



00563

2

14

Universidad Nacional Autónoma de México.

FARMACOCINETICA CLINICA DE TRIMETOPRIM.

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL GRADO
DE MAESTRO EN FARMACIA -
(BIOFARMACIA), PRESENTA:
Q.F.B. SILVIA ELENA PALACIOS BURGOS.

MEXICO, D.F.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



Universidad Nacional
Autónoma de México



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.

RESUMEN EN ESPAÑOL

Las propiedades farmacocinéticas del trimetoprim fueron determinadas en voluntarios adultos y ancianos. En el estudio participaron, previo consentimiento informado, nueve ancianos con edades comprendidas entre 72 y 90 años y con talla y peso corporal entre 1.39 y 1.53 metros y 36.5 y 78.6 kg respectivamente. También participaron ocho adultos, con edades comprendidas entre 25 y 43 años y talla y peso corporal entre 1.44 y 1.74 metros y 45 y 81 kg. respectivamente.

Previo ayuno de 12 horas, a cada persona se le administró una dosis oral de 160 miligramos de trimetoprim (dos tabletas de Bactrim, conteniendo cada tableta 80 mg de trimetoprim y 400 mg de sulfametoxazol). Dos horas después los voluntarios tomaron un desayuno ligero y posteriormente no hubo restricción en la dieta.

Previamente a la ~~to~~ toma del medicamento se canalizó la vena cefálica media para la obtención de las muestras sanguíneas a los siguientes tiempos: antes de la administración de la dosis y posterior a ésta a los 15, 30, 45 y 60 minutos, 1.5, 2, 3, 4, 6, 8, 12 y 27 horas. El suero se obtuvo por centrifugación y se congeló hasta su análisis.

El trimetoprim en suero fue cuantificado por el método espectrofluorométrico de Schwartz y colaboradores, cuya linealidad y repetibilidad fue validada en un intervalo de concentración entre 0.25 y 5.0 mcg/ml.

La mediana de la concentración plasmática máxima para adultos y ancianos fue de 2.15 y 1.95 mcg/ml respectivamente, y el tiempo correspondiente fue de 1.5 y 4.0 horas.

La vida media de eliminación para adultos fue de 14.11 horas, y de 19.69 horas para ancianos; vida media de absorción para adultos

y ancianos fue de 0.42 y 0.94 horas respectivamente, mostrando diferencias estadísticamente significativas al aplicar la prueba U de Mann Whitney.

Los regímenes de dosificación calculados para adultos, resultaron en dosis de mantenimiento de dos tabletas cada 12 horas, igual que el recomendado en la literatura, mientras que los diseñados para ancianos resultaron en dosis de mantenimiento de una tableta cada 12 horas.

RESUMEN EN INGLES

The effect of ageing on the pharmacokinetics of trimethoprim was studied in 9 old age women with ages between 70 and 90 years - and compared with those in 8 young adults with ages between 25 and 43 years, 5 women and 3 men. Informed written consent was obtained from all volunteers before the study. After a 12 hour fast each person received a single oral dose of 160mg of trimethoprim. Blood samples were collected 15, 30, 45 and 60 min and 1.5, 2, 3, 4, 5, 6, 12 and 27 hours after the administration of the drug. Although there were important individual variations in the distribution and elimination of the drug, as a group the old women had significantly higher $t_{1/2}$ and ABC : than the younger persons. If individual dosification is not possible, we recommend a decrease of 50% in the dosis of trimethoprim used in old persons or a more prolonged interval in the intake when using the conventional doses.

I N D I C E

	PAGINA
INTRODUCCION	1
GENERALIDADES	3
PARTE EXPERIMENTAL	15
DISEÑO DE REGIMENES DE DOSIFICACION	26
RESULTADOS	27
DISCUSION	41
CONCLUSIONES	52
APENDICE 1. RESULTADOS EN ADULTOS	54
APENDICE 2. RESULTADOS EN ANCIANOS	63
APENDICE 3. CRITERIO DE INFORMACION DE AKAIKE	73
APENDICE 4. DISEÑO DE REGIMENES DE DOSIFICACION...	75
APENDICE 5. PRUEBA U DE MANN-WHITNEY.....	79
REFERENCIAS	83

INTRODUCCION

La farmacocinética de un fármaco en un individuo no es una característica constante, sino que cambia con la edad y el desarrollo, y se ha observado que durante el proceso de envejecimiento las variables de un paciente pueden estar alteradas más allá de los valores observados en adultos jóvenes (1).

En los últimos años se ha incrementado el interés por conocer los procesos involucrados en el envejecimiento, en vista de que los ancianos representan cada vez más una proporción importante de la población, trátase de los países desarrollados (2) como de aquéllos en vías de desarrollo (3). Por ello, es importante considerar que el mayor y más efectivo uso de los medicamentos contribuye a prolongar la vida.

Algunas publicaciones señalan las variaciones en la acción y en el uso de fármacos en los ancianos (4-6) y existen reportes que han resumido estos conocimientos, delineando los factores farmacocinéticos influenciados por la edad (7-9). La acumulación de múltiples anomalías, los cambios biológicos y fisiológicos relacionados con el envejecimiento y diversos aspectos de la edad que son característicos en el anciano (10,11) añaden nuevas e importantes dimensiones a la tarea de aplicar una terapéutica efectiva y segura en este grupo de pacientes.

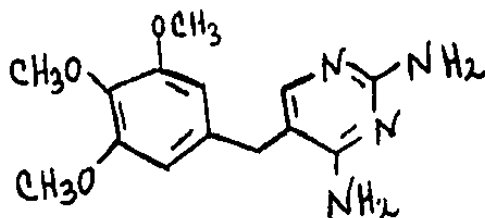
Las infecciones del tracto urinario constituyen un problema importante en la población de ancianos. La inmovilización, la orina residual en la vejiga, la vaginitis senil, la uropatía obstructiva causada por enfermedad prostática y una actividad bactericida disminuida de la orina y de las secreciones prostáticas contribuyen a elevar la incidencia de infecciones en el tracto urinario (12).

La bacteriuria no es benigna; por el contrario, parece reducir la longevidad. En pacientes ancianos la bacteriuria se relaciona con una reducción del 30 al 50% del tiempo de vida y se ha sugerido una relación entre bacteriuria y aumento de mortalidad en los ancianos (13). El efecto sobre la supervivencia es más pronunciado en las mujeres ancianas que en los hombres. De los fármacos disponibles, la combinación de Trimetoprim-Sulfametoxazol es el agente de elección para el tratamiento de estas infecciones.

Debido a lo expuesto, el objetivo de este trabajo contempla la determinación de los parámetros farmacocinéticos de Trimetoprim en ancianos y en adultos jóvenes, con la finalidad de detectar si existen diferencias debidas a la edad, a fin de proporcionar bases para diseñar regímenes de dosificación óptimos a ser aplicados en forma individual o en la muestra estudiada. La elección particular del trimetoprim se debe al hecho de que éste es un fármaco de amplio uso en pacientes seniles, principalmente para el tratamiento de infecciones de vías urinarias y respiratorias (14) y sin embargo es poco lo que se conoce en relación al envejecimiento sobre los procesos farmacocinéticos de Trimetoprim.

GENERALIDADES

TRIMETOPRIM



5- [(3,4,5-trimetoxifenil)metil] 2,4-diaminopirimidina

Fórmula condensada $C_{14}H_{18}N_4O_3$

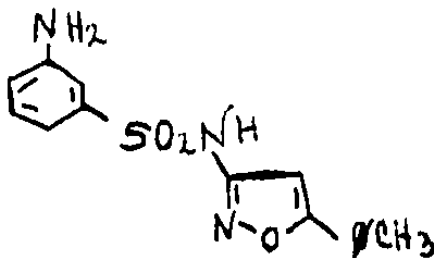
Peso molecular 290.32

Polvo blanco cristalino de sabor amargo, muy poco soluble en agua,
punto de fusión 190-203°

Uso: antibacteriano

Año de introducción 1967.

SULFAMETOXAZOL



4-Amino-N (5-metil-3-isoxazolil)bencensulfonamida

Fórmula condensada $C_{10}H_{11}N_5O_3$

Peso molecular 253.31

Polvo blanco cristalino, muy poco soluble en agua, punto de fusión 209-210°

Uso: antibacteriano.

En algunos países se usa el nombre genérico co-trimoxazol para designar la combinación de Trimetoprim (TMP) y Sulfametoxazol (SMZ) en una proporción 1:5 en un sólo producto.

Algunos nombres comerciales de la combinación TMP-SMZ son:

Bactrim	Bactifor
Abacin	Barciprim
Toxazol	Batrizol
Septra	Bisulprim
Gantaprim	Ectaprim
Gantrim	Polibatrín
Syraprim	Septrin
Andoprim	Trimexine

A partir del descubrimiento de la actividad terapéutica de Prontosil rubrum en ratones infectados con estreptococos, se aisló y purificó la molécula química responsable del efecto curativo, conocida como p-aminobencensulfonamida, y fue sintetizada por primera vez en 1908.

Por otra parte, el trimetoprim fue sintetizado en 1942 como parte de un programa de investigación de antimetabolitos (14).

La bacteriostasis se define como el efecto antibacteriano que retarda y evita la reproducción bacteriana. Cuando el número de bacterias, en vez de aumentar en comparación con la población control, disminuye marcadamente, es posible hablar de acción bactericida (15).

Mientras que la sulfonamida es solamente bacteriostática, el

trimetoprim es bactericida a concentraciones terapéuticas, y en combinación con sulfametoxazol mata más rápidamente y a concentraciones más bajas (16-18), por lo cual es justificable afirmar que la combinación de estos fármacos tiene un efecto sinérgico, en el que el mayor aumento de la potenciación ocurre con cepas sensibles a ambos fármacos. Además, el desarrollo de resistencia bacteriana hacia la combinación se encuentra retardado en comparación con los componentes solos.

A concentraciones mayores de 3 mcg de TMP/ml de plasma no se observa un incremento marcado en la actividad bactericida.

La proporción de TMP a SMZ en sangre de pacientes tratados con dosis estándar de la combinación, en general es de 1:20 y al igual que con otros antibióticos bactericidas, la efectividad de TMP-SMZ depende de la población bacteriana que es atacada (15).

ACTIVIDAD ANTIMICROBIANA.

El empleo de la combinación de TMP-SMZ es eficaz en el tratamiento y supresión de infecciones crónicas de vías urinarias, en el tratamiento de otitis medias, en el tratamiento de infecciones de vías respiratorias y en el tratamiento de infecciones intestinales producidas por cepas resistentes a la ampicilina y al cloramfenicol (19).

TMP y SMZ tienen actividad contra diversas bacterias gram positivas y gram negativas, lo mismo que contra ciertos microorganismos no bacterianos. Son especialmente susceptibles las enterobacteriáceas. Los microorganismos que suelen ser sensibles a TMP-SMZ son: Escherichia coli, Proteus mirabilis, Haemophilus influenzae, Streptococcus pneumoniae, Neisseria meningitidis, especies de Shigella, Salmonella typhi, Vibrio cholerae, Streptococcus pyogenes, Nocardia asteroides, Mycobacterium marinum, Chlamydia y Pneumocystis carinii. Menos predecibles, pero por lo general sensibles son: Staphylococcus aureus, es-

pecies de Citrobacter y de Proteus positivas al indol, Neisseria gonorrhoeae y Serratia marcescens; las especies de Brucella y Pseudomonas aeruginosa generalmente son resistentes a la combinación (20).

Presentación.

Tabletas conteniendo 80 mg de TMP y 400 mg de SMZ

Suspensión conteniendo 8 mg de TMP y 40 mg de SMZ/5 ml

Dosificación recomendada:

	Dosis TMP/SMZ (mg)	
ADULTOS	160/800	c/12 horas
NIÑOS		
6 semanas - 5 meses	20/100	c/12 horas
6 meses - 5 años	40/200	c/12 horas
5 años -12 años	80/400	c/12 horas

en falla renal severa la dosis disminuye a 1/2 o a 1/3 (14).

Lineamientos de interpretación de concentraciones plasmáticas (14).

CARACTERISTICA DE LA CEPA	TMP mcg/ml	SMZ mcg/ml
Resistente	>0.8	>16
Sensible	≤0.8	≤16

MECANISMO DE ACCION.

Estos fármacos actúan en forma sinérgica mediante el bloqueo de pasos secuenciales en el metabolismo del ácido fólico.

El ácido fólico o sus derivados están presentes en todos los

organismos vivos y tienen una amplia variedad de funciones bioquímicas. Tanto los mamíferos como las bacterias requieren ácido fólico en su forma reducida: ácido tetrahidrofólico (THF), cofactor esencial en una variedad de procesos metabólicos.

Los mamíferos pueden utilizar ácido fólico, que asimilan normalmente en cantidades suficientes de la dieta, como un precursor de la biosíntesis de THF. El ácido fólico es reducido enzimáticamente a ácido 7,8-dihidrofólico (DHF) y después a ácido 5,6,7,8-tetrahidrofólico. Estas reducciones son catalizadas por una sola enzima, la cual se conoce como folato-reductasa si el sustrato es ácido fólico, o como dihidrofolato-reductasa si el sustrato es DHF.

En vista de que las bacterias no pueden utilizar eficientemente el ácido fólico suficiente para proveer sus requerimientos de DHF, deben sintetizar DHF de novo, y esta diferencia es aprovechada en la quimioterapia. Los fármacos que interrumpen la biosíntesis de THF se conocen colectivamente como antifolatos, aunque pueden interrumpir la secuencia en diferentes sitios (21).

La combinación TMP-SMZ explota las diferencias bioquímicas entre el hombre y las bacterias para dañar selectivamente a los parásitos. La toxicidad selectiva es la característica que se busca en todo agente quimioterapéutico. El TMP fue el producto de un programa sintético diseñado para aprovechar las diferencias observadas entre las dihidrofolatoreductasas de bacterias y de mamíferos. Su uso conjunto con una sulfonamida fue una aplicación lógica del conocimiento del mecanismo de acción de ambos fármacos y de la biosíntesis de purinas, timina, serina y otros metabolitos, cuya biosíntesis depende del cofactor tetrahidrofolato.

Las diferencias bioquímicas que explota son de dos clases: diferencias cualitativas de especies en la forma en que acumulan los niveles de dihidrofolato, y diferencias estructurales en la enzima dihidrofolato-reductasa (22).

El punto clave en la quimioterapia con TMP-SMZ es disminuir los niveles de tetrahidrofolato en las células microbianas a un nivel inadecuado para las funciones esenciales para el crecimiento y sobrevivencia de las células microbianas. La sulfonamida compite y desplaza al ácido para-aminobenzoico (PABA) en la síntesis de DHF; el trimetoprim se fija a la enzima dihidrofolato-reductasa inhibiendo la conversión de DHF a THF.

La reacción inhibida por TMP es similar en bacterias y en mamíferos, pero difiere cuantitativamente en el grado de fijación del fármaco a la enzima. La dihidrofolato reductasa del mamífero es - - 60,000 veces menos sensible al TMP que la enzima de E. coli (23).

El sulfametoxazol fue elegido como la sulfonamida empleada en la combinación con trimetoprim como consecuencia de que estos fármacos presentan patrones similares de absorción y excreción (19).

FARMACOCINETICA.

Trimetoprim y sulfametoxazol presentan características de disposición fisiológica que sugieren cinética de primer orden, ya sea que se administren por separado o en combinación, en regímenes de dosis única o múltiple. El perfil farmacocinético de ambos es el mismo y la única diferencia aparente es que la absorción de SMZ es algo menor cuando es administrado en combinación que cuando se administra sólo, y existen reportes que indican que la combinación de ambos no altera la farmacocinética de los mismos (24, 25).

Las características farmacocinéticas de las sulfonamidas deben ser comparables con las de TMP para asegurar concentraciones óptimas de ambos fármacos en tejidos y en fluidos. El sulfametoxazol fue elegido para uso clínico en combinación con TMP porque tiene una vida media biológica similar. Ambos fármacos son absorbidos rápidamente después de una administración oral, pero difieren en su distribución

tisular. La concentración de TMP en tejidos excede la concentración plasmática; la concentración de SMZ es menor. Ambos fármacos son - eliminados por vía renal tanto en forma inalterada como metabolitos. El SMZ es eliminado en forma inalterada en una proporción del 60%, y el TMP en una proporción del 80% (26, 27).

En la Tabla I se presentan algunos datos farmacocinéticos de trimetoprim reportados en la literatura.

TABLA I
PARAMETROS FARMACOCINETICOS DE TRIMETOPRIM

Dosis (mg)	Vía de admon.	Cp _{máx} (mcg/ml)	t _{1/2} (h)	K _a (h ⁻¹)	α (h ⁻¹)	Vd (l/kg)	ABC (mcg/ml)	Unión a prot.	Ref.
400	oral	--	14.5	-	-	-	49.8	-	(24)
80	oral	0.5-1.0	-	-	-	-	-	-	(25)
160	oral	1.3	10.8	-	-	-	-	-	(26)
160	oral	1.5	10.0	-	-	-	-	42 - 46	(27)
240	l.v.	3.2	-	-	-	-	-	-	(28)
200	i.v.	-	10.5	-	-	1.35	-	42 - 46	(29)
160	oral	-	11.4	0.726	0.616	-	-	-	(30)
160	oral	1.86	11.0	-	-	-	37.1	-	(31)

Cp máx = Concentración plasmática máxima
t 1/2 = Tiempo de vida media de eliminación
Ka = Constante de velocidad de absorción
α = Constante de velocidad de distribución
Vd = Volumen de distribución.

ABC = Area bajo la curva

Unión a prot = Unión a proteínas.

METABOLISMO.

En la Figura No. 1 se muestran los metabolitos del TMP. Hasta la fecha han sido identificados tres metabolitos que son excretados sin conjugación: el metabolito II (formado por hidroxilación de TMP en el puente metileno), el metabolito III (el N¹-óxido), y el metabolito VI (el derivado α -carbonilo).

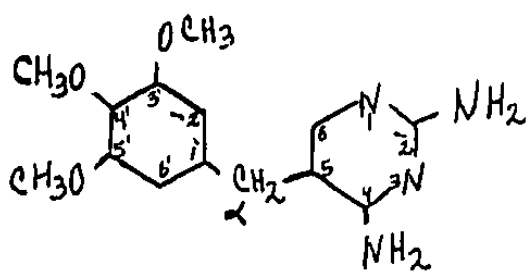
En los metabolitos IV y I, uno de los tres grupos metoxi del compuesto original sufre desmetilación, ya sea en la posición 3 ó 4 del anillo bencílico. Ambos derivados son excretados como tales en pequeña proporción. La mayor proporción de estos derivados aparece en la orina en forma de conjugados, al menos el 90% como glucurónidos.

Todos estos metabolitos, con excepción del número V fueron identificados por Schwartz y colaboradores, quienes además establecieron que después de la administración de TMP, la orina también contiene una fracción de metabolitos polares no conjugados que no han sido identificados. Además del metabolito V, el cual solamente ha sido identificado en ratas, los otros metabolitos fueron encontrados cualitativamente idénticos en la orina de ratas, perros y humanos; sin embargo, existen diferencias respecto a las cantidades relativas.

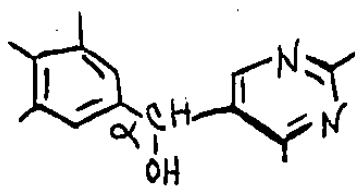
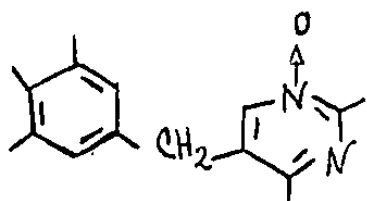
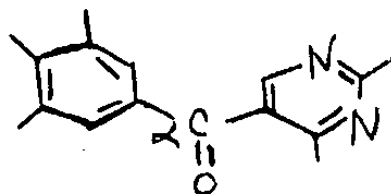
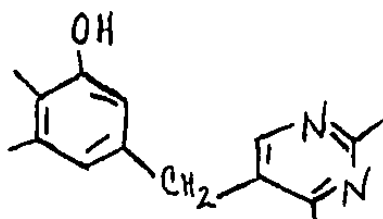
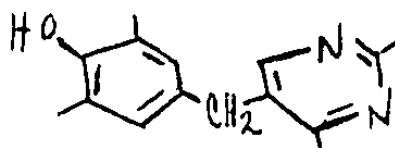
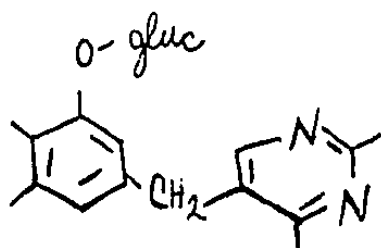
En una muestra de orina colectada durante 24 horas después de la administración oral de TMP marcado con ¹⁴C en una dosis de 2 mg/kg de peso corporal, se encontró el 77.5% de la radioactividad total en forma de fármaco inalterado, 5.8% como metabolitos libres extraídos con cloroformo, 5.5% como conjugados y 11.2% como otros metabolitos solubles en agua (32).

El metabolismo de TMP en el hombre y en la rata no se ve influenciado por la administración simultánea de una dosis cinco veces mayor de SMZ que la de TMP.

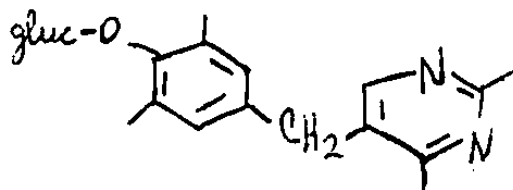
Los metabolitos I a IV fueron estudiados in vitro contra Escherichia coli, estreptococos y estafilococos con los siguientes resultados: el metabolito II fue inactivo, y los metabolitos I, III y IV mostraron casi la misma actividad que el compuesto original. Cuando fueron probados en ratón contra E. coli, solamente los metabolitos I y III presentaron actividad, la cual fue considerablemente menor que la del TMP inalterado (33, 34).



Trimetoprim

Metabolito II
(α -hidroxi-TMP)Metabolito III
(TMP-1-óxido).Metabolito V
(α -Carbonil-TMP)Metabolito IV
(3- hidroxi - TMP)Metabolito I
(4 -hidroxi - TMP)

glucurónido del metabolito IV



glucurónido del metabolito I

FIGURA 1. TRIMETOPRIM Y SUS METABOLITOS.

TOXICIDAD.

Son raras las reacciones adversas graves con la combinación de TMP y SMZ y, en esencia, son las que ocurren con las sulfonamidas. Aproximadamente el 3% de los pacientes tendrán síntomas gastrointestinales, y una proporción semejante experimentarán erupción cutánea. Reacciones menos frecuentes son eritema multiforme, síndrome de - - Steves-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica, vasculitis, fiebre, as - - tralgias, hepatotoxicidad, nefritis intersticial, hematuria, protei - - nuria, neuritis periférica y alucinaciones (20).

Se han evaluado meticulosamente los valores hematológicos, - como consecuencia de la actividad antifolato de TMP. A la adminis - - tración de TMP-SMZ se han asociado leucopenia, trombocitopenia, agra - - nulocitosis y anemia aplástica, pero la incidencia de estas reaccio - - nes adversas parece ser bastante baja (35).

MÉTODOS PARA LA DETERMINACION DE TRIMETOPRIM EN FLUIDOS BIOLÓGICOS.

Los siguientes métodos son suficientemente sensibles para la determinación de pequeñas concentraciones (cerca de 0.1 - 2 mcg/ml) de TMP en muestras biológicas.

Método fluorométrico. Esta es la técnica más ampliamente utilizada. La muestra se alcaliniza por la adición de carbonato de sodio y el - TMP es extraído en cloroformo y reextraído en ácido sulfúrico diluí - do. El TMP es oxidado por calentamiento con una solución alcalina - de permanganato de potasio para formar el ácido trimetoxibenzoico -- (ATMB). El exceso de permanganato es destruido con formaldehído y - el ATMB es extraído en un volumen pequeño de cloroformo; la fluore - - scencia de la solución resultante es medida en un espectrofluorómetro. El método no es absolutamente específico para el fármaco inalterado, ya que el metabolito III, que es extraído simultáneamente, contribu - - ye ligeramente a la fluorescencia medida. Sin embargo, su transfor -

mación en ATMB ocurre en una extensión mucho menor que la de TMP, de tal manera que los valores determinados para éste último no se ven alterados considerablemente. Una desventaja de este método es que consume mucho tiempo y es relativamente difícil; sin embargo, el equipo y los reactivos necesarios son de fácil adquisición (36).

Método polarográfico. Este método se basa en la reducción electroquímica del anillo pirimidínico. El método es considerablemente menos sensible pero estrictamente más específico para TMP que el procedimiento fluorométrico. Mediante este método también es posible cuantificar los metabolitos II y III (37).

Método microbiológico. En esta técnica se agregan cantidades conocidas de una muestra de TMP en cajas de cultivo con un medio inoculado con una suspensión de esporas de Bacillus pumilus (cepa W.R.L., No. CN607). Después de 18 horas de incubación a 28° se miden los diámetros de las zonas de inhibición, los cuales se comparan con los diámetros obtenidos con soluciones estándar. Esta técnica es sensible hasta 50 ng/ml de muestra y tiene la ventaja de que determina solamente el fármaco libre (esto es, el fármaco no unido a proteínas). En contraste, los métodos fisicoquímicos miden el fármaco total, ya que el complejo proteína-TMP es destruido durante el análisis. Otra ventaja de este método es su bajo costo; sin embargo no siempre es específico en combinaciones de antibióticos (17).

Método de cromatografía de líquidos de alta resolución. Este método es fácil y rápido, con límites de sensibilidad hasta 0.1 mcg/ml. Con este método se puede determinar simultáneamente las concentraciones en suero y en orina de TMP, SMZ y N⁴-acetil-SMZ en el rango de concentraciones frecuentemente encontradas durante la farmacoterapia (38, 39).

PARTE EXPERIMENTAL

MATERIAL Y EQUIPO

Balanza analítica Metler, modelo H S4AR

Balanza granataria Ohaus

Agitador Vortex

Centrífuga

Pipetas eppendorf de 250 y 1000 mc1

Repipetradores Oxford de 500 y 1000 ml

Baño de agua con agitación

Espectrofluorómetro Carl Zeiss Mod. ZF-M4

REACTIVOS

Trimetoprim obtenido de los Laboratorios Roche

Cloroformo Uvasol Merck

Carbonato de sodio, reactivo analítico. Productos químicos Monte - rrey, S.A.

Acido sulfúrico, reactivo analítico. Técnica Química, S.A.

Hidróxido de sodio, reactivo analítico. J.T. Baker.

Permanganato de potasio, reactivo analítico. J.T. Baker.

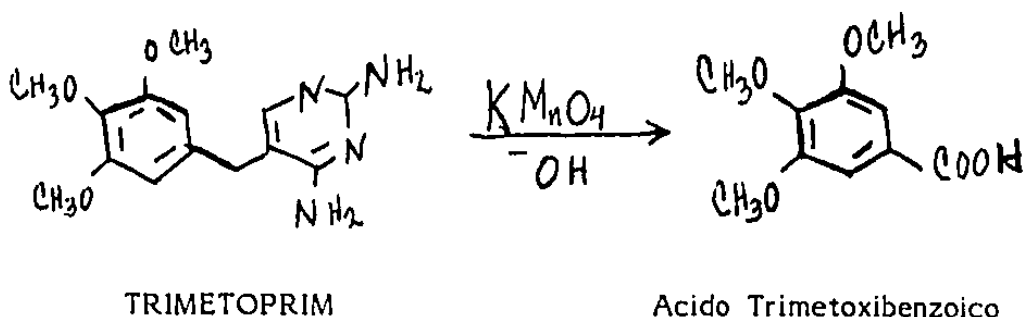
Formaldehído al 35%, Merck

METODO ANALITICO.

El método empleado para la determinación de TMP en plasma o suero fue el método espectrofluorométrico de Schwartz y colaboradores (36).

Principio

El TMP es extraído con cloroformo de las muestras biológicas a pH básico, reextraído en ácido sulfúrico diluido y oxidado con permanganato de potasio ~~en~~ ^{en} solución alcalina para formar el compuesto - fluorescente, ácido trimetoxibenzoico (ATMB).



Después de remover el exceso de permanganato y MnO_2 con formaldehído y subsecuente acidificación, el ácido trimetoxibenzoico es extraído con cloroformo y la fluorescencia se mide en un espectrofluorómetro a una longitud de onda de excitación de 313 nm y de emisión de 365 nm.

Preparación de reactivos.

- 1) Solución de Na_2CO_3 0.2 N
 Pesar 10.6 gramos de Na_2CO_3 y completar a 1000 ml con agua bides-tilada.
- 2) Cloroformo Uvasol, Merck

La fluorescencia de cada lote nuevo de cloroformo deberá ser verificada antes de ser utilizado.

- 3) H_2SO_4 1.0 N
Medir 28 ml de H_2SO_4 , de pureza 95 - 98% y densidad de 1.84 g/ml y aforar a 1000 ml con agua bidestilada.
- 4) H_2SO_4 0.01 N
Tomar una alícuota de 10 ml de H_2SO_4 1.0 N y aforar a 1000 ml - con agua bidestilada.
- 5) Hidróxido de sodio 0.1 N
Pesar 2.0 g de NaOH y aforar a 500 ml con agua bidestilada.
- 6) Solución alcalina de permanganato de potasio 0.1 molar.
Pesar 7.9 g de $KMnO_4$ y aforar a 500 ml con NaOH 0.1 N.
- 7) Solución de formaldehído al 35%, Merck No. 4003.
- 8) Soluciones estándar
 - a) Solución madre TMP en H_2SO_4 (100 mcg/ml)
Pesar 10 mg de TMP y aforar a 1000 ml con H_2SO_4 0.01 N.
 - b) Curva patrón de TMP en H_2SO_4 0.01 N.

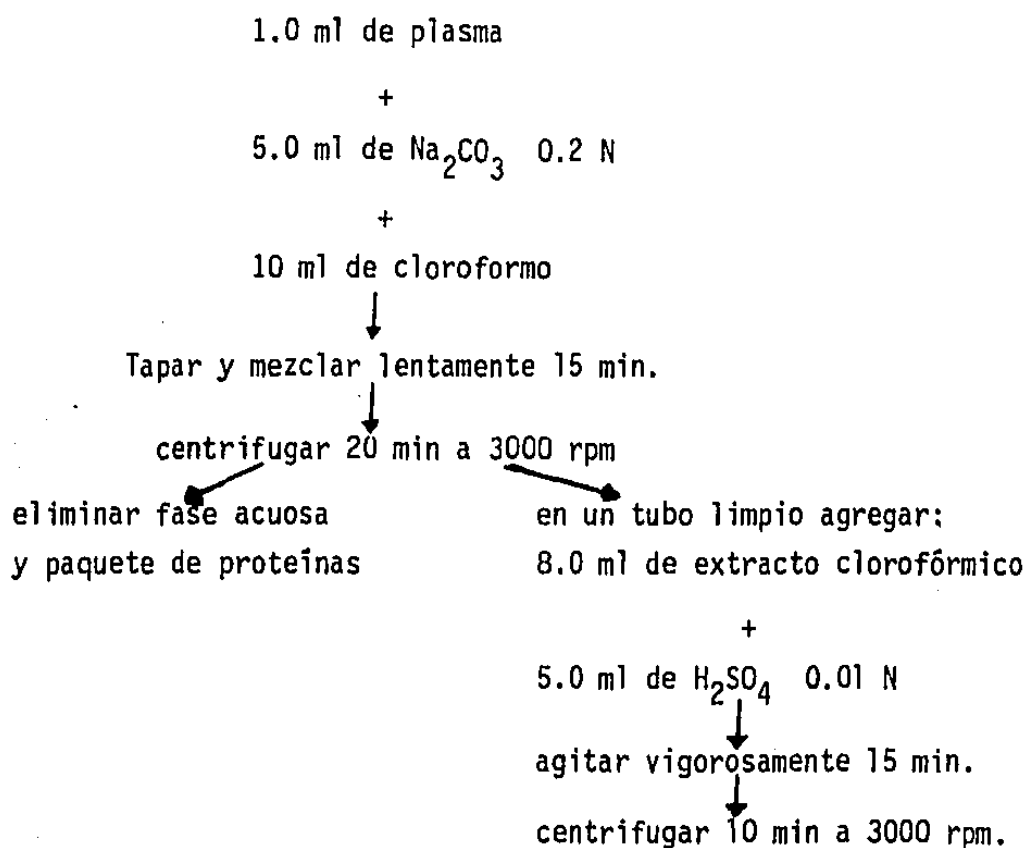
SOLUCION	PREPARACION	CONCENTRACION mcg/ml.
A	Solución madre TMP en H_2SO_4 (100 mcg/ml)	
B	1.25 ml. de A + 23.75 ml de H_2SO_4 0.01 N	5.0
C	1.0 ml de A + 24.0 ml de H_2SO_4 0.01 N.	4.0
D	5.0 ml de C + 5.0 ml de H_2SO_4 0.01 N.	2.0
E	5.0 ml de D + 5.0 ml de H_2SO_4 0.01 N.	1.0
F	5.0 ml de E + 5.0 ml de H_2SO_4 0.01 N.	0.5
G	5.0 ml de F + 5.0 ml de H_2SO_4 0.01 N.	0.25

c) Curva patrón de TMP en plasma.

SOLUCION	PREPARACION	CONCENTRACION mcg/ml.
A	Solución madre de TMP en H_2SO_4 (100 mcg/ml)	
B	1.25 ml de A + 23.75 ml de plasma	5.0
C	1.0 ml de A + 24.0 ml de plasma	4.0
D	5.0 ml de C + 5.0 ml de plasma	2.0
E	5.0 ml de D + 5.0 ml de plasma	1.0
F	5.0 ml de E + 5.0 ml de plasma	0.5
G	5.0 ml de F + 5.0 ml de plasma	0.25

Procedimiento

1. EXTRACCION DE TMP



2. OXIDACION DE TMP A ATMB

4.0 ml de extracto en H_2SO_4 0.01 N

+

2.0 ml de sol. alc. de KMnO_4

↓
mezclar y calentar 20 min en baño de agua a 60° con agitación constante.

↓
agregar 0.3 ml de formaldehído y mezclar

↓
Agregar 1.0 ml de H_2SO_4 1.0 N y mezclar.

↓
calentar 20 min a 60° con agitación

↓
enfriar en agua a temperatura amb.

3. EXTRACCION DEL ATMB.

agregar 3.0 ml de cloroformo



agitar vigorosamente 15 min



centrifugar 10 min a 3000 rpm



transferir la fase clorofórmica a una celda
de cuarzo y medir la fluorescencia a

λ excitación de 313 nm

λ emisión de 365 nm

Validación del método analítico.

1. Linealidad.

Con el fin de determinar si la relación entre la concentración y la fluorescencia es lineal, se realizaron 5 curvas de calibración en plasma en un intervalo de concentración de 0.25 a 5.0 mcg/ml con las siguientes concentraciones: 0.25, 0.5, 1.0, 2.0, 4.0 y 5.0 mcg/ml.

2. Repetibilidad.

La repetibilidad del método de un mismo día fue establecida realizando determinaciones por quintuplicado para cada concentración mencionada en el párrafo anterior. La repetibilidad del método en diferentes días se realizó analizando los datos de las curvas del párrafo anterior.

3. Exactitud.

Para determinar la exactitud del método, las curvas de calibración de TMP en plasma fueron comparadas con 5 curvas de calibración de TMP en H_2SO_4 0.01 N, empleando las mismas concentraciones y realizando el procedimiento a partir del proceso de oxidación de TMP a ATMB en medio ácido.

4. Especificidad.

No se realizaron estudios sobre especificidad del método analítico, y para este caso se consideró como válida la información de Schuwartz y colaboradores (36) quien afirma que los componentes normales del plasma humano no interfieren en alguna extensión apreciable con la determinación de TMP, y que las sulfonamidas - en particular no interfieren, por lo cual la técnica puede ser -

considerada como suficientemente específica para estudios farmacocinéticos de TMP.

Estudio farmacocinético.

Estudio en ancianos.

El estudio se realizó en la Casa Hogar para Ancianos "Arturo Mundet" del Sistema Nacional para el Desarrollo Integral de la Familia.

Antes del inicio del estudio se solicitó el consentimiento, informado de cada uno de los participantes, además de la autorización de los médicos responsables de su atención. Participaron 9 ancianos del sexo femenino, con edades entre 72 y 90 años, el peso corporal varió de 36.5 a 78.6 kilogramos, y la talla corporal fue de 1.26 a 1.53 metros (Tabla II).

Estudio en adultos.

El estudio se realizó en 8 voluntarios adultos, 5 del sexo femenino y 3 del sexo masculino, quienes participaron en forma voluntaria. Todos se encontraban en buenas condiciones de salud sin recibir alguna medicación. Sus edades estuvieron entre 25 y 43 años; los pesos corporales variaron desde 45 hasta 81 kilogramos, y la talla corporal fue de 1.44 a 1.74 metros (Tabla III).

TABLA II

VALORES INDIVIDUALES DE LAS VARIABLES BIOLÓGICAS DE LOS ANCIANOS QUE PARTICIPARON EN EL ESTUDIO DE LA FARMACOCINETICA DE TRIMETOPRIM

ANCIANOS	EDAD (años)	PESO CORPORAL (Kg)	TALLA CORPORAL (m)	SUPERFICIE CORPORAL (m ²)
V.G.Q.	74	56.0	1.47	1.48
C.V.C.	90	45.7	1.39	1.30
G.R.G.	82	38.6	1.46	1.26
C.R.M.	84	36.5	1.42	1.21
A.L.T.	76	37.0	1.26	1.11
F.A.T.	76	60.5	1.43	1.49
A.A.V.	82	52.3	1.53	1.48
L.R.G.	72	78.6	1.35	1.61
E.U.E.	79	44.4	1.39	1.29

TABLA III

VALORES INDIVIDUALES DE LAS VARIABLES BIOLÓGICAS DE LOS ADULTOS JOVENES QUE PARTICIPARON EN EL ESTUDIO DE TRIMETOPRIM.

ADULTOS	SEXO	EDAD (años)	PESO CORPORAL (Kg)	TALLA CORPORAL (m)	SUPERFICIE CORPORAL (m ²)
N.M.S.	F	43	55.0	1.56	1.52
S.P.B.	F	28	45.5	1.44	1.33
E.D.S.	F	27	49.0	1.58	1.46
A.O.L.	F	25	45.0	1.56	1.41
E.E.U.	F	25	65.0	1.58	1.65
S.H.L.	M	26	60.0	1.63	1.63
S.H.E.	M	41	72.0	1.60	1.75
I.M.B.	M	28	81.0	1.74	1.95

Protocolo.

Previo ayuno de 12 horas, a cada persona se le administró - por vía oral una dosis única de 160 miligramos de trimetoprim y 800 miligramos de sulfametoxazol (dos tabletas de "Bactrim" de los Laboratorios Roche, conteniendo cada tableta 80 mg. de trimetoprim y 400 mg de sulfametoxazol); dos horas después de la administración del medicamento todos los participantes tomaron un desayuno ligero y posteriormente no hubo restricción en la dieta. No se permitió la administración de otros medicamentos una semana antes y durante el estudio.

Previamente a la toma del medicamento se canalizó la vena cefálica mediana con el fin de mantener una vía permeable para asegurar el manejo en caso de alguna complicación, así como para la obtención de las muestras sanguíneas a fin de evitar venopunciones frecuentes - que llegaran a ser molestas para el paciente.

Se colectaron muestras sanguíneas de 5 mililitros a los siguientes tiempos: antes de la administración de la dosis y posterior a ésta a los 15, 30, 45 y 60 minutos, 1.5, 2, 3, 4, 6, 8, 12 y 27 horas. El suero se obtuvo por centrifugación, el cual se congeló hasta su análisis.

El trimetoprim en el suero fue cuantificado por el método espectrofluorométrico de Shwartz y colaboradores (40).

Análisis de los datos.

Una vez analizadas las muestras, se elaboraron gráficas de - concentración plasmática contra tiempo, a partir de las cuales se obtuvieron: concentración plasmática máxima (C_p máx) y tiempo máximo correspondiente (t máx) por la observación directa de los datos; área - bajo la curva de concentración plasmática contra tiempo (ABC), utilizando el método de los trapecoides; constante de velocidad de elimina

ción (k) por el método de regresión lineal de mínimos cuadrados; constantes de velocidad de absorción (k_a) y la distribución (α) por el método de los residuos; los tiempos de vida media de absorción ($t_{1/2}$ abs.), de distribución ($t_{1/2}$ dist.) y de eliminación ($t_{1/2}$ el.) -- utilizando los procedimientos habituales (40). La elección del modelo farmacocinético que mejor se ajustó a los datos experimentales se efectuó tomando como base el criterio de Akaike (41), el cual se detalla en el Apéndice 3.

DISEÑO DE REGIMENES DE DOSIFICACION.

Para diseñar los regímenes de dosificación individuales para cada voluntario se procedió a calcular la concentración plasmática mínima en el estado estacionario (C_{min}^{EE}) empleando el método de superposición modificado (42) y el método de la fracción eliminada (43).

Posteriormente se aplicaron tres métodos diferentes para el cálculo de los regímenes de dosificación (44) con las siguientes características:

METODO A: La dosis de mantenimiento (D_m) y C_{min}^{EE} se mantienen fijos y se varía la dosis inicial (D^*) y el intervalo de dosificación (τ).

METODO B: $\tau=12$ hy C_{min}^{EE} se mantienen fijos y se varía D^* y D_m .

METODO C: $\tau = t_{1/2}el.$ y C_{min}^{EE} se mantienen fijos y se varía D^* y D_m .

Todos estos métodos se explican detalladamente en el Apéndice 4.

RESULTADOS

Validación del método analítico.

1. Linealidad.

Los resultados obtenidos en 5 curvas de calibración de TMP en plasma se muestran en la Tabla IV. En la Figura 2 se presentan las gráficas promedio de 5 curvas de calibración de TMP en un intervalo de concentración de 0.25 a 5.0 mcg/ml en plasma y en solución acuosa. En esta figura se observa que existe una relación lineal entre la concentración y la fluorescencia, con un coeficiente de correlación igual a 1.000.

2. Repetibilidad.

En la Tabla V se presentan los resultados de repetibilidad del método analítico en un mismo día. A partir de estos datos se calculó el coeficiente de variación diario en porciento, el cual se tomó como base para establecer la concentración mínima detectable, que en este caso fue de 0.25 mcg/ml. En la Tabla IV se presenta también el coeficiente de variación para establecer la repetibilidad del método en diferentes días bajo las mismas condiciones.

3. Exactitud.

En la Tabla VI se presentan los resultados promedio de las pendientes obtenidas en 5 curvas de calibración en plasma y en H_2SO_4 0.01 N, con su correspondiente porciento de extracción. En este caso es importante hacer notar que se aplicó un factor de $1/0.72$ debido a las pérdidas de volumen en la transferencia de alícuotas, ya que a partir de la oxidación directa de TMP en H_2SO_4 0.01 N se inició el procedimiento para la elaboración de la

Curva de Calibración en solución acuosa, mientras que la plasmática se inició desde la extracción de TMP en cloroformo.

Estudio Farmacocinético.

Los valores individuales de concentración plasmática de trimetoprim a diferentes tiempos después de la administración oral de una dosis de 160 miligramos, así como las gráficas que los ilustran se presentan en los Apéndices 1 y 2 para el grupo de adultos y de ancianos respectivamente.

En las Tablas VII y VIII se presentan los valores de C_p máx y T máx para el grupo de adultos y de ancianos respectivamente.

En la Tabla IX se anota el modelo farmacocinético elegido y los valores individuales de los parámetros farmacocinéticos de TMP en los adultos. En la Tabla X se presenta el modelo farmacocinético elegido y los valores individuales de los parámetros farmacocinéticos de TMP en los ancianos.

Diseño de regímenes de dosificación.

En las Tablas XI y XII se presentan los valores de la concentración plasmática mínima en el estado estacionario en adultos y en ancianos respectivamente, calculada por los métodos de superposición y de la fracción eliminada.

En las Tablas XIII y XIV se presentan los regímenes individuales de dosificación calculados para adultos y para ancianos respectivamente.

TABLA IV

VALORES DE FLUORESCENCIA OBTENIDOS EN LA ELABORACION DE CINCO CURVAS DE CALIBRACION DE TRIMETOPRIM EN PLASMA REALIZADAS EN DIFERENTES DIAS.

CONCENTRACION DE TMP (mcg/ml).	F L U O R E S C E N C I A								
	I	II	III	IV	V	\bar{X}	S	C.V. %	
0.25	0.064	0.059	0.051	0.053	0.048	0.055	0.006	11.71	
0.5	0.161	0.131	0.123	0.116	0.129	0.132	0.017	13.06	
1.0	0.331	0.298	0.289	0.267	0.288	0.295	0.023	7.91	
2.0	0.645	0.668	0.582	0.565	0.593	0.611	0.044	7.18	
4.0	1.279	1.257	1.294	1.157	1.213	0.240	0.056	4.48	
5.0	1.549	1.717	1.494	1.449	1.531	1.548	0.102	6.58	
r	1.000	0.998	0.998	1.000	1.000	1.000	0.001	0.11	
m	0.314	0.338	0.311	0.293	0.309	0.313	0.016	5.17	
b	0.004	-0.026	-0.020	-0.019	-0.020	-0.016	0.012	71.77	

r = Coeficiente de Correlación

m = Pendiente

b = Intercepto

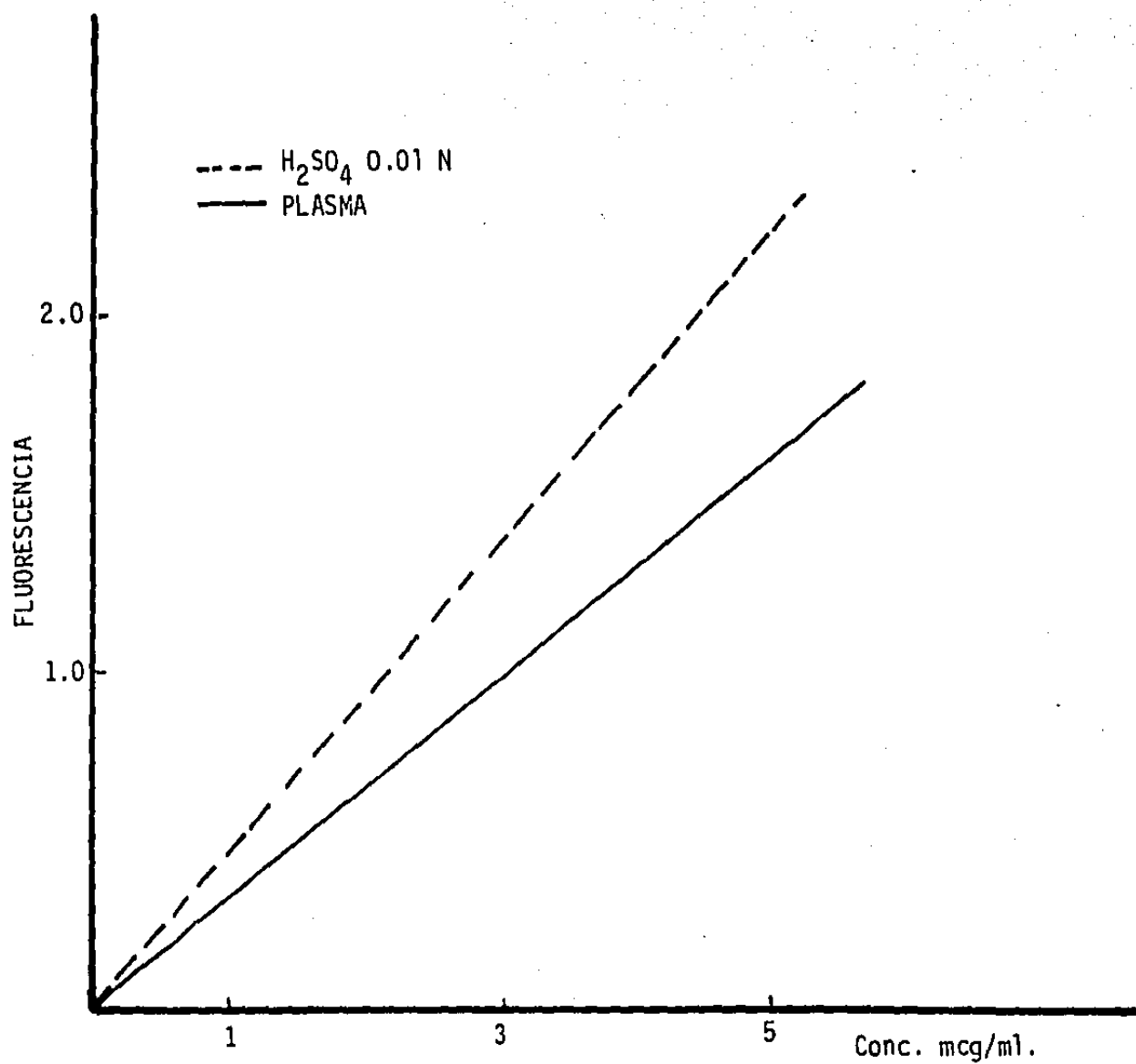


Figura 2. Curvas de Calibración de Trimetoprim en Plasma y en H₂SO₄ 0.01 N.

TABLA V

REPETIBILIDAD DE DETERMINACIONES EN UN MISMO DIA SIGUIENDO EL METODO ESPECTROFLUOROMETRICO PARA LA DETERMINACION DE TRIMETOPRIM EN PLASMA (n=5).

CONCENTRACION DE TMP (mcg/ml).	FLUORESCENCIA							
	I	II	III	IV	V	\bar{X}	S	C.V.%
0.25	0.076	0.083	0.085	0.067	0.070	0.076	0.008	10.31
0.5	0.124	0.127	0.121	0.116	0.113	0.120	0.006	4.76
1.0	0.301	0.298	0.290	0.289	0.288	0.293	0.006	2.01
2.0	0.651	0.668	0.582	0.593	0.565	0.612	0.045	7.37
4.0	1.329	1.279	1.257	1.294	1.213	1.274	0.043	3.39
5.0	1.485	1.433	1.419	1.444	1.474	1.451	0.028	1.91

TABLA VI

VALORES PROMEDIO DE LAS PENDIENTES OBTENIDAS EN CINCO CURVAS DE CALIBRACION DE TRIMETOPRIM EN PLASMA Y EN H_2SO_4 0.01 N.

PENDIENTE	PLASMA	H_2SO_4	% EXTRACCION
I	0.314	0.456	95.64
II	0.338	0.449	104.55
III	0.311	0.442	97.72
IV	0.293	0.435	93.55
V	0.309	0.452	94.95
\bar{X}	0.313	0.447	97.28
S	0.016	0.008	4.33
C.V. %	5.17	1.87	4.45

TABLA VII

VALORES INDIVIDUALES DE CONCENTRACION PLASMATICA MAXIMA DE TRIMETOPRIM Y TIEMPO PARA ALCANZAR LA CONCENTRACION PLASMATICA MAXIMA CORRESPONDIENTE AL GRUPO DE ADULTOS.

ADULTOS	Cp máx (mcg/ml)	t máx (h)
N.M.S.	2.30	1.5
S.P.B.	1.86	1.5
E.D.S.	2.23	1.5
A.O.L.	2.96	1.0
E.E.U.	2.07	3.0
S.H.L.	1.95	1.0
S.H.E.	1.29	3.0
I.M.B.	2.71	0.5

TABLA VIII

VALORES INDIVIDUALES DE CONCENTRACION PLASMATICA MAXIMA DE TRIMETOPRIM Y TIEMPO PARA ALCANZAR LA CONCENTRACION PLASMATICA MAXIMA CORRESPONDIENTE AL GRUPO DE ANCIANOS.

ANCIANOS	Cp máx (mcg/ml)	t máx (h)
V.G.Q.	1.59	2.0
C.V.C.	2.07	8.0
G.R.G.	2.16	3.0
C.R.M.	2.37	4.0
A.L.T.	1.68	1.0
F.A.T.	1.89	6.0
A.A.V.	2.81	1.0
L.R.G.	1.08	6.0
E.U.E.	1.95	6.0

TABLA IX

MODELO FARMACOCINETICO Y VALORES INDIVIDUALES DE LOS PARAMETROS FARMACOCINETICOS DE TRIMETOPRIM EN EL GRUPO DE ADULTOS.

ADULTOS	SEXO	MODELO FC	ABC (mcg/mlxh)	K (h ⁻¹)	t1/2el. (horas)	Ka (h ⁻¹)	t1/2abs. (horas)	*α (h ⁻¹)	*t1/2dist. (horas)
N.M.S.	F	MAUC	36.79	0.0686	10.10	2.6250	0.26		
S.P.B.	F	MADC	28.85	0.0477	14.53	2.4553	0.28	0.5391	1.29
E.D.S.	F	MAUC	30.93	0.0810	8.56	0.7797	0.89		
A.O.L.	F	MADC	39.79	0.0506	13.70	3.2855	0.21	0.5286	1.31
E.E.U.	F	MADC	50.72	0.0376	18.43	1.5968	0.43	1.0820	0.64
S.H.L.	M	MADC	17.32	0.0438	15.82	1.7260	0.41	0.3596	1.93
S.H.E.	M	MAUC	41.54	0.0342	20.26	1.0745	0.64		
I.M.B.	M	MADC	21.92	0.0806	8.60	0.7085	0.98	1.1199	0.62

MODELO FC = Modelo farmacocinético.

MAUC = Modelo abierto de un compartimento.

MADC = Modelo abierto de dos compartimentos.

* Solamente se determinan cuando el modelo farmacocinético es de dos compartimentos.

ABC = Area bajo la curva de concentración plasmática contra tiempo.

K = Constante de velocidad de eliminación.

t 1/2 el. = Tiempo de vida media de eliminación.

Ka = Constante de velocidad de absorción.

t 1/2 abs. = Tiempo de vida media de absorción.

α = Constante de velocidad de distribución.

t 1/2 dist = Tiempo de vida media de distribución.

TABLA X

MODELO FARMACOCINETICO Y VALORES INDIVIDUALES DE LOS PARAMETROS FARMACOCINETICOS DE TRIMETOPRIM EN EL GRUPO DE ANCIANOS

ANCIANOS	MODELO FC	ABC (mcg/mlxh)	K (h ⁻¹)	t _{1/2el.} (horas)	K _a (h ⁻¹)	t _{1/2abs.} (horas)	λ (h ⁻¹)	*t _{1/2dist.} (horas)
V.G.Q.	MAUC	53.55	0.0274	25.29	1.1222	0.62		
C.V.C.	MAUC	60.81	0.0336	20.62	0.4200	1.65		
G.R.G.	MAUC	81.15	0.0352	19.09	0.7384	0.94		
C.R.M.	MAUC	73.51	0.0317	21.86	1.1403	0.61		
A.L.T.	MADC	20.65	0.0396	17.50	1.0731	0.65	0.2756	2.51
F.A.T.	MAUC	56.02	0.0404	17.15	0.5851	1.18		
A.A.V.	MADC	50.83	0.0294	23.57	0.9485	0.73	0.6296	1.10
L.R.G.	MAUC	25.25	0.0499	13.89	0.4469	1.55		
E.U.E.	MADC	38.07	0.0571	12.14	0.3020	2.29	0.6682	1.04

MODELO FC = Modelo farmacocinético.

MAUC = Modelo abierto de un compartimento.

MADC = Modelo abierto de dos compartimentos.

* Solamente se determinan cuando el modelo farmacocinético es de dos compartimentos.

ABC = Area bajo la curva de concentración plasmática contra tiempo.

K = Constante de velocidad de eliminación.

t_{1/2 el.} = Tiempo de vida media de eliminación.

K_a = Constante de velocidad de absorción.

t_{1/2abs.} = Tiempo de vida media de absorción.

λ = Constante de velocidad de distribución.

t_{1/2dist.} = Tiempo de vida media de distribución.

TABLA XI

VALORES INDIVIDUALES DE LA CONCENTRACION PLASMATICA MINIMA DE TRIMETOPRIM EN EL ESTADO ESTACIONARIO EN ADULTOS CALCULADOS POR LOS METODOS DE SUPERPOSICION Y DE LA FRACCION ELIMINADA.

ADULTOS	METODO DE SUPERPOSICION	METODO DE LA FRACCION ELIMINADA
	C_{min}^{EE} (cmg/ml)	C_{min}^{EE} (mcg/ml)
N.M.S.	1.95	1.97
S.P.B.	1.70	1.72
E.D.S.	1.57	1.59
A.O.L.	2.26	2.28
E.E.U.	3.90	3.89
S.H.L.	1.48	1.52
S.H.E.	2.91	2.91
I.M.B.	0.94	0.96

TABLA XII

VALORES INDIVIDUALES DE LA CONCENTRACION PLASMATICA MINIMA DE TRIMETOPRIM EN EL ESTADO ESTACIONARIO EN ANCIANOS CALCULADOS POR LOS METODOS DE SUPERPOSICION Y DE LA FRACCION ELIMINADA.

ANCIANOS	METODO DE SUPERPOSICION	METODO DE LA FRACCION ELIMINADA
	C_{min}^{EE} (mcg/ml)	C_{min}^{EE} (mcg/ml)
V.G.Q.	3.76	3.80
C.V.C.	4.89	4.95
G.R.G.	5.68	5.84
C.R.N.	4.88	5.08
A.L.T.	1.44	1.47
F.A.T.	3.86	3.85
A.A.V.	4.38	4.35
L.R.G.	1.82	1.77
E.U.E.	2.84	2.84

TABLA XIII

REGIMENES DE DOSIFICACION CALCULADOS PARA LOS VOLUNTARIOS DEL GRUPO DE ADULTOS^a.

ADULTOS	METODO A Dm = 160 mg		METODO B $\tau = 12$ h		METODO C $\tau = t$ 1/2 el. (h)		
	D* (mg)	τ (h)	D* (mg)	Dm (mg)	D* (mg)	Dm (mg)	τ (h)
N.M.S.	223.26	9.99	291.51	163.19	254.98	127.49	10.10
S.P.B.	407.77	10.50	428.87	186.47	481.20	240.60	14.53
E.D.S.	283.89	10.27	326.29	202.46	246.16	123.08	8.56
A.O.L.	330.37	13.13	311.37	141.38	338.62	169.31	13.70
E.E.U.	305.62	19.78	227.85	82.53	289.60	144.80	18.43
S.H.L.	469.28	9.55	520.62	212.31	615.38	307.69	15.82
S.H.E.	378.80	16.10	330.67	111.02	435.38	217.69	20.26
I.M.B.	366.15	7.15	542.10	335.38	410.26	205.13	8.60

EE

a = Tomando como base una C min de 2.0 mcg/ml

Dm = Dosis de mantenimiento

D* = Dosis inicial

τ = Intervalo de dosificación

t 1/2 el. = Tiempo de vida media de eliminación

TABLA XIV
 REGIMENES DE DOSIFICACION CALCULADOS PARA LOS VOLUNTARIOS DEL GRUPO DE
 ANCIANOS^a.

ANCIANOS	METODO A Dm = 160 mg		METODO B $\tau = 12$ h		METODO C $\tau = t$ 1/2 el. (h)		
	D* (mg)	τ (h)	D* (mg)	Dm (mg)	D* (mg)	Dm (mg)	τ (h)
V.G.Q.	378.88	20.09	303.81	84.90	435.38	217.69	25.29
C.V.C.	291.40	23.78	195.34	64.65	261.22	130.61	20.62
G.R.G.	257.94	27.60	159.76	54.90	209.16	104.58	19.09
C.R.M.	295.23	24.37	197.98	63.19	268.90	134.45	21.86
A.L.T.	521.20	9.29	581.33	219.33	719.10	359.55	17.50
F.A.T.	294.71	19.44	218.36	83.68	267.78	133.89	17.15
A.A.V.	385.84	22.08	250.67	74.32	349.72	174.86	23.57
L.R.G.	383.37	10.86	405.41	182.22	444.44	222.22	13.89
E.U.E.	275.77	15.25	229.10	113.38	230.22	115.11	12.14

a = Tomando como base una C_{EE}^{min} de 2.0 μ g/ml

Dm = Dosis de mantenimiento

D* = Dosis inicial

τ = intervalo de dosificación

t 1/2 el. = Tiempo de vida media de eliminación

DISCUSION

Validación del método analítico.

Para la cuantificación de trimetoprim en muestras plasmáticas o séricas se utilizó el método espectrofluorométrico de Schwartz y colaboradores (36), el cual cumplió con los requisitos de validación. - La linealidad de una curva promedio de calibración quedó determinada por un coeficiente de correlación de 1.000; además se realizó una - - prueba de X^2 para la bondad del ajuste (45), en donde se determinó un valor de X^2 igual a 0.014, que comparado con un valor de tablas para $X^2_{0.95}$ igual a 12.592 indica que no hay diferencias estadísticamente - significativas entre los valores observados y los valores teóricos.

La repetibilidad del método de un mismo día fue caracterizada por un coeficiente de variación máximo de 10.31% para la concentra - ción de 0.25 mcg/ml, la cual quedó establecida como la concentración mínima detectable. La repetibilidad en diferentes días presentó un - coeficiente de variación máximo de 13.06% para la concentración de - 0.5 mcg/ml y un coeficiente de variación de 5.17% para los valores de las pendientes, por lo que se consideró recomendable realizar una cur - va de calibración cada vez que se analizaran las muestras.

Durante el proceso de validación no se realizaron estudios de especificidad del fármaco. Sin embargo, al analizar las muestras plas - máticas de una niña que estaba siendo tratada con etambutol, dexameta - zona, rifampicina y acetazolamida, y de un niño que estaba recibiendo amikacina, difenilhidantoína y digoxina, las muestras plasmáticas pre - vias a la administración del trimetoprim dieron valores de fluorescen - cia similares a los de las muestras blanco, lo cual indico que, al me - nos estos medicamentos no interfieren con la determinación de trimeto - prim. La exactitud del método quedó determinada por una porcentaje - de extracción de 97.28 ± 4.33 .

Una ventaja de este método es la accesibilidad de equipo, material y reactivos; sin embargo requiere de 1.0 ml de muestra y el procedimiento para la determinación consume mucho tiempo. Así mismo, es importante hacer notar el hecho de que se debe tener mucho cuidado con el lavado del material, en vista de que los detergentes y otras impurezas originan lecturas elevadas de fluorescencia.

Debido a que en las personas de edad avanzada se presenta hemoconcentración, el volumen del suero obtenido de las muestras muchas veces no llegaba más allá de 2 ml, lo cual no permitió que el análisis de las mismas se realizara por duplicado.

Estudio farmacocinético.

Al comparar las variables biológicas entre los ancianos y los adultos (Tabla XV), aunque la mediana del peso corporal es mayor en los adultos que en los ancianos, no alcanza a mostrar diferencias significativas; mientras que la talla y la superficie corporal sí muestran diferencias significativas al nivel estadístico de confianza del 5%. Estas diferencias se confirman al aplicar la prueba estadística U de Mann Whitney (46), la cual fue elegida para el análisis estadístico de todos los resultados debido a la gran variabilidad de los mismos. Esta prueba estadística no paramétrica se explica detalladamente en el Apéndice 5.

En la Tabla XVI puede observarse que en el grupo de adultos los valores de C_p máx van de 1.29 a 2.96 mcg/ml, con una mediana de 2.15 mcg/ml, mientras que en el grupo de ancianos estos valores van de 1.08 a 2.81 mcg/ml, con una mediana de 1.95 mcg/ml, sin mostrar diferencias significativas al aplicar la prueba U de Mann Whitney.

Los valores de t máx para el grupo de adultos van de 0.5 a 3.0 horas, con una mediana de 1.5 horas, y los de los ancianos van de 1.0 a 8.0 horas, con una mediana de 4.0 horas, mostrando diferencias

significativas al aplicar la prueba U de Mann Whitney (Tabla XVI).

En las Tablas IX y X, donde se presenta el modelo farmacocinético elegido y los valores individuales de los parámetros farmacocinéticos de TMP en adultos y en ancianos respectivamente, se puede observar que en 3 adultos y en 6 ancianos la farmacocinética del trimetoprim se ajustó a un modelo abierto de un compartimento (MAUC); en cambio en 5 adultos y en 3 ancianos se ajustó a un modelo abierto de dos compartimentos (MADC), lo cual puede presentarse de la manera siguiente:

	MAUC	MADC
Adultos	38%	62%
Ancianos	64%	32%

Es posible que estas diferencias sean debidas a cambios en la composición corporal que se presentan durante el envejecimiento, (8, 9), tales como disminución del agua corporal total y acumulación de tejido adiposo, así como disminución de proteínas plasmáticas.

En todos los casos puede observarse que existe amplia variación en los valores obtenidos. Por ejemplo, en el grupo de adultos el área bajo la curva (ABC) de tiempo cero a infinito varía desde 17.32 hasta 50.72 mcg/ml x h; la vida media de eliminación se encuentra entre 8.56 y 20.26 horas, y la vida media de absorción entre 0.21 y 0.98 horas.

En el grupo de ancianos el ABC de tiempo cero a infinito varía desde 20.65 hasta 81.15 mcg/ml x h; la vida media de eliminación se encuentra entre 12.14 y 25.29 horas, y la vida media de absorción entre 0.61 y 2.29 horas.

Al comparar los parámetros farmacocinéticos de los adultos con los de los ancianos, en la Tabla XVII se puede observar que el ABC de tiempo cero a infinito, la vida media de eliminación y la vida

media de absorción son mayores en los ancianos, en tanto que las medianas de las constantes de velocidad de eliminación (k) y de absorción (k_a) son mayores en los adultos jóvenes. Todas las diferencias son significativas al nivel de confianza estadístico del 5%.

Estas diferencias pueden ser explicadas por el hecho de que en los ancianos se ha observado disminución en la capacidad del flujo sanguíneo mesentérico y disminución en el número y capacidad de absorción de las vellosidades intestinales. También se han reportado cambios en los sistemas de excreción, en los cuales se indica que la capacidad funcional de los riñones disminuye al incrementar la edad - - (4).

En los casos en que el mejor modelo es el abierto de dos compartimentos, los valores para la constante de velocidad de distribución (λ) y para el tiempo de vida media de distribución no mostraron diferencias significativas entre adultos y ancianos.

Es importante notar que los datos concernientes a la vida media plasmática son incompletos, ya que no se cuenta con variables importantes tales como el volumen de distribución y la fracción de fármaco que llega a la circulación sistémica, los cuales para ser determinados recurrirían de una administración intravenosa, práctica que no se realiza con este medicamento. Sin embargo, la farmacocinética incluye otros factores, tales como absorción intestinal, distribución, metabolismo y excreción del fármaco y/o sus metabolitos, los cuales pueden afectar la velocidad total de eliminación plasmática.

Diseño de Regímenes de Dosificación.

Los dos métodos predictivos utilizados para calcular la concentración plasmática mínima en el estado estacionario originan valores muy semejantes entre sí tanto para el grupo de adultos como para el grupo de ancianos. En los adultos la mediana de la C_{min}^{EE} calculada

por el método de superposición fue de 1.83 mcg/ml y por el método de la fracción eliminada fue de 1.85 mcg/ml, mientras que para los ancianos la mediana de la C_{min}^{EE} calculada por el método de superposición fue de 3.86 mcg/ml y por el método de la fracción eliminada fue de 3.85 mcg/ml, por lo que se puede utilizar indistintamente uno u otro método, independientemente del modelo farmacocinético observado. Sin embargo, estas estimaciones son válidas solamente cuando la farmacocinética del fármaco es lineal y la eliminación del cuerpo ocurre de acuerdo a una cinética de primer orden, lo cual se cumple para el caso particular del Trimetoprim (24).

Al aplicar la prueba U de Mann Whitney para contrastar las diferencias de la concentración mínima en el estado estacionario en adultos y en ancianos, se encontraron diferencias estadísticamente significativas a nivel de confianza del 5% en los dos métodos utilizados (Tabla XVIII).

En vista de que la C_{min}^{EE} para los adultos fue muy cercana a 2.0 mcg/ml, y esta estimación supera la concentración plasmática de 0.8 mcg/ml, por arriba de la cual una cepa que sobreviva se caracteriza como resistente (14), se consideró adecuado tomar como base este valor para el diseño de los regímenes de dosificación tanto para los adultos como para los ancianos.

Los regímenes de dosificación promedio calculados para los adultos empleando diferentes métodos son los siguientes:

METODO A Dosis inicial 346 mg ~ 4 tabletas
 Dosis de mantenimiento 160 mg = 2 tabletas
 Intervalo de dosificación 12.06h ~ 12 horas.

METODO B Dosis inicial 372 mg ~ 5 tabletas
 Dosis de mantenimiento 180 mg ~ 2 tabletas
 Intervalo de dosificación = 12 horas

METODO C Dosis inicial 384 mg ~ 5 tabletas
 Dosis de mantenimiento 192 mg ~ 2 tabletas
 Intervalo de dosificación 13.75 ~ 14 horas.

Una combinación de los 3 métodos resulta en un régimen de dosificación con las siguientes características.

Dosis inicial 367 mg ~ 5 tabletas
 Dosis de mantenimiento 178 mg ~ 2 tabletas
 Intervalo de dosificación 12.6 ~ 13 horas.

El régimen establecido normalmente recomienda 2 tables cada - 12 horas.

Los regímenes de dosificación promedio calculados para los an cianos empleando diferentes métodos son los siguientes:

METODA A Dosis inicial 343 mg ~ 4 tabletas.
 Dosis de mantenimiento 160 mg = 2 tabletas
 Intervalo de dosificación 19.19 h ≈ 19 horas

METODO B Dosis inicial 282 mg ~ 4 tabletas
 Dosis de mantenimiento 104 mg ~ 1 tableta
 Intervalo de dosificación = 12 horas

METODO C Dosis inicial 354 mg ~ 4 tabletas
 Dosis de mantenimiento 177 mg ~ 2 tabletas
 Intervalo de dosificación 19.01 ~ 19 horas

Una combinación de los 3 métodos resulta en los regímenes de dosificación con las siguientes características:

Dosis inicial 326 mg ~ 4 tabletas
 Dosis de mantenimiento 168 mg ~ 2 tabletas
 Intervalo de dosificación = 19 horas.

ó

Dosis inicial 282 mg 4 tabletas

Dosis de mantenimiento 104 mg 1 tableta

Intervalo de dosificación = 12 horas

Los tres métodos proporcionaron resultados similares para dosis inicial., dosis de mantenimiento e intervalo de dosificación. Sin embargo los métodos A y C resultan en intervalos de dosificación irregulares, lo cual es poco práctico, haciendo preferible el uso del método B en el cual se mantiene fijo el intervalo de dosificación, variando la dosis inicial y la dosis de mantenimiento.

Aunque los regímenes de dosificación diseñados para cada grupo son un promedio de los individuales, se debe tener cuidado al hacer generalizaciones, en vista de la variabilidad individual que se observa.

Por ejemplo, en el grupo de adultos los voluntarios E.E.U. y S.H.E. requerirían, por el método B, como dosis de mantenimiento una tableta cada doce horas, o por los métodos A y C dos tabletas cada 19 horas siguiendo regímenes de dosificación similares a los establecidos para los ancianos. En cambio el voluntario I.M.B. necesitaría, por el método B, como dosis de mantenimiento 4 tabletas cada 12 horas, o por los métodos A y C 2 tabletas cada 8 horas.

En el grupo de ancianos el voluntario A.L.T. requeriría, por el método A, como dosis de mantenimiento una tableta cada 9 horas, por el método B 3 tabletas cada 12 horas, o por el método C 5 tabletas cada 17 horas. De todos los casos, éste fue el único voluntario que presentó resultados poco comparables calculados por los 3 métodos empleados. Los voluntarios L.R.G. y E.U.E. requerirían regímenes de dosificación similares a los establecidos para los adultos.

TABLA XV

PRUEBA U DE MANN WHITNEY PARA CONTRASTAR LAS DIFERENCIAS DE LAS VARIABLES BIOLÓGICAS DE LOS ANCIANOS Y DE LOS ADULTOS.

	EDAD (años)	PESO (Kg)	TALLA (m)	SUPERFICIE (m ²)
<u>ANCIANOS</u> MEDIANA VALORES MINIMOS Y MAXIMOS. = 9	79.0 72.0-90.0	45.7 36.5-80.0	1.42 1.26-1.48	1.30 1.11-1.61
<u>ADULTOS</u> MEDIANA VALORES MINIMOS Y MAXIMOS. = 8	27.5 24.0-43.0	57.5 45.0-81.0	1.58 1.44-1.74	1.57 1.33-1.95
U _{ob}	0	21	3	14
U _{crítica}	18	18	18	18
Decisión	S.	N.S.	S.	S.

U_{ob} = U Observada
S. = Significativa
N.S. = No significativa

TABLA XVI
 PRUEBA U DE MANN WHITNEY PARA CONTRASTAR LAS DIFERENCIAS DE CONCENTRACION
 PLASMATICA MAXIMA DE TRIMETOPRIM Y EL TIEMPO MAXIMO CORRESPONDIENTE
 EN LOS ANCIANOS Y LOS ADULTOS.

	Cp máx (mcg/ml)	t máx (h)
<u>ANCIANOS</u> MEDIANA VALORES MINIMOS Y MAXIMOS = 9	1.95 1.08-2.81	4.0 1.0-8.0
<u>ADULTOS</u> MEDIANA VALORES MINIMOS Y MAXIMOS = 8	2.15 1.29-2.96	1.5 0.5-3.0
Uob Ucrítica Decisión	27 18 N.S.	15 18 S.

Uob = U observada
 N.S. = No significativa
 S. = Significativa

TABLA XVII.

PRUEBA U DE MANN WHITNEY PARA CONTRASTAR LAS DIFERENCIAS DE LOS PARAMETROS FARMACOCINETICOS DE TRIMETOPRIM ENTRE LOS ANCIANOS Y ADULTOS.

SUJETO	ABC mcg/mlxh	K (h ⁻¹)	t _{1/2el.} (horas)	K _{a1} (h ⁻¹)	t _{1/2abs} (horas)	α(h ⁻¹)	t _{1/2dist} (horas)
<u>ANCIANOS</u>							
MEDIANA	53.55	0.0352	19.69	0.7384	0.94	0.6296	1.10
VALORES MINIMO Y MAXIMO.	20.65-81.15	0.0274-0.0571	12.14-25.29	0.3020-1.1403	0.61-2.29	0.2756-0.6682	1.04-2.51
n	9	9	9	9	9	3	3
<u>ADULTOS</u>							
MEDIANA	33.86	0.0491	14.11	1.6614	0.42	0.5391	1.29
VALORES MINIMO Y MAXIMO.	17.32-50.72	0.0342-0.0810	8.56-20.26	0.6188-3.2855	0.21-0.98	0.3596-1.1199	0.62-1.93
n	8	8	8	8	8	5	5
U _{ob} =	12	14	14	11	11	6	6
U _{crítica}	18	18	18	18	18		
p	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.393	0.393
Decisión	S.	S.	S.	S.	S.	N.S.	N.S.

U_{ob} = U Observada
 S. = Significativa
 N.S. = No significativa

TABLA XVIII

PRUEBA U DE MANN WHITNEY PARA CONTRASTAR LAS DIFERENCIAS DE CONCENTRACION PLASMATICA MINIMA EN EL ESTADO ESTACIONARIO EN ANCIANOS Y ADULTOS.

	METODO DE SUPERPOSICION EE C (mcg/ml) min	METODO DE LA FRACCION ELIMINADA EE C (mcg/ml) min
<u>ANCIANOS</u> MEDIANA VALORES MINIMOS Y MAXIMOS n = 9	3.86 1.44-5.86	3.85 1.47-5.84
<u>ADULTOS</u> MEDIANA VALORES MINIMOS Y MAXIMOS n = 8	1.83 0.94-3.90	1.85 1.72-1.97
U _{ob}	15	15
U _{crítica}	18	18
Decisión	S.	S.

U_{ob} = U observada

S. = Significativa

N.S. = No significativa

CONCLUSIONES

El método espectrofluorométrico de Schwartz para la determinación de trimetoprim en suero cumplió con las características de linealidad, precisión y exactitud que se requieren en el proceso de validación del método analítico, por lo cual este método se consideró adecuado para ser utilizado en el estudio farmacocinético de trimetoprim.

La farmacocinética del trimetoprim se ajustó a un modelo abierto de un compartimento en el 64% de los ancianos y en el 38% de los adultos, y a un modelo abierto de dos compartimentos en el 32% de los ancianos y en el 62% de los adultos que participaron en el estudio.

Los parámetros farmacocinéticos determinados en ancianos y en adultos, así como los reportados para adultos (24-31) y para ancianos (47) son los siguientes:

	ABC (mcg/mlxh)	T 1/2 el. (h)	Ka (h ⁻¹)	α (h ⁻¹)
ADULTOS (mediana)	33.86	14.11	1.661	0.539
ANCIANOS (mediana)	53.55	19.69	0.738	0.630
LITERATURA ADULTOS (promedio)	43.5	11.33	0.726	0.616
LITERATURA ANCIANOS	24.83	10.31	1.0756	—

ABC = Area bajo la curva

t_{1/2el} = Vida media de eliminación

Ka = Constante de velocidad de absorción

α = Constante de velocidad de distribución.

Los valores determinados para adultos son comparables con los reportados en la literatura para área bajo la curva, vida media de eliminación y constante de velocidad de distribución. La constante de velocidad de absorción es mayor que la reportada por Welling y colaboradores (30).

Los valores para ancianos reportados por Naber y colaboradores (47) no son comparables con los obtenidos en este estudio, ya que el área bajo la curva y la vida media de eliminación reportadas por ellos son menores y la constante de velocidad de absorción es mayor. Sin embargo, es importante notar que en ese estudio las edades de los participantes estuvieron comprendidas entre 70 y 76 años, mientras que las edades de los ancianos que participaron en este estudio estuvieron comprendidas entre 72 y 90 años.

Los procesos de absorción y de eliminación fueron más rápidos en los adultos que en los ancianos, lo cual se traduce en regímenes de dosificación diferentes para cada grupo, de acuerdo con los lineamientos siguientes:

	DOSIS INICIAL	DOSIS DE MANTENIMIENTO	INTERVALO DE DOSIFICACION
ADULTOS	5 tabletas	2 tabletas	12 h.
ANCIANOS	4 tabletas	1 tableta	12 h

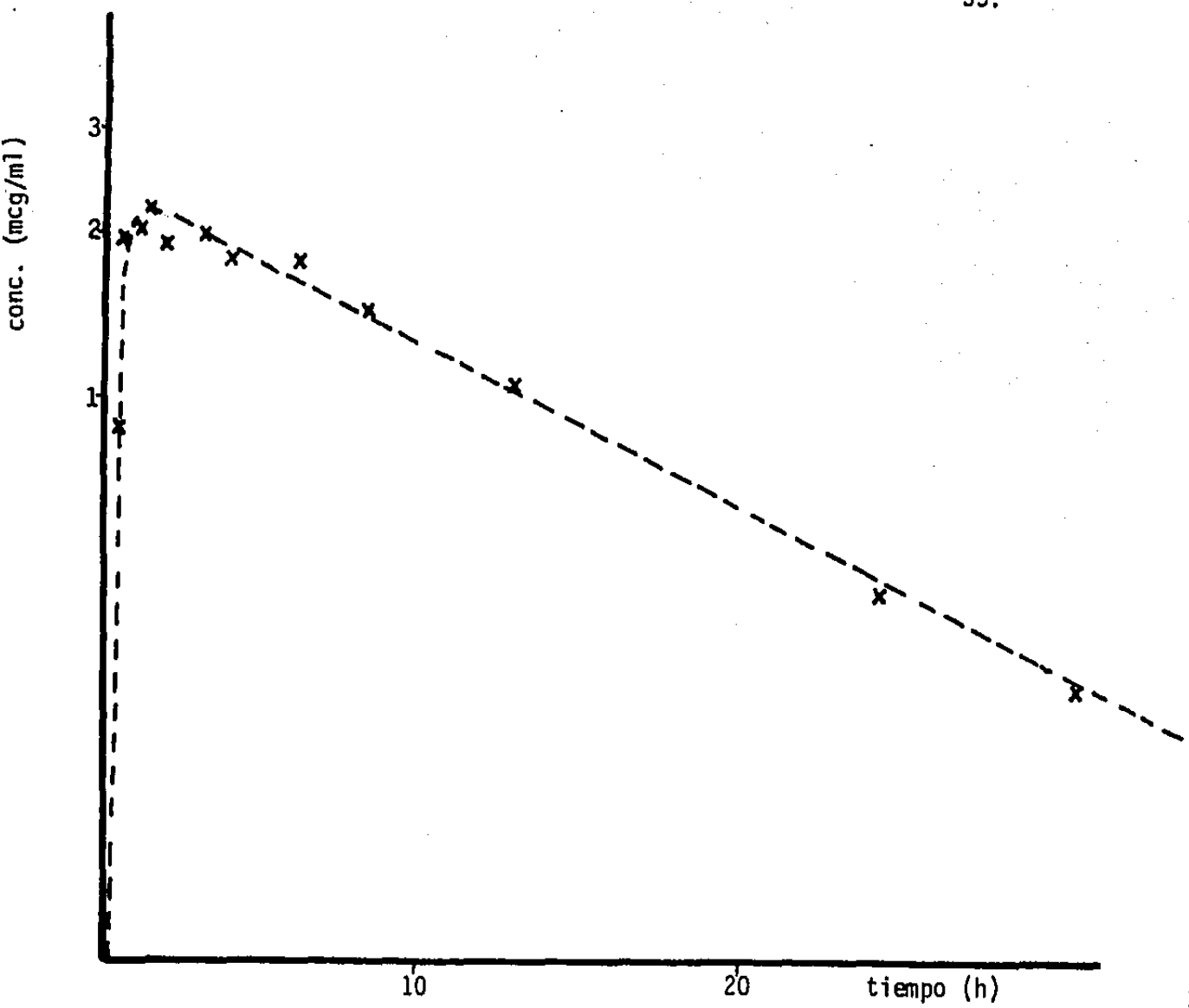
El régimen diseñado para los adultos es el mismo que se reporta en la literatura (14). Sin embargo, el diseñado para los ancianos involucra la mitad de la dosis de mantenimiento recomendada.

Es importante recalcar que debido a la variabilidad encontrada en los parámetros farmacocinéticos, tanto en los ancianos como en los adultos, lo más recomendable sería individualizar, siempre que sea posible, el régimen de dosificación, ajustando las dosis a las presentaciones farmacéuticas disponibles.

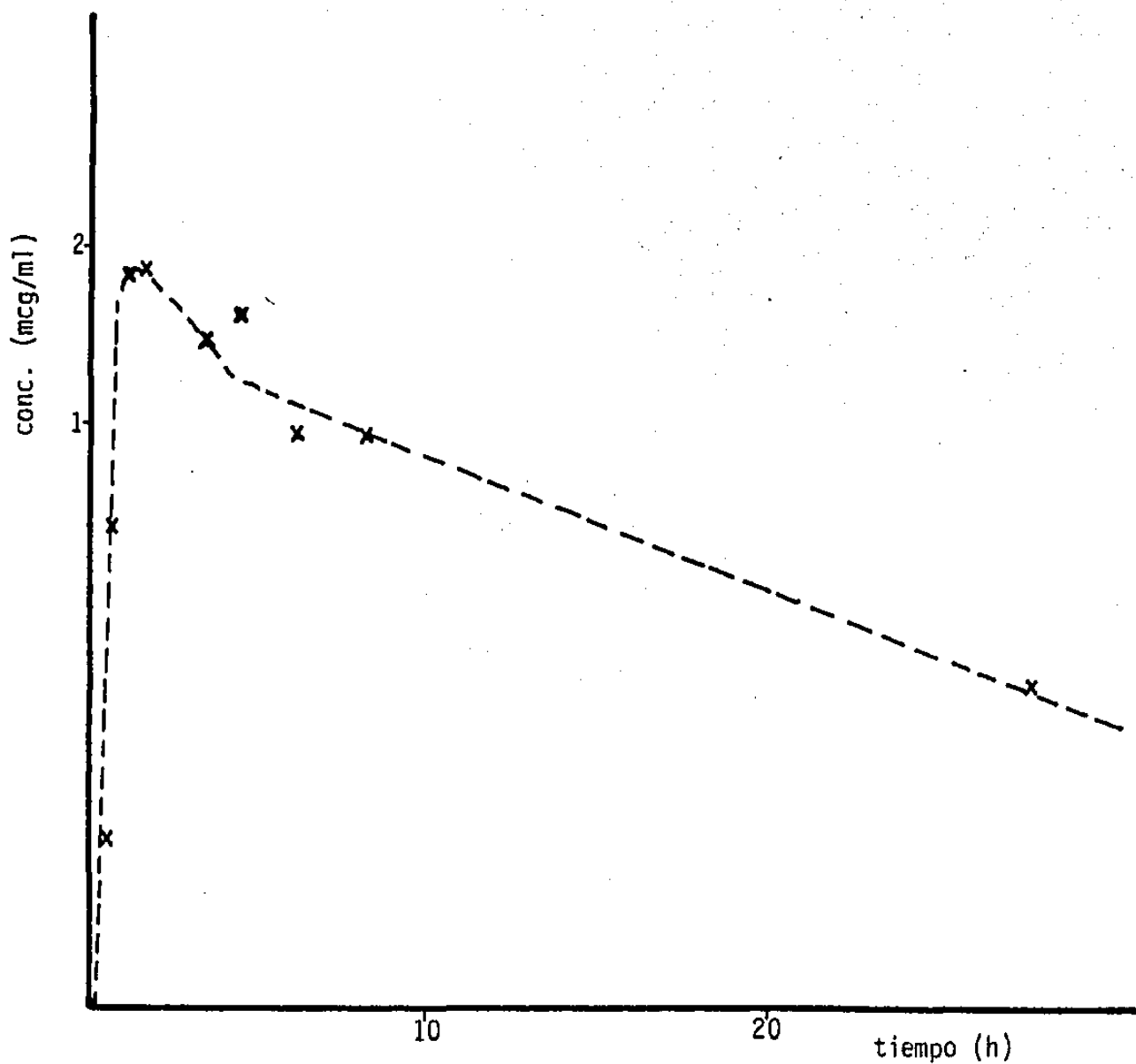
APENDICE 1

Adultos.

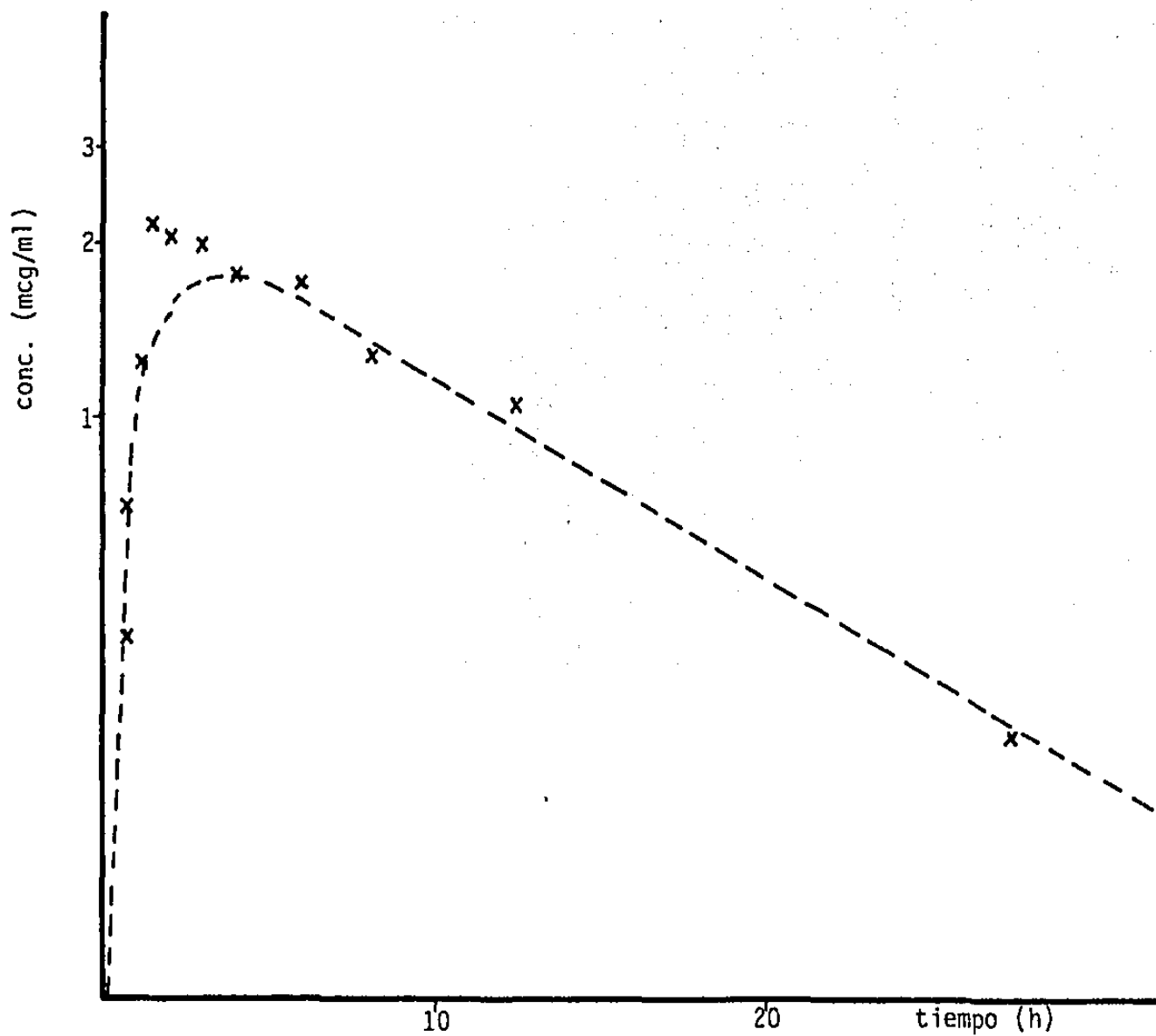
Gráficas y valores individuales de concentración plasmática de Trimetoprim a diferentes tiempos después de la administración oral de una dosis de 160 miligramos.



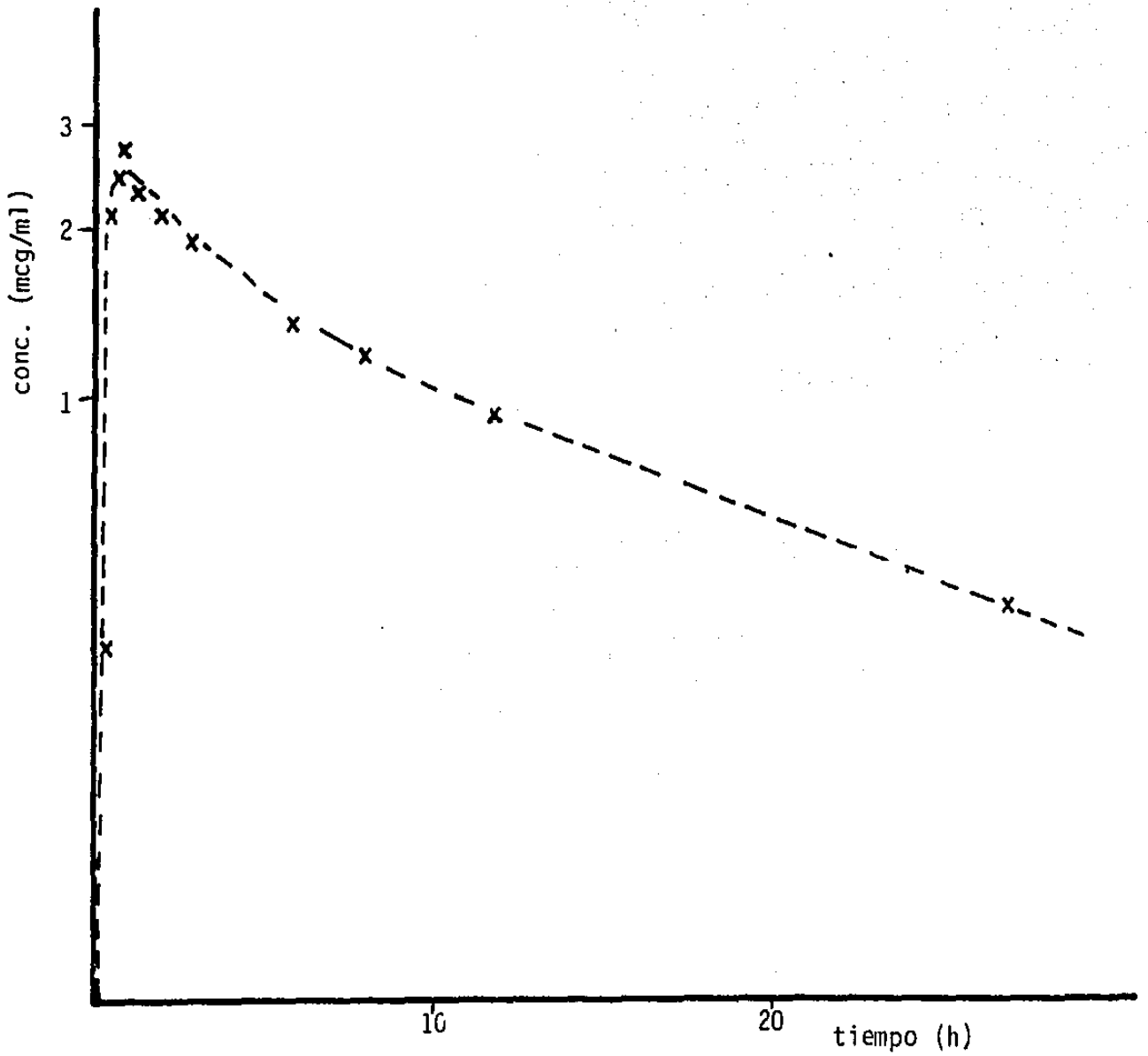
TIEMPO (h)	CONCENTRACION PLASMATICA (mcg/ml)	TIEMPO (h)	CONCENTRACION PLASMATICA (mcg/ml)
0.25	0.96	4.0	1.79
0.50	2.04	6.0	1.85
0.75	2.06	8.0	1.47
1.0	2.14	12.0	1.19
1.5	2.30	24.0	0.46
2.0	1.95	30.0	0.32
3.0	2.05		



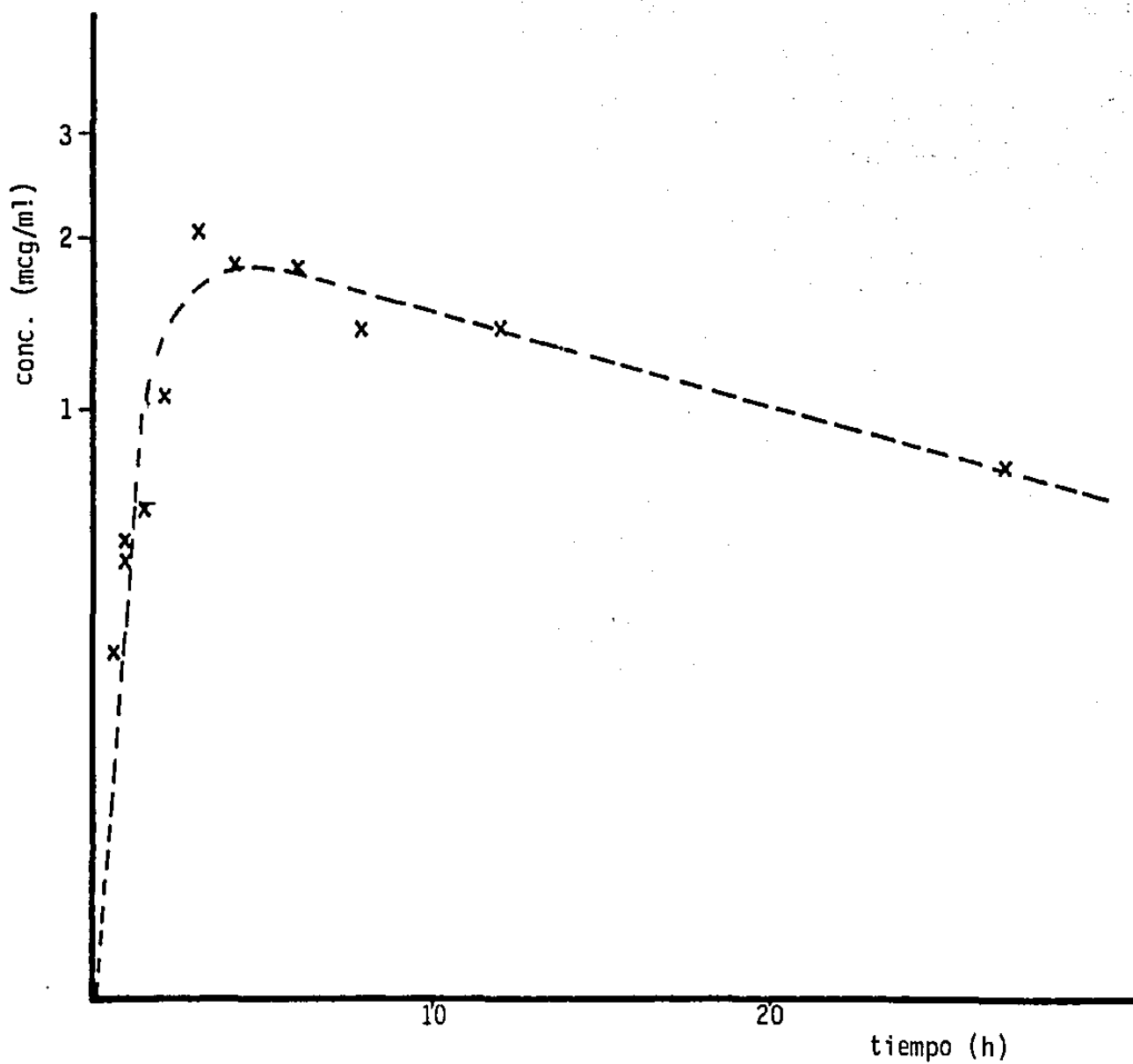
TIEMPO (h)	CONCENTRACION PLASMATICA (mcg/ml)	TIEMPO (h)	CONCENTRACION PLASMATICA (mcg/ml)
0.25	0.19	3.0	1.24
0.5	2.27	4.0	1.11
0.75	1.61	9.0	1.33
1.0	1.54	13.0	1.08
1.5	1.52	26.3	0.19
2.0	1.48		



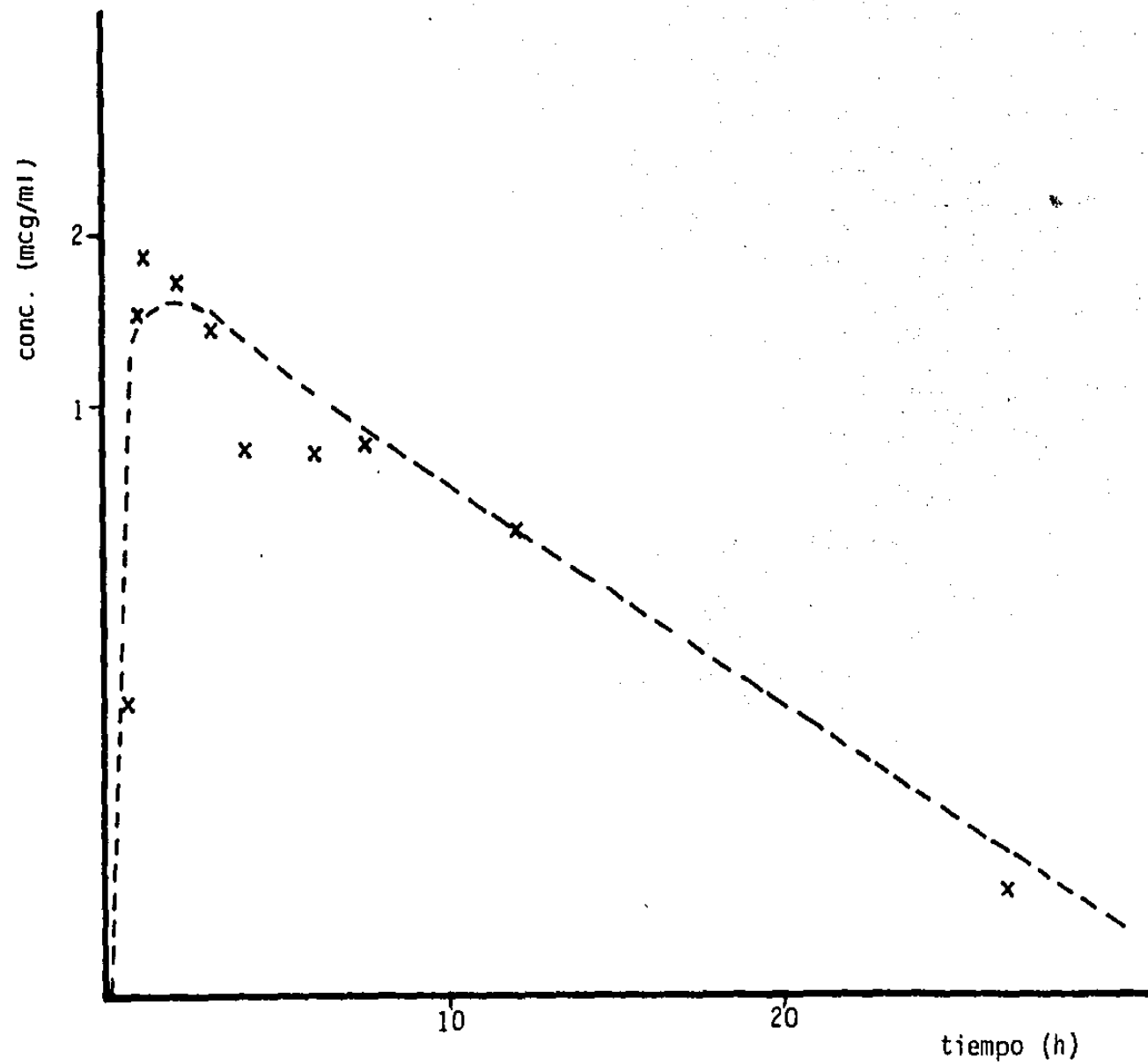
TIEMPO (h)	CONCENTRACION PLASMÁTICA (mcg/ml)	TIEMPO (h)	CONCENTRACION PLASMÁTICA (mcg/ml)
0.5	0.44	4.0	1.82
0.75	0.72	6.0	1.79
1.0	1.27	8.0	1.29
1.5	2.23	12.0	1.05
3.0	2.01	27.0	0.28



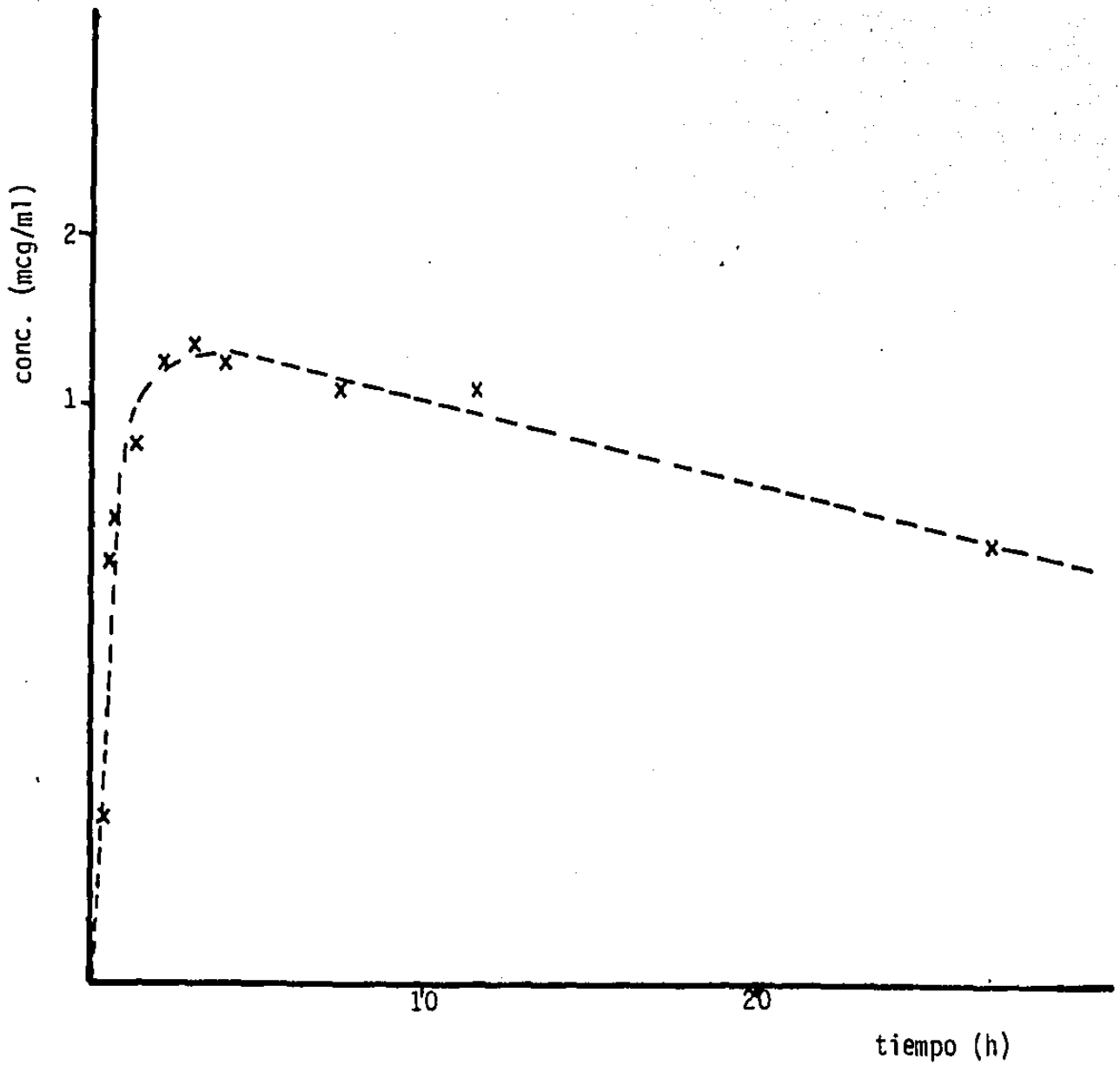
TIEMPO (h)	CONCENTRACION PLASMATICA (mcg/ml)	TIEMPO (h)	CONCENTRACION PLASMATICA (mcg/ml)
0.25	0.40	3.0	2.01
0.5	2.23	6.0	1.41
0.75	2.64	8.0	1.27
1.0	2.96	12.0	1.02
1.5	2.45	27.0	0.48
2.0	2.25		



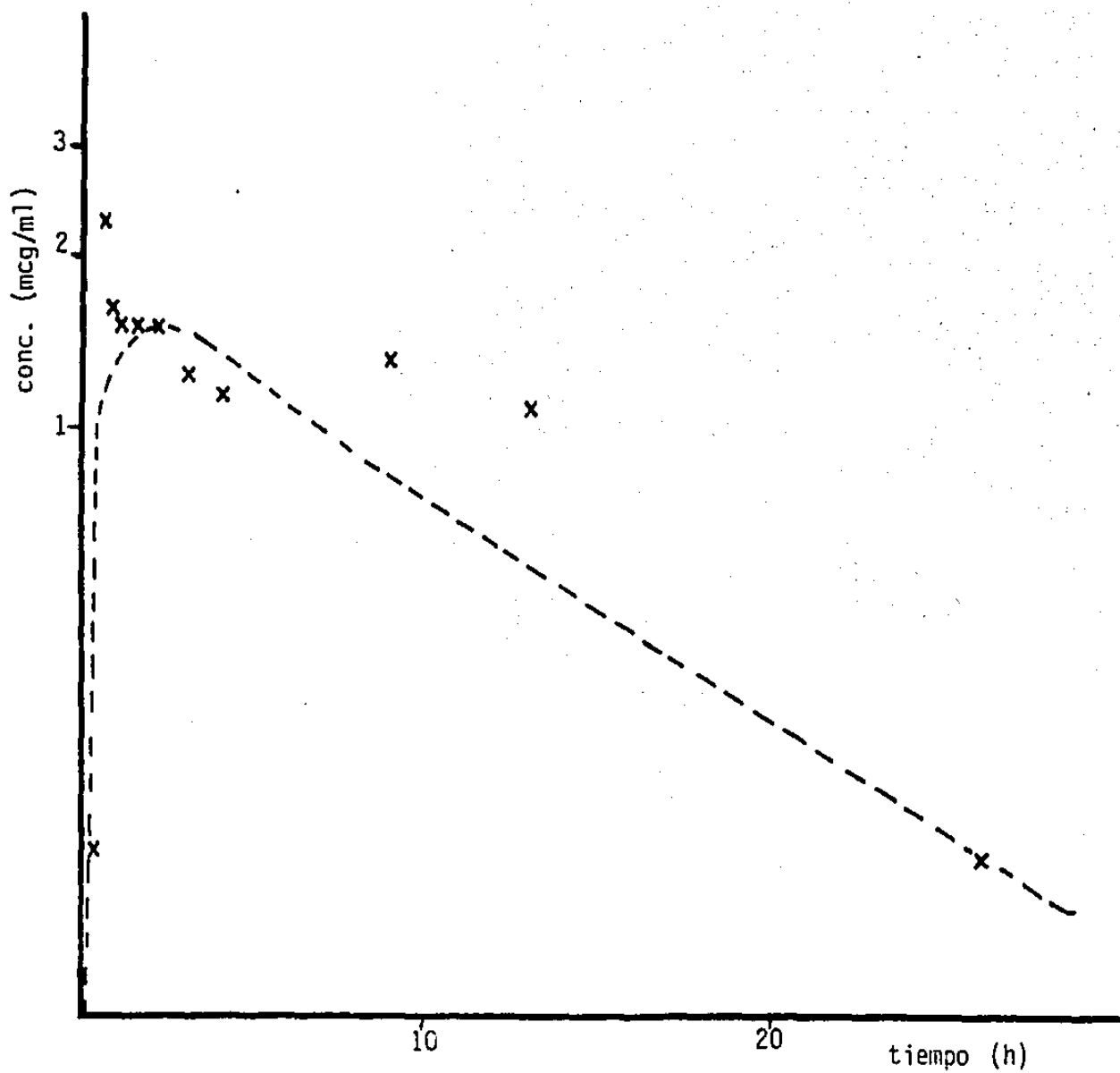
TIEMPO (h)	CONCENTRACION PLASMATICA (mcg/ml)	TIEMPO (h)	CONCENTRACION PLASMATICA (mcg/ml)
0.5	0.39	4.0	1.80
0.75	0.56	6.0	1.78
1.0	0.61	8.0	1.42
1.5	0.69	12.0	1.41
2.0	1.10	27.0	0.80
3.0	2.07		



TIEMPO (h)	CONCENTRACION PLASMATICA (mcg/ml)	TIEMPO (h)	CONCENTRACION PLASMATICA (mcg/ml)
0.5	0.32	4.0	0.88
0.75	1.51	6.0	0.85
1.0	0.95	8.0	0.88
2.0	1.69	12.0	0.62
3.0	1.38		



TIEMPO (h)	CONCENTRACION PLASMÁTICA (mcg/ml)	TIEMPO (h)	CONCENTRACION PLASMÁTICA (mcg/ml)
0.35	0.18	3.0	1.29
0.5	0.54	4.0	1.23
0.75	0.65	8.0	1.12
1.5	0.85	12.0	1.10
2.0	1.20	27.0	0.56

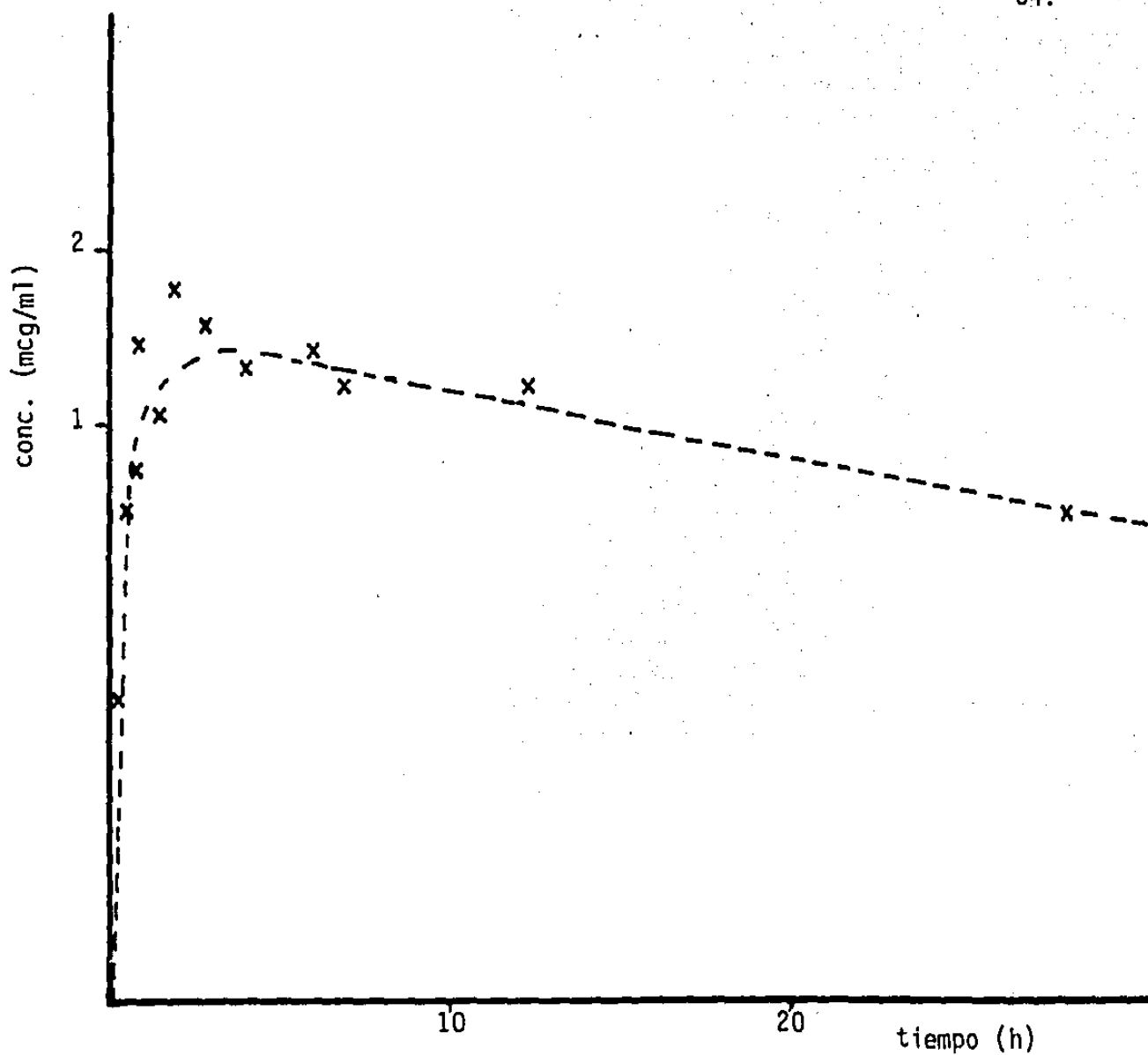


TIEMPO (h)	CONCENTRACION PLASMATICA (mcg/ml)	TIEMPO (h)	CONCENTRACION PLASMATICA (mcg/ml)
0.25	0.19	3.0	1.24
0.5	2.27	4.0	1.11
0.75	1.61	9.0	1.33
1.0	1.54	13.0	1.08
1.5	1.52	26.3	0.19
2.0	1.48		

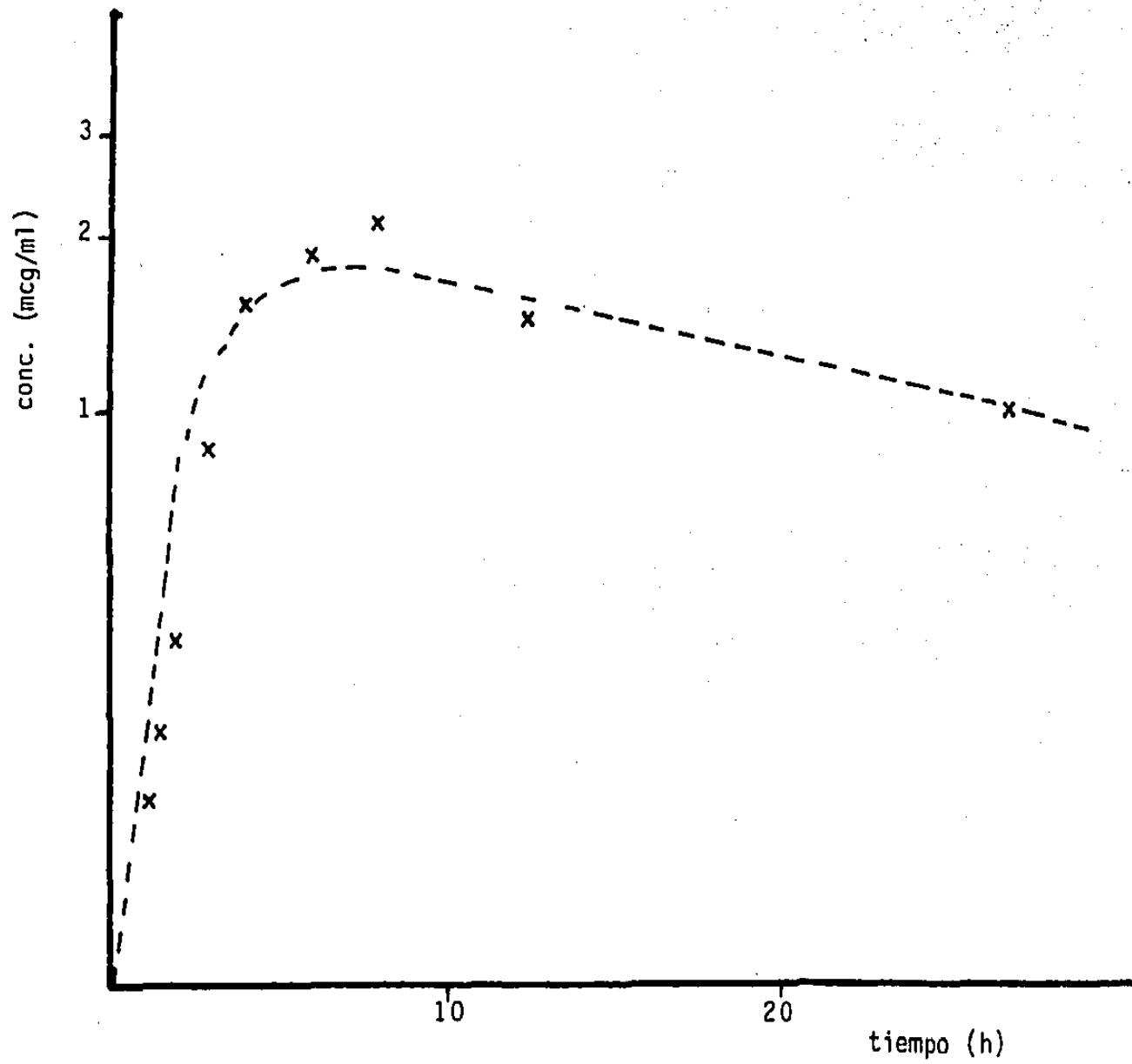
APENDICE 2

Ancianos.

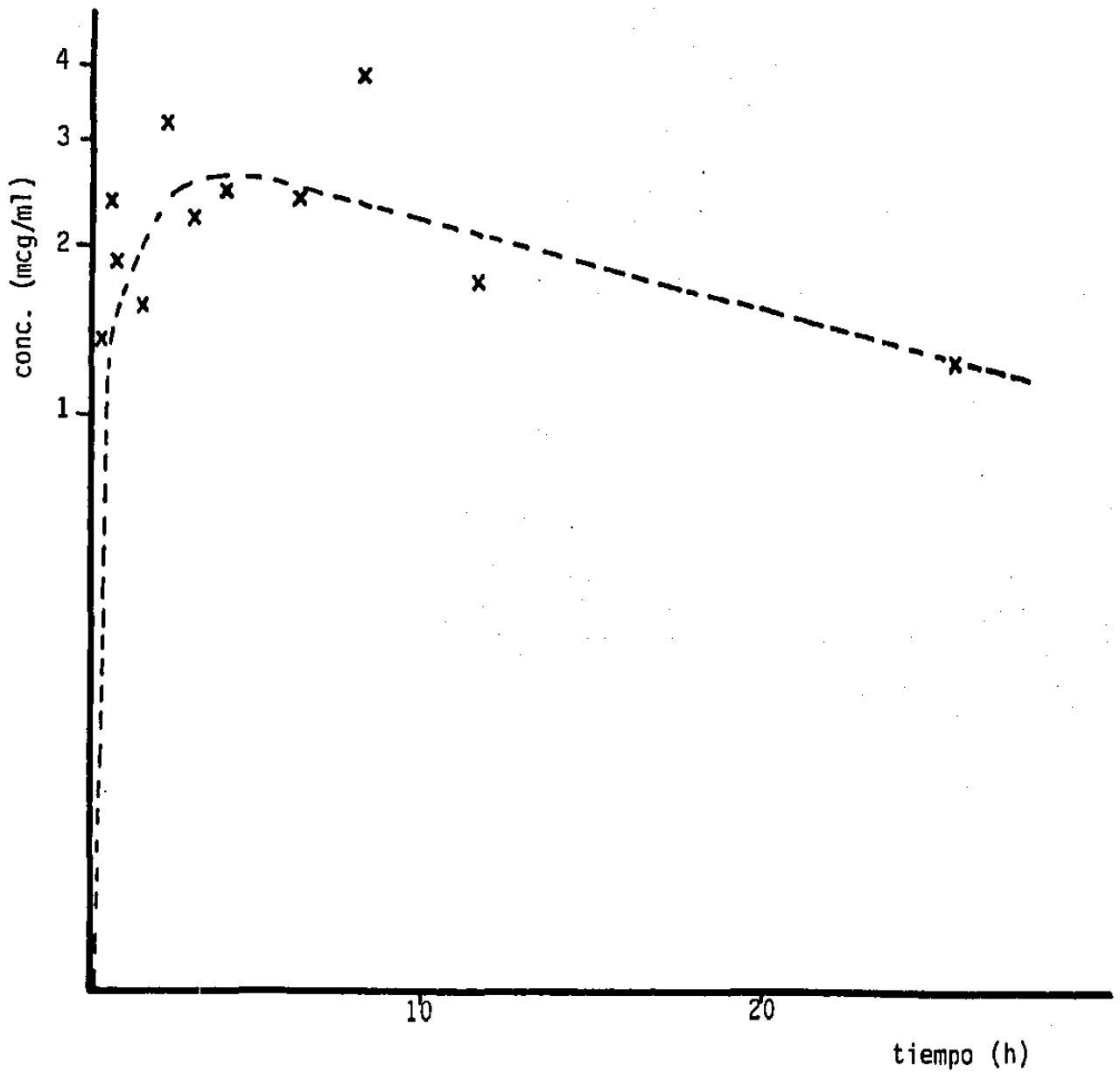
Gráficas y valores individuales de concentración plasmática de Trimetoprim a diferentes tiempos después de la administración oral de una dosis de 160 miligramos.



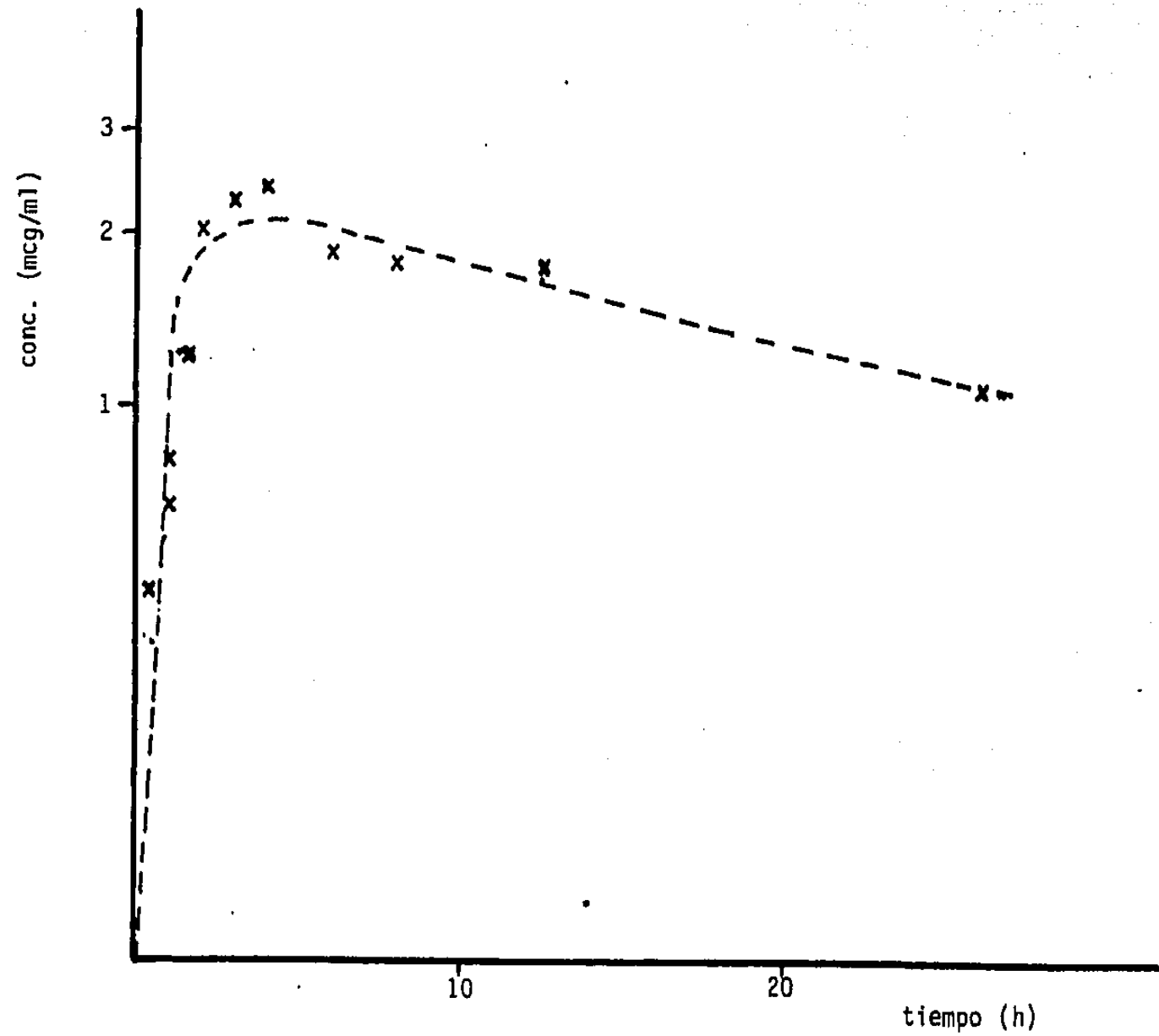
TIEMPO (h)	CONCENTRACION PLASMATICA (mcg/ml)	TIEMPO (h)	CONCENTRACION PLASMATICA (mcg/ml)
0.25	0.32	3.0	1.36
0.5	0.71	4.0	1.22
0.75	0.81	6.0	1.28
1.0	1.26	8.0	1.14
1.5	1.02	12.0	1.12
2.0	1.59	28.0	0.69



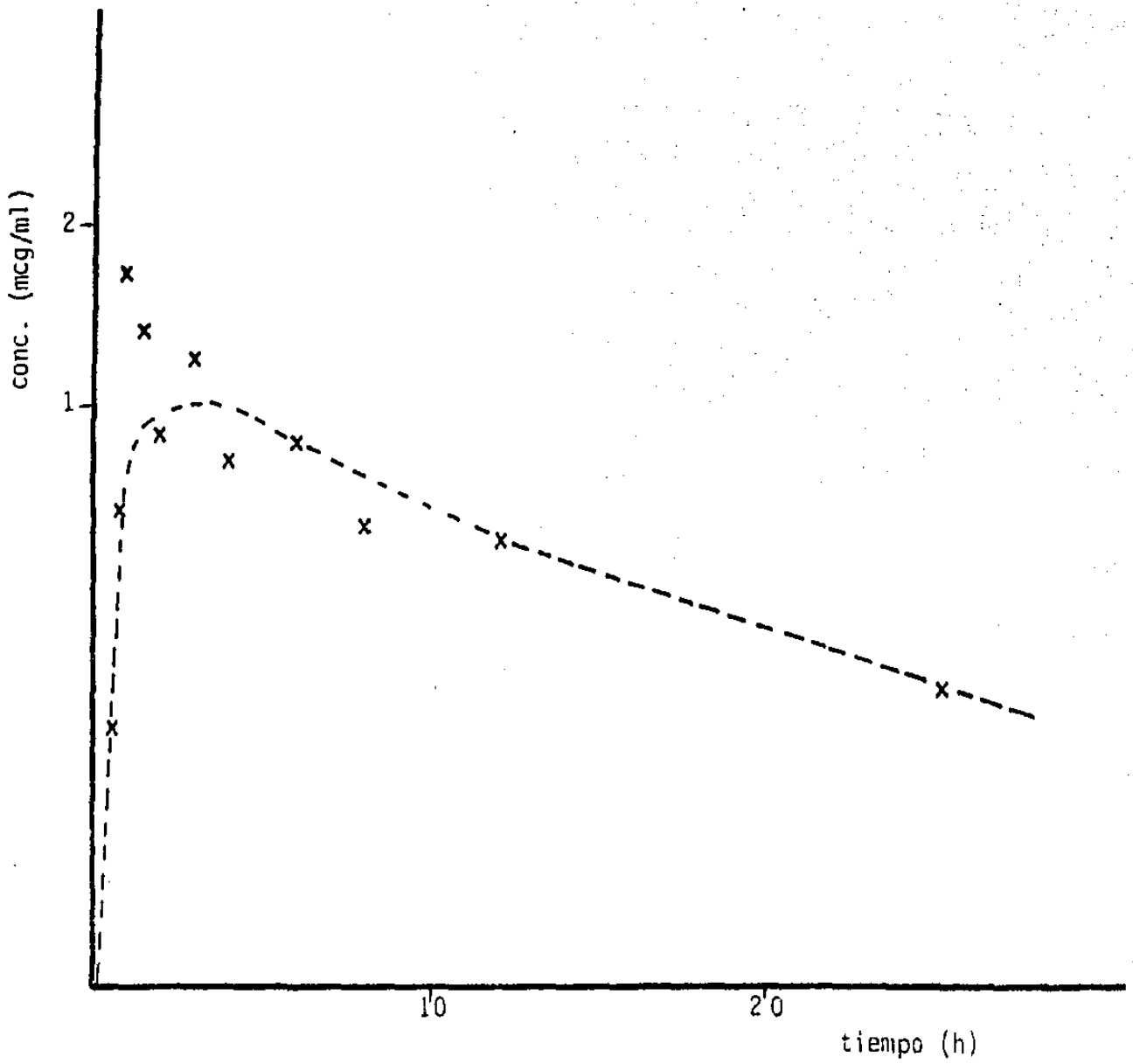
TIEMPO (h)	CONCENTRACION PLASMATICA (mcg/ml)	TIEMPO (h)	CONCENTRACION PLASMATICA (mcg/ml)
1.0	0.21	6.0	1.80
1.5	0.28	8.0	2.07
2.0	0.40	12.0	1.44
3.0	0.86	27.0	1.01
4.0	1.39		



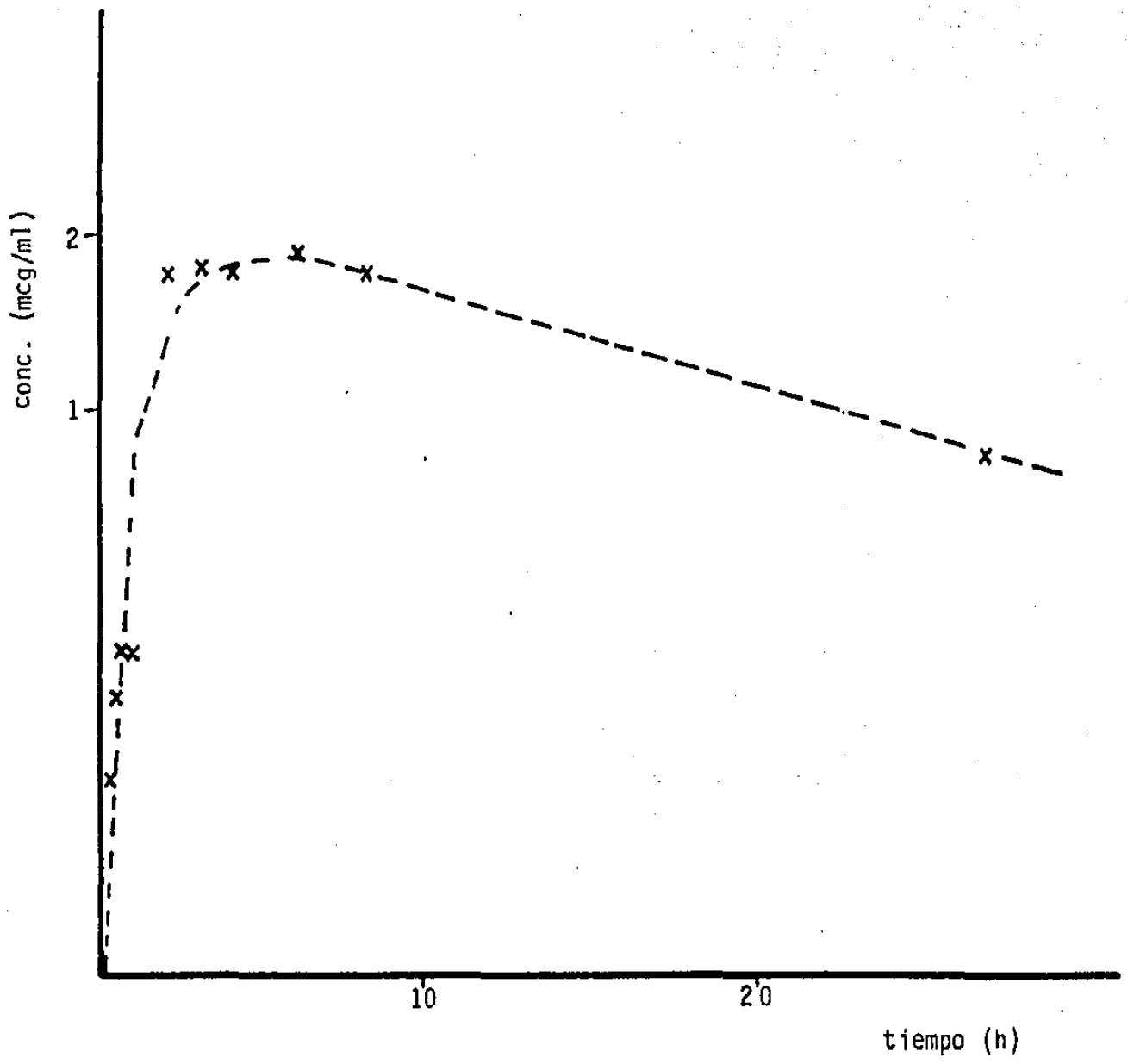
TIEMPO (h)	CONCENTRACION PLASMATICA (mcg/ml)	TIEMPO (h)	CONCENTRACION PLASMATICA (mcg/ml)
0.25	1.26	3.0	2.16
0.5	2.28	4.0	2.37
0.75	1.80	6.0	2.32
1.0	1.59	8.0	3.87
1.5	2.04	11.5	1.74
2.0	3.16	25.8	1.19



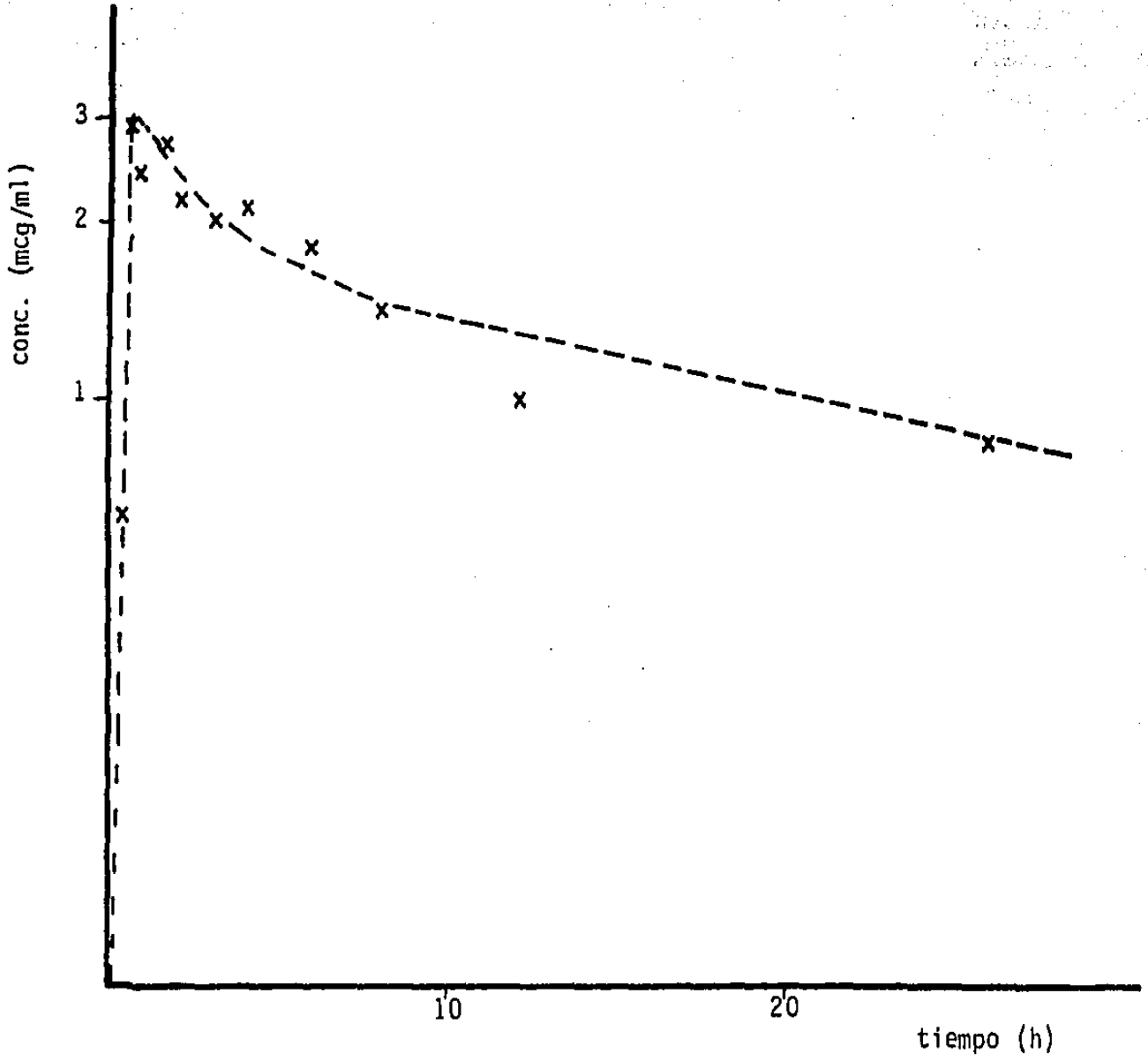
TIEMPO (h)	CONCENTRACION PLASMATICA (mcg/ml)	TIEMPO (h)	CONCENTRACION PLASMATICA (mcg/ml)
0.5	0.43	4.0	2.37
0.75	0.62	6.0	1.78
1.0	0.80	8.0	1.73
1.5	1.23	12.0	1.70
2.0	2.04	26.0	1.05
3.0	2.25		



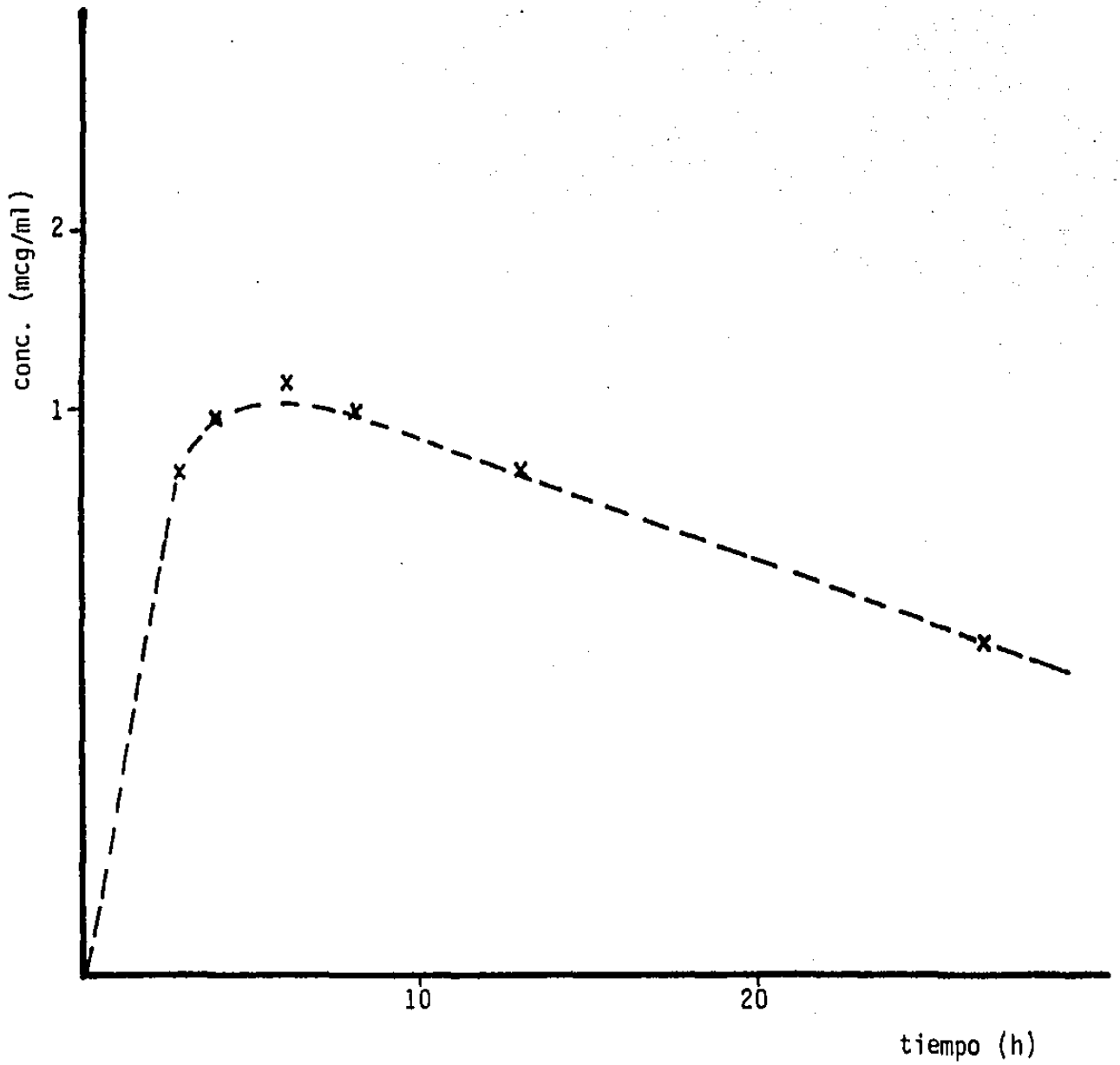
TIEMPO (h)	CONCENTRACION PLASMATICA (mcg/ml)	TIEMPO (h)	CONCENTRACION PLASMATICA (mcg/ml)
0.25	0.65	3.0	1.23
0.5	0.28	4.0	0.80
0.75	0.65	6.0	0.77
1.0	1.68	8.0	0.56
1.5	1.36	12.0	0.54
2.0	0.89	25.2	0.34



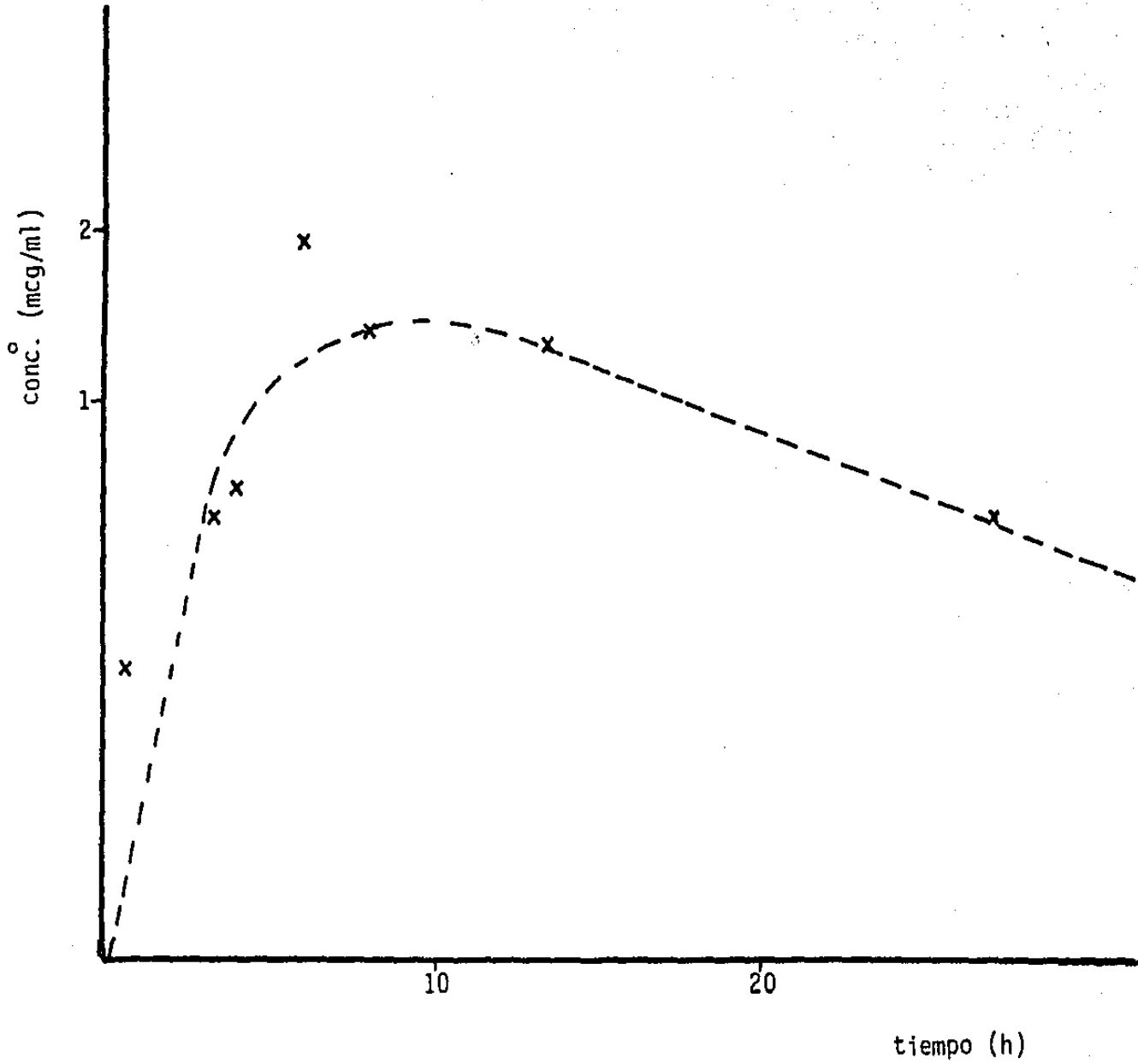
TIEMPO (h)	CONCENTRACION PLASMATICA (mcg/ml)	TIEMPO (h)	CONCENTRACION PLASMATICA (mcg/ml)
0.25	0.22	3.0	1.74
0.5	0.30	4.0	1.72
0.75	0.37	6.0	1.89
1.0	0.37	8.0	1.72
2.0	1.69	26.75	0.81



TIEMPO (h)	CONCENTRACION PLASMATICA (mcg/ml)	TIEMPO (h)	CONCENTRACION PLASMATICA (mcg/ml)
0.25	0.65	3.0	2.00
0.5	2.94	4.0	2.13
0.75	2.43	6.0	1.82
1.0	2.81	8.0	1.45
1.5	2.72	12.0	1.01
2.0	2.16	25.8	0.86



TIEMPO (h)	CONCENTRACION PLASMATICA (mcg/ml)	TIEMPO (h)	CONCENTRACION PLASMATICA (mcg/ml)
3.0	0.77	8.0	0.96
4.0	0.96	13.0	0.75
6.0	1.08	27.0	0.38



TIEMPO (h)	CONCENTRACION PLASMATICA (mcg/ml)	TIEMPO (h)	CONCENTRACION PLASMATICA (mcg/ml)
0.5	0.33	8.0	1.30
3.0	0.61	13.15	1.29
4.0	0.68	27.0	0.59
6.0	1.95		

APENDICE 3

CRITERIO DE INFORMACION DE AKAIKE

En el análisis farmacocinético del curso temporal de la con-centración plasmática de un fármaco es importante determinar el número de parámetros en el modelo farmacocinético.

El curso temporal de la concentración plasmática, C_p está dado como una suma de funciones exponenciales:

$$C_p = \sum_{i=1}^n a_i e^{-b_i t}$$

donde a_i y b_i son los coeficientes híbridos y los términos exponenciales en la ecuación lineal (b_i es mayor que cero), t es el tiempo y n es el número de términos exponenciales. Aquí el problema es cómo determinar el número de términos exponenciales en la ecuación anterior.

Akaike propuso un criterio de información (CIA) para expresar numéricamente la cantidad de información y para determinar estadísticamente el número de parámetros en una ecuación que representa un grupo de datos experimentales (41).

El criterio de información de Akaike está definido por la ecuación

$$CIA = N \{p Re + 2p\}$$

donde N es el número de datos experimentales, p es el número de parámetros en un modelo estimado y Re es la suma residual de cuadros definida por

$$Re = \sum_{i=1}^N W_i (\hat{C}_i - C_i)^2$$

donde C_i es la concentración observada, \hat{C}_i es la concentración teórica y W_i es el factor de ponderación de la i ésima observación. Cuando la suma residual de cuadrados es casi igual para dos modelos diferentes se elige el modelo con el menor número de parámetros siguiendo el principio de parsimonia.

Si la exactitud de los datos es mayor a concentraciones plasmáticas elevadas que a concentraciones bajas, es adecuado suponer $W_i = 1$.

APENDICE 4

DISENO DE REGIMENES DE DOSIFICACION

Para calcular la concentración mínima en el estado estacionario (C_{min}^{EE}) por el método de superposición modificado (42) se usa la fórmula siguiente:

$$C_{min}^{EE} = \frac{C_T^2}{C_T - C_{2T}}$$

C_T = Concentración plasmática del fármaco al intervalo de dosificación.

C_{2T} = Concentración plasmática del fármaco a un tiempo igual a dos veces el intervalo de dosificación.

En éste método los datos son obtenidos del perfil de concentración plasmática, sérica o sanguínea contra el tiempo después de la administración de una dosis única del fármaco.

Estas estimaciones son válidas solamente cuando la farmacocinética del fármaco es lineal y la eliminación del cuerpo ocurre de acuerdo a una cinética de primer orden. Este es un método rápido y clínicamente útil para estimaciones farmacocinéticas. En la mayoría de los casos este método, que es independiente del modelo compartimental, proporciona estimados tan exactos o más que los predichos por análisis compartimental. Además la exactitud de las predicciones aumenta cuando los datos de concentración originados por una sólo dosis son seleccionados de la fase de postabsorción/postdistribución.

Para calcular C_{min}^{EE} , por el método de la fracción eliminada (43) se utiliza la siguiente fórmula:

$$C_{min}^{EE} = \frac{C_T}{1 - e^{-K_T}}$$

C_T = Concentración plasmática del fármaco a un tiempo igual al intervalo de dosificación.

K = Constante de velocidad de eliminación.

T = Intervalo de dosificación.

Este método requiere que la farmacocinética del fármaco sea lineal y que la eliminación del cuerpo ocurra por un proceso de primer orden. Este método supone que el perfil de concentración del fármaco contra tiempo está caracterizado por un modelo abierto de un compartimiento.

Este método permite realizar estimaciones rápidas de niveles de fármaco en el estado estacionario.

Para calcular los regímenes de dosificación individuales se emplearon tres métodos (44) con las siguientes características:

METODO A : $D_m = 160 \text{ mg}$ y $C_{min}^{EE} = 2.0 \text{ mcg/ml}$
 D^* y T variables

La fórmula para calcular el intervalo de dosificación es:

$$T = 3.32 t_{1/2} \log (1 + C_0/C_{min}^{EE})$$

$t_{1/2}$ = Tiempo de vida media de eliminación.

C_0 = Concentración al tiempo cero después de la administración oral, extrapolada de la fase lineal de pos

tabсорción.

La fórmula para calcular la dosis inicial es:

$$D^* = \frac{D_m}{1 - 10^{-0.3\tau/t_{1/2}}}$$

τ = Intervalo de dosificación calculado - por la fórmula anterior.

METODO B : $\tau = 12.0$ h y $C_{\min}^{EE} = 2.0$ mcg/ml

D^* y D_m variables

$$Co' = C_{\min}^{EE} (10^{\tau/3.32 t_{1/2}} - 1)$$

Co' = Valor extrapolado para la dosis de mantenimiento.

$$D_m = \frac{Co' D}{Co}$$

$D = 160$ mg

Co = Concentración extrapolada de la fase líneal de postabsorción/postdistribución:

$$D^* = \frac{D m}{1 - 10^{-0.3\tau/t_{1/2}}}$$

D_m = Dosis de mantenimiento calculada por la fórmula anterior.

METODO C : $\tau = t_{1/2}$ y $C_{\min}^{EE} = 2.0$ mcg/ml

D^* y D_m variables

En este método $\tau = t_{1/2}$ y $D^* = 2D_m$.

$$D_m = \frac{C_{min}^{EE}}{C_o} \times D$$

D = 160 mg

C_o = Concentración extrapolada de la fase lineal de post absorción / postdistribución.

Estos métodos suponen modelo abierto de un compartimiento. Sin embargo, es común que se presente una fase de distribución correspondiente a un modelo abierto de dos compartimientos y es posible que suceda que la fase de distribución después de una administración oral quede enmascarada por la fase de absorción. Sin embargo Wagner y Merzler han demostrado que la suposición de MAUC por los datos de MADC no invalida la aplicación de los métodos presentados.

APENDICE 5

PRUEBA U DE MANN WHITNEY.

Un problema común de la inferencia estadística es determinar, en términos de probabilidad, si las diferencias observadas entre dos muestras significan que las poblaciones muestreadas son diferentes.

Los problemas de la inferencia estadística permiten determinar, en términos de probabilidad, si la diferencia observada está dentro del rango en el que podría aparecer fácilmente por azar, o si es tan grande que significa que las dos muestras son, probablemente, de dos poblaciones diferentes.

Las condiciones en las que la prueba de t es la más poderosa, y sin las cuales no se puede tener confianza en cualquier aseveración de probabilidad obtenida con una prueba de t son por lo menos las siguientes;

1. Las observaciones deben ser independientes entre sí.
2. Las observaciones deben hacerse en poblaciones distribuidas normalmente.
3. Estas poblaciones deben tener la misma varianza, o en casos especiales deben tener una proporción conocida de varianzas.
4. Las variables correspondientes deberán haberse medido por lo menos en una escala de intervalo, de manera que sea posible usar las operaciones de la aritmética (suma, división, obtención de las medias, etc.) con los puntajes.

Todas las condiciones anteriores (excepto la 4 que establece

el requisito de medición) son elementos del modelo estadístico.

Cuando se ha logrado por lo menos una medida ordinal, la prueba U de Mann-Whitney puede usarse para probar si dos grupos independientes han sido tomados de la misma población. Es una de las pruebas no paramétricas más poderosas y constituye la alternativa más útil ante la prueba paramétrica t cuando el investigador desea evitar las suposiciones que ésta exige o si la medición en la investigación es más vaga que la escala de intervalo (46).

Procedimiento.

1. Se determinan los valores de n_1 y n_2 , n_1 es el número de casos en el grupo más pequeño; n_2 el número de casos en el grupo más grande.
2. Se ordenan juntos los puntos de ambos grupos, asignando el rango de 1 al puntaje que sea algebraicamente más bajo. Los rangos van desde 1 hasta $N = n_1 + n_2$. A las observaciones ligadas se asigna el promedio de los rangos ligados.
3. Se determina el valor de U por medio de las fórmulas

$$U = n_1 n_2 + n_1 \frac{(n_2 + 1)}{2} - R_2$$

o igualmente,

$$U = n_1 n_2 + n_2 \frac{(n_1 + 1)}{2} - R_1$$

donde R_1 es la suma de los rangos asignados al grupo cuyo tamaño muestral es n_1 .

R_2 es la suma de los rangos asignados al grupo cuyo tamaño muestral es n_2 .

Cuando el valor observado de U sea mayor que $n_1 n_2 / 2$ se trata de U' , que se calcula mediante la fórmula

$$U' = n_1 n_2 - U$$

4. El método para determinar la significación del valor observado de U depende del tamaño de n_2 .

Si n_2 está entre 9 y 20 y el valor crítico de U es mayor que U observada o calculada, no se rechaza la hipótesis de diferencias estadísticamente significativa.

Si n_2 es menor que 8, la probabilidad exacta asociada con un valor tan pequeño como el valor observado de U aparece en tablas.

EJEMPLO

Ensayo para llegar al criterio de los grupos A y B.

Puntaje del Grupo A	Rango	Puntaje del grupo B	Rango
78	7	110	9
64	4	70	5
75	6	53	3
45	1	51	2
82	8		
	R ₂ =26		R ₁ =19
	N ₂ = 5		N ₁ = 4

$$U = (4) (5) + \frac{5 (5 + 1)}{2} - 26 = 9$$

$$U' = 20 - 9 = 11$$

Siempre se elige el valor más pequeño, ya sea U o U'.

En este caso el valor que se elige es el de 9. Estos métodos suponen modelo abierto de un compartimiento. Sin embargo, es común - que se presente una fase de distribución correspondiente a un modelo abierto de dos compartimientos. Sin embargo, es posible que suceda - que la fase de distribución después de una administración oral quede enmascarado por la fase de absorción. Sin embargo, Wagner por los da tos de MADC no inválidos la aplicación de los métodos presentados.

REFERENCIAS

1. Paxton, J.W.: Elementary pharmacokinetics in clinical practice 4: genetic, environmental and age influences on pharmacokinetics. New Zealand Medical Journal. 9: 423-425, 1981.
2. Kovar, M.: Health of the elderly and use of health services. Public Health Rep. 92: 9-19, 1977.
3. Secretaría de Programación y Presupuesto. Coordinación general - de los servicios nacionales de estadística, geografía e informática, CONAPO. Datos básicos sobre la población de México 1980-2000. México, 1984.
4. Ouslander, J.G.: Drug therapy in the elderly. Annals of Internal Medicine. 95: 711-722, 1981.
5. Lamy, P.P.: Pharmacological considerations in the use of antimicrobials in the geriatric patient. Geriatric Medicine Today. 1: 47-60, 1982.
6. Gryfe, C.I., and Grife, B.M.: Drug therapy of the aged. The problem of compliance and the roles of physicians and pharmacists. Journal of the American Geriatrics Society. 32: 301-307, 1984.
7. Richey, D.P., and Bender, D.: Pharmacokinetic consequences of aging. Annual Reviews of Pharmacology and Toxicology. 17: 49-65, 1977.
8. Schmucker, D.L.: Drug disposition in the elderly: a Review of - the critical factors. Journal of the American Geriatrics Society. 32: 144-149, 1984.
9. Schmucker, D.L.: Age-related changes in drug disposition. Pharmacological Reviews. 30: 445-456, 1979.
10. Richey, D.P.: Pharmacokinetics and drug disposition. Physiologic changes in the elderly. Handbook on Pharmacology of Aging. 5-12, C.R.C. Press, 1983.
11. Lamy, P.P.: Generic drugs and the elderly. Journal of the American Geriatrics Society. 32: 92-94, 1984.
12. Friedman, S.A., Raizner, A.E., Rosen, H., and Solomon, N.A.: Functional defects in the ageing kidney. Annals of Internal Medicine. 76: 41-45, 1972.

13. Frocht, A., and Fillit, H.: Renal disease in the geriatric patient. Journal of the American Geriatric Society. 32: 28-39, 1984.
14. Kagan, B.M.: Tratamiento con antimicrobianos. 3a. Edición Editorial Interamericana, México, 1984.
15. Gallien, R.: Antibacterial action of trimethoprim-sulfamethoxazole. Journal of Infectious Diseases. 128 (Suppl): 486-497, 1973.
16. Bushby, S.R.M.: Trimethoprim-sulfamethoxazole: In vitro microbiological aspects. Journal of Infectious Diseases. 128 (Suppl); 442-462, 1973.
17. Bushby, S.R.M., and Hitchings, G.H.: Trimethoprim, a sulfonamide potentiator. Br. J. Pharmac. Chemother. 33: 72-90, 1968.
18. Seydel, J.K., Wemper, E., and Miller, L.: Quantification of the antibacterial action of trimethoprim alone and in combination with sulfonamides by bacterial growth kinetics. Journal of Infectious Diseases. 128 (Suppl): 463-469, 1973.
19. Feigin y Cherry. Tratado de enfermedades infecciosas pediátricas. Pág. 165. Ed. Interamericana, España, 1983.
20. Stamey, T.A., and Condy, M.: Clínicas pediátricas de Norteamérica. Volumen 1/1983. Ed. Interamericana.
21. Then, R., and Angehrn, P.: Nature of the bactericidal action of sulfonamides and trimethoprim, alone and in combination. Journal of Infectious Diseases. 128 (Suppl): 498-501, 1973.
22. Hitchings, G.H.: Mechanism of action of trimethoprim-sulfamethoxazole I. Journal of Infectious Diseases. 128 (Suppl): 433-436, 1973.
23. Burchall, J.J.: Mechanism of action of trimethoprim-sulfamethoxazole-II. Journal of Infectious Diseases. 128 (Suppl): 437-441, 1973.
24. Kaplan, S.A., Weinfeld, R.E., Abruzzo, Ch. W.: Pharmacokinetic profile of trimethoprim-sulfamethoxazole in man. Journal of Infectious Diseases. 128 (Suppl): 547-555, 1973.
25. Ali, S.L., Moeller, H.: High performance liquid-chromatographic analysis of trimethoprim-sulfamethoxazole in plasma. Fresenius'Z Anal. Chem. 311: 514-516, 1982.

26. Craig, W.A., and Kunin, C.M.: Trimethoprim-sulfamethoxazole; Pharmacodynamic effects of urinary pH and impaired renal function. Annals of Internal Medicine. 78: 491-497, 1973.
27. Diccionario de Especialidades Farmacéuticas: PLM. 22a Edición Mexicana.
28. Watson, J.A.: Intravenous pharmacokinetics and in vitro bactericidal activity of trimethoprim-sulfamethoxazole. Rev. Infect. Dis. 4: 562-565, 1982.
29. Mannisto, P.T., Ma. ntyla, K.: Comparison of pharmacokinetics of sulfadiazine and sulfamethoxazole after intravenous infusion. J. Antimicrob. Chemother. 9: 461-470, 1982.
30. Welling, P.G., Craig, W.A., Amidon, G.L., and Kunin, C.M.: Pharmacokinetics of trimethoprim and sulfamethoxazole in normal subjects and in patients with renal failure. Journal of Infectious Diseases. 128 (Suppl): 556-566, 1973.
31. Watson, I.D., Cohen, H.N., Stewart, M.J., Thomson, J.A.: Comparative pharmacokinetics of co-trifomole and co-trimoxazole to 'steady-state' in normal subjects. Br. J. Clin. Pharmac. 14: 437-443, 1982.
32. Reider, J.: Metabolism and techniques for assay of trimethoprim and sulfamethoxazole. J. Infect. Dis. 128 (Suppl): 567-573, 1973.
33. Sigel, C.W., Grace, M.W., and Nichol, Ch. A.: Metabolism of trimethoprim in man and measurement of a new metabolite: A new fluorescence assay. J. Infect. Dis. 128 (Suppl); 580-583, 1973.
34. Singel, C., and Grace, M.L.: A new fluorescence assay of trimethoprim and metabolites using quantitative thin-layer chromatography. Journal of Chromatography. 80: 111-116, 1973.
35. Frish, J.M.: Clinical experience with adverse reations to trimethoprim-sulfamethoxazole. J. Infect. Dis. 128 (Suppl): 607-612, 1973.
36. Schwartz, D.E., Koechlin, B.A., and Weinfeld, R.E.: Spectro fluorometric method for the determination of trimethoprim in body fluids. Chemotherapy 14 (Suppl): 22-29, 1969.

37. Brooks, M.A., de Silva, J.E.F., D'Arconte, I.: The determination of 2,4-diamino-5-(3,4,5-trimethoxybenzyl) pyrimidine (trimethoprim) in blood and urine by differential pulse polarography. Anal. Chem. 45: 262-266, 1973.
38. Essers, L., Korte, H.: Comparison of the conventional methods and high-performance liquid chromatography for the determination of trimethoprim, sulfamethoxazole - and its metabolite in serum. Chemotherapy. 28: 247-252, 1982.
39. Kanfer, G.I., and Haigh, J.M.: Simultaneous determination of trimethoprim, sulphamethoxazole and N⁴-acetyl-sulphamethoxazole in serum and urine by high-performance liquid chromatography. Journal of Chromatography. 223: 139-145, 1981
40. Gibaldi, M., Perrier, D.: Farmacocinética. Ed. Reverté, S.A. 287-298, España, 1982.
41. Yamaoka, K., Nakagawa, T., and Uno, T.: Application of Akaike's information criterion (AIC) in the evaluation of linear pharmacokinetics equations. J. Pharmacokin. Biopharm. 6: 165-175, 1978.
42. Schumacher, G.L., and Griener, J.C.: Using pharmacokinetics in drug therapy II: Rapid estimate of dosage regimens and blood level without knowledge of pharmacokinetics variable. Soucerbook on Clinical Pharmacy. 225-230, 2nd, Edition.
43. Schumacher, G.L.: Using pharmacokinetics in drug therapy III: Estimating dosage regimens and blood level using the fraction-lost method. Soucerbook on Clinical Pharmacy. 231-234, 2nd. Edition.
44. Schumacher, G.L.: Practical pharmacokinetics techniques for drug consultation and evaluation I: Use of dosage regimens calculations. Soucerbook on Clinical Pharmacy. 235-245, 2nd, Edition.
45. Downie, N.M., y Heath, R.W.: Métodos estadísticos aplicados. Cap. 14. Ed. Harla, México, 1973.
46. Sidney, S.: Estadística no paramétrica. Págs. 143-154, Editorial Trillas, México, 1978.
47. Naber, K., Vergin, H., and Weigand, W.: Pharmacokinetics of Co-trimoxazole and Co-tetroxazine in geriatrics patients. Infection. 9: 239-243, 1981.