIP es principalmente renal mediante procesos de filtración glomerular y secreción tubular, la relación observada puede deberse al proceso de desarrollo de estos mecanismos durante el periodo de adaptación neonatal (31,50). Es importante considerar que, el desarrollo de la función renal también depende de la edad gestacional del niño, de la nefrogénesis, y específicamente de la glomerulogénesis, los cuales ocurren intrauterinamente desde la semana 9 hasta la semana 34 a 36. En consecuencia, la madurez del sistema renal, así como el número de nefronas al nacer tendrá variaciones entre un neonato pretérmino y uno a término (51,52). Es altamente factible que lo anterior se vea reflejado en los cambios del tiempo de vida media de PIP entre un neonato prematuro (entre 147 y 258 minutos) y uno a término (entre 127 y 217 minutos) (26). Al respecto, las recomendaciones de NEOFAX, la posología de PIP/TAZ se basa en la GA y la PNA del neonato y el ajuste de dosis se recomienda para pacientes que presenten falla renal (12).

Los resultados del presente estudio indican que es posible detectar un cambio mínimo de 0.053 L/h en el CLPIP por cada cambio de 0.01 L/h en el CLCser (L/h), con un tamaño de muestra de 25 pacientes. Por lo tanto, se considera importante caracterizar el cambio en el CLPIP con relación a la variación de CLCser, ya que el valor de este indicador en un recién nacido a término aumenta de 1.2 L/h a 2.4 L/h en las primeras 2 semanas de PNA como consecuencia del ascenso en la tensión arterial y el descenso en las resistencias vasculares renales (53). En tal caso, cabe la posibilidad de infra dosificación de PIP en pacientes neonatos por aumento en el CLCser.

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

La Cp PIP promedio fue de 61.5 (5.7 – 151.2) mg/L con dosis de 100 mg/Kg en intervalos de 8 o 12 horas. Las Cp PIP observadas en el grupo piloto fueron menores al valor medio reportado de 103.5 (9.1 – 454.0) mg/L por Cohen y cols., 2014, tras la administración de una dosis media de 80 (50-105) mg/Kg, pero mayor a la reportada por Cohen y cols., 2012 de 25.6 (0.041 – 502) mg/L tras la administración de una dosis media de 89 (80 – 100) mg/Kg (21,27). Las discrepancias observadas entre las Cp PIP del presente estudio y de los autores mencionados, pueden atribuirse a diversos aspectos tales como diferencias en el BW y otros factores fisiopatológicos (no disponibles) en los neonatos participantes en cada estudio, así como a diferentes intervalos de dosificación y tiempos de muestreo aplicados. Pauwels y Allegaert, 2016, mencionan que la prolongación del tiempo necesario para alcanzar el estado estacionario en pacientes neonatos, es un factor a tomar en cuenta para la monitorización farmacoterapéutica (54). Por otro lado, es importante considerar las posibles diferencias en los procesos de extracción y análisis de las muestras sanguíneas que aplica cada autor. En el estudio de Cohen y cols., 2012, el 96% de las muestras corresponden a “scavenged samples”, por lo que la conservación y tratamiento de dichas muestras es fundamental. Al respecto, es importante señalar que PIP es una molécula sensible a la luz y a altas temperaturas (21,55,56).

Existen diferentes estrategias utilizadas actualmente para la optimización de los regímenes de dosificación en los pacientes, las cuales pueden agruparse principalmente en métodos *a priori* y métodos *a posteriori* también conocidos como de “control adaptado”. Ambos hacen uso de la estimación poblacional (57,58). En el presente estudio se analizó la capacidad de estimar las Cp PIP a partir de los modelos poblacionales reportados en la bibliografía, con ambos métodos. El método *a priori* presentó la menor capacidad de estimación de las Cp PIP y Cp TAZ, en comparación con el método *a posteriori*. Por principios estadísticos, la estimación Bayesiana con método *a posteriori* presenta ventaja sobre el método *a priori*, ya que los datos de Cp del fármaco en el individuo se estiman con base en los parámetros del modelo poblacional y con la guía de las Cp medidas (58).

Con lo que respecta al método *a posteriori*, el modelo de Li y cols., 2013 con ajuste Bayesiano a partir de dos Cp, registró mayor capacidad de estimación de las Cp PIP y Cp TAZ en el grupo piloto, debido a que presenta un EMP centrado, lo que indica que no tiene tendencia al sobre o infraestimar las Cp de ambos fármacos. Adicionalmente, el resultado obtenido de la REMC toma valores bajos en comparación con los otros modelos poblacionales evaluados (21,27).

Una de las posibles razones a las que se atribuye mejor ajuste de las Cp observadas en el grupo piloto al modelo de Li y cols., 2013, puede deberse al método de obtención de muestras. En el desarrollo de ese modelo farmacocinético poblacional, así como en el grupo piloto, se utilizaron únicamente muestras sanguíneas tomadas en tubo con anticoagulante, sin utilizar ningún método alternativo tales como scavenged samples o DBS. En ese caso, los valores medios reportados para las covariables utilizadas en la estimación de los parámetros farmacocinéticos típicos (PNA= 14.39; BW=2760, se acercan más a los observados en el grupo piloto (PNA= 14 días, BW=1985 g) (30).

La estimación *Bayesiana a posteriori* es apta para la monitorización farmacoterapéutica en la práctica clínica, debido a la flexibilidad permitida en el muestreo, siempre que sean correctamente anotados los tiempos de obtención de las muestras (54, 55). Touw y cols., 2012 aplicaron la estimación Bayesiana para monitorizar la terapia antimicrobiana con aminoglucósidos en población neonatal (60).

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

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

La falta de ajuste de las Cp PIP y Cp TAZ a los modelos farmacocinéticos poblacionales evaluados puede deberse a diferentes factores:

- El grupo piloto incluye neonatos a término y prematuros, lo que puede acentuar la VII en los procesos de maduración relacionados con el metabolismo y eliminación de los fármacos (29,31).
- Las diferencias entre población neonatal mexicana, china y norteamericana. Las características genéticas y ambientales, cambian en cada cultura, lo que puede repercutir en el desarrollo del neonato (61).
- La variabilidad debida a diferencias patológicas entre la población original en la cual se desarrollaron los modelos de la bibliografía y el grupo piloto analizado en este estudio en el que no se excluyeron pacientes con falla renal. Como se mencionó con anterioridad el valor del CLPIP en estos pacientes se ve disminuido (26).
- Las covariables incluidas en los modelos de la bibliografía, pueden diferir de las que muestren significancia para caracterizar los parámetros típicos en el grupo piloto.

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

- Establecer una eficiente comunicación entre el equipo multidisciplinario de la salud y los integrantes del laboratorio de farmacocinética. Asegurar la veracidad de los datos y la integridad de las muestras biológicas (54).
- Contar con los niveles de Cser correspondientes al día de muestreo, debido a que en las primeras semanas de vida este parámetro es muy variado (53).

El presente estudio demuestra la necesidad de caracterizar el comportamiento farmacocinético de PIP/TAZ en población neonatal mexicana, ya que no existe ningún modelo farmacocinético poblacional desarrollado exclusivamente en neonatos.

CAPÍTULO IX. CONCLUSIONES

- El método analítico por UPLC-MS/MS fue estandarizado en plasma para cuantificar de forma simultánea PIP/TAZ conforme a la NOM-177-SSA1-2013. El método fue lineal en el intervalo de 0.65 a 100 µg/mL para PIP y de 0.6 a 72.0 µg/mL para TAZ. Es preciso y exacto para los controles de calidad de baja, media y alta concentración; sin efecto de acarreo o de matriz al analizar las muestras. Los controles de calidad fueron estables en 3 ciclos congelación–descongelación, en 40 días de almacenamiento a -80°C y 2 días de almacenamiento en el automuestreador del UPLC.
- El volumen de plasma utilizado de 50 µL para la cuantificación de PIP/TAZ hace al método analítico apto para la monitorización farmacoterapéutica de estos antimicrobianos en población neonatal.
- Según la aproximación poblacional, con un tamaño de muestra de 25 pacientes se permitirá la caracterización del comportamiento farmacocinético de PIP/TAZ en población neonatal.
- Se desarrolló un esquema de muestreo flexible y esparcido, el cual se propone para analizar el comportamiento farmacocinético de PIP/TAZ a lo largo del intervalo terapéutico utilizando las C_p a diferentes tiempos de diferentes pacientes.
- Se aplicó el método con micromuestreo validado en este estudio para la cuantificación de PIP/TAZ en pacientes neonatos.
- De manera esquemática la estrategia propuesta para la optimización de la terapia antimicrobiana con PIP/TAZ en neonatos con infecciones graves, se describe en la **Figura 11**.

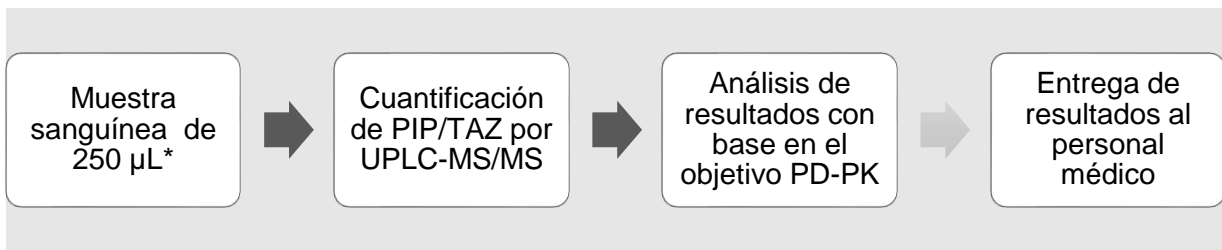


Figura 11. Estrategia propuesta para optimizar la terapia antimicrobiana con PIP/TAZ en neonatos con infecciones graves.

*Se tomarán un total de 3 muestras sanguíneas a los tiempos de muestreo sugeridos:

Intervalo de dosificación de 8 h:

- 1ª muestra entre las 0.5 y 3 h post-inicio de la infusión
- 2ª muestra entre las 4 y 6 horas post-inicio de la infusión
- 3ª muestra entre las 7 y 8 horas post-inicio de la infusión

Intervalo terapéutico de 12 horas:

- 1ª muestra entre las 0.5 y 3 h post-inicio de la infusión
- 2ª muestra entre las 5 y 8 horas post-inicio de la infusión
- 3ª muestra entre las 9 y 12 horas post-inicio de la infusión

PD-PK= farmacocinético - farmacodinámico

- Las Cp PIP y Cp TAZ observadas en neonatos no se ajustaron a los modelos farmacocinéticos poblacionales de la bibliografía para pacientes pediátricos en tratamiento con PIP/TAZ. Por lo tanto, no fue posible utilizar estos modelos para la optimización de terapia antimicrobiana en el grupo piloto.
- Se requiere el desarrollo de un modelo farmacocinético poblacional específico en neonatos mexicanos que permita caracterizar el comportamiento farmacocinético de PIP a lo largo del intervalo de dosificación con fines de optimizar la terapia con este antimicrobiano.

CAPÍTULO X. BIBLIOGRAFÍA

1. Jiménez E, Valls N, Astudillo P, Valls C, Cavada G, Sandoval A, et al. Evaluación del consumo de antimicrobianos en una unidad de neonatología: Un trabajo en equipo para promover el uso racional de antimicrobianos. *Rev Chil Infectol.* 2017;34(6):544–52.
2. Pérez RO, Lona JC, Quiles M, Verdugo MÁ, Ascencio EP, Benítez EA. Sepsis neonatal temprana, incidencia y factores de riesgo asociados en un hospital público del occidente de México. *Rev Chil Infectol.* 2015;32(4):387–92.
3. Dreser A, Wirtz VJ, Corbett KK, Echániz G. Uso de antibióticos en México: Revisión de problemas y políticas. *Salud Publica Mex.* 2008;50(SUPPL. 4):480–7.
4. World Health Organization. WHO Report on surveillance of antibiotic consumption (2016-2018) Early implemetation [Internet]. Who. 2018. Available from: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/277359/9789241514880-eng.pdf>
5. Ramírez M de L, Macías M, Lazcano F. Etiología de la sepsis neonatal en una unidad hospitalaria de segundo nivel. 2007;49(6):391-3. *Salud Publica Mex [revista en internet]* [Internet]. 2007;49(6):391–3. Available from: <http://www.scielo.org.mx/pdf/spm/v49n6/a04v49n6.pdf>
6. Morayta A, Granados EM, Pérez GC, Domínguez W. Incidencia de infecciones nosocomiales en la Coordinación de Pediatría del CMN “20 de noviembre.” *Rev enfermedades Infecc en pediatría* [Internet]. 2006;XIX(75):71–8. Available from: <https://www.medigraphic.com/pdfs/revenfinfped/eip-2006/eip061b.pdf>
7. García H, Martínez A, Peregrino L. Epidemiología de las infecciones nosocomiales en una unidad de cuidados intensivos neonatales. *Rev Infectología pediátrica* [Internet]. 2014;2(52):30–7. Available from: <http://www.medigraphic.com/pdfs/inper/ip-2000/ip003c.pdf>
8. Clark RH, Bloom BT, Spitzer AR, Gerstmann DR. Reported medication use in the neonatal intensive care unit: Data from a large national data set. *Pediatr Off J Am Acad Pediatr* [Internet]. 2006;117(6):1979–87. Available from: <https://pediatrics.aappublications.org/content/117/6/1979>
9. US CDC. Antibiotic resistance threats in the United States. Centers for Disease Control and Prevention. 2019.
10. Zaidi MB, Dreser A, Figueroa IM. A collaborative initiative for the containment of antimicrobial resistance in Mexico. *Zoonoses Public Health.* 2015;62(s1):52–7.
11. Roberts JA, Norris R, Paterson DL, Martin JH. Therapeutic drug monitoring of antimicrobials. *Br J Clin Pharmacol.* 2012;73(1):27–36.

12. Thomson Reuters clinical editorial staff. Neofax. Micromedex; 2020. 631 p.
13. Ponce S, Saniger J, Lee W, Martuscelli J, Graue E. Estado actual de la resistencia antimicrobiana en México. Reporte de los hospitales de la red del PUCRA: Resistencia antimicrobiana y Consumo de antibióticos. Programa Universitario de Investigación en Salud. 2018.
14. Barker CIS, Standing JF, Kelly LE, Hanly Faught L, Needham AC, Rieder MJ, et al. Pharmacokinetic studies in children: recommendations for practice and research. *Arch Dis Child*. 2018;103(7):695–702.
15. Murphy HJ, Thomas B, Van Wyk B, Tierney SB, Selewski DT, Jetton JG. Nephrotoxic medications and acute kidney injury risk factors in the neonatal intensive care unit: clinical challenges for neonatologists and nephrologists. *Pediatr Nephrol* [Internet]. 2019; Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s00467-019-04350-3>
16. Vangay P, Ward T, Gerber JS, Knights D. Antibiotics, pediatric dysbiosis, and disease. *Cell Host Microbe* [Internet]. 2015;17(5):553–64. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5555213/pdf/nihms885911.pdf>
17. Simioni J, Hutton EK, Gunn E, Holloway AC, Stearns JC, McDonald H, et al. A comparison of intestinal microbiota in a population of low-risk infants exposed and not exposed to intrapartum antibiotics: The Baby & Microbiota of the Intestine cohort study protocol. *BMC Pediatr* [Internet]. 2016;16(1):1–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/s12887-016-0724-5>
18. Ting JY, Synnes A, Roberts A, Deshpandey A, Dow K, Yoon EW, et al. Association between antibiotic use and neonatal mortality and morbidities in very low-birth-weight infants without culture-proven sepsis or necrotizing enterocolitis. *JAMA Pediatr*. 2016;170(12):1181–7.
19. Lee JH, Hornik CP, Benjamin DK, Herring AH, Clark RH, Cohen-Wolkowicz M, et al. Risk factors for invasive candidiasis in infants >1500g birth weight. *Pediatr Infect Dis J*. 2013;32(3):222–6.
20. Asociación Española de Pediatría. Ficha de Piperacilina-Tazobactam [Internet]. *Pediamécum*. 2015. Available from: <https://www.aeped.es/comite-medicamentos/pediamecum/piperacilina-tazobactam>
21. Cohen M, Benjamin D, Ross A, James LP, Sullivan JE, Walsh MC, et al. Population pharmacokinetics of piperacillin using scavenged samples from preterm infants. *Ther Drug Monit*. 2012;34(3):312–9.
22. Vohr BR, Wright LL, Dusick AM, Mele L, Verter J, Steichen JJ, et al. Neurodevelopmental and Functional Outcomes of Extremely Low Birth Weight Infants in the National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network, 1993–1994. *Pediatrics* [Internet]. 2000;105(6):1216–26. Available from: <https://pediatrics.aappublications.org/content/105/6/1216.long>

23. Yeh T, Chang J, Kao H, Hsu C, Hung H, Peng C. Necrotizing enterocolitis in infants: clinical outcome and influence on growth and neurodevelopment. *J Formos Med Assoc* [Internet]. 2004;103(10):761–6. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15490026>
24. Perry CM, Markham A. Piperacillin/tazobactam: an updated review of its use in the treatment of bacterial infections. *Drugs* [Internet]. 1999;57(5):805-843. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10353303>
25. Brunton LL, Chabner BA, Knollmann BC. Goodman and Gilman. Las bases farmacológicas de la terapéutica. 12th ed. 2012. 1477–1504 p.
26. Wyeth Pharmaceuticals Inc. PIPRACIL®(piperacillin for injection) for intravenous and intramuscular use [Internet]. dailymed. 2007. Available from: <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/fda/fdaDrugXsl.cfm?setid=fac0c875-111e-4af2-d186-ed4d4ee9de59&type=display#s2>
27. Cohen M, Watt KM, Zhou C, Bloom BT, Poindexter B, Castro L, et al. Developmental pharmacokinetics of piperacillin and tazobactam using plasma and dried blood spots from infants. *Antimicrob Agents Chemother*. 2014;58(5):2856–65.
28. Hayashi Y, Roberts JA, Paterson DL, Lipman J. Pharmacokinetic evaluation of piperacillin-tazobactam. *Expert Opin drug Metab Toxicol*. 2010;6(11):1437–44.
29. Kacet N, Rousel M, Gremillet C, Dubos J, Storme L, Lequien P. Pharmacokinetic study of piperacillin in newborns relating to gestational and postnatal age. *Pediatr Infect Dis J*. 1992;11(5):365–9.
30. Li Z, Chen Y, Li Q, Cao D, Shi W, Cao Y, et al. Population pharmacokinetics of piperacillin/tazobactam in neonates and young infants. *Eur J Clin Pharmacol*. 2013;69(6):1223–33.
31. Ku LC, Smith PB. Dosing in neonates: Special considerations in physiology and trial design. *Pediatr Res*. 2015;77(1):2–9.
32. Cook KM, Gillon J, Grisso AG, Banerjee R, Jimenez N, Phillips EJ, et al. Incidence of nephrotoxicity among pediatric patients receiving vancomycin with either piperacillin–tazobactam or cefepime: A cohort study. *J Pediatric Infect Dis Soc*. 2019;8(3):221–7.
33. Tschudy M, Arcara K. The Harriet Lane handbook: a manual for pediatric house officers. 19th ed. Mosby, editor. Philadelphia, PA; 2011. 1035 p.
34. Hahn A, Frenck RW, Zou Y, Vinks AA. Validation of a pediatric population pharmacokinetic model for vancomycin. *Ther Drug Monit*. 2015;37(3):413–6.
35. Ji SH, Lee JH, Cho JY, Kim HS, Jang YE, Kim EH, et al. External validation of a pharmacokinetic model of propofol for target-controlled infusion in children under two years old. *J Korean Med Sci*. 2020;35(11):1–10.
36. Roberts J, Stockmann C, Balch A, Al. E. Optimal design in pediatric

pharmacokinetic and pharmacodynamic clinical studies. *Paediatr Anaesth*. 2015;25:222–230.

37. Secretaría de Salud de los Estados Unidos Mexicanos. NORMA Oficial Mexicana NOM-177-SSA1-2013, Que establece las pruebas y procedimientos para demostrar que un medicamento es intercambiable. Requisitos a que deben sujetarse los Terceros Autorizados que realicen las pruebas de intercambiabilidad. Requisitos . 2013.
38. Schoenfeld DA. http://hedwig.mgh.harvard.edu/sample_size/size.html#ssize. Statistical considerations for clinical trials and scientific experiments. 2010.
39. Secretaría de Salud. Reglamento de la ley general de salud en materia de investigación para la salud. 1987.
40. European Medicines Agency. Guideline on the investigation of medicinal products in the term and preterm neonate [Internet]. 2009. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-investigation-medicinal-products-term-preterm-neonate-first-version_en.pdf
41. Ritz N, Bielicki J, Pfister M, Van der Anker J. Therapeutic drug monitoring for anti-infective agents in pediatrics. The way forward. *Pediatr Infect Dis J*. 2016;34(5):570–2.
42. Ocampo A.P., Hoyt KD, Wadgaonkar N, Carver AH, Puglisi CV. Determination of tazobactam and piperacillin in human plasma, serum, bile and urine by gradient elution reversed-phase high-performance liquid chromatography. *J Chromatogr B Biomed Sci Appl*. 1989;496:167–79.
43. Barco S, Bandettini R, Maffia A, Tripodi G, Castagnola E, Cangemi G. Quantification of piperacillin, tazobactam, meropenem, ceftazidime, and linezolid in human plasma by liquid chromatography/ tandem mass spectrometry. *JJ* [Internet]. 2015;27(6):343–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1179/1973947814Y.0000000209>
44. Li Z, Li Q, Wang Y, Cao D, Chen C. Determination of free and total piperacillin-tazobactam in plasma by HPLC-MS-MS: An adapted method for neonates. *Chromatographia*. 2012;75(9–10):533–9.
45. Li C, Kuti J, Nightingale C, et al. Population pharmacokinetics and pharmacodynamics of piperacillin/tazobactam in patients with complicated intra-abdominal infection. *J Antimicrob Chemother*. 2005;56(2):388–95.
46. van der Elsta KC, Van Alstb M, Lub-de Hoogea MN, Van Haterena K, Kosterinka JG, Alffenaar J-W, et al. Clinical validation of the Analysis of Fluconazole in Oral Fluid in Hospitalized Children. *Antimicrob Agents Chemother*. 2014;58(11):6742–6.
47. Rodríguez AS, Milán R del C, Romano S, Boer FS, Rodríguez CJ, Medellín SE. Estudio farmacocinético poblacional para la optimización de la terapia antimicrobiana con Piperacilina/Tazobactam en pacientes con infecciones

- graves. 2021.
48. Organización Panamericana de la Salud. Abordaje y la prevención de errores que ocurren en el cuidado de los recién nacidos. Washington; 2018.
 49. Wade K, Wu D, Kaufman D, Ward R, Benjamin D, Sullivan J, et al. Population Pharmacokinetics of Fluconazole in Young Infants. *Antimicrob Agents Chemother*. 2008;52(11):4043–4049.
 50. Cannizzaro C, Paladino M. Fisiología y fisiopatología de la adaptación neonatal. *Anestesia, Analg y Reanim*. 2011;24(2):59–74.
 51. Sörgel F, Kinzig M. The chemistry, pharmacokinetics and tissue distribution of piperacillin/tazobactam. *J Antimicrob Chemother*. 1993;31:39–60.
 52. Cavagnaro F. The kidney of the premature child: Long-term risks. *Rev chil pediatr*. 2020;91(3):325–30.
 53. Monteverde ML. Injuria renal aguda neonatal. *Rev Nefrol Dial Traspl*. 2019;39(2):134–48.
 54. Pauwels S, Allegaert K. Therapeutic drug monitoring in neonates. *Arch Dis Child*. 2016;101(4):377–81.
 55. Sorgel F, Kinzig M. The chemistry, pharmacokinetics and tissue distribution of piperacillin/tazobactam. *J Antimicrob Chemother*. 1993;31(Suppl_A):39–60.
 56. Information. NC for B. PubChem Database. [Internet]. Piperacillin, CID=43672. [cited 2020 Jun 13]. Available from: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/43672>
 57. Donaghe J, Barras M. Therapeutic drug monitoring: using Bayesian methods to evaluate hospital practice. *J Pharm Pract Res*. 2018;48(6):522–529.
 58. García MJ, Pérez J. Curso formación específica de la Universidad de Salamanca. In: *Curso de monitorización de fármacos en la práctica clínica*. Salamanca; 2021.
 59. Klotz U, Godel A. Experience with Therapeutic Drug Monitoring and Bayesian Pharmacokinetics. *Ther Drug Monit*. 1994;16(5).
 60. Touw D, Westerman E, Sprij A. Therapeutic Drug Monitoring of Aminoglycosides in Neonates. *Clin Pharmacokinet*. 2009;48:71–88.
 61. Ariza M, De la Rosa Z, Gutierrez M, Puertas A. Alimentación materna y desarrollo fetal. *Rev Latin Perinat*. 2019;22(2):76–84.
 62. Maya J. Medwave [Internet]. Pharmacokinetics: elimination. 2007. Available from: <https://www.medwave.cl/link.cgi/Medwave/PuestaDia/Cursos/3450>
 63. E. S. Adherence to long-term therapies: evidence for action. [Internet]. World Health Organization, editor. Switzerland; 2003. Available from: https://books.google.com.mx/books?hl=es&lr=&id=kcYUTH8rPiwC&oi=fnd&pg=PR5&ots=tC1Qgt_ioV&sig=uxlKxolmq5y1MFigTYErIBbxT7Y&redir_esc=y#v=0

nepage&q&f=false

64. Seija V, Vignoli R. Principales grupos de antibióticos. In: Facultad de Medicina. Instituto de Higiene, editor. Temas de Bacteriología y Virología Médica. 3a ed. Montevideo; 2008. p. 631–47.
65. The Editors of Encyclopaedia. Encyclopedia Britannica [Internet]. Antibiotic. 2019. Available from: <https://www.britannica.com/science/antibiotic>
66. Ginsburg I. The role of bacteriolysis in the pathophysiology of inflammation, infection and post-infectious sequelae. *Acta Pathol Microbiol Scand* [Internet]. 2002;110(11):753–70. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12588416/>
67. Kiang T, Sherwin C, Spigarelli M, EnsomMary. Fundamentals of Population Pharmacokinetic Modelling. *Clin Pharmacokinet*. 2012;51:515–525.
68. Malbran G. Método de determinación de sensibilidad antimicrobiana por dilución. MIC Testing [Internet]. Clinical and Laboratory Standards Institute, editor. 2012. Available from: <http://antimicrobianos.com.ar/ATB/wp-content/uploads/2012/11/04-DETERMINACION-DE-LA-SENSIBILIDAD-METODO-DE-DILUCION-2012.pdf>
69. Doogue M, Polasek T. The ABCD of clinical pharmacokinetics. *Ther Adv Drug Saf* [Internet]. 2013;4(1):5–7. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4110820/>
70. American Academy of Pediatrics. Age terminology during the perinatal period. *Pediatrics* [Internet]. 2004;114(5):1362–4. Available from: <https://pediatrics.aappublications.org/content/pediatrics/114/5/1362.full.pdf>
71. Unión Internacional de Química Pura y Aplicada. Compendium of Chemical Terminology, 2nd ed. (the “Gold Book”). [Internet]. internal standard. 1997. Available from: <https://doi.org/10.1351/goldbook>
72. World Health Organization. Antibiotic resistance [Internet]. 2020. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/antibiotic-resistance>
73. Valverde E. Farmacia Pediátrica Hospitalaria [Internet]. Elsevier, editor. Madrid; 2011. Available from: https://gruposdetrabajo.sefh.es/gefp/images/stories/documentos/LIBRO_FARMACIA_PEDIATRICA/LIBRO_FARMACIA.pdf
74. Unión Internacional de Química Pura y Aplicada. Compendium of Chemical Terminology, 2nd ed. (the “Gold Book”). [Internet]. matrix. 1997. Available from: <https://doi.org/10.1351/goldbook>
75. Flórez J, Armijo J, MediavillaAfrica. Farmacología Humana. 6a ed. Elsevier, editor. España; 2014. 46–71 p.
76. Cambridge University Press. Cambridge Business English Dictionary [Internet]. off-label. 2021. Available from:

<https://dictionary.cambridge.org/es/diccionario/ingles/off-label>

77. World Health Organization. Preterm-birth [Internet]. 2018. Available from: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/preterm-birth>
78. Cuadros L, Gámiz L, Carrasco A, Ruiz C. Glosario de términos analíticos [Internet]. 1st ed. Grupo Regional Andaluz de la Sociedad Española de Química Analítica, editor. 2013. 133 p. Available from: https://www.seqa.es/SEQA2013/Glosario_archivo_final.pdf
79. Le J. Manual MSD. Versión para profesionales [Internet]. Distribución del fármaco en los tejidos. 2020. Available from: <https://www.msdmanuals.com/es-mx/professional/farmacología-clínica/farmacocinética/distribución-del-fármaco-en-los-tejidos>

CAPÍTULO XI. ANEXOS

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



HOSPITAL CENTRAL
"DR. IGNACIO
MORONES PRIETO"

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

Dra. Ma. Victoria Lima Rangel
Presente.-

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

Estudio farmacocinético poblacional de piperacilina-tazobactam en pacientes neonatos con infección nosocomial grave

fue evaluado por el Comité de Investigación, con Registro en COFEPRIS 17 CI 24 028 093 y fue dictaminado como:

APROBADO

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



Atentamente

30 SEP. 2020

COMITE INVESTIGACION

Dr. Mario Aurelio Martínez Jiménez
Presidente del Comité de Investigación

c.c.p. Archivo

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

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

Dra. Ma. Victoria Lima Rogel
Investigador principal
PRESENTE.

Estimado Investigador:

Por este conducto se le comunica que el protocolo de investigación titulado: **"Estudio farmacocinético poblacional de Piperacilina -Tazobactam en pacientes neonatos con infección nosocomial grave"**, fue evaluado por el Comité de Ética en Investigación de esta Institución, con registro CONBIOETICA-24-CEI-001-20160427. El dictamen para este protocolo fue el siguiente:

APROBADO

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

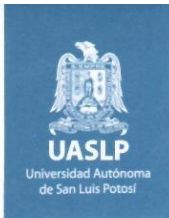
El investigador principal deberá comunicar a este Comité la fecha de inicio y término del proyecto, y presentar el informe final correspondiente. Asimismo, el Comité de Ética e Investigación podrá solicitar información al investigador principal referente al avance del protocolo en el momento que considere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

Atentamente,



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

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



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

16 de diciembre de 2020

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

Por este medio se le comunica que su protocolo titulado "**ESTUDIO FARMACOCINÉTICO POBLACIONAL DE PIPERACILINA-TAZOBACTAM EN PACIENTES NEONATOS CON INFECCIÓN NOSOCOMIAL GRAVE**", aprobado por el Comité de Ética y por el Comité de Investigación Científica del Hospital Central "Dr. Ignacio Morones Prieto" con registro 36-20, fue evaluado en la sesión del 16 de diciembre del año en curso por el Comité de Investigación y Docencia de la Facultad de Ciencias Químicas (CEID-FCQ) (registro CONBIOÉTICA-24-CEI-003-20190726) y dictaminado como:

APROBADO

Su protocolo tiene la clave **CEID2020-14-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

Dra. Silvia Romano Moreno
Presidente del CEID-FCQ



www.uaslp.mx

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

Ccp. Archivo

Anexo II. Consentimiento informado



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



ANEXO 2

30 SET. 2020

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

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

PADRES DEL PACIENTE MENOR DE EDAD

| | |
|---|--|
| TÍTULO DEL PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN | |
| Estudio farmacocinético poblacional de Piperacilina -Tazobactam en pacientes neonatos con infección nosocomial grave. | |
| Nº REGISTRO DEL PROTOCOLO AUTORIZADO ANTE EL COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN | PERIODO DE EJECUCIÓN DEL PROTOCOLO AUTORIZADO |
| 36-20 | 30 sep 2020 - 30 sep 2021 |
| INVESTIGADOR PRINCIPAL | ADSCRIPCIÓN DEL INVESTIGADOR PRINCIPAL |
| Dr. (a) Ma. Victoria Lima Rogel | Departamento de Neonatología División de Pediatría Hospital Central "Dr. Ignacio Morones Prieto" |

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

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

Los recién nacidos son muy propensos a adquirir infecciones causadas por el ingreso y multiplicación de agentes patógenos como virus o bacterias en su cuerpo, esto debido a que su sistema de defensa contra estos patógenos está inmaduro. Las infecciones a temprana edad son peligrosas debido a que pueden causar secuelas en el bebé y un estado de salud crítico. En el caso de infecciones causadas por bacterias se utilizan antibióticos como parte del tratamiento farmacológico para matar estos gérmenes. Piperacilina-Tazobactam es un medicamento compuesto por un antibiótico betalactámico y

un inhibidor de betalactamasa, empleado para el tratamiento de infecciones graves producidas por gérmenes Gram positivos, Gram negativos y anaerobios.

La eficacia antibiótica de Piperacilina se ha visto relacionada con la cantidad de fármaco que está presente en la sangre del paciente durante un lapso de tiempo. Es por esto que el medir las cantidades de Piperacilina en la sangre del bebé nos permite evaluar si la dosis administrada del medicamento es la óptima para tratar la infección.

OBJETIVO

Conocer el comportamiento de un antibiótico que es necesario para el tratamiento de su hijo(a). Esto ayudará a los médicos a utilizar Piperacilina- Tazobactam cuando esté indicado en dosis adecuadas para los recién nacidos.

Este estudio de investigación se realizará en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales del Hospital Central "Dr. Ignacio Morones Prieto" en colaboración con el Laboratorio de Biofarmacia y Farmacocinética clínica de la Facultad de Ciencias Químicas de la Universidad Autónoma de San Luis Potosí, a partir del 15 /09 /2020. Se incluirán 30 pacientes neonatos con diagnóstico de infección nosocomial grave sin respuesta a tratamiento farmacoterapéutico con cefepime y con consentimiento por escrito de sus padres para participar en el estudio Farmacocinético, como se explica más adelante en este documento.

PROCEDIMIENTOS A LOS QUE SE SOMETERÁ AL PACIENTE

Si ustedes aceptan que su hijo(a) participe en el estudio, ocurrirá lo siguiente:

Ustedes deberán leer y preguntar todas sus dudas acerca de este documento al médico investigador responsable, la **Dra. Ma. Victoria Lima Rogel**. Una vez que ustedes hayan comprendido toda la información, se les solicitará que firmen el consentimiento informado y se les darán instrucciones precisas para el mejor seguimiento del estudio. La firma de esta carta deberá ser ante dos testigos.

Posteriormente se iniciará el tratamiento de su hijo(a) con el medicamento Piperacilina-Tazobactam tal como lo indique el médico. El médico residente en turno tomará 3 muestras de sangre de medio mililitro (aproximadamente 10 gotas) cada una, para analizar el comportamiento del medicamento, Además se tomarán los siguientes datos del expediente clínico de su hijo(a): peso, estatura, fecha de nacimiento, edad gestacional y otros medicamentos que se le estén administrando, así como datos de laboratorio clínico (creatinina sérica, la cual utilizaremos para evaluar la función renal y biometría hemática).

Otras opciones de procedimientos: En caso de que Ustedes no concedan el permiso para que su hijo(a) participe en el estudio, el (ella) podrá seguir recibiendo el tratamiento adecuado y con la debida atención.

RIESGOS ESPERADOS PARA EL PACIENTE

Durante la toma de muestra sanguínea, su hijo(a) podrá presentar los riesgos físicos normales de una venopunción. Puede presentar dolor leve, moretón, irritación o enrojecimiento en el sitio de la punción.

Es importante señalar que ustedes no recibirán ningún pago económico por permitir a su hijo(a) participar en este estudio, así como tampoco tendrá costo adicional, ya que este tratamiento será indicado por su médico tratante.

BENEFICIOS PARA EL PACIENTE

Si ustedes permiten que su hijo(a) participe en este estudio, se entregarán los resultados de los niveles del medicamento Piperacilina-Tazobactam de su hijo(a) a su médico para que él evalúe la respuesta al tratamiento y en caso de ser necesario se realizarán modificaciones en la dosis o en el número de veces que tiene que aplicar el medicamento a su hijo(a) para mejorar la terapia.

BENEFICIO PARA LA SOCIEDAD

Después de analizar los datos de todos los pacientes, se espera tener más conocimientos para ajustar la dosis del medicamento Piperacilina-Tazobactam en recién nacidos.

ATENCIÓN MÉDICA

Los profesionales que atenderán a su hijo(a) le proporcionarán inmediatamente los cuidados necesarios para resolver cualquier inconveniente que se pudiera presentar por la toma de muestra.

COSTOS

Le informamos que este estudio es totalmente gratuito para Ustedes y para su hijo(a) ya que no tendrán que pagar por la toma de muestras de sangre y los análisis de niveles sanguíneos de Piperacilina-Tazobactam.

PARTICIPACIÓN VOLUNTARIA O RETIRO

El conceder el permiso para la participación de su hijo(a) en el estudio es completamente voluntaria, ustedes son quien deciden o no participar sin que ello perjudique su atención médica.

A pesar de que ustedes otorguen el permiso, si deciden retirar a su hijo(a) del estudio, deberá comunicarlo la **Dra. Ma. Victoria Lima Rogel** o a la **Dra. Rosa del Carmen Milán Segovia**, quienes le proporcionarán un documento (formato) muy sencillo en el que usted pondrá algunos de sus datos e indicará que desea retirar a su hijo(a) del estudio. Ustedes están en completa libertad de hacerlo en cualquier momento sin demérito en su atención y puede reservarse darnos explicación alguna.

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.

GARANTÍA DE CONFIDENCIALIDAD

La información que ustedes proporcionen para el estudio acerca de sus datos personales y los de su hijo(a), así como los de su expediente clínico serán confidenciales y solo podrán ser vistos y empleados por los investigadores responsables del estudio, por lo que ninguna persona ajena tendrá acceso a ellos. El registro del nombre de su hijo(a) y la asociación con sus datos personales y clínicos tendrán un código que evitará el uso de

sus datos para fines diferentes a los que se mencionan en este documento firmado por usted.

Asimismo, se le hace la aclaración de que las muestras sanguíneas de su hijo(a) tampoco serán empleadas para otro estudio diferente al presente.

Ustedes tendrán vigentes sus derechos de acceso, rectificación, cancelación y oposición (derechos ARCO) o a retirar su consentimiento para emplear sus datos personales y los de su hijo(a). Para ello ustedes conocerán a los investigadores que manejarán dichos datos y sabrán para qué serán empleados.

Después de analizar los datos de todos los pacientes, se espera tener mayores conocimientos de efecto de las variables demográficas y clínicas que influyen sobre las concentraciones del fármaco para diseñar esquemas de dosificación en neonatos basados en la individualización de la terapia. Los resultados podrán ser dados a conocer en seminarios, informes, congresos y publicaciones, pero los nombres y datos individuales de los participantes como su hijo(a), no serán revelados. En caso de que decidan retirar a su hijo(a) del estudio, ustedes podrán solicitar la cancelación y oponerse al uso de sus datos.

CONSIDERACIONES ÉTICAS

Este estudio es de riesgo mínimo y controlable ya que, a su hijo(a), sólo se le:

- Proporcionará el medicamento PIP/TAZ como parte de su tratamiento.
- Tomarán muestras de sangre que se analizarán en el laboratorio.
- Recabarán datos personales y datos de su expediente clínico.
- El médico tratante llevará a cabo un seguimiento de su respuesta clínica al tratamiento.

Se hace de su conocimiento que este estudio se realizará con estricto apego a la ley, reglamentos y normas vigentes en Salud, Investigación y Ética. Ante todo, se le informa que se respetarán en todo momento la integridad física y derechos humanos y legales de su hijo(a) que se señalan en:

- Ley General de Salud
- Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación
- Reglamento de la Ley de Federal de Protección de Datos Personales en Posesión de Sujetos Obligados
- Norma Oficial Mexicana NOM-004-SSA3-2012, Del Expediente Clínico
- Norma Oficial Mexicana NOM-012-SSA3-2012, Que Establece los Criterios para la Ejecución de Proyectos de Investigación para la Salud en Seres Humanos
- Ley de Protección de Datos Personales del Estado de San Luis Potosí, así como otros documentos internacionales que regulan este tipo de estudios:
- Código de Núremberg y Declaración de Helsinki.

Se les informa que este estudio está respaldado por un protocolo que es revisado y aprobado por el Comité de Investigación y por el Comité de Ética en Investigación del Hospital Central "Dr. Ignacio Morones Prieto" de la Cd. De San Luis Potosí. Dichos comités están registrados ante la Comisión Nacional de Bioética (CONBIOÉTICA) y ante la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS), por lo que el estudio estará plenamente vigilado por las autoridades en salud.

PROCESAMIENTO DE LAS MUESTRAS AL FINALIZAR EL ESTUDIO

Las muestra 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 a a la norma NOM-087 para la disposición final de los residuos peligrosos biológico infecciosos y ya no podrán ser utilizadas para cualquier otro fin.

Sus 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 donar 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 tres muestras de su hijo(a) o sus derivados que usted ha consentido en donar o con los datos médicos de su hijo(a) 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

COMPROMISO DE RESPUESTA A PREGUNTAS Y DUDAS

Ustedes tienen el derecho de recibir toda la información relacionada con la participación de su hijo(a) en este estudio. Siéntanse con el derecho de preguntar cualquier duda o hacer las observaciones que ustedes requieran.

Una vez que ustedes firmen esta carta de consentimiento informado, se les entregará un original de este documento en el cual encontrarán los datos de los investigadores para que se comuniquen y les expresen sus dudas con relación a la participación de su hijo(a) en el estudio.

Datos de contacto:

En caso de cualquier duda o aclaración sobre este estudio, su proceso de consentimiento o sobre algún comentario relacionado, Ustedes pueden comunicarse con:

Dra. Ma. Victoria Lima Rogel

Médico adscrito a la Unidad de Cuidados
Intensivos Neonatales
Hospital Central "Dr. Ignacio Morones Prieto"
Av. Venustiano Carranza #2395, Colonia
Universitaria
C.P. 78290, San Luis Potosí, S.L.P.
Teléfono celular: 44 48 29 96 96

Dra. Rosa del Carmen Milán Segovia

Laboratorio de Biofarmacia
Universidad Autónoma de San Luis Potosí
Facultad de Ciencias Químicas
Av. Dr. Manuel Nava #6, Zona Universitaria
C.P. 78210, San Luis Potosí, S.L.P.
Teléfono Oficina: 826-24 40 ext 514
Teléfono celular: 44 41 05 51 19

Dra. Susanna Edith Medellín Garibay

Laboratorio de Biofarmacia
Facultad de Ciencias Químicas
Av. Dr. Manuel Nava #6, Zona Universitaria
C.P. 78210, San Luis Potosí, S.L.P.
Teléfono de oficina: 8-26-24-40
Teléfono celular 44 41 30 53 63

Q.F.B. Frida Sofía Boer Pérez

Laboratorio de Biofarmacia
Universidad Autónoma de San Luis Potosí
Facultad de Ciencias Químicas
Av. Dr. Manuel Nava #6, Zona Universitaria
C.P. 78210, San Luis Potosí, S.L.P.
Teléfono celular: 44 45 48 95 54

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

Comité de Ética en Investigación

Dr. Juan José Ortiz Zamudio, presidente del Comité

Hospital Central "Dr. Ignacio Morones Prieto"
Av. Venustiano Carranza 2395, Colonia Universitaria
C.P. 78290, San Luis Potosí, S.L.P.
Teléfono de oficina: 8 34 27 81, ext. 1710



**Aceptación del documento de Consentimiento Informado
Para la participación del paciente en el estudio de Farmacocinética**

Si usted desea que su hijo (a) participe de manera voluntaria en esta investigación, por favor proporcione su nombre, firma y fecha este documento en los espacios proporcionados en la parte inferior. Su firma significa que usted acepta lo siguiente:

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

**Autorización para el 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) 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 del expediente clínico de mi hijo(a) 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 del expediente clínico de mi hijo(a) en la investigación que me han explicado.

Autorización para el uso de mis datos personales 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 a indicado, para poder localizarme de ser necesario para una posible entrevista o participación en un seguimiento de la enfermedad y/o tratamiento de mi hijo(a). 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), 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), como me han explicado.



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

Se le solicita que indique su acuerdo o desacuerdo para que los investigadores responsables de este estudio de investigación le informen al médico tratante de su hijo(a), el Dr. (a) _____, que ha aceptado permitir la participación de su hijo en este estudio de Farmacocinética del medicamento Piperacilina-Tazobactam con el número de registro 36-20 ante el CEI de este hospital y para que los resultados obtenidos con las muestras de sangre que he consentido en proporcionar sean incluidos en mi expediente clínico para que puedan ser utilizados como referencia para su tratamiento con Piperacilina-Tazobactam por su médico tratante. Marque con una X su respuesta:

___ Sí, doy mi autorización a los investigadores para que informen al médico tratante de mi hijo(a) su participación en este estudio de investigación de la farmacocinética de Piperacilina-Tazobactam y para que se incluyan sus resultados en su expediente, de acuerdo a 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) sobre su participación en este estudio de investigación de la farmacocinética de Piperacilina-Tazobactam y para que se incluyan sus resultados en su expediente, de acuerdo a lo anterior mencionado y como me han explicado.

Por medio del presente documento de consentimiento informado acepto que mi hijo(a) participe en el estudio de investigación denominado "Estudio farmacocinético poblacional de Piperacilina -Tazobactam en pacientes neonatos con infección nosocomial grave", de manera libre y voluntaria.

| | |
|--|--|
| NOMBRE DEL PACIENTE | |
| | |
| FECHA DE LA OBTENCIÓN DEL CONSENTIMIENTO INFORMADO | |
| | |
| NOMBRE DEL PADRE DEL MENOR PARTICIPANTE | FIRMA DE ACEPTACIÓN DEL PADRE DEL MENOR PARTICIPANTE |
| | |
| FECHA DE LA OBTENCIÓN DEL CONSENTIMIENTO INFORMADO | |
| | |
| DIRECCIÓN / TELÉFONO DE CONTACTO | |
| | |
| NOMBRE DE LA MADRE DEL MENOR PARTICIPANTE | FIRMA DE ACEPTACIÓN DE LA MADRE DEL MENOR PARTICIPANTE |
| | |

| | |
|---|--|
| FECHA DE LA OBTENCIÓN DEL CONSENTIMIENTO INFORMADO | |
| | |
| DIRECCIÓN / TELÉFONO DE CONTACTO | |
| | |

| | | | |
|---|--|----------------------------|--|
| 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. FRIDA SOFÍA BOER PÉREZ INVESTIGADOR PARTICIPANTE EN EL PROTOCOLO | |

| | |
|--|--|
| | |
| DRA. MARÍA VICTORIA LIMA ROGEL INVESTIGADOR PRINCIPAL RESPONSABLE DEL PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN MÉDICO ADSCRITO A LA UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS NEONATALES, DEPARTAMENTO DE PEDIATRÍA. HOSPITAL CENTRAL "DR. IGNACIO MORONES PRIETO". CÉDULA PROFESIONAL 435586 | |


Hospital Central
 Dr. Ignacio Morones Prieto
 30 SET. 2020


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


Hospital Central
 Dr. Ignacio Morones Prieto
COMITE
DE
INVESTIGACION

REVOCACIÓN DEL CONSENTIMIENTO INFORMADO

Manifiesto al Investigador Principal, la Dra. Ma. Victoria Lima Rogel que es mi voluntad revocar el consentimiento informado que he aceptado el día _____, para que mi hijo(a) participe en el estudio de Farmacocinética del protocolo de Investigación titulado "Estudio farmacocinético poblacional de Piperacilina -Tazobactam en pacientes neonatos con infección nosocomial grave". 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) 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 |
| |

| |
|---|
| FECHA DE LA REVOCACIÓN DEL CONSENTIMIENTO INFORMADO |
| |

| | |
|---|--|
| NOMBRE DEL PADRE DEL MENOR PARTICIPANTE | FIRMA DEL PADRE DEL MENOR PARTICIPANTE |
| | |

| |
|---|
| FECHA DE LA REVOCACIÓN DEL CONSENTIMIENTO INFORMADO |
| |

| | |
|----------------------|---------------------|
| NOMBRE DEL TESTIGO 1 | FIRMA DEL TESTIGO 1 |
| | |
| FECHA | PARENTESCO |
| | |

| | |
|----------------------|---------------------|
| NOMBRE DEL TESTIGO 2 | FIRMA DEL TESTIGO 2 |
| | |
| FECHA | PARENTESCO |
| | |

| |
|--|
| DRA. MARÍA VICTORIA LIMA ROGEL INVESTIGADOR PRINCIPAL RESPONSABLE DEL PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN MÉDICO ADSCRITO A LA UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS NEONATALES, DEPARTAMENTO DE PEDIATRÍA. HOSPITAL CENTRAL "DR. IGNACIO MORONES PRIETO". CÉDULA PROFESIONAL 435586 |
|--|

Anexo III. Cuadro de operacionalización de variables

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

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

Anexo IV. Formato de recolección de datos



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



"ESTUDIO FARMACOCINÉTICO POBLACIONAL DE PIPERACILINA-TAZOBACTAM EN PACIENTES
NEONATOS CON INFECCIÓN NOSOCOMIAL GRAVE"

FOLIO: _____

FORMATO PARA RECOLECCIÓN DE DATOS

DATOS DEL PACIENTE

Nombre del paciente: _____
Fecha de nacimiento: ____/____/____ Sexo: F ____ M ____
Edad postnatal: ____ días Edad gestacional al nacimiento: ____ semanas
Edad corregida: ____ días APGAR Score: ____ puntos
Motivo de ingreso: _____
Diagnóstico: _____
Alergias: No ____ Si ____ Especificar: _____

DATOS BASALES

Peso al nacer: _____ gramos Peso actual: _____ gramos
Talla: _____ cm Superficie corporal: _____ cm²
Nombre comercial del medicamento administrado: _____
Dosis PIP/TAZ: _____ mg Intervalo posológico: _____ horas
Hora de inicio de infusión: ____:____ horas Hora de muestra 1: ____:____ horas
Hora de muestra 2: ____:____ horas Hora de muestra 3: ____:____ horas

DATOS DE LABORATORIO BASALES

Hgb: _____ g/dL GR: _____ Hto: _____ %
LEU: _____ Plaquetas: _____ VSG: _____ mm
CrS: _____ mg/dL
Tasa de filtración glomerular (Schwartz): _____ mL/min/1.73 m²
Sitio de infección: _____
Patógeno aislado: _____

Medicación concomitante: _____

CAPÍTULO XI. GLOSARIO

Aclaramiento: volumen de plasma que es procesado, por unidad de tiempo, para eliminar un determinado fármaco (62).

Adherencia terapéutica: La organización Mundial de la Salud lo define como: “el grado en el que la conducta de una persona, en relación con la toma de medicación, el seguimiento de una dieta o la modificación de hábitos de vida se corresponde con las recomendaciones acordadas con el profesional sanitario” (63). En este documento nos referimos a la conducta del paciente en relación con la toma del tratamiento antibiótico.

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

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

Área Bajo la Curva: Integral de la C_p de un fármaco frente a un intervalo de tiempo definido (25).

Bacteriólisis: evento en el cual la pared bacteriana se rompe por acción de la activación incontrolada de una serie de enzimas autolíticas (66).

Capacidad bactericida: propiedad de la sustancia bactericida, en este caso del antibiótico, para producir muerte bacteriana (64).

Capacidad predictiva: grado de habilidad que exhibe un modelo farmacocinético poblacional para predecir los parámetros farmacocinéticos y C_p individuales (67).

Concentración mínima inhibitoria: concentración más baja (en $\mu\text{g/ml}$) de un antibiótico que inhibe el crecimiento de una determinada cepa bacteriana en una prueba de sensibilidad por dilución en caldo o agar (68).

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

Curva de calibración: conjunto de concentraciones que describen el intervalo en el cual se cuantifica el compuesto por analizar. Muestra la relación entre la respuesta de un método analítico en función de cantidades conocidas de analito (37).

Distribución: proceso por el cual el fármaco se transporta por el torrente sanguíneo a su sitio de acción. intracelulares. El paso del fármaco a los tejidos depende del grado de fijación del fármaco a las proteínas del plasma, sólo la fracción libre del fármaco difunde a los tejidos. (69).

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

Edad gestacional: número de semanas transcurridas entre el primer día del último período menstrual normal de la madre y el día del parto (70).

Edad postnatal: número de días transcurridos entre el parto y el día actual (70).

Edad postmenstrual: edad gestacional más la edad postnatal en semanas (70).

Eliminación: proceso de salida, del fármaco y sus metabolitos, del organismo (69).

Espectro extendido: capacidad del antibiótico de actuar sobre un tipo adicional de bacterias, como resultado de una modificación química. Normalmente el espectro se amplía para actuar también sobre bacterias Gram negativas (65).

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

Estabilidad: capacidad de un fármaco de permanecer dentro de las especificaciones de calidad establecidas, en la matriz que lo contiene durante su periodo de vida útil (37).

Estándar Interno: molécula de referencia en el análisis cuantitativo, debe poseer características químicas similares al analito para mostrar el mismo comportamiento, pero no ser idéntico. En cromatografía el estándar interno debe presentar un tiempo de retención y una derivación similar a la del analito (71).

Estimación a priori: estimación de la C_p basada únicamente en información del comportamiento farmacocinético del fármaco en la población (58).

Estimación Bayesiana: basada en la teoría de Thomas Bayes, permite calcular la probabilidad de una proposición basándose en su probabilidad inicial y el aporte de nuevas evidencias. Para fines de farmacocinética se refiere a la estimación de los parámetros farmacocinéticos individuales y C_p , a partir de la información del comportamiento farmacocinético poblacional (probabilidad inicial) y valores de C_p del fármaco medidos en el paciente (nuevas evidencias) (58). También conocida como *estimación a posteriori*.

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

Exactitud: concordancia entre el valor obtenido experimentalmente y el valor de referencia (37).

Farmacorresistencia: Para usos de este documento, el término se refiere a la resistencia antibiótica desarrollada cuando una bacteria sufre una mutación (cambio de forma) y se vuelve insensible (resistente) a un antimicrobiano que antes era eficaz (72).

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

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

Intervalo de dosificación: Tiempo transcurrido entre dosis subsecuentes.

Lactante: etapa del desarrollo pediátrico que comprende desde los 29 días de edad hasta 1 año de vida (73).

Linealidad: capacidad de un método analítico, en un intervalo de trabajo, para obtener una respuesta proporcional a la concentración del compuesto en la muestra (37).

Matriz: componentes de la muestra distintos del analito. En el caso de matrices complejas como el plasma, estos componentes llegan a ser variados y pueden causar interferencia en la cuantificación del analito (74).

Metabolismo: Proceso por el cual el fármaco sufre modificaciones en su estructura química, mediante diferentes procesos (oxidación, reducción, hidrólisis, hidratación, conjugación, condensación o isomerización), con el fin de facilitar su eliminación (75).

Muestra blanco: matriz biológica sin la adición del analito o sustancia de interés y sin el estándar interno (37).

Muestra control: muestra de matriz adicionada con el analito en concentración específica usada para validar y monitorear el desempeño de un método analítico (37).

Modelo farmacocinético: modelo matemático que representa el sistema biológico (de una manera simplificada) y los procesos que el fármaco experimenta en él. Incluye ecuaciones que describen la evolución temporal de las concentraciones plasmáticas de fármaco en el organismo con los procesos de absorción, distribución y eliminación (67).

Monitorización farmacoterapéutica: práctica clínica que consiste en medir la concentración de un fármaco en alguna matriz biológica, normalmente sangre, a un tiempo determinado y evaluar el cumplimiento de un rango terapéutico definido (41).

Neonato: etapa del desarrollo pediátrico que comprende desde el nacimiento hasta el día 28 de vida (73).

“Off label”: Aplicación de un medicamento, fuera de las indicaciones autorizadas. Por ejemplo en un grupo de edad distinto, patologías, dosis o formas de administración diferentes de la indicación que figura en el prospecto oficial (76).

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

Precisión: grado de concordancia entre resultados analíticos individuales cuando el procedimiento se aplica repetidamente a diferentes porciones de una muestra homogénea; se evalúa como repetibilidad y reproducibilidad (37).

Recién nacido pretérmino o prematuro: bebé nacido vivo antes de que se hayan cumplido 37 semanas de su gestación (77).

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

Repetibilidad: precisión bajo las mismas condiciones de operación en un intervalo corto de tiempo (37).

Reproducibilidad: precisión bajo las variaciones que comúnmente pueden ocurrir dentro del laboratorio: diferentes días, diferentes analistas, diferentes equipos (37).

Respuesta: lectura de un instrumento analítico como consecuencia de un estímulo dado. El estímulo es conocido y captado por el sensor del instrumento para dar lugar a la señal instrumental reconocida como respuesta (78).

Selectividad: capacidad de un método analítico para diferenciar y cuantificar el compuesto a analizar, en presencia de otros compuestos en la muestra (37).

Tiempo de vida media: tiempo que demora en disminuir en 50% la concentración plasmática de un fármaco (62).

Volumen de distribución: relación entre la cantidad total de fármaco en el organismo y la concentración del fármaco en el plasma. No guarda correspondencia alguna con el volumen real del cuerpo o sus compartimientos líquidos, sino que está relacionado con la distribución del fármaco en el organismo (79).