



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE SAN LUIS POTOSÍ

FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS

POSGRADO EN CIENCIAS FARMACOBIOLOGICAS



TÍTULO DEL TRABAJO

**“FARMACOCINÉTICA POBLACIONAL DE FLUCONAZOL EN
PACIENTES CON CANDIDEMIA/CANDIDIASIS INVASORA”**

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

PRESENTA

Valero Rivera Karla Paulina

**Director de tesis
Dra. Silvia Romano Moreno**



UASLP-Sistema de Bibliotecas

Repositorio Institucional Tesis Digitales Restricciones de Uso

DERECHOS RESERVADOS

PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en este Trabajo Terminal está protegido por la Ley Federal de Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos.

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde se obtuvo, mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto o con fines de lucro, reproducción, edición o modificación será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



Farmacocinética Poblacional de Fluconazol en pacientes con candidemia/candidiasis invasora por Valero Rivera Karla Paulina se distribuye bajo una Licencia Creative Commons Atribución-NoComercial-SinDerivadas 4.0 Internacional.

Este proyecto se realizó en el Laboratorio de Farmacia de la Facultad de Ciencias Químicas, Universidad Autónoma de San Luis Potosí y la División de Medicina Interna y División de Cirugía del Hospital Central “Dr. Ignacio Morones Prieto”, en el periodo comprendido entre enero 2022 y diciembre 2024, bajo la dirección de la Dra. Silvia Romano Moreno.

El programa de Doctorado en Ciencias Farmacobiológicas de la Universidad Autónoma de San Luis Potosí pertenece al Sistema Nacional de Posgrados de Calidad (SNP) del CONAHCYT, registro 003383. Número de la beca otorgada por CONAHCYT:755960. Número de CVU: 862579.

Los datos del trabajo titulado “Farmacocinética Poblacional de Fluconazol en pacientes con candidemia/candidiasis invasora” se encuentran bajo el resguardo de la Facultad de Ciencias Químicas y pertenecen a la Universidad Autónoma de San Luis Potosí.



UASLP
Universidad Autónoma
de San Luis Potosí

San Luis Potosí, S.L.P, Noviembre 2021

Dra. Silvia Romano Moreno
Profesor Investigador
Posgrado en Ciencias Farmacobiológicas
FCQ/UASLP
Presente.

Estimada Dra. Silvia Romano Moreno:

Habiendo revisado su solicitud para el registro de tesis de la **MC. Karla Paulina Valero Rivera**, estudiante de Doctorado en Ciencias Farmacobiológicas.

Esta coordinación a mi cargo le informa que el Comité Académico del Posgrado (CAP) avaló y consideró **APROBADO** el registro de Título de tesis:

**FARMACOCINÉTICA POBLACIONAL DE FLUCONAZOL EN
PACIENTES CON CANDIDEMIA/CANDIDIASIS INVASORA**

Sin otro particular me es grato saludarla.

Atentamente



**FACULTAD DE
CIENCIAS QUÍMICAS**

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
www.uaslp.mx

Dra. Patricia Aguirre Bañuelos
Coordinadora del Posgrado en Ciencias Farmacobiológicas
Facultad de Ciencias Químicas. UASLP.
01(444) 8262300 Ext. 6540 y 6541



POTOSÍ
PARA LOS POTOSINOS
GOBIERNO DEL ESTADO 2021-2027



HOSPITAL CENTRAL
"Dr. Ignacio Morones Prieto"

San Luis Potosí, S.L.P., a 26 de enero de 2022

Dr. Martín Magaña Aquino
Investigador principal
PRESENTE.

Estimado Investigador:

Por este conducto se le comunica que el protocolo de investigación titulado: **"Farmacocinética poblacional de fluconazol en pacientes con Candidemia /candidiasis invasora"**, 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,

M. en C. Ma. del Pilar Fonseca Leal
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"

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.slp.gob.mx



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE SAN LUIS POTOSÍ



FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS

POSGRADO EN CIENCIAS FARMACOBIOLOGICAS

TÍTULO DEL TRABAJO

“FARMACOCINÉTICA POBLACIONAL DE FLUCONAZOL EN
PACIENTES CON CANDIDEMIA/CANDIDIASIS INVASORA”

TESIS PARA OBTENER EL GRADO DE
DOCTORADO EN CIENCIAS FARMACOBIOLOGICAS

PRESENTA

Valero Rivera Karla Paulina

SINODALES

PRESIDENTE:

Dra. Rosa del Carmen Milán Segovia

SECRETARIO:

Dra. Silvia Romano Moreno

VOCAL:

Dra. Susanna Edith Medellín Garibay

VOCAL:

Dr. Fidel Martínez Gutiérrez

VOCAL:

Dr. Marco Isaac Banda Lara

San Luis Potosí, S.L.P.

Enero 2025

INTEGRANTES DEL COMITÉ TUTORIAL ACADÉMICO

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 Antimicrobianos, Biopelículas y Microbiota.
Centro de Investigación en Ciencias de la Salud y Biomedicina CICSaB
Universidad Autónoma de San Luis Potosí.

Asesor clínico

Dr. Martín Magaña Aquino
División de Medicina Interna.
Hospital Central “Dr. Ignacio Morones Prieto”

Asesor externo

Dr. Marco Isaac Banda Lara
ICON México
Senior Medical Director for Infectious Diseases



Carta Cesión de Derechos

San Luis Potosí SLP a enero/ 07 /2025

En la ciudad de San Luis Potosí el día 07 del mes de enero del año 2025. El que suscribe Karla Paulina Valero Rivera Alumno(a) del programa de posgrado en Ciencias Farmacobiológicas adscrito a la Facultad de Ciencias Químicas manifiesta que es autor(a) intelectual del presente trabajo terminal, realizado bajo la dirección de: Dra. Silvia Romano Moreno y cede los derechos del trabajo titulado "Farmacocinética poblacional de fluconazol en pacientes adultos con candidemia/candidiasis invasora" a la **Universidad Autónoma de San Luis Potosí**, para su difusión con fines académicos y de investigación.

Los usuarios de la información no deben reproducir de forma total o parcial texto, gráficas, imágenes o cualquier contenido del trabajo si el permiso expreso del o los autores. Éste, puede ser obtenido directamente con el autor o autores escribiendo a la siguiente dirección paulinav_rivera@hotmail.com. Si el permiso se otorga, el usuario deberá dar el agradecimiento correspondiente y citar la fuente del mismo.

Karla Paulina Valero Rivera

Nombre y firma del alumno



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE SAN LUIS POTOSÍ
Facultad de Ciencias Químicas
Centro de Investigación y Estudios de Posgrado
Posgrado en Ciencias XXXXXX
Programa de Doctorado

Formato D28

Carta de Análisis de Similitud

San Luis Potosí SLP a 08/ 01 /2025

L.B. María Zita Acosta Nava
Biblioteca de Posgrado FCQ

Asunto: Reporte de porcentaje de similitud de tesis de grado

Por este medio me permito informarle el porcentaje de similitud obtenido mediante Ithenticate para la tesis titulada Farmacocinética poblacional de fluconazol en pacientes con candidemia/candidiasis invasora presentada por el autor Karla Paulina Valero Rivera. La tesis es requisito para obtener el grado de Doctorado en el Posgrado en Ciencias Farmacobiológicas. El análisis reveló un porcentaje de similitud de **21%** excluyendo referencias y metodología.

Agradezco sinceramente su valioso tiempo y dedicación para llevar a cabo una exhaustiva revisión de la tesis. Quedo a su disposición para cualquier consulta o inquietud que pueda surgir en el proceso.

Sin más por el momento, le envío un cordial saludo.

ATENTAMENTE

Dr. Sergio Zarazúa Guzmán
Coordinador Académico del Posgrado
en Ciencias Farmacobiológicas

Dedicatoria

A mis padres y hermanos, gracias por su amor incondicional, por estar siempre a mi lado y por su constante apoyo en cada paso de mi camino.

A mi novio Edgar, gracias por tu apoyo inquebrantable, por estar siempre conmigo y por tu confianza. Sin ti, este logro no habría sido posible.

Agradecimientos

Al concluir este trabajo de tesis, quiero expresar mi más profundo agradecimiento a todas las personas e instituciones que me brindaron su apoyo durante este camino.

En primer lugar, quiero expresar mi más profundo agradecimiento a mi directora de tesis, la Dra. Silvia Romano, por su guía incansable, su paciencia y compromiso constante a lo largo de este proyecto. Su conocimiento y experiencia fueron fundamentales para el desarrollo de esta investigación.

A mis asesores, la Dra. Rosi, la Dra. Susi y el Dr. Fidel quienes, con su conocimiento, experiencia y guía constante, contribuyeron de manera invaluable enriqueciendo este proyecto.

Al Dr. Martín Magaña y al profesor Andrés Flores, gracias por su invaluable apoyo durante la búsqueda de pacientes y la toma de muestras. Su disposición, compromiso y colaboración fueron esenciales para el desarrollo de este proyecto.

A las maestras del laboratorio de Farmacia, por su apoyo y por hacer más agradable mi estancia en el laboratorio y a lo largo de mi estancia en el posgrado.

A mis compañeras de laboratorio y queridas amigas, Frida y Melissa, gracias por estar siempre presentes, no solo con su apoyo técnico, sino también con su amistad incondicional. Las conversaciones compartidas, tanto dentro como fuera del laboratorio que hicieron que los momentos desafiantes fueran más llevaderos. Me siento profundamente agradecida por haber contado con ustedes en este viaje.

A mi querida amiga Julia, por su invaluable orientación técnica y apoyo durante el desarrollo de este proyecto. También agradezco profundamente su disposición para escucharme y aconsejarme en los momentos más desafiantes. Sus valiosas ideas y aportes enriquecieron significativamente este trabajo.

A mi novio Edgar, por ser un pilar fundamental en los momentos más difíciles, por su constante motivación que me impulsó a seguir adelante incluso en los días más desafiantes. Agradezco profundamente su paciencia, su apoyo incondicional y su compañía, que hicieron de este camino algo más llevadero y significativo.

A mi familia, quienes siempre han sido mi mayor fortaleza. Gracias por su amor incondicional, comprensión y confianza en mí. Este logro también es suyo, pues su apoyo ha sido mi principal motor para seguir adelante.

Finalmente, agradezco a los pacientes y profesionales de la salud que permitieron la realización de este estudio. Su colaboración contribuyó significativamente al avance del conocimiento en este campo y a los resultados presentados aquí.

Este trabajo no solo representa el cierre de una etapa académica, sino también un recordatorio de la importancia del esfuerzo conjunto, la perseverancia y el aprendizaje continuo.

Resumen

Introducción: La candidemia es la micosis invasiva más común en pacientes hospitalizados, y fluconazol (FCZ) es empleado para su tratamiento. Estudios previos han encontrado que la farmacocinética de FCZ presenta variabilidad interindividual considerable y una gran proporción de pacientes que no alcanzan el objetivo farmacocinético/farmacodinámico ($ABC/CMI \geq 100$).

Objetivo: Desarrollar y validar un modelo farmacocinético poblacional para FCZ en pacientes con candidemia para diseñar regímenes de dosificación de FCZ con base a las características de cada paciente.

Metodología: Se validó un método de Cromatografía de Líquidos de Ultra Alta Resolución acoplado a un detector de masas (UPLC-MS/MS) según la NOM-177-SSA1-2013. Se incluyeron pacientes con candidemia en tratamiento con FCZ, atendidos en el Hospital Central “Dr. Ignacio Morones Prieto” (HCIMP). El análisis farmacocinético se realizó con NONMEM y con el modelo final se realizaron simulaciones de dosificación. El protocolo fue aprobado por los Comités de Investigación y de Ética en Investigación del HCIMP (02-22).

Resultados: El método UPLC-MS/MS es lineal de 1 a 50 $\mu\text{g/mL}$ con $R^2 \geq 0.99$. El modelo farmacocinético final fue monocompartimental con influencia significativa del aclaramiento de creatinina en el aclaramiento del fármaco. El modelo obtenido fue $CL \text{ (L/h)} = 1.08 * (CLcr/7.79)^{1.84}$ y $V(L) = 39.6$, con IIV del 27.2% y error residual de 3.09 $\mu\text{g/mL}$. Se llevaron a cabo simulaciones de Monte Carlo para diseñar regímenes de dosificación individualizados.

Conclusiones: El modelo farmacocinético final describió con precisión la farmacocinética del FCZ en esta población, destacando la necesidad de ajustar la dosis según el aclaramiento de creatinina.

Palabras clave: Candidemia, Fluconazol, Farmacocinética.

Abstract

Introduction: Candidemia is the most common invasive mycosis in hospitalized patients, and fluconazole (FCZ) is used to treat it. Previous studies have found that FCZ pharmacokinetics present considerable interindividual variability, and many patients do not reach the pharmacokinetic/pharmacodynamic target ($AUC/MIC \geq 100$).

Objective: To develop and validate a population pharmacokinetic model for FCZ in patients with candidemia to design FCZ dosing regimens based on the characteristics of each patient.

Methodology: An Ultra High Performance Liquid Chromatography-Mass Chromatography (UPLC-MS/MS) method was validated according to NOM-177-SSA1-2013. Patients with candidemia under treatment with FCZ, treated at the “Dr. Ignacio Morones Prieto” Central Hospital (HCIMP), were included. Pharmacokinetic analysis was performed using NONMEM, and dosing simulations were performed using the final model. The protocol was approved by the HCIMP Research and Research Ethics Committees (02-22).

Results: The UPLC-MS/MS method is linear from 1 to 50 $\mu\text{g/mL}$ with $R^2 \geq 0.99$. The final pharmacokinetic model was mono-compartmental, with a significant influence of creatinine clearance on drug clearance. The model obtained was $CL \text{ (L/h)} = 1.08 * (CL_{cr}/7.79)^{1.84}$ and $V(L) = 39.6$, with an IIV of 27.2% and a residual error of 3.09 $\mu\text{g/mL}$. Monte Carlo simulations were performed to design individualized dosing regimens.

Conclusions: The final pharmacokinetic model accurately described the pharmacokinetics of FCZ in this population, highlighting the need for dose adjustment based on creatinine clearance.

Keywords: Candidaemia, fluconazole, pharmacokinetics.

Índice general

1. Introducción	1
2. Antecedentes	1
3. Justificación	3
4. Hipótesis	3
5. Objetivos	3
5.1 Objetivo general	3
5.2 Objetivos específicos	4
6. Material y métodos	4
7. Resultados y Discusión	7
8. Conclusiones	10
9. Bibliografía	11

1. Introducción

Las infecciones fúngicas afectan a más de 1000 millones de personas a nivel mundial, generando 11.5 millones de infecciones graves que finalizan con más de 1.5 millones de muertes anuales [1]. La infección invasiva por *Candida* spp es una complicación cada vez más frecuente en el paciente adulto hospitalizado y la candidemia es la micosis invasiva más frecuente con elevada mortalidad, entre 60 y 80%. El antifúngico mayormente utilizado para el tratamiento de infecciones invasivas por *Candida* spp en pacientes neutropénicos es fluconazol (FCZ) [2].

En el tratamiento de la candidiasis invasiva/candidemia se recomienda una dosis de carga de 800 mg el primer día y dosis de mantenimiento de 400 mg al día en pacientes con función renal normal [3]. FCZ es un derivado triazólico con efecto fungistático; tiene alta biodisponibilidad por vía oral (>90%), se absorbe casi por completo por vía gastrointestinal, presenta una farmacocinética lineal y tiene baja unión a proteínas plasmáticas (11-12%). La excreción renal representa más de 80% de la eliminación de la dosis del fármaco sin modificar y tiene una semivida de eliminación de 25 a 30 h en pacientes con función renal normal. El aclaramiento de FCZ es proporcional al aclaramiento de creatinina (CLcr) [4], esto se debe a que FCZ se elimina principalmente por vía renal mediante filtración glomerular. Por lo tanto, la capacidad de los riñones para eliminar creatinina es un buen indicador de la eliminación de FCZ. En pacientes con deterioro de la función renal, el aclaramiento de FCZ disminuye, lo que puede llevar a un aumento en las concentraciones plasmáticas del fármaco si no se ajusta la dosis adecuadamente. En contraste, pacientes con función renal normal o aumentada, el aclaramiento de FCZ será mayor. Esta relación es importante para ajustar la dosis de FCZ y garantizar que se alcancen objetivos farmacocinéticos/farmacodinámicos (PK/PD) adecuados: Área bajo la curva/Concentración Mínima Inhibitoria ≥ 100 (ABC/CMI ≥ 100).

2. Antecedentes

Estudios previos han evaluado el comportamiento farmacocinético de FCZ en diversas poblaciones de pacientes: con obesidad, pacientes críticos, con terapia de reemplazo renal, con quemaduras, con VIH, pediátricos, entre otros. En estos estudios se ha demostrado que la farmacocinética de FCZ presenta una amplia variabilidad interindividual (Porcentaje de coeficiente de variación (CV%) CV% CL=60.21%, CV% Vd=38.45%), con una alta proporción de pacientes (hasta

33%) que no alcanzan el objetivo PK/PD, asimismo han señalado una elevada variabilidad en la exposición a este antifúngico [5-11].

En un estudio realizado por Alobaid y cols. (2016) en 21 pacientes críticos adultos australianos con normopeso, obesidad y obesidad mórbida, describieron la influencia del CLcr en el aclaramiento (CL) de FCZ y del índice de masa corporal (IMC) en el volumen de distribución (V). Los resultados de este estudio sugieren dosis de FCZ más altas (≥ 400 mg al día) en pacientes con obesidad y obesidad mórbida, asimismo concluyen que la dosis de carga debe basarse en el peso de cada paciente, en tanto que la dosis de mantenimiento debe prescribirse de acuerdo con su función renal [7].

Por otro lado, *Muilwijk y cols.* en 2020 realizaron un estudio en pacientes críticos adultos de los países bajos (n=23) con candidiasis invasora y candidemia, que recibían dosis de FCZ en un rango de 150-800 mg/día. Al ajustar los datos de concentración de FCZ en función del tiempo a un modelo bicompartimental, observaron la influencia del peso corporal magro y de la función renal en el volumen de distribución del antifúngico, así como también la influencia de la masa libre de grasa, la función renal y la terapia de reemplazo renal en el aclaramiento del fármaco. Los autores recomendaron establecer la dosis de FCZ de acuerdo con la función renal de cada paciente: 400 mg para pacientes con función renal reducida a moderada, 600 mg para pacientes con función renal normal y 800 mg para pacientes en terapia de reemplazo renal [6].

En población mexicana se ha descrito la farmacocinética oral de FCZ en voluntarios sanos de sexo masculino tras la administración de una dosis de 100 mg. Se reportaron los siguientes parámetros: concentración máxima (Cmax) de 2.18 $\mu\text{g}/\text{mL}$, tiempo para alcanzar la concentración máxima (tmax)= 2.6 h, ABC= 105.7 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ y un tiempo de vida media de 41.9 h [12], los cuales presentan una importante diferencia comparados con los valores reportados en sujetos sanos de poblaciones brasileñas, españolas y árabes [13-16].

En este contexto, el desarrollo de un modelo farmacocinético poblacional de FCZ que permita establecer regímenes de dosificación en pacientes adultos mexicanos con candidemia, podría tener un impacto importante, ya que permitiría garantizar la eficacia del tratamiento farmacológico, minimizando la probabilidad de la aparición de efectos adversos.

3. Justificación

A pesar de la relevancia clínica de la candidemia y la candidiasis invasora en México, y su incidencia significativa en pacientes hospitalizados, especialmente en la unidad de cuidados intensivos, no se han realizado estudios enfocados en el comportamiento farmacocinético de FCZ en pacientes mexicanos con estas infecciones. Tampoco se han explorado los factores antropométricos, fisiopatológicos, clínicos y de comedificación que pueden influir significativamente en la farmacocinética de este antifúngico en esta población.

Por ello, este trabajo tiene como objetivo desarrollar y validar un modelo farmacocinético poblacional de FCZ en pacientes mexicanos con candidemia/candidiasis invasora. Dicho modelo integrará las principales covariables que afectan el comportamiento farmacocinético del fármaco, con el propósito de diseñar pautas de dosificación personalizadas según las características individuales de los pacientes.

La implementación de este modelo podría tener un impacto relevante en la práctica clínica, al optimizar el tratamiento farmacológico de la candidemia/candidiasis invasora. Esto contribuirá a garantizar la eficacia terapéutica, reducir la incidencia de efectos adversos asociados a niveles plasmáticos supraterapéuticos y minimizar el riesgo de fracaso terapéutico debido a concentraciones subterapéuticas del fármaco.

4. Hipótesis

El establecimiento de un modelo poblacional para FCZ en pacientes adultos mexicanos con candidemia/candidiasis invasora que determine la influencia de variables antropométricas, clínicas, fisiopatológicas, y de comedificación en su comportamiento farmacocinético permitirá proponer pautas de dosificación adaptadas a las características de cada paciente.

5. Objetivos

5.1. Objetivo general

Desarrollar y validar un modelo farmacocinético poblacional para FCZ en pacientes adultos mexicanos con candidemia/candidiasis invasora mediante el software farmacostatístico NONMEM con el fin de diseñar regímenes de dosificación de este fármaco con base a las características antropométricas, fisiopatológicas y de comedificación de cada paciente.

5.2. Objetivos específicos

- Implementar y validar un método analítico de Cromatografía de Líquidos de Ultra Alta Resolución acoplado a un detector de masas (UPLC-MS/MS) para la cuantificación de FCZ en muestras plasmáticas de pacientes con candidemia/candidiasis invasora.
- Desarrollar un modelo farmacocinético poblacional para FCZ que cuantifique la influencia de covariables antropométricas, fisiopatológicas y de comedicación en su comportamiento farmacocinético en pacientes con candidemia/candidiasis invasora.
- Realizar la validación interna del modelo farmacocinético poblacional mediante la técnica de bootstrap.
- Diseñar regímenes de dosificación de FCZ en pacientes adultos mexicanos con candidemia/candidiasis invasora mediante simulaciones de Monte Carlo.

6. Material y métodos

Se realizó un estudio analítico, prospectivo y longitudinal. El protocolo de investigación fue aprobado por el Comité de Investigación y el Comité de Ética en Investigación del Hospital Central “Dr. Ignacio Morones Prieto” (02-22) y fue registrado ante el Comité de Ética en Investigación y Docencia de la Facultad de Ciencias Químicas de la Universidad Autónoma de San Luis Potosí (CEID2022-01-S). El estudio se llevó a cabo de acuerdo con los principios establecidos en la Declaración de Helsinki.

Mediante muestreo no probabilístico consecutivo, se incluyeron pacientes adultos de los Servicios de Medicina Interna y Cirugía del Hospital Central “Dr. Ignacio Morones Prieto” (HCIMP), con diagnóstico de candidemia/candidiasis invasora, edad ≥ 18 años, bajo tratamiento con FCZ y firma de consentimiento informado. La información clínica, fisiopatológica y de comedicación de cada paciente fue obtenida a partir de su expediente clínico.

6.1 Implementación y validación del método analítico de UPLC-MS/MS para la cuantificación de fluconazol en plasma

Se desarrolló un método de UPLC-MS/MS para la cuantificación de FCZ en plasma. El estándar farmacéutico de FCZ empleado fue de la marca Sigma-Aldrich®, y el estándar interno (E.I) empleado fue voriconazol (VOR). Se preparó una solución estándar de FCZ de 1000 $\mu\text{g}/\text{mL}$ en agua/metanol (50/50) y el E.I se preparó a 1000 $\mu\text{g}/\text{mL}$ en agua. El análisis cromatográfico se llevó a cabo en un sistema ACQUITY UPLC Clase H acoplado a un detector masas XEVO TQD. La separación cromatográfica se

realizó en una columna Acquity UPLC HSS T3 (Diámetro interno: 100 × 2.1 mm y tamaño de partícula: 1.8 µm, Waters). La transición (m/z) MRM (Multiple Reaction Monitoring) empleada para cuantificar FCZ fue 307.08 → 238.03. La temperatura de la columna fue de 35°C y la del automuestreador de 10°C. Se utilizó una fase móvil de ácido fórmico 0.1% (A) y acetonitrilo (B). La velocidad de flujo fue de 0.3 mL/min con elución isocrática con una proporción de 60% A y 40% B. El volumen de inyección utilizado fue de 5 µL y el tiempo de corrida de 4.5 minutos. El tiempo de retención de FCZ fue de 1.03 min y de VOR fue 3.28 minutos.

Las muestras de plasma fueron sometidas a un proceso de extracción previo al análisis cromatográfico. A 100 µL de plasma se añadieron 100 µL de acetonitrilo (con E.I a 4 µL/mL). Después se agitó en vortex 30 segundos y se centrifugó a 14,000 rpm por 15 min a 4 °C. Se recuperaron 150 µL de sobrenadante y se centrifugaron 10 minutos a 14,000 rpm. Se colocaron 100 µL del sobrenadante en vial de inyección y se le adicionaron 400 µL de agua.

La validación del método analítico se realizó de acuerdo con lo establecido en la NOM-177-SSA1-2013 en términos de selectividad, linealidad, precisión, exactitud y estabilidad [17].

6.2 Obtención de muestras plasmáticas de pacientes con candidemia/candidiasis invasora

Se colectaron de 2 a 3 muestras de sangre por paciente en tubos vacutainer de 4 mL con EDTA (ácido etilendiaminotetraacético) una vez alcanzado el equilibrio dinámico (5 días después del inicio del tratamiento, o 2 días después de una dosis de carga). Los tiempos de muestreo fueron: pre-dosis, 1 h y 2-3 horas post infusión. Posteriormente se centrifugó la muestra a 4 °C y se separó el plasma, el cual fue conservado a -80 °C hasta el momento de su procesamiento y análisis cromatográfico.

6.3 Desarrollo y validación del modelo farmacocinético poblacional

El modelo poblacional se desarrolló con el software farmacoestadístico NONMEM v7.4. Se utilizó el método FOCE (Estimación Condicional de Primer Orden) con subrutinas ADVAN2 TRANS2 (sistema farmacocinético de 1 compartimento con eliminación de primer orden) para la estimación de parámetros. La variabilidad interindividual (IIV) se evaluó mediante modelos de error exponencial, proporcional y aditivo, seleccionados según su capacidad para describir adecuadamente los datos. El error residual se evaluó mediante la exploración de modelos aditivo, proporcional y combinado, con el objetivo de describir adecuadamente la discrepancia entre las concentraciones observadas y las predichas por el modelo.

Los modelos estructurales se compararon utilizando la función objetivo (FObj), el criterio de información de Akaike (AIC), evaluación de los parámetros obtenidos, precisión en la estimación, shrinkage (Shr), minimización exitosa y evaluación de gráficos de residuales.

Se llevó a cabo un análisis de covarianza por pasos (SCM, Stepwise Covariate Modeling) a partir del modelo base para identificar las covariables con influencia potencial en los parámetros farmacocinéticos. Este análisis se realizó mediante un enfoque sistemático, combinando una selección progresiva hacia adelante y eliminación hacia atrás. Se evaluaron como covariables continuas: edad, peso corporal, creatinina sérica (Cr_s), dosis de FCZ, IMC y CL_{cr}, utilizando las ecuaciones CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration), MDRD-4 (Modification of Diet in Renal Disease) y Cockcroft-Gault. Las ecuaciones empleadas fueron las siguientes:

$$\text{CKD-EPI} \rightarrow TFG = 141 * \min\left(\frac{Cr}{k,1}\right)^\alpha * \max\left(\frac{Cr}{k,1}\right)^{-1.209} * 0.993^{\text{edad}} * 1.018 \text{ (si es mujer)} * 1.159 \text{ (si es negro)}.$$

$$\text{MDRD-4} \rightarrow TFG = 186 * Cr^{-1.154} * \text{edad}^{-2.03} * \text{sexo} \text{ (1 si es hombre, 0.742 si mujer)} * \text{raza} \text{ (1.212 si es negro, 1 otras razas)}.$$

$$\text{Cockcroft-Gault} \rightarrow CL_{cr} = \left(\frac{140 - \text{edad}}{\text{Creatinina} * 72}\right) * 0.85 \text{ (si es mujer)}.$$

Las covariables categóricas analizadas incluyeron el sexo y la comedición. El efecto de cada covariable continua, sobre el modelo estructural, se analizó utilizando diferentes funciones (lineales, alométricas, potenciales y exponenciales) para obtener el modelo intermedio. Posteriormente, se evaluó la influencia de las covariables categóricas sobre este modelo intermedio para construir el modelo completo, asumiendo que la función objetivo sigue una distribución χ^2 . La inclusión de covariables en el modelo se basó en los siguientes criterios: una disminución en la Fobj de al menos 3.84 unidades ($p < 0.05$) al incorporar la covariable, mejoras en los gráficos de bondad de ajuste y su relevancia clínica, entendida como su impacto potencialmente significativo en la respuesta farmacocinética y su plausibilidad desde un punto de vista biológico o fisiológico. Para definir el modelo final, se aplicaron criterios estadísticos más estrictos. Entre estos, se excluyeron las covariables cuya eliminación del modelo completo provocara un aumento de al menos 6.63 unidades en la Fobj, correspondiente a un nivel de significancia estadística de $p < 0.01$.

La precisión y estabilidad del modelo farmacocinético poblacional se evaluaron mediante una validación interna mediante la técnica de bootstrap. Este proceso implicó la generación de 1000 réplicas aleatorias de la base de datos original para estimar la consistencia de los parámetros del modelo.

Se realizó la verificación predictiva visual (VPC) del modelo final para examinar la distribución de los parámetros de efectos fijos y aleatorios. Se realizaron 1000 simulaciones para generar los percentiles 5, 50 y 95 con sus respectivos intervalos de confianza del 90% (IC90%). Estos resultados permitieron comparar las simulaciones con los datos observados, verificando la capacidad predictiva del modelo.

6.4 Simulaciones de Monte Carlo para obtener regímenes de dosificación

Se llevaron a cabo simulaciones de Monte Carlo basadas en el modelo farmacocinético poblacional final, con el objetivo de diseñar regímenes de dosificación óptimos de FCZ. Estas simulaciones se realizaron considerando valores de CLcr en un rango de 40 a 140 mL/min/1.73m² y concentraciones mínimas inhibitorias teóricas de 2 y 4 µg/mL. El objetivo PK/PD fue alcanzar una relación ABC/CMI ≥ 100 [19], lo que permitió evaluar diferentes esquemas de dosificación.

7. Resultados y Discusión

7.1 Implementación y validación del método analítico de UPLC-MS/MS para la cuantificación de FCZ en plasma

Los resultados de este estudio se describen a detalle en el artículo *“UPLC-MS/MS method for fluconazole determination in plasma and its application in Mexican patients with candidaemia”* publicado en la revista Bioanalysis (Anexo I).

Se implementó y validó un método de UPLC-MS/MS para cuantificar las concentraciones de FCZ en plasma de acuerdo con los lineamientos establecidos por la NOM-177-SSA-2013. El método fue selectivo para FCZ ya que no se observan interferencias analíticas con compuestos endógenos de la matriz biológica cercanas al tiempo de retención de FCZ. Tampoco se observaron interferencias con fármacos de uso concomitante (meropenem, cefepime, vancomicina, ampicilina/sulbactam, amoxicilina, cefotaxima, ceftriaxona, metronidazol, warfarina, metformina, ceftazidima, amoxicilina/clavulánico).

El método fue lineal de 1 a 50 µg/mL ($R^2 > 0.99$). El porcentaje de recobro de FCZ fue de 100.3% con un rango de 93.7 - 108%, indicando que el método de extracción fue adecuado para FCZ. El límite de detección (LD) y el límite inferior de cuantificación (LIC) fueron 0.0041 µg/mL y 0.010 µg/mL, respectivamente.

El método demostró ser preciso y exacto, ya que en la evaluación de la repetibilidad y reproducibilidad (empleando las muestras control de concentración baja, media y alta (MCB, MCM y MCA y el LIC) se obtuvieron CV que oscilaron entre el 1.4% y el 6.6%. Con respecto a la exactitud, los porcentajes de desviación (-2.7 – 4.2%) se encontraron dentro del rango aceptable $\pm 15\%$ con respecto a la concentración nominal y $< 20\%$ para LIC.

La estabilidad a largo plazo (90 días) y bajo tres ciclos consecutivos de congelación-descongelación no mostraron una degradación significativa de FCZ. El porcentaje de desviación promedio durante los ciclos de congelación-descongelación para las MCB, MCM y MCA fueron de 4.7%, 3.82% y 4.18% respectivamente, por lo que FCZ es estable en plasma durante 3 ciclos de congelación-descongelación. Los resultados de la evaluación de la estabilidad de muestra procesada demostraron que FCZ es estable en plasma hasta 12 h después del procesamiento de la muestra (condiciones de automuestreador; 10° C), con un porcentaje de desviación promedio que va de -7.9 a -0.6%, el cual se encuentra dentro del rango de aceptación (%desviación $< 15\%$).

La respuesta analítica de las muestras blanco, inyectadas después del límite superior de cuantificación, fue de 0.313% en comparación con la respuesta analítica para LIC, lo que confirma que no hubo un efecto de arrastre significativo entre corridas cromatográficas.

El método implica un proceso simple de un solo paso de precipitación de la muestra con acetonitrilo. Por lo tanto, el procesamiento de la muestra puede completarse en menos de 30 minutos. Otra ventaja de este método analítico es que la separación cromatográfica utiliza una fase móvil de agua y acetonitrilo, lo que reduce significativamente los costos de análisis. Además, el tiempo total de ejecución del análisis cromatográfico es de 4.5 minutos.

Se incluyeron 12 pacientes con candidemia (5 hombres y 7 mujeres), de quienes se obtuvieron 12 muestras plasmáticas para cuantificar las concentraciones de FCZ. Las características promedio de la población fueron: edad de 44.5 años, peso de 68.4 kg e IMC de 25.6 kg/m² (8.2 - 35.7). Las concentraciones de FCZ oscilaron entre 11.1 y 83 µg/mL. Ninguna muestra se encontraba por debajo del LIC del ensayo.

7.2 Modelo farmacocinético poblacional

Los resultados de este estudio se describen en el artículo "*Fluconazole pharmacokinetics in adult Mexican patients with candidaemia*" enviado para su publicación a la revista *Journal of Infection and Chemotherapy* (Anexo II).

Los datos de concentración de FCZ contra tiempo se describen adecuadamente mediante un modelo farmacocinético monocompartimental con eliminación de primer orden. La IIV y error residual se ajustaron a un modelo exponencial y aditivo, respectivamente. Las estimaciones de los parámetros farmacocinéticos poblacionales básicos obtenidos fueron $CL=0.929$ L/h y $V= 39$ L. La IIV de CL fue del 49% y la FObj fue de 107.892. La IIV del V no fue calculada debido a que el error estándar relativo de la estima era muy alto.

El CLcr incorporado al modelo base como función de potencia demostró un impacto estadísticamente significativo en el aclaramiento de FCZ. Esto se debe a que FCZ se excreta principalmente por vía renal, aproximadamente en 80% sin cambios en orina [18]. En consecuencia, las alteraciones de la función renal pueden influir significativamente en la farmacocinética de FCZ. Esta covariable se informó previamente en modelos farmacocinéticos de otras poblaciones [5-7, 9, 20].

Ninguna covariable categórica mostró influencia estadísticamente significativa incorporada en el modelo intermedio. El modelo final fue CL (L/h) = $1.08 * (CLcr/7.79)^{1.84}$ y V (L)= 39.6, con IIV del 27.2% y una variabilidad residual de 3.09 µg/mL. A través de la validación interna se confirmó que la mediana y los intervalos de confianza al 95% de los parámetros farmacocinéticos simulados eran consistentes con los valores estimados por el modelo. Confirmando la robustez del modelo y su capacidad predictiva. Adicionalmente, se verificó mediante la VPC que el modelo reproduce de manera adecuada la tendencia central y la variabilidad de los datos observados, mostrando que la mayoría de los datos experimentales se distribuyen aleatoriamente en el tiempo entre intervalos de predicción definidos.

7.3 Simulaciones de Monte Carlo para obtener regímenes de dosificación

A través de simulaciones, se diseñaron regímenes de dosificación de FCZ de acuerdo con diferentes valores de función renal (CLcr de 40-140 mL/min/1.73 m²) y de CMI teórica de 2 y 4 µg/mL.

Para pacientes cuyo CLcr se encuentra entre 40 y 140 mL/min/1.73 m² y valores de CMI de 2 µg/mL, la administración de una dosis diaria de 400 a 700 mg cada 24 horas es adecuada para alcanzar una relación ABC/CMI ≥ 100 con una probabilidad de alcanzar el objetivo (PTA) superior al 90%.

Sin embargo, cuando los valores de CMI son de 4 µg/mL, puede ser factible alcanzar el objetivo PK/PD únicamente en pacientes con un CLcr que oscila entre 40 y 60 mL/min/1.73 m² con dosis diaria de 800 mg. En pacientes con CLcr de 60 a 140 mL/min/1.73 m², podrían ser necesarias dosis de FCZ que oscilan entre 900 y 1250 mg. Sin embargo, con la administración de estas dosis se puede presentar el riesgo de efectos adversos en pacientes específicos, incluyendo toxicidad e interacciones medicamentosas.

Un estudio previo en pacientes adultos con infecciones invasivas por mohos (*Fusarium spp*, *Aspergillus spp* y especies de Zygomycetos) informó que una dosis diaria de hasta 1600 mg de FCZ es generalmente bien tolerada entre los pacientes. Específicamente, en una cohorte que recibió 1200 mg, solo 1 de cada 11 pacientes presentó efectos tóxicos, mientras que 5 de cada 13 pacientes en el grupo de 1600 mg experimentaron efectos adversos [21].

Si bien, en el presente estudio se identificaron dosis efectivas para infecciones causadas por patógenos con una CMI de 2 µg/mL, los resultados también mostraron una limitación en los regímenes actuales para lograr los objetivos PK/PD cuando la CMI es ≥ 4 µg/mL. Estos hallazgos son clave para la optimización de la terapia y resaltan la importancia de la monitorización del FCZ en poblaciones especiales de pacientes como es el caso de pacientes con insuficiencia renal con fines de personalización de la terapia antifúngica.

Este estudio presenta varias limitaciones, entre ellas la necesidad de una validación externa del modelo y una evaluación adicional para su implementación en la práctica clínica. Además, el tamaño de la muestra es pequeño y puede no representar con precisión a la población.

Los resultados de esta tesis abren múltiples posibilidades para mejorar el manejo clínico de la candidemia y fomentar nuevas investigaciones. A nivel clínico, el modelo farmacocinético poblacional desarrollado podría implementarse como herramienta de apoyo para la personalización de la dosificación, optimizando los resultados en pacientes con insuficiencia renal, infecciones graves u otras infecciones fúngicas invasivas.

8. Conclusiones

El método UPLC–MS/MS desarrollado y validado es rápido, específico, altamente sensible y reproducible para cuantificar los niveles de fluconazol en plasma, lo que lo hace adecuado para su aplicación en la práctica clínica.

Asimismo, se desarrolló un modelo farmacocinético poblacional para FCZ que establece la influencia significativa del CLcr en el aclaramiento del fármaco, permitiendo diseñar regímenes de

dosificación ajustados a la función renal de los pacientes. Este enfoque facilita alcanzar niveles terapéuticos de FCZ, mejorando la respuesta al tratamiento en pacientes con candidemia. El modelo mostró estabilidad y precisión en sus parámetros, proporcionando una descripción adecuada de la farmacocinética del FCZ en esta población, y subraya la importancia de ajustar la dosis en función del CLcr para optimizar tanto la eficacia terapéutica como la seguridad del tratamiento en pacientes con diferentes niveles de función renal.

9. Bibliografía

1. Vigezzi, C., Riera, F. O., Rodriguez, E., Icely, P. A., Miró, M. S., Figueredo, C. M., & Sotomayor, C. E. (2021). Candidiasis invasora: un enfoque a la infección en el sistema nervioso central. *Revista Argentina de Microbiología*, 53(2), 171–178. <https://doi.org/10.1016/j.ram.2020.06.003>
2. Patel, K., Roberts, J. A., Lipman, J., Tett, S. E., Deldot, M. E., & Kirkpatrick, C. M. (2011). Population pharmacokinetics of fluconazole in critically ill patients receiving continuous venovenous hemodiafiltration: Using Monte Carlo simulations to predict doses for specified pharmacodynamic targets. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 55(12), 5868–5873. <https://doi.org/10.1128/aac.00424-11>
3. Aguado, J. M., Ruiz-Camps, I., Muñoz, P., Mensa, J., Almirante, B., Vázquez, L., & Grupo de Estudio de Micología Médica. (2011). Recomendaciones sobre el tratamiento de la candidiasis invasiva y otras infecciones por levaduras de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC). Actualización 2011. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*, 29(5), 345–361. <https://doi.org/10.1016/j.eimc.2011.01.008>
4. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. (2021). *Ficha técnica de fluconazol* (2002). Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad. https://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/64611/64611_ft.pdf
5. Sandaradura, I., Marriott, D. J., Day, R. O., Norris, R. L., Pang, E., Stocker, S. L., & Reuter, S. E. (2021). Current fluconazole treatment regimens result in under-dosing of critically ill adults during early therapy. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*, 40(11), 1521–1528. <https://doi.org/10.1007/s10096-021-04201-w>
6. Muilwijk, E. W., de Lange, D. W., Schouten, J. A., Wasmann, R. E., Ter Heine, R., Burger, D. M., Colbers, A., Haas, P. J., Verweij, P. E., Pickkers, P., & Brüggemann, R. J. (2020). Suboptimal dosing

- of fluconazole in critically ill patients: Time to rethink dosing. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 64(10), e01011-20. <https://doi.org/10.1128/AAC.00984-20>
7. Alobaid, A. S., Wallis, S. C., Jarrett, P., Starr, T., Stuart, J., Lassig-Smith, M., & Roberts, J. A. (2016). Effect of obesity on the population pharmacokinetics of fluconazole in critically ill patients. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 60(11), 6550–6557. <https://doi.org/10.1128/AAC.01088-16>
 8. Han, S., Kim, J., Yim, H., Hur, J., Song, W., Lee, J., & Jung, J. A. (2013). Population pharmacokinetic analysis of fluconazole to predict therapeutic outcome in burn patients with Candida infection. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 57(2), 1006–1011. <https://doi.org/10.1128/AAC.01372-12>
 9. Aoyama, T., Hirata, K., Hirata, R., Yamazaki, H., Yamamoto, Y., Hayashi, H., & Matsumoto, Y. (2012). Population pharmacokinetics of fluconazole after administration of fosfluconazole and fluconazole in critically ill patients. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*, 37(3), 356–363. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2710.2011.01297.x>
 10. Chen, L., van Rhee, K. P., Wasmann, R. E., Krekels, E. H., Wiezer, M. J., van Dongen, E. P., ... & Roberts, J. A. (2022). Total bodyweight and sex both drive pharmacokinetic variability of fluconazole in obese adults. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 77(8), 2217–2226. <https://doi.org/10.1093/jac/dkac160>
 11. Boonstra, J. M., Märtson, A. G., Sandaradura, I., Kosterink, J. G. W., Van Der Werf, T. S., Marriott, D. J. E., ... & Roberts, J. A. (2021). Optimization of fluconazole dosing for the prevention and treatment of invasive candidiasis based on the pharmacokinetics of fluconazole in critically ill patients. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 65(11), e01011-21. <https://doi.org/10.1128/AAC.01554-20>
 12. Flores-Murrieta, F. J., Carrasco-Portugal, M. D. C., & Landa, C. (2008, December). Comparison of the oral pharmacokinetics of fluconazole and itraconazole in Mexicans. *Proceedings of the Western Pharmacology Society*, 51, 63–65. Western Pharmacology Society. PMID: 19544680.
 13. Portolés, A., Almeida, S., Terleira, A., de Pablo, I., Filipe, A., Caturla, M. C., & Moreno, A. (2004). Truncated AUC in the evaluation of fluconazole bioequivalence. *Arzneimittelforschung*, 54(11), 752–756. <https://doi.org/10.1055/s-0031-1297032>

14. Porta, V., Chang, K. H., & Storpirtis, S. (2005). Evaluation of the bioequivalence of capsules containing 150 mg of fluconazole. *International Journal of Pharmaceutics*, 288(1), 81–86. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2004.09.013>
15. Ribeiro, W., Zappi, E. A., Moraes, M. E., Bezerra, F. A., Lerner, F. E., & de Nucci, G. (2000). Comparative bioavailability of two fluconazole capsule formulations in healthy volunteers. *Arzneimittelforschung*, 50(11), 1028–1032. <https://doi.org/10.1055/s-0031-1300328>
16. Al-Gaai, E., Lockyer, M., Al-Digither, S., & Hammami, M. M. (2005). Bioequivalence evaluation of two formulations of fluconazole 150 mg capsule in healthy Arab men. *Biopharmaceutics & Drug Disposition*, 26(4), 143–146. <https://doi.org/10.1002/bdd.443>
17. Secretaría de Salud. (2013). *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 para realizar los estudios de biocomparabilidad. Requisitos a que deben sujetarse los terceros autorizados, centros de investigación o instituciones hospitalarias que realicen las pruebas de biocomparabilidad.* Diario Oficial de la Federación. https://www.dof.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=5314833&fecha=20/09/2013#gsc.tab=0
18. Brammer, K. W., Farrow, P. R., & Faulkner, J. K. (1990). Pharmacokinetics and tissue penetration of fluconazole in humans. *Reviews of Infectious Diseases*, 12(Suppl 3), S318–S326. https://doi.org/10.1093/clinids/12.Supplement_3.S318
19. EUCAST. (2020). *Fluconazole: Rationale for the EUCAST clinical breakpoints (Version 3.0)*. https://eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/Rationale_documents/Fluconazole_R_D_v3.0_final_18_02.pdf
20. Sakamoto, Y., Isono, H., Enoki, Y., Taguchi, K., Miyazaki, T., Kunimoto, H., ... & Kudo, T. (2021). Population pharmacokinetic analysis and dosing optimization of prophylactic fluconazole in Japanese patients with hematological malignancy. *Journal of Fungi*, 7(11), 975. <https://doi.org/10.3390/jof7110975>
21. Anaissie, E. J., Kontoyiannis, D. P., Huls, C., Vartivarian, S. E., Karl, C., Prince, R. A., ... & Walsh, T. J. (1995). Safety, plasma concentrations, and efficacy of high-dose fluconazole in invasive mold infections. *Journal of Infectious Diseases*, 172(2), 599–602. <https://doi.org/10.1093/infdis/172.2.599>

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

FARMACOCINÉTICA POBLACIONAL DE FLUCONAZOL EN PACIENTES CON CANDIDEMIA/CANDIDIASIS INVASORA

Por Karla Paulina Valero Rivera

INFORME DE ORIGINALIDAD

21 %

ÍNDICE DE SIMILITUD

Carta de aceptación del artículo

UPLC–MS/MS method for fluconazole determination in plasma and its application in Mexican patients with candidaemia.

Bioanalysis - Decision on Manuscript ID BIO-2024-0099.R2

Dear Dr. Romano-Moreno,

It is a pleasure to accept your manuscript entitled "UPLC-MS/MS Method for Fluconazole Determination in Plasma and Its Application in Mexican Patients with Candidaemia" in its current form for publication in Bioanalysis.

You will receive proofs for checking, and instructions for transfer of copyright in due course.

The publisher also requests that proofs are checked through the publisher's tracking system and returned within 48 hours of receipt.

We are also able to offer a fast-track production service, for a fee of \$1100, providing guaranteed online publication within 3 weeks (subject to turnaround of proofs by the author within 3 working days). Should you be interested in this service, please let me know.

Common errors to check and watch out for when approving your proofs (those that are harder for our copy editors to catch):

- Have you listed all your co-authors, and spelt their names correctly?
- Have you included correct affiliation details for yourself and your co-authors?
- Have you included all your funding information, including grant numbers, in the acknowledgement section (i.e., NIH, Wellcome Trust, etc.)?

Although corrections can be made after publication, these will only be carried out if they are deemed by the editor to be critical to the understanding of the article. So it is important to check information such as the above is correct when the article goes to print, as it cannot always be corrected at a later date.

Please note that the version uploaded to the ScholarOne system is classified as the 'Author's final version'. You are able to upload this version to your institutional repository if required. If you would like us to send you a copy of the author's final version, please let me know. For all other uses of this article version, please refer to the journal's self-archive policy.

Furthermore, Bioanalysis is associated with our digital hub, Bioanalysis Zone (<https://www.bioanalysis-zone.com/>), an online community offering bioanalysts easy access to breaking news, peer-reviewed articles and multimedia content. For a fee, your article can be featured on Bioanalysis Zone over a 4-week period and made exclusively accessible to the ~17,000 professionals registered on this site. The article abstract will be hosted on Bioanalysis Zone, with a direct link to the article PDF, featured on the homepage, shared via social media and highlighted in the weekly newsletter. This further inclusion on Bioanalysis Zone will automatically ensure your article reaches its target audience, helping to increase its readership and extend its impact. Do let me know if this is of interest.

Finally, if your institution does not already subscribe to Bioanalysis, it would be great if you would be willing to email your librarian to recommend the journal to them (or alternatively, reply to this email if this is of interest, and we can contact your librarian to discuss subscription options).

As a next step, please contact your institutional press office to see if they plan any press releases for your article, and let us know.

Thank you for your contribution. On behalf of the Editors of Bioanalysis, we look forward to your continued contributions to the journal.

Sincerely,

Mr. Jack Lodge
Commissioning Editor, Bioanalysis
jack.lodge@tandf.co.uk



Taylor & Francis Group
an informa business



Dear Silvia Romano-Moreno,

Congratulations! We are pleased to share that your article "UPLC-MS/MS Method for Fluconazole Determination in Plasma and Its Application in Mexican Patients with Candidaemia" has been accepted for publication in Bioanalysis.

To move forward with publication, we need you to review your Open Access options and accept the terms and conditions of an author publishing agreement.

We'll start with some questions that will inform the details we include in your agreement.

[START AGREEMENT PROCESS](#)

If you have questions about publishing your article, don't hesitate to contact us directly at IBIO-production@journals.tandf.co.uk

We look forward to seeing your article published, and we are pleased to have you in our authorship community.

Kind regards,

Bioanalysis Production Team
Taylor & Francis Group