



**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE SAN LUIS POTOSÍ**



**FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS**  
**POSGRADO EN CIENCIAS FARMACOBIOLOGICAS**

**TÍTULO DEL TRABAJO**

**“Estudio Farmacocinético Poblacional de un Antibiótico en  
Pacientes Neonatos con Infección Nosocomial Grave”**

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

**PRESENTA:**

**Boer Pérez Frida Sofía**

**Codirector de Tesis:** Dra. Rosa del Carmen Milán Segovia

**Codirector de Tesis:** Dra. Silvia Romano Moreno

San Luis Potosí, S.L.P. 15 julio de 2025



REPOSITORIO INSTITUCIONAL



## **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.



Estudio Farmacocinético Poblacional de un Antibiótico en Pacientes Neonatos con Infección Nosocomial Grave © 2025 por Frida Sofía Boer Pérez tiene licencia Creative Commons Atribución-No Comercial-SinDerivadas 4.0 Internacional

Este proyecto se realizó en el Laboratorio de Farmacogenética y farmacocinética de la Facultad de Ciencias Químicas, Universidad Autónoma de San Luis Potosí y el Departamento de Neonatología del Hospital Central “Dr. Ignacio Morones Prieto”, en el periodo comprendido entre agosto 2021 y julio 2025, bajo la codirección de la Dra. Rosa del Carmen Milán Segovia y 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 SECIHTI, registro 003383. Número de la beca otorgada por SECIHTI:                    Número de CVU: ·

Los datos del trabajo titulado: “Estudio Farmacocinético Poblacional de un Antibiótico en Pacientes Neonatos con Infección Nosocomial Grave” se encuentran bajo el resguardo de la Facultad de Ciencias Químicas y pertenecen a la Universidad Autónoma de San Luis Potosí.



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



DOCTORADO EN CIENCIAS FARMACOBIOLOGICAS

REGISTRO DE TESIS DE DOCTORADO

GENERACIÓN Agosto 2021 - 2025

Nombre del Alumno: M.C. Frida Sofía Boer Pérez

Tema de Tesis: "Estudio farmacocinético

Línea de Investigación en la que se inserta la Tesis: Estudios biofarmacéuticos y farmacocinéticos para el uso racional de medicamentos.

COMITÉ TUTELAR

	Nombre	Firma
Codirector de tesis 1	Dra. Rosa del Carmen Milán Segovia	
Codirector de tesis 2	Dra. Silvia Romano Moreno	
Asesor del PCFB	Dra. Susanna Medellín Garibay	

Trabajo de tesis vinculada con:

Convenio \_\_\_\_\_ Servicio \_\_\_\_\_ Proyecto \_\_\_\_\_ Grupo \_\_\_\_\_ Artículo

**Financiamiento de Tesis otorgado por Institución, organismo o asociación:** Financiamiento interno del equipo de investigación.

**Nombre del Proyecto en su caso:** No aplica

**Monto:** \$ No aplica

**Fecha de ejecución del proyecto:** Agosto 2021- julio 2025

**Objetivo del proyecto:**

**Participantes en el proyecto:**

- Laboratorio de farmacogenética y farmacocinética de la Universidad Autónoma de San Luis Potosí.
- Laboratorio de biofarmacia de la Universidad Autónoma de San Luis Potosí.
- Hospital Central "Dr. Ignacio Morones Prieto"
- Hospital del Niño y la Mujer "Dr. López Hermosa"

---

**Nombre y Firma de codirectoras de Tesis:**

---

*Dra. Rosa del Carmen Milán Segovia  
Codirectora de tesis*

---

*Dra. Silvia Romano Moreno  
Codirectora de tesis*

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

**Dra. Ma. Victoria Lima Rogel**  
**Investigador principal**  
PRESENTE.

Estimado Investigador:

Por este conducto se le comunica que el protocolo de investigación titulado: **"Estudio con infección nosocomial grave"** fue evaluado por el Comité de Ética en Investigación de esta Institución, con registro **7**. El dictamen para este protocolo fue el siguiente:

#### APROBADO

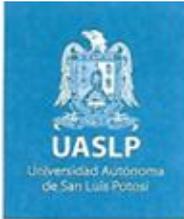
El Comité de Ética en Investigación autoriza la vigencia de ejecución de este protocolo por 365 días naturales a partir de la fecha de emisión de este oficio de dictamen.

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,

Presidente del Comité de Ética en Investigación  
Hospital Central "Dr. Ignacio Morones Prieto"

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



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

16 de diciembre de 2020

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

Por este medio se le comunica que su protocolo titulado "ESTUDIO I NEONATOS CON INFECCIÓN NOSOCOMIAL GRAVE", aprobado por el Comité de Ética y por el Comité de Investigación Científica del Hospital Central "Dr. Ignacio Morones Prieto" fue evaluado en la sesión del 16 de diciembre del año en curso por el Comité de Investigación y Docencia de la Facultad de Ciencias Químicas (CEID-FCQ) ( ) y dictaminado como:

**APROBADO**

S

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

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

**ATENTAMENTE**

[www.uaslp.mx](http://www.uaslp.mx)

Av. Dr. Manuel Nava García  
Zona Universitaria • C.P. 76700  
San Luis Potosí, S.L.P.  
Tel. (444) 829 24 87 al 86  
fax (444) 829 2172

**Secretaria del CEID-FCQ**

Ccp. Archivo



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE SAN LUIS POTOSÍ



FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS  
POSGRADO EN CIENCIAS FARMACOBIOLOGICAS

**TÍTULO DEL TRABAJO:**  
**“Estudio Farmacocinético Poblacional de un Antibiótico en Pacientes Neonatos con Infección Nosocomial Grave”**

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

**PRESENTA**

**Boer Pérez Frida Sofía**

**SINODALES**

**PRESIDENTE:**

**Dra. Susanna Edith Medellín Garibay** \_\_\_\_\_

**SECRETARIO:**

**Dr. Daniel Ernesto Noyola Cherpitel** \_\_\_\_\_

**VOCAL:**

**Dra. Rosa del Carmen Milán Segovia** \_\_\_\_\_

**VOCAL:**

**Dra. Silvia Romano Moreno** \_\_\_\_\_

**VOCAL:**

**Dra. Paula Susana Schaiquevich** \_\_\_\_\_

San Luis Potosí, S.L.P.

15 julio de 2025

## INTEGRANTES DEL COMITÉ TUTORIAL ACADÉMICO

---

---

### **Codirector de tesis**

Dra. Rosa del Carmen Milán Segovia

Laboratorio de Biofarmacia y Farmacocinética.

Facultad de Ciencias Químicas. Universidad Autónoma de San Luis Potosí.

### **Codirector de tesis**

Dra. Silvia Romano Moreno

Laboratorio de Farmacia.

Facultad de Ciencias Químicas. Universidad Autónoma de San Luis Potosí.

### **Asesor Interno**

Dra. Susanna Edith Medellín Garibay

Laboratorio de Biofarmacia y Farmacocinética.

Facultad de Ciencias Químicas. Universidad Autónoma de San Luis Potosí.

### **Asesor clínico**

Dr. Daniel Ernesto Noyola Cherpitel

Centro de Investigación en Ciencias de la Salud y Biomedicina.

Facultad de Medicina. Universidad Autónoma de San Luis Potosí.

### **Asesor clínico**

Dra. Ma. Victoria Lima Rogel

Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales.

División de Pediatría. Hospital Central Ignacio Morones Prieto

### **Asesor externo**

Dra. Paula Susana Schaiquevich

Unidad de Farmacocinética Clínica. Hospital de Pediatría JP Garrahan.



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

Formato D5

## Carta Cesión de Derechos

San Luis Potosí SLP a 06/ 30 /2025

En la ciudad de San Luis Potosí el día 30 del mes de julio del año 2025. El que suscribe Frida Sofía Boer Pérez Alumna 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. Rosa del Carmen Milán Segovia y de Dra. Silvia Romano Moreno y cede los derechos del trabajo titulado "Estudio Farmacocinético Poblacional" 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 boerfridasofia@gmail.com. Si el permiso se otorga, el usuario deberá dar el agradecimiento correspondiente y citar la fuente del mismo.

—  
M.C. Frida Sofía Boer Pérez



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

Formato M28

### Carta de Análisis de Similitud

San Luis Potosí SLP a 06/ 30 /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 "Estudio Farmacocinético F" presentada por el autor M.C. Frida Sofía Boer Pérez. La tesis es requisito para obtener el grado de Doctorado en el Posgrado en Ciencias Farmacobiológicas. El análisis reveló un porcentaje de similitud de 10% 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**

---

Dra. Claudia Escúdero Lourdes  
Coordinador Académico del Posgrado  
en Ciencias Farmacobiológicas

## **Dedicatoria**

*A mi esposo, por caminar a mi lado en esta aventura con amor, paciencia y fortaleza, y brindarme su apoyo incondicional. Sin ti, esto no hubiera sido posible.*

*A mis padres, mis hermanos y mis sobrinos por su amor y comprensión, por guiarme a perseguir mis sueños con pasión y llenar mis días de sonrisas. Gracias por siempre creer en mí.*

*Y a los pacientes más pequeños, cuya existencia da sentido a mi trabajo: esta tesis es por y para ellos.*

## **Agradecimientos**

A mis directoras de tesis, la Dra. Rosa Milán y la Dra. Silvia Romano, por guiarme en cada paso de este proyecto con generosidad, conocimiento y pasión por la ciencia. Gracias por estar siempre presentes y por entregar tanto de sí mismas para que este trabajo fuera posible.

A la Dra. Victoria Lima y la Dra. Ana Ruth Mejía, por inspirarme con su vocación por cuidar a los pacientes más pequeños, siempre con amor y ciencia. Gracias por abrirme las puertas de su equipo y confiar en mí.

A mis asesores la Dra. Paula Schaiquevich, la Dra. Susana Medellín y el Dr. Ernesto Noyola, por dedicar su tiempo y compartir sus ideas para enriquecer este proyecto. Su disposición y compromiso han sido fundamentales.

A todo el equipo de los laboratorios de Farmacocinética Clínica y de Farmacia, por su apoyo constante, su compañía y sus consejos. En especial, a mis amigas Paulina Valero y Ana Soco, por estar siempre dispuestas a escucharme, por sus palabras certeras tanto en lo académico como en lo personal, y por convertir los días difíciles en momentos para recordar.

A la familia Neos del Hospital Central “Dr. Ignacio Morones Prieto”, por su apoyo incansable en la toma de muestras, sin importar la hora del día. Mi agradecimiento especial a la Dra. Karenn Serrano, la Dra. Stephany Morales, la Dra. Dámariz Hernández, la Dra. Yarine Castillo, la Dra. Marysol Gracia, la Dra. Nadia Hernández y el Dr. Jorge Ovidio. Sin ustedes, este proyecto no habría sido posible. Gracias por su disposición, profesionalismo y amistad.

A la Secretaría de Ciencia, Humanidades, Tecnología, e Innovación (SECIHTI), por el respaldo otorgado a través de la beca que hizo posible este doctorado. Y a los padres de los bebés que participaron en el estudio, gracias por su confianza y por permitirme contribuir, desde la ciencia, al bienestar de sus hijos.

Y, finalmente, a mi esposo y a mi familia, que estuvieron conmigo en cada jornada de análisis, en cada paciente muestreado, en cada conferencia y cada entrega. Gracias por sostenerme con amor y paciencia, incluso en los momentos más retadores.

Una cuartilla no basta para agradecer a todos los que fueron parte de este camino. Gracias por su confianza, por empujarme a crecer, y por creer en mí. Siempre tendrán un lugar en mi corazón y una amiga sincera.

## **Resumen**

**Introducción:** Los antibióticos se utiliza ampliamente en unidades de cuidados intensivos neonatales, aunque el uso de algunos de ellos en esta población es off-label. La alta variabilidad fisiológica, junto con la inmadurez orgánica, comorbilidades y procedimientos invasivos, afecta significativamente su comportamiento en neonatos.

**Objetivos:** Desarrollar y validar externamente un modelo farmacocinético poblacional (PopPK) de un antibiótico en neonatos con infecciones graves, y utilizarlo para evaluar esquemas de dosificación actuales y diseñar estrategias iniciales optimizadas.

**Metodología:** Se desarrolló un modelo PopPK incluyendo 25 pacientes. Se realizaron simulaciones de Monte Carlo en subgrupos virtuales estratificados por edad postmenstrual y niveles de creatinina sérica, con el objetivo de analizar la adecuación de los esquemas existentes y proponer alternativas optimizadas.

**Resultados:** Un modelo monocompartimental con inclusión de edad postmenstrual y creatinina sérica como covariables en el aclaramiento, y peso corporal en el aclaramiento y volumen de distribución, mostró el mejor ajuste. Se estimaron los parámetros farmacocinéticos de volumen de distribución y aclaramiento. Los esquemas actuales alcanzaron la meta terapéutica de mantener concentraciones plasmáticas por encima de la CMI durante al menos el 75% del intervalo de dosificación en la mayoría de los pacientes simulados; sin embargo, se observó sobreexposición al antibiótico en >75% de los neonatos prematuros. Los regímenes propuestos en este trabajo lograron la meta terapéutica en  $\geq 90\%$  de los pacientes simulados y redujeron el riesgo de concentraciones nefrotóxicas.

**Conclusión:** El modelo PopPK desarrollado describió de manera correcta el comportamiento farmacocinético del antibiótico en pacientes neonatos con infección nosocomial grave.

**Palabras clave:** Antibióticos, Neonatos, Farmacocinética, UCIN.

## **Abstract**

**Introduction:** Antibiotics are widely used in neonatal intensive care units, although the use of some of them is off-label and supported by limited clinical evidence in this vulnerable population. High physiological variability, combined with organ immaturity, comorbidities, and invasive therapeutic procedures, significantly impacts its disposition in neonates.

**Objectives:** To develop and validate a population pharmacokinetic model (PopPK) of an antibiotic drug in neonates with severe nosocomial infections and use it to evaluate current dosing regimens and design optimized initial dosing strategies.

**Methods:** A PopPK model was developed based on plasma drug concentrations in hospitalized neonates. Monte Carlo simulations were performed in virtual subgroups stratified by postmenstrual age and serum creatinine levels to assess existing regimens and propose optimized alternatives.

**Results:** A one-compartment model, including postmenstrual age and serum creatinine as covariates for clearance, and body weight as a covariate for both clearance and volume of distribution, provided the best fit. Population pharmacokinetic parameters were determined for neonates. Current regimens achieved the therapeutic target of maintaining plasma concentrations above the MIC for at least 75% of the dosing interval in most cases; however, overexposure was observed in >75% of premature neonates. The proposed regimens achieved target attainment in  $\geq 90\%$  of simulated patients while reducing the risk of nephrotoxic concentrations.

**Conclusion:** The developed PopPK model adequately characterizes the behavior of the antibiotic in neonates and supports model-informed dosing to enhance efficacy and safety in this high-risk population.

**Key words:** Antibiotics, Neonates, Pharmacokinetics, NICU.

## Índice

1.	Introducción .....	1
2.	Antecedentes.....	2
3.	Justificación .....	2
4.	Hipótesis.....	3
5.	Objetivos.....	3
5.1	Objetivo general.....	3
5.2	Objetivos específicos .....	3
6.	Material y métodos .....	4
6.1	Diseño de estudio .....	4
6.2	Tamaño de muestra y esquema de muestreo .....	4
6.3	Técnica analítica.....	4
6.4	Análisis farmacocinético poblacional .....	5
6.5	Evaluación del modelo Farmacocinético Poblacional .....	5
6.6	Evaluación de los regímenes de dosificación utilizados en la práctica clínica mediante técnicas de simulaciones estocásticas .....	6
6.7	Diseño de regímenes de dosificación inicial mediante técnicas de simulaciones estocásticas .....	6
7.	Resultados y discusión .....	7
7.1	Población de estudio.....	7
7.2	Modelo farmacocinético poblacional .....	7
7.3	Evaluación del modelo farmacocinético poblacional.....	8
7.3.1	Validación interna .....	8
7.3.2	Validación externa en pacientes neonatos con infecciones nosocomiales graves.....	8
7.4	Evaluación de los regímenes de dosificación utilizados en la práctica clínica mediante técnicas de simulaciones estocásticas.....	8
7.5	Diseño de regímenes de dosificación inicial mediante técnicas de simulaciones estocásticas .....	9
8.	Conclusiones .....	9
9.	Bibliografía.....	10

## 1. Introducción

La sepsis neonatal continúa siendo una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en recién nacidos. A nivel mundial, se estiman hasta 3.9 millones de casos anuales, con tasas de mortalidad superiores al 20%, lo que la convierte en un problema de salud pública (James et al., 2018). Los neonatos presentan una inmunidad inmadura y durante la hospitalización están frecuentemente expuestos a procedimientos invasivos, factores que aumentan su riesgo de infección (Hornik et al., 2012; Shah et al., 2014; Tsai et al., 2014). Aunado a esto se estima que el 45% de los pacientes en unidades de cuidados intensivos neonatales (UCIN) reciben al menos un esquema antibiótico parenteral, siendo más común en neonatos pretérmino (Flannery et al., 2023; Kuzniewicz & Puopolo, 2020; Simeoli et al., 2022). No obstante, el tratamiento de infecciones en esta población enfrenta desafíos importantes, como el uso de fármacos en condiciones off-label y el aumento de la resistencia antimicrobiana en las UCIN (Fung & Ting, 2025; Peters et al., 2019; Rallis et al., 2023; Russell et al., 2023; Ting et al., 2022; Williams et al., 2022).

Pese a su uso generalizado, existen pocos estudios farmacocinéticos de los antibióticos en neonatos, quienes presentan una alta variabilidad interindividual debido a la inmadurez de sus procesos fisiológicos y su rápida evolución en los primeros días de vida (Alcorn & McNamara, 2003; Regazzi et al., 2023). Comprender cómo estos factores influyen en la disposición de los fármacos es esencial para avanzar hacia esquemas de dosificación individualizados considerando que el fármaco en estudio requiere mantener niveles plasmáticos por encima de la Concentración mínima inhibitoria (CMI) durante un porcentaje del tiempo ( $fT > CMI$ ), dada su acción tiempo-dependiente. En este contexto, el modelado farmacocinético poblacional (PopPK), junto con estrategias innovadoras de muestreo, ofrece una herramienta prometedora para optimizar la terapia antibiótica en esta población vulnerable (Standing, 2017; J. Van den Anker et al., 2018; J. N. Van den Anker et al., 2020).

## **2. Antecedentes**

Estudios previos han reportado que la terapia antimicrobiana con el antibiótico es generalmente bien tolerada en neonatos; sin embargo, su eficacia clínica y optimización farmacocinética siguen siendo motivo de preocupación en pacientes de la UCIN.

Los modelos PopPK han sido una herramienta útil para caracterizar el comportamiento del antibiótico en pacientes pediátricos, mostrando una alta variabilidad en parámetros estimados, estructuras y covariables usadas en los diferentes modelos publicados. Ante este escenario, el desarrollo de un modelo PopPK específico para neonatos con infecciones nosocomiales graves representa una oportunidad clave para diseñar esquemas individualizados que optimicen la eficacia antimicrobiana, reduzcan la sobreexposición y sus potenciales efectos adversos, y contribuyan a un uso más racional de antibióticos en esta población vulnerable.

## **3. Justificación**

A pesar de su uso extendido en las UCIN, el antibiótico estudiado en el presente trabajo se administra en neonatos bajo condiciones off-label, con evidencia clínica limitada que respalde su dosificación. Esta incertidumbre es especialmente crítica en pacientes con infecciones graves, donde el conocimiento sobre su comportamiento farmacocinético sigue siendo insuficiente, lo que puede comprometer la eficacia y seguridad del tratamiento.

Los neonatos hospitalizados presentan una farmacocinética altamente variable debido a la inmadurez renal y a factores clínicos como sepsis, disfunción renal transitoria y terapias invasivas. Estas condiciones pueden alterar significativamente la disposición del antibiótico, dificultando el alcance del objetivo farmacocinético/farmacodinámico (PK/PD) deseado mediante esquemas empíricos. Aunque se han publicado modelos PopPK con población neonatal, la mayoría incluye muestras mixtas de neonatos y lactantes menores de dos meses, con escasa representación exclusiva de neonatos críticamente enfermos. Esto,

sumado a la amplia variabilidad en los esquemas de dosificación utilizados en la práctica clínica, incrementa el riesgo de infra o sobreexposición.

En este contexto, el presente trabajo tuvo como objetivo desarrollar y validar un modelo PopPK del antibiótico en neonatos con infecciones nosocomiales graves. El modelo incorpora las principales que influyen en el valor de los parámetros farmacocinéticos del antibiótico en la población de estudio. A partir de este modelo, se proponen regímenes de dosificación iniciales que permita alcanzar el objetivo PK/PD y aumentar la seguridad de la terapia antibiótica con el fármaco estudiado en pacientes neonatos.

#### **4. Hipótesis**

El establecimiento de un modelo PopPK para el fármaco estudiado, mediante la estimación de los valores medios de los parámetros farmacocinéticos en pacientes neonatos con infecciones nosocomiales graves, así como de la variabilidad interindividual atribuida a factores demográficos y clínicos, permitirá proponer regímenes de dosificación inicial para cada paciente, posibilitando la optimización de la terapia antimicrobiana en estos pacientes.

#### **5. Objetivos**

##### **5.1 Objetivo general**

Desarrollar y validar un modelo PopPK para el fármaco en estudio en neonatos con infecciones nosocomiales graves utilizando modelo de efectos mixtos con el fin de diseñar y aplicar estrategias de dosificación inicial basadas en las características demográficas, clínicas, fisiopatológicas y de comedicación de cada paciente.

##### **5.2 Objetivos específicos**

- Cuantificar las concentraciones plasmáticas del fármaco estudiado tras la administración intravenosa en pacientes neonatos con infecciones nosocomiales graves.
- Desarrollar el modelo PopPK de efectos mixtos para el fármaco estudiado, empleando el programa farmacostatístico NONMEM®, que permita caracterizar las covariables que influyen en el comportamiento cinético de este antibiótico en la población de estudio.

- Realizar la validación interna mediante la técnica de remuestreo “Bootstrap” y validación externa del modelo farmacocinético poblacional obtenido.
- Establecer regímenes iniciales de dosificación del fármaco estudiado en pacientes neonatos con infecciones nosocomiales graves con base a simulaciones estocásticas.

## **6. Material y métodos**

### **6.1 Diseño de estudio**

La presente investigación es de tipo analítico, prospectivo, cuasi-experimental y cuenta con un muestreo no probabilístico por conveniencia. La inclusión de pacientes se llevó a cabo en la UCIN del Hospital Central Dr. Ignacio Morones Prieto (HCIMP). El estudio fue aprobado por los comités de revisión institucional del Comité de Ética e Investigación del HCIMP y del Comité de Ética en Investigación y Docencia de la Facultad de Ciencias Químicas.

Se incluyeron aquellos pacientes con EPN  $\leq$  28 días en tratamiento con el fármaco estudiado. Se recopilaron datos del expediente clínico, entre los cuales se incluyeron información demográfica, información del cuadro clínico, medicación concomitante y valores de laboratorio si se tenían disponibles como parte del cuidado médico de rutina. El antibiótico se administró por vía intravenosa en una dosis de 100 mg/kg cada 8 o 12 horas dependiendo del EPM del recién nacido siguiendo los regímenes de dosificación propuestos por Neofax.

### **6.2 Tamaño de muestra y esquema de muestreo**

El cálculo del número mínimo de neonatos a incluir en el estudio, así como los tiempos de muestreo se sustentó en resultados obtenidos de simulaciones estocásticas con base a un modelo PopPK de referencia. Se propuso una muestra mínima de 25 pacientes para el desarrollo del modelo PopPK. Los tiempos de muestreo establecidos fueron calculados con base en un máximo de 3 muestras sanguíneas de 250  $\mu$ L por paciente siguiendo una estrategia de muestreo reducido.

### **6.3 Técnica analítica**

Se desarrolló un método de Cromatografía de Líquidos de Ultra Alta Resolución acoplado a un detector de masas (UPLC-MS/MS, por sus siglas en inglés) para la

cuantificación del antibiótico en plasma. Para la preparación de las muestras, se tomó un total de 50  $\mu\text{L}$  de plasma sanguíneo al cual se le añadió un volumen de 100  $\mu\text{L}$  de solución desproteinizante con estándar interno, y se centrifugó a 14 000 rpm por 20 min a 4°C. Posteriormente del sobrenadante se tomaron 100  $\mu\text{L}$  del sobrenadante y se centrifugó por 10 min en las condiciones anteriormente mencionadas. Finalmente se recuperaron 50  $\mu\text{L}$  del sobrenadante y se colocó en el vial en el cual fue diluido en proporción 1:1 con agua y llevado a análisis cromatográfico.

La validación del método analítico tanto para el fármaco en estudio se realizó de acuerdo con lo establecido en la NOM-177-SSA1-2013.

#### **6.4 Análisis farmacocinético poblacional**

Para la construcción del modelo PopPK se realizó un análisis con las concentraciones del antibiótico en las muestras de plasma sanguíneo utilizando modelos mixtos no lineales implementados en el software NONMEM (versión 7.4). Los efectos aleatorios interindividuales (IIV) se evaluaron para los parámetros de CL y V. Se utilizó un modelo exponencial para la variabilidad IIV, y un modelo de error proporcional se consideró adecuado para describir la variabilidad residual.

Una vez conseguido el modelo estructural se evaluó la incorporación las covariables en el modelo mediante métodos estándar de adición hacia adelante “Forward” y eliminación hacia atrás “Backward”, primero mediante el uso de la herramienta “Stepwise Covariate Model-building” en NONMEM, que realiza el proceso de una manera sistematizada, y después de manera manual. Las covariables que redujeron la función objetivo en más de 3.84 ( $P < 0.05$ ) durante el análisis univariable fueron incluidos en un análisis multivariable posterior. En la etapa multivariable, se requirió una reducción de 6.64 ( $P < 0.01$ ) para que un covariable se mantuviera en el modelo final.

#### **6.5 Evaluación del modelo Farmacocinético Poblacional**

Una vez obtenido el modelo PopPK se procedió a realizar una validación interna mediante técnicas de remuestreo o *Bootstrap*, para evaluar la estabilidad del modelo obtenido, de igual manera que la evaluación de la capacidad predictiva mediante gráficos *Visual Predictive Check* (VPC).

Finalmente se realizó la validación externa del modelo PopPK con un grupo de pacientes no incluidos en la construcción del modelo poblacional. Las concentraciones del antibiótico predichas por el modelo farmacocinético poblacional se compararon con las concentraciones observadas en los pacientes, y se evaluó la capacidad predictiva del modelo final en términos de precisión y exactitud mediante el cálculo del Error de Predicción Medio (EPM), Error Absoluto de Predicción (EAP) y la Raíz del Error Cuadrático Medio (RECM).

#### **6.6 Evaluación de los regímenes de dosificación utilizados en la práctica clínica mediante técnicas de simulaciones estocásticas**

El modelo PopPK final del antibiótico se empleó para evaluar los esquemas de dosificación utilizados en la práctica clínica en pacientes neonatos, mediante simulaciones estocásticas en subgrupos de neonatos definidos por su EPM.

Se generaron tres grupos: neonatos pretérmino extremo, pretérmino moderado a tardío y neonatos a término. Cada grupo simulado incluyó 100 neonatos. Las características demográficas y clínicas de los individuos simulados se basaron en los valores medios observados en la cohorte de estudio, excepto por el grupo de pretérminos extremos donde se utilizaron valores reportados en la literatura. Para cada individuo simulado, se generaron 100 perfiles de concentración-tiempo usando la función SIM y el modelo farmacocinético poblacional final en NONMEM. Las concentraciones plasmáticas totales se transformaron a concentraciones libres asumiendo una unión a proteínas plasmáticas reportada en la literatura.

Se evaluaron los objetivos PK/PD de  $\geq 50\%$  y  $75\% fT > CMI$ , a las CMI de 16 mg/L y 32 mg/L para bacterias más resistentes. Para cada combinación se calculó la probabilidad de alcanzar el objetivo PK/PD (PTA, Probability of Target Attainment). Adicionalmente, se incorporó un umbral exploratorio de toxicidad basado en concentraciones mínimas en plasma del fármaco estudiado, el cual fue previamente asociado a un incremento en el riesgo de nefrotoxicidad en pacientes pediátricos.

#### **6.7 Diseño de regímenes de dosificación inicial mediante técnicas de simulaciones estocásticas**

Se diseñaron esquemas de dosificación inicial optimizados con base en los objetivos PK/PD previamente definidos, los valores de CMI considerados

clínicamente relevantes y el umbral exploratorio de toxicidad en términos de  $C_{min}$ . Para ello, cada grupo de EPM se subdividió en tres subgrupos según los niveles de CrS: niveles bajos, niveles medios y niveles altos, para evitar ajustes de dosis innecesarios en función de variaciones fisiológicas transitorias en la CrS, comunes en el periodo neonatal (Gubhaju et al., 2014; Guignard & Drukker, 1999).

Para cada combinación de EPM y nivel de CrS, se exploraron dosis del antibiótico con diferentes intervalos de dosificación y duración de la infusión. Los criterios de selección fueron un PTA  $\geq 90\%$  para el objetivo de  $\geq 75\%$   $fT > CMI$  frente a una CMI de 16 mg/L, y un PTA  $\geq 80\%$  para una CMI de 32 mg/L, minimizando simultáneamente el porcentaje de pacientes en riesgo de sobreexposición.

## **7. Resultados y discusión**

### **7.1 Población de estudio**

Un total de 25 pacientes fueron incluidos para el desarrollo del modelo PopPK, entre ellos pacientes término y pretérmino, los cuales presentaron valores de CrS entre 0.2 a 0.9 mg/dL.

Las concentraciones plasmáticas del antibiótico observadas utilizando los tiempos de muestreo anteriormente mencionados se encontraron en el rango de 5 mg/L a 300 mg/L.

### **7.2 Modelo farmacocinético poblacional**

Según los criterios estándar de bondad de ajuste, un modelo PopPK monocompartimental con VII exponencial y un modelo de error proporcional, presentó el mejor ajuste. Esta estructura del modelo básico concuerda con la presentada anteriormente por los modelos PopPK en población pediátrica (incluyendo neonatos), y puede deberse al número de muestras por paciente en este estudio.

La mayor disminución en el valor objetivo de la función (OFV, por sus siglas en inglés) se observó cuando se añadieron PC, CrS y EPM en el CL y PC en el V del modelo farmacocinético poblacional. Covariables como EPM, PC y CrS han demostrado previamente estar asociadas con el CL del fármaco en población lactante. La inclusión de la EPN fue mediante una ecuación sigmoidea y los

parámetros de la ecuación con mejor ajuste en nuestra población fueron publicados anteriormente en un modelo matemático que caracteriza el desarrollo de la filtración glomerular (Rhodin et al., 2009).

Se estimó el valor de CL típico del antibiótico en los pacientes neonatos fue de aproximadamente 0.7 L/h, que es similar al reportado anteriormente en población lactante. Sin embargo, el valor típico de 0.5 L/Kg obtenido para el V del antibiótico en nuestra población difirió del reportado anteriormente de 3.0 L/Kg, pero es similar al reportado por el mismo grupo años posteriores de 0.4 L/Kg. Las diferencias entre los V pueden deberse a discrepancias entre la EG de las poblaciones de estudio, debido a la mayor cantidad de agua reportada en la composición de los recién nacidos pretérmino y sus posibles implicaciones en la distribución del antibiótico estudiado.

### **7.3 Evaluación del modelo farmacocinético poblacional**

#### **7.3.1 Validación interna**

Los errores estándar relativos obtenidos alrededor de las estimaciones puntuales de los parámetros CL y V, fueron < 10%, mostrando la precisión con que el modelo caracteriza los parámetros poblacionales. Adicionalmente los resultados del Bootstrap indican que los parámetros farmacocinéticos estimados son precisos y el modelo PopPK es estable. El VPC obtenido para el modelo final muestra una buena elección del modelo de VII elegido para el modelo farmacocinético poblacional.

#### **7.3.2 Validación externa en pacientes neonatos con infecciones nosocomiales graves**

Para la validación externa se incluyeron un total de 8 pacientes con una EPN media de 14 días y niveles de CrS entre 0.3 – 0.6 mg/dL. Los resultados de la evaluación externa del modelo PopPK final sugirió que el modelo es capaz de caracterizar con precisión los perfiles farmacocinéticos del antibiótico en la población neonatal.

### **7.4 Evaluación de los regímenes de dosificación utilizados en la práctica clínica mediante técnicas de simulaciones estocásticas**

Se evaluó el desempeño de los esquemas de dosificación del fármaco en estudio recomendados por Neofax y Harriet Lane mediante simulaciones Monte Carlo en

poblaciones neonatales virtuales, estratificadas por EPM y niveles de CrS. Ambos esquemas lograron una PTA aceptable para una CMI de 16 mg/L. Sin embargo, ante un escenario con una CMI de 32 mg/L, el esquema de Neofax mostró una reducción considerable en su eficacia bajo el objetivo PK/PD más exigente.

A pesar de estos niveles adecuados de PTA, ambos esquemas presentaron una alta proporción de neonatos simulados con riesgo de toxicidad. Estos hallazgos evidencian un desequilibrio entre eficacia y seguridad en los esquemas estándar, particularmente en subgrupos con mayor vulnerabilidad.

### **7.5 Diseño de regímenes de dosificación inicial mediante técnicas de simulaciones estocásticas**

A partir del modelo PopPK del antibiótico estudiado, se diseñaron y evaluaron esquemas de dosificación inicial optimizados para pacientes neonatos. Para una CMI de 16 mg/L, todos los regímenes diseñados alcanzaron una PTA >90% bajo el objetivo de  $\geq 75\%$   $fT > MIC$ . En escenarios con CMI de 32 mg/L, se logró mantener una PTA >80% en todos los subgrupos para este mismo objetivo. En cuanto al perfil de seguridad, los regímenes propuestos redujeron de forma notable la proporción de pacientes con  $C_{min}$  por encima del umbral de toxicidad.

## **8. Conclusiones**

Un modelo PopPK monocompartimental con un modelo exponencial para la variabilidad IIV, y un modelo de error proporcional, con inclusión de PC, EPM, CrS en CL y PC en V, es adecuado para describir el comportamiento farmacocinético del fármaco estudiado en pacientes neonatos con infecciones nosocomiales graves. El modelo demostró estabilidad y buena capacidad predictiva y permitió el desarrollo de nuevos regímenes de dosificación inicial equilibrando eficacia y seguridad de la terapia antimicrobiana. Este estudio ofrece una herramienta para la individualización de la terapia en población neonatal. Estudios posteriores se necesitan para la evaluación de los regímenes de dosificación propuestos en este estudio antes de su implementación en la práctica clínica.

## 9. Bibliografía

- Alcorn, J., & McNamara, P. J. (2003). Pharmacokinetics in the newborn. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 55(5), 667–686. [https://doi.org/10.1016/S0169-409X\(03\)00030-9](https://doi.org/10.1016/S0169-409X(03)00030-9)
- Flannery, D. D., Zevallos Barboza, A., Mukhopadhyay, S., Wade, K. C., Gerber, J. S., Shu, D., & Puopolo, K. M. (2023). Antibiotic Use Among Infants Admitted to Neonatal Intensive Care Units. *JAMA Pediatrics*, 177(12), 1354. <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2023.3664>
- Fung, G. PG., & Ting, J. Y. (2025). Re-Thinking the Norms of Antibiotic Prescribing in the Neonatal Intensive Care Unit. *Clinics in Perinatology*, 52(1), 133–146. <https://doi.org/10.1016/j.clp.2024.10.009>
- Gubhaju, L., Sutherland, M. R., Horne, R. S. C., Medhurst, A., Kent, A. L., Ramsden, A., Moore, L., Singh, G., Hoy, W. E., & Black, M. J. (2014). Assessment of renal functional maturation and injury in preterm neonates during the first month of life. *American Journal of Physiology-Renal Physiology*, 307(2), F149–F158. <https://doi.org/10.1152/ajprenal.00439.2013>
- Guignard, J.-P., & Drukker, A. (1999). Why Do Newborn Infants Have a High Plasma Creatinine? *Pediatrics*, 103(4), e49–e49. <https://doi.org/10.1542/peds.103.4.e49>
- Hornik, C. P., Fort, P., Clark, R. H., Watt, K., Benjamin, D. K., Smith, P. B., Manzoni, P., Jacqz-Aigrain, E., Kaguelidou, F., & Cohen-Wolkowicz, M. (2012). Early and late onset sepsis in very-low-birth-weight infants from a large group of neonatal intensive care units. *Early Human Development*, 88, S69–S74. [https://doi.org/10.1016/S0378-3782\(12\)70019-1](https://doi.org/10.1016/S0378-3782(12)70019-1)
- James, S. L., Abate, D., Abate, K. H., Abay, S. M., Abbafati, C., Abbasi, N., Abbastabar, H., Abd-Allah, F., Abdela, J., Abdelalim, A., Abdollahpour, I., Abdulkader, R. S., Abebe, Z., Abera, S. F., Abil, O. Z., Abraha, H. N., Abu-Raddad, L. J., Abu-Rmeileh, N. M. E., Accrombessi, M. M. K., ... Murray, C. J. L. (2018). Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *The Lancet*, 392(10159), 1789–1858. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32279-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32279-7)
- Kuzniewicz, M. W., & Puopolo, K. M. (2020). Antibiotic stewardship for early-onset sepsis. *Seminars in Perinatology*, 44(8), 151325. <https://doi.org/10.1016/j.semperi.2020.151325>
- Peters, L., Olson, L., Khu, D. T. K., Linnros, S., Le, N. K., Hanberger, H., Hoang, N. T. B., Tran, D. M., & Larsson, M. (2019). Multiple antibiotic resistance as a risk factor for mortality and prolonged hospital stay: A cohort study among neonatal intensive care patients with hospital-acquired infections caused by gram-

- negative bacteria in Vietnam. *PLoS ONE*, 14(5).  
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0215666>
- Rallis, D., Giapros, V., Serbis, A., Kosmeri, C., & Baltogianni, M. (2023). Fighting Antimicrobial Resistance in Neonatal Intensive Care Units: Rational Use of Antibiotics in Neonatal Sepsis. En *Antibiotics* (Vol. 12, Número 3). MDPI.  
<https://doi.org/10.3390/antibiotics12030508>
- Regazzi, M., Berardi, A., Picone, S., & Tzialla, C. (2023). Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Considerations of Antibiotic Use in Neonates. *Antibiotics*, 12(12), 1747. <https://doi.org/10.3390/antibiotics12121747>
- Rhodin, M. M., Anderson, B. J., Peters, A. M., Coulthard, M. G., Wilkins, B., Cole, M., Chatelut, E., Grubb, A., Veal, G. J., Keir, M. J., & Holford, N. H. G. (2009). Human renal function maturation: a quantitative description using weight and postmenstrual age. *Pediatric Nephrology*, 24(1), 67–76.  
<https://doi.org/10.1007/s00467-008-0997-5>
- Russell, N. J., Stöhr, W., Plakkal, N., Cook, A., Berkley, J. A., Adhisivam, B., Agarwal, R., Ahmed, N. U., Balasegaram, M., Ballot, D., Bekker, A., Berezin, E. N., Bilardi, D., Boonkasidecha, S., Carvalho, C. G., Chami, N., Chaurasia, S., Chiurciu, S., Colas, V. R. F., ... Sharland, M. (2023). Patterns of antibiotic use, pathogens, and prediction of mortality in hospitalized neonates and young infants with sepsis: A global neonatal sepsis observational cohort study (NeoOBS). *PLOS Medicine*, 20(6), e1004179.  
<https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1004179>
- Shah, J., Jefferies, A., Yoon, E., Lee, S., & Shah, P. (2014). Risk Factors and Outcomes of Late-Onset Bacterial Sepsis in Preterm Neonates Born at < 32 Weeks' Gestation. *American Journal of Perinatology*, 32(07), 675–682.  
<https://doi.org/10.1055/s-0034-1393936>
- Simeoli, R., Cairoli, S., Decembrino, N., Campi, F., Dionisi Vici, C., Corona, A., & Goffredo, B. M. (2022). Use of Antibiotics in Preterm Newborns. *Antibiotics*, 11(9), 1142. <https://doi.org/10.3390/antibiotics11091142>
- Standing, J. F. (2017). Understanding and applying pharmacometric modelling and simulation in clinical practice and research. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 83(2), 247–254. <https://doi.org/10.1111/bcp.13119>
- Ting, J. Y., Autmizguine, J., Dunn, M. S., Choudhury, J., Blackburn, J., Gupta-Bhatnagar, S., Assen, K., Emberley, J., Khan, S., Leung, J., Lin, G. J., Lu-Cleary, D., Morin, F., Richter, L. L., Viel-Thériault, I., Roberts, A., Lee, K., Skarsgard, E. D., Robinson, J., & Shah, P. S. (2022). Practice Summary of Antimicrobial Therapy for Commonly Encountered Conditions in the Neonatal Intensive Care Unit: A Canadian Perspective. *Frontiers in Pediatrics*, 10. <https://doi.org/10.3389/fped.2022.894005>
- Tsai, M.-H., Hsu, J.-F., Chu, S.-M., Lien, R., Huang, H.-R., Chiang, M.-C., Fu, R.-H., Lee, C.-W., & Huang, Y.-C. (2014). Incidence, Clinical Characteristics and

- Risk Factors for Adverse Outcome in Neonates With Late-onset Sepsis. *Pediatric Infectious Disease Journal*, 33(1), e7–e13. <https://doi.org/10.1097/INF.0b013e3182a72ee0>
- Van den Anker, J. N., McCune, S., Annaert, P., Baer, G. R., Mulugeta, Y., Abdelrahman, R., Wu, K., Krudys, K. M., Fisher, J., Slikker, W., Chen, C., Burckart, G. J., & Allegaert, K. (2020). Approaches to Dose Finding in Neonates, Illustrating the Variability between Neonatal Drug Development Programs. *Pharmaceutics*, 12(7), 685. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics12070685>
- Van den Anker, J., Reed, M. D., Allegaert, K., & Kearns, G. L. (2018). Developmental Changes in Pharmacokinetics and Pharmacodynamics. *The Journal of Clinical Pharmacology*, 58(S10). <https://doi.org/10.1002/jcph.1284>
- Williams, P., Qazi, S., Agarwal, R., Velaphi, S., Bielicki, J., Nambiar, S., Giaquinto, C., Bradley, J., Noel, G., Ellis, S., O'Brien, S., Balasegaram, M., & Sharland, M. (2022). Antibiotics needed to treat multidrug-resistant infections in neonates. *Bulletin of the World Health Organization*, 100(12), 797–807. <https://doi.org/10.2471/BLT.22.288623>

El presente estudio fue sometido a un análisis de similitud en la plataforma "iThenticate"(https://https://www.ithenticate.com/). El informe de originalidad reportó un 10% de similitud.

## FRIDA SOFIA BOER PEREZ

### “ESTUDIO FARMACOCINÉTICO POBLACIONAL DE PACIENTES NEONATOS CO...

 Universidad Autónoma de San Luis Potosí

#### Detalles del documento

Identificador de la entrega

trn:oid::3117:470224994

Fecha de entrega

27 jun 2025, 11:16 a.m. GMT-6

Fecha de descarga

27 jun 2025, 11:33 a.m. GMT-6

Nombre de archivo

Tesis.D.FCQ.2025.Farmacocinética.Boer (Versión completa).docx

Tamaño de archivo

956.0 KB

33 Páginas

6765 Palabras

39.247 Caracteres



Página 2 of 36 - Descripción general de integridad

Identificador de la entrega trn:oid::3117:470224994

## 10% Similitud general

El total combinado de todas las coincidencias, incluidas las fuentes superpuestas, para ca...

#### Filtrado desde el informe

- ▶ Bibliografía
- ▶ Texto citado
- ▶ Coincidencias menores (menos de 14 palabras)
- ▶ Methods and Materials
- ▶ Trabajos entregados

#### Fuentes principales

- 10%  Fuentes de Internet
- 3%  Publicaciones
- 0%  Trabajos entregados (trabajos del estudiante)

#### Marcas de integridad

N.º de alertas de integridad para revisión

No se han detectado manipulaciones de texto sospechosas.

Los algoritmos de nuestro sistema analizan un documento en profundidad para buscar inconsistencias que permitirían distinguirlo de una entrega normal. Si advertimos algo extraño, lo marcamos como una alerta para que pueda revisarlo.

Una marca de alerta no es necesariamente un indicador de problemas. Sin embargo, recomendamos que preste atención y la revise.