



Universidad Nacional Autónoma de México

POSGRADO DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS MÉDICAS Y
ODONTOLÓGICAS Y DE LA SALUD

FACULTA DE MEDICINA

CON CAMPO DISCIPLINARIO EN FARMACOLOGÍA CLÍNICA

Desarrollo de un modelo Farmacocinético Poblacional de TMP-SMX en diferentes
grupos de edad pediátrica. Impacto del Estado Nutricional.

TESIS

QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE MAESTRA EN CIENCIAS EN
INVESTIGACIÓN CLÍNICA EXPERIMENTAL EN SALUD

PRESENTA:

QFB CARMEN GABRIELA AGUILAR LÓPEZ ESCALERA

Dirección de Tesis:
Dr. José Luis Arredondo García
Instituto Nacional de Pediatría

Ciudad Universitaria, CD.MX. diciembre 2020



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

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 la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



UNAM –Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

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 la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

AGRADECIMIENTOS

A mi familia por el amor y apoyo siempre.

A la UNAM y al CONACyT por la beca otorgada para la realización de mis estudios.

A mi tutor el Dr. José Luis Arredondo García por su inmenso apoyo, guía y dedicación que bajo toda circunstancia tuvo para la realización de este trabajo.

A la Dra. Neydi Osnaya Romero y la TL Alejandra Toledo por el compromiso y disposición hacia con el proyecto.

A la Dra. Gabriela Pérez Guillé y al Dr. Gustavo Lugo Goytia por las enseñanzas que recibí de ellos, como miembros del comité tutorial.

A todos los profesores de cada una de las asignaturas cursadas durante estos dos años de maestría, por darme las herramientas necesarias que aplicaría en mi proyecto.

A la Dra. Isabel Medina y Paulina Magaña por su asesoría en el diagnóstico nutricional.

A la Dra. Laura Martino Roaro por su inspiración como persona e investigadora.

A todos los pacientes y sus familiares.

TÍTULO

DESARROLLO DE UN MODELO FARMACOCINÉTICO POBLACIONAL DE TMP-SMX EN DIFERENTES GRUPOS DE EDAD PEDIÁTRICA. IMPACTO DEL ESTADO NUTRICIONAL

IDENTIFICACIÓN DE LOS INVESTIGADORES

Tesista

Químico Farmacéutico Biólogo Carmen Gabriela Aguilar López Escalera
Universidad Nacional Autónoma de México.
Sede proyecto: Instituto Nacional de pediatría

Comité Tutor

Dr. José Luis Arredondo García
Profesión: Médico Cirujano
Adscripción:
Jefe de la Unidad de Investigación Clínica
Responsable de la Entidad Académica, INP
Programa de Maestría y Doctorado en Ciencias Médicas, UNAM.

Dra. María Gabriela Pérez Guillé
Profesión: Médico Cirujano.
Adscripción: Unidad de Farmacología Clínica, INP

Dr. Gustavo Lugo Goytia
Profesión: Médico Cirujano
Adscripción: Unidad de Investigación Clínica, INER

Investigadores Asociados

Dra. Neydi Osnaya Romero
Profesión: Médico Pediatra
Adscripción: Unidad de Investigación Clínica, INP

Alejandra Toledo López
Profesión: QFB
Adscripción: Unidad de Farmacología Clínica, INP

Contenido

| | |
|---------------------------------------------------------------------------------|----|
| RESUMEN | 13 |
| ABSTRACT | 14 |
| PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN | 15 |
| HIPÓTESIS | 15 |
| OBJETIVO GENERAL | 15 |
| Objetivos específicos | 15 |
| MARCO TEÓRICO | 16 |
| Información Farmacológica de TMP-SMX | 20 |
| • Aspectos Químicos..... | 20 |
| • Mecanismo de acción..... | 21 |
| • Espectro Antimicrobiano..... | 22 |
| • Presentación e Indicaciones Terapéuticas..... | 22 |
| • Reacciones Adversas..... | 23 |
| • Interacciones medicamentosas..... | 25 |
| • Farmacocinética..... | 26 |
| Farmacocinética Poblacional | 27 |
| • Características distintivas de la Farmacocinética Poblacional..... | 28 |
| • Métodos de estimación..... | 30 |
| 1. Método en dos etapas..... | 31 |
| 2. Modelo de efectos mixtos..... | 31 |
| • Desarrollo de un modelo Farmacocinético Poblacional..... | 31 |
| • Programas Bioinformáticos..... | 33 |
| Variabilidad Farmacocinética | 34 |
| Evidencia de farmacocinética convencional y poblacional de TMP-SMX | 34 |
| METODOLOGÍA | 36 |
| Diseño del estudio | 36 |
| Riesgo del estudio | 36 |
| Población | 36 |
| • Población objetivo..... | 36 |
| • Población elegible..... | 36 |
| Criterios de Selección | 36 |
| • Criterios de inclusión..... | 36 |
| • Criterios de Exclusión..... | 36 |

| | |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| • Criterios de Eliminación..... | 37 |
| Ubicación del Estudio | 37 |
| Tamaño de muestra | 37 |
| VARIABLES | 38 |
| CONSIDERACIONES ÉTICAS | 41 |
| CONSIDERACIONES DE BIOSEGURIDAD | 41 |
| MÉTODOS | 42 |
| 1° Etapa. Reclutamiento y muestreo | 43 |
| 2° Etapa. Determinación de TMP-SMX en plasma a partir de un método analítico previamente validado | 43 |
| • Equipo, materiales y reactivos de laboratorio..... | 43 |
| • Preparación de las muestras..... | 46 |
| • Condiciones Cromatográficas | 47 |
| • Estandarización del método analítico previamente validado para la cuantificación de TMP-SMX..... | 47 |
| 3° Etapa. Desarrollo de un modelo farmacocinético poblacional | 48 |
| • Llenado base de datos | 48 |
| • Exploración de datos..... | 48 |
| • Modelo estructural..... | 48 |
| • Variabilidad interindividual y residual | 49 |
| • Selección de covariables..... | 49 |
| • Selección y Evaluación del modelo final..... | 49 |
| • Validación del modelo..... | 50 |
| RESULTADOS | 51 |
| 1° Etapa. Reclutamiento y muestreo | 51 |
| • Datos demográficos y clínicos..... | 52 |
| 2° Etapa. Determinación de TMP-SMX en plasma a partir de un método analítico previamente validado | 54 |
| • Niveles plasmáticos de TMP-SMX | 58 |
| 3° Etapa. Desarrollo de un modelo farmacocinético poblacional | 59 |
| • Modelo estructural..... | 59 |
| • Ecuaciones modelo final TMP y SMX | 59 |
| • Variabilidad interindividual y residual | 60 |
| • Selección de covariables..... | 60 |
| • Selección y evaluación del Modelo final | 61 |

| | |
|---------------------------------------------------------------|----|
| • Validación Modelo | 66 |
| ANÁLISIS DE RESULTADOS | 68 |
| CONCLUSIONES | 71 |
| REFERENCIAS | 72 |
| ANEXOS | 82 |
| <i>Anexo 1. Formato Identificación del paciente</i> | 82 |
| <i>Anexo 2. Formato Datos de Laboratorio</i> | 83 |
| <i>Anexo 3. Formato Recolección tiempos de muestreo</i> | 84 |
| <i>Anexo 4. Consentimiento Informado</i> | 85 |
| <i>Anexo 5. Consentimiento Informado</i> | 90 |

LISTA DE FIGURAS

| | |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Figura 1. Circulo vicioso malnutrición-infección y mecanismos adyacentes | 17 |
| Figura 2. Número de cajas administradas por servicio de TMP-SMX tabletas 2017. (TMP 80 mg, SMX 400 mg) | 18 |
| Figura 3. Número de frascos administrados por servicio, TMP-SMX en suspensión oral 2017. (Cada 5 mL contienen: TMP 40 mg, SMX 200 mg) | 18 |
| Figura 4. Estructura Química Trimetoprim (TMP)..... | 20 |
| Figura 5. Estructura Química Sulfametoxazol (SMX) | 20 |
| Figura 6. Pasos en el metabolismo del folato que son bloqueados por SMX y TMP | 21 |
| Figura 7. Método de Extracción de TMP y SMX de plasma..... | 46 |
| Figura 8. Resumen de reclutamiento | 51 |
| Figura 9. Cromatograma Absorbancia vs tiempo (minutos)..... | 54 |
| Figura 10. Curva de Calibración en Solución | 55 |
| Figura 11. Curva de Calibración en Plasma | 56 |
| Figura 12. Concentración plasmática ($\mu\text{g}/\text{mL}$) de TMP a) y SMX b) vs tiempo (h)..... | 58 |
| Figura 13. Modelo abierto de un compartimento administración intravenosa. | 59 |
| Figura 14. Modelo abierto de un compartimento administración extravascular..... | 59 |
| Figura 15. Relación de los parámetros individuales Vs las covariables integradas en el modelo final de TMP. | 63 |
| Figura 16. Relación de los parámetros individuales Vs las covariables integradas en el modelo final de SMX..... | 63 |
| Figura 17. Observaciones Vs predicciones (en $\mu\text{g}/\text{mL}$) del modelo final de TMP. | 64 |
| Figura 18. Observaciones Vs predicciones (en $\mu\text{g}/\text{mL}$) del modelo final de SMX. | 64 |
| Figura 19. Residual ponderado individual (IWRES) | 65 |
| Figura 20. Residual ponderado individual (IWRES) | 65 |
| Figura 21. Verificación predictiva visual corregida (pc-VPC) del modelo final de TMP. ... | 67 |
| Figura 22. Verificación predictiva visual corregida (pc-VPC) del modelo final de SMX. ... | 67 |

LISTA DE TABLAS

| | |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Tabla 1. Cambios Fisiopatológicos en la Malnutrición y su relación con la Farmacocinética. | 19 |
| Tabla 2. Espectro antimicrobiano de TMP-SMX autorizado en su IPP. | 22 |
| Tabla 3. Microorganismos resistentes a TMP-SMX..... | 22 |
| Tabla 4. Aplicaciones terapéuticas TMP/SMX..... | 23 |
| Tabla 5. Reacciones Adversas reportadas en pacientes tratados con TMP-SMX..... | 24 |
| Tabla 6. Interacciones medicamentosas con TMP-SMX..... | 25 |
| Tabla 7. Factores o covariables que generan variabilidad en la FC de un fármaco. | 28 |
| Tabla 8. Principales diferencias entre la FC Tradicional y Poblacional..... | 30 |
| Tabla 9. Aspectos que incluir en el desarrollo de un modelo FC poblacional..... | 32 |
| Tabla 10. Ejemplos de los programas bioinformáticos disponibles para la FC Poblacional. | 34 |
| Tabla 11. Publicaciones de Farmacocinética convencional y poblacional de TMP-SMX . | 35 |
| Tabla 12. Instrumentos y Equipo de Laboratorio..... | 43 |
| Tabla 13. Materiales de Laboratorio..... | 44 |
| Tabla 14. Reactivos de Laboratorio..... | 44 |
| Tabla 15. Datos demográficos y clínicos (n=32)..... | 53 |
| Tabla 16. Curva de Calibración en Solución TMP-SMX..... | 57 |
| Tabla 17. Curva de Calibración en Plasma TMP-SMX..... | 57 |
| Tabla 18. Covariables analizadas en los modelos de TMP y SMX..... | 60 |
| Tabla 19. Comparación de los parámetros poblacionales y la función objetivo del modelo básico y los mejores modelos de covariables de TMP..... | 61 |
| Tabla 20. Comparación de los parámetros poblacionales y la función objetivo del modelo básico y los mejores modelos de covariables de SMX..... | 62 |
| Tabla 21. Estimación Bootstrap de los parámetros poblacionales con 100 réplicas del modelo final de TMP..... | 66 |
| Tabla 22. Estimación Bootstrap de los parámetros poblacionales con 100 réplicas del modelo final de SMX..... | 66 |

ABREVIATURAS

| | |
|--------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------|
| ABC | Área Bajo la Curva |
| AIC | Criterio de información de Akaike, Akaike information criterion |
| BIC | criterio de información bayesiano, Bayesian information criterion |
| CI | Depuración |
| C_{max} | Concentración plasmática máxima |
| CMI | Concentración Mínima Inhibitoria, Minimum Inhibitory Concentration |
| CRETI | Corrosivo, reactivo, explosivo, tóxico, inflamable |
| CV % | Coefficiente de variación |
| DE | Desviación Estándar |
| EI | Estándar Interno |
| FC | Farmacocinética |
| FC Pop | Farmacocinética Poblacional |
| h | Hora |
| HPLC | Cromatografía Líquida de Alta Resolución, High-performance Liquid Chromatography |
| ID | Número de identificación del paciente |
| IMC | Índice de Masa Corporal |
| IPRED | Predicciones individuales vs concentración |
| IWRES | Residual ponderado individual |
| kg | Kilogramo |
| -2XLL | Función de verosimilitud log-likelihood, diferencia de probabilidad de log -2 |
| L | Litros |
| LIC, LSC | Límite Inferior de Cuantificación, Límite Superior de Cuantificación |
| M | Molar |
| MCMC | Monte Carlo de cadenas de Markov, Markov chain Monte Carlo |
| mg | Miligramo |
| min | Minuto |
| mL | Mililitro |
| mm | milímetro |
| MONOLIX | Software Modelo no Lineal de Efectos Mixtos |
| η | Diferencia entre el parámetro para un individuo y el valor medio de este parámetro de la población |
| nm | nanómetro |
| OFV | Valor de la función objetivo, objective function value |
| PABA | Ácido para-amino benzoico |
| pc-VPC | Predicciones visuales de predicción corregida, Prediction corrected-visual predictive check |

| | |
|-------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| PM | Peso Molecular |
| PRED | Predicciones poblacionales vs concentración |
| QC | Control de Calidad |
| RPBI | Residuo Peligroso Biológico Infeccioso |
| SAEM | Algoritmo Estocástico de Maximización de Expectativas, stochastic approximation expectation-maximization algorithm |
| SMX | Sulfametoxazol |
| $t_{1/2}$ | Vida media de eliminación |
| t_{max} | Tiempo para alcanzar la concentración máxima |
| TMP | Trimetoprim |
| Vd | Volumen de distribución |
| ϵ | Diferencia entre las concentraciones observadas y predichas |
| σ^2 | Varianza de la distribución de la variabilidad intraindividual |
| ω^2 | Varianza de la distribución de la variabilidad interindividual |

RESUMEN

Objetivo: En este estudio se desarrolló por separado un modelo Farmacocinético Poblacional de TMP y SMX a partir de plasma en pacientes pediátricos, identificando las covariables demográficas y clínicas como fuente de variabilidad en los parámetros farmacocinéticos poblacionales teniendo como principal interés, la evaluación de la edad y estado nutricional a través del Z Score.

Método: Treinta y dos niños de 1 mes a 18 años, con prescripción de TMP-SMX por su médico tratante participaron en el estudio. Se obtuvieron 64 muestras sanguíneas (1-3 por paciente) obtenidas de 0.5 a 24 horas después de la administración del medicamento. El plasma fue el fluido biológico empleado para cuantificación de TMP y SMX por HPLC acoplado a un detector UV-VIS con un método previamente validado.

Análisis Estadístico. El análisis poblacional se realizó a partir de un método de estimación no lineal de efectos mixtos con el software MONOLIX versión 2019R2 (Lixoft, Antony, France), el cual combina un algoritmo estocástico de maximización de expectativas (SAEM) y un procedimiento Monte Carlo de cadenas de Markov (MCMC) para la maximización de la probabilidad (likelihood).

Resultados: Un modelo farmacocinético monocompartimental con eliminación de primer orden y sin liberación retardada se ajustó bien a los datos de concentración frente al tiempo en ambos fármacos. La estimación de los parámetros poblacionales fue de 111 y 28.1 Litros (Vd) y 1.36 y 0.402 L/h (Cl) de TMP y SMX, respectivamente.

Los modelos finales de TMP y SMX estuvieron conformados por el peso estandarizado a 70 kg en función del Vd y la edad ajustada a la media poblacional en TMP y el Z score (IMC para la edad) en SMX, en función del Cl. La validación interna Bootstrap con 100 réplicas y los gráficos pc-VPC evidenciaron la capacidad predictiva de los modelos propuestos.

Conclusiones: Los modelos desarrollados demostraron tener la capacidad para explicar la variabilidad farmacocinética interindividual en la población de estudio y pueden utilizarse en un futuro para optimizar el régimen de dosificación de esta combinación de fármacos en pacientes pediátricos. Además, estos resultados sugieren la necesidad de ajustar la dosis de TMP y SMX en función del peso estandarizado a 70 kg, edad y Z score (IMC para la edad).

ABSTRACT

Objective: In this study, a Population Pharmacokinetic model of TMP and SMX was developed separately from plasma in pediatric patients, identifying demographic and clinical covariates as a source of variability in population pharmacokinetic parameters, the main interest was the evaluation of age and nutritional status through the Z Score.

Method: Thirty-two children from 1 month to 18 years, with a prescription of TMP-SMX participated in the study. 64 blood samples (1-3 per patient) were obtained from 0.5 to 24 hours after drug administration. Plasma was the biological fluid used for quantification of TMP and SMX by HPLC UV-VIS detector, with a previously validated method.

Statistical analysis: The population Pharmacokinetic analysis was performed using a nonlinear mixed effects model as a method of estimation with MONOLIX software 2019R2 (Lixoft, Antony, France), which combines a stochastic approximation expectation-maximization algorithm (SAEM) and a Markov chain Monte Carlo method (MCMC) for probability maximization (likelihood).

Results: A one-compartment pharmacokinetic model with first order elimination and no delayed release fit well to the concentration versus time data for both drugs. The estimation of the population parameters was 111 and 28.1 liters (V) and 1.36 and 0.402 L/h (Cl) of TMP and SMX, respectively.

The final TMP and SMX models were integrated of the weight standardized to a 70 kg adult weight as a function of V and age adjusted to the population mean in the TMP model and the Z score (BMI for age) in the SMX model, as a function of Cl. The internal Bootstrap validation with 100 replicates and the pc-VPC graphics evidenced the predictive capacity of the proposed models.

Conclusions: The developed models demonstrated the ability to explain interindividual pharmacokinetic variability in the study population and can be used in the future to optimize the dosage regimen of this drug combination in pediatric patients. Furthermore, these results suggest the need to adjust the dose of TMP and SMX based on standardized to 70 kg adult weight, the age and Z score (BMI for age).

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Las covariables edad y estado nutricional influyen sobre la variabilidad de los parámetros farmacocinéticos en pacientes pediátricos que reciben TMP-SMX como tratamiento o profilaxis?

HIPÓTESIS

El modelo farmacocinético poblacional presenta la capacidad de predecir los parámetros farmacocinéticos de TMP-SMX en función de la edad y estado nutricional en pacientes pediátricos y permitirá establecer recomendaciones de dosificación.

OBJETIVO GENERAL

Desarrollar un modelo farmacocinético poblacional de TMP-SMX a partir de plasma en pacientes pediátricos a través de una FC no lineal de efectos mixtos e identificar si las covariables edad y estado nutricional tienen influencia sobre los parámetros farmacocinéticos.

Objetivos específicos

1. Construir la curva farmacocinética de Trimetoprim y Sulfametoxazol y estimar los parámetros farmacocinéticos.
2. Determinar la influencia de las covariables: edad y estado nutricional sobre los parámetros farmacocinéticos de TMP-SMX.
3. Evaluar la predictibilidad del modelo farmacocinético poblacional obtenido.

MARCO TEÓRICO

Relación malnutrición-infección en pacientes pediátricos

La Organización Mundial de la Salud (OMS) define la malnutrición como la carencia, exceso o desequilibrio de la ingesta de energía y/o nutrientes de una persona. El término malnutrición abarca dos grupos amplios de afecciones. Uno es la desnutrición, que comprende el retraso del crecimiento (estatura inferior a la que corresponde a la edad), la emaciación (peso inferior al que corresponde a la estatura), la insuficiencia ponderal (peso inferior al que corresponde a la edad) y las carencias o insuficiencias de micronutrientes (falta de vitaminas y minerales importantes). El otro grupo corresponde al del sobrepeso, la obesidad y las enfermedades no transmisibles relacionadas con el régimen alimentario (cardiopatías, accidentes cerebrovasculares, diabetes y cáncer).¹

Se calcula que en el 2016, 52 millones de niños menores de 5 años presentaban emaciación, 17 millones emaciación grave y 155 millones retraso del crecimiento, mientras que 41 millones tenían sobrepeso o eran obesos. Alrededor del 45% de las muertes de menores de 5 años que ocurren cada año tienen que ver con la desnutrición. En su mayoría se registran en los países de ingresos bajos y medianos. Al mismo tiempo, en esos países se observa una tendencia en aumento de las tasas de sobrepeso y obesidad en la niñez.² Un ejemplo de esta situación es México, donde en el 2012 la prevalencia de desnutrición crónica en menores de 5 años fue de 13.6% y una prevalencia combinada de sobrepeso y obesidad del 34.4% en niños de 5 a 11 años y de 34.9% de 12 a 19 años.³

Existe una relación bidireccional entre la malnutrición e infección; la malnutrición aumenta la susceptibilidad a las infecciones, mientras que las infecciones agravan la malnutrición por la disminución de la ingesta de alimentos, mala absorción y aumento del gasto energético.^{4,5} Los niños con problemas de malnutrición no solamente presentan un mayor riesgo de adquirir infecciones, sino que también la morbilidad grave y mortalidad son significativamente más altas y este mal pronóstico puede aumentar en pacientes hospitalizados.^{6,7}

En 1968 Scrimshaw y colaboradores, expusieron esta idea en una monografía de la OMS, estableciendo un círculo vicioso entre la malnutrición y las infecciones.^{8,9} Actualmente, se añaden nuevos mecanismos subyacentes a esta relación, entre los cuales está la pobreza (falta de agua, saneamiento y atención médica) alteración de la microbiota y pérdida de la barrera intestinal sin embargo, la mayor susceptibilidad a las infecciones puede deberse en parte al deterioro de la función inmunológica^{10,11} (figura 1).

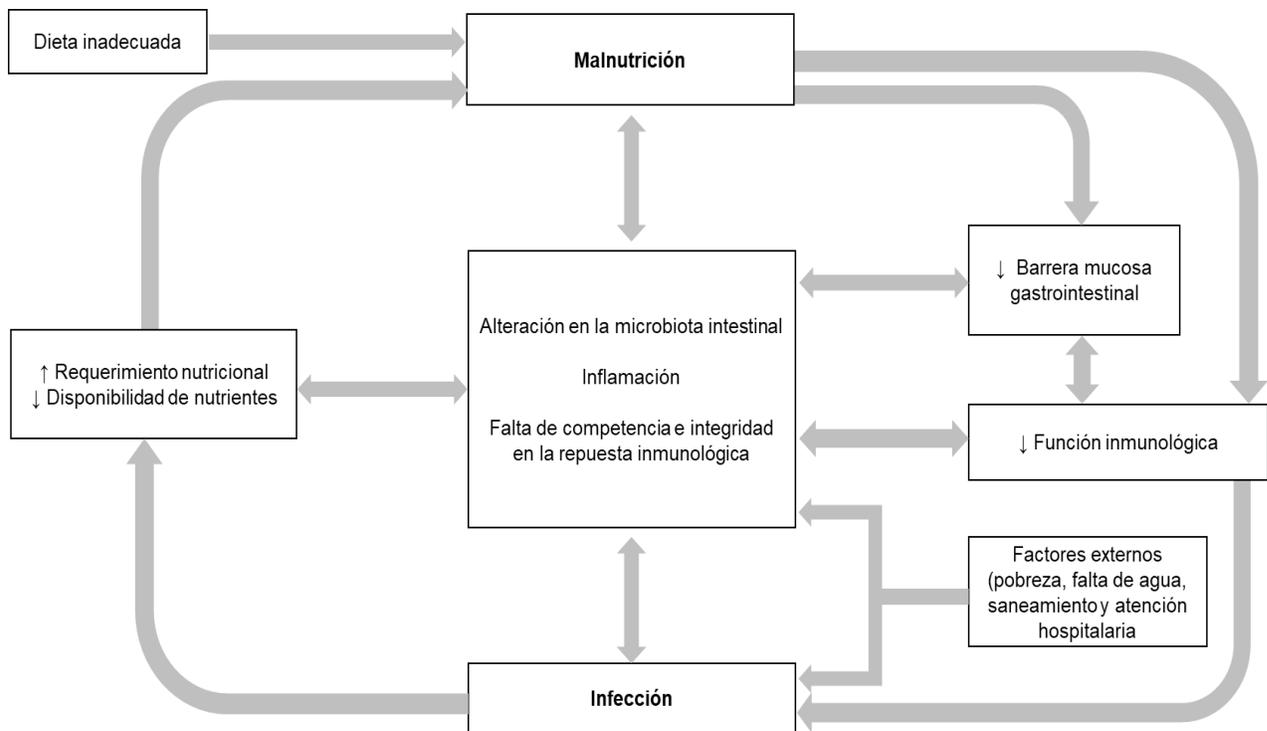


Figura 1. *Circulo vicioso malnutrición-infección y mecanismos adyacentes*

Adaptado de “*The impact of malnutrition on childhood infections.*” (p. 3), por Walson, J.L., 2018, *Opinion in Infectious Diseases*, 1.

La malnutrición puede manifestar hipofunción del sistema inmunológico, tanto en la respuesta innata como adaptativa, corriendo un mayor riesgo de adquirir infecciones recurrentes y severas. Este desequilibrio nutricional puede provocar; afectación de la competencia e integridad de las barreras anatómicas (piel y mucosas), atrofia de órganos linfoides, hipocomplementemia a expensas de C3, disminución de la quimiotaxis y fagocitosis, deficiencia medular de linfocitos (inicialmente de estirpes jóvenes y posteriormente todas) y alteraciones en la inmunidad humoral entre otras.¹²⁻¹⁵

Debido a esta relación, la probabilidad de adquirir una infección oportunista en este tipo de pacientes es mayor, como por ejemplo sepsis y neumonía que pueden presentarse en hasta más del 50% de los casos.¹⁶⁻¹⁹ Como tratamiento o prevención para muchas de estas infecciones se encuentra indicado Trimetoprim-Sulfametoxazol (TMP-SMX), debido a su amplio espectro, efecto sinérgico y reducción del desarrollo de resistencia al emplearse en combinación.^{20,21} En el Instituto Nacional de Pediatría TMP-SMX sigue siendo ampliamente utilizado, especialmente en las áreas de hematología, oncología, inmunología e infectología del hospital, como puede observarse en las figuras 2 y 3.

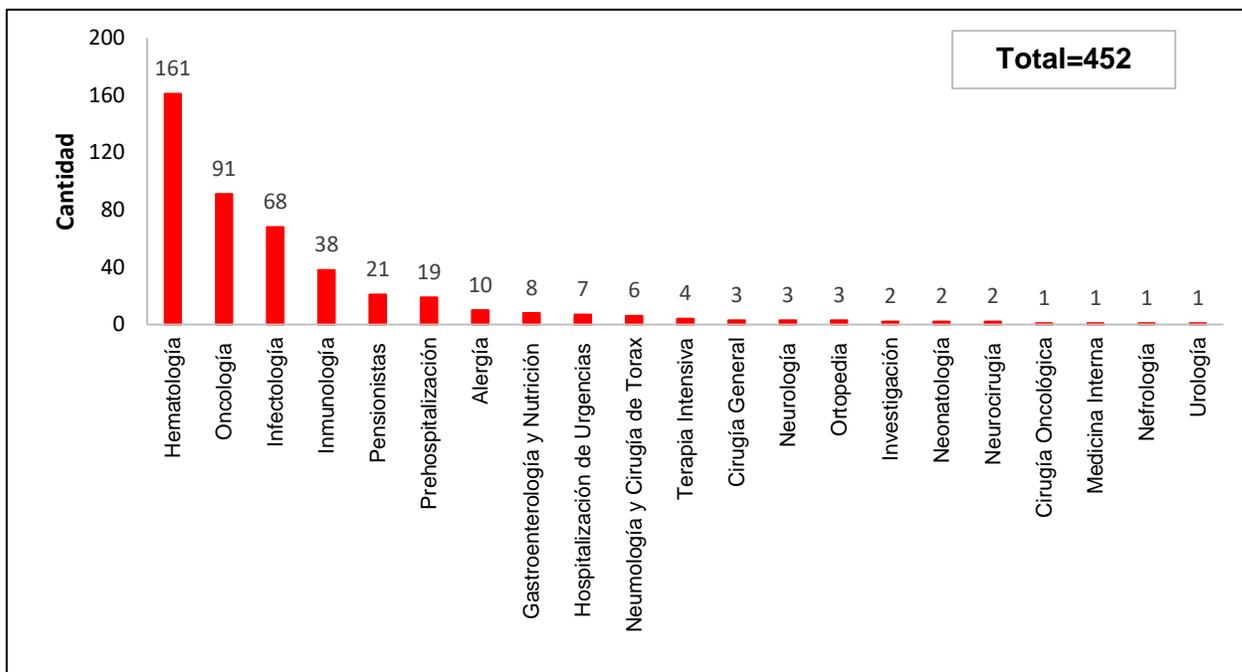


Figura 2. Número de cajas administradas por servicio de TMP-SMX tabletas 2017. (TMP 80 mg, SMX 400 mg)

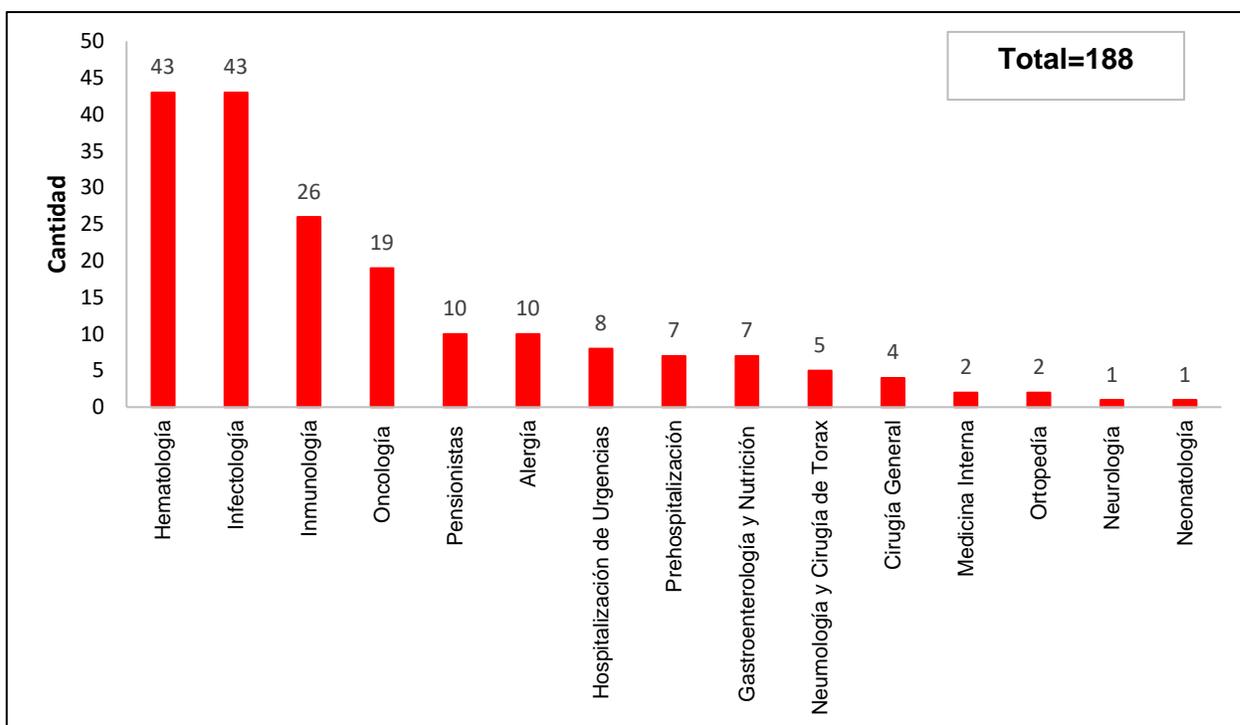


Figura 3. Número de frascos administrados por servicio, TMP-SMX en suspensión oral 2017. (Cada 5 mL contienen: TMP 40 mg, SMX 200 mg)

Sin embargo, así como el estado nutricional tiene un impacto importante en las características fisiopatológicas de la población pediátrica, también lo puede tener sobre el resultado terapéutico de un fármaco, al haber ciertos factores que puedan causar variabilidad en su farmacocinética (tabla 1), desencadenando problemas de seguridad y eficacia,²²⁻²⁵ pudiendo no ser la excepción TMP-SMX.

Tabla 1. Cambios Fisiopatológicos en la Malnutrición y su relación con la Farmacocinética.

| Condición fisiopatológica | Proceso farmacocinético afectado |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------|
| Tracto gastrointestinal Hipoclorhidria Atrofia y disfunción en la mucosa gastrointestinal Modificación en el tiempo del tránsito intestinal Deterioro función pancreática Alteración microbiota intestinal | Absorción Circulación enterohepática Metabolismo intestinal y microbiota |
| Cambios en la composición corporal Cantidad de proteínas Agua corporal Niveles sodio, potasio, magnesio (↓) | Unión a proteínas Distribución Retención y Eliminación |
| Hígado Alteración ultraestructural del retículo endoplásmico Disminución en la síntesis de proteínas Acumulación tejido graso | Biotransformación Excreción biliar y hepática Metabolismo de primer paso |
| Riñones Disminución filtración glomerular Disfunción tubular | Depuración renal |
| Cambios cardíacos Disminución gasto cardíaco Aumento volumen plasmático Prolongación tiempo de circulación | Perfusión de órganos y tejidos |
| Función endócrina Niveles hormonales Alteración en el metabolismo intermediario | Unión receptor Distribución Biotransformación |
| Función inmunológica Alteración respuesta inmunológica | Complicación inmunodeficiencia asociada a fármacos |

Adaptado de "Drug Metabolism and Pharmacokinetics in Malnourished Children." (p. 71), por Krishnaswamy, K., 1989, *Clinical Pharmacokinetics* 17 (1).

Información Farmacológica de TMP-SMX

- Aspectos Químicos

Trimetoprim (5-[(3,4,5-trimetoxifenil)metil]pirimidina-2,4-diamina) pertenece al grupo de las diaminopirimidinas, posee un peso molecular de 290.3177 g/mol y su fórmula química es $C_{14}H_{18}N_4O_3$ (figura 4). Es una base débil con un pka de 7.12 y es menos soluble en soluciones con un pH más alcalino. Su solubilidad en agua es de 400 mg/L (a 25 °C) y es soluble en N, N-dimetilacetamida (DMAc), alcohol bencílico, propilenglicol, cloroformo, metanol, éter y benceno.^{26,27}

TMP al ser un inhibidor de la enzima dihidrofolato reductasa, difiere de los sustratos de folato solo en el reemplazo del grupo 4-oxo por el grupo 4-NH₂. Por lo tanto, la característica esencial para la actividad es el anillo de 2,4-diaminopirimidina, mientras que el grupo trimetoxibencilo está relacionado con el carácter hidrofóbico de la molécula.²⁸

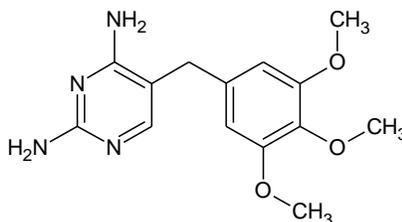


Figura 4. Estructura Química Trimetoprim (TMP)

Sulfametoxazol (4-amino-N-(5-metil-1,2-oxazol-3-il)benzenosulfonamida) es una sulfonamida con un peso molecular de 253.278 g/mol y su fórmula molecular es $C_{10}H_{11}N_3O_3S$ (figura 5). Es un ácido débil con pka de 6 y es prácticamente insoluble en agua (610 mg/L a 37 °C), éter y cloroformo, pero sus sales de sodio son solubles. Es fácilmente soluble en acetona y en soluciones diluidas de hidróxido de sodio y moderadamente soluble en alcohol.^{29,30}

Al ser una sulfonamida, una de las características estructurales para su acción antibacteriana es el azufre unido directamente con el anillo de benceno y el grupo NH₂ aromático libre en la posición para, ya que la presencia de sustituciones en la posición orto y meta reduce la actividad. Las sustituciones en el grupo amida NH₂ (posición N1) genera compuestos cuyo grado de actividad aumenta con la introducción de sustituyentes heteroaromáticos. Una doble sustitución en la posición N1 conduce a compuestos inactivos y la sustitución del anillo de benceno por otro sistema cíclico también provoca la reducción o a la pérdida completa de actividad.³¹

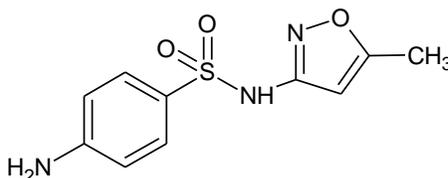


Figura 5. Estructura Química Sulfametoxazol (SMX)

- Mecanismo de acción

La combinación de TMP y SMX actúa de forma sinérgica mediante el bloqueo secuencial de dos enzimas bacterianas, que impide la síntesis del ácido tetrahidrofólico y, en última instancia, la síntesis de purinas bacterianas y ADN (figura 6), dando lugar a un efecto bacteriostático y bactericida, que es óptimo cuando guarda una proporción de 1:5 (TMP: SMX).³¹

El sulfametoxazol, al igual que otras sulfonamidas, es un inhibidor competitivo de la dihidropteroato sintasa, enzima bacteriana que provoca la incorporación del ácido para-aminobenzoico (PABA), en el ácido dihidropteroico. Por lo tanto, al ser un análogo estructural de PABA, SMX evita el uso bacteriano normal de este sustrato endógeno para la síntesis de ácido fólico (ácido pteroilglutámico). Los microorganismos sensibles son aquellos que sintetizan su propio ácido fólico; las bacterias que pueden utilizar folato preformado no son sensibles. Las células de los mamíferos necesitan ácido fólico preformado puesto que no lo pueden sintetizar y son insensibles a los fármacos que actúan por este mecanismo.³¹⁻³³

Por su parte Trimetoprim es un inhibidor competitivo potente y selectivo de la dihidrofolato reductasa bacteriana, que es la enzima que cataliza la formación del ácido tetrahidrofólico a partir del ácido dihidrofólico. Además, el TMP es un inhibidor altamente selectivo en organismos inferiores, ya que aproximadamente 100, 000 veces más de fármaco se requeriría para inhibir la reductasa humana, por lo que esta relativa selectividad es vital debido a que esta función enzimática es fundamental para todas las especies.³¹⁻³³

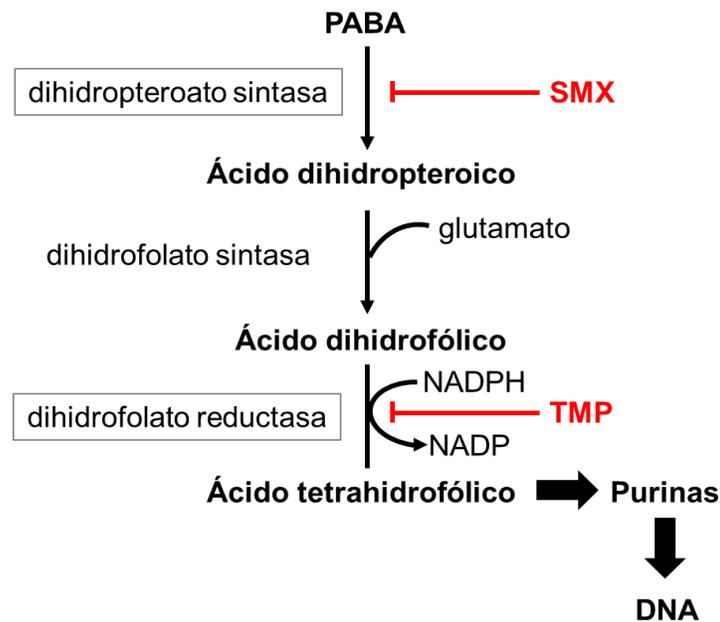


Figura 6. Pasos en el metabolismo del folato que son bloqueados por SMX y TMP

Adaptado de "Goodman & Gilman. Las bases farmacológicas de la Terapéutica" (p. 1464), por Brunton, L. L., Lazo, J. S., Parker, K. L., 2011, McGraw Hill.

- Espectro Antimicrobiano

El efecto antibacteriano de TMP-SMX que se ha demostrado tanto de forma *in vitro* como clínicamente, cubre un amplio rango de organismos patógenos; bacterias gram-positivos, gram-negativos y otros microorganismos (tabla 2). Esta combinación también se ha utilizado en forma satisfactoria en el tratamiento de otras infecciones como; *Stenotrophomonas maltophilia*, y los parásitos intestinales, *Cyclospora* e *Isospora*. También se ha usado contra cepas de *S. aureus* resistentes a meticilina. Infecciones provocadas por un amplio rango de organismos (tratamiento posiblemente en combinación con otros antibióticos), como brucellosis, osteomielitis aguda y crónica, nocardiosis, actinomicetoma, toxoplasmosis y blastomycosis Sudamericana.^{31,32}

Tabla 2. Espectro antimicrobiano de TMP-SMX autorizado en su IPP.

| Generalmente Sensibles | |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <ul style="list-style-type: none"> • <i>Haemophilus influenzae</i> (β-lactamasa positivo y negativo). • <i>Escherichia coli</i> (20-30% cepas resistentes) • <i>Klebsiella spp.</i> • <i>Enterobacter spp</i> • <i>Proteus spp</i> (<i>Proteus mirabilis</i>, <i>Proteus vulgaris</i>). • <i>Morganella morganii</i>. | <ul style="list-style-type: none"> • <i>Shigella spp.</i> • <i>Shigella flexneri</i> • <i>Shigella sonnei</i> • <i>Pneumocystis jirovecii</i>. • <i>Streptococcus pneumoniae</i> (sensible y resistente a la penicilina). |

Adaptado de “Bactrim” (p. 3) por FDA, 2013 y “Full Prescribing Information BACTRIM® sulfamethoxazole and trimethoprim” por FDA, 2017.

La resistencia de esta combinación es un problema cada vez mayor, aunque menor que la resistencia a cualquiera de estos fármacos si se utilizan de forma aislada. La sensibilidad puede variar según el área geográfica, debido a la diseminación de resistencia gracias a los plásmidos y transposones por ello, la sensibilidad debe ser determinada mediante métodos estandarizados como las pruebas de disco o dilución en cada región.³⁵⁻³⁸ Hasta la fecha, se tiene bien documentado que casi el 30% de las cepas urinarias de *E. coli* muestra resistencia al TMP-SMX³⁹⁻⁴¹ sin embargo, existen otros microorganismos resistentes,⁴² como los que se muestran en la tabla 3.

Tabla 3. Microorganismos resistentes a TMP-SMX

| Resistentes | |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <ul style="list-style-type: none"> • <i>Mycoplasma spp.</i> • <i>Treponema pallidum</i>. • <i>Bacteroides fragilis</i> | <ul style="list-style-type: none"> • <i>Mycobacterium tuberculosis</i>. • <i>Pseudomonas aeruginosa</i> |

Adaptado de “Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases” por Bennett, J., Dolin, R., Blaser, M.J., 2014, Elsevier.

- Presentación e Indicaciones Terapéuticas

TMP-SMX comenzó a administrarse en combinación desde 1974. Esta combinación también conocida como Cotrimoxazol, se encuentra en una proporción de 1 a 5 (TMP-SMX) y cuando ingresa al cuerpo su concentración en la sangre/tejidos es de 1 a 20, que es la relación máxima del efecto sinérgico deseado de los dos fármacos administrados en combinación. Actualmente en el mercado, se encuentra disponible en solución para vía intravenosa y para la administración oral; suspensión oral 40/200 mg TMP-SMX por cada 5 mL y tabletas de 80 y 400 mg TMP-SMX y de 160/800 mg TMP-SMX.³¹⁻³⁵

TMP-SMX debe usarse solo para tratar o prevenir infecciones (tabla 4) en las que se pruebe o se sospecha que son causadas por microorganismos susceptibles. En ausencia de información *in vitro* de sensibilidad se puede considerar la prevalencia local de resistencia. Las principales indicaciones terapéuticas aprobadas por diversas agencias regulatorias como la FDA se encuentran descritas en la tabla 3 sin embargo, se ha visto efectividad para *Acne vulgaris* (1 tableta 160/800 mg TMP-SMX cada 12 hrs por 18 días), Neumonía adquirida en la comunidad (1 tableta 160/800 mg TMP-SMX cada 12 hrs por 10 a 18 días), para el tratamiento de la enfermedad de Whipple y otras diversas infecciones³¹⁻³⁵ (ver sección espectro antimicrobiano).

Tabla 4. Aplicaciones terapéuticas TMP/SMX

| | |
|-----------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Infección en vías urinarias | Pielonefritis: 1 tableta de 160/800 mg TMP-SMX cada 12 horas durante 10 a 14 días. Prostatitis: 1 tableta de 160/800 mg TMP-SMX cada 12 horas durante 14 días o de 2 a 3 meses si se trata de una infección crónica. |
| Infecciones bacterianas de vías respiratorias | 800 a 1,200 mg de SMX y 160 a 240 mg de TMP cada 12 horas. Para otitis media aguda en niños, contra la sinusitis aguda de maxilar superior y bronquitis crónica en adultos, causadas por cepas sensibles de <i>H. influenzae</i> y <i>S. pneumoniae</i> : 1 tableta 160/800 mg TMP-SMX cada 12 horas durante 10 a 14 días. |
| Infecciones tracto digestivo | Enteritis causada por <i>Shigella flexneri</i> y <i>Shigella sonnei</i> : 1 tableta de 160/800 mg TMP-SMX cada 12 horas durante 5-10 días. Diarrea del viajero causada por <i>Escherichia coli</i> enterotoxigénica: 160/800mg TMP-SMX cada 12 horas durante 5 días. |
| Infección por <i>Pneumocystis jiroveci</i> | 15 a 20 mg/kg/día de TMP y 75 a 100 mg/kg/día de SMX una vez al día, administrada en dosis igualmente divididas cada 6 horas durante 14 a 21 días. |
| Profilaxis en pacientes neutropénicos. | 160/800 mg TMP-SMX una vez al día. |

Adaptado de “Goodman & Gilman. Las bases farmacológicas de la Terapéutica” (p. 1469), por Brunton, L. L., Lazo, J. S., Parker, K. L., 2011, McGraw Hill.

- Reacciones Adversas

A las dosis recomendadas, TMP-SMX es generalmente bien tolerado. No se ha demostrado que esta combinación provoque deficiencia de folato en los individuos sanos. No obstante, el margen entre los efectos nocivos para las bacterias y los seres humanos disminuye cuando existe deficiencia de folato en las células del paciente. En estos casos, este medicamento puede provocar anemia megaloblástica, leucopenia o trombocitopenia.³¹

Las reacciones adversas más comunes son trastornos gastrointestinales (náuseas, vómitos y anorexia) y reacciones alérgicas de la piel (como erupción cutánea y urticaria). La reacción local, el dolor, la ligera irritación y la tromboflebitis, después de la administración intravenosa son poco frecuentes. Durante su aplicación habitual, se han reportado las siguientes reacciones adversas en la población (tabla 5)^{34,35-43,44}

Tabla 5. Reacciones Adversas reportadas en pacientes tratados con TMP-SMX

| Trastorno | Reacción Adversa |
|--------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Hematológico | Agranulocitosis, Anemia aplásica, Trombocitopenia, Leucopenia, Neutropenia, Anemia hemolítica, Anemia megaloblástica, Hipoprotrombinemia, Metahemoglobinemia, Eosinofilia. |
| Cutáneo | Erupción fija medicamentosa dermatitis exfoliativa, erupción, erupción maculopapular, erupción morbiliforme, eritema, prurito, urticaria, eritema multiforme, fotosensibilidad, síndrome de Stevens Johnson, necrólisis epidérmica tóxica, erupción medicamentosa con eosinofilia y síntomas sistémicos. |
| Inmunitario | Hipersensibilidad/ Reacciones alérgicas (fiebre, angioedema, reacciones anafilactoideas, enfermedad del suero). |
| Gastrointestinal | Náuseas, vómitos, diarrea, anorexia, enterocolitis pseudomembranosa, glositis, estomatitis, transaminasas elevadas, bilirrubina elevada, hepatitis, colestasis. |
| Genitourinario | Nitrógeno ureíco elevado, creatinina sérica elevada, insuficiencia renal, cristaluria, nefritis intersticial, aumento en la diuresis. |
| Nervioso | Alucinaciones, Convulsiones, Neuropatía (incluida la neuritis periférica y parestesia), ataxia, vértigo, dolor de cabeza, meningitis aséptica/síntomas parecidos a los de la meningitis. |
| Endócrino | Diuresis e hipoglucemia. |
| Metabólico y nutricional | Hipercalcemia, hiponatremia. |
| Musculoesquelético | Artralgia, mialgia, rabdomiólisis. |
| Respiratorio | Tos, disnea, infiltrados pulmonares, vasculitis pulmonar. |
| Ocular | Uveítis. |
| Otros | Debilidad, fatiga, insomnio, Prolongación QT que resulta en taquicardia ventricular y torsades de pointes. |

- Interacciones medicamentosas

TMP es un inhibidor del CYP2C8 y del transportador de cationes orgánicos OCT2. Por su parte, el SMX es un inhibidor de CYP2C9. Por lo tanto, debe evitarse la administración conjunta de TMP-SMX con medicamentos que son sustratos de CYP2C8 (pioglitazona, repaglinida, rosiglitazona, paclitaxel, amiodarona y dapsona), CYP2C9 (cumarinas: warfarina, acenocoumarol, fenoprocumón, fenitoína y derivados de la sulfonilurea glibenclamida, gliclazida, glipizida, clorpropamida y tolbutamida) u OCT2 (Amantadina, memantina y metformina), ya que de lo contrario pueden presentarse las interacciones medicamentosas que se muestran en la tabla 6.^{34,35,44}

Tabla 6. Interacciones medicamentosas con TMP-SMX

| Fármaco | Descripción |
|----------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Diuréticos | Riesgo de trombocitopenia con púrpura, particularmente en pacientes de edad avanzada. |
| Anticoagulantes | Competencia con la unión a proteínas plasmáticas, aumentando así la fracción libre del anticoagulante, además provoca la inhibición del metabolismo, ocasionando el incremento del efecto anticoagulante (prolongación del tiempo de protrombina). |
| Fenitoína | Inhibición del metabolismo de la fenitoína, aumento de la concentración plasmática y el efecto antifolato. |
| Metotrexato | Competencia con la unión a proteínas plasmáticas y con el transporte renal del metotrexato, aumentando así la fracción libre de metotrexato y la exposición sistémica al mismo, lo que aumenta el riesgo de toxicidad como supresión de la médula ósea y anemia megaloblástica. |
| Ciclosporina | Disminución del efecto de la ciclosporina y mayor riesgo de nefrotoxicidad e hipercalcemia. |
| Digoxina | Incremento niveles plasmáticos de Digoxina, al reducir su secreción tubular. |
| Indometacina | Incremento niveles plasmáticos de SMX. |
| Pirimetamina | Provoca un sinergismo y aumenta el riesgo de desarrollar anemia megaloblástica, si se coadministra con pirimetamina como profilaxis contra la malaria en dosis superiores a 25 mg. |
| Antidepresivos Tricíclicos | Disminución de la eficacia de los antidepresivos tricíclicos y puede provocar prolongación del intervalo QT. |
| Hipoglucemiantes orales | Competencia con la unión a proteínas plasmáticas, aumentando el efecto de los hipoglucemiantes orales. |
| Amantadina | Incremento de las concentraciones plasmáticas por disminución de la depuración renal lo que aumenta el riesgo de reacciones adversas neurológicas, como son el delirio y las mioclonías. |
| IECA | Incremento del potasio sérico lo que provoca mayor riesgo de hipercalcemia. |
| Zidovudina | Incremento concentraciones plásticas, inducción de anormalidades hematológicas. Por lo tanto, existe la posibilidad de una mielotoxicidad aditiva. |
| Dofetilida | Inhibe la excreción renal y las concentraciones elevadas pueden causar arritmias ventriculares serias asociadas con la prolongación del intervalo QT, incluyendo torsades de Pointes. |
| Procainamida | Aumento de las concentraciones plasmáticas y su metabolito N-acetil activo (NAPA), lo que se asocia con la prolongación del intervalo QT |

- Farmacocinética

Trimetoprim y Sulfametoxazol se absorben rápidamente y casi completamente después de la administración oral. Tras la administración de una dosis única de 160/800 mg de TMP/SMX, la concentración plasmática máxima es de aproximadamente 1.5-3 µg/mL para TMP y de 40-80 µg/mL para SMX, entre 1 a 4 horas. Después de administrar por vía intravenosa la misma dosis a lo largo de una hora, se obtiene una concentración similar (46 y 3.4 µg/ml). Luego de la administración repetida de dicha dosis en intervalos de 12 horas, las concentraciones plasmáticas mínimas en el estado estacionario se alcanzan en 2 a 3 días y se encuentra entre 1.3 y 2.8 µg/mL para TMP y entre 32 y 68 µg/mL para SMX. ^{32-35,45,46}

El volumen de distribución de TMP (1.4-1.8 L/kg) es de ocho a nueve veces mayor que el del SMX (0.185-0.43 L/kg); mientras que la unión a proteínas plasmáticas es de 44% y 70% correspondientemente. Grandes cantidades de TMP y en menor medida SMX pasan del torrente sanguíneo al líquido intersticial y otros líquidos corporales extravasculares. Ambos fármacos se distribuyen ampliamente en varios tejidos después de la administración oral, como en el esputo, fluido vaginal y el fluido del oído medio; TMP también se distribuye a la secreción bronquial, y ambos pasan la barrera placentaria y se excretan en la leche materna. ^{32-35,45,46}

Aproximadamente el 80% de SMX se metaboliza en el hígado en al menos 5 metabolitos: los metabolitos N4-acetil (40% de la dosis), N4-hidroxi, 5-metilhidroxi, N4-acetil-5-metilhidroxi-sulfametoxazol y un conjugado de N-glucurónido. La generación del metabolito N4-hidroxi está mediada a través de CYP2C9. Aproximadamente el 30% de la dosis de TMP se metaboliza y experimenta metabolismo oxidativo a varios metabolitos, los más abundantes son los metabolitos 3 y 4 hidroxilados que representan aproximadamente el 65% y el 25% de la formación total de metabolitos. Los productos menores incluyen N-óxido derivados (<5%) y metabolitos bencílicos en cantidades aún más pequeñas. Estudios in vitro sugieren que TMP es un sustrato de la glucoproteína P, OCT1 y OCT2, y que el SMX no es un sustrato de la glucoproteína P. ^{32-35,45,46}

El tiempo de vida media de eliminación de ambos es muy similar, de 11 horas para TMP y de 10 horas para SMX. Ambas sustancias, así como sus metabolitos, se eliminan casi completamente por los riñones a través de filtración glomerular y secreción tubular, dando concentraciones en la orina de ambas sustancias activas considerablemente mayores que las concentraciones en la sangre. Aproximadamente el 60-80% de TMP y el 50-66% de SMX se excretan de forma inalterada en la orina, en un lapso de 24-72 horas. Una pequeña fracción de cada sustancia se elimina por las heces. La depuración renal de SMX es de aproximadamente 0.22 L/h y de 3.102-5.478 L/h para TMP. ^{32-35,45,46}

Farmacocinética Poblacional

La Farmacocinética Poblacional (*Population Pharmacokinetic PPK*) es un área de la farmacología clínica conceptualizada por primera vez en la década de los setentas por Sheiner y colaboradores.^{47,48} Este tipo de análisis busca identificar y cuantificar la variabilidad que producen distintos factores o covariables sobre la farmacocinética de un fármaco, esto a través del empleo de métodos matemáticos y estadísticos, frecuentemente con un enfoque empírico Bayesiano.^{49,50}

La absorción, distribución, metabolismo y eliminación de un fármaco pueden variar significativamente entre los individuos que se encuentran bajo un mismo régimen de dosificación.⁵¹ Esta variabilidad se puede atribuir a factores intrínsecos del paciente como la edad, insuficiencia renal o hepática, polimorfismos genéticos o a factores extrínsecos como el consumo de alimentos, tabaco, alcohol y medicación concomitante entre otros (tabla 7).⁵² En algunos casos estas fuentes de variabilidad pueden conducir a problemas de seguridad y eficacia en el tratamiento de un medicamento, para lo cual se vuelve esencial el planteamiento de estrategias dirigidas al ajuste de dosis.⁵³

La FC Poblacional puede aplicarse tanto en el desarrollo de fármacos (estudios preclínicos y ensayos clínicos), así como en el cuidado directo al paciente contribuyendo a que clínicos, farmacéuticas y agencias regulatorias puedan tomar decisiones sobre la prescripción de medicamentos en poblaciones específicas.⁵⁴ En el caso particular del cuidado directo al paciente, se utiliza como guía para establecer regímenes de dosificación personalizados/individualizados y conseguir un tratamiento óptimo.⁵⁵ Sin embargo, es en el área del desarrollo de fármacos donde se cuenta con una gran variedad de estudios, guías, documentos y otros elementos que facilitan su estandarización y realización.⁵⁶ Un ejemplo, son las guías emitidas por la FDA y dirigidas a la industria farmacéutica para la realización de estudios de Farmacocinética Poblacional (*FDA, Population Pharmacokinetics Guidance for Industry*).⁵⁷

Tabla 7. Factores o covariables que generan variabilidad en la FC de un fármaco.

| |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Demográficas: sexo, edad, peso, IMC, superficie corporal. |
| Fenotipo genético: polimorfismos en las isoformas del citocromo P450 (CYP2D6, CYP2C19, CYP2C9, CYP3A4) |
| Ambientales: tabaquismo, dieta, exposición a contaminantes entre otros. |
| Fisiológicas-fisiopatológicas: insuficiencia renal, insuficiencia hepática, hipertensión arterial, embarazo, enfermedades. |
| Medicamento: medicación concomitante (interacción fármaco-fármaco), forma farmacéutica, vía de administración e interacciones farmacológicas. |
| Otros factores: Variación circadiana, interacción con alimentos, actividad física, postura. |

Adaptado de "Population Pharmacokinetics I: Background, Concepts, and Models" (p. 1703), por Ette, E. I., & Williams, P. J., 2004, *Annals of Pharmacotherapy*, 38(10).

- Características distintivas de la Farmacocinética Poblacional

Los estudios de la Farmacocinética tradicional se enfocan en la determinación de los datos farmacocinéticos (C_{max} , t_{max} , ABC, $t_{1/2}$, Vd, Cl) de cada sujeto y el valor promedio en personas sanas o en pacientes con altos criterios de selección.⁵⁸ En las últimas décadas incrementó el interés por obtener parámetros farmacocinéticos que pudieran ser aplicados a poblaciones que son blanco de un agente farmacológico, evaluando las posibles fuentes de variabilidad sobre éste.⁵⁹ Así es como surge la Farmacocinética Poblacional, que tiene como objetivo la estimación cuantitativa de los parámetros farmacocinéticos poblacionales de efectos fijos (valores medios) y efectos aleatorios; variabilidad interindividual y residual. En esta última se incluye la variabilidad intraindividual, la variabilidad interocasión, error en la cuantificación del fármaco y los errores en las especificaciones propias del modelo.^{52,60}

La variabilidad interindividual muchas veces es percibida de forma incorrecta como un obstáculo que debe ser minimizado a través de un complejo diseño de estudio, condiciones controladas y con estrictos criterios de inclusión como sucede en los estudios farmacocinéticos tradicionales, donde los sujetos de estudio son generalmente voluntarios sanos o pacientes seleccionados lo más homogéneamente posible.⁵² Sin embargo, en la FC poblacional se busca explicar esta variabilidad, obteniendo información en pacientes hacia los cuales va dirigido el fármaco y en condiciones reales de su administración. Esta y otras diferencias se desarrollan a continuación y se resumen en la tabla 8.

Otra distinción importante se encuentra en la recolección de muestras. En los estudios farmacocinéticos tradicionales los sujetos se muestrean siempre de forma intensiva (más de 6 muestras por paciente), en el enfoque FC Poblacional el muestreo puede ser intensivo (Intensively) o escaso (Sparseley) cuando se aplica un modelo no lineal de efectos mixtos. El muestreo escaso que comprende la recolección entre 1-4 o 1-6 muestras por paciente permite su aplicación en “poblaciones especiales o vulnerables”: como neonatos, niños, ancianos, mujeres embarazadas, pacientes con VIH-SIDA, en cuidados intensivos y con cáncer, donde el número de muestras a obtener por sujeto es limitado por consideraciones éticas y médicas.^{52,61,62}

En el análisis FC Poblacional se pueden emplear dos tipos de datos; los experimentales y observacionales. Los datos experimentales surgen de estudios FC tradicionales, que como fue descrito previamente, son caracterizados por presentar condiciones controladas, dosificación homogénea entre sus participantes de estudio y un muestreo intensivo. Los datos observacionales se caracterizan por un control mínimo y pocas restricciones de diseño, en donde puede diferir; el régimen de dosificación y la cantidad de datos recolectados en cada sujeto, el tiempo de muestreo en relación con la administración del fármaco y la posibilidad de tener un muestreo escaso.^{50,52,53}

La metodología de la FC Poblacional permite además combinar datos provenientes de diversas fuentes. Por ejemplo, agrupar información de diferentes estudios, centros de investigación, fluido biológico (plasma y suero), utilizar datos experimentales y observacionales o bien incluir individuos tanto con muestreo escaso como intensivo. La combinación de distintos conjuntos de datos generalmente aumenta la potencia para identificar modelos multicompartimentales o no lineales, permite la incorporación de variables adicionales o puede alcanzarse mayor precisión en la estimación del modelo.^{52,53}

Algunas de las desventajas que presenta la FC Poblacional es que, aunque se dispone de la ayuda de programas bioinformáticos para automatizar parcialmente el desarrollo de modelo, se requiere de Farmacólogos con amplia experiencia y con conocimiento teórico previo en las áreas de la estadística, matemáticas, informática y farmacología.^{52,53,63} Además, es fundamental tener y saber utilizar un programa bioinformático con este tipo de enfoque, que frecuentemente suele tener un costo elevado de su licencia, la cual en muchos casos es temporal.⁶⁴

Tabla 8. Principales diferencias entre la FC Tradicional y Poblacional

| | FC Tradicional | FC Poblacional |
|-------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|
| Población | Generalmente voluntarios sanos, o pacientes cuidadosamente seleccionados | Vol. Sanos Pacientes pediátricos, ancianos, enfermos. |
| Tamaño del estudio | Pequeño | Variable |
| Variabilidad interindividual | Minimizada mediante criterios restrictivos. | Reconoce las fuentes de variabilidad y busca explicarla. |
| Muestreo | Intensivo | Intensivo Escaso (Modelo No Lineal de efectos mixtos) |
| Datos | Datos experimentales y Datos observacionales | Datos experimentales y Datos observacionales. |

Adaptado de “Population pharmacokinetics studies with nonlinear mixed effects modeling” por Shen, D., Lu, Z., 2007, In SAS Global Forum.

- Métodos de estimación

Aunque se han desarrollado diferentes métodos matemáticos para la estimación de los parámetros farmacocinéticos poblacionales destacan: los de datos agrupados naive (Naive Pooled Data Method-NPD), dos etapas (Two-stage Method) y el modelo no lineal de efectos mixtos (Nonlinear Mixed Effects Models), el cual genera estimaciones de parámetros farmacocinéticos con menor sesgo. El método NPD es inferior a los otros dos métodos para estimar los parámetros poblacionales sin embargo, la elección de estos y otros métodos disponibles dependerá de los objetivos del análisis.^{66,67}

1. Método en dos etapas

Con este método, en una primera etapa se estiman los parámetros farmacocinéticos de cada sujeto, ajustando por regresión no lineal la curva de concentración-tiempo al modelo FC seleccionado. En la segunda etapa se analiza estadísticamente el conjunto de los parámetros individuales obtenidos en la primera etapa, obteniendo así las estimaciones de los parámetros poblacionales. En este tipo de enfoque puede usarse un programa bioinformático convencional. Como desventajas este método no es útil para identificar fuentes de variabilidad y no puede aplicarse cuando el muestreo es escaso (pocas muestras por paciente).^{50,66,67}

2. Modelo de efectos mixtos

En este método la resolución del modelo se realiza en una sola etapa, calculando simultáneamente el conjunto de los parámetros de efectos fijos y aleatorios. Esto garantiza que las correlaciones confusas y heterogeneidad que pudiera presentarse en los datos observacionales se tengan contemplados. Para ello es necesario el empleo de programas computacionales específicos. En este tipo de estimación, la determinación de los parámetros frecuentemente es mediante el método de máxima verosimilitud. La probabilidad de los datos se escribe en función de los parámetros del modelo, y las estimaciones de los parámetros se eligen para maximizar esta probabilidad, es decir las mejores estimaciones de los parámetros son aquellas que tienen mayor probabilidad de ocurrir según los datos observados. El número de muestras que aporta cada sujeto en este tipo de estimación es pequeño (escaso).⁶⁶⁻⁷⁰

- Desarrollo de un modelo Farmacocinético Poblacional

En la ejecución de un estudio FC poblacional, la construcción del modelo es la tarea más compleja de realizar. El desarrollo de un modelo es considerado como un “arte” ya que se van evaluando mediante prueba y error diferentes modelos, para finalmente llegar a la selección del modelo final. Es importante tener en cuenta que todos los modelos de predicción son imperfectos por lo tanto, siempre se estará lejos de conseguir el “mejor modelo” y los hallazgos que se obtengan a partir de éste deben servir únicamente como una estimación, recomendación o guía.⁷⁰ Sin embargo, para tener mejores aproximaciones se deben incluir ciertos aspectos (tabla 9) que contemplen la evaluación y validación del modelo a través de distintas herramientas de diagnóstico para que pueda tener la utilidad, impacto y aplicación deseada.

Tabla 9. Aspectos que incluir en el desarrollo de un modelo FC poblacional.

| |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Recolección de Datos |
| Registrar con precisión los tiempos de muestreo, el no. de muestras por paciente y la dosis. ⁵² Reconocer la existencia de variables continuas y categóricas. ⁵¹ |
| Análisis exploratorio |
| Determinar valores atípicos, correlación entre variables etc. Algunos de los datos recolectados pueden estar incompletos (pruebas de laboratorio) en este caso, puede ser necesario algún tipo de imputación. ⁵⁴ |
| Modelo estructural |
| Seleccionar el modelo compartimental (1,2,3 compartimentos). Estimar los parámetros farmacocinéticos iniciales del sujeto a partir de representaciones gráficas o de datos de la bibliografía. ^{50,52,54} |
| Modelo de variabilidad interindividual y error aleatorio |
| Estimación de los parámetros poblacionales: de efectos fijos, efectos aleatorios interindividuales (η , ω^2) y efectos aleatorios residuales (ϵ , σ^2). ⁵²⁻⁵⁵ |
| Construcción modelo de covariables |
| Identificar las variables que son capaces de explicar parte de la variabilidad de un parámetro farmacocinético dado. Incluir cada una de las covariables a su vez en cada parámetro FC hasta agotarlas. Construir el modelo FC final con las covariables seleccionadas tomando en cuenta el principio de parsimonia. Considerar el valor de la función objetivo (OFV, objective function value) para determinar la significancia estadística. ^{50,68,71} |
| Evaluación del Modelo |
| Evaluar el modelo en todas las etapas de desarrollo utilizando los siguientes criterios: Likelihood, predicciones de la población (PRED) y las predicciones individuales (IPRE) frente a las concentraciones observadas, residuales ponderados (WRES, Weighted residuals), o residuales condicionales (CWRES, Conditional residuals) vs PRED o vs tiempo, Histograma y/o gráfico QQ de WRES o WRES condicionales y los gráficos de verificación predictiva visual (VPC, Visual Predictive Check) ^{51,54,57,72} |
| Validación del Modelo |
| Validación interna y externa. La validación externa es la más estricta, ya que consiste en emplear el modelo predictivo desarrollado en otra muestra de pacientes. La validación interna usa los datos de los sujetos a partir de los cuales se ha desarrollado el modelo predictivo. Algunos de las técnicas más utilizadas para la validación interna son: Apparent validation o rendimiento aparente, Data splitting o división de los datos, Cross-validation o validación cruzada y Bootstrap. ^{54,73} |

Una vez que el modelo Farmacocinético Poblacional se ha desarrollado y validado, los resultados deben reportarse y comunicarse incluyendo tablas y gráficos,^{54,72,74} con la información referente a los puntos de la tabla 9. Al determinar la magnitud del efecto de las variables independientes sobre la farmacocinética del fármaco y en función del tipo de aplicación que se abordó en el estudio (desarrollo de fármacos o atención directa en el cuidado del paciente), se pueden generar recomendaciones para: el diseño de guías de dosificación, etiquetado de medicamentos, comunicación de aspectos importantes sobre la farmacología del principio activo a clínicos y a las agencias regulatorias y en el caso de los ensayos clínicos ayudar a establecer dosis iniciales, todo esto en conjunto con la Farmacodinamia Poblacional, la cual establece una relación dosis-respuesta, a través del ABC y la CMI para establecer mejores regímenes de dosificación.^{52,75}

- Programas Bioinformáticos

Actualmente para el desarrollo de estudios de FC Poblacional se dispone de diferentes programas bioinformáticos, que siguen como método de estimación un “modelo no lineal de efectos mixtos”. Por ejemplo, NONMEM el primer software creado y disponible en la década de los ochentas, considerado el estándar de oro sin embargo, la licencia de este programa tiene un costo elevado, lo cual hace más difícil su acceso.⁷⁶⁻⁷⁸ Otro programa disponible es MONOLIX, que con el mismo tipo de estimación permite la realización de modelos FC/FD poblacionales y simulación de datos, aplicados tanto en el área preclínica como clínica de la farmacología. Fue desarrollado en el 2003 por el Grupo Monolix, un equipo científico académico con el apoyo de la industria farmacéutica. La versión actual “2019R2” tiene licencia de Lixoft. MONOLIX combina un algoritmo estocástico de maximización de expectativas conocido como “SAEM” por sus siglas en inglés y un procedimiento Monte Carlo de cadenas de Markov (MCMC) para la estimación de máxima verosimilitud. Este programa proporciona una interfaz fácil de usar, una biblioteca de modelos FC/FD, gráficos de bondad de ajuste y además se encuentra disponible de forma gratuita para académicos y agencias regulatorias.^{70,79-82}

Con estos y otros programas (tabla 10), se han realizado cada vez más estudios de FC Poblacional en una gran variedad de fármacos como: aminoglucósidos, teofilina, valproato, vancomicina y antibióticos, donde el riesgo de desarrollar resistencia aumenta por estar expuesto a concentraciones subterapéuticas o en otros grupos de fármacos con estrecho margen terapéutico, siendo necesario el establecimiento de guías o recomendaciones para la optimización de su régimen de dosificación.

^{50,64,83}

Tabla 10. Ejemplos de los programas bioinformáticos disponibles para la FC Poblacional.

| Software | Distribuidor |
|----------|-----------------|
| NONMEM | ICON |
| MONOLIX* | Lixoft |
| Phoenix | Pharsight |
| Kinetica | AdeptScientifit |
| S-ADAPT* | USC |

*Gratuitos

Adaptado de “*Fundamentals of Population Pharmacokinetic Modelling*” (p. 522), por Kiang, T. K. L., Sherwin, C. M. T., 2012, *Clinical Pharmacokinetics*, 51(8).

Variabilidad Farmacocinética

TMP-SMX puede presentar gran variabilidad en los parámetros farmacocinéticos lo que puede originar falta de seguridad y eficacia en el tratamiento. Las causas de esta modificación pueden ser dependientes del paciente, como los factores fisiopatológicos y clínicos, exigiendo en muchas ocasiones modificaciones en la posología.

Si estas características no se contemplan en el diseño del régimen de dosificación, pueden originarse intoxicación o fracaso terapéutico. Un estudio realizado por Lares-Asseff y colaboradores, en el que se analizó la distribución de TMP-SMX a tejidos profundos en ratas bien nutridas y desnutridas, demostró que existe alteración de la farmacocinética de ambos medicamentos por efecto de la desnutrición, disminuyendo la capacidad de biotransformación de estos fármacos.⁸⁴ No se sabe si este mismo comportamiento puede suceder en el ser humano que padece algún tipo de malnutrición. Además de la absorción, el resto de los parámetros farmacocinéticos pueden verse modificados por causas fisiopatológicas del paciente.

Evidencia de farmacocinética convencional y poblacional de TMP-SMX

Desde inicios de los 70’s se han publicado diversos estudios de la farmacocinética tradicional de Trimetoprim-Sulfametoxazol (individual y en combinación) en adultos sanos sin embargo, también se han reportado estudios en otro tipo de población y con un tamaño de muestra variable, por ejemplo en adultos y niños con infección por *Pneumocystis jirovecii* con y sin disfunción renal (N=22),⁸⁵ en niños con atresia biliar (N=4),⁸⁶ en pacientes pediátricos con infección definida (N=5).⁸⁷

Por otro lado, realizando la búsqueda bibliográfica de estudios donde se empleen modelos de farmacocinética poblacional de TMP-SMX se encontraron tres estudios; en pacientes adultos críticamente enfermos en unidad de cuidados intensivos por infección por *Pneumocystis jirovecii*,⁸⁸ otro donde se realiza la comparación entre adultos críticamente enfermos con y sin VIH/SIDA (N=17)⁸⁹ y en pacientes adultos con sobre peso y obesidad (N=36).⁹⁰

Finalmente, la publicación más reciente disponible es un estudio multicéntrico reportado en el 2017 de una farmacocinética poblacional en niños y adolescentes con una prescripción de TMP-SMX (N=153),⁹¹ donde se reportó que el Vd y el CI disminuyen con la edad sin embargo, el estudio enumera diversas limitaciones, una de ellas relacionada a la capacidad predictiva del modelo.

Tabla 11. Publicaciones de Farmacocinética convencional y poblacional de TMP-SMX

| Autor | Título | Población | Tamaño de muestra | Año | Referencia |
|-----------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|------------------------------|------------|-------------------|
| Siber GR | Pharmacokinetics of intravenous trimethoprim-sulfamethoxazole in children and adults with normal and impaired renal function. | Niños y adultos | Niños =17 Adultos N= 5 | 1982 | 85 |
| Lares-Asseff I. | Kinetic effects of trimethoprim-sulfamethoxazole in children with biliary atresia: a new dosing regimen. | Niños | N=4 | 1996 | 86 |
| Wilfert CM | Trimethoprim-sulfamethoxazole in children: pharmacokinetics and clinical studies. | Niños | N=5 | 1973 | 87 |
| Chin TWF | Pharmacokinetics of Trimethoprim-Sulfamethoxazole in Critically Ill and Non-Critically Ill AIDS Patients | Adultos | N=17 | 1995 | 89 |
| Hall RG | Fractal Geometry-Based Decrease in Trimethoprim-Sulfamethoxazole Concentrations in Overweight and Obese People | Adultos | N=36 | 2016 | 90 |
| Autmizguine J | Population Pharmacokinetics of Trimethoprim-Sulfamethoxazole in Infants and Children. | Niños | N=153 | 2017 | 91 |

METODOLOGÍA

Diseño del estudio

Estudio prospectivo, observacional, descriptivo y longitudinal.

Riesgo del estudio

Riesgo Mínimo

Población

- Población objetivo

Pacientes pediátricos en los que se administre TMP-SMX como tratamiento o profilaxis.

- Población elegible

Pacientes pediátricos que reciben como tratamiento o profilaxis TMP-SMX prescrito por su médico tratante, atendidos en las áreas de Hematología, Oncología, Infectología e Inmunología del Instituto Nacional de Pediatría por un año a partir de la fecha de aprobación del protocolo en el 2019.

Criterios de Selección

- Criterios de inclusión

1. Pacientes Pediátricos
2. Hombre y Mujer
3. Con edades entre 1 mes y 18 años.
4. Que firmen el consentimiento o el asentimiento informado según sea el caso.
5. Atendidos por el Servicio de Oncología, Hematología, Infectología e Inmunología del Instituto Nacional de Pediatría (INP).
6. Pacientes que reciban como tratamiento o profilaxis TMP-SMX por lo menos 2 días (estado estacionario del medicamento).

- Criterios de Exclusión

1. Pacientes pediátricos con insuficiencia renal que requieran de hemodiálisis o diálisis.
2. Disfunción hepática con elevación de bilirrubinas y/o de transaminasas más del doble de valores normales.
3. Diarrea aguda, que puede afectar la absorción del medicamento.

- Criterios de Eliminación
1. Pacientes en los que por decisión del médico tratante se suspenda la administración de TMP-SMX.
 2. Retiro voluntario del paciente, padres y/o tutores.
 3. Pacientes que presenten alguna complicación o fallezcan durante el seguimiento.

Ubicación del Estudio

El reclutamiento y muestreo de los pacientes se realizó en las áreas de Oncología, Hematología, Infectología e Inmunología del INP en un periodo de un año a partir de su aprobación. El procesamiento y cuantificación de las muestras se realizó en Laboratorio de Farmacología Clínica de la Torre de Investigación del INP.

Tamaño de muestra

El tamaño de muestra para un estudio de farmacocinética poblacional implica considerar factores como la precisión y exactitud en las determinaciones de los parámetros FC, la potencia y la sensibilidad, así como el número de covariables a estudiar, donde no se recomienda introducir más de una covariable por cada 10 a 20 pacientes. En este caso al analizar el efecto únicamente de dos covariables edad y estado nutricional del paciente el tamaño de muestra propuesto es de 30 pacientes, sin riesgo de un modelo inestable lo cual se corroboró por medio de la validación interna aplicando la técnica de bootstrap.⁹²⁻⁹⁴

VARIABLES

| Variable | Tipo | Unidad de Medida/categorías | Definición operacional |
|---------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Demográficas y antropométricas | | | |
| Edad | cuantitativa continua | Meses | Tiempo de vida del paciente en meses a partir de la fecha de nacimiento registrada en el expediente, hasta el día de muestreo del estudio. |
| Sexo | cualitativa nominal dicotómica | hombre mujer | Conjunto de individuos que tienen uno o varios caracteres comunes. Información registrada en el expediente. |
| Peso | cuantitativa continua | kg | Peso del paciente registrado en el expediente el día de muestreo del estudio. |
| Talla | cuantitativa continua | cm | Estatura del paciente registrado en el expediente el día de muestreo del estudio. |
| Indicador del estado nutricional | cuantitativa continua | Z Score: Peso para la edad Peso para la talla IMC para la edad | Indicador del estado nutricional en función del sexo y edad para niños <5 años y >5 años, determinado en el programa Who AntroPlus. |
| Estado nutricional | cualitativa nominal dicotómica. | Con desnutrición Sin desnutrición | Diagnóstico dicotomizado del estado nutricional en niños con desnutrición y sin desnutrición con base al Z Score como indicador. |
| Medicación concomitante | cualitativa nominal dicotómica | Si no | El paciente recibe medicamentos coadministrados con TMP-SMX y prescritos por el |

| | | | |
|--------------------------------------------|-----------------------|--------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| | | | médico tratante, registrado en el expediente el día de muestreo del estudio. |
| Número total de Medicamentos concomitantes | cuantitativa continua | | Total de medicamentos coadministrados con TMP-SMX y prescritos por el médico tratante, registrado en el expediente el día de muestreo del estudio. |
| Pruebas de Laboratorio | | | |
| Creatinina sérica | cuantitativa continua | mL/min | Prueba de laboratorio para determinar la capacidad de filtrado de los riñones registrado en el expediente en la fecha más cercana al día de muestreo del estudio. |
| Fosfatasa Alcalina | cuantitativa continua | IU/L | Indicador función hepática registrado en el expediente en la fecha más cercana al día de muestreo del estudio. |
| TGO (AST) | cuantitativa continua | IU/L | Indicador función hepática registrado en el expediente en la fecha más cercana al día de muestreo del estudio. |
| TGP (ALT) | cuantitativa continua | IU/L | Indicador función hepática registrado en el expediente en la fecha más cercana al día de muestreo del estudio. |
| Proteínas totales | cuantitativa continua | g/dL | Cantidad total de albúmina y globulina en plasma, registrada en el expediente en la fecha más cercana al día de muestreo del estudio. |
| Albúmina | cuantitativa continua | g/dL | Cantidad de albúmina en plasma, registrada en el expediente en la fecha más cercana al día de muestreo del estudio. |

| Estudio Farmacocinético | | | |
|------------------------------------------|-----------------------|--------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Vía de administración TMP-SMX | cuantitativa nominal | Oral, intravenosa, otra. | Prescrita por el médico tratante, registrado en el expediente el día de muestreo del estudio. |
| Cantidad y Dosis de TMP-SMX administrada | cuantitativa continua | mg/kg/día | Cantidad y Dosis prescrita por el médico tratante, registrado en el expediente el día de muestreo del estudio. |
| Tiempo de Muestreo | cuantitativa continua | Horas | Tiempo de muestreo seleccionado aleatoriamente de entre los siguientes tiempos: 0.5,1,2,4,6,8,12,24 hrs. |
| Hora exacta de toma de la muestra | cuantitativa continua | Horas | Tiempo exacto en que se tomó la muestra sanguínea. |
| Número de muestras por paciente | cuantitativa continua | 1,2,3 muestras | Número de puestas sanguíneas que aportó cada paciente en el estudio. |

CONSIDERACIONES ÉTICAS

Este estudio se condujo bajo los criterios de ética para la realización de investigación en seres humanos en concordancia con la declaración de Helsinki, así como a la Ley General de Salud, el marco legal de México y en la NOM-012-SSA3-2012.⁹⁵

El estudio se sometió a la aprobación de los Comités de Investigación, Ética y Bioseguridad del Instituto Nacional de Pediatría con el número de registro Institucional 014/2019 emitido el 12 de marzo del 2019.

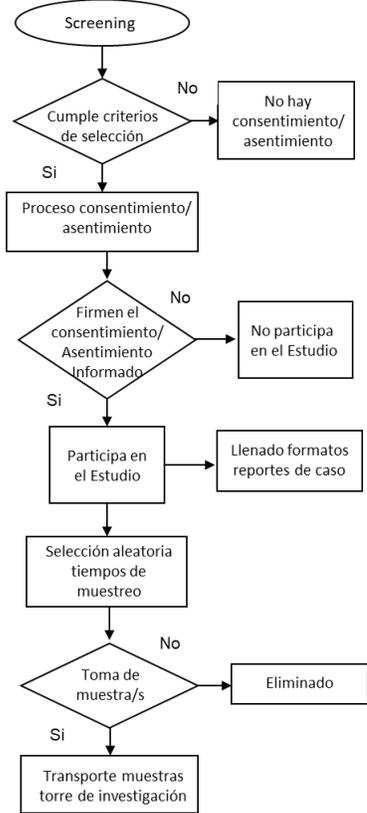
Los datos recolectados en la investigación son estrictamente de carácter científico y confidencial, por lo que se mantuvo en todo momento el anonimato de los pacientes. No se llevó a cabo ningún tipo de intervención para el paciente que no estuviera indicada por su médico tratante. Se contó con el consentimiento informado de todos los participantes y asentimiento informado para los pacientes mayores de 12 años.⁹⁶

CONSIDERACIONES DE BIOSEGURIDAD

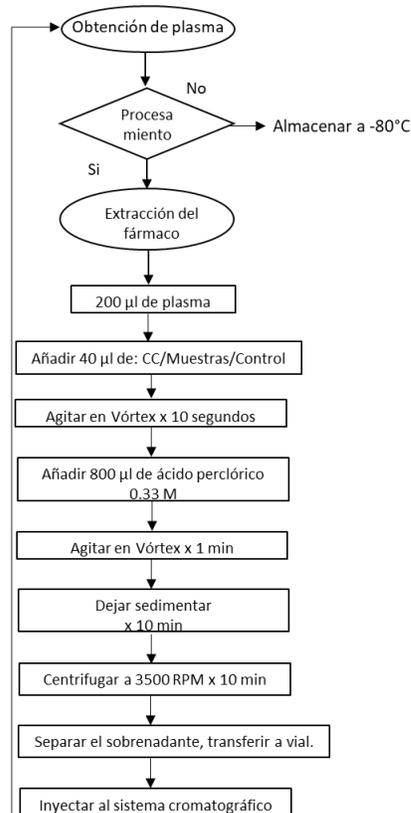
Este estudio presentó un nivel de riesgo 2 debido a que algunas de las muestras sanguíneas se obtuvieron de pacientes con diagnóstico conocido con el Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH) sin embargo, es importante señalar que no se aisló ni se trabajó directamente con el virus. Se obtuvieron desechos CRETIB para los cuales se tuvo la protección, el manejo y disposición final correspondiente.⁹⁷⁻¹⁰⁰

MÉTODOS

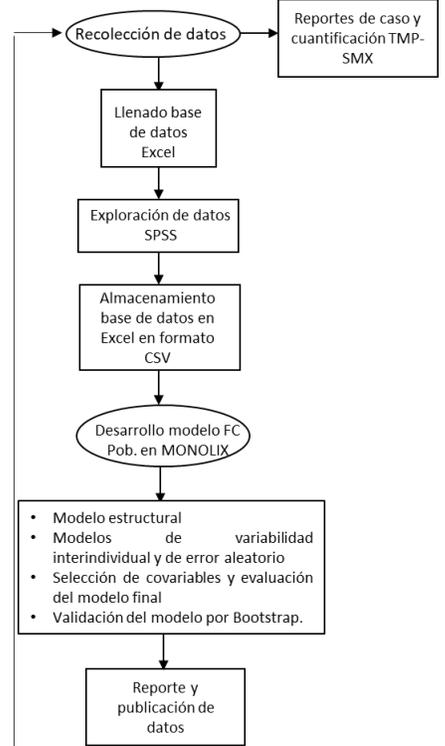
1º Etapa. Reclutamiento y muestreo



2º Etapa. Determinación de TMP-SMX en plasma



3º Etapa. Desarrollo de un modelo FC Pob.



1° Etapa. Reclutamiento y muestreo.

En las áreas de hospitalización de Hematología, Infectología e Inmunología del Hospital se identificaron a los pacientes con prescripción de TMP-SMX y que además cumplieran con los criterios de selección según se determinara en su expediente. De los pacientes que aceptaron participar se obtuvo el consentimiento y asentimiento informado en el caso de los niños mayores de 12 años.

Se seleccionaron de forma aleatoria mediante minimización los tiempos de muestreo que aportaría cada paciente, posteriormente se tomaron las muestras de sangre (1-1.5 mL cada una) en tubos vacutainer con heparina de sodio (VACUETTE®) registrando en los tubos; la fecha de muestreo, ID del paciente, tiempo de muestreo y la hora exacta en que se tomó la muestra. Las muestras se almacenaron en refrigeración a 4 °C para después ser trasladadas al laboratorio de Farmacología de la Torre de Investigación del INP, lugar donde se centrifugaron a 3,500 RPM durante 10 minutos, separando el plasma en criotubos (NUNC®) para después ser almacenados a -80 °C hasta su análisis.

Después del muestreo se llenaron las hojas de recolección de datos (a partir del expediente físico y electrónico (Medsys), incluyendo datos como el ID de paciente, vía de administración, forma farmacéutica, dosis, tiempo de muestreo, número de muestras tomadas por paciente, concentración determinada de TMP y SMX, datos demográficos y clínicos, pruebas de laboratorio entre otros.

2° Etapa. Determinación de TMP-SMX en plasma a partir de un método analítico previamente validado.

- Equipo, materiales y reactivos de laboratorio

Tabla 12. Instrumentos y Equipo de Laboratorio

| Descripción | Marca | Modelo |
|--------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|-----------------------------------------------------------|
| Balanza Analítica | SARTORIUS | M-Power AZ-214 |
| HPLC equipo con: Bomba Cuaternaria Detector UV-VIS Inyector Automuestreador | WATERS | Waters serie 515 Waters serie 2487 Waters serie 717 |
| Micropipeta 100 μ L | EPPENDORF | Research Plus |
| Micropipeta 1000 μ L | EPPENDORF | Research Plus |
| Agitador Vórtex | FISHER SCIENTIFIC | Vortex Genie 2 |
| Agitador Magnético | CORNING | PC-420D |
| Centrífuga | HERMLE LABNET | Z 326 K |

Tabla 13. Materiales de Laboratorio

| Descripción | Marca |
|------------------------------------------------------|------------|
| Membrana para filtración 0,45 µm, 25 mm | WHATMAN |
| Tubos cónicos de polipropileno 15 mL, tapón de rosca | SANTA CRUZ |
| Micropuntas para micropipeta 100 µL | AXYGEN |
| Micropuntas para micropipeta 1000 µL | AXYGEN |
| Inserto de viales de vidrio 250 µL | WATERS |
| Viales de vidrio con tapón 1 mL | WATERS |

Tabla 14. Reactivos de Laboratorio

| Descripción | Marca | CAS |
|----------------------------------------|----------------|-----------|
| Fosfato de potasio monobásico | J.T. BAKER | 7778-77-0 |
| Acetonitrilo Grado HPLC | MERCK-MILIPORE | 75-05-8 |
| Metanol Grado HPLC | J.T. BAKER | 67-56-1 |
| Ácido Acético Glacial Grado HPLC | MERCK-MILIPORE | 64-19-7 |
| Ácido perclórico | J.T. BAKER | 7601-90-3 |
| Trimetoprim, estándar de referencia | SANTA CRUZ | 738-70-5 |
| Sulfametoxazol, estándar de referencia | SANTA CRUZ | 723-46-6 |

Otros:

- Agua desionizada grado HPLC, sistema de purificación de agua Milli-Q
- Plasma obtenido del banco de Sangre del Instituto Nacional de Pediatría

Soluciones:

- Solución Buffer de Fosfatos 0.05 M
- Solución Ácido Perclórico 0.33 M
- Solución Stock TMP 1 mg/mL
- Solución Stock SMX 2 mg/mL

- CC1, 0.25 TMP/5 SMX $\mu\text{g}/\text{mL}$
- CC2, 0.5 TMP/10 SMX $\mu\text{g}/\text{mL}$
- CC3, 1 TMP/20 SMX $\mu\text{g}/\text{mL}$
- CC4, 2 TMP/40 SMX $\mu\text{g}/\text{mL}$
- CC5, 3 TMP/60 SMX $\mu\text{g}/\text{mL}$
- CC6, 4 TMP/80 SMX $\mu\text{g}/\text{mL}$
- CC7, 5 TMP/100 SMX $\mu\text{g}/\text{mL}$
- Muestra Control Bajo 0.750 TMP/15 SMX $\mu\text{g}/\text{mL}$
- Muestra Control Medio 2.5 TMP/50 SMX $\mu\text{g}/\text{mL}$
- Muestra Control Alto 4.5 TMP/90 SMX $\mu\text{g}/\text{mL}$

- Preparación de las muestras

Para la extracción de TMP y SMX de las muestras y los estándares del plasma, se siguió el método reportado por TB Vree y colaboradores,¹⁰¹ empleando la técnica de precipitación de proteínas con ácido perclórico 0.33 Molar (figura 7).

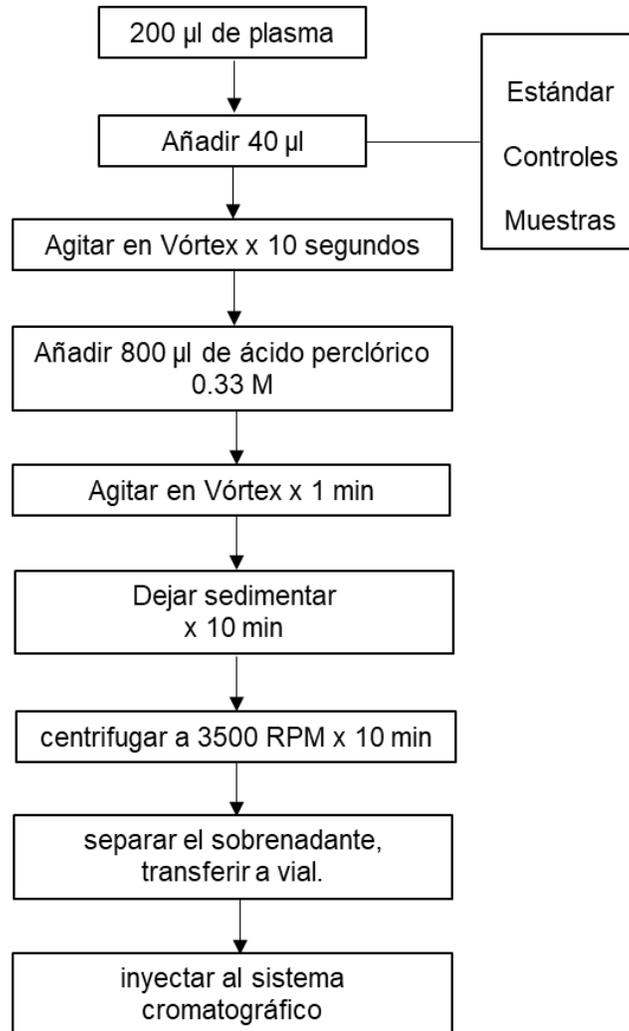


Figura 7. Método de Extracción de TMP y SMX de plasma

- Condiciones Cromatográficas

El sistema cromatográfico HPLC utilizado para la cuantificación de Trimetoprim y Sulfametoxazol fue acoplado a una bomba 515; Autoinyector 717, detector UV-Vis 2487 todos de la marca Waters. Columna cromatográfica XBridge fase reversa C18 (150 × 3.9 mm) con un tamaño de partícula de 5 µm. Fase móvil; fosfato de potasio monobásico 0.05 M, acetonitrilo, metanol, en una proporción de 70:15:15 y 0.01% de ácido acético. Velocidad de flujo de 1.0 mL/min a una longitud de onda de 225 nm, volumen de inyección de 150 µL para cada muestra y tiempo de corrida de 7 min.

- Estandarización del método analítico previamente validado para la cuantificación de TMP-SMX

El método utilizado para el análisis fue previamente desarrollado y validado en el laboratorio,¹⁰² demostrando cumplir con los criterios de desempeño establecidos según la Norma Oficial Mexicana NOM-177-SSA-2013.¹⁰³ Sin embargo, se realizó una validación corta evaluando los siguientes parámetros de desempeño.

➤ Selectividad

La selectividad se determinó analizando muestras blanco de diferentes plasmas obtenidos del banco de sangre del Instituto Nacional de Pediatría, muestras blanco con una mezcla de dos plasmas y muestras plasmáticas adicionadas con diferentes estándares como acetaminofen, ácido acetil salicílico, ácido salicílico, cafeína, heparina, ibuprofeno y el estándar de trimetoprim y sulfametoxazol.

➤ Linealidad

Para determinar si la respuesta obtenida era proporcional a la concentración adicionada, se prepararon curvas de calibración en plasma en el intervalo de concentración para TMP de 0.25 a 5 µg/mL y para SMX de 5 a 100 µg/mL.

➤ Precisión

Se analizaron muestras de plasma, utilizando el procedimiento descrito anteriormente en un mismo día de trabajo. Se determinó el coeficiente de variación de los datos (CV%), el cual debe ser menor o igual al 15%.

$$CV \% = \frac{\text{Desviación Estandar (DS)}}{\text{Promedio } (\bar{X})} \times 100$$

3° Etapa. Desarrollo de un modelo farmacocinético poblacional.

El análisis FC Poblacional se realizó utilizando un modelo no lineal de efectos mixtos a partir del software MONOLIX (versión 2019R2; Lixoft, Antony, Francia) el cual combina un algoritmo estocástico de maximización de expectativas (SAEM) y un procedimiento Monte Carlo de cadenas de Markov (MCMC) para maximizar la probabilidad (likelihood). Para mayor precisión, los errores estándar de las estimaciones se calcularon utilizando la matriz de información de Fisher mediante aproximación estocástica.

- Llenado base de datos

Se recolectó la información obtenida a partir de los reportes de caso (Formato 1. Identificación del paciente, Formato 2. Pruebas de Laboratorio y Formato 3. Recolección tiempos de muestreo) en la base de datos del estudio a través de una tabla dinámica en Excel (Microsoft, Redmond, WA).

La aproximación del diagnóstico del estado nutricional se determinó con base al indicador del Z Score; peso para la edad, peso para la talla e IMC para la edad, en función de la edad (menores y mayores de 5 años) y sexo (hombre y mujer), utilizando el programa WHO AnthroPlus (World Health Organization, Geneva, Switzerland). Se ingresó a la base de datos los valores del Z Score y además se añadió una nueva covariable con el estado nutricional dicotomizado (pacientes con desnutrición, pacientes sin desnutrición).

- Exploración de datos

En el análisis exploratorio de los datos, se determinaron valores atípicos, tipo de distribución, estadística descriptiva y se realizaron las imputaciones de los missing data de las pruebas de laboratorio mediante el método de regresión lineal, todo esto utilizando el Software SPSS (versión 21.0; IBM, Armonk, NY, USA). Posteriormente se creó una base de datos en Excel para cada fármaco, con una organización específica de las variables y de los datos. Finalmente, estas bases se almacenaron en formato "CSV" para que el programa MONOLIX las reconociera.

- Modelo estructural

En el programa MONOLIX, los datos de concentración-tiempo de TMP y SMX se describieron mediante el modelado Farmacocinético compartimental. Se analizaron los modelos de uno y dos compartimentos con eliminación de orden cero y primer orden.

- Variabilidad interindividual y residual

La variabilidad interindividual de los parámetros FC se modeló asumiendo una distribución exponencial de acuerdo a la siguiente ecuación: $\theta_j = \theta_p \cdot \exp(\eta_j)$ donde θ_j es el estimado para un parámetro FC en el paciente j^{th} predicho por el modelo, θ_p es el valor típico (medio) del parámetro FC en la población (CL, V), y η es una variable aleatoria con una distribución normal, una media igual a cero y una varianza ω^2 .

La variabilidad residual, la cual incluye la variabilidad interindividual, errores de medición y en la especificación del modelo, fue estimada utilizando modelos de error constante y proporcional: $C_{ij} = C_j + \varepsilon_{add}$ y $C_{ij} = C_j(1 + \varepsilon_p)$, donde C_{ij} y C_j son las concentraciones observadas y predichas de TMP y SMX para el paciente j^{th} en el tiempo i , respectivamente, donde ε es el error, una variable aleatoria con distribución normal, una media igual a cero y varianza σ^2 .

- Selección de covariables

Una vez determinado el modelo básico estructural, se exploró la relevancia de las covariables más significativas ($p < 0.05$). Se investigaron modelos alométricos basados en recomendaciones previas para el análisis de los datos en pacientes pediátricos, así como modelos lineales simples. Cada una de las posibles covariables se incorporó al modelo básico, de una en una con el parámetro poblacional correspondiente, únicamente integrando hasta 2 covariables por posible modelo y probando con los 4 modelos de error (constante, proporcional, combinación 1 y combinación 2). Las covariables se retuvieron en el modelo si se asociaron con una mayor significancia en el valor de la función objetivo.

- Selección y Evaluación del modelo final

A través de la función de verosimilitud (log-likelihood), el criterio de información de Akaike (Akaike information criterion, AIC) y el criterio de información bayesiano (Bayesian information criterion, BIC) se seleccionó el modelo final. El ajuste del modelo se inspeccionó visualmente mediante la generación de gráficos de diagnóstico, incluidas las concentraciones de TMP y SMX observadas versus las predicciones poblacionales (PRED) e individuales (IPRED) y los residuales ponderado individuales (IWRES). Los modelos se seleccionaron adicionalmente en función de la precisión de las estimaciones de los parámetros, la medida de variabilidad y el valor de la función objetivo (objective function value, OFV). Se consideró que una reducción en la OFV de más de 3.84 (diferencia de probabilidad de log -2) era significativa.

- Validación del modelo

La precisión y exactitud del modelo se evaluaron aplicando las técnicas estadísticas de remuestreo de bootstrapping y las predicciones visuales de predicción corregida (Prediction corrected-visual predictive check, pc-VPC). Se obtuvieron cien muestras aleatorias con reemplazo de la base de datos original a través de MATLAB (versión R2020a; Mathworks, MA, US.), para después calcular los intervalos de confianza del 95% de los parámetros poblacionales estimados. Para el gráfico pc-VPC, el modelo se consideró estable si menos del 10% de las simulaciones quedaban fuera de los intervalos de confianza del 90% de las concentraciones medidas de TMP y SMX. Los percentiles 10, 50 y 90 de las concentraciones simuladas se representaron gráficamente y se superpusieron a las concentraciones observadas.

RESULTADOS

1° Etapa. Reclutamiento y muestreo.

Durante el periodo de reclutamiento (mayo 2019-enero 2020), en las áreas de Oncología, Hematología, Inmunología e Infectología de Instituto Nacional de Pediatría, 57 pacientes recibieron por prescripción de su médico tratante TMP-SMX, donde 40 de ellos pudieron ser reclutados con base al cumplimiento de los criterios de selección. Sin embargo, únicamente 32 pacientes fueron muestreados. (Figura 8)

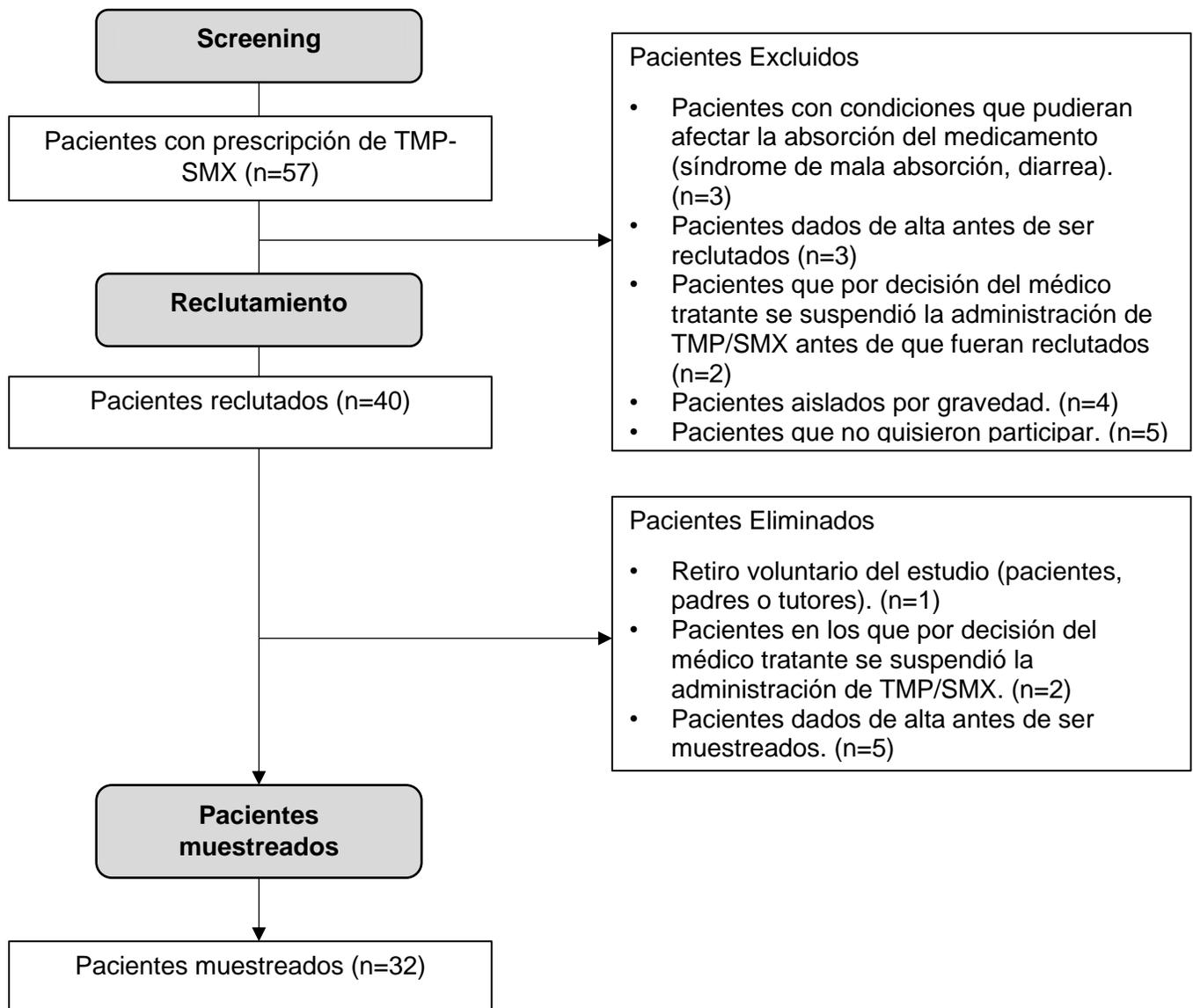


Figura 8. Resumen de reclutamiento

- Datos demográficos y clínicos

Para el análisis farmacocinético poblacional de TMP-SMX, se obtuvieron 64 muestras de 32 niños (1-3 muestras por paciente) con edades de 1 mes hasta 18 años y de los cuales el 53% fueron hombres. El diagnóstico base más frecuente con el 25% de los casos fue “Leucemia”, predominando la Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA). Además, se presentaron otros diagnósticos como: Síndromes (Wiskott-Aldrich, Prader Willi, Griscelli) Enfermedad Granulomatosa Crónica (EGC), Lupus Eritematoso Sistémico (LES), Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH) e Inmunodeficiencia Combinada Grave (IDCG). Respecto al estado nutricional el 50% de los niños presentó desnutrición.

La información referente a la prescripción de TMP-SMX fue la siguiente; en su mayoría una indicación profiláctica con el 68.8% y el resto terapéutica principalmente para Neumonías (*Stenotrophomona Maltophilia* y *Pneumocystis jiroveci*). La dosis más frecuentemente prescrita en el 47% de los pacientes fue de 5/25 mg/kg de TMP-SMX. Se presentaron tres vías de administración, la oral e intravenosa con mayor frecuencia y la transpilórica únicamente en un paciente. Al 68.8% de los pacientes se les administró el medicamento por vía oral, mientras que al 28.1% por vía intravenosa. De la vía oral, el 37.5% pacientes recibieron suspensión oral en la presentación de TMP-SMX 40/200 mg por cada 5 mL y el 34.375% tabletas en dos presentaciones TMP-SMX 80/400 mg o 160/800 mg. El 100% de los pacientes recibía medicación concomitante, teniendo una mediana de 7 medicamentos.

Se obtuvo la información de las pruebas de laboratorio correspondientes a; AST (U/L), ALT (U/L), ALP (U/L), ALB (g/dL), PT (g/dL) y CrS (mg/dL) a partir de sus expedientes físicos y electrónicos. Debido al abordaje de la enfermedad, no todos los pacientes contaban con estas pruebas de interés para nuestro estudio sin embargo, debido a que los datos faltantes correspondían a menos del 25%, se pudieron imputar para ser analizados en la FC poblacional. Estas características demográficas, clínicas y de tratamiento se encuentra resumida en la tabla 15.

Tabla 15. Datos demográficos y clínicos (n=32)

| Covariable | | No. (%) / Mediana (RIQ) | Min-Max | Datos Perdidos |
|----------------------------------|--------------------|-------------------------|------------|----------------|
| Sexo | Hombres | 17(53.1) | - | - |
| Edad (meses) | | 98(19.25,174.5) | 1-215 | - |
| Peso (Kg) | | 19.5(7.412,37.075) | 4-59.5 | - |
| Talla (cm) | | 116(73,148) | 54-175 | - |
| Diagnóstico Base | Leucemias | 8(25) | - | - |
| | Síndromes | 4(12.5) | - | - |
| | ECG | 3(9.375) | - | - |
| | LES | 2(6.25) | - | - |
| | VIH | 2(6.25) | - | - |
| | IDCG | 2(6.25) | - | - |
| | Otros | 11(34.375) | - | - |
| Z Score | Peso para la edad | -2.555(-3.51,-1.1175) | -5.62-1.68 | - |
| | Peso para la talla | -1.645(-3.995,-0.705) | -9.89-1.80 | - |
| | IMC para la edad | -0.73 (-1.57,-0.825) | -6.43-4.06 | - |
| Estado Nutricional | C/desnutrición | 16(50) | - | - |
| Características de tratamiento | | | | |
| Indicación | Profilaxis | 22(68.8) | - | - |
| Vía de administración | Oral | 22(68.8) | - | - |
| | Intravenosa | 9(28.1) | - | - |
| | Otra | 1(3.1) | - | - |
| Dosis TMP (mg/kg/día) | | 5.50(5,20) | 2-160 | - |
| Con Medicación Concomitante. | | 32(100) | - | - |
| No. medicamentos coadministrados | | 7(5,9) | 2-18 | - |
| Pruebas de Laboratorio | | | | |
| AST (U/L) | | 32(24,44) | 18-113 | 2 |
| ALT (U/L) | | 32(14.75,58.5) | 10-197 | 2 |
| ALP (U/L) | | 136(88.5,237.5) | 54-694 | 3 |
| Alb (g/dL) | | 3.3(2.975,3.925) | 1.7-5 | 2 |
| PT (g/dL) | | 6.4 (5.65,7.55) | 4.3-9 | 3 |
| CrS (mg/dL) | | 0.3(0.23,0.47) | 0.8-1.02 | 1 |

2° Etapa. Determinación de TMP-SMX en plasma a partir de un método analítico previamente validado

Aunque la validación de método analítico fue realizada en el laboratorio y ha sido descrito en reportes previos, debido a su ejecución por un nuevo analista, se realizó la estandarización del método a través de una validación corta.

➤ Selectividad

En la figura 9, se muestran los cromatogramas correspondientes a metanol-agua (a), plasma con blanco (b), control medio y una muestra de un paciente (vial 24), observando así que no se presentan interferencias en la matriz biológica en los tiempos de retención de TMP y SMX.

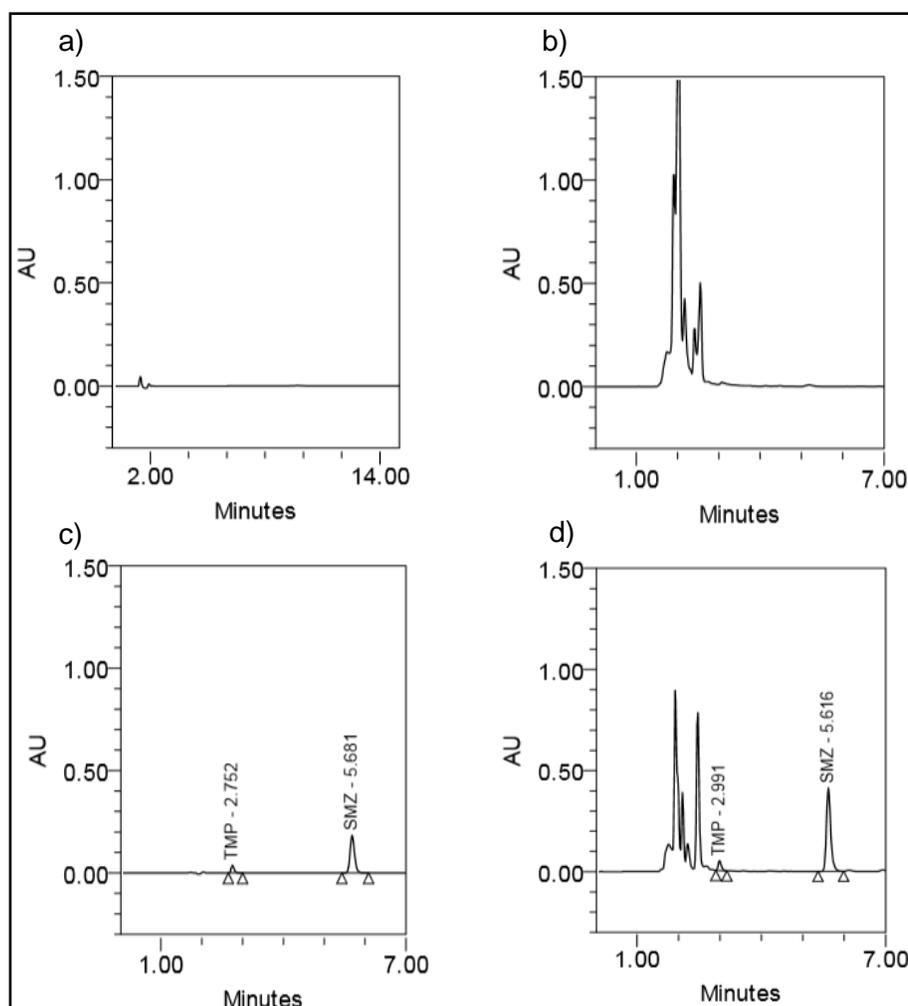


Figura 9. Cromatograma Absorbancia vs tiempo (minutos)

a) metanol agua, b) blanco con plasma, c) Control Medio 2.5/50 µg/mL TMP-SMX y d) Cromatograma muestra paciente Vial 24 Corrida 2-14/Nov 2019 11:19:52.

➤ Linealidad

En la figura 10 y 11 se observa la relación entre la respuesta cromatográfica (altura pico/Peak height) con respecto a cada concentración, ajustando a través de una regresión no lineal por mínimos cuadrados. La figura 10 corresponde a las curvas de calibración en solución y la figura 11 en plasma, mostrando un valor de r mayor a 0.99 para cada una, en un rango de 0.25 a 5 µg/mL para TMP y de 5 a 100 µg/mL para SMX.

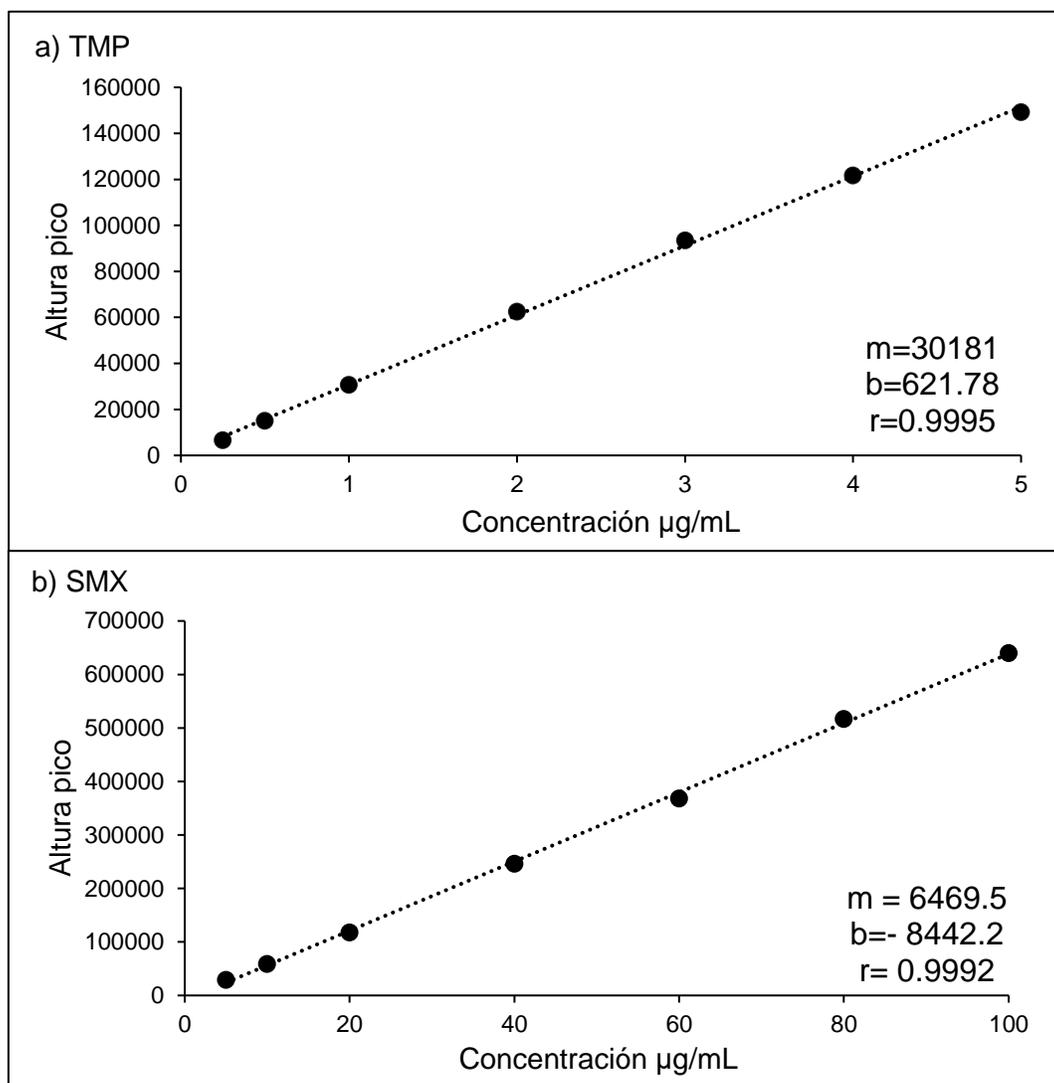


Figura 10. Curva de Calibración en Solución

a): TMP Ecuación de la recta $y = 30181 x + 621.78$ $r = 0.9995$ b): SMX Ecuación de la recta $y = 646 x - 8442.2$ $r = 0.9992$

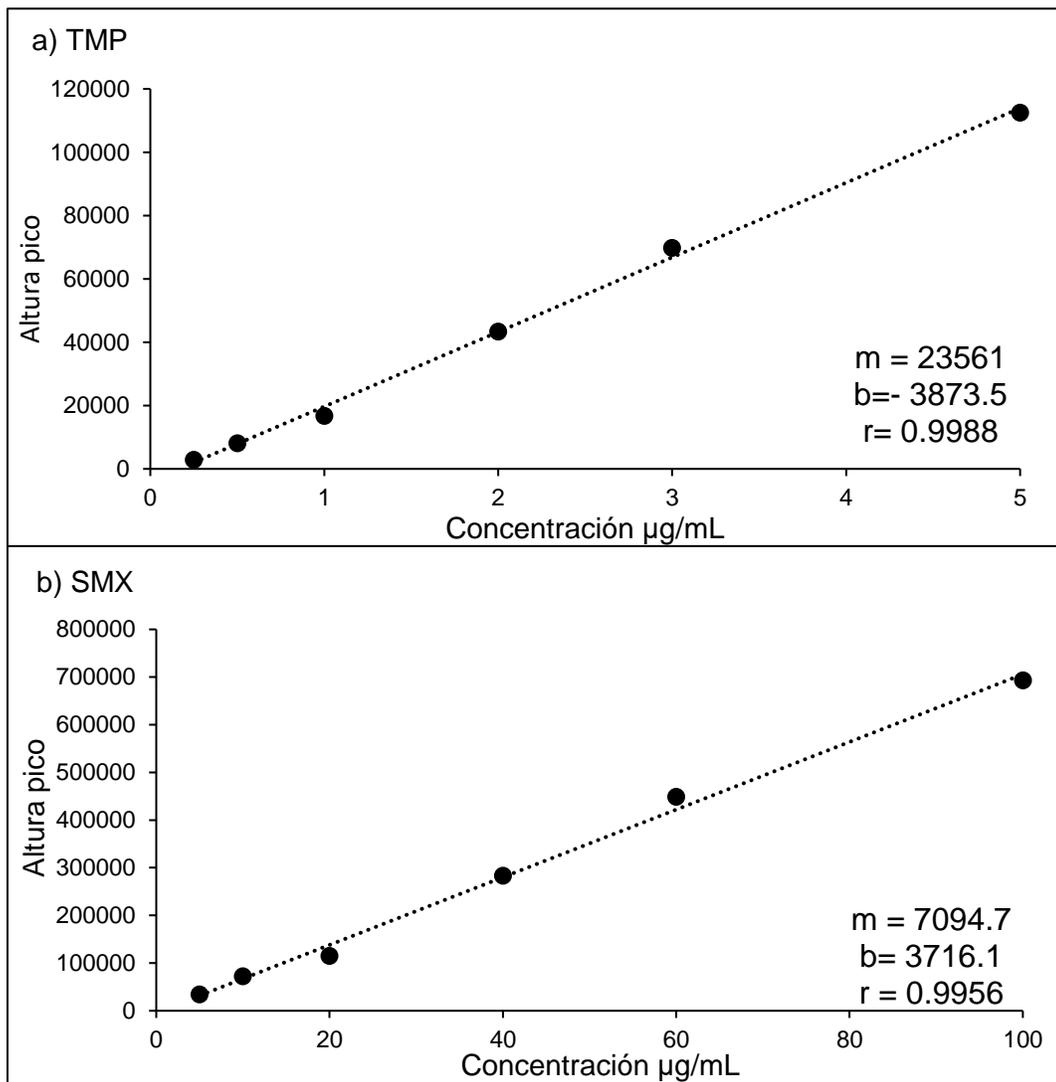


Figura 11. Curva de Calibración en Plasma

a): TMP Ecuación de la recta $y = 23561x - 3873.5$ $r = 0.9988$ b): SMX Ecuación de la recta $y = 7094.7x - 3716.1$ $r = 0.9956$

➤ Precisión

Los resultados de la estandarización del método analítico se muestran en la tabla 16 para las concentraciones de la curva de calibración en solución y en la tabla 17 en plasma, en este último se obtuvo el máximo coeficiente de variación de 11.96 a la concentración del Control Bajo, que aun así se encontraba dentro del criterio de aceptación de <15%.

Tabla 16. Curva de Calibración en Solución TMP-SMX

| Parámetro de Desempeño | TMP | | | SMX | | |
|------------------------|------------------------|----------------|----------|------------------------|----------------|----------|
| | Criterio de Aceptación | Valor Obtenido | Dictamen | Criterio de Aceptación | Valor Obtenido | Dictamen |
| R | >0.99 | 0.9995 | Cumple | >0.99 | 0.9995 | Cumple |
| CV % CB | <15% | 3.67 | Cumple | <15% | 3.97 | Cumple |
| CV % CM | <15% | 5.23 | Cumple | <15% | 5.28 | Cumple |
| CV % CA | <15% | 4.79 | Cumple | <15% | 2.79 | Cumple |

Tabla 17. Curva de Calibración en Plasma TMP-SMX

| Parámetro de Desempeño | TMP | | | SMX | | |
|------------------------|------------------------|----------------|----------|------------------------|----------------|----------|
| | Criterio de Aceptación | Valor Obtenido | Dictamen | Criterio de Aceptación | Valor Obtenido | Dictamen |
| R | >0.99 | 0.9988 | Cumple | >0.99 | 0.9977 | Cumple |
| CV % CB | <15% | 6.88 | Cumple | <15% | 11.96 | Cumple |
| CV % CM | <15% | 2.42 | Cumple | <15% | 2.78 | Cumple |
| CV % CA | <15% | 9.93 | Cumple | <15% | 3.11 | Cumple |

R=Coficiente de Correlación
 CV%=Coficiente de Variación
 CB=Control Bajo
 CM= Control Medio
 CA=Control Alto

- Niveles plasmáticos de TMP-SMX

En la figura 12 se muestran los datos de la cuantificación del fármaco en plasma. El promedio de las concentraciones para TMP fue de 2.789 $\mu\text{g/mL}$ (con un rango de 0.229-15.226 $\mu\text{g/mL}$) y para SMX de 53.669 $\mu\text{g/mL}$ (con un rango de 0.626-204.524 $\mu\text{g/mL}$) y un promedio de la concentración máxima de 4.5 $\mu\text{g/mL}$ alcanzada a las 2 horas para TMP y de 75.726 $\mu\text{g/mL}$ a las 4 horas para SMX.

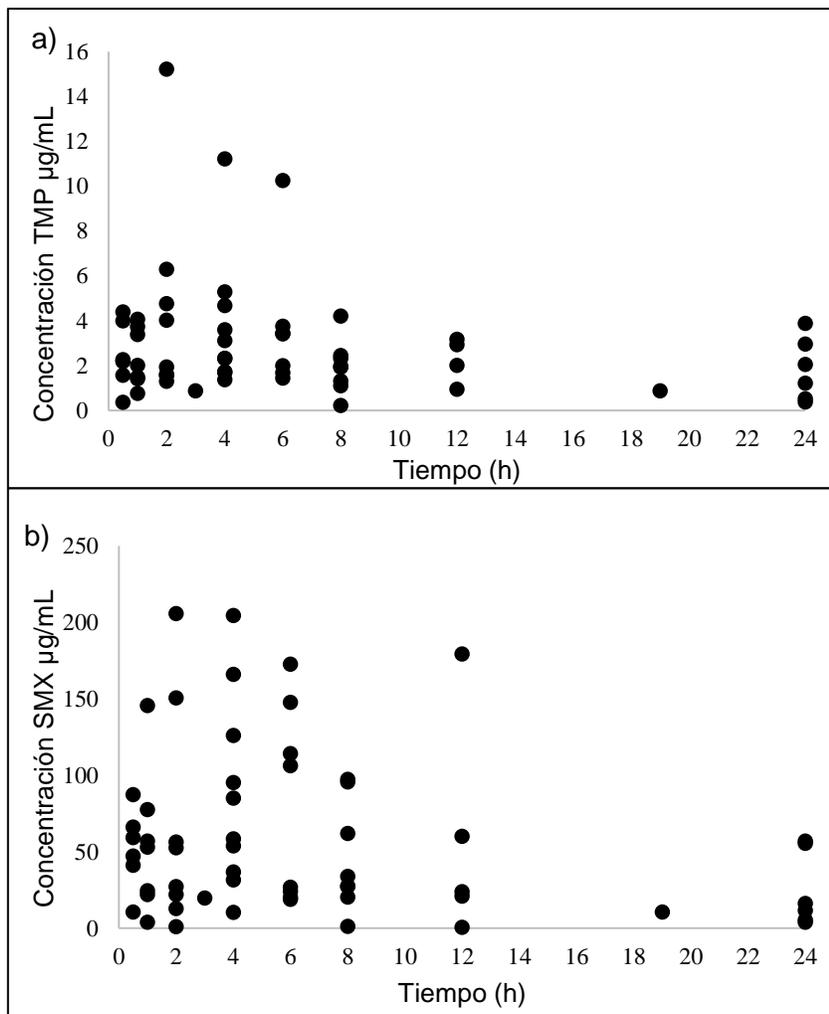


Figura 12. Concentración plasmática ($\mu\text{g/mL}$) de TMP a) y SMX b) vs tiempo (h).

3° Etapa. Desarrollo de un modelo farmacocinético poblacional.

- Modelo estructural

Se definió el modelo farmacocinético utilizando la subrutina de la biblioteca del software MONOLIX “oral1_bolus_1cpt_kaVCl.txt”, la cual se compone de una administración oral e intravenosa, sin liberación retardada, modelo abierto de un compartimento y eliminación lineal o de orden 1. Se utilizó este mismo modelo para ambos fármacos, el cual considera los parámetros primarios o fisiológicos más importantes, es decir Vd y Cl.

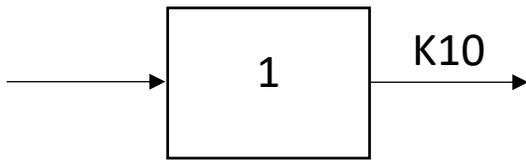


Figura 13. Modelo abierto de un compartimento administración intravenosa.

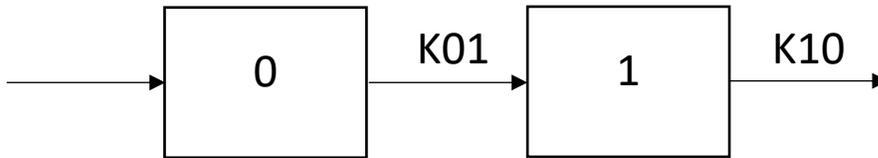


Figura 14. Modelo abierto de un compartimento administración extravascular

Donde K01 y K10 son las constantes de absorción y eliminación correspondientemente.

- Ecuaciones modelo final TMP y SMX

$$\log(Vd) = \log(Vd_{pop}) + \beta_{Vd} (t_{peso}) * t_{peso} + \omega_{Vd}$$

Ecuación 1. Función de Vd en el modelo final de TMP.

$$\log(Cl) = \log(Cl_{pop}) + \beta_{Cl} (t_{edad}) * t_{edad} + \omega_{Cl}$$

Ecuación 2. Función de Cl en el modelo final de TMP.

$$\log(Vd) = \log(Vd_{pop}) + \beta_{Vd} (t_{peso}) * t_{peso} + \omega_{Vd}$$

Ecuación 3. Función de Vd en el modelo final de SMX.

$$\log(Cl) = \log(Cl_{pop}) + \beta_{Cl} (Z_{score}) * Z_{score} + \omega_{Cl}$$

Ecuación 4. Función de Vd en el modelo final de SMX.

- Variabilidad interindividual y residual

Con base a los criterios establecidos previamente en la parte metodológica, se consideró que el mejor método para estimar la variabilidad interindividual fue utilizando un modelo de error proporcional para TMP y constante para SMX, asumiendo una distribución Log-normal de los parámetros Vd y Cl.

- Selección de covariables

Las covariables que fueron analizadas para TMP y SMX se observan en la tabla 18. Sin embargo, a partir del análisis de regresión las covariables que mostraron mayor correlación con los parámetros individuales fueron; edad y peso para el volumen de distribución, y edad y Z Score en la depuración, las cuales se incluyeron una a una en los parámetros farmacocinéticos Vd y Cl del modelo estructural, examinado la mejoría del modelo de acuerdo con los criterios de ajuste establecidos previamente.

Aunque el análisis de regresión no consideró significativas al resto de las covariables también se realizaron las pruebas correspondientes, pero no se encontraron mejorías en el ajuste de los modelos con estas covariables.

Tabla 18. Covariables analizadas en los modelos de TMP y SMX

| Continuas | Catagóricas |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <ul style="list-style-type: none"> • Peso • Edad • CrS • Alb • PT • AST • ALT • Z Score • Número de medicamentos coadministrados | <ul style="list-style-type: none"> • Sexo: Mujer=0 Hombre=1 • Estado nutricional: sin desnutrición=0 con desnutrición=1 |

- Selección y evaluación del Modelo final

Tabla 19. Comparación de los parámetros poblacionales y la función objetivo del modelo básico y los mejores modelos de covariables de TMP.

| Modelo | -2 x LL | AIC | BIC | ω_{Vd} | ω_{CI} |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------|--------|--------|---------------|---------------|
| Modelo Básico Vd = 32.4 CI = 0.917 | 199.49 | 209.49 | 216.66 | 1.09 | 0.69 |
| Modelo Intermedio Vd = 110 $\beta_{Vd(t_peso^*)} = 1.01$ CI = 0.838 $\beta_{CI(edad)} = 0.00248$ | 179.53 | 193.53 | 203.56 | 0.713 | 0.677 |
| Modelo Final Vd = 111 $\beta_{Vd(t_peso^*)} = 1.07$ CI = 1.36 $\beta_{CI(t_edad^{**})} = 0.249$ | 177.15 | 191.15 | 201.19 | 0.747 | 0.518 |

*Peso estandarizado a 70 kilogramos

**Edad ajustada para la media=101 meses

Vd= Volumen de distribución en Litros; CI= depuración en Litros/hora; -2xLL= Función de verosimilitud log-likelihood; AIC= Criterio de Información de Akaike; BIC= Criterio de Información Bayesiano.

Tabla 20. Comparación de los parámetros poblacionales y la función objetivo del modelo básico y los mejores modelos de covariables de SMX

| Modelo | -2 x LL | AIC | BIC | ω_{Vd} | ω_{CI} |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------|--------|--------|---------------|---------------|
| Modelo Básico Vd = 6.15 CI = 0.355 | 545.32 | 555.32 | 562.16 | 1.4 | 0.861 |
| Modelo intermedio Vd = 1.07 $\beta_{Vd \text{ (peso)}} = 0.0587$ CI = 0.394 $\beta_{CI \text{ (Z Score)}} = -0.291$ | 523.87 | 537.87 | 547.44 | 0.646 | 1.32 |
| Modelo final Vd = 28.1 $\beta_{Vd \text{ (t_peso)}} = 1.32$ CI = 0.402 $\beta_{CI \text{ (Z Score)}} = -0.248$ | 521.10 | 535.10 | 544.67 | 0.701 | 1.23 |

*Peso estandarizado a 70 kilogramos

Vd= Volumen de distribución en Litros; CI= depuración en Litros/hora; -2xLL= Función de verosimilitud log-likelihood; AIC= Criterio de Información de Akaike; BIC= Criterio de Información Bayesiano.

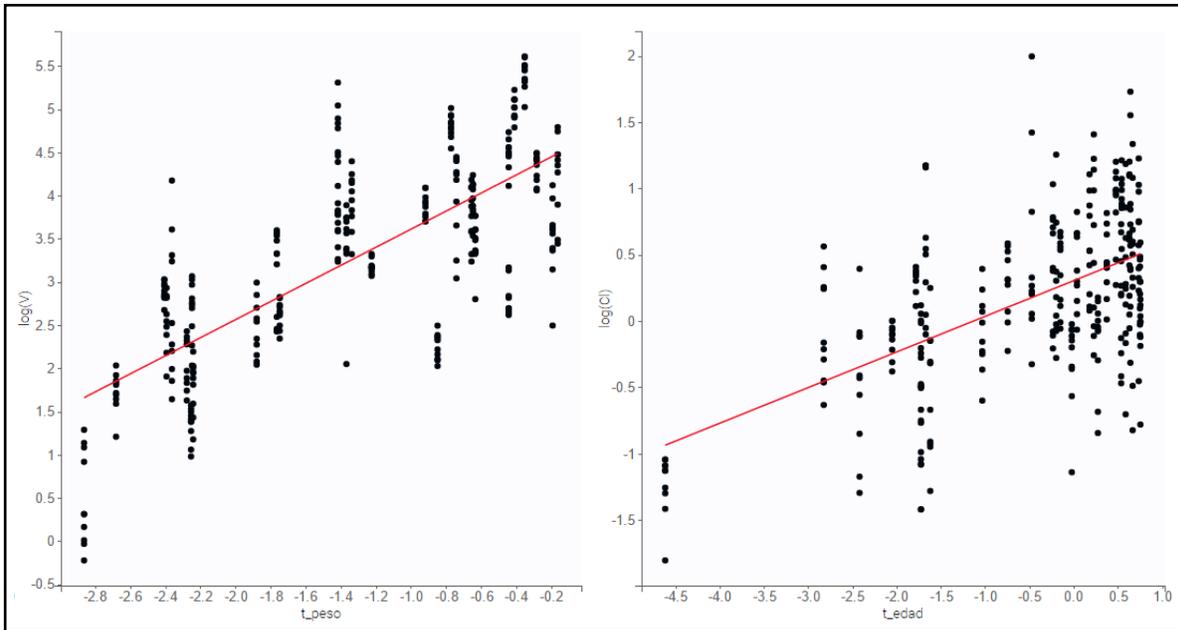


Figura 15. Relación de los parámetros individuales Vs las covariables integradas en el modelo final de TMP.

A la izquierda $\log(Vd)$ y t_peso , coeficiente de correlación=0.747 y a la derecha $\log(CI)$ y t_edad , coeficiente de correlación= 0.557

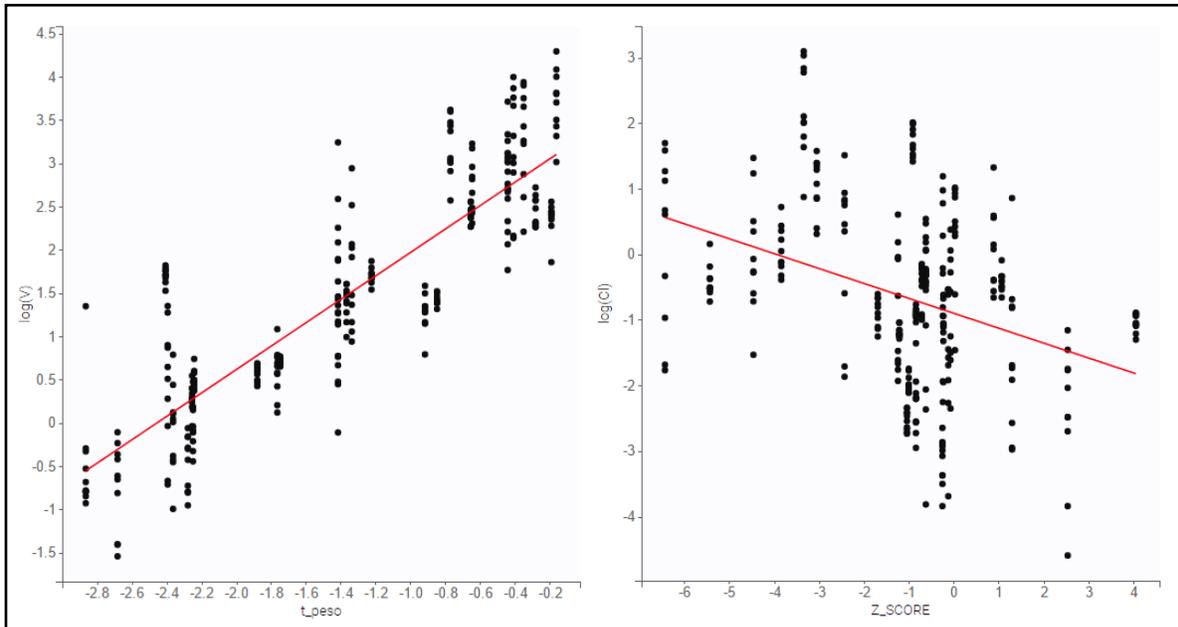


Figura 16. Relación de los parámetros individuales Vs las covariables integradas en el modelo final de SMX.

A la izquierda $\log(Vd)$ y t_peso , coeficiente de correlación=0.866 y a la derecha $\log(CI)$ y Z_score , coeficiente de correlación= -0.36.

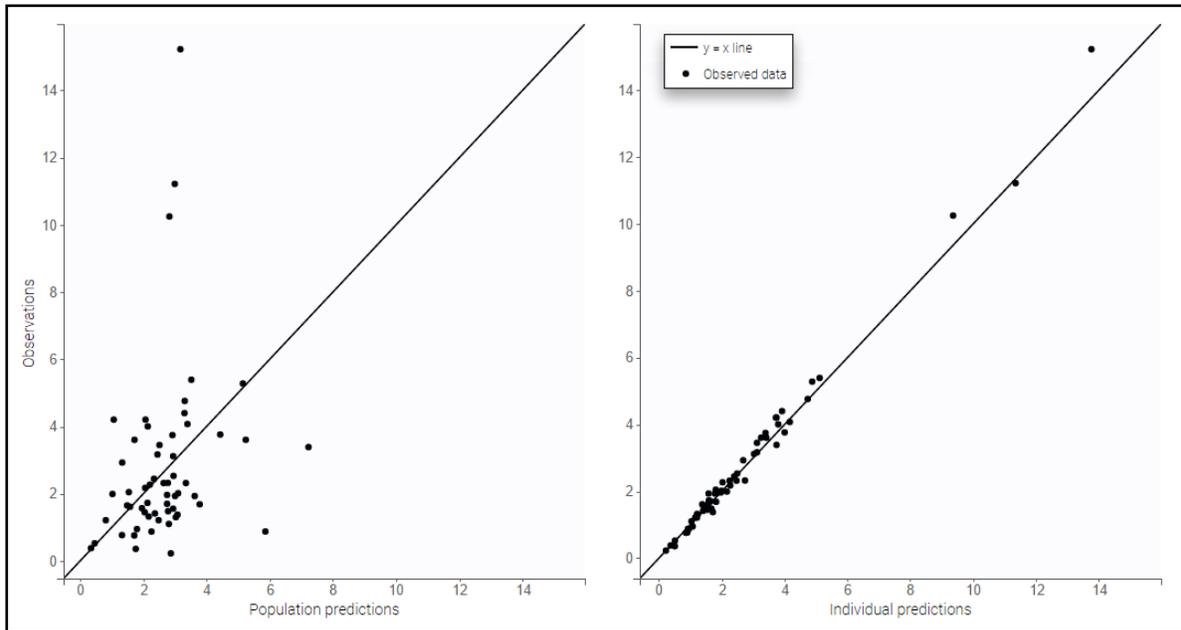


Figura 17. Observaciones Vs predicciones (en $\mu\text{g/mL}$) del modelo final de TMP. A la izquierda predicción poblacional (PRED) y a la derecha predicción individual (IPRED).

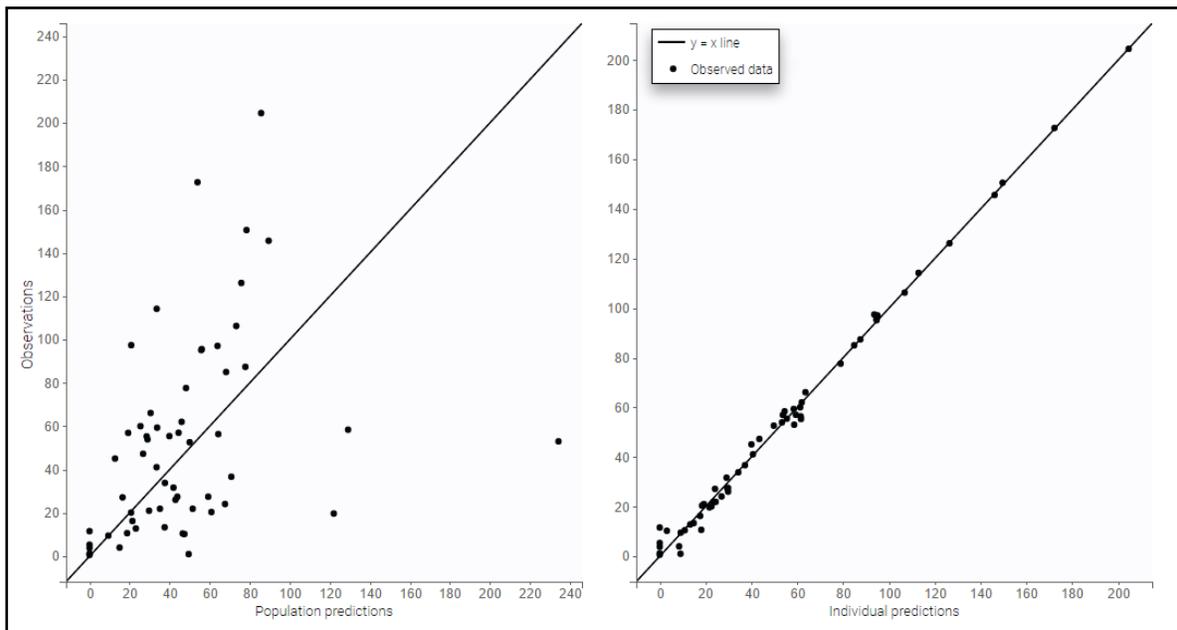


Figura 18. Observaciones Vs predicciones (en $\mu\text{g/mL}$) del modelo final de SMX. A la izquierda predicción poblacional (PRED) y a la derecha predicción individual (IPRED).

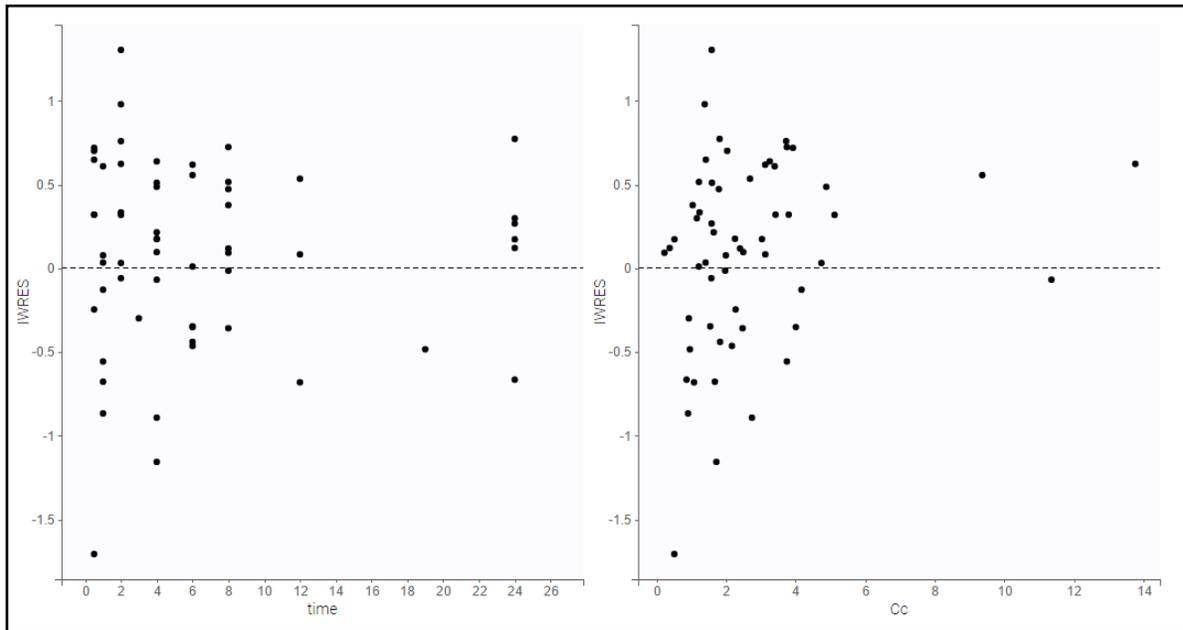


Figura 19. Residual ponderado individual (IWRES)

A la izquierda vs tiempo (h) y de lado derecho Vs la predicción individual de las concentraciones ($\mu\text{g/mL}$) del modelo final de TMP. La línea negra representa $y=0$

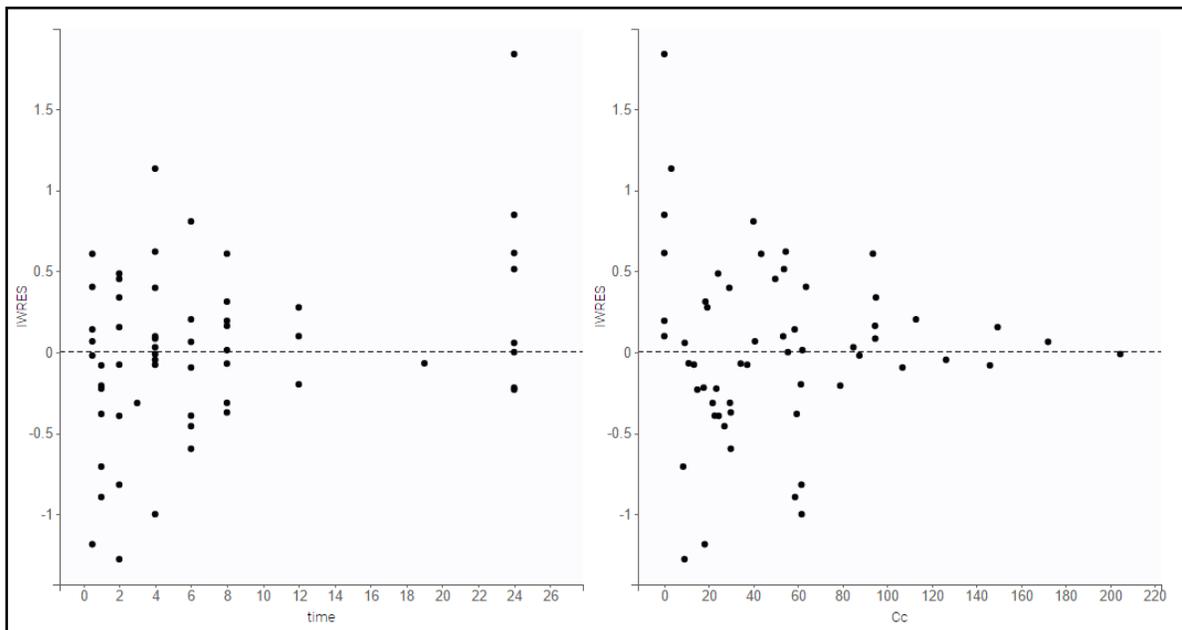


Figura 20. Residual ponderado individual (IWRES)

A la izquierda vs tiempo (h) y de lado derecho Vs la predicción individual de las concentraciones ($\mu\text{g/mL}$) del modelo final de SMX. La línea negra representa $y=0$

- Validación Modelo

Tabla 21. Estimación Bootstrap de los parámetros poblacionales con 100 réplicas del modelo final de TMP

| Parámetros | Valor | RSE (%) | Estimación Bootstrap | IC95% Estimación Bootstrap |
|---------------------------------------------------|-------|---------|----------------------|----------------------------|
| Vd (L) | 111 | 28.2 | 112 | 105.815-118.185 |
| β_{Vd} (t_peso) | 1.07 | 17.1 | 1.065 | 1.025-1.105 |
| CI (L/h) | 1.36 | 22.3 | 1.380 | 1.318-1.442 |
| β_{CI} (t_edad) | 0.249 | 44 | 0.249 | 0.222-0.276 |
| ω_{Vd} | 0.747 | 15 | 0.749 | 0.722-0.775 |
| ω_{CI} | 0.518 | 27.2 | 0.523 | 0.475-0.570 |
| Variabilidad residual proporcional (ϵ) | 0.175 | 22.9 | 0.077 | 0.071-0.083 |

Tabla 22. Estimación Bootstrap de los parámetros poblacionales con 100 réplicas del modelo final de SMX

| Parámetros | Valor | RSE (%) | Estimación Bootstrap | IC95% Estimación Bootstrap |
|------------------------------------------------|--------|---------|----------------------|----------------------------|
| Vd (L) | 28.1 | 35.2 | 29.7 | 27.645 - 31.755 |
| β_{Vd} (t_peso) | 1.32 | 15.4 | 1.305 | 1.272 - 1.338 |
| CI (L/h) | 0.402 | 33.2 | 0.416 | 0.400 - 0.433 |
| β_{CI} (Z Score) | -0.248 | 68.6 | -0.248 | -0.269 - -0.227 |
| ω_{Vd} | 0.701 | 24.3 | 0.738 | 0.701 - 0.775 |
| ω_{CI} | 1.23 | 24.6 | 1.23 | 1.194 - 1.266 |
| Variabilidad residual constante (ϵ) | 6.42 | 20.2 | 2.825 | 2.660 - 2.990 |

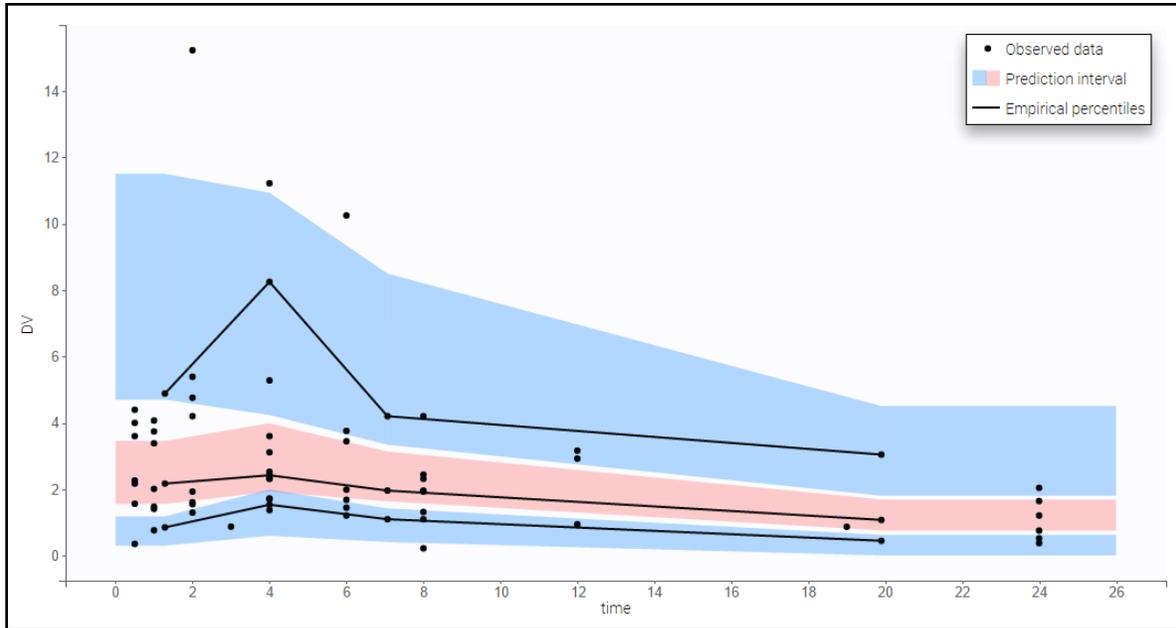


Figura 21. Verificación predictiva visual corregida (*pc-VPC*) del modelo final de TMP. Concentración ($\mu\text{g/mL}$) Vs tiempo (h). Las líneas negras continuas representan los percentiles 10, 50 y 90 de los datos observados. Las regiones sombreadas representan el IC 90% alrededor de los percentiles 10, 50 y 90 de los datos simulados. Las concentraciones plasmáticas observadas están representadas por círculos negros.

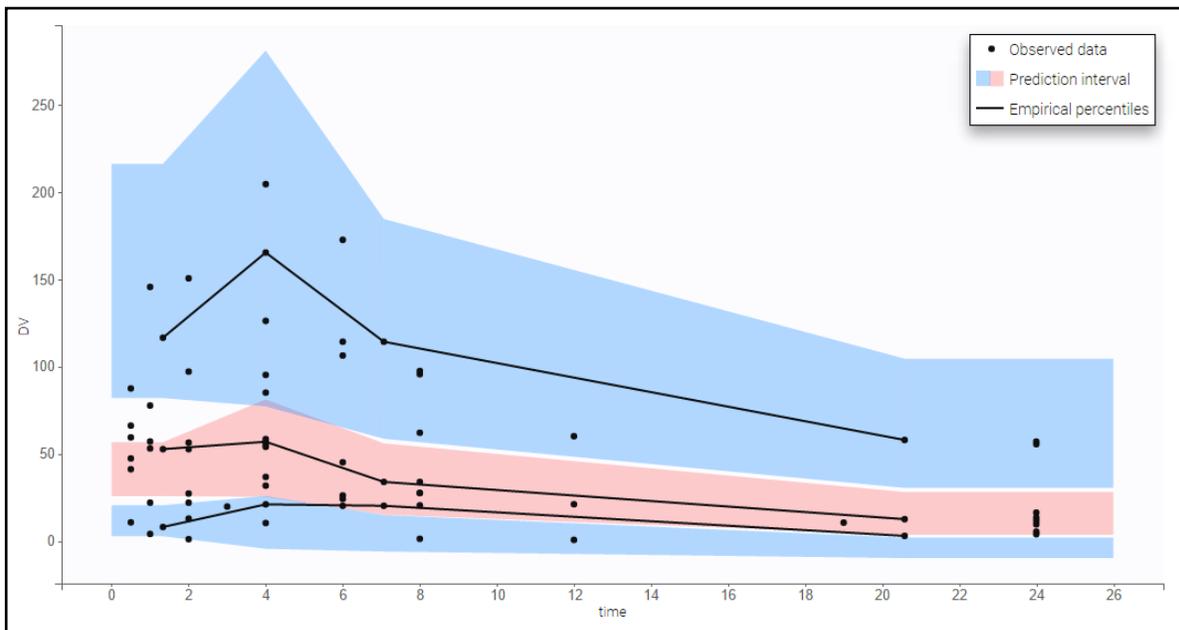


Figura 22. Verificación predictiva visual corregida (*pc-VPC*) del modelo final de SMX. Concentración ($\mu\text{g/mL}$) Vs tiempo (h). Las líneas negras continuas representan los percentiles 10, 50 y 90 de los datos observados. Las regiones sombreadas representan el IC 90% alrededor de los percentiles 10, 50 y 90 de los datos simulados. Las concentraciones plasmáticas observadas están representadas por círculos negros.

ANÁLISIS DE RESULTADOS

TMP-SMX es un agente antimicrobiano que cuenta con una gran variedad de indicaciones terapéuticas. En el Instituto Nacional de Pediatría se emplea en la prevención y tratamiento de numerosas infecciones, particularmente neumonías por *Stenotrophomonas maltophilia* y *Pneumocystis jiroveci*. Nuestros resultados demuestran gran variabilidad en las concentraciones plasmáticas y consideran además de la edad y el estado nutricional, al peso como covariables que influyen sobre la farmacocinética de esta combinación, siendo importante integrarlas en las estrategias de dosificación.

Las concentraciones plasmáticas a través del tiempo de TMP y SMX (figura 12), muestran variabilidad en los niveles de estos fármacos y a pesar de que los pacientes recibieron diferentes dosis, este comportamiento corresponde con lo publicado en estudios previos tanto en suero como en plasma,¹⁰⁴⁻¹⁰⁶ evidenciando la problemática para garantizar su seguridad y eficacia. Por otro lado, la concentración máxima promedio de TMP fue alcanzada a las 2 horas (4.5 µg/mL), mientras que para SMX a las 4 horas (75.726 µg/mL), lo cual coincide con lo reportado en la literatura y otros estudios donde el t_{max} de esta combinación de fármacos se alcanza entre 1-4 horas después de su administración.^{31,107,108}

En el análisis poblacional, un modelo farmacocinético de un solo compartimento con eliminación de primer orden y sin liberación retardada se ajustó bien a los datos de concentración frente al tiempo tanto de TMP como de SMX. Esto también corresponde a lo determinado en estudios previos, donde un modelo monocompartimental caracteriza mejor a estos fármacos.^{91,109--111} Aunque este modelo FC descrito a través de la biblioteca de MONOLIX permite determinar la K_a , V_d y Cl , debido a la variabilidad interindividual en K_a , ésta no pudo estimarse con precisión, por lo que fue necesario fijar este parámetro con los valores de 1.27 h^{-1} para TMP y 0.58 h^{-1} para SMX, reportados en el primer estudio FC Poblacional de esta combinación en niños y adolescentes realizado en Estados Unidos.⁹¹

Al comparar la función objetivo del modelo estructural básico, con el modelo intermedio de covariables de cada fármaco, ésta disminuyó de forma considerable. Sin embargo, como puede observarse en las tablas 19 y 20 la reducción de la OFV fue aún mayor cuando el peso se estandarizó a 70 kg en función del V_d en ambos fármacos y cuando la edad se ajustó a la media en función del Cl para TMP y el valor del Z Score (IMC para la edad) en SMX. Esta mejora en el ajuste permitió su selección como modelos finales, ya que además la precisión de las estimaciones de los parámetros fijos y aleatorios fue buena con un RSE menor al 50% y aunque para el modelo de SMX el valor de β_{Cl} (Z Score) fue un poco más alto (68.6%) puede considerarse adecuado.

La estimación del volumen de distribución poblacional fue de 111 L para TMP y 28.1 L para SMX, mientras que la depuración renal poblacional fue de 1.36 y 0.402 L/h respectivamente. Aunque estos datos son comparables con lo reportado por Autmizguine y colaboradores,⁹¹ con un Vd de 148 y 24 L y CI de 1.36 y 1.46 L/h, se presentó una mayor diferencia de casi 10 veces más en el CI de TMP. Esto pudo deberse a la diferencia en la población y a la composición de las covariables que integran el modelo final.

En el modelo final de TMP se determinó que el Vd se encuentra relacionado directamente con el peso (estandarizado a 70 kg) y CI con la edad (ajustada a la media poblacional) (figura 15). Para SMX se observó el mismo comportamiento entre el Vd y el peso (estandarizado a 70 kg), mientras que la CI tuvo una relación de forma inversa con el Z score (figura 16). En un estudio previo⁹¹ además de reportarse la influencia del peso tal como se observó en nuestro estudio, también se reporta que la depuración se encuentra inversamente relacionada con la creatinina sérica en el caso de TMP, siendo necesario el ajuste de dosis en pacientes con función renal alterada, tal como se señala en la monografía de este medicamento. Sin embargo, esta relación no pudo ser determinada en nuestro estudio, ya que se seleccionaron a los pacientes que no tuvieran daño renal. Por otro lado, en el caso de SMX este mismo estudio reporta una relación inversa entre CI y la Albúmina y aunque no hay otros estudios que reporten este hallazgo, puede considerarse factible debido a la eliminación predominante de SMX por vía metabólica y que puede comportarse como un fármaco de baja tasa de extracción hepática, dando como resultado que, a menor nivel de Alb, mayor fracción de fármaco libre y por lo tanto un CI más alto. Esta covariable tampoco fue incluida en nuestro modelo final de SMX, ya que no mostró relevancia en el análisis de regresión y aunque pudiera cobrar significancia al estar en combinación de otra covariable como el peso o edad, debido a la limitante de nuestro tamaño de muestra solo pudimos incluir una covariable por parámetro poblacional.

Aunque la covariable estado nutricional dicotomizado (considerando los tres Z score), no fue significativa en el análisis de regresión para el Vd y CI en ambos fármacos, el Z score IMC para la edad si lo fue en el modelo final de SMX, integrándose en el modelo de covariables como función del CI. Esta relación puede deberse a que la desnutrición afecta tanto al crecimiento renal como la función de los riñones, sin llegar a presentar necesariamente insuficiencia o daño renal, ya que como fue mencionado previamente los pacientes reclutados no presentaban esta afección. Sin embargo, si pudo haber cierta disminución en la filtración glomerular debido a padecer una infección o presentar un desequilibrio de nutrientes que a menudo se observa en niños con desnutrición y obesidad, reflejándose en la influencia sobre la depuración (CI). Esto se observó recientemente en un estudio del 2019, en donde la mayoría de los niños reclutados (68,06%) presentaba desnutrición grave y en casi 50% de ellos disminuyó la filtración glomerular.¹¹² Esta relación también se ha evidenciado en estudios de años previos en adultos y en

modelos experimentales en ratas.^{84,113-116} Por lo tanto, este indicador que sigue siendo ampliamente utilizado en la actualidad,¹¹⁷⁻¹¹⁹ resultaría ser adecuado considerarse en el ajuste de dosis.

EL RSE% del error residual (ϵ) tanto de TMP (22.9%) como de SMX (20.2%) permitieron el uso de los IPRED y los IWRES como herramientas de diagnóstico de los dos modelos finales. Los GOF mostraron una buena concordancia entre las concentraciones observadas y predichas de TMP y SMX (figura 17 y 28) y los IWRES se distribuyeron homogéneamente alrededor de cero (figura 19 y 20), sin mostrar un sesgo significativo en las predicciones, reforzando la elección de estos modelos.

Referente a la validación interna, las estimaciones poblacionales fueron similares a la mediana de las 100 réplicas analizadas en cada modelo y se encontraban dentro de los intervalos de confianza del 95% demostrando la exactitud y precisión de los parámetros obtenidos a partir del método de estimación no lineal de efectos mixtos (tabla 21 y 22). Sin embargo, las estimaciones Bootstrap del error residual tanto en el modelo de TMP como de SMX mostró valores muy por debajo en comparación de los valores de los modelos finales lo cual se esperaría que cambie al aumentar el número de replicas.

La inspección de la pcVPC reveló una buena correlación entre los intervalos de percentiles obtenidos por simulación y los modelos finales con los datos observados (figura 21 y 22). En el modelo de TMP, únicamente tres observaciones (<10%) estuvieron fuera del intervalo de predicción del 90%, mientras en SMX ninguna, lo que indica un buen rendimiento predictivo de los modelos finales, pudiendo ser utilizados posteriormente en la simulación de los regímenes de dosificación.

Los modelos desarrollados propuestos, aunque mostraron ser factibles y permiten establecer recomendaciones para ser tomadas en cuenta en las estrategias de dosificación, presentan algunas limitaciones. Si bien los modelos cuentan ya con una validación interna, la validación externa es importante para este tipo de aplicación dirigida a una dosificación más personalizada. Además, es necesario aumentar el número de réplicas de cien a mil para mejorar los intervalos de confianza e inclusive hacer que las estimaciones bootstrap converjan con los valores de los modelos finales. Entre otros aspectos se encuentra también el tamaño de muestra pequeño y que la población de estudio fue heterogénea en términos de diagnósticos y enfermedades, lo cual pudo contribuir en la variación de los datos observados.

CONCLUSIONES

- Los modelos FC Poblacional de Trimetoprim y Sulfametoxazol con administración oral e intravenosa demostraron tener la capacidad para explicar la variabilidad farmacocinética interindividual en la población de estudio y pueden utilizarse en un futuro para optimizar el régimen de dosificación de esta combinación de fármacos en pacientes pediátricos.
- Los resultados del análisis FC Poblacional, sugieren la necesidad de ajustar la dosis de TMP y SMX en función del peso estandarizado a 70 kg, edad y Z score, en este tipo de población.

PERSPECTIVA A FUTURO

- Integrar un análisis Farmacodinámico Poblacional para que a partir del área bajo la curva (ABC) y la concentración mínima inhibitoria (MIC) se pueda establecer un régimen de dosificación y compararlo con las recomendaciones actuales en niños.
- Aumentar el número de replicas (K=1000) para la validación interna de cada modelo y volver a calcular los IC95%.
- Este análisis FD poblacional y el aumento de réplicas se tiene planeado integrar al artículo científico para su publicación.

REFERENCIAS

1. World Health Organization. (8 de julio de 2016). *What is malnutrition?*. <http://www.who.int/features/qa/malnutrition/en/>
2. World Health Organization. (1 de abril de 2020). *Malnutrition, Key facts*. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/malnutrition>
3. Instituto Nacional de Salud Pública. *Encuesta Nacional de Salud y Nutrición de Medio Camino 2016 (ENSANUT MC 2016)*. Informe Final. <http://fmdiabetes.org/wp-content/uploads/2017/04/ENSANUT2016-mc.pdf>
4. Walson, J. L., & Berkley, J. A. (2018). The impact of malnutrition on childhood infections. *Current opinion in infectious diseases*, 31(3), 231–236. <https://doi.org/10.1097/QCO.0000000000000448>
5. Rytter, M. J., Kolte, L., Briend, A., Friis, H., & Christensen, V. B. (2014). The immune system in children with malnutrition--a systematic review. *PloS one*, 9(8), e105017. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0105017>
6. Jones, K. D., & Berkley, J. A. (2014). Severe acute malnutrition and infection. *Paediatrics and international child health*, 34(1), S1–S29. <https://doi.org/10.1179/2046904714Z.000000000218>
7. Barker, L. A., Gout, B. S., & Crowe, T. C. (2011). Hospital malnutrition: prevalence, identification and impact on patients and the healthcare system. *International journal of environmental research and public health*, 8(2), 514–527. <https://doi.org/10.3390/ijerph8020514>
8. Scrimshaw, N. S., Taylor, C. E., & Gordon, J. E. (1968). Interactions of nutrition and infection. *Monograph series. World Health Organization*, 57, 3–329.
9. Scrimshaw, N. S. (2003). Historical concepts of interactions, synergism and antagonism between nutrition and infection. *The Journal of nutrition*, 133(1), 316S–321S. <https://doi.org/10.1093/jn/133.1.316S>
10. França, TGD, Ishikawa, LLW, Zorzella-Pezavento, SFG, Chiuso-Minicucci, F, da Cunha, MLRS, & Sartori, A. (2009). Impact of malnutrition on immunity and infection. *Journal of Venomous Animals and Toxins including Tropical Diseases*, 15(3), 374-390. <https://doi.org/10.1590/S1678-91992009000300003>
11. Schaible, U. E., & Kaufmann, S. H. (2007). Malnutrition and infection: complex mechanisms and global impacts. *PLoS medicine*, 4(5), e115. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.0040115>
12. López-Plaza, B., & Bermejo-López, L.M. (2017). Nutrition and immune system disorders. *Nutrición Hospitalaria*, 34(4), 68-71. [HTTPS://doi.org/10.20960/nh.1575](https://doi.org/10.20960/nh.1575).
13. Zárate-Mondragón, F., Arredondo-García, J.L., García-de la Puente, S., Frenk-Freud, S., Espinosa-Rosales, F., Espinosa-Padilla, S., & Sánchez-Soto, P. (2017). Frequency of immune alterations and micronutrient deficiency in severely malnourished children. *International Journal of Current Research*, 9 (08),55796-55801
14. Corkins, M. R., Daniels, S. R., de Ferranti, S. D., Golden, N. H., Kim, J. H., Magge, S. N., & Schwarzenberg, S. J. (2016). Nutrition in Children and Adolescents. *The Medical clinics of North America*, 100(6), 1217–1235. <https://doi.org/10.1016/j.mcna.2016.06.005>

15. Jones, K. D., Thitiri, J., Ngari, M., & Berkley, J. A. (2014). Childhood malnutrition: toward an understanding of infections, inflammation, and antimicrobials. *Food and nutrition bulletin*, 35(2 Suppl), S64–S70. <https://doi.org/10.1177/15648265140352S110>
16. Goldsby, R.A., Kindt, T. J., Osborne, B. A., Kuby, J. Inmunología. 6º Edición. Mc Graw Hill. 2007. ISBN 0716785900.
17. Powierska-Czarny, J., Gospodarek, E., & Czerwionka-Szaflarska, M. (2005). New aspects of epidemiology and treatment of *Pneumocystis carinii* infection. *Clinical Infectious Disease*, 40(1),136-145.
18. Abrams, E. J. (2000). Opportunistic infections and other clinical manifestations of HIV disease in children. *Pediatric clinics of North America*, 47(1), 79–108. [https://doi.org/10.1016/s0031-3955\(05\)70196-6](https://doi.org/10.1016/s0031-3955(05)70196-6)
19. Zaremba, M.L. (2001). The essence of infection by opportunistic microorganisms] *Przegląd Epidemiologiczny*, 55 (3),91-99.
20. Masters, P. A., O'Bryan, T. A., Zurlo, J., Miller, D. Q., & Joshi, N. (2003). Trimethoprim-sulfamethoxazole revisited. *Archives of internal medicine*, 163(4), 402–410. <https://doi.org/10.1001/archinte.163.4.402>
21. Sköld, O. (2010). Sulfonamides and trimethoprim. *Expert review of anti-infective therapy*, 8(1), 1–6. <https://doi.org/10.1586/eri.09.117>
22. Krishnaswamy, K. (1989). Drug metabolism and pharmacokinetics in malnourished children. *Clinical pharmacokinetics*, 17 Suppl 1, 68–88. <https://doi.org/10.2165/00003088-198900171-00006>
23. Oshikoya, K. A., Sammons, H. M., & Choonara, I. (2010). A systematic review of pharmacokinetics studies in children with protein-energy malnutrition. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 66(10), 1025–1035. <https://doi.org/10.1007/s00228-010-0851-0>
24. Lares-Asseff, I., Flores-Pérez, J., Juárez-Olguín, H., Ramírez-Lacayo, M., Loredó-Abdalá, A., & Carbajal-Rodríguez, L. (1999). Influence of nutritional status on the pharmacokinetics of acetylsalicylic acid and its metabolites in children with autoimmune disease. *The American journal of clinical nutrition*, 69(2), 318–324. <https://doi.org/10.1093/ajcn/69.2.318>
25. Bartelink, I. H., Savic, R. M., Dorsey, G., Ruel, T., Gingrich, D., Scherpbier, H. J., Capparelli, E., Jullien, V., Young, S. L., Achan, J., Plenty, A., Charlebois, E., Kanya, M., Havlir, D., & Aweeka, F. (2015). The effect of malnutrition on the pharmacokinetics and virologic outcomes of lopinavir, efavirenz and nevirapine in food insecure HIV-infected children in Tororo, Uganda. *The Pediatric infectious disease journal*, 34(3), e63–e70. <https://doi.org/10.1097/INF.0000000000000603>
26. Drugbank.ca. 2019. *Trimethoprim*. Recuperado el 19 de abril de 2019 de <https://www.drugbank.ca/drugs/DB00440>
27. National Center for Biotechnology Information. PubChem Database. *Trimethoprim*, CID=5578. Recuperado el 19 de abril de 2019 de <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Trimethoprim>
28. Rashid, U., Ahmad, W., Hassan, S. F., Qureshi, N. A., Niaz, B., Muhammad, B., Imdad, S., & Sajid, M. (2016). Design, synthesis, antibacterial activity and docking study of some new trimethoprim derivatives. *Bioorganic & Medicinal*

- Chemistry Letters*, 26(23), 5749–5753.
<https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2016.10.051>
29. Drugbank.ca. 2019. *Sulfamethoxazole*. Recuperado el 19 de abril de 2019 de <https://www.drugbank.ca/drugs/DB01015>
 30. National Center for Biotechnology Information. PubChem Database. *Sulfamethoxazole*, CID=5329. Recuperado el 19 de abril de 2019 de <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Sulfamethoxazole>
 31. Brunton, L.L., Lazo, J.S., Parker, K.L. “Goodman & Gilman. Las bases farmacológicas de la Terapéutica”. 12° Edición. McGraw Hill, México. 2011 pp 1,463-1470
 32. Rang, H.P, Ritter, J.M, Flower, R.J, Henderson, G. “Rang y Dale. Farmacología”. 8° Edición. Elsevier, España. 2016 pp 626-630
 33. Kemnic, T. R., & Coleman, M. (2020). Trimethoprim Sulfamethoxazole. In *StatPearls*. StatPearls Publishing.
 34. Food and Drug Administration. (Junio de 2013). *BACTRIM® sulfamethoxazole and trimethoprim*. Hoffmann-La Roche Inc. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2013/017377s068s0731bl.pdf
 35. Food and Drug Administration. (Marzo de 2017). *Full Prescribing Information. BACTRIM® sulfamethoxazole and trimethoprim*. Hoffmann-La Roche Inc. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/018374s0251bl.pdf
 36. Batra, P., Deo, V., Mathur, P., & Gupta, A. K. (2017). Cotrimoxazole, a wonder drug in the era of multiresistance: Case report and review of literature. *Journal of laboratory physicians*, 9(3), 210–213. <https://doi.org/10.4103/0974-2727.208261>
 37. Boyan B. Bonev, Nicholas M. Brown. “*Bacterial Resistance to Antibiotics: From Molecules to Man*”. 1° Edición, John Wiley & Sons, UK. 2019 pp 163,172
 38. Food and Agriculture Organization of the United Nations 2019. *Monitoring and surveillance of antimicrobial resistance in bacteria from healthy food animals intended for consumption*. Regional Antimicrobial Resistance Monitoring and Surveillance Guidelines – Volume 1. Bangkok.
 39. Olson, R. P., Harrell, L. J., & Kaye, K. S. (2008). Antibiotic Resistance in Urinary Isolates of *Escherichia coli* from College Women with Urinary Tract Infections. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 53(3), 1285–1286. <https://doi.org/10.1128/aac.01188-08>
 40. Talan, D. A., Krishnadasan, A., Abrahamian, F. M., Stamm, W. E., Moran, G. J., & EMERGENCY ID NET Study Group (2008). Prevalence and risk factor analysis of trimethoprim-sulfamethoxazole- and fluoroquinolone-resistant *Escherichia coli* infection among emergency department patients with pyelonephritis. *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, 47(9), 1150–1158. <https://doi.org/10.1086/592250>
 41. Karaca, Y., Coplu, N., Gozalan, A., Oncul, O., Citil, B. E., & Esen, B. (2005). Cotrimoxazole and quinolone resistance in *Escherichia coli* isolated from urinary tract infections over the last 10 years. *International journal of antimicrobial agents*, 26(1), 75–77. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2005.03.012>
 42. Bennett, J., Dolin, R., Blaser, M.J. “*Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*”. 8° Edición. Elsevier, U.S. 2014

43. VigiAccess TM. 2019. Sulfamethoxazole;Trimethoprim. Recuperado el 19 de abril de 2019 de <http://www.vigiaccess.org/>
44. MedScape. 2019. Recuperado el 19 de abril de 2019 de <http://www.vigiaccess.org/>
45. Bergan, T., Örtengren, B., & Westerlund, D. (1986). Clinical Pharmacokinetics of Co-Trimazine. *Clinical Pharmacokinetics*, 11(5), 372–386. <https://doi.org/10.2165/00003088-198611050-00003>
46. Flores-Murrieta, F. J., Castañeda-Hernández, G., Menéndez, J. C., Chávez, F., Herrera, J. E., & Hong, E. (1990). Pharmacokinetics of sulfamethoxazole and trimethoprim in mexicans: Bioequivalence of two oral formulations (URO-TS D® and bactrim F®). *Biopharmaceutics & Drug Disposition*, 11(9), 765–772. <https://doi.org/10.1002/bdd.2510110904>
47. Sheiner, L. B., Rosenberg, B., & Marathe, V. V. (1977). Estimation of population characteristics of pharmacokinetic parameters from routine clinical data. *Journal of Pharmacokinetics and Biopharmaceutics*, 5(5), 445–479. <https://doi.org/10.1007/bf01061728>
48. Sheiner, L. B., Stanski, D. R., Vozech, S., Miller, R. D., & Ham, J. (1979). Simultaneous modeling of pharmacokinetics and pharmacodynamics: Application to tubocurarine. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 25(3), 358–371. <https://doi.org/10.1002/cpt.1979253358>
49. Krauss, M., Tappe, K., Schuppert, A., Kuepfer, L., & Goerlitz, L. (2015). Bayesian Population Physiologically-Based Pharmacokinetic (PBPK) Approach for a Physiologically Realistic Characterization of Interindividual Variability in Clinically Relevant Populations. *PloS one*, 10(10), e0139423. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0139423>
50. Barranco-Garduño, L.M., Neri-Salvador, J.C., León-Molina H, Carrasco-Portugal M.C., Flores-Murrieta, F.J., & Patiño-Camacho, S.I. (2011). La farmacocinética poblacional y su importancia en la terapéutica. *Medicina Interna de México*, 27(4):370-77
51. Byon, W., Smith, M. K., Chan, P., Tortorici, M. A., Riley, S., Dai, H., Dong, J., Ruiz-Garcia, A., Sweeney, K., & Cronenberg, C. (2013). Establishing best practices and guidance in population modeling: an experience with an internal population pharmacokinetic analysis guidance. *CPT: pharmacometrics & systems pharmacology*, 2(7), e51. <https://doi.org/10.1038/psp.2013.26>
52. Ette, E. I., & Williams, P. J. (2004). Population Pharmacokinetics I: Background, Concepts, and Models. *Annals of Pharmacotherapy*, 38(10), 1702–1706. <https://doi.org/10.1345/aph.1d374>
53. Sheiner, L. B., & Grasela, T. H. (1991). An introduction to mixed effect modeling: Concepts, definitions, and justification. *Journal of Pharmacokinetics and Biopharmaceutics*, 19(3), S11–S24. <https://doi.org/10.1007/bf01371005>
54. Ette, E. I., Williams, P. J., & Lane, J. R. (2004). Population Pharmacokinetics III: Design, Analysis, and Application of Population Pharmacokinetic Studies. *Annals of Pharmacotherapy*, 38(12), 2136–2144. <https://doi.org/10.1345/aph.1e260>
55. Ette, E. I., & Williams, P. J. (2004). Population Pharmacokinetics II: Estimation Methods. *Annals of Pharmacotherapy*, 38(11), 1907–1915. <https://doi.org/10.1345/aph.1e259>

56. Mould, D. R., & Upton, R. N. (2012). Basic concepts in population modeling, simulation, and model-based drug development. *CPT: pharmacometrics & systems pharmacology*, 1(9), e6. <https://doi.org/10.1038/psp.2012.4>
57. Food and Drug Administration. (2019). *Population Pharmacokinetics Guidance for Industry. Center for Drug Evaluation and Research (CDER)*. <https://www.fda.gov/media/128793/download>
58. Steintraesser A., Wesch R., Frick A. (2013) Clinical Pharmacokinetic Studies. In: Vogel H.G., Maas J., Hock F.J., Mayer D. (eds) Drug Discovery and Evaluation: Safety and Pharmacokinetic Assays. Springer, Berlin, Heidelberg. https://doi.org/10.1007/978-3-642-25240-2_49
59. Mehvar R. (2006). Estimation of pharmacokinetic parameters based on the patient-adjusted population data. *American journal of pharmaceutical education*, 70(5), 96. <https://doi.org/10.5688/aj700596>
60. Mandema, J. W., Verotta, D., & Sheiner, L. B. (1992). Building population pharmacokinetic--pharmacodynamic models. I. Models for covariate effects. *Journal of pharmacokinetics and biopharmaceutics*, 20(5), 511–528. <https://doi.org/10.1007/BF01061469>
61. Mentré, F., Burtin, P., Merlé, Y., van Bree, J., Mallet, A., & Steimer, J.-L. (1995). Sparse-Sampling Optimal Designs in Pharmacokinetics and Toxicokinetics. *Drug Information Journal*, 29(3), 997–1019. <https://doi.org/10.1177/009286159502900321>
62. Proost, J. H., & Eleveld, D. J. (2006). Performance of an Iterative Two-Stage Bayesian Technique for Population Pharmacokinetic Analysis of Rich Data Sets. *Pharmaceutical Research*, 23(12), 2748–2759. <https://doi.org/10.1007/s11095-006-9116-0>
63. Aarons, L., Rowland, M., Balant, L. P., Mentré, F., Morselli, P. L., Steimer, J.-L., & Vozech, S. (1996). Practical experience and issues in designing and performing population pharmacokinetic/pharmacodynamic studies. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 49(4), 251–254. <https://doi.org/10.1007/bf00226323>
64. Kiang, T. K. L., Sherwin, C. M. T., Spigarelli, M. G., & Ensom, M. H. H. (2012). Fundamentals of Population Pharmacokinetic Modelling. *Clinical Pharmacokinetics*, 51(8), 515–525. <https://doi.org/10.1007/bf03261928>
65. Shen, D., Lu, Z. (16-19 de abril de 2007). *Population pharmacokinetics studies with nonlinear mixed effects modeling*. [Poster]. SAS Global Forum 2007, Orlando, Florida.
66. Lindstrom, M., & Bates, D. (1990). Nonlinear Mixed Effects Models for Repeated Measures Data. *Biometrics*, 46(3), 673-687. <https://doi.org/10.2307/2532087>
67. Racine-Poon, A., & Wakefield, J. (1998). Statistical methods for population pharmacokinetic modelling. *Statistical methods in medical research*, 7(1), 63–84. <https://doi.org/10.1177/096228029800700106>
68. Owen, J.S., Fiedler-Kelly, J. “*Introduction to Population Pharmacokinetic / Pharmacodynamic Analysis with Nonlinear Mixed Effects Models*”. 1° Edición. Wiley, U.S. 2014.
69. Burton, J. H., & Volaufova, J. (2015). Approximate testing in two-stage nonlinear mixed models. *Journal of statistical computation and simulation*, 85(13), 2656–2665. <https://doi.org/10.1080/00949655.2014.948442>

70. Lavielle, M. *Mixed Effects Models for the Population Approach: Models, Tasks, Methods and Tools*. 1° Edición. Chapman and Hall/CRC, US. 2014
71. Sheiner, L. B. (1986). Analysis of pharmacokinetic data using parametric models. III. Hypothesis tests and confidence intervals. *Journal of Pharmacokinetics and Biopharmaceutics*, 14(5), 539–555. <https://doi.org/10.1007/bf01059660>
72. Ette, E. I., & Ludden, T. M. (1995). Population Pharmacokinetic Modeling: The Importance of Informative Graphics. *Pharmaceutical Research*, 12(12), 1845–1855. <https://doi.org/10.1023/a:1016215116835>
73. Ette, E. I., Kelman, A. W., Howie, C. A., & Whiting, B. (1993). Interpretation of Simulation Studies for Efficient Estimation of Population Pharmacokinetic Parameters. *Annals of Pharmacotherapy*, 27(9), 1034–1039. <https://doi.org/10.1177/106002809302700903>
74. Dykstra, K., Mehrotra, N., Tornøe, C. W., Kastrissios, H., Patel, B., Al-Huniti, N., Jadhav, P., Wang, Y., & Byon, W. (2015). Reporting guidelines for population pharmacokinetic analyses. *Journal of pharmacokinetics and pharmacodynamics*, 42(3), 301–314. <https://doi.org/10.1007/s10928-015-9417-1>
75. de Velde, F., Mouton, J. W., de Winter, B., van Gelder, T., & Koch, B. (2018). Clinical applications of population pharmacokinetic models of antibiotics: Challenges and perspectives. *Pharmacological research*, 134, 280–288. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2018.07.005>
76. Mould, D. R., & Upton, R. N. (2012). Basic concepts in population modeling, simulation, and model-based drug development. *CPT: pharmacometrics & systems pharmacology*, 1(9), e6. <https://doi.org/10.1038/psp.2012.4>
77. ICON. The gold standard software in Population Pharmacokinetic and Pharmacokinetic-Pharmacodynamic modelling. Recuperado el 10 de abril del 2020 de <https://www.iconplc.com/innovation/nonmem/>
78. Keizer, R. J., Karlsson, M. O., & Hooker, A. (2013). Modeling and Simulation Workbench for NONMEM: Tutorial on Pirana, PsN, and Xpose. *CPT: pharmacometrics & systems pharmacology*, 2(6), e50. <https://doi.org/10.1038/psp.2013.24>
79. MONOLIX. Monolix Documentation. Version 2019. Recuperado el 10 de abril del 2020 de <http://monolix.lixoft.com/>
80. Cazaubon, Y., Talineau, Y., Feliu, C., Konecki, C., Russello, J., Mathieu, O., & Djerada, Z. (2019). Population Pharmacokinetics Modelling and Simulation of Mitotane in Patients with Adrenocortical Carcinoma: An Individualized Dose Regimen to Target All Patients at Three Months?. *Pharmaceutics*, 11(11), 566. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics11110566>
81. Chan, P. L., Jacqmin, P., Lavielle, M., McFadyen, L., & Weatherley, B. (2011). The use of the SAEM algorithm in MONOLIX software for estimation of population pharmacokinetic-pharmacodynamic-viral dynamics parameters of maraviroc in asymptomatic HIV subjects. *Journal of pharmacokinetics and pharmacodynamics*, 38(1), 41–61. <https://doi.org/10.1007/s10928-010-9175-z>
82. Lachi-Silva, L., Barth, A. B., Santos, G. M. L., Ahamadi, M., Bruschi, M. L., Kimura, E., Verlindo de Araújo, B., & Diniz, A. (2019). Population pharmacokinetics of orally administered bromopride: focus on the absorption process. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 142, 105081. <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2019.105081>

83. Nyberg, J., Bazzoli, C., Ogungbenro, K., Aliev, A., Leonov, S., Duffull, S., Hooker, A. C., & Mentré, F. (2015). Methods and software tools for design evaluation in population pharmacokinetics-pharmacodynamics studies. *British journal of clinical pharmacology*, 79(1), 6–17. <https://doi.org/10.1111/bcp.12352>
84. Lares-Asseff, I., Pérez, M. G., Camacho, G. A., Toledo, A. R., del Carmen López, M., Guillé, A. J., & Sosa, M. G. (2003). Effect of severe protein-calorie malnutrition on the penetration kinetics of trimethoprim and sulfamethoxazole to the deep tissues of Wistar rats. *The Journal of pharmacy and pharmacology*, 55(4), 469–477. <https://doi.org/10.1211/0022357021026>
85. Siber, G. R., Gorham, C. C., Ericson, J. F., & Smith, A. L. (1982). Pharmacokinetics of Intravenous Trimethoprim-Sulfamethoxazole in Children and Adults with Normal and Impaired Renal Function. *Clinical Infectious Diseases*, 4(2), 566–578. <https://doi.org/10.1093/clinids/4.2.566>
86. Lares-Asseff, I., Villegas, F., Pérez, G., Toledo, A., Camacho, A., & López, D. C. (1996). Kinetic effects of trimethoprim-sulfamethoxazole in children with biliary atresia: a new dosing regimen. *Archives of medical research*, 27(2), 183–190.
87. Wilfert, C. M. (1973). Trimethoprim-Sulfamethoxazole in Children: Pharmacokinetics and Clinical Studies. *Journal of Infectious Diseases*, 128(3), S613–S617. https://doi.org/10.1093/infdis/128.supplement_3.s613
88. Jelliffe, R. W., Gomis, P., Tahani, B., Ruskin, J., & Sattler, F. R. (1997). A population pharmacokinetic model of trimethoprim in patients with pneumocystis pneumonia, made with parametric and nonparametric methods. *Therapeutic drug monitoring*, 19(4), 450–459. <https://doi.org/10.1097/00007691-199708000-00015>
89. Chin, T. W., Vandenbroucke, A., & Fong, I. W. (1995). Pharmacokinetics of trimethoprim-sulfamethoxazole in critically ill and non-critically ill AIDS patients. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 39(1), 28–33. <https://doi.org/10.1128/aac.39.1.28>
90. Hall, R. G., Nd, Pasipanodya, J. G., Meek, C., Leff, R. D., Swancutt, M., & Gumbo, T. (2016). Fractal Geometry-Based Decrease in Trimethoprim-Sulfamethoxazole Concentrations in Overweight and Obese People. *CPT: pharmacometrics & systems pharmacology*, 5(12), 674–681. <https://doi.org/10.1002/psp4.12146>
91. Autmizguine, J., Melloni, C., Hornik, C. P., Dallefeld, S., Harper, B., Yogev, R., Sullivan, J. E., Atz, A. M., Al-Uzri, A., Mendley, S., Poindexter, B., Mitchell, J., Lewandowski, A., Delmore, P., Cohen-Wolkowicz, M., Gonzalez, D., & the Pediatric Trials Network Steering Committee (2017). Population Pharmacokinetics of Trimethoprim-Sulfamethoxazole in Infants and Children. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 62(1), e01813-17. <https://doi.org/10.1128/AAC.01813-17>
92. Motulsky, H. Biostatistics: A Nonmathematical Approach. 1° Edición. Oxford University Press, U.S. 2015
93. Lang, Wu. Mixed Effects Models for Complex Data. 1° Edición. Chapman and Hall/CRC, Canada. 2009
94. Kang, D., Schwartz, J. B., & Verotta, D. (2005). Sample Size Computations for PK/PD Population Models. *Journal of Pharmacokinetics and*

- Pharmacodynamics*, 32(5-6), 685–701. <https://doi.org/10.1007/s10928-005-0078-3>
95. Norma Oficial Mexicana NOM-012-SSA3-2012, Que establece los criterios para la ejecución de proyectos de investigación para la salud en seres humanos. Diario Oficial 26 de noviembre de 2012.
 96. Flores-Pérez, J., Monroy-Santoyo, S., Ruíz-García, M., González-Zamora, J.F., Niembro-Zúñiga, A.M., Greenawalt-Rodríguez, S.R., Sánchez-Guerrero, O., Priego y Romo, J., De Rubens-Figueroa, J., Vázquez-Cárdenas, C., Escamilla-Villa, A., & Palacios-López, C.G. (2017). El consentimiento informado en la investigación pediátrica. *Acta Pediátrica de México*, 38(2), 125-127. <https://doi.org/10.18233/APM38No2pp125-1271364>
 97. Norma Oficial Mexicana NOM-005-STPS-1998, Relativa a las condiciones de seguridad e higiene en los centros de trabajo para el manejo, transporte y almacenamiento de sustancias químicas peligrosas. Diario Oficial 2 de febrero de 1999
 98. Norma Oficial Mexicana NOM-018-STPS-2000, Sistema para la identificación y comunicación de peligros y riesgos por sustancias químicas peligrosas en los centros de trabajo. Diario Oficial 27 de octubre del 2000.
 99. Norma Oficial Mexicana NOM-087-SEMARNAT-SSA1-2002, Protección ambiental-Salud ambiental- Residuos peligrosos biológico-infecciosos-Clasificación y especificaciones de manejo. Diario Oficial 17 de febrero del 2003
 100. Norma Oficial Mexicana NOM-017-STPS-2008, Equipo de protección personal- Selección, uso y manejo en los centros de trabajo. Diario Oficial 9 de diciembre de 2008.
 101. Vree, T. B., Hekster, Y. A., Baars, A. M., Damsma, J. E., & Van Der Kleijn, E. (1978). Determination of trimethoprim and sulfamethoxazole (co-trimoxazole) in body fluids of man by means of high-performance liquid chromatography. *Journal of Chromatography B: Biomedical Sciences and Applications*, 146(1), 103–112. [https://doi.org/10.1016/s0378-4347\(00\)81294-3](https://doi.org/10.1016/s0378-4347(00)81294-3)
 102. Lares-Asseff, I., Villegas, F., Pérez, G., Toledo, A., Camacho, A., & López, D. C. (1996). Kinetic effects of trimethoprim-sulfamethoxazole in children with biliary atresia: a new dosing regimen. *Archives of medical research*, 27(2), 183–190.
 103. 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 20 de septiembre de 2013.
 104. Blaser, J., Joos, B., Opravil, M., & Lüthy, R. (1993). Variability of serum concentrations of trimethoprim and sulfamethoxazole during high dose therapy. *Infection*, 21(4), 206–209. <https://doi.org/10.1007/BF01728888>
 105. Dao, B. D., Barreto, J. N., Wolf, R. C., Dierkhising, R. A., Plevak, M. F., & Tosh, P. K. (2014). Serum peak sulfamethoxazole concentrations demonstrate difficulty in achieving a target range: a retrospective cohort study. *Current therapeutic research, clinical and experimental*, 76, 104–109. <https://doi.org/10.1016/j.curtheres.2014.08.003>

106. Hughes, W. T., Feldman, S., Chaudhary, S. C., Ossi, M. J., Cox, F., & Sanyal, S. K. (1978). Comparison of pentamidine isethionate and trimethoprim-sulfamethoxazole in the treatment of *Pneumocystis carinii* pneumonia. *The Journal of pediatrics*, *92*(2), 285–291. <https://doi.org/10.1016>
107. Chin, T. W., Vandembroucke, A., & Fong, I. W. (1995). Pharmacokinetics of trimethoprim-sulfamethoxazole in critically ill and non-critically ill AIDS patients. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, *39*(1), 28–33. <https://doi.org/10.1128/aac.39.1.28>
108. Stevens, R. C., Laizure, S. C., Sanders, P. L., & Stein, D. S. (1993). Multiple-dose pharmacokinetics of 12 milligrams of trimethoprim and 60 milligrams of sulfamethoxazole per kilogram of body weight per day in healthy volunteers. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, *37*(3), 448–452. <https://doi.org/10.1128/aac.37.3.448>
109. Alsaad, N., Dijkstra, J. A., Akkerman, O. W., de Lange, W. C., van Soolingen, D., Kosterink, J. G., van der Werf, T. S., & Alffenaar, J. W. (2016). Pharmacokinetic Evaluation of Sulfamethoxazole at 800 Milligrams Once Daily in the Treatment of Tuberculosis. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, *60*(7), 3942–3947. <https://doi.org/10.1128/AAC.02175-15>
110. Hess, M. M., Boucher, B. A., Laizure, S. C., Stevens, R. C., Sanders, P. L., Janning, S. W., Croce, M. A., & Fabian, T. C. (1993). Trimethoprim-sulfamethoxazole pharmacokinetics in trauma patients. *Pharmacotherapy*, *13*(6), 602–606.
111. Kaplan, S. A., Weinfeld, R. E., Abruzzo, C. W., McFaden, K., Jack, M. L., & Weissman, L. (1973). Pharmacokinetic profile of trimethoprim-sulfamethoxazole in man. *The Journal of infectious diseases*, *128*, . https://doi.org/10.1093/infdis/128.supplement_3.s547
112. Weisstaub, S.G. (2003). Evaluación antropométrica del estado nutricional en pediatría. *Revista de la Sociedad Boliviana de Pediatría*, *42*(2), 144-147. http://www.scielo.org.bo/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1024-06752003000200016&lng=es&tlng=es.
113. Ichikawa, I., Purkerson, M. L., Klahr, S., Troy, J. L., Martinez-Maldonado, M., & Brenner, B. M. (1980). Mechanism of reduced glomerular filtration rate in chronic malnutrition. *The Journal of clinical investigation*, *65*(5), 982–988. <https://doi.org/10.1172/JCI109784>
114. Ryu, J., Yoon, S. R., An, W. S., & Kim, O. Y. (2018). Relationship between Nutrition Intake and Estimated Glomerular Filtration Rate in Korean Adults (30-65 years) from the Korea National Health and Nutrition Examination Survey 2013-2014. *Clinical nutrition research*, *7*(2), 102–111. <https://doi.org/10.7762/cnr.2018.7.2.102>
115. Kopple, J. D., Greene, T., Chumlea, W. C., Hollinger, D., Maroni, B. J., Merrill, D., Scherch, L. K., Schulman, G., Wang, S. R., & Zimmer, G. S. (2000). Relationship between nutritional status and the glomerular filtration rate: results from the MDRD study. *Kidney international*, *57*(4), 1688–1703. <https://doi.org/10.1046/j.1523-1755.2000.00014.x>
116. Biswas, H., Dey, P. (2019). Glomerular filtration rate in malnourished children. *J. Evolution Medical and Dental. Sciences*, *8*(20),1639-1642. <https://doi.org/10.14260/jemds/2019/362>

117. Zuguo, M., Grummer-Strawn, L.M. (2007). *La desviación estándar de los valores Z antropométricos como instrumento de evaluación de la calidad de los datos a partir de los patrones de crecimiento de la OMS de 2006: análisis interpaíses*. *Boletín de la Organización Mundial de la Salud*. 85, 421-500. Recuperado el 15 de agosto de 2020, de <https://www.who.int/bulletin/volumes/85/6/06-034421-ab/es/>.
118. Martínez-Millana, A., Hulst, J. M., Boon, M., Witters, P., Fernández-Llatas, C., Asseiceira, I., Calvo-Lerma, J., Basagoiti, I., Traver, V., De Boeck, K., & Ribes-Koninckx, C. (2018). Optimisation of children z-score calculation based on new statistical techniques. *PloS one*, 13(12), e0208362. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0208362>
119. Colan S. D. (2013). The why and how of Z scores. *Journal of the American Society of Echocardiography: official publication of the American Society of Echocardiography*, 26(1), 38–40. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2012.11.005>

ANEXOS

Anexo 1. Formato Identificación del paciente

|  FORMATO IDENTIFICACIÓN DEL PACIENTE | | |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------|
| No. de protocolo: | Investigador Principal | Fecha |
| | | CDMX a: |
| Datos del paciente | | |
| Nombre completo: | | |
| Area: | <input type="radio"/> Hematología <input type="radio"/> Infectología <input type="radio"/> Inmunología | |
| Diagnóstico: | | |

| Iniciales del paciente | Número del paciente | Fecha de nacimiento | Edad | Sexo | Estatura (cm) | Peso (Kg) |
|------------------------|---------------------|---------------------------------------------|-----------------------------------------|-------------------------------------------------|---------------|-----------|
| | | DD / MM / AAAA <small>DD MM AAAA</small> | Años Meses <small>Años Meses</small> | <input type="radio"/> H <input type="radio"/> M | | |

| Información sobre prescripción TMP-SMX | |
|--------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------|
| Motivo Prescripción: <input type="radio"/> Tx <input type="radio"/> Profilaxis | Fecha de inicio prescripción DD / MM / AAAA <small>DD MM AAAA</small> |
| Diagnóstico para prescripción TMP-SMX: | |
| Dosis: | |
| Regimen de dosificación: | |
| Vía de administración: | |
| Duración Tratamiento: | |
| Número de dosis al día del estudio: | |

| Medicamentos concomitantes | | | | |
|----------------------------|--------|-------|-----------------------|--------------------------------|
| | Nombre | Dosis | Vía de administración | Fecha y hora de administración |
| 1 | | | | |
| 2 | | | | |
| 3 | | | | |
| 4 | | | | |
| 5 | | | | |
| 6 | | | | |
| 7 | | | | |
| 8 | | | | |

Anexo 2. Formato Datos de Laboratorio

| | | | | | |
|-----------------------------------------------------------------------------------|--|------------------------|-------------------------------------|---------|--|
|  | | | FORMATO DATOS DE LABORATORIO | | |
| No. de protocolo: | | Investigador Principal | | Fecha | |
| | | | | CDMX a: | |

| Información Paciente | |
|------------------------|---------------------|
| Iniciales del paciente | Número del paciente |
| | |

| Información Laboratorio | | |
|---------------------------------------|---------------------------------|--|
| Fecha captación partir del expediente | Hematología | |
| | Hematocrito % | |
| | Hemoglobina g/dL | |
| | Eritrocitos 10 ¹² /L | |
| | Plaquetas 10 ⁹ /L | |
| | Leucocitos 10 ⁹ /L | |
| | Neutrófilos % | |
| | Linfocitos % | |
| | Monocitos % | |
| | Eosinófilos % | |
| | Basófilos % | |
| Fecha captación partir del expediente | Química Sanguínea | |
| | Creatinina sérica mg/dL | |
| | Urea mg/dL | |
| | Glucosa mg/dL | |
| | TGO u/L | |
| | TGP u/L | |
| | Bilirrubina u/L | |
| | Fosfatasa Alcalina u/L | |
| | Proteínas Totales mg/dL | |
| | Albumina mg/dL | |

Anexo 3. Formato Recolección tiempos de muestreo

| | | |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|---------|
|  <p style="text-align: center;">FORMATO RECOLECCIÓN TIEMPOS DE MUESTREO</p> | | |
| No. de protocolo: | Investigador Principal | Fecha |
| | | CDMX a: |

| Datos del paciente | | | | | | |
|------------------------|---------------------|-------------------|----------------|--------------------|-----------------------|-------------------------|
| Iniciales del paciente | Número del paciente | Fecha de estudio | Dosis indicada | Dosis administrada | Vía de administración | Regimen de dosificación |
| | | / / DD MM AAAA | | | | |

| Recolección tiempos de muestreo | | | | | |
|---------------------------------|----------------------------------|-------------------------------------|-----------------------------------------------------------|----------------------------------------------|---------------|
| Tiempo muestreo (h) | Marcar los asignados al paciente | Horas y minutos post administración | Horario exacto en que se tomó la muestra (hora y minutos) | Nombre y firma de quien recolectó la muestra | Observaciones |
| 0.5 | <input type="radio"/> | 00:30 | | | |
| 1 | <input type="radio"/> | 01:00 | | | |
| 2 | <input type="radio"/> | 02:00 | | | |
| 4 | <input type="radio"/> | 04:00 | | | |
| 6 | <input type="radio"/> | 06:00 | | | |
| 8 | <input type="radio"/> | 08:00 | | | |
| 12 | <input type="radio"/> | 12:00 | | | |
| 24 | <input type="radio"/> | 24:00 | | | |

Anexo 4. Consentimiento Informado



FORMATO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA LOS PADRES/ REPRESENTANTE LEGAL

| | |
|--------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|
| INVESTIGADOR PRINCIPAL: | Dr. José Luis Arredondo García Dra. María Gabriela Pérez Guillé |
| INSTITUCIÓN: | Instituto Nacional de Pediatría |
| DOMICILIO: | Insurgentes Sur 3700-C. Colonia Insurgentes Cuicuilco Delegación Coyoacán, CP 04530 México CDMX. |
| TELÉFONO: | 10840900 Ext. 1459 |
| TELÉFONO DE EMERGENCIA: | 0445554057066 |

Se le invita a participar en el proyecto de investigación titulado “Desarrollo de un Modelo Farmacocinético poblacional de TMP-SMX en diferentes grupos de edad pediátrica. Impacto del Estado Nutricional.”, realizado en el Instituto Nacional de Pediatría. Este es un estudio, el cual solo incluye pacientes que acepten participar de manera voluntaria. Por favor, tómese el tiempo necesario para tomar una decisión sobre la participación de su hijo/hija, puede discutir su decisión con sus amigos o familiares, o bien con el equipo médico que atiende a su hijo (a). En este formato de consentimiento, nos referimos como responsable a usted o al representante legal.

Este estudio no tiene patrocinio de la Industria Farmacéutica.

El estudio involucra un medicamento que se llama Trimetoprim/Sulfametoxazol usado para tratar o prevenir infecciones. Existen otros antibióticos pero por las características y posibles bondades hace que estos se utilicen frecuentemente en niños y adultos.

¿Quién ha revisado este proyecto?

Este estudio ha sido aprobado por el Comité de Investigación, el Comité de Ética en Investigación y el Comité de Bioseguridad del Instituto Nacional de Pediatría.

¿Para qué se efectúa este estudio?

Su hijo (a) al tener algún tipo de deficiencia con su inmunidad (defensas) puede ser propenso a adquirir infecciones por ejemplo; de la garganta, de los oídos o de las vías urinarias que requieren antibiótico, el que damos para tratar estas infecciones o para prevenirlas es muchas veces Trimetoprim-Sulfametoxazol. La cantidad y los tiempos en que se prescribe el antibiótico están basados en estudios que se hicieron en otros países como Estados Unidos en adultos sanos. Con los resultados obtenidos podremos conocer cómo se comporta el medicamento en los niños mexicanos de diferentes edades, patologías y características similares a las de su hijo (a).

¿En qué consiste el estudio?

El estudio se realizará en el Instituto Nacional de Pediatría (INP) y consiste en que, si su hijo recibe por prescripción de su médico tratante este medicamento como parte de su tratamiento o profilaxis, se le tomarán únicamente de 1 a 3 muestras de sangre, esto con la finalidad de poder medir los niveles de trimetoprim y sulfametoxazol en su sangre y determinar si influye la edad y estado nutricional de su hijo (a) con la respuesta efectiva del medicamento.

¿Quiénes pueden participar en el estudio?

Todos los pacientes que tengan diagnóstico de enfermedad en las que se tenga problemas con las defensas y que estén tomando este medicamento como tratamiento o como medida para prevenir una infección. Se incluirán pacientes de 1 mes-18 años de edad. Se espera la participación de 30 pacientes en el estudio.

¿Quiénes no deben participar en el estudio?

No deben de participar en el estudio, los pacientes con alteración de función renal, hepática o que estén embarazadas.

¿Qué se le pedirá (se le pedirá a su hijo (a)) que haga?

El estudio no requiere realizar ninguna modificación al tratamiento que su hijo (a) recibe actualmente para otras enfermedades y el participar en este estudio solo tendrá un efecto positivo en el manejo y prevención de infecciones tanto de su niño como de otros niños con características similares a futuro. La investigación no llevará ningún costo para usted, sólo se pide acudir puntual en el día y hora señalado para la toma de muestra y permanecer durante algunas horas en el caso de que su hijo no se encuentre internado en el hospital, ya que de estar internado sin necesidad de desplazarse se le tomará la muestra en el área del hospital donde se encuentre internado. La manera en cómo se tomarán las muestras consistirá en colocar un catéter en una vena del brazo distinto del que está siendo intervenido su hijo en el hospital, y mediante una venopunción en cualquier brazo a los pacientes de consulta. A su hijo se le tomarán 1-3 muestras de sangre de 1-1.5 mililitros cada una (de 3-4.5 mililitros en total) equivalente a una cucharada cafetera, las cuales serán tomadas a diferentes tiempos seleccionados al azar de entre 0.5,1,2,4,6,8, 12 y 24 horas después de la administración del medicamento de ese día. Los tiempos asignados dependerán de la elección previa del sobre que usted elija al azar, el cual contendrá esta información.

¿Quién sufragará los gastos del estudio?

Los gastos del catéter, toma de sangre, el estudio en general y el análisis de trimetoprim/sulfametoxazol en la sangre de su hijo (a), no tendrán costo alguno. El medicamento como parte del tratamiento prescrito por su médico tratante, así como el resto del estudio será financiado por el Hospital.

¿Qué efectos indeseables puede presentar mi hijo al participar en el estudio?

En el sitio donde se realice la punción para obtener la sangre de su hijo, podría tener dolor y un moretón. Además, este medicamento trimetoprim/sulfametoxazol puede ocasionar dolor de cabeza, náusea, vómito, dolor abdominal entre otros, los cuales serán monitoreados.

¿Qué beneficio puede mi hijo o yo esperar?

No existe un beneficio directo de su hijo(a) al participar en este estudio, el beneficio indirecto es conocer si trimetoprim/sulfametoxazol en su hijo(a) se comporta diferente a lo esperado para otros niños y en caso de ser necesario volver a utilizarlo, saber y poder considerar ajustar la dosis o prescribir otro medicamento. Los beneficios directos son para la población general, ya que este estudio permitirá conocer cómo se comporta este medicamento en población pediátrica mexicana de diferentes edades y un determinado estado nutricional.

¿Puedo negarme (mi hijo puede negarse) a participar en este estudio y se me puede pedir (pedirle a mi hijo) que abandone el estudio?

La participación es voluntaria, por lo que no está obligado a aceptar que su hijo(a) participe, además si usted decidiera participar, en cualquier momento se puede retirar del estudio sin ningún tipo de repercusión en su atención en las áreas en donde están siendo atendidos en el hospital, la atención médica será de la misma calidad acepte o no el paciente participar en el estudio. Si el paciente o usted deciden no participar en el estudio, se le brindará de igual forma el tratamiento como tenga planeado su médico tratante.

¿Se me comunicará la información que se obtenga de este estudio?

Una vez analizados los resultados, usted podrá solicitar la información de cómo se comportó este medicamento en el cuerpo de su hijo(a). El investigador principal, atenderá su solicitud verbal y será proporcionado el dato.

¿Me pagarán si mi hijo (a) participa en este estudio?

No se le pagará ni a usted, ni a su hijo(a) por formar parte de este estudio. La información de este estudio puede llevar a recomendaciones para el uso de este medicamento en niños, usted o su familia no recibirán ningún beneficio financiero o compensación, ya que este trabajo se realiza sin fines de lucro.

¿Quiénes y cómo se manejará la información y los datos que se obtengan de mi hijo?

Solo los investigadores tendrán acceso y los resultados serán manejados de manera totalmente confidencial bajo la ley de Protección de Datos de México y se harán responsables de asegurar y proteger sus datos.

Si usted firma este formato de consentimiento, le está concediendo autorización al Instituto Nacional de Pediatría para usar y divulgar la información de salud de su hijo(a) que lo identifica, únicamente para los propósitos de este estudio en forma anónima, a través de la asignación de un número. La información de salud que nos autoriza usar y compartir incluye toda la información de salud relacionada con su hijo (a). Las leyes de nuestro país estipulan que esta es información delicada que ha sido y será generada para este estudio y que estará en el expediente médico de su hijo(a) bajo resguardo del Instituto Nacional de Pediatría.

Los datos del estudio pueden ser transferidos a otros investigadores fuera del Instituto Nacional de Pediatría para su procesamiento pero dentro de nuestro país. Contando con derechos para la protección de datos.

Usted tiene la libertad en cualquier momento de limitar al Instituto Nacional de Pediatría para usar y compartir la información de salud de su hijo(a) sin castigos u otras consecuencias. Sin embargo, si usted en algún momento decide limitar su uso y compartir la información de salud de su hijo(a), ya no podrá participar en este estudio de investigación.

De acuerdo con las normas mexicanas de la “Ley de Protección de Datos Personales en Posesión de Particulares”, usted tiene el derecho de controlar el uso y divulgación de la información médica de su hijo(a). También usted tiene el derecho de solicitar acceso, corrección o cancelación de la información personal de su hijo(a) escribiendo sus motivos al médico del estudio. Su petición será procesada a través del investigador principal. Además, puede pedir al médico del estudio un resumen por escrito de la información médica de su hijo(a). Sin embargo, al firmar este formato de consentimiento usted está de acuerdo que no será posible revisar o recibir ninguna información relacionada con los registros del estudio de su hijo(a) hasta después de que todo el estudio haya concluido.

¿Qué se va a hacer con las muestras de sangre?

Las muestras de sangre serán procesadas en el Laboratorio de Farmacología de la Torre de Investigación en el Instituto Nacional de Pediatría, situado en el tercer piso, donde por medio de un equipo se medirá la cantidad de trimetoprim y sulfametoxazol que contienen. Posterior a esta medición, las muestras serán destruidas.

¿A quién debo llamar en caso de que tenga yo o mi hijo (a) alguna pregunta?

Puede comentar cualquier pregunta, duda o inquietud acerca del estudio comunicándose al Laboratorio de Farmacología 10840900 ext. 1459, con la Dra. Ma. Gabriela Pérez Guillé, responsable del estudio o al teléfono 10845536 ext. 1137 con el Dr. José Luis Arredondo García Co-responsable del estudio. En caso de dudas sobre los derechos de los niños como pacientes del Instituto Nacional de Pediatría, comunicarse con el Dr. Alberto Olaya Vargas, presidente del Comité de Ética del Instituto Nacional de Pediatría al teléfono 10840900 ext. 1581.

Al firmar a continuación, acepto que:

Entiendo que se me entregará un duplicado de todas las hojas de este formato después de ser firmado y fechado. Lo he leído o me lo han leído. Entiendo la información y mis preguntas y dudas han sido resueltas. Acepto voluntariamente que mi hijo(a) participe en este estudio de investigación y autorizo al Instituto Nacional de Pediatría para usar, divulgar (compartir) y transferir la información obtenida como se describió en este Formato de Consentimiento Informado.

Nombre del Menor

Fecha Completa
(dd-mm-aaaa)

Nombre del Padre del Menor

Firma del padre del menor

Fecha Completa
(dd-mm-aaaa)

Nombre de la Madre del Menor

Firma de la Madre del Menor

Fecha Completa
(dd-mm-aaaa)

Nombre del Representante Legal
(si aplica)

Firma del Representante Legal
(si aplica)

Fecha Completa
(dd-mm-aaaa)

Nombre del Testigo 1

Firma del Testigo 1

Fecha Completa
(dd-mm-aaaa)

Dirección

Relación que tiene con el paciente

Nombre del Testigo 2

Firma del Testigo 2

Fecha Completa
(dd-mm-aaaa)

Dirección

Relación que tiene con el paciente

Recibí copia de este consentimiento:

Nombre y firma

Fecha
(dd-mm-aaaa)

Certifico que los padres/representante legal anteriormente mencionados tuvieron el tiempo suficiente para considerar esta información, tuvieron la oportunidad de hacer preguntas, y voluntariamente aceptaron que su hijo(a) participe en este estudio.

Nombre y firma de la persona que realizó el
procedimiento del consentimiento:

Fecha
(dd-mm-aaaa)

Investigador responsable
Dra. Ma. Gabriela Pérez Guillé

Investigador responsable
Dr. José Luis Arredondo García

Nota: Este consentimiento informado consta de 5 hojas.

Anexo 5. Consentimiento Informado



FORMATO DE ASENTIMIENTO INFORMADO PARA LOS MENORES DE 12 A 18 AÑOS

| | |
|--------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------|
| INVESTIGADOR PRINCIPAL: | Dra. María Gabriela Pérez Guillé Dr. José Luis Arredondo García |
| INSTITUCIÓN: | Instituto Nacional de Pediatría |
| DOMICILIO: | Insurgentes Sur 3700-C Colonia Insurgentes Cuicuilco Delegación Coyoacán, CP 04530 México CDMX. |
| TELÉFONO: | 10840900 Ext. 1459 |
| TELÉFONO DE EMERGENCIA: | 0445554057066 |

Te invitamos a participar en el proyecto de investigación titulado “Desarrollo de un Modelo Farmacocinético poblacional de TMP-SMX en diferentes grupos de edad pediátrica. Impacto del Estado Nutricional.”, realizado en el Instituto Nacional de Pediatría. Este es un estudio clínico de investigación el cual solo incluye pacientes que quieran participar de manera voluntaria. Tomate tu tiempo necesario para tomar una decisión sobre si quieres o no participar. Puedes discutir tu decisión con amigos o familiares, o bien con el médico para obtener mayor información. En este formato de asentimiento, nos referimos a ti como responsable de tomar la decisión de participar.

Este estudio no tiene patrocinio de la Industria Farmacéutica.

El estudio involucra un medicamento que se llama Trimetoprim/Sulfametoxazol usado para tratar o prevenir infecciones. Existen otros antibióticos pero por las características y posibles bondades hace que estos se utilicen frecuentemente en niños y adultos.

¿Quién ha revisado este proyecto?

Este estudio ha sido aprobado por el Comité de Investigación y el Comité de Ética en Investigación y el Comité de Bioseguridad del Instituto Nacional de Pediatría.

¿Para qué se efectúa este estudio?

Al tener algún tipo de problema con tu inmunidad (defensas), puedes cursar con un grado de desnutrición y ser propenso a adquirir infecciones por ejemplo, de la garganta, de los oídos o de la orina puedes requerir antibiótico, el que damos para tratar estas infecciones o para prevenirlas es muchas veces Trimetoprim-Sulfametoxazol. La cantidad y los tiempos en que se prescribe el antibiótico están basados en estudios que se hicieron en otros países como Estados Unidos en adultos sanos. Con los resultados obtenidos en este estudio podremos conocer cómo se comporta el medicamento en los niños mexicanos de diferentes edades, patologías y con características similares a las tuyas.

¿En qué consiste el estudio?

El estudio se realizará en el Instituto Nacional de Pediatría (INP) y consiste en que, si recibes por prescripción de tu médico tratante este medicamento como parte de tu tratamiento o para prevenir una infección, se te tomarán únicamente de 1-3 muestras de sangre, esto con la finalidad de poder medir los niveles de trimetoprim y sulfametoxazol en tu sangre y determinar si influye tu edad y estado nutricional con la respuesta efectiva del medicamento.

¿Quiénes pueden participar en el estudio?

Para participar en este estudio debes ser diagnosticado de alguna enfermedad en las que se tenga problemas con las defensas y que por indicación médica se te prescriba este medicamento como tratamiento o como

medida para prevenir una infección. Se incluirán pacientes de 1 mes-18 años de edad. Se espera la participación de 30 pacientes en el estudio.

¿Quiénes no deben participar en el estudio?

No deben de participar en el estudio, los pacientes con alteración en la función renal, hepática o que estén embarazadas.

¿Qué se me pedirá que haga?

El estudio no requiere realizar ninguna modificación al tratamiento que recibes actualmente para otras enfermedades y el participar en este estudio solo tendrá un efecto positivo en el manejo y prevención de las infecciones tanto para ti como de otros niños con características similares a futuro. La investigación no llevará ningún costo para ti o tus padres o tutores, sólo se te pide acudir puntual en el día y hora señalado para la toma de muestra y permanecer durante algunas horas en el caso de que no te encuentres internado en el hospital, ya que de estar internado sin necesidad de desplazarte se te tomará la muestra en área del hospital donde te encuentres internado. La manera en cómo se tomarán las muestras consistirá en colocarte un catéter en una vena del brazo distinto del que estás siendo intervenido en el hospital y mediante una venopunción en cualquier brazo si eres paciente de consulta. Se te tomarán de 1-3 muestras de sangre de 1-1.5 mililitros cada una (de 3 a 4.5 mililitros en total) equivalente a una cucharada cafetera, las cuales se tomarán a diferentes tiempos seleccionados al azar de entre 0.5,1,2,4,6,8,12 y 24 horas después de la administración del medicamento de ese día. Los tiempos asignados dependerán de la elección previa del sobre que tus padres, tutor o representante legal elija al azar, el cual contendrá esta información.

¿Quién sufragará los gastos del estudio?

Los gastos del catéter, toma de sangre, el estudio en general del análisis de trimetoprim/sulfametoxazol en la sangre, no tendrá costo alguno. El medicamento como parte del tratamiento prescrito por tu médico tratante, así como el resto del estudio será financiado por el Hospital.

¿Qué efectos indeseables puede presentar mi hijo al participar en el estudio?

En el sitio donde se te realicé la punción para obtener la sangre, podrías tener dolor y un moretón. Además, este medicamento trimetoprim/sulfametoxazol puede ocasionar dolor de cabeza, náusea, vómito, dolor abdominal entre otros, los cuales serán monitoreados.

¿Qué beneficio puedo esperar?

No existe un beneficio directo al participar en este estudio, el beneficio indirecto es conocer si trimetoprim/sulfametoxazol en ti se comporta diferente a lo esperado para otros niños y en caso de ser necesario volver a utilizarlo, saber y poder considerar otro medicamento o ajustar la dosis. Los beneficios directos son para la población general, ya que este estudio permitirá conocer cómo se comporta este medicamento en población mexicana de diferentes edades y un determinado estado nutricional.

¿Puedo negarme a participar en este estudio y se me puede pedir que abandone el estudio?

La participación es voluntaria, por lo que no estas obligado a aceptar participar, además si decidieras participar, en cualquier momento te puedes retirar del estudio sin ningún tipo de repercusión en tu atención en las áreas en donde estás siendo atendido en el hospital, la atención médica será de la misma calidad, aceptes o no participar en el estudio. Si decides no participar en el estudio, se te brindará de igual forma el tratamiento como tenga planeado tu médico tratante.

¿Se me comunicará la información que se obtenga de este estudio?

Una vez analizados los resultados, podrás solicitar la información de cómo se comportó este medicamento en tu cuerpo. El investigador principal, atenderá tu solicitud verbal, y será proporcionado el dato.

¿Me pagarán por participar en este estudio?

No se te pagará por formar parte de este estudio. La información de este estudio puede llevar a recomendaciones para el uso de este medicamento en niños, tu o tu familiar no recibirán ningún beneficio financiero o compensación, ya que este trabajo se realiza sin fines de lucro.

¿Quiénes y cómo se manejará la información y los datos que se obtengan de mi hijo?

Solo los investigadores tendrán acceso y los resultados serán manejados de manera totalmente confidencial bajo la ley de Protección de Datos de México y se harán responsables de asegurar y proteger tus datos.

Si firmas este formato de asentimiento le estás concediendo autorización al Instituto Nacional de Pediatría para usar y divulgar la información de salud que te identifica, únicamente para los propósitos de este estudio de forma anónima a través de la asignación de un número. La información de salud que nos autorizas usar y compartir incluye toda la información de salud relacionada contigo. Las leyes de nuestro país estipulan que esta es información delicada que ha sido y será generada para este estudio y que estará en el expediente médico bajo resguardo del Instituto Nacional de Pediatría.

Los datos del estudio pueden ser transferidos a otros investigadores fuera del Instituto Nacional de Pediatría para su procesamiento, pero dentro de nuestro país. Contando con derechos para la protección de datos. Tú tienes la libertad, en cualquier momento, de limitar al Instituto Nacional de Pediatría para usar y compartir la información de salud, sin castigos u otras consecuencias. Sin embargo, si tú en algún momento decides limitar su uso y compartir la información la información de salud, ya no podrás participar en este estudio de investigación.

De acuerdo con las normas mexicanas de la “Ley de Protección de Datos Personales en Posesión de Particulares”, tú tienes el derecho de controlar el uso y divulgación de la información médica. También tienes el derecho de solicitar acceso, corrección o cancelación tu información personal escribiendo tus motivos al médico del estudio. Tu petición será procesada a través del investigador principal. Además, puede pedir al médico del estudio un resumen por escrito de la información médica. Sin embargo, al firmar este formato de asentimiento estás de acuerdo que no será posible revisar o recibir ninguna información relacionada con los registros del estudio hasta después de que todo el estudio haya concluido.

¿Qué se va a hacer con las muestras de sangre y los estudios de imágenes (si aplica)?

Las muestras de sangre serán procesadas en el Laboratorio de Farmacología de la Torre de Investigación en el Instituto Nacional de Pediatría, situado en el tercer piso, donde por medio de un equipo se medirá la cantidad de trimetoprim y sulfametoxazol que contienen. Posterior a esta medición, las muestras serán destruidas.

¿A quién debo llamar en caso de tener preguntas?

Puedes comentar cualquier pregunta, duda o inquietud acerca del estudio comunicándose al Laboratorio de Farmacología 10840900 ext. 1459, con la Dra. Ma. Gabriela Pérez Guillé, responsable del estudio o al teléfono 10845536 ext. 1137 con el Dr. José Luis Arredondo García Co-responsable del estudio. En caso de dudas sobre los derechos de los niños como pacientes del Instituto Nacional de Pediatría, comunicarse con el Dr. Alberto Olaya Vargas, presidente del Comité de Ética del Instituto Nacional de Pediatría al teléfono 10840900 ext. 1581.

Al firmar a continuación, acepto que:

Entiendo que me entregarán un duplicado de todas las hojas de este formato después de ser firmado y fechado. Lo he leído o me lo han leído. Entiendo la información y mis preguntas y dudas han sido resueltas. Acepto voluntariamente participar en este estudio de investigación y autorizo al Instituto Nacional de Pediatría para usar, divulgar (compartir) y transferir la información obtenida como se describió en este Formato de Asentimiento Informado.

Nombre del Menor

Firma del menor

Fecha Completa
(dd-mm-aaaa)

Nombre del Testigo 1

Firma del Testigo 1

Fecha Completa
(dd-mm-aaaa)

Dirección

Relación que tiene con el paciente

Nombre del Testigo 2

Firma del Testigo 2

Fecha Completa
(dd-mm-aaaa)

Dirección

Relación que tiene con el paciente

Recibí copia de este asentimiento.

Nombre y firma

Fecha
(dd-mm-aaaa)

Certifico que el menor de edad de 12-18 años tuvo el tiempo suficiente para considerar esta información, tuvo la oportunidad de hacer preguntas y voluntariamente aceptó participar en este estudio.

Nombre y firma de la persona que realizó el
procedimiento del asentimiento.

Fecha
(dd-mm-aaaa)

Investigador responsable
Dra. Ma. Gabriela Pérez Guillé

Investigador responsable
Dr. José Luis Arredondo García

Nota: Este asentimiento informado consta de 4 hojas.