



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE SAN LUIS POTOSÍ

FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS
POSGRADO EN CIENCIAS FARMACOBIOLOGICAS

TÍTULO DEL TRABAJO

**“ANÁLISIS FARMACOCINÉTICO-FARMACODINÁMICO
DE MEROPENEM EN PACIENTES CRÍTICOS CON
INFECCIONES GRAVES”**

**TESIS PARA OBTENER EL GRADO DE
DOCTORADO EN CIENCIAS FARMACOBIOLOGICAS**

PRESENTA

M.C. Melissa Romano Aguilar

Director de tesis

Dra. Silvia Romano Moreno

Asesores

Dra. Rosa del Carmen Milán Segovia

Dra. Susanna Edith Medellín Garibay

Dr. Fidel Martínez Gutiérrez

Asesor externo

Dra. Helgi Helene Jung

Asesor clínico

Dr. Arturo Ortiz Álvarez



San Luis Potosí, S.L.P.

Septiembre 2022

El proyecto se realizó en

Unidad de Cuidados Intensivos y División de Cirugía
Hospital Central “Dr. Ignacio Morones Prieto”

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



El programa de Doctorado en Ciencias Farmacobiológicas de la Universidad Autónoma de San Luis Potosí pertenece al Programa Nacional de Posgrados de Calidad (PNPC) del CONACyT, registro 003383, en el Nivel en desarrollo.

Número de registro de la beca otorgada por CONACyT: 780071

Análisis farmacocinético-farmacodinámico de meropenem en pacientes críticos con infecciones graves. por Romano Aguilar Melissa se distribuye bajo una Licencia Creative Commons Atribución-NoComercial-SinDerivadas 4.0 Internacional.





UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE SAN LUIS POTOSÍ

FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS
POSGRADO EN CIENCIAS FARMACOBIOLOGICAS

TÍTULO DEL TRABAJO

**“ANÁLISIS FARMACOCINÉTICO-FARMACODINÁMICO
DE MEROPENEM EN PACIENTES CRÍTICOS
CON INFECCIONES GRAVES”**

**TESIS PARA OBTENER EL GRADO DE
DOCTORADO EN CIENCIAS FARMACOBIOLOGICAS**

PRESENTA

M.C. Melissa Romano Aguilar

SINODALES

PRESIDENTE:

Dra. Rosa del Carmen Milán Segovia _____

SECRETARIO:

Dra. Silvia Romano Moreno _____

VOCAL:

Dra. Susanna Edith Medellín Garibay _____

VOCAL:

Dra. Helgi Helene Jung Cook _____

VOCAL:

Dra. Patricia Aguirre Bañuelos _____



San Luis Potosí, S.L.P.

Septiembre 2022

INTEGRANTES DEL SUBCOMITÉ DE TESIS

Director de tesis

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

Asesor

Dra. Rosa del Carmen Milán Segovia
Laboratorio de Biofarmacia y Farmacocinética. Facultad de Ciencias Químicas.
Universidad Autónoma de San Luis Potosí.

Asesor

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

Asesor

Dr. Fidel Martínez Gutiérrez
Laboratorio de Microbiología. Facultad de Ciencias Químicas.
Universidad Autónoma de San Luis Potosí.

Asesor externo

Dra. Helgi Helene Jung Cook
Laboratorio de Farmacia. Facultad Química.
Universidad Nacional Autónoma de México.

Asesor clínico

Dr. Arturo Ortiz Álvarez
Departamento de Infectología.
Hospital Central “Dr. Ignacio Morones Prieto”

Dedicatoria

A mi adorada tía Silvita, mujer de virtudes infinitas y mi principal fuente de inspiración en lo personal, académico y profesional.

Gracias por creer en mí y brindarme tu amor incondicional desde que nací.

Te admiro y te quiero para siempre.

Agradecimientos

A la Universidad Autónoma de San Luis Potosí y al Posgrado en Ciencias Farmacobiológicas por brindarme la oportunidad de realizar mis estudios de posgrado y así continuar mi formación profesional. Del mismo modo, al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología por permitirme ser parte de su programa de becas de posgrado, apoyando de esta manera la creación de nuevos conocimientos en pro de nuestra sociedad.

A la Dra. Silvia, muchas gracias por todo el tiempo dedicado, los conocimientos transmitidos y la confianza depositada en mí durante todos mis estudios de posgrado. Sin su brillante apoyo y dirección esto no hubiera sido posible.

A la Dra. Rosy y el Dr. Fidel, mis asesores y maestros desde hace más de 7 años, gracias por ser parte importante de mi formación profesional y compartir sus conocimientos durante todos estos años.

A la Dra. Susy, gracias por su apoyo, confianza, dedicación e inspiradora presencia a lo largo de este proyecto.

Al Dr. Arturo, gracias por sus valiosas aportaciones y asesorías en el área clínica, fundamentales para culminar este trabajo.

A Rubén Romano y Gabriela Aguilar, mis papás y ejemplo de vida. Gracias por todo el tiempo esfuerzo y dedicación que han puesto a lo largo de mi vida para que pudiera concretar este sueño. Todo lo que soy se lo debo a su amor incondicional.

A mis tías del Laboratorio de Farmacia, gracias por permitirme ser parte de esa hermosa comunidad y por compartir conmigo su calidad humana y profesional de la que no dejo de aprender cada día.

A mi compañera y amiga Eloisa, muchas gracias por estos 6 años de conocimientos, alegrías, aventuras, risas y pláticas. Tu presencia en esta etapa de mi vida fue invaluable.

A mi amoroso y comprensivo esposo Gabriel, por su dulce, paciente y cariñosa contención durante todo este viaje académico. Gracias por el infinito amor, apoyo y motivación brindado para cumplir mis sueños.

Resumen

Meropenem (MEM) es un antibiótico carbapenémico de amplio espectro que se utiliza extensamente como terapia empírica o dirigida en pacientes críticos. El principal índice farmacocinético y farmacodinámico (PK/PD) relacionado a la eficacia del tratamiento con MEM es el porcentaje de tiempo durante el intervalo de dosificación en que las concentraciones del fármaco deben permanecer por encima de la concentración mínima inhibitoria de la bacteria ($\%fT > MIC$). La dosificación apropiada de este antibiótico representa un desafío debido a que en los pacientes críticos pueden presentar cambios significativos en los parámetros farmacocinéticos como el volumen de distribución (V_d) y el aclaramiento (CL) del fármaco, lo que puede dar lugar a niveles supra- o infra- terapéuticos del antimicrobiano con la consecuente falla de la terapia antibacteriana. En este estudio se analizó el comportamiento PK/PD de MEM en pacientes mexicanos con infecciones graves a fin de diseñar regímenes de dosificación con un modelo farmacocinético poblacional que toma en cuenta las características clínicas y fisiopatológicas de cada paciente a fin de optimizar el tratamiento farmacológico.

El estudio incluyó pacientes críticos tratados con MEM. Se determinó la concentración de MEM en muestras plasmáticas por medio de un método de HPLC-UV/Vis. Se desarrolló un modelo farmacocinético poblacional para caracterizar el comportamiento cinético de MEM en pacientes críticos y cuantificar la influencia de las covariables en la variabilidad inter- e intra-individual. El modelo se validó interna y externamente y posteriormente se realizaron simulaciones para determinar regímenes de dosificación que permitieran alcanzar el objetivo PK/PD de $50\%fT > MIC$ y $100\%fT > MIC$.

Palabras clave: Pacientes críticos, PK/PD, Meropenem, Farmacocinética poblacional.

Abstract

Meropenem (MEM) is a broad-spectrum carbapenem antibiotic, widely used as empirical or targeted therapy in critically ill patients. The main pharmacokinetic and pharmacodynamic (PK/PD) index related to efficacy treatment is the time during a dosing interval that drug concentrations remain above the minimum inhibitory concentration of a certain bacteria (%fT>MIC). Appropriate dosing of this antibiotic represents a challenge as critically ill patients can present significant alterations in some pharmacokinetic parameters like volume of distribution (Vd) and clearance (CL), which may lead to supra or infra-therapeutic drug levels with consequent failure of antimicrobial therapy. This study analyzed MEM PK/PD behavior in critically ill mexican patients in order to develop dosing regimens based on a population pharmacokinetic model that takes into account patients clinical and pathophysiological characteristics in order to optimize pharmacological treatment.

Study included critically ill patients treated with MEM. MEM concentrations were determined in plasma samples through a HPLC-UV/Vis method. A population pharmacokinetic model was developed in order to characterize MEM kinetic behavior in critically ill patients and to quantify covariates influence on inter- and intra-individual variability. The model was validated internally and externally. Afterwards, simulations were developed to determine the dosing regimens that would achieve the PK/PD target of 50%fT>MIC and 100%fT>MIC.

Keywords: critically ill patients, PK/PD, Meropenem, Population pharmacokinetics.

Índice general

1. Introducción	1
2. Objetivos	
2.1 Objetivo general	2
2.2 Objetivos específicos	2
3. Metodología	2
3.1 Implementación y validación del método analítico de HPLC-UV/Vis para la cuantificación de meropenem en plasma	3
3.2 Obtención de muestras plasmáticas de pacientes críticos	3
3.3 Desarrollo y validación del modelo farmacocinético poblacional	4
3.4 Simulaciones de Monte Carlo para obtener regímenes de dosificación	5
4. Resultados y Discusión	
4.1 Método de HPLC-UV/Vis para cuantificación de meropenem	6
4.2 Modelo farmacocinético poblacional: desarrollo y validación	6
4.3 Simulaciones de Monte Carlo para obtener regímenes de dosificación	7
5. Conclusiones	7
6. Bibliografía	8

Análisis farmacocinético-farmacodinámico de meropenem en pacientes críticos con infecciones graves.

1. Introducción

Meropenem (MEM) es un carbapenémico con un amplio espectro de actividad frente a una gran variedad de patógenos Gram-positivos, Gram-negativos y anaerobios. Debido a su alto grado de actividad, buena penetración a fluidos y tejidos, tolerabilidad y baja incidencia de toxicidad, se utiliza frecuentemente en pacientes críticos para tratar infecciones bacterianas graves como neumonía, infecciones intraabdominales complicadas, infecciones del tracto urinario, sepsis, neutropenia febril, infecciones ginecológicas o meningitis. MEM es una pequeña molécula hidrofílica que se administra por vía intravenosa y presenta una mínima unión a proteínas plasmáticas (2%), es principalmente excretado en la orina alrededor de 70% como producto inalterado y 28% como metabolito inactivo.

Al ser un betalactámico, MEM presenta una farmacodinamia de tipo tiempo-dependiente, lo que significa que la eficacia del tratamiento está directamente relacionada con el porcentaje de tiempo del intervalo de dosificación durante el cual las concentraciones del fármaco libre deben mantenerse por encima de la concentración mínima inhibitoria del patógeno infectante (%fT>MIC). Aunque la actividad bactericida máxima de MEM se asoció inicialmente con un %fT>MIC de 40 a 50% en estudios in vitro, diferentes estudios clínicos sugieren un objetivo farmacocinético/farmacodinámico (PK/PD) más estricto de 100%fT>MIC para pacientes en estado crítico, para garantizar la actividad bactericida y minimizar la aparición de resistencia antimicrobiana.

Los pacientes que reciben MEM como tratamiento antimicrobiano pueden presentar un alto grado de variabilidad en las concentraciones plasmáticas con una misma dosis y en la velocidad de eliminación de MEM debido a factores que afectan el volumen de distribución (Vd) del fármaco tales como edema, ascitis y derrame pleural, estados que expanden el Vd produciendo como consecuencia niveles plasmáticos más bajos mientras que, en pacientes deshidratados y obesos el Vd está reducido, alcanzándose niveles plasmáticos más altos.

Por lo anterior la dosificación óptima de MEM es esencial para lograr el resultado terapéutico deseado y, con este fin, se utiliza la PK poblacional, para identificar las fuentes y cuantificar las magnitudes de la variabilidad PK en la población objetivo.

2. Objetivos

2.1. Objetivo general

Analizar el comportamiento PK y PD de MEM en pacientes mexicanos con infecciones graves con el fin de diseñar estrategias de dosificación inicial basadas en criterios PK/PD.

2.2. Objetivos específicos

- Implementar y validar un método analítico de Cromatografía de Líquidos de Alta Resolución (HPLC) acoplada a un detector UV-visible para cuantificar MEM en muestras plasmáticas.
- Desarrollar el modelo PK poblacional de efectos mixtos para MEM, que permita caracterizar las covariables que influyen en el comportamiento cinético de este antibiótico en pacientes críticos.
- Realizar la validación interna del modelo PK poblacional mediante la técnica de “Bootstrap” y la validación externa del mismo a través del cálculo de los errores medios de predicción de las concentraciones plasmáticas de MEM.
- Diseñar regímenes de dosificación de MEM para pacientes críticos mediante simulaciones estocásticas de Monte Carlo.

3. Metodología

Este estudio se realizó en el Hospital Central “Dr. Ignacio Morones Prieto” (HCIMP) de San Luis Potosí y en el Laboratorio de Farmacia y el Laboratorio de Biofarmacia y Farmacocinética de la Facultad de Ciencias Químicas (FCQ) de la Universidad Autónoma de San Luis Potosí (UASLP). El proyecto se desarrolló bajo la aprobación del Comité de Ética en Investigación y del Comité de Investigación del HCIMP con número de registro 18-19, y bajo la autorización del Comité de Ética en Investigación y Docencia de la FCQ (CEID) registrado con la clave CEID2019-08S.

El diseño experimental corresponde a un estudio prospectivo, transversal, analítico y observacional. Mediante un muestreo no probabilístico consecutivo se incluyeron pacientes críticos de la Unidad de Cuidados Intensivos y de la Unidad de Cirugía del HCIMP con edad ≥ 18 años y bajo tratamiento con MEM por prueba o sospecha de infección grave.

Los pacientes o sus familiares firmaron un consentimiento informado antes de ser incluidos en el estudio. La información clínica, fisiopatológica y de comedificación fue obtenida a partir del expediente clínico de cada paciente.

3.1 Implementación y validación del método analítico de HPLC-UV/Vis para la cuantificación de meropenem en plasma.

El método analítico para cuantificar MEM en plasma se implementó en un cromatógrafo de líquidos de alta resolución marca Waters el cual cuenta con desgasificador, bomba binaria de flujo continuo modelo 1525, detector UV-Vis modelo 2487 (lecturas realizadas a 298 nm), autoinyector serie 717-Plus, columna Symmetry de 15 cm de longitud x 3.0 mm de diámetro interno de 3.5 μm de tamaño de partícula y software Breeze V 3.2 para el procesamiento de datos. La fase móvil consistió de acetato de amonio 20 mM pH=5 y acetonitrilo (90:10, v/v) con flujo isocrático de 0.35 mL/min.

El proceso de extracción de MEM se realizó partiendo de una alícuota de 100 μL de plasma a la cual se le agregó un volumen igual de acetonitrilo. Se agitó en vórtex por 5 min y se centrifugó a 14000 rpm durante 20 min a 4°C. El sobrenadante se transfirió a un vial de vidrio y tras añadir 300 μL de cloruro de metileno se agitó durante 1 min en vórtex. Posteriormente se centrifugó a 10000rpm durante 3 min a 4°C y se recuperó la fase acuosa para ser inyectada al cromatógrafo.

La validación del método analítico se llevó a cabo de acuerdo a los criterios establecidos en la Norma Oficial Mexicana NOM177-SSA1-2013 a fin de demostrar la linealidad, precisión, exactitud y selectividad del mismo.

3.2 Obtención de muestras plasmáticas de pacientes críticos.

Para la determinación de las concentraciones plasmáticas de MEM de cada paciente incluido en el estudio se tomaron muestras sanguíneas de 3 mL en tubos vacutainer™ con EDTA. El muestreo se realizó una vez que se alcanzó el equilibrio dinámico (tras la administración de la tercera dosis) en los siguientes tiempos: pre-dosis (muestra previa al inicio de la infusión de MEM), 1, 3 y 6 h a partir del término de la infusión.

Las muestras de sangre se centrifugaron a 1300 rpm, durante 20 minutos a 4 °C para la obtención del plasma, el cual se almacenó a -80 °C hasta el momento de su análisis cromatográfico.

3.3 Desarrollo y validación del modelo farmacocinético poblacional

El modelo PK poblacional se desarrolló con el software farmacoestadístico NONMEM v7.4. Los datos se analizaron utilizando el método de estimación de primer orden con interacción (FOCE+I) a fin de determinar los valores poblacionales de los parámetros PK de MEM así como la variabilidad interindividual (VII) asociada a cada uno de estos parámetros y la variabilidad residual.

La elección del modelo estructural más adecuado para describir el comportamiento PK de MEM (monocompartimental o bicompartimental) se basó en la evaluación de la función objetivo (OFV), la evaluación gráfica de la predicción del modelo y la plausibilidad de los parámetros. Se evaluaron modelos de error exponencial, aditivo y proporcional para la variabilidad interindividual (VII) asociada a los parámetros PK y la variabilidad residual.

Las covariables continuas analizadas fueron: edad, peso, altura, índice de masa corporal, glucosa, BUN, urea, leucocitos, plaquetas, albumina, bilirrubina, PCR, hematocrito, electrolitos séricos, creatinina sérica y aclaramiento de creatinina (CLCr) calculado por las ecuaciones de Cockcroft-Gault, CKD-EPI y MDRD. Asimismo se analizaron las siguientes covariables categóricas: sexo, comedicación y diagnóstico.

Se analizó el efecto de cada covariable continua en el modelo estructural mediante funciones lineales, alométricas, potenciales y exponenciales a fin de obtener el modelo intermedio. Posteriormente, sobre éste último se evaluó la influencia de cada una de las covariables categóricas para la obtención del modelo completo. Se aplicaron los siguientes criterios para definir las covariables incluidas en el modelo: disminución ≥ 3.84 unidades ($p < 0.05$) en la función objetivo (FObj) del modelo al incorporar la covariable, mejora de las gráficas de bondad de ajuste, relevancia clínica y plausibilidad biológica. La aplicación posterior de criterios estadísticos más estrictos, permitió definir el modelo final en el cual únicamente se incluyeron las covariables cuya eliminación del modelo completo produjera un aumento de ≥ 6.63 unidades ($p < 0.01$) en la FObj.

La precisión y estabilidad del modelo poblacional se evaluó internamente a través del método de Bootstrap al generar 1000 réplicas de la base de datos utilizada para desarrollar el modelo y comprobar que la mediana e intervalos de confianza al 95% de los parámetros PK simulados fueran comparables a los valores medios estimados por el modelo. Asimismo, se

realizó una evaluación visual predictiva (VPC) para analizar si, mediante simulaciones, el modelo reproducía la tendencia central y la variabilidad de los datos observados.

La validación externa se realizó con un grupo de pacientes distinto al grupo de pacientes incluidos en la construcción del modelo PK. Las concentraciones reales de MEM en el grupo de validación se compararon con las concentraciones estimadas por el modelo poblacional final y se evaluó la precisión y exactitud de cada modelo mediante el cálculo de errores medios de predicción.

3.4 Simulaciones de Monte Carlo para obtener regímenes de dosificación

A partir del modelo PK final, se realizaron simulaciones de Monte Carlo (n=1000) para determinar la probabilidad de alcanzar el objetivo PD (PTA, por sus siglas en inglés) con diferentes regímenes de dosificación. El régimen de dosificación se consideró adecuado si el valor del PTA era $\geq 90\%$ y los objetivos PK/PD a alcanzar fueron 50 y $100\%fT > MIC$.

Los regímenes simulados se definieron en función de la combinación de las siguientes variables: dosis (500, 1000, 1500 y 2000 mg), tiempo de infusión (0.5, 1, 2 y 3 h), intervalo de dosificación (6, 8, 12 o 24h) y CLCr (de 20 hasta 180 mL/min/1.73m²).

Posteriormente se utilizaron los resultados de PTA para realizar el cálculo de la fracción de respuesta acumulada (fractional target attainment: FTA) la cual hace referencia a la probabilidad de éxito de un régimen de dosificación frente a una infección producida por una cepa de un microorganismo teniendo en cuenta la distribución de frecuencias de los valores de CMI.

La FTA para MEM fue estimada para las siguientes bacterias *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae*. Si el valor de FTA es $\geq 85\%$ el régimen se consideró adecuado para tratar de manera empírica a un paciente infectado por un microorganismo del cual no se conoce su sensibilidad.

4. Resultados y Discusión

4.1 Método de HPLC-UV/Vis para cuantificación de meropenem

Se implementó y validó el método para la cuantificación de MEM en muestras plasmáticas el cuál mostró linealidad en un intervalo de concentraciones de 1- 50 µg/mL de MEM ($r^2 > 0.99$) con un recobro de 98.19% (rango 91.02%-101.74%) (CV= 1.7%). El límite de detección fue de 0.093 µg/mL. MEM logro ser identificado y cuantificado por el método cromatográfico de HPLC-UV/Vis con un tiempo de retención de 4.3 min en un tiempo de corrida de 5 min

El método fue preciso y exacto dado que en la evaluación de la repetibilidad y reproducibilidad del mismo se obtuvieron coeficientes de variación en un rango del 1.6 al 9.4% De igual manera el % de desviación fue <15% para las muestras control y <20% para la muestra límite inferior de cuantificación.

Se comprobó la ausencia de interferencias significativas causadas por matriz hemolizada o lipémica, así como por anticoagulantes y fármacos de uso común en pacientes críticos con lo cual el método demostró ser selectivo para cuantificación de MEM en muestras plasmáticas.

Finalmente se demostró que MEM es estable en plasma durante 3 ciclos de congelación-descongelación y en condiciones de almacenamiento (-80°C) hasta por 90 días (%desviación<15%). Sin embargo, las muestras procesadas en el automuestreador, el cual se mantiene a temperatura ambiente, fueron inestables a corto plazo (< 4 horas) por lo cual dichas muestras debían ser resguardadas en refrigeración y colocadas en el automuestreador 5 minutos antes de ser inyectadas en el equipo cromatográfico.

Se analizaron 229 muestras de 78 pacientes críticos para cuantificar las concentraciones de MEM. La mediana de concentración de MEM fue de 10.04 µg/mL con un rango de 1.08-49.41 µg/mL.

4.2 Modelo farmacocinético poblacional: desarrollo y validación

El modelo farmacocinético final describe la farmacocinética de MEM, también explica parte de la variabilidad interindividual en los parámetros farmacocinéticos.

La validación interna del modelo poblacional mediante el análisis de VPC y la técnica de bootstrap mostraron la estabilidad y precisión de los parámetros estimados con el modelo final.

La validación externa realizada demostró la adecuada capacidad predictiva del modelo final a través del cálculo de los errores medios de predicción.

Los resultados de este estudio se describen a detalle en el artículo “Population pharmacokinetics of fluoxetine and its metabolite norfluoxetine in psychiatric adult patients” enviado para su publicación a la revista *European Journal of Clinical Pharmacology*.

4.3 Simulaciones de Monte Carlo para obtener regímenes de dosificación

Se realizaron un total de 128 simulaciones estocásticas con el modelo PK poblacional final de MEM. Se obtuvieron diferentes opciones de regímenes de dosificación que cumplieran con los objetivos PK/PD de 50% y 100% $fT > CMI$.

Asimismo se realizó el análisis correspondiente para calcular la probabilidad de que la terapia con MEM tuviera éxito frente a una infección producida por patógenos Gram-negativos de interés (*Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*), teniendo en cuenta la distribución de frecuencias de los valores de las CMI's. Se encontraron diferentes regímenes de dosificación que podrían ser utilizados como terapia empírica para tratar infecciones causadas por los patógenos Gram-negativos antes mencionados ya que alcanzan los objetivos PK/PD propuestos.

Los resultados de este estudio se describen en el artículo “*Meropenem dosing regimen optimization for critically ill patients through population pharmacokinetics and pharmacodynamic target attainment*” enviado para su publicación a la revista *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*.

5. Conclusiones

Se cuenta con un método analítico de HPLC-UV/Vis para la cuantificación de MEM en plasma de manera confiable que podría ser aplicado en la práctica clínica. Se desarrolló un modelo PK poblacional de MEM en pacientes críticos mexicanos a partir del cual se desarrollaron regímenes de dosificación que optimizan la terapia antibacteriana.

6. Bibliografía

1. Tsai D, Lipman J and Roberts JA. Pharmacokinetic/pharmacodynamic considerations for the optimization of antimicrobial delivery in the critically ill. *Current opinion in critical care* 2015; 21: 412-420. DOI: 10.1097/MCC.0000000000000229.
2. Roberts JA and Lipman J. Pharmacokinetic issues for antibiotics in the critically ill patient. *Critical care medicine* 2009; 37: 840-851; quiz 859. DOI: 10.1097/CCM.0b013e3181961bff.
3. Ehmann L, Zoller M, Minichmayr IK, et al. Development of a dosing algorithm for meropenem in critically ill patients based on a population pharmacokinetic/pharmacodynamic analysis. *International journal of antimicrobial agents* 2019; 54: 309-317. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2019.06.016.
4. Mattioli F, Fucile C, Del Bono V, et al. Population pharmacokinetics and probability of target attainment of meropenem in critically ill patients. *European journal of clinical pharmacology* 2016; 72: 839-848. DOI: 10.1007/s00228-016-2053-x.
5. Kothekar AT, Divatia JV, Myatra SN, et al. Clinical pharmacokinetics of 3-h extended infusion of meropenem in adult patients with severe sepsis and septic shock: implications for empirical therapy against Gram-negative bacteria. *Annals of intensive care* 2020; 10: 4. DOI: 10.1186/s13613-019-0622-8.