



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE SAN LUIS POTOSÍ

FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS
POSGRADO EN CIENCIAS FARMACOBIOLOGICAS

**“ESTUDIO FARMACOCINÉTICO POBLACIONAL PARA
LA OPTIMIZACIÓN DE LA TERAPIA ANTIMICROBIANA
CON PIPERACILINA-TAZOBACTAM EN PACIENTES
CON INFECCIONES GRAVES”**

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

PRESENTA

M.C Rodríguez Báez Ana Socorro

Directora de tesis

Dra. Medellín Garibay Susanna Edith

Codirectora de tesis

Dra. Rosa del Carmen Milán Segovia



San Luis Potosí, S.L.P., México

Septiembre 2023

El programa de **Doctorado en Ciencias Farmacobiológicas** de la Universidad Autónoma de San Luis Potosí pertenece al Sistema Nacional de Posgrados (SNP) del Consejo Nacional de Humanidades Ciencias y Tecnologías (CONAHCYT), registro **003383**, en el nivel “**En Desarrollo**”.

Proyecto realizado en

Unidad de Cuidados Intensivos, Medicina Interna y División de Cirugía del Hospital Central “Dr. Ignacio Morones Prieto”. Registro: **05-20**
Laboratorio de Farmacometría Aplicada y
Laboratorio de Biofarmacia y Farmacocinética
Facultad de Ciencias Químicas
Universidad Autónoma de San Luis Potosí

Con financiamiento de:

Beca-Tesis del CONACyT registro: 755626 No CVU: 862428
Fondo de Apoyo a la Investigación de la UASLP: C20-FAI-10-37.37
Consejo Potosino de Ciencia y Tecnología Multas Electorales Apoyo Proyectos de Investigación, Desarrollo Tecnológico e Innovación: FIDEICOMISO 23871 2021-01



Estudio farmacocinético poblacional para la optimización de la terapia antimicrobiana con Piperacilina-Tazobactam en pacientes con infecciones graves by Ana Socorro Rodríguez Báez is licensed under a [Creative Commons Reconocimiento-NoComercial-SinObraDerivada 4.0 Internacional License](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

Estudio Farmacocinético Poblacional para la Optimización de la Terapia Antimicrobiana con Piperacilina-Tazobactam en Pacientes con Infecciones Graves

INFORME DE ORIGINALIDAD

21%

INDICE DE SIMILITUD

FUENTES PRIMARIAS



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE SAN LUIS POTOSÍ

FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS

POSGRADO EN CIENCIAS FARMACOBIOLOGICAS

**“ESTUDIO FARMACOCINÉTICO POBLACIONAL PARA
LA OPTIMIZACIÓN DE LA TERAPIA ANTIMICROBIANA
CON PIPERACILINA-TAZOBACTAM EN PACIENTES
CON INFECCIONES GRAVES”**

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

PRESENTA

M.C. Ana Socorro Rodríguez Báez

INTEGRANTES DEL JURADO

Dra. Silvia Romano Moreno:

Presidente

Dr. Fidel Martínez Gutiérrez

Secretario

Dra. Rosa del Carmen Milán Segovia

Vocal

Dra. Susanna Edith Medellín Garibay

Vocal

Dra. Elba Margarita Romero Tejeda

Vocal



San Luis Potosí, S.L.P., México

Septiembre 2023

INTEGRANTES DEL SUBCOMITÉ DE TESIS

Director de tesis

Dra. Susanna Edith Medellín Garibay

Laboratorio de Farmacometría Aplicada. Facultad de Ciencias Químicas.

Universidad Autónoma de San Luis Potosí.

Codirector de tesis

Dra. Rosa del Carmen Milán Segovia

Laboratorio de Biofarmacia y Farmacocinética. Facultad de Ciencias Químicas.

Universidad Autónoma de San Luis Potosí.

Asesor

Dra. Silvia Romano Moreno

Laboratorio de Farmacia. 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 clínico

Dr. Arturo Ortiz Álvarez

Departamento de Infectología

Hospital Central “Dr. Ignacio Morones Prieto”

Asesor externo

Dra. Elba Margarita Romero Tejeda

Departamento de Farmacobiología

Universidad de Guadalajara

DEDICATORIA

A mi madre, por tu apoyo incondicional, gracias por estar cada primer y cada último día y ser el pilar más grande en mi vida.

“It always seems impossible until it’s done”.

Nelson Mandela

AGRADECIMIENTOS

A la **Dra. Susy (T)**, por la confianza que me brindó al iniciar su grupo de investigación y aceptar dirigir mi tesis. Agradezco el apoyo que me proporcionó a lo largo de mi formación académica, por el tiempo dedicado, sus consejos y regaños que me permitieron crecer académicamente y encontrar mi camino en la investigación. Gracias por tú amistad, los rides, cafés, pláticas y enseñarme cosas nuevas durante los últimos 6 años.

A la **Dra. Rosy**, gracias por abrirme las puertas en su grupo de investigación hace 8 años, por su confianza y asesoramiento proporcionado a lo largo de mi formación académica.

A la **Dra. Silvia**, gracias por su disponibilidad y asesoramiento a lo largo de este proyecto, así como, ser parte importante de mi formación académica. Y al **Dr. Fidel**, gracias por ser parte importante de mi formación.

Al **Dr. Arturo**, gracias por la confianza, disponibilidad para el desarrollo de este proyecto, y sus aportaciones clínicas para la culminación de este.

A la **QFB. Cristian Jazmín**, por escucharme, apoyarme y hacer más agradable mi estancia.

A mis compañeros de laboratorio **Omar, Frida, Rodrigo y Arson**, gracias por acompañarme en este proyecto, por las pláticas, comidas, congresos y por enseñarme cada uno de ustedes diferentes cosas que me llevaré a lo largo de mi formación académica.

A las **hijas de Mater**, Sabine, Jime, Marielena, gracias por todos estos años en los que me han acompañado y apoyado incondicionalmente.

A mi **mamá**, gracias por apoyarme en cada decisión que he tomado a lo largo de mi vida, por la motivación, y enseñanza que me ha permitido aprender cada uno de los valores que me forman e impulsan a ser mejor persona día con día. Por mostrar interés y paciencia al hablar de cada fármaco o proyecto nuevo en el que me embarco.

A **Dios**, por permitirme alcanzar esta etapa de mi vida, y poner a lo largo de este camino a personas y oportunidades que me han ayudado a crecer tanto en lo académico como en lo personal.

“People come into our lives for a reason, bringing something we must learn, and we are led to those who help us most to grow.”

RESUMEN

Entre los antibióticos más utilizados para el tratamiento de infecciones moderadas a severas destaca la combinación piperacilina-tazobactam (PIP-TAZ) formulada por un antibiótico β -lactámico y un fármaco inhibidor de β -lactamasas, con actividad bactericida de amplio espectro. El objetivo farmacoterapéutico que correlaciona eficacia terapéutica con actividad bactericida depende del tiempo por el cual las concentraciones del fármaco permanezcan sobre la concentración mínima inhibitoria para el patógeno infectante ($\%fT >CMI$). Actualmente, el ajuste de dosis de PIP-TAZ se basa en el aclaramiento de creatinina (CL_{CR}); sin embargo, en los pacientes críticos existen múltiples cambios fisiopatológicos que pueden alterar la farmacocinética de los fármacos, entre ellos PIP-TAZ. Lo anterior, puede ocasionar concentraciones supra- e infraterapéuticas incrementando el riesgo de falla terapéutica. Por lo cual, en el presente proyecto se evaluó el comportamiento farmacocinético de PIP-TAZ en pacientes con infecciones graves con la finalidad de desarrollar un modelo farmacocinético poblacional (popPK), que estableciera la variabilidad inter- e intraindividual y permitiera establecer regímenes de dosificación adaptados a las características de cada paciente. El estudio incluyó 67 pacientes con infecciones graves en tratamiento con PIP-TAZ. Las concentraciones plasmáticas de PIP-TAZ se determinaron mediante cromatografía de líquidos acoplada a espectrometría de masas. Se desarrolló un modelo farmacocinético poblacional para PIP-TAZ en pacientes con infecciones graves que permitió identificar la influencia de covariables significativas (CL_{CR} y VIH) en la variabilidad interindividual. La validación interna de ambos modelos se realizó mediante la técnica de remuestreo con 1000 simulaciones y finalmente, se evaluó la capacidad predictiva mediante una validación externa de los modelos finales.

Palabras clave: Farmacocinética poblacional, Infecciones graves, Piperacilina-Tazobactam.

ABSTRACT

Due to its broad-spectrum effect, the piperacillin-tazobactam (PIP-TAZ) combination between a β -lactam antibiotic and a β -lactamase inhibitor drug is widely used to treat moderate to severe infections. The pharmacotherapeutic objective that correlates therapeutic efficacy with bactericidal activity depends on the percentage of time, in which the drug concentration should remain above the minimum inhibitory concentration during at least 50% of the dosing interval (%fT >MIC). Currently, PIP-TAZ dose adjustment is based on creatinine clearance (CLCR); however, in critically ill patients, multiple pathophysiological changes can alter the pharmacokinetics of drugs, including PIP-TAZ. The above can cause supra- and infra-therapeutic concentrations, increasing the risk of therapeutic failure. Therefore, in this study, the pharmacokinetic behavior of PIP-TAZ in patients with severe infections was evaluated to develop a population pharmacokinetic model, which would establish inter- and intra-individual variability and allow the establishment of dosing regimens based on patient characteristics. The study included 67 patients with severe infections receiving PIP-TAZ treatment. Plasma PIP-TAZ concentrations were determined by liquid chromatography coupled with mass spectrometry. A population pharmacokinetic model was developed for PIP-TAZ in patients with severe infections that allowed us to identify the influence of significant covariates on interindividual variability. The internal validation of both models was carried out using the resampling technique with 1000 simulations, and finally, the predictive capacity was evaluated through an external validation of the final models.

Keywords: Piperacillin-Tazobactam, Population pharmacokinetics, Severe infections,

ÍNDICE GENERAL

1. Introducción	1
2. Objetivos.....	2
2.1 Objetivo general	2
2.2 Objetivos específicos	2
3. Material y métodos	3
3.1 Diseño estudio y población.	3
3.2 Desarrollo y validación de un método analítico por cromatografía de ultra alta resolución para la cuantificación de piperacilina-tazobactam en plasma.	4
3.3 Determinación de las concentraciones plasmáticas de piperacilina-tazobactam en pacientes con infecciones graves.	5
3.4 Desarrollo y validación del modelo farmacocinético poblacional.....	5
4. Resultados y Discusión.....	6
4.1 Características de la población de estudio.....	7
4.2 Método UPLC-MS/MS para la cuantificación de PTZ.....	7
4.3 Análisis farmacocinético.....	7
5. Conclusiones	8
6. Bibliografía.....	9
ANEXOS	10

Estudio farmacocinético poblacional para la optimización de la terapia antimicrobiana con Piperacilina-Tazobactam en pacientes con infecciones graves.

1. Introducción

Piperacilina-tazobactam (PIP-TAZ) es una combinación de un antibiótico β -lactámico y un fármaco inhibidor de β -lactamasas ampliamente recomendado por las guías de práctica clínica debido a su actividad bactericida de amplio espectro contra bacterias Grampositivas y Gramnegativas. Por lo anterior, PIP-TAZ se prescribe para tratamiento de infecciones complicadas, tales como infección intraabdominal, neumonía, infecciones complicadas de piel y tejidos blandos, sepsis y choque séptico (1). Al ser un antibiótico β -lactámico, el objetivo farmacoterapéutico (PK/PD) que correlaciona la eficacia terapéutica con la actividad bactericida, depende del tiempo por el cual las concentraciones plasmáticas del fármaco permanecen sobre la concentración mínima inhibitoria para el agente causal durante al menos 50% del intervalo de dosificación ($\%fT_{50} >CMI$) (2).

Actualmente, se recomienda una dosis máxima de 16 y 2 gramos al día con la finalidad de alcanzar el objetivo PK/PD; sin embargo, se ha reportado que 70% de los pacientes no logra el cumplimiento de este objetivo con la dosis estándar (3). De manera que se han propuesto estrategias para incrementar la tasa de cumplimiento, la principal es el ajuste de dosis basado en el aclaramiento de creatinina (CL_{CR}), reduciendo la dosis de acuerdo con el grado de daño renal en los pacientes.

A pesar de ello, en el caso de pacientes críticos con infecciones graves existen múltiples factores que condicionan su respuesta al tratamiento, alterando el comportamiento farmacocinético de los fármacos. Tales como, incremento del gasto cardiaco o síndrome de fuga capilar, que da lugar a un aumento del volumen de líquido intersticial, ocasionando edema e incremento del volumen de distribución (V_d) de P. Por otra parte, cambios en la función renal puede provocar una eliminación inadecuada de PIP-TAZ (4). Lo antes mencionado, puede resultar en concentraciones

subterapéuticas o tóxicas de PIP-TAZ y, por lo tanto, incrementa el riesgo de falla terapéutica del tratamiento antimicrobiano. En consecuencia, como resultado de la amplia variabilidad interindividual (VII) en la disposición y excreción de PIP-TAZ, la administración de dosis estándares del fármaco puede ser inapropiada para algunos pacientes. Con base a resultados previos, se estima que sólo el 64% de los pacientes con infecciones graves alcanza el objetivo PK/PD $\%fT_{50} >CMI$ en condiciones clínicas estándar (5).

Por lo anterior, la posibilidad de ajustar la dosis de PIP-TAZ mediante la cuantificación de sus concentraciones plasmáticas representa uno de los avances más relevantes generados en las últimas décadas para el tratamiento de infecciones graves. De manera que, a través de un enfoque farmacocinético poblacional es posible dilucidar el comportamiento farmacocinético e identificar las causas de la amplia VII en PIP-TAZ, con la finalidad de proponer regímenes de dosificación basados en las características clínicas y antropométricas de cada paciente.

2. Objetivos

2.1 Objetivo general

Caracterizar el comportamiento farmacocinético de PIP-TAZ en pacientes diagnosticados con infecciones graves para desarrollar un modelo farmacocinético poblacional no lineal de efectos mixtos, que establezca la variabilidad inter- e intraindividual y permita establecer regímenes de dosificación y estrategias de optimización adaptados a cada paciente.

2.2 Objetivos específicos

- Estandarizar y validar una técnica de cromatografía de líquidos de ultra alta resolución acoplada a un detector de masas en tándem (UPLC-MS/MS) para la cuantificación de PIP-TAZ en plasma sanguíneo.
- Cuantificar las concentraciones plasmáticas de PIP-TAZ tras la administración intravenosa en pacientes con infecciones graves.

- Desarrollar un popPK para PIP-TAZ que evalúe la influencia de variables antropométricas y clínicas en pacientes con infecciones graves.
- Realizar la validación interna mediante la técnica de remuestreo (“Bootstrap”) y validación externa del popPK obtenido.

3. Material y métodos

3.1 Diseño estudio y población.

Estudio realizado en el Hospital Central “Dr. Ignacio Morones Prieto” en San Luis Potosí, en colaboración con el Laboratorio de Farmacometría Aplicada y Laboratorio de Biofarmacia y Farmacocinética de la Facultad de Ciencias Químicas de la Universidad Autónoma de San Luis Potosí. El presente proyecto fue aprobado por el Comité de Investigación y el Comité de Ética en Investigación del Hospital (registro 05-20), así como el Comité de Ética en Investigación y Docencia de la Facultad de Ciencias Químicas (CEID) con clave CEID2020-013-S.

Se realizó un estudio analítico, prospectivo y observacional en el periodo mayo 2021 a julio 2023, en el que se incluyeron pacientes con diagnóstico o sospecha de infección grave (>18 años) provenientes del área de Cirugía, Medicina Interna y la Unidad de Cuidados Intensivos del HCIMP en tratamiento con PIP-TAZ. Pacientes bajo terapia de reemplazo renal, quemados, embarazadas o con alergias a penicilinas fueron excluidos del estudio.

Los pacientes o representantes legales designados firmaron un consentimiento informado previamente a su inclusión. Finalmente, datos clínicos y antropométricos de cada paciente se recopilaron a partir de su expediente clínico.

3.2 Desarrollo y validación de un método analítico por cromatografía de ultra alta resolución para la cuantificación de piperacilina-tazobactam en plasma.

La estandarización y validación de la técnica analítica fue realizada mediante un cromatógrafo de líquidos de ultra alta resolución Acquity UPLC System (ACQUITY UPLC Clase H, Waters), el cual cuenta con una bomba cuaternaria, automuestreador FTN acoplado detector de masas triple cuadrupolo XEVO-TQD con fuente de ionización por electrospray (ESI) (Waters Corporation®, Milford, Massachusetts, USA). La separación cromatográfica se realizó en una columna HSS T3 (2.1 X 100 mm, de 1.8 μm de tamaño de partícula) mediante una elución en gradiente de 7.5 min y flujo inicial de 0.2 mL/min, empleando una fase móvil compuesta ácido fórmico 0.1% en agua (A) y acetonitrilo grado masas (B) a una temperatura constante de 35°C y un volumen de inyección de 2 μL .

La detección y cuantificación por espectrometría de masas se realizó mediante el monitoreo de reacciones múltiples (MRM), operando la sonda de electrospray en modo de ionización positiva. Las condiciones de ionización y desolvatación fueron optimizadas para la cuantificación y detección de PIP-TAZ y dicloxacilina, como estándar interno: temperatura de desolvatación, 300°C; flujo de gas de desolvatación, 800 L/h y el voltaje del capilar, 2.8 kV. El voltaje de cono (V) para PIP, TAZ y dicloxacilina fue de 28, 24 y 28, respectivamente. Para la determinación de PIP, las transiciones (m/z) de cuantificación y detección fueron 518.12>142.99 y 518.12>160.03 con energías de colisión de 12 y 6 eV, respectivamente. Por otra parte, para TAZ las transiciones empleadas fueron 301.13>168.10 y 301.13>207.06, con energía de colisión de 14 y 10 eV, respectivamente. Finalmente, para dicloxacilina la transición empleada fue de 470.03>159.97 con una energía de colisión de 22 eV. El sistema fue operado mediante el Software MassLynx versión 4.1 (Waters Corporation®, Milford, Massachusetts, USA).

La validación del método analítico se realizó siguiendo los lineamientos de la Norma Oficial Mexicana NOM-177-SSA1-2013, en concordancia con la Guía para la Industria de Validación de Métodos Bioanalíticos de la Food and Drug Administration.

3.3 Determinación de las concentraciones plasmáticas de piperacilina-tazobactam en pacientes con infecciones graves.

PIP-TAZ se administró a criterio del médico tratante, en regímenes de dosificación estándar mediante infusión intermitente. En cada paciente, se tomaron de dos a cuatro muestras aleatorias de sangre venosa periférica (4 mL) en tubos BD Vacutainer™ con EDTA como anticoagulante. Una vez alcanzado el equilibrio dinámico, se recolectaron muestras cercanas a los siguientes tiempos: pre-dosis, 1, 4, 6, 8 y 12 h después del inicio de la infusión con PIP-TAZ.

Las muestras sanguíneas fueron centrifugadas durante 20 min a 1300 rpm, a 4°C para la separación del plasma sanguíneo. El sobrenadante fue transferido a tubos eppendorf y almacenado a -80°C hasta su análisis por UPLC-MS/MS.

Posteriormente, las muestras, controles y curva de calibración fueron extraídas empleando el siguiente proceso: inicialmente una proporción 1:2 utilizando una solución desproteinizante (dicloxacilina en acetonitrilo a una concentración de 10 µg/mL), posteriormente fueron centrifugadas durante 20 min a 14,000 rpm, 4°C; el sobrenadante fue centrifugado en las mismas condiciones por 10 min, el resultante fue diluido con agua grado HPLC (1:1) y colocado en viales de 2 mL para su almacenamiento en el automuestreador a 10°C una hora previo a su inyección.

3.4 Desarrollo y validación del modelo farmacocinético poblacional.

Para la elaboración del popPK se utilizó el programa farmacoestadístico NONMEM® v7.5.1 (ICON Development Solutions, Dublín, Irlanda). El procesamiento, manejo y visualización gráfica de los datos se realizó mediante la interfaz Pirana v. 2.9.8.

Los modelos farmacocinéticos se construyeron por separado para PIP y TAZ. Las estimaciones de los parámetros típicos, la VII asociada a los parámetros

farmacocinéticos y el error residual se determinaron usando el método de estimación de primer orden con interacción (FOCE-I). La VII fue modelada como exponencial, y la variabilidad residual fue evaluada como modelos de error homoscedástico (aditivo) y heteroscedástico (combinado y proporcional). El modelo estructural de PIP-TAZ de mejor ajuste se seleccionó en base a la evaluación de la función (OFV), el criterio de Akaike y los gráficos de bondad de ajuste.

Se evaluaron covariables clínicas y antropométricas, tales como: edad, creatinina sérica, peso, índice de masa corporal, peso corporal ideal, superficie corporal, aclaramiento de creatinina (CL_{CR}), medicación y patologías concomitantes. El efecto de las covariables continuas fue evaluado mediante funciones lineales, exponenciales y en potencia, así como la influencia de covariables categóricas para construcción del modelo farmacocinético final. La selección de covariables se guió mediante pruebas de razón de verosimilitud a un nivel de significancia de $p < 0.05$ ($\Delta OFV > 3.84$) para inclusión; y $p < 0.01$ para eliminación de la variable ($\Delta OFV > 6.63$), gráficos de bondad de ajuste y la plausibilidad biológica.

La estabilidad y precisión de ambos modelos farmacocinéticos se determinó a través de una validación interna mediante la técnica de remuestreo o Bootstrap, y la evaluación visual predictiva ($n=1000$). Asimismo, se realizó la validación externa de los modelos farmacocinéticos poblacionales con un grupo de pacientes diferente a la población utilizada para realizar el modelo, pero con características antropométricas y clínicas similares. Las concentraciones plasmáticas observadas de PIP-TAZ de este grupo, se contrastaron con las concentraciones plasmáticas predichas por los modelos finales, evaluando la precisión y exactitud de los modelos finales a través del cálculo de errores de predicción medio, absoluto y la raíz del error cuadrático medio.

4. Resultados y Discusión

Los resultados de este proyecto están descritos en el artículo *“Evaluation of standard dosing regimens for Piperacillin-Tazobactam in Mexican patients with severe infections*

using a population pharmacokinetic approach". Enviado a la revista Clinical Pharmacokinetics para su publicación (Anexo II).

4.1 Características de la población de estudio.

Se incluyeron un total de 67 pacientes (45% mujeres). En el grupo de pacientes para la construcción del modelo (n=50) la edad promedio fue de 45 (\pm desviación estándar 15.8 años) y peso promedio de 68.1 \pm 15.5 Kg. Mientras que, en el grupo de validación (n=13) fue de 49.5 \pm 19 años, y 68.6 \pm 10.3 Kg, respectivamente.

4.2 Método UPLC-MS/MS para la cuantificación de PIP-TAZ.

Se estandarizó y validó un método para la cuantificación de PIP-TAZ en muestras plasmáticas de pacientes adultos mediante UPLC-MS/MS. El método fue lineal en un rango de concentraciones de 0.6-100 $\mu\text{g/mL}$ para PIP y 0.6-72 $\mu\text{g/mL}$ para TAZ ($R^2 > 0.99$) con un límite de detección de 0.15 y 0.12 $\mu\text{g/mL}$, respectivamente. El porcentaje de recobro para PIP fue de 97% a 104% y 98% a 101% para TAZ. En términos de precisión y exactitud, se obtuvieron coeficientes de variación en un rango $< 15\%$, así como, el porcentaje de desviación promedio para muestras control y límite de cuantificación fue $\leq 15\%$ y $\leq 20\%$, respectivamente.

Se cuantificaron un total de 166 concentraciones plasmáticas de PIP-TAZ en un rango de 0.6 a 261 $\mu\text{g/mL}$ y 0.36 a 21.2 $\mu\text{g/mL}$, respectivamente, para el desarrollo de ambos modelos farmacocinéticos.

4.3 Análisis farmacocinético.

El modelo final seleccionado para describir y caracterizar el comportamiento farmacocinético de PIP y TAZ fue un modelo monocompartimental. A partir del cual se estimaron los parámetros farmacocinéticos típicos de aclaramiento y volumen de distribución, así como la incorporación de covariables significativas en el CL de PIP-TAZ, tales como CL_{CR} e infección por virus de inmunodeficiencia, a partir de las cuales se logró explicar un porcentaje de la VII en los parámetros farmacocinéticos de PIP-TAZ.

A través de la validación interna, mediante la técnica de remuestreo y la evaluación predictiva visual, se corroboró la precisión y estabilidad de los parámetros farmacocinéticos estimados mediante los modelos finales. Por otra parte, se demostró la capacidad predictiva de ambos, a través de la validación externa.

5. Conclusiones

Se desarrolló un popPK de PIP-TAZ en pacientes mexicanos con infecciones graves en el cual se demostró la influencia del CL_{CR} en el CL de ambos fármacos. Por otra parte, se demostró la importancia de monitorizar las concentraciones plasmáticas de PIP-TAZ en poblaciones susceptibles, tales como pacientes con VIH.

A partir de la elaboración del presente estudio fue posible dilucidar el comportamiento farmacocinético de PIP-TAZ y tras la evaluación externa del mismo se demostró la capacidad predictiva de ambos modelos; lo anterior servirá de referente para implementar estrategias de optimización del fármaco en pacientes con infecciones graves mexicanos.

6. Bibliografía

1. Hayashi Y, Roberts JA, Paterson DL, Lipman J. Pharmacokinetic evaluation of piperacillin-tazobactam. Vol. 6, Expert Opinion on Drug Metabolism and Toxicology. Informa Healthcare; 2010. p. 1017–31.
2. Wong G, Briscoe S, McWhinney B, Ally M, Ungerer J, Lipman J, et al. Therapeutic drug monitoring of β -lactam antibiotics in the critically ill: Direct measurement of unbound drug concentrations to achieve appropriate drug exposures. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2018 Nov 1;73(11):3087–94.
3. Blondiaux N, Wallet F, Favory R, Onimus T, Nseir S, Courcol RJ, et al. Daily serum piperacillin monitoring is advisable in critically ill patients. *Int J Antimicrob Agents*. 2010;35(5):500–3.
4. Osthoff M, Siegemund M, Balestra G, Abdul-Aziz MH, Roberts JA. Prolonged administration of β -lactam antibiotics - a comprehensive review and critical appraisal. Vol. 146, *Swiss medical weekly*. 2016. p. w14368.
5. Rodríguez-Báez AS, Jiménez-Meseguer M, Milán-Segovia R del C, Romano-Moreno S, Barcia E, Ortiz-Álvarez A, et al. A comparison of pharmacokinetics software for therapeutic drug monitoring of piperacillin in patients with severe infections. *European Journal of Hospital Pharmacy*. 2022 Sep 19;ejhpharm-2022-003367.