

01663

2



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO**

**DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACION
FACULTAD DE MEDICINA VETERINARIA Y ZOOTECNIA**

**FARMACOCINETICA DE UNA CEFALOSPORINA DE
PATENTE NACIONAL (CEFALONA) EN RATAS CON Y
SIN DISMINUCION INDUCIDA DEL FLUJO PORTAL
HEPATICO**

T E S I S

PARA OBTENER EL GRADO DE:

MAESTRO EN CIENCIAS

PRESENTADO POR

BEATRIZ EUGENIA / PEREZ GUILLE

TUTORES

**HECTOR SUMANO LOPEZ
FERNANDO VILLEGAS ALVAREZ
LUIS OCAMPO CAMBEROS**



2002

MEXICO, D. F.

2002



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.

DEDICATORIAS

A mi esposo por su amor incondicional, por su apoyo, ánimo y paciencia que me ha brindado en todo éste tiempo que he dedicado para poder obtener el grado de maestría.

A mis padres por su amor, apoyo y enseñanza para seguir adelante y esforzarme para cumplir las metas y objetivos que me he propuesto en la vida.

A mis hermanos Luis, Dulce, Alicia, Ramón y Gaby por estar conmigo siempre apoyándome y alentándome a seguir adelante.

A mi nueva familia Sánchez Esparza por todo el cariño y apoyo que me han brindado.

A mis amigos y amigas por su siempre amistad incondicional y sus ganas de salir siempre adelante

AGRADECIMIENTOS

A mis maestros de la universidad porque me enseñaron a ser una profesionalista con deseo de superación, tanto en mi carrera profesional, como en mi vida

A mi Jefe Dr. Fernando Villegas por haberme brindado su apoyo, confianza, conocimientos y dedicación y porque para mí es un ejemplo a seguir

Al Dr. Héctor Sumano por el tiempo, esfuerzo, conocimiento y sobre todo amistad que me ha brindado para poder realizar ésta tesis.

A mis compañeros del laboratorio de Cirugía experimental del INP Rosy, Miguel, Pepe, Arturo, Dr. Silva, Sandra, Cristina, Luchita y Silvia por haberme brindado durante todo éste tiempo su apoyo, trabajo y sobre todo su amistad.

A los sinodales Dra María Josefa Bernard, Dr. Fermín Valenzuela, Dr Fernando Villegas, Dr Héctor Sumano y Dr. Luis Ocampo por su tiempo, conocimiento y apoyo brindado para concluir ésta tesis.

A los animales que siempre han dado su vida por la ciencia, por el conocimiento, mi respeto y admiración.

INDICE

TITULO: Farmacocinética de una cefalosporina de patente nacional (cefalona) en ratas con y sin disminución inducida del flujo portal hepático.

RESUMENi

ABSTRACTii

1. INTRODUCCION	1
2. OBJETIVOS	14
3. HIPÓTESIS.....	15
4. MATERIAL Y MÉTODOS.....	16
5. ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	30
6. RESULTADOS.....	31
7. DISCUSIÓN	34
8. LITERATURA CITADA.....	40
9. FIGURAS.....	45
10. CUADROS.....	54
11. TABLAS.....	75
12. ANEXOS.....	77

RESUMEN

El antibacteriano CQ-M-EPCA es una cefalona con patente internacional y que tiene amplio espectro. Esta formado por la unión de 7-ACA con una fluoroquinolona mediante un carboxamido y al parecer posee doble mecanismo de acción. La CQ-M-EPCA tiene un elevado volumen de distribución aparente y rápida depuración. Sin embargo, no se ha estudiado otras variables farmacocinéticas bajo diferentes fisiopatologías. Se estudió la farmacocinética IV y GI de la CQ-M-EPCA en ratas con disminución de flujo hepático, hipertensión portal prehepática secundaria y daño hepático. Se usaron ratas con y sin obstrucción parcial de la vena porta (OPVP). Se dosificaron 4 grupos con CQ-M-EPCA (40 mg/kg): grupo 1 IV; grupo 2 intragástrico, grupos 3 y 4 intra-duodenalmente. Los grupos 4 y 5 (con OPVP inducida) y el grupo 6 se uso de testigo. Se utilizó farmacocinética compartamental. Las concentraciones plasmáticas se determinaron por HPLC. Se realizaron pruebas bioquímicas y se pesaron los hígados. Los resultados mostraron daño hepático en función del peso y las variables bioquímicas. Posterior a la administración IV de la CQ-M-EPCA se presenta una fase de depuración rápida seguida de una lenta. T_{max} y C_{pmax} sugieren una rápida absorción gástrica pero menos completa que la duodenal, aunque eficiente en ambos casos. Se especula degradación química gástrica. C_{pmax} fue menor y T_{max} mayor en ratas con OPVP. La depuración es más eficiente en ratas sanas. Se percibe un fenómeno de redistribución por los perfiles plasmáticos del fármaco. Se postula que la C_{pmax} menor de las ratas con OPVP se debe a un acceso más lento a la circulación sistémica. Se postula una depuración hepática flujo-dependiente. No se detectó biotransformación evidente.

ABSTRACT

The antibacterial agent CQ-M-EPCA, a cefalone with world wide patent, possesses wide spectrum is formed through the binding of 7-ACA with a fluoroquinolone by a carboxamide linkage and it appears to possess a dual mechanism of action. CQ-M-EPCA has high apparent volumes of distribution and rapid clearance. However, other pharmacokinetic variables under different physiopathological conditions have not been studied. The pharmacokinetics of CQ-M-EPCA in rats with decreased hepatic venous flow, secondary to portal hypertension and hepatic damage was here studied after IV and GI administration in both, rats without and with partial induced obstruction of the portal vein (POPV). Four groups of 10 rats each were dosed with CQ-M-EPCA (40 mg/kg) and two more served as drug-free control groups: group 1 IV; group 2 intra-gastric, groups 3 and 4 intra-duodenally. Groups 4 and 5 were surgically prepared for POPV. Group 6 was used as a control. Compartmental pharmacokinetics was chosen. Plasma CQ-M-EPCA concentrations were determined by HPLC. Liver weights and blood biochemical profiles were determined. Results show that blood biochemical variables and liver weights indicated liver damage. After the IV administration of CQ-M-EPCA a fast clearance was followed by a slower one. T_{max} and C_{pmax} values revealed that intragastric absorption was faster but less complete than intraduodenally and yet efficient in both instances. A certain degree of stomach drug degradation is advanced. C_{pmax} was shorter and T_{max} larger in rats with POPV. Clearance was faster in control rats than in the POPV group. Plasma concentrations of CQ-M-EPCA suggest a drug-redistribution phenomenon. It appears that CQ-M-EPCA reaches a shorter C_{pmax} in POPV rats because a slower access to systemic circulation. Hence this drug may be cleared depending upon the liver blood flow. No gross biotransformation was detected.

1. INTRODUCCIÓN

1.1 GENERALIDADES

Los antibióticos son sustancias producidas por varias especies de microorganismos (hongos, bacterias) que suprimen el crecimiento de otros microorganismos y pueden incluso llegar a destruirlos. Los quimioterapéuticos son agentes sintéticos con propiedades similares y al igual que los antibióticos se les clasifica de acuerdo con sus propiedades físicas, químicas, farmacológicas, espectro antibacteriano y mecanismos de acción. Además de la división anterior, los antibacterianos en general se les puede clasificar por su grupo químico, como los derivados del núcleo p-amino benceno sulfonamida, los denominados β -lactámicos, las quinolonas como el bucoquinato, decoquinato, clodol, las tetraciclinas, los fenicoles, etc. También se les distingue por su espectro, considerándolo amplio cuando actúa contra bacterias Gram positivas, Gram negativas y algunos organismos inferiores; y reducido si solo tiene acción contra Gram positivos o negativos (1).

La utilización de los antibacterianos se inició con las sulfonamidas y las penicilinas, en ese momento fueron consideradas como los fármacos "milagrosos" (2). Sin embargo, después de más de medio siglo de uso, el hombre se ha percatado de la enorme velocidad con que se generan resistencias (3) y otros efectos, por lo que ha intentado contrarrestarlos utilizando combinaciones de antibacterianos con el fin de:

1. Aumentar la acción quimioterapéutica.
2. Aumentar el espectro bacteriano.
3. Disminuir la resistencia bacteriana.
4. Disminuir los efectos adversos.

Aunque las interacciones entre antibacterianos pueden redituar beneficios como la obtención de sinergias o potenciaciones, pueden también ser desfavorables e inducir inactivación, antagonismo o incluso reacciones adversas de diversa naturaleza. No obstante, el ánimo de utilizar combinaciones de antibacterianos, está sustentado en la necesidad de contrarrestar la resistencia de las bacterias. En ese sentido la comunidad médica ha justificado la interacción de esquemas antibacterianos de 3 o 4 agentes (4). Sin embargo, se ha mencionado un incremento en la presentación de reacciones adversas cuando se usan 2 o más fármacos combinados (5). Un enfoque modificado de lo anterior y que se ha postulado como viable es la formación de moléculas con "acción doble" (6). Por ejemplo, industrias Roche ha sintetizado varias moléculas con esta idea, aunque el éxito ha sido limitado (7); de manera similar en México se han patentado por primera vez una serie de antibacterianos de amplio espectro denominados cefalonas, híbridos de los precursores de las cefalosporinas y las fluoroquinolonas¹

¹ No. Patente de la cefaquinolona: PCTWO 95-23153

1.2 ESTRUCTURA QUÍMICA

Las nuevas moléculas se lograron con la unión de un grupo fluroquinolínico (figura 1) con un derivado del ácido 7-aminocefalosporánico (7-ACA), precursor de las cefalosporinas sin actividad antimicrobiana, mediante la formación de un grupo amida a nivel del grupo 7-amino del núcleo β -lactámico (figura 1)

Figura 1
Estructura química de la cefalona.

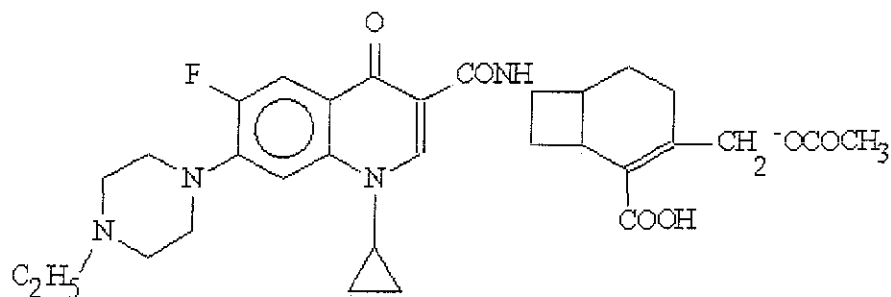


Figura 1. La cefalona se forma mediante la unión de un grupo fluroquinolínico con un derivado del ácido 7-aminocefalosporánico (7-ACA).

La cefalosporina C (figura 2), obtenida de la cepa del *Cephalosporidium acremonium*, tiene un anillo β -lactámico y un anillo adyacente de dihidrotiazolidina. El tratamiento ácido de la cefalosporina C, hidroliza la base del ácido 1-7

aminocefalosporánico (7-ACA) quedando ionizado y listo para reaccionar con el carboxilo en la posición 3 de la fluoroquinolona (figura 3) Así el compuesto 7-ACA en sí no tiene actividad biológica solo se utiliza como núcleo básico para aumentar la disponibilidad de radicales en sitios específicos y generar esta serie de compuestos similares a las cefalosporinas de tercera generación (8), denominados por acuerdo de los dueños de la patente como cefalonas.

Figura 2
Estructura química de la cefalosporina

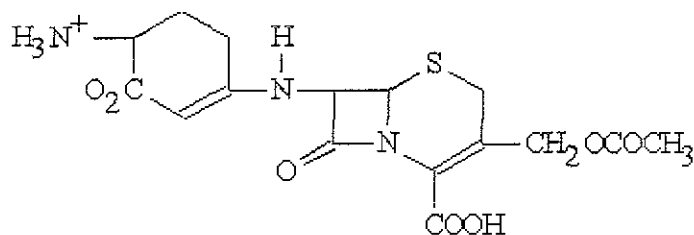


Figura 2. La cefalosporina C tiene un anillo β - lactámico y un anillo adyacente de dihidrtiazolidina

Figura 3
Estructura química de la Fluoroquinolona

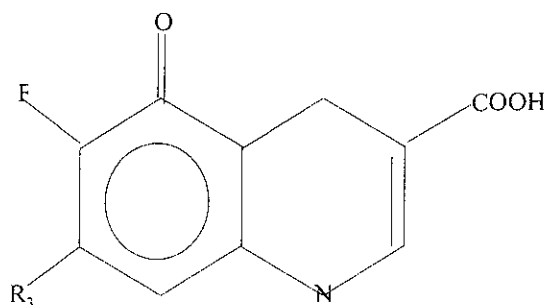


Figura 3 El carboxilo de la posición 3 de la fluoroquinolona es el que reacciona con el grupo 7 ACA de la Cefalosporina C.

La cefalona es una molécula estable y de potencia considerable; y la substitución de un anillo cefalosporánico (ácido 7-amino cefalosporánico) en la posición 3 de un anillo 1 ciclopropilo 7-etil-piperazinilo 6- fluoro-quinolínico, mediante la formación de un grupo amida no tiene precedente en la literatura, como lo comprobamos en una búsqueda asistida por los principales bancos de información de la Dirección General de Bibliotecas de la UNAM (junio 2000). En la estructura molecular de la cefalona hay cuatro grupos substituyentes teóricos; dos en el núcleo fluoroquinolínico en las posiciones 6 y 7 y una en el grupo cefalosporánico a nivel del carboxilo del anillo teazolidina (9)

La cefalona tiene en solución acuosa un aspecto brillante de color amarillo y resulta más soluble a un pH de 10.47; debido a la alcalinidad de la molécula se diseñó para su uso por vía oral pero con capa entérica para evitar cualquier alteración por el pH ácido gástrico. Empero al igual que la cefalosporinas la disolución es inestable después de 96 horas a temperatura ambiente, la solución adquiere una apariencia turbia y de color amarillo ámbar, esto se debe a la hidrólisis de la amida de la cefalona (10).

1.3 MECANISMO DE ACCIÓN

Del mecanismo de acción se sabe poco y/o no se ha determinado si hay correlación con respecto a los mecanismos de acción de los componentes por separado. En un ensayo microbiológico Jhonson y col. (9) sugirieron que era posible que dicha molécula tuviera un mecanismo antibacteriano doble; esto es, tanto en el citoplasma bacteriano inhibiendo el desenrollamiento bacteriano del ADN como en la pared celular, a través de la inhibición de la polimerización de los nucleótidos Park. Es evidente que esto debe confirmarse y es más exacto decir que hasta el momento las evidencias indican que la actividad antibacteriana de la cefalona persiste en bacterias resistentes a cefalosporinas y lo mismo sucede cuando hay resistencia para fluoroquinolonas, excepto en contadas cepas de *Pseudomonas spp*, en las que se ha detectado resistencia tanto a cefalosporinas como fluoroquinolonas en las que la actividad de la cefalona también se reduce (10).

1.4 FARMACOCINÉTICA Y EFICACIA

La cefalona está considerada como un agente bactericida de amplio espectro que tiene actividad *in vitro* contra bacterias Gram negativas y Gram positivas, presentando una acción muy importante contra bacterias de importancia clínica como el *Staphylococcus spp.*, la *E. coli*, la *Salmonella spp*, y otras (11, 12).

En un estudio realizado en ratones medicados por vía IV con cefalona y posteriormente inoculados con *Pasteurella multocida*, se realizaron muestreos sanguíneos a diferentes tiempos para determinar la cinética de desaparición plasmática vs. tiempo, mediante el método de Bennet y col. (13). Este estudio demostró que a las 2 horas de sangrado la media del halo de inhibición fue de una concentración plasmática extremadamente baja, equivalente a menos de 0.01 µg/ml². Sin embargo la sobrevivencia de estos ratones fue del 100% mientras que la mortalidad de los controles fue también del 100%. Esto se ha tomado como indicativo de alta eficacia y elevada distribución en los tejidos.

Ovalle (14) en un estudio en perros en los que el antibiótico fue administrado por vía endovenosa encontró que la relación entre concentración vs. tiempo de la cefalona se ajustó mejor a un modelo de dos compartimentos, con un volumen de distribución aparente del compartimento central de 2.5 l/kg, un volumen de distribución aparente en el estado estable notablemente elevado de 4.03 l/kg y una vida media de eliminación de 2 horas. Al igual que en ratones se lograron concentraciones plasmáticas bactericidas por unas cuantas horas únicamente, pero las concentraciones tisulares se calcularon como muy elevadas durante un mínimo de 6 horas. Con base en lo anterior se ha propuesto un intervalo de dosificación de 6-8 horas en infecciones bacterianas que cubren el espectro de este antibacteriano. Otro estudio realizado en perros con afecciones pulmonares bacterianas (15) en el que el medicamento fue administrado por vía oral, se encontró un rango constante de eliminación rápida que sugiere tener un intervalo de dosificación menor de 12 horas en casos clínicos; también se encontró un volumen de distribución muy grande 7.1 l/kg. La eficacia clínica fue nuevamente del 100%.

Los estudios realizados en ratas y ratones para determinar la dosis letal 1% y dosis letal 50% así como los márgenes terapéuticos (simple = MT y

² *(Reporte de los laboratorios "Aranda" 1998)

verdadero = MTV), reflejan una toxicidad extremadamente baja por vía oral v.g : LD1% 8.6 g/kg y LD50% de 9.56 g/kg , con una DE 99% de aproximadamente 20 mg/kg y una DE 50% de 10 mg/kg (MT = 956; MTV = 430) Sin embargo, estos márgenes se reducen por vía IV (MT = 97.5 y MTV = 13.33) dados los datos de LD1% de 200 mg/kg y LD 50% 780 mg/kg, a una dosis efectiva 99% de aproximadamente 15 mg/kg y dosis efectiva 50% de 8 mg/kg³.

Los ensayos anteriores no han abarcado todo el posible potencial antibacteriano de este fármaco y es evidente que se requieren muchos estudios adicionales al respecto, sobretodo evaluarlo bajo de condiciones en las que coexistan otras patologías de base, a menudo frecuentes en la clínica. Por ejemplo aun se desconoce si éstas moléculas son biotransformadas por el hígado (15, 16), es evidente que esta información es esencial para el manejo correcto de las cefalonas, ya que pacientes que presenten enfermedades que afectan al hígado podrían modificar el comportamiento farmacológico de la cefalona

1.5 CONSIDERACIONES FISIOLÓGICAS Y FARMACOLÓGICAS DEL HÍGADO

El hígado es esencial para el metabolismo de un número importante de sustancias endógenas y exógenas, por lo tanto la integridad morfológica y funcional de este órgano al igual que el aporte de nutrientes y volumen sanguíneo, son vitales para su correcta función.

Las sustancias que llegan al hígado, lo hacen a través de la circulación sistémica vía arteria hepática y portal venoso, este último sistema contribuye con más del 80% del aporte sanguíneo a esta víscera (17). Los fármacos que se absorben en el intestino pueden estar sometidos al efecto de primer paso, éste

³ Dr. M. Lorenzana, Departamento de Farmacología de Medicina UNAM.

representa la acción combinada de enzimas epiteliales gastrointestinales y hepáticas metabolizadoras que pueden evitar la aparición de cantidades significativas de un fármaco en la circulación después de la administración oral (18)

Se sabe que la eliminación hepática de los fármacos es un proceso que frecuentemente se lleva a cabo en 2 fases, la fase I consiste en oxidación, reducción y reacciones hidrolíticas y la fase II que consiste en reacciones de conjugación (Un ejemplo sería la ketamina que se biotransforma en el hígado principalmente por desmetilación e hidroxilación (grupos no existentes para reacción en la cefalona) y se elimina por vía urinaria (Plumb, 1999)⁴

Las categorías del metabolismo hepático están basadas en la proporción de extracción hepática y en la capacidad del hígado para el metabolismo de fármacos de fase I. Los fármacos con una alta proporción de extracción son altamente dependientes del flujo sanguíneo hepático y siguen un metabolismo de primer paso extensivo (19).

El tubo gastrointestinal está considerado como un órgano excretor para la eliminación de sólidos no absorbidos y otros productos metabólicos excretados por la bilis; el conducto biliar drena hacia el interior del intestino delgado superior. Para algunas sustancias y fármacos esto resulta en un fenómeno denominado ciclo enterohepático; es decir, un fármaco que está en circulación sistémica es excretado en la bilis y reabsorbido por el intestino delgado pasando nuevamente a la sangre portal y de ahí al hígado nuevamente. En muchos casos los fármacos que han sido metabolizados por conjugación son desconjugados por la flora bacteriana residente, lo que genera la liberación del fármaco con lo que se puede reabsorber nuevamente. Los compuestos que son secretados por la bilis pueden prolongar su tiempo de permanencia en el cuerpo debido a la continua reabsorción intestinal, v.g la oxitetraciclina, algunos macrólidos (20).

La depuración sistémica es una medida de eficiencia en la cual un fármaco es irreversiblemente removido del cuerpo. Los 2 sitios principales en donde se lleva a cabo la depuración son el riñón y el hígado

La eliminación puede ser directamente proporcional a la concentración (eliminación no saturable). En tal caso la eliminación de un fármaco por un órgano individual puede estar definido en términos del flujo sanguíneo que entra y que sale del órgano y la concentración del fármaco en sangre

Para los fármacos que son saturables o su eliminación es dosis dependiente, la depuración variará dependiendo de la concentración alcanzada por el fármaco.

Visto de otra forma la eliminación del fármaco mediante biotransformación puede verse limitada por la tasa de su acceso a los órganos de biotransformación, o bien la limitación dependerá de los sistemas enzimáticos involucrados en la biotransformación. Así, habrá fármacos dependientes de su acceso al órgano y en el caso del hígado, alteraciones en el flujo sanguíneo hepático generarán alteraciones notables en la tasa de biotransformación y por ende de excreción

Otros autores consideran a la eliminación hepática de los medicamentos dentro de 2 grupos, como sigue:

- a) Para los que existe una sobrada capacidad de biotransformación y entonces, dicha biotransformación y por extensión su excreción, dependerán de la velocidad con la que se les presente al hígado, esto es del grado de perfusión sanguínea (flujo limitado o perfusión limitada)

¹ Pumb DC: Veterinary Drug Handbook Iowa State University Press 3th ed. CD-ROOM, 1999

- b) Para los que la capacidad de biotransformación es limitada, los cuales podrán hasta cierta concentración plasmática ver modificada su tasa de biotransformación y por ende de eliminación (capacidad limitada) (21-24)

Cuando la circulación hepática se modifica espontáneamente debido a problemas de obstrucción mesentérica o portal se establece hipertensión portal prehepática secundaria. Este tipo de hipertensión fue la más común encontrada por Calva en 1994 en el Instituto Nacional de Pediatría (INP) (25). Los niños afectados sufrieron disminución del flujo venoso hacia el hígado e hipertensión portal sin lesión hepática aparente (26,27). Esta información coincide con la de Arora en la India (1998) (28), quien señaló también que el tipo más frecuente de hipertensión portal en niños es la prehepática (76.5%), este autor tampoco encontró daño hepático secundario (28). En contraste, los estudios en los que se provoca experimentalmente disminución del flujo portal venoso hepático en ratones, ratas, perros, gatos e inclusive primates se produce daño hepático secundario (29-34). En estos últimos casos, la inducción experimental de disminución de flujo portal puede alterar la función del hígado con el consecuente cambio en la capacidad biotransformadora y por ende depuradora de medicamentos (35). Una medida de la pérdida de funciones biotransformadoras por derivación portosistémica es la reducción del peso relativo del hígado (36-38).

Así, con base en los conceptos señalados de flujo limitado y capacidad limitada, se puede asumir que: los fármacos de capacidad limitada pueden ser usados para detectar cambios en la función hepática y los fármacos con flujo limitado pueden detectar cambios en el flujo sanguíneo portal (24).

Pacientes con hipertensión portal (HP), a menudo requieren el uso de antibacterianos su utilización se justifica en los siguientes hechos:

- 1) La HP crónica favorece el pasaje transmural de las bacterias intestinales dentro de la circulación sistémica a través de los puentes portosistémicos naturales (directamente a la cava) y disminuye la depuración bacteriana por el sistema retículoendotelial hepático (39-40).
- 2) Se ha demostrado en estudios experimentales realizados en ratas con hipertensión portal prehepática (HPP), la existencia de traslocación bacteriana de origen intestinal (41).
- 3) Debido a la obstrucción parcial prehepática y a los puentes portosistémicos la sangre venosa portal no fluye en forma normal a través del hígado y los productos absorbidos en el tracto gastrointestinal como: aminoácidos, ácidos grasos libres, mercaptanos y amoníaco procedente de la flora bacteriana intestinal no son metabolizadas adecuadamente, pasan a la circulación sistémica, produciéndose disfunción neurológica reversible, debido al efecto tóxico de estas sustancias en el sistema nervioso central (encefalopatía hepática) (42-44).

Por lo anterior, enfermos con disminución del flujo portal venoso son candidatos a recibir antibacterianos de amplio espectro a fin de contrarrestar por un lado la traslocación bacteriana y sus efectos y por otro, la sobreproducción de amoníaco procedente de la flora intestinal. Es importante por lo tanto, tener en cuenta cuando se llegan a hacer uso de éstos, indagar como se lleva a cabo su biotransformación.

Aún no se determinan la o las vías de biotransformación de las cefalonas. El modelo con disminución del flujo portal venoso en ratas, representa entonces, una buena opción para contribuir al entendimiento del comportamiento metabólico de las cefalonas. Necesariamente, resulta procedente conocer previamente la cinética del antibiótico por vía intravenosa a partir de la cual es posible calcular la biodisponibilidad (F) de otras vías (intragástrica e intraduodenal). Una de las ventajas de la cefalona en estudio es que puede administrarse por vía oral, pero es muy probable que el pH gástrico altera su F, dato que se pretende investigar en este ensayo. Para simular la presentación con capa entérica en ratas, se evitará el contacto con las secreciones gástricas mediante su administración intraduodenal.

2. OBJETIVO GENERAL

Conocer la farmacocinética de la cefalona en plasma, en ratas en condiciones normales y con circulación hepática reducida experimentalmente.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- 2.1 Conocer las variables farmacocinéticas de la cefalona, administrada por vía Intravenosa, en ratas en condiciones normales
- 2.2 Conocer la farmacocinética de la cefalona sin capa entérica administrada intragástrica e intraduodenalmente en ratas en condiciones normales.
- 2.3 Conocer la farmacocinética de la cefalona administrada intraduodenalmente en ratas con disminución inducida del flujo portal prehepático mediante obstrucción parcial de la vena porta (OPVP).
- 2.4 Conocer como se comporta la cefalona de acuerdo a la clasificación de los medicamentos por su eliminación.

3. HIPÓTESIS

3.1 La concentración plasmática de la cefalona en ratas con administración oral es menor vs. administración duodenal

3.2 La disminución del flujo portal prehepático e hipertensión portal prehepática inducida secundaria (HPPI) en la rata, altera los siguientes parámetros farmacocinéticos de la cefalona:

- a) Concentración plasmática máxima: estará disminuida
- b) Tiempo máximo: estará disminuido
- c) Depuración: estará aumentada
- d) Volumen de distribución: estará aumentado
- f) Área bajo la curva: estará disminuido

3.3 La eliminación de la cefalona se disminuye dado que se disminuye el flujo sanguíneo hepático y la cefalona es considerada flujo-limitada en cuanto a su biotransformación.

4. MATERIAL Y MÉTODOS

La intervención quirúrgica, la administración de la cefalona y la obtención de las muestras de sangre de los animales se llevó a cabo en el Laboratorio de Cirugía Experimental del Instituto Nacional de Pediatría (I N P)⁵, el procesamiento analítico de las muestras mediante cromatografía líquida de alta resolución (HPLC), se realizó en los "Laboratorios Aranda"⁶, el análisis de funcionamiento e integridad hepática en el "Laboratorio EXPERTO"⁷ y el procesamiento de los datos se concretó en el departamento de Fisiología y Farmacología de la Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia de la UNAM ⁸

MATERIAL BIOLÓGICO

Se utilizaron ratas sanas, macho de la cepa Wistar, de 300-350 g de peso, de dos y medio a tres meses de edad, procedentes del bioterio de la torre de Investigación "Dr. Joaquín Cravioto" del I N P., SSA.

PROCEDIMIENTOS ANESTÉSICO-QUIRÚRGICOS

Para los procedimientos quirúrgicos y la cateterización de las venas yugulares llevados a cabo, las ratas fueron anestesiadas con una mezcla de ketamina⁹ 35 mg/kg de peso, y xilazina¹⁰ 3 mg/kg de peso vía intraperitoneal y 5 minutos antes se les administró atropina 0.05 mg/kg de peso vía intramuscular.

⁵ Instituto Nacional de Pediatría de la SS Av. del Imán No 1 Col. Camisetas México, D.F.

⁶ Laboratorios Aranda, S.A. San Martín de Porres 105 fracc. Industrial Carrillo Puerto, Querétaro, Qro.

⁷ Laboratorios Experto. Eugenia No. Col. Narvarte México, D.F.

⁸ Departamento de Fisiología y Farmacología de la facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia de la UNAM Ciudad Universitaria

⁹ ketamina Ketavet laboratorio

¹⁰ Xilacina, Rompun, laboratorio Bayer

4.1 FORMACIÓN DE LOS GRUPOS EXPERIMENTALES

A través de una tabla de números aleatorios se integraron 6 grupos experimentales de 10 ratas macho cada uno, quedando constituidos de la siguiente manera:

Los grupos del 1 al 4 fueron usados para evaluar la farmacocinética de la cefalona: Por vía intravenosa (Grupo 1), por vía intragástrica (Grupo 2) y por vía intraduodenal (Grupos 3 y 4).

Los grupos 4 y 5 fueron sometidos a obstrucción parcial de la vena porta y registro de la presión venosa mesentérica antes, inmediatamente después y al mes del procedimiento, mediante la técnica descrita por Schimpl (41). A los grupos 5 y 6 no se les administró la cefalona y se utilizaron como controles para la evaluación de las pruebas de funcionamiento e integridad hepática y el efecto de la reducción del flujo portal sobre el peso del hígado (grupo 5). El grupo 6 sirvió como testigo no intervenido.

En el cuadro No. 1 se muestran los grupos y los procedimientos llevados a cabo

4.1.1 COLOCACIÓN DEL CATÉTER PARA LA OBTENCIÓN DE MUESTRAS SANGUÍNEAS

A través de una incisión longitudinal a nivel del tercio medio del músculo esternocleidomastoideo se disecó vena yugular externa (izquierda o derecha), se procedió a colocar el catéter de silastic No. 20 previamente purgado y conectado a una jeringa de 20 ml que contenía una solución con 50 U l. de heparina por 1 ml de solución salina fisiológica. Enseguida se fijó el catéter con seda 6/0 y el extremo distal se exteriorizó a través de una incisión en piel a nivel de la nuca,

ahí se conectó a un punzocat No 20, y se dejó heparinizado, finalmente se procedió a suturar piel con seda 3/0.

4.1.2 ADMINISTRACIÓN DE LA CEFALONA

La cefalona se administró inicialmente a una dosis de 10 mg/kg de acuerdo a lo recomendado por Johnson y col (9) lo cual se llevó a cabo en 3 animales consecutivos, sin embargo al probar la concentración del fármaco en el plasma no hubo cifras detectables, por lo que se decidió duplicar la dosis con iguales resultados en otros 3. Con base a lo anterior una vez más se duplicó la dosis (40 mg/kg) y con ello finalmente obtuvimos resultados cuantificables. Por lo tanto teniendo en cuenta que las cifras tóxicas señaladas en roedores no se alcanza hasta los 150 mg/kg se decidió administrar 40 mg/kg para efecto de este estudio, en los 4 grupos señalados.

En el primer grupo la cefalona se administró a través de la vena yugular externa izquierda haciendo uso de una solución salina fisiológica como diluyente (10 ml de solución salina fisiológica más 300 mg de una cápsula de cefalona) La extracción de la sangre para la determinación del antibiótico se hizo a través de otro catéter colocado en la vena yugular derecha.

En el grupo 2 el antibiótico de igual manera diluido se administró a través de una cánula metálica orogástrica mientras que en los grupos 3 y 4 se administró en duodeno a través de una jeringa con aguja No. 22 y previa laparatomía media longitudinal

Se obtuvieron 8 muestras sanguíneas de 0.4 ml en los siguientes tiempos 0' (basal) y a los 5', 10', 45', 1 h, 3h, 6h y 9 h postadministración del medicamento

Las muestras se colocaron en viales heparinizados, posteriormente a cada muestra le fue separado el plasma del paquete globular por medio de una centrífuga 3000 rpm durante 10 minutos, enseguida el plasma se colocó en otro vial previamente identificado. Una vez obtenidas todas las muestras se congelaron a -15°C , con registro automático de temperatura en el día, durante 1 semana y se procesaron dentro de los siguientes 7 días. Las muestras se llevaron a los laboratorios Aranda, en una caja de unicel con nitrógeno líquido manteniendo la temperatura de -40°C .

4.1.3. OBSTRUCCIÓN PARCIAL DE LA VENA PORTA

Se utilizó la técnica descrita por Schimpl y colaboradores (41) modificada la cual se describe a continuación:

A través de una incisión en la línea media con tijeras de mayo, se expone la cavidad peritoneal previa asepsia abdominal con solución de iodine¹¹.

Se colocaron separadores de la pared abdominal, se exteriorizó el intestino envolviéndolo con una compresa húmeda y se disecó la vena porta, a nivel del hilio hepático, hecho lo anterior se colocaron 2 ligaduras de seda 3 ceros, anteponiendo un trocar del No. 20 sobre ambas estructuras y enseguida se anudó, una vez lograda la estenosis calibrada se retiró el trocar. Previa a esta maniobra se registró la presión venosa portal basal a través de una vena mesentérica y se repitió el procedimiento una vez concluida la estenosis. El abdomen se cerró con surgete continuo usando seda 3/0 en un solo plano.

¹¹ Yodisol Solución antiséptica Yodo Polivinil Pirrolidona Farmacéuticos Altamirano

4.1.4 MEDICIÓN DE LA PRESIÓN VENOSA PORTAL.

Esta se llevó a cabo mediante la introducción de un catéter No. 26 a través de una de las venas mesentéricas, se midió la presión en mm Hg con un transductor de presiones conectado a un osciloscopio marca DATASCOPE 870

Una vez registradas las presiones antes y después de la obstrucción de la vena porta a nivel del hilio se retiró el catéter y se hizo hemostasis del vaso mediante un punto de transfixión con seda 6/0 o con presión directa.

Una vez recuperadas de los efectos residuales anestésicos, las ratas se mantuvieron en un ambiente con temperatura controlada y 12 horas luz 12 oscuridad y se les administró agua y alimento¹² a libre acceso.

Cuatro semanas después se repitió esta maniobra bajo anestesia general y a través de laparatomía media longitudinal.

4.1.5 OBTENCIÓN DE MUESTRAS DE LOS GRUPOS CINCO Y SEIS.

Los grupos 5 y 6 se anestesiaron también un mes después para obtener 2.5 ml de sangre la cual se extrajo directamente de la vena cava inferior a través de una aguja No. 20; las muestras fueron utilizadas para las pruebas de funcionamiento e integridad hepática, albúmina, urea, amoníaco, Alanino Aminotransferasa (ALT) y Aspartato Aminotransferasa (AST).

¹² Lab Diet 5001 Rodent Diet

4.2 ANÁLISIS DE LAS MUESTRAS PARA EL ESTUDIO FARMACOCINÉTICO

Para la determinación de las concentraciones plasmáticas de la cefalona se adaptó de la técnica de Determinación Analítica de la Ceftriaxona en muestras biológicas descritas por Elkaili y colaboradores (45), misma que se describe a continuación:

MATERIAL:

- 9 Matraces volumétricos de 10 ml
- 9 Pipetas volumétricas de 1 ml
- 10 tubos para centrifugar de 10 ml
- 1 Pipeta volumétrica de 2 ml
- 1 Equipo de filtración
- 4 jeringas
- 4 filtros de Nylon Acrodisc 0.45 μm .
- 4 viales
- 500 ml de agua para HPLC
- 500 ml de Acetonitrilo HPLC
- 500 ml de buffer de fosfato de amonio dibásico $(\text{NH}_4)_2\text{HPO}_4$ 0.04 M, pH 3.5
- 100 ml de buffer de fosfato de amonio dibásico $(\text{NH}_4)_2\text{HPO}_4$ 0.04 M, pH 10.0
- 1 g de CQ-M-EPCA
- 10 g de ácido tricloroacético

Equipo de Cromatografía:

Se utilizó un equipo de cromatografía de líquidos de alta Resolución (HPLC) 1050 Hewler Packard y detector con lámpara de deuterio de arreglo de diodos 991 con 512 diodos de longitud de onda con marca Hewler Packard, bomba cuaternaria e inyector automático. Un integrador HP3396 series II. Se

utilizó una columna de fase inversa, Columna μ BondapakC18 125 A° 10 μ m de 3.9 x 150 mm HPLC Waters¹³

Condiciones para el HPLC.

BOMBA

Gradiente: Buffer de fosfato de amonio dibásico 0.04 M, pH 3.5: metanol (60:40)

Tiempo de barrido: 12 minutos.

Flujo: 1 ml/min

Inyector:

Volumen de inyección: 20 μ l.

Tiempo de inyección: 12 minutos.

Detector:

Longitud de onda: 280 nm BW 32/Ref 450 BW 32

Tiempo de detección: 12 minutos

Integrador:

Zero = 0

ATT2 = 6

CHT SP = 0.5

AR RE = 10 000

THRSH = 4

PK WD = 0.0 4

¹³ El contenido de la columna es de Dimethyloctadecylsilyl bonded amorphous silica, agua.

EL PROCEDIMIENTO SE REALIZÓ DE LA SIGUIENTE MANERA:

1. ESTÁNDAR

Pesar 10 mg de CQ-M-EPCA, disolver en 0.5 ml de buffer de fosfato de amonio dibásico $(\text{NH}_4)_2\text{HPO}_4$ 0.04 M, pH 10, agitar hasta obtener la disolución completa.

Aforar a 10 ml en un matraz volumétrico con una mezcla de agua:acetonitrilo 1:1.

Tomar una alícuota de 1 ml y adicionar a un segundo matraz de 10 ml y aforar con una mezcla de buffer de fosfato de amonio dibásico 0.04 M, pH 3.5: metanol 1:1.

Concentración final 0.1 mg/ml.

HPLC

Tomar 2 ml de la muestra con una jeringa y filtrar con el acrodisc de nylon adicionando a un vial.

Inyectar, las condiciones del HPLC son las mismas para el estándar como para los blancos de sangre y para las muestras.

Determinar la media del área y tiempo de retención de CQ-M-EPCA en base al estándar.

2. BLANCOS DE SANGRE:

Centrifugar 10 ml de sangre (sangre sin CQ-M-EPCA) 10 minutos a 7000 r.p.m.

Separar el suero del paquete globular con ayuda de una pipeta pasteur y depositarlo en un tubo de ensaye.

Adicionar 0.8 ml de ácido tricloroacético al 10% y agitar vigorosamente medio minuto, dejar reposar 1 minuto.

Centrifugar a 7000 r.p.m. durante 10 minutos.

La fracción superior (A) es el filtrado libre de proteínas (pH 4) y la fracción inferior (B) son las proteínas plasmáticas.

FRACCION A: FILTRADO LIBRE DE PROTEINAS

Separar todo el filtrado libre de proteínas con ayuda de una pipeta pasteur y adicionar a un matraz volumétrico de 10 ml

Aforar con una mezcla de agua: acetonitrilo 1:1. Agitar.

Tomar una alícuota de 1 ml y adicionar a un segundo matraz volumétrico de 10 ml y aforar con una mezcla de buffer de fosfato de amonio $(\text{NH}_4)_2\text{HPO}_4$ 0.04 M, pH 3.5: Metanol 1:1 (disolución a).

HPLC

Tomar 2 ml de la última solución (disolución a) con una jeringa y filtrar con el acrodisc de nylon y adicionar a un vial de 2 ml

Injectar 3 veces

Determinar la media del área y tiempo de retención.

Las condiciones del cromatógrafo son las mismas que para el estándar y para los blancos de sangre y para las muestras

FRACCION B: PROTEINAS PLASMATICAS

A las proteínas adicionarles 0.5 ml de trietilamina al 6% en metanol, agitar (remover con una espátula las proteínas para que la trietilamina penetre en los espacios intermoleculares).

Centrifugar a 7000 r.p.m. durante 10 minutos

Separar la fracción superior (1) y adicionarla con ayuda de una pipeta pasteur a un matraz volumétrico de 10 ml (lo que queda son las proteínas)

Adicionar 0.5 ml de trietilamina al 6% en metanol a las proteínas, agitar (remover con una espátula las proteínas para que la trietilamina penetre en los espacios intermoleculares).

Centrifugar a 7000 r.p.m. durante 10 minutos

Separar la fracción superior (2) y adicionar con ayuda de una pipeta pasteur al matraz volumétrico de 10 ml, en donde se encuentra la fracción superior 1.

Aforar con una mezcla de agua: acetonitrilo 1:1, agitar.

Tomar una alícuota de 1 ml y adicionar a un matraz volumétrico de 10 ml y aforar con una mezcla de buffer de fosfato de amonio dibásico $(\text{NH}_4)_2\text{HPO}_4$ 0.04 M, pH 3.5: Metanol 1:1 (disolución b).

HPLC

Tomar dos ml de la última disolución (disolución b) con una jeringa y filtrar con el acrodisc de nylon, adicionando a un vial de 2 ml el filtrado.

Las condiciones del cromatógrafo son las mismas que para el estándar, para los blancos de sangre y para las muestras

Injectar 3 veces

Determinar la media del área y tiempo de retención.

3. MUESTRAS:

Centrifugar 10 ml de sangre 10 minutos a 7000 r.p.m.

Separar el suero del paquete globular con ayuda de una pipeta pasteur y depositarlo en un tubo de ensaye

Adicionar 0.8 ml de ácido tricloroacético al 10% y agitar vigorosamente medio minuto, dejar reposar 1 minuto.

Centrifugar a 7000 r.p.m. durante 10 minutos.

Las fracciones superior A es el filtrado libre de proteínas (pH 2) y la fracción B son las proteínas plasmáticas

FRACCION A: FILTRADO LIBRE DE PROTEINAS:

Separar todo el filtrado libre de proteínas con ayuda de una pipeta pasteur y adicionar a un matraz volumétrico de 10 ml

Aforar con una mezcla de agua: acetonitrilo 1:1. Agitar

Tomar una alícuota de 1 ml y adicionar a un segundo matraz volumétrico de 10 ml y aforar con una mezcla de buffer de fosfato de amonio dibásico 0.04 M, pH 3.5: Metanol 1:1

HPLC

Tomar 2 ml de la muestra con una jeringa y filtrar con el acrodisc de nylon y adicionar a un vial de 2 ml.

Injectar 3 veces.

Determinar la media del área y tiempo de retención de CQ-M-EPCA en base al tiempo de retención del estándar

Las condiciones del cromatógrafo son las mismas que para el estándar

FRACCION B: PROTEINAS PLASMATICAS

A las proteínas adicionarles 0.5 ml de trietilamina al 6% en metanol, agitar (remover con una espátula las proteínas para que la trietilamina penetre en los espacios intermoleculares).

Centrifugar a 7000 r.p.m durante 10 minutos.

Separar la fracción superior (1) y adicionarla con ayuda de una pipeta pasteur a un matraz volumétrico de 10 ml (lo que queda son las proteínas).

Adicionar 0.5 ml de trietilamina al 6% a las proteínas, agitar (remover con una espátula las proteínas para que la trietilamina penetre en los espacios intermoleculares).

Centrifugar a 7000 r.p.m. durante 10 minutos.

Separar la fracción superior (2) y adicionar con ayuda de una pipeta pasteur al matraz volumétrico de 10 ml, en donde se encuentra la fracción superior 1.

Aforar con una mezcla de agua: acetonitrilo 1:1, agitar.

Tomar una alícuota de 1 ml y adicionar a un matraz volumétrico de 10 ml y aforar con una mezcla de buffer de fosfato de amonio dibásico $(\text{NH}_4)_2\text{HPO}_4$ 0.04 M, pH 3.5: Metanol 1:1 (disolución c)

HPLC

Tomar dos ml de la última disolución (disolución c) con una jeringa y filtrar con el acrodisc de nylon, adicionando a un vial de 2 ml el filtrado.

Las condiciones del cromatógrafo son las mismas que para el estándar.

Injectar 3 veces

Determinar la media del área y tiempo de retención de CQ-M-EPCA en base al tiempo de retención del estándar

FORMULAS.

Calcular % de CQ-M-EPCA en suero:

A) Filtrado libre de proteínas:

HPLC

$$\% \text{ CQ}_{\text{FLP}} = (\text{ABC}_{\text{MTA}}/\text{ABC}_{\text{STD}}) (\text{C}_{\text{STD}}/\text{C}_{\text{MTA}}) \times 100$$

Donde:

$\% \text{ CQ}_{\text{FLP}}$ = % de CQ en filtrado libre de proteínas.

ABC_{MTA} = Area bajo la curva de la muestra

ABC_{STD} = Area bajo la curva del estándar

C_{STD} = Concentración del estándar en mg/ml (0.01 mg/ml)

C_{MTA} = Concentración de la muestra en mg/ml (0.01 mg/ml)

B) Proteínas plasmáticas

HPLC

$$\% \text{ CQ}_{\text{PP}} = (\text{ABC}_{\text{MTA}}/\text{ABC}_{\text{STD}}) (\text{C}_{\text{STD}}/\text{C}_{\text{MTA}}) \times 100$$

Donde:

$\% \text{ CQ}_{\text{PP}}$ = % de CQ en proteínas plasmáticas

ABC_{MTA} = Area bajo la curva de la muestra

ABC_{STD} = Area bajo la curva del estándar

C_{STD} = Concentración del estándar en mg/ml (0.01 mg/ml)

C_{MTA} = Concentración de la muestra en mg/ml (0.01 mg/ml)

Porcentaje de CQ-M-EPCA en proteínas plasmáticas
Calculado por diferencia:

$$\% \text{ CQ-M-EPCA}_{\text{proteínas plasmáticas}} = 100\% - \% \text{ CQ-M-EPCA}_{\text{FLP}}$$

El procesamiento fue validado mediante una curva de validación considerando Area Bajo la Curva (ABC) versus Concentración. Se consideró que se logra una recuperación del 93-94% con un error intraensayo menor al 3%

4.2.1 OBTENCIÓN DE LA CEFALONA:

La cefalona se obtuvo de la unión de una base (7-ACA) con el carboxilo del grupo quinolínico en un ambiente de nitrógeno.¹⁴

En el anexo I se presenta la hoja de registro del Departamento de Síntesis de Laboratorios Aranda.

4.2.2 MODELO FARMACOCINÉTICO:

Para el análisis farmacocinético se utilizará el método Compartamental a través del programa PKAnalyst¹⁵

El modelo 7 se eligió para procesar los datos del grupo 1 y las variables farmacológicas que calcula son: área bajo la curva, vida media de eliminación, alfa, beta, vida media de alfa, vida media de beta, A y B, el área bajo la curva en un momento, tiempo de residencia, área bajo la curva en el último punto del tiempo, área bajo la curva en un momento del último punto del tiempo y el tiempo de residencia del último punto del tiempo (anexo II).

¹⁴ Patente protegida por Laboratorios ARANDA

¹⁵ PKAnalyst. Micromath, Salt Lake City UTHA 1995

El modelo elegido con el que se procesaron los datos de los grupos 2, 3 y 4 fue el modelo 3 con el cual se tienen valores elevados de coeficiente de correlación ($r > 0.96$), las variables farmacológicas que éste modelo calcula son: área bajo la curva, vida media de eliminación, vida media de absorción, concentración máxima, tiempo máximo, área bajo la curva en un momento, tiempo de residencia, área bajo la curva en el último punto del tiempo, área bajo la curva en un momento en el último punto del tiempo y tiempo de residencia en el último punto del tiempo (anexo III).

4.3 ANÁLISIS DE LAS MUESTRAS PARA EL ESTUDIO DE FUNCIONAMIENTO E INTEGRIDAD HEPÁTICA.

Las muestras de sangre (2.5 ml) obtenidas para las pruebas de funcionamiento e integridad hepática fueron colocadas (1.8 ml) en un tubo de vacutainer para obtener el suero y determinar los analitos AST, ALT, albúmina y urea y los otros 0.7 ml se colocaron en un tubo vacutainer con EDTA para la determinación del amoníaco.

Una vez que se formó el coagulo, se extrajo el suero y plasma respectivamente y su procesamiento se llevó a cabo en un espectofotómetro microlap 200 de Merck.

4.4 PESO DEL HÍGADO

Al finalizar todos los estudios los animales fueron sacrificados con sobre dosis de anestesia (Pentobarbital Sódico¹⁶), únicamente a los grupos 5 y 6 se les extrajeron los hígados y se pesaron en una balanza granataria

¹⁶ Pentobarbital sódico. Sedalphorte Laboratorios. Salud y Bienestar Animal

Los datos recolectados se vaciaron en una hoja diseñada ex profeso (AnexoIII)

5. ANÁLISIS ESTADÍSTICO:

Se hicieron representaciones tabulares, gráficas y numéricas de los datos y estos se expresaron en promedio $\pm$ una desviación estándar y mediana

Para determinar si existía normalidad en los datos se realizó la prueba de Shapiro-Wilk, que es para ajustar a un modelo de mínimos cuadrados, con éste se obtienen los residuos resultantes del modelo, los cuales son importantes porque a través de ellos se puede observar cuando existe discrepancia de los datos, además se observa la homogeneidad de las varianzas.

Los resultados que arrojó ésta prueba se muestran en las tablas 1 y 2 donde se observa el histograma de los residuos de los grupos 2, 3 y 4 observándose que no existía normalidad y homogeneidad de varianzas, por lo que se utilizaron las pruebas de "U-Mann-Whitney y la prueba de Westlake (Pruebas No Paramétricas).

Para comparar las presiones venosas se realizó la prueba t-Student para muestras dependientes.

El análisis estadístico se practicó mediante sistema de cómputo PAQUEST (46) y para los parámetros farmacocinéticos, la prueba de Weslake se realizó mediante el programa WINONLIN Profesional (47)

Los datos recolectados se vaciaron en una hoja diseñada ex profeso (AnexoIII)

5. ANÁLISIS ESTADÍSTICO:

Se hicieron representaciones tabulares, gráficas y numéricas de los datos y estos se expresaron en promedio $\pm$ una desviación estándar y mediana

Para determinar si existía normalidad en los datos se realizó la prueba de Shapiro-Wilk, que es para ajustar a un modelo de mínimos cuadrados, con éste se obtienen los residuos resultantes del modelo, los cuales son importantes porque a través de ellos se puede observar cuando existe discrepancia de los datos, además se observa la homogeneidad de las varianzas.

Los resultados que arrojó ésta prueba se muestran en las tablas 1 y 2 donde se observa el histograma de los residuos de los grupos 2, 3 y 4 observándose que no existía normalidad y homogeneidad de varianzas, por lo que se utilizaron las pruebas de "U-Mann-Whitney y la prueba de Westlake (Pruebas No Paramétricas).

Para comparar las presiones venosas se realizó la prueba t-Student para muestras dependientes.

El análisis estadístico se practicó mediante sistema de cómputo PAQUEST (46) y para los parámetros farmacocinéticos, la prueba de Weslake se realizó mediante el programa WINONLIN Profesional (47)

6. RESULTADOS

En el cuadro 2 y la figura 4 se presentan los valores del área bajo la curva de los cromatogramas obtenidos para la curva patrón, a partir de las concentraciones evaluadas de 0.015 a 10 µg/ml. El porcentaje de recuperación fue del 90%, con un error intraensayo del 5% y límite de detección mínima de 0.015 µg/ml. La regresión lineal obtenida mostró un coeficiente de correlación mayor al 98% ($r = 0.985$).

Con base en lo anterior se obtuvieron las concentraciones plasmáticas para los grupos que recibieron la CQ-M-EPCA por vía intravenosa (grupo 1), intragástrica (grupo 2), intraduodenal sin obstrucción portal (grupo 3) y con ella (grupo 4)

En el cuadro 3 se muestran las concentraciones plasmáticas individuales, obtenidas en los diferentes tiempos de muestreo del grupo 1 (Intravenoso). Asimismo, en la figura 5 se observa como después de haber alcanzado su máxima concentración de 8.07 µg/ml, ésta disminuyó rápidamente hasta casi desaparecer, pero a los 45 minutos se registra un segundo pico que llegó a 2.97 µg/ml seguida de una eliminación casi total a las 9 horas.

En el cuadro 4 se muestran estos mismos datos obtenidos de los integrantes del grupo 2 (vía intragástrica); en la figura 6 se puede observar el comportamiento del fármaco por ésta vía, en donde resalta que la concentración máxima promedio de 5.047 µg/ml se alcanzó a los 10 minutos postadministración y la eliminación fue más lenta sin llegar a completarse a las 9 horas.

En el cuadro 5 se señalan las concentraciones plasmáticas individuales, de los integrantes del grupo 3 (vía intraduodenal) y en la figura 7 se observa que la concentración máxima obtenida fue de 6.46 µg/ml la cual se alcanzó a los 45

minutos postadministración, pero su fase de eliminación fue similar a la del grupo anterior

Las concentraciones plasmáticas registradas en los grupos 2 y 3, fueron diferentes estadísticamente (cuadro 6). En la figura 8, se observa con mayor claridad como la concentración plasmática de la CQ-M-EPCA alcanzada durante las primeras 3 horas al ser administrada por vía intraduodenal (grupo 3) fue mayor que por vía gástrica (grupo 2).

En el cuadro 7 se presentan las concentraciones plasmáticas del grupo 4 (con obstrucción parcial de la vena porta y administración del fármaco por vía intraduodenal). En la figura 9 correspondiente se muestra que la concentración máxima alcanzada fue de 4.14 µg/ml y se obtuvo hasta transcurrida una hora después de la administración. Al ser comparado con el grupo 3 (sin obstrucción parcial de la vena porta) (figura 10) se observa que la concentración máxima fue menor, en cambio el tiempo en el que se alcanzó ésta fue mayor $p < 0.05$ (cuadro 8).

En los cuadros 9-12 se presentan los datos farmacocinéticos de cada uno de los animales que forman los diferentes grupos así como, la media, desviación estándar y mediana. A partir de ellos se calculó la biodisponibilidad a través de la fórmula:

$$F = \text{ABC}(\text{intragástrico o intraduodenal}) / \text{ABC}(\text{venoso}) \times 100$$

En el cuadro 13 se muestra el porcentaje de la biodisponibilidad obtenida: para el grupo 2 fue del (169%), para el 3 de (246%) y para el 4 de (209%).

En el cuadro 14 se observan las diferencias farmacocinéticas encontradas entre los grupos 2 vs 3. La vida media de absorción, el tiempo máximo, la

concentración máxima, el área bajo la curva y el área bajo la curva trapezoidal fueron mayores en el grupo 3. En cambio la depuración fue menor que en el grupo 2 ($p < 0.05$).

En el cuadro 15 se muestran los datos farmacocinéticos del grupo sometido a obstrucción parcial de la vena porta (grupo 4) vs grupo control (grupo 3). Para el grupo 4 los siguientes valores fueron mayores: la vida media de eliminación y de absorción, tiempo máximo y tiempo de residencia. Para el grupo control los valores mayores fueron: concentración máxima, área bajo la curva, área bajo la curva trapezoidal, área bajo la curva en el momento, volumen de distribución del área bajo la curva y depuración.

Los valores de las pruebas de funcionamiento e integridad hepática de los grupos 5 con obstrucción parcial de la vena porta y grupo 6 control, se presentan en los cuadros 16 y 17. Los valores de albúmina fueron menores en el grupo 5, en cambio ALT y amoniaco fueron mayores a los del grupo control (cuadro 18).

La presión portal inmediatamente obtenida después de la obstrucción portal prehepática (cuadro 19) fue significativamente mayor que la registrada basal. Sin embargo, un mes después ésta disminuyó hasta casi alcanzar las cifras basales a pesar de mantener parcialmente obstruido el flujo portal prehepático (cuadro 20). Esto se pudo comprobar angiográficamente, observando adicionalmente circulación colateral a través de la cual se reestablecía el flujo portal hacia la vena cava superior (figuras 11 y 12).

Finalmente, en el cuadro 21 se puede observar que existe diferencia significativa del peso relativo del hígado en las ratas con disminución del flujo portal venoso prehepático (grupo 5) vs dicho valor en las ratas control, sin obstrucción (grupo 6).

7. DISCUSIÓN

Aún cuando el principal objetivo de este estudio fue evaluar la farmacocinética de un nuevo fármaco de origen nacional y su posible uso en sujetos con obstrucción parcial de la vena porta prehepática e hipertensión portal prehepática secundaria, fue necesario previamente indagar otras interrogantes en vista del modelo experimental (rata) escogido. Con base en los resultados podemos deducir lo siguiente:

La utilización de estándares internos y la curva de recuperación indican que los resultados obtenidos son repetibles y confiables.

Vale la pena mencionar que las dosis recomendadas en estudios anteriores no pudieron ser aplicadas en este modelo ya que fue necesario ajustarse a otras prescripciones aún por debajo de los niveles tóxicos para poder llevar a cabo este experimento

La aplicación endovenosa de la cefalona se caracterizó, como en estudios previos (14,15) en presentar una elevación de los niveles de CQ-M-EPCA en el plasma a los pocos minutos de su administración, seguida de una fase de rápida declinación del fármaco seguida de una más lenta. La forma de la relación concentración vs. tiempo posterior a su administración endovenosa, sugiere un fenómeno de redistribución del fármaco (20). Esto es, la CQ-M-EPCA presenta un segundo compartimiento fuera del plasma y sin ser biotransformado regresa a éste hasta alcanzar un nuevo valor de C_{pmax} y posteriormente presenta una depuración más parecida a la de otras cefalosporinas. La sugerencia de una rápida penetración y redistribución se ve apoyada por el fenómeno detectado en los estudios de toxicidad aguda, en los cuales la administración rápida intravenosa de la CQ-M-EPCA causaba signos de afectación del sistema nervioso central, con una dosis letal 50% de 125 mg/kg, mientras que la aplicación intravenosa lenta de

la CQ-M-EPCA no produjo efectos nerviosos y elevó la dosis letal a más de 800 mg/kg¹⁷. Este fenómeno es dependiente de los gradientes de concentración favorables, en el primer caso y menos en el segundo. La forma de la curva y los valores del ABC arrojan un V_{dABC} muy elevado (14-15), lo que concuerda con el concepto vertido. Más aún la mayor biodisponibilidad encontrada en los grupos medicados por vía GI, con respecto a la biodisponibilidad teórica del 100% vía IV, apoya esta sospecha de redistribución. Sin embargo, falta identificar el o los sitios en donde ocurre la distribución inicial y la redistribución. La $T_{1/2\beta}$ permite un intervalo de dosificación de 4-6 horas si se considera como límite los 0.5 µg/ml pero se puede extender hasta las 8 horas, si se confirman tanto la penetración del antibiótico a tejidos como la sensibilidad de las bacterias a una concentración de 0.2 µg/ml, amén de un posible efecto postantibiótico característico de los β -lactámicos.

Por otro lado, al analizar los datos de C_{pmax} del programa PkAnalist utilizando el modelo 3, se obtiene un valor de T_{max} de 10 minutos para la vía intragástrica y de 45 minutos para la vía intraduodenal. Sin embargo, el valor de C_{pmax} para la vía intragástrica fue 22% inferior al correspondiente para la vía intraduodenal. Para explicar éste fenómeno y precisar si lo observado es reproducible, será necesario tomar un número mayor de muestras desde el tiempo cero al tiempo en el que inicia la fase de eliminación, lo que permitiría que se precisara con mayor detalle el valor de C_{pmax} .

Por otro lado, si se toman los datos referidos como representativos del fenómeno de absorción de la cefalona, será necesario conciliar, los valores de T_{max} y C_{pmax} observados. Para la gran mayoría de los fármacos, independientemente si son ácidos o bases débiles, la absorción ocurre primariamente en el intestino, aún en el caso de fármacos poco disociados en el pH gástrico como el ácido acetilsalicílico (48). Así, es posible que la cefalona sea

¹⁷ Bióloga M en C. Isabel Gracia M. Departamento de Química Inorgánica Facultad de Química UNAM

ambas cosas, menos disociable en pH ácido, pero más sensible a la degradación por el pH gástrico. Esto originará una T_{max} más rápido, pero una C_{pmax} menor. Tal es el caso de muchas sulfonamidas, que son estables en pH ácido y son más solubles en pH alcalino (49).

Al parecer, la absorción del fármaco en estudio está mediada más por la superficie de absorción, que por su grado de ionización, al igual que otros fármacos que contienen anillo cefalosporánico (50). No obstante, dada la complejidad de los fenómenos de absorción intestinal será necesario descartar la participación de transporte activo para ingresar el fármaco al sistema y bombas de eflujo para regresarlo al lumen intestinal (51-53).

La biodisponibilidad de las diferentes formas de administración fluctuó de la siguiente manera: 169% para la administración intragástrica, 208% para la administración intraduodenal en ratas con OPVP y 245% en ratas control después de la administración intraduodenal. El cálculo de biodisponibilidad utilizando los valores de las áreas bajo la curva revelan aparentemente que el fármaco es más biodisponible por vía digestiva (intraduodenal) que por vía intravenosa. Aunque éste valor 246% no resulta congruente en primera instancia, dado que la biodisponibilidad máxima posible es del 100% posterior a su aplicación intravenosa. El valor del área bajo la curva por vía oral será entonces más grande en función de que el fármaco pudiera estarse eliminando y reabsorbiendo de alguna manera. Esto representa una ventaja potencial si se valida en estudios posteriores dicho comportamiento dado que sería uno de los pocos β -lactámicos de tercera generación o reciente diseño que muestran una gran biodisponibilidad por dicha vía, incluso superior a la generada por vía intravenosa.

La C_{pmax} fue mayor y la T_{max} menor en ratas sin obstrucción portal. Esto refleja que una vez absorbida parte de la cefalona al sistema porta, el paso al sistema no procede con la misma velocidad en ratas con OPVP que en las no

intervenidas. Es factible asumir que esto se debe a que la concentración del fármaco en dicho sitio no se disipa por el “estancamiento” de la sangre a ese nivel. Así la tasa de ingreso de la cefalona al sistema se hace lenta y tiende a igualar a la tasa de eliminación. En la figura 10 se presenta, a manera de comparación, las tasas de absorción y eliminación.

En el modelo de obstrucción parcial de la vena porta se encontró que se reduce el tamaño del hígado quizá como respuesta orgánica a la disminución del flujo. Empero, es necesario puntualizar en estudios posteriores si se llegan a los niveles basales de volumen por unidad de superficie, situación poco probable, ya que hay reducción de la síntesis de proteínas que finalmente se manifiesta en disminución de la albúmina sérica, como en este ensayo (36). Asimismo, se detectó daño hepático en función del incremento de las transaminasas, acumulación de amoníaco y disminución de la albúmina y de la urea. Considerando que a “disminución” del flujo hepática deberá presentarse disminución de la depuración corporal de fármacos, cuya extracción es dependiente del flujo hepático; si no hay disminución de la depuración corporal en ratas con flujo disminuido entonces la extracción del fármaco no dependerá del flujo hepático. Consecuentemente, se estableció en este ensayo un modelo que permitió inferir si el hígado tenía un papel importante en la depuración de la CQ-M-EPCA. Así, los animales del grupo OPVP mostraron una menor capacidad de depuración del fármaco que los testigo. La depuración corporal para las ratas con flujo disminuido e OPVP fue de 0.17 ml/kg/hr y el mismo valor es superior (0.20 ml/kg/hr) en ratas con flujo hepático no alterado.

Considerando la depuración disminuida de la cefalona con flujo hepático reducido, debería mejorarse el volumen de distribución dado que existe mayor tiempo del fármaco en sangre para difundir fuera del compartimiento plasmático, en particular por que la proteína plasmática también está disminuida (albúmina basal 28.55 g/l, en ratas con OPVP 21.95 g/L). Sin embargo, el volumen de

distribución fue más bajo en ratas OPVP. Esto sugiere que el volumen de distribución más elevado en las ratas control es un reflejo mixto de una depuración más rápida y de su distribución a tejidos. Es decir dada la definición de volumen de distribución¹⁸, el fármaco que no está en plasma, puede estar o en los tejidos o excretado vía hepática. Así, si se aprecia la figura 10 se puede detectar que en el grupo testigo que recibió cefalona por vía intraduodenal el valor de C_{pmax} es más alto que el correspondiente al grupo de OPVP y al grupo que se le administró por vía intragástrica y que tiene una T_{max} más rápida que el grupo con OPVP. Sin embargo, posterior a éste pico hay una fase de depuración rápida reflejada en una vida media muy corta seguida de una fase de eliminación muy similar a la presentada por todos los grupos. Estos datos en conjunto pueden tomarse como indicativos de la siguiente secuencia: la cefalona se absorbe eficientemente tanto del estómago como del duodeno, aunque existe cierto grado de destrucción o degradación de la molécula por el pH ácido lo que se refleja en una C_{pmax} menor pero con un T_{max} más corto cuando la vía utilizada es la intragástrica. La cefalona en las ratas con OPVP alcanza una C_{pmax} menor por su “estancamiento a nivel portal”. Posteriormente la tasa de eliminación en todos los grupos se asemeja, aunque es mayor en los animales intactos, lo que reitera la participación del flujo hepático en la depuración de la cefalona.

Es importante señalar que los cambios en la cinética de la CQ-M-EPCA observados en ratas con OPVP deben tomarse con precaución cuando se les extrapole a la condición clínica. Si bien el modelo usado en este ensayo es útil para pacientes con hipertensión portal prehepática, deben considerarse algunas diferencias importantes. Los pacientes con disminución del flujo portal hepático, no suelen encontrarse cambios sustantivos en las pruebas de funcionamiento hepático, a menos de que exista cirrosis; por lo tanto la atención de la cual son objeto estos enfermos está dirigida a contrarrestar las complicaciones de la

¹⁸ Volumen de distribución: es la cantidad de fluido extraplasmático necesario para diluir al fármaco a la misma concentración que la que se encuentra en el plasma.

hipertensión portal secundaria y no las alteraciones morfológicas y funcionales que sufren los animales de experimentación, en los que la interrupción de la circulación portal produce cambios muy notables y hasta letales. En contraste, los pacientes que tienen obstrucción de flujo portal prehepático habitualmente cursan con la recanalización del vaso obstruido y formación de nuevos vasos hiliares que amortiguan o modifican el deterioro del hígado; de ahí que las lesiones, si llegaran a existir, no suelen traducirse en cambios de las pruebas de función hepática tradicionales. Sin embargo, recientemente se han documentado alteraciones microestructurales en pacientes con hipertensión portal prehepática de varios años de evolución, en los que los controles químicos y de laboratorio no habían detectado daños aparentes (54); por ello es factible pensar que la cinética de algunos medicamentos flujodependientes como la CQ-M-EPCA, puedan tomarse como indicadores sensibles para la detección de las alteraciones mencionadas, aún antes de que se produzcan modificaciones en las pruebas de funcionamiento estándar.

Se postula como trabajo consecutivo realizar farmacocinéticas de medicamentos clave en estos tipos de pacientes a fin de sustentar o descartar esta última hipótesis.

8. LITERATURA CITADA

- 1.-Henry F, Chambers and Sande M. Antimicrobial Agents. In Goodman & Gilman's The Pharmacological basis of therapeutics. Goodman GA, Ruddon R, Molinoff P, Hardman J, Limbird L. 9th ed. McGraw-Hill. USA (1996) pp 1029-1032
- 2.-Meyer J. Farmacología y Terapéutica Veterinaria. México, UTEHA 1982 pp 378, 406-407.
- 3 - Berkowitz FE. Antibiotic Resistance in bacteria. South Med J ,1995; 88:797-804.
- 4 - Smith AL. Antibiotic Resistance in Pediatric Pathogens. Infect Dis Clin North Am. 1992; 61:177-95
- 5 -Kessler DA. Introducing MEDwatch. A new approach to reporting medication and device adverse effects and product problem. J.A.M.A, 1993, 269:2765-2768.
- 6.-Albrecht HA, Beskid G, Christenson JG. Dual-action cephalosporins: cephalosporin 3'quaternary ammonium quinolones. J Med Chem. 1991; 34:669-75
- 7.-Pace J, Bertasso A, Georgopapadakou NH. *Escherichia coli* resistant to cephalosporins and quinolones is still susceptible to the cephalosporin-quinolone ester RO23-924. Antimicrob. Agents Chemother; 1991; 35: 910-5
- 8.-Smith, C M.; Reynard, A.M.: Farmacologia. Ed Medica Panamericana. España. 1993.
- 9.- Johnson, D.: Erwin, M And Jones, R.N. Antimicrobial activity and spectrum of novel cephalosporin-fluoroquinolone dual action compounds (DAC), CQEPCTM-397 and CQEPTM (414). 1996 September 15-189. In American Society for Microbiology Proceeding of the 36th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. New Orleans, Louisiana. 1996; pp128.
- 10.- United States Pharmacopeia drug Information for the Health Care Profesional. 1995;(1) 15 th edition.
- 11.-Mendez, L.A.: Evaluación de la potencia y determinación del espectro antibacteriano de una cefaquinolona de desarrollo nacional. (Tesis de licenciatura). Mexico, D F Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia. UNAM 1996.

- 12.- Sumano H, Ocampo L, Azuara J. Antibacterial Activity Pharmacokinetics and Therapeutic Efficacy in Poultry of a New Cephalosporin-fluoroquinolone (CQ) Molecule. *J. Appl. Anim Res.* 1998;13:169-178
- 13.- Bennet JB, Brodie JL, Benner EJ, Kirby, WM. Simplified accurate method for antibiotic assay. Clinical specimens. *Amer. Soc. of Microb.* 1966; 14: 170-177.
- 14.- Ovalle, A.I.: Farmacocinética de la Cefaquinolona (CQEPCA) en perros (Tesis de Licenciatura) México D.F. Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia. UNAM 1996.
- 15.- Sumano H, Mateos G, Hevia del Puerto C, Ocampo L. Pharmacokinetics, Tolerance and clinical efficacy of the cephaquinolone, CQEPCA-663, in dogs affected with various respiratory bacterial infections. *Isr. J of Vet. Med.* 1998; 53: 64-68
- 16.- Billstein SA. How the Pharmaceutical Industry Brings an Antibiotic Drug to Market in the United States. *Antimic. Agents and Chem.* 1994; 38: 2679-2682.
- 17.- Guyton AC, Hall JE. Fisiología y Fisiopatología. 6ª ed. McGraw-Hill Interamericana 1997; pp 515-517
- 18 - Leslie ZB, General Principles. In Goodman & Gilman's The Pharmacological basis of therapeutics, Goodman GA, Ruddon R, Molinoff P, Hardman J, Limbird L. 9th McGraw-Hill. USA (1996) pp 5-7
- 19-Rowland M, Tozer T. Clinical Pharmacokinetics Concepts and Applications. Lea Febiger 2ª ed. Philadelphia, London. 1989; pp 348-352
- 20-Riviere JE. Comparative Pharmacokinetics Principles Techniques and Applications. Iowa State University Press/AMES, 1999; pp 25-26
- 21.- Wilkinson GR. Pharmacokinetics in disease states modifying body perfusion. In: The Effect of Disease States on Drug Pharmacokinetics, edited by L.Z Benet, American Pharmaceutical Association, Academy of Pharmaceutical Sciences, Washington, D.C. 1976; pp 13-32
- 22.- Richardson PDI, Withrington PG. Liver blood flow II. Effects of drug and hormones on liver blood flow. *Gastroenterology* 1981; 81:356-375

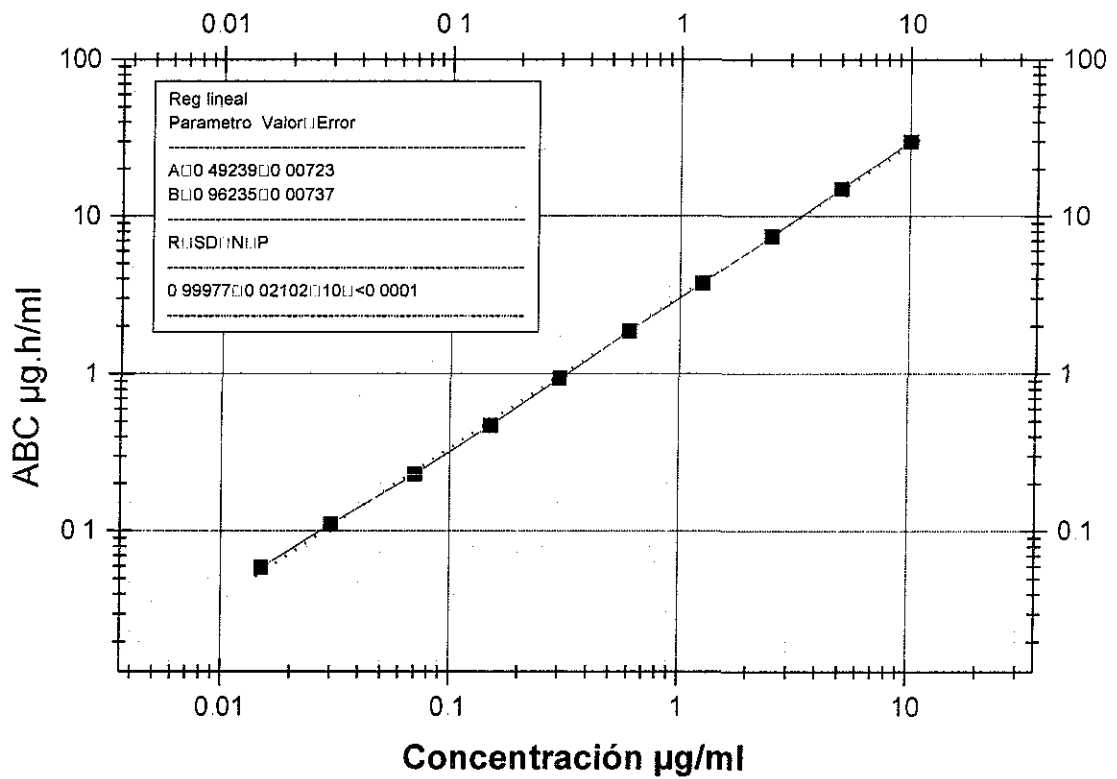
- 23.-Waller D & Renwick. Pharmacokineticss in Principle of medical pharmacology 1994; pp 11-40
- 24- George CF. Drug kinetics and hepatic blood flow. Clin.Pharmacokinet.1979; 4: 433-448.
- 25.-Calva R. Hipertensión Porta en el niño. BENEMERITA UNIVERSIDAD AUTONOMA DE PUEBLA. México. 1994; pp 63-84
- 26.-Bambini DA, Superina R, Almond BS, Whittington PF, Alonso E. Experience with the Rex Shunt (Mesenterico-Left Portal Bypass) in children with Extrahepatic Portal Hypertension. J Pediatr Surg 2000; 35:13-19
- 27.-Howard ER, Davenport M. Congenital Extrahepatic Portocaval shunts.The Abernethy Malformation. J.of Pediatr Surg. 1997; 32: 494;497
- 28.-Arora NK, Lodha R, Gulati S, Mathur P, Joshi MS, Mitra DK. Portal Hypertension in North Indian Children. Ind J Pediatr 1998; 65: 585-591
- 29- Lee SH, Fisher B Portocaval Shunt in the Rat Surgery 1961; 60:668
- 30.-Assal JP, Leurat R, Cahn T, Renold AE. Metabolic Consecuences of Portal Shunting in the Rat Effects of Weight. Food intake intestinal Absorption and Hepatic Morphology Z. Gesamte. Exp.Med 1971; 154:87
- 31.- Wolfgrang H, Scraut MD, Simon ABS, Kenneth KW, Lee MD. Portal versus Caval Venous dranage of small bowel allografts: Technical and Metabolic Consecuences. Surgery 1986; 99:193-198
- 32.- Lanier VC, Buchanan RD, Foster JH. Hepatic Morphologic Changes Following End to Side Portocaval Shunt in Dogs. Am Surg 1968; 34:185
- 33.- Martin, R. Congenital portosystemic Shunts in the dog and cat. Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice. 1993; 23:3
- 34.- Charles W, Putnam MD, Porter KH, Thomas E, Starzl MD. Hepatic Encephalopathy and Light and Electron Micrographic Changes of the Baboon Liver after Portal Diversion. Ann Surg 1996; 184:155-161
- 35 - Wilkinson GR, Branc R. Effects of Hepatic Disease on Clinical pharmacokinetics. Pharmacokinetic Basis for drug treatment.edited by L.T. Benet *et al*. Raven Press New York.1984; pp 49-55.

- 36.- Fisher B E, Lee S. Experimental Evaluation of Liver Atrophy and Portocaval Shunt. Surg Gyne & Obstetr. 1967; 1253-1258.
- 37.-Um SH, Nishida O, Tokubayashi M, Kimura F. Hemodynamic changes after ligation of a mayor branch of the portal vein in rats: comparison with rats with portal constriction. Hepatol. 1994; 19:202-9
- 38 - Wagenaar GTM, Chamuleau RAF, De Haan JG, Maas MAW. Experiemntal Evidence that the Physiological Position of the Liver Within the Circulation Is Not a Major Determinant of Zonation of Gene Expression Hepatol. 1993; 18:1144-1153.
- 39.- Garcia-Tsao G, Albillo A, Barden GE, West AB Bacterial translocation in acute and chronic portal hypertension. Hepatology 1993; 17:1081-1085
- 40.-Alexander JW, Boyce ST, Babcock GF, Gianotti. The process of microbial translocation. Ann. Surg 1990; 212: 496-512
- 41 -Schimpl G, Pesendorfer P, Steinwender G. Bacterial translocation in chronic portal hypertension and common bile duct-ligated growing rats. Pediatr. Surg. Int. 1996; 11: 322-325.
- 42.- Tams TR. Hepatic Encephalopathy. Vet. Clin Nth Am. (Small anim Pract) 1985;15:177-195
- 43 - Martin RA. Congenital portosystemic Shunts in the dog and cat. Vet. Clin Nth Am (Small anim Pract). 1993; 23: 609-623.
- 44.- Twedt DC. Jaundice, hepatic trauma and hepatic encephalopathy. Vet. Clin Nth. Am. 1988; 11:121.
- 45.-Elkhaili H, Linger L, Montiel H, Jehl F. High performance liquid chromatographic assay for cefepime in serum. J Chrom B. 1997; 690:181-188
- 46.- PAQUEST Versión 1.0 Bioso 1 S de RL de CV
- 47 - WINONLIN Profesional 3.2 SCI Scientific Software
- 48.- Insel PS Analgesic-antipyretic and antiinflamatory agents and drugs employed in the treatment of gout. In Goodman & Gilman's The pharmacological basis of the therapeutics 9th ed. McGraw-Hill USA 1996; pp 630-638
- 49.-Pumb DC. Veterinary Drug Handbook. Iowa State University Press 3th ed, 1999

- 50.- Mandell G and Petri WA Jr. Antimicrobial Agents Penicillins, Cephalosporins and other β lactam antibiotics , Goodman GA, Ruddon R, Molinoff P, Hardman J, Limbird L. 9th McGraw-Hill. USA (1996) pp 1089-1096
- 51.- Benet LZ, Izumi T, Zhang Y, Silverman JA, Wachter VJ. Intestinal MDR transport proteins and P450 enzymes as barriers to oral drug delivery. J Controlled Release. 1999; 62:25-31
- 52.- van Tellingen O, The importance of drug-transporting P-glycoproteins in toxicology. Toxicology Letters 2001; 120: 31-41.
- 53.- Kuchler K, An ABC of tackling ABCs: ABC transporters: Biochemical, Cellular, and Molecular Aspects (Methods in Enzymology, Vol 292) ed Suresh V Ambudkar and Michael M Gottesman. Trends in Cell Biology 1999; 9:463-464.
- 54.- Daugherty CC, Yazigi N, Bove K, Belistreri W. Mitochondrial enlargement and crystalloid matrix arrays: distinctive finding in childhood portal hypertension due to cavernous transformation of the vein. Pediatr Pathol Lab Med. 1996; 16: 263-74.
- 55.- Benet LZ, Mitchell JR, Sheiner LB. General Principles . In Goodman & Gilman's The pharmacological basis of the therapeutics. 9th ed. McGraw-Hill USA 1996; pp 19-30.
- 56.- Rowland M, Tozer T. Clinical Pharmacokinetics Concepts and Applications. Lea Febiger. 2^a ed. Philadelphia. London. 1989; pp12-25
- 57.- Gibaldi M. Biopharmaceutics and Clinical Pharmacokinetics. 4th ed. LEA & FEBIGER. Philadelphia, London, 1991.
- 58.- Jelliffe R. Open-loop-feedback control of serum drug concentrations: pharmacokinetics approaches to drug therapy. Med Instrument 1983; 17:267-273
En Farmacología Clínica: Su aplicación al control de la terapéutica de Calva M, Lana UM, García M, Montojo C. 1990 pp 8.
- 59.- Henderson JM, Barnes DS, Geisinger MA: Portal Hypertension. Surg 1998; 35:379-452

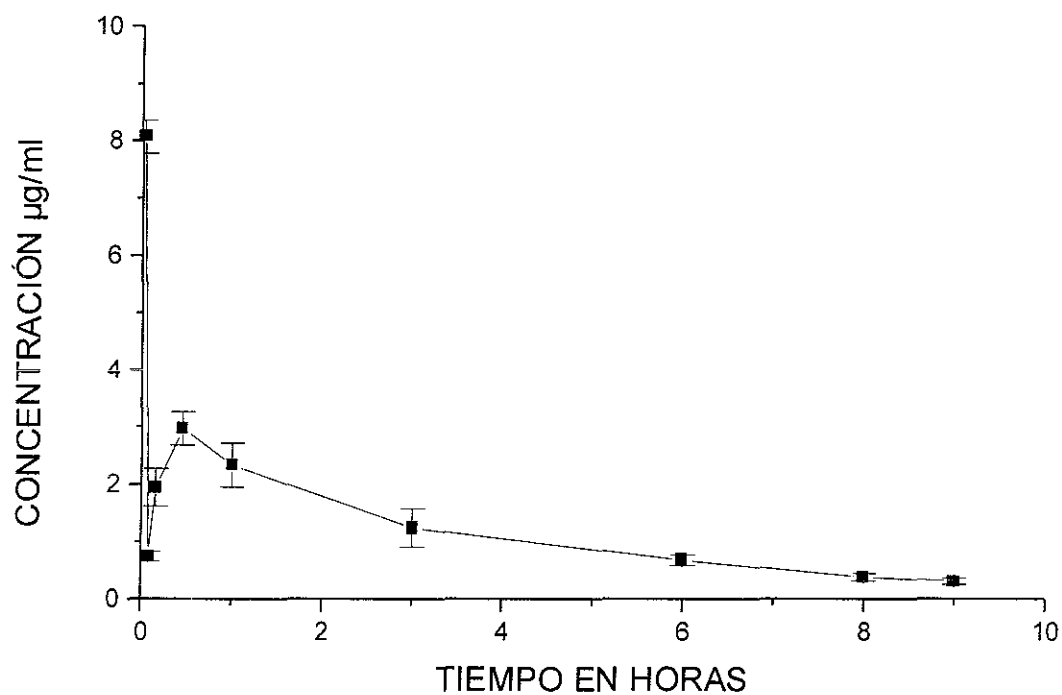
FIGURA 4

CURVA PATRÓN OBTENIDA A PARTIR DE LAS CONCENTRACIONES
EVALUADAS DE 0.015 A 10 µg/ML. SE OBSERVA UNA CORRELACIÓN
MAYOR AL 98%



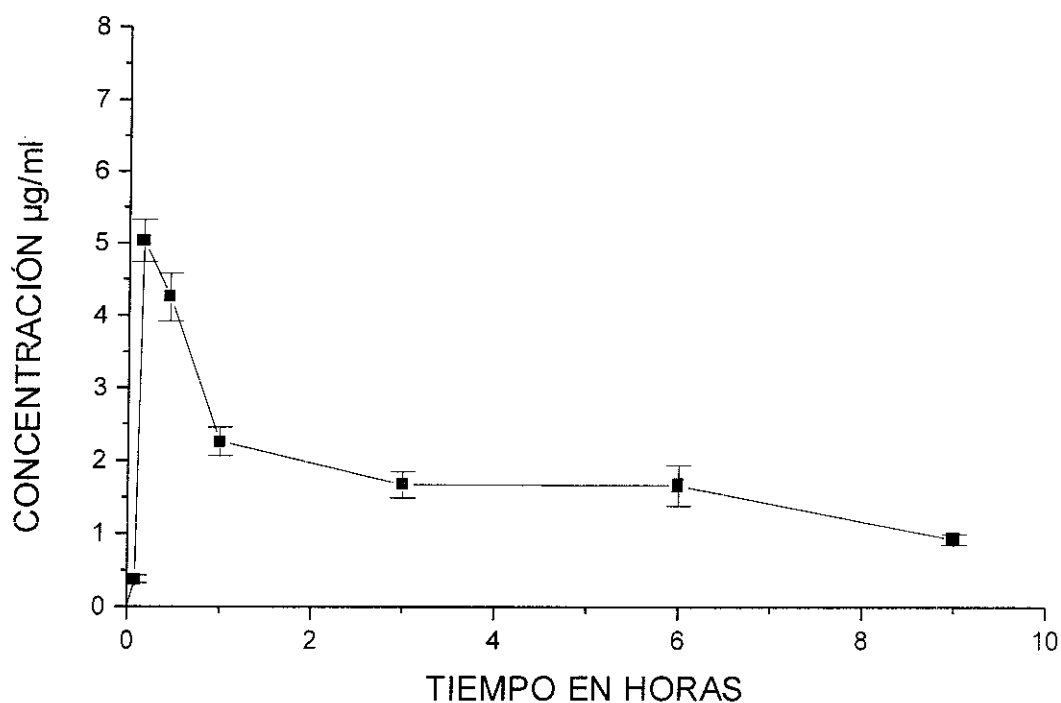
FALLA DE ORIGEN

FIGURA 5
MEDIA Y DESVIACIÓN ESTÁNDAR DE LAS
CONCENTRACIONES PLASMÁTICAS DE LA CQ-M-EPCA
DEL GRUPO 1 ADMINISTRADA VÍA INTRAVENOSA



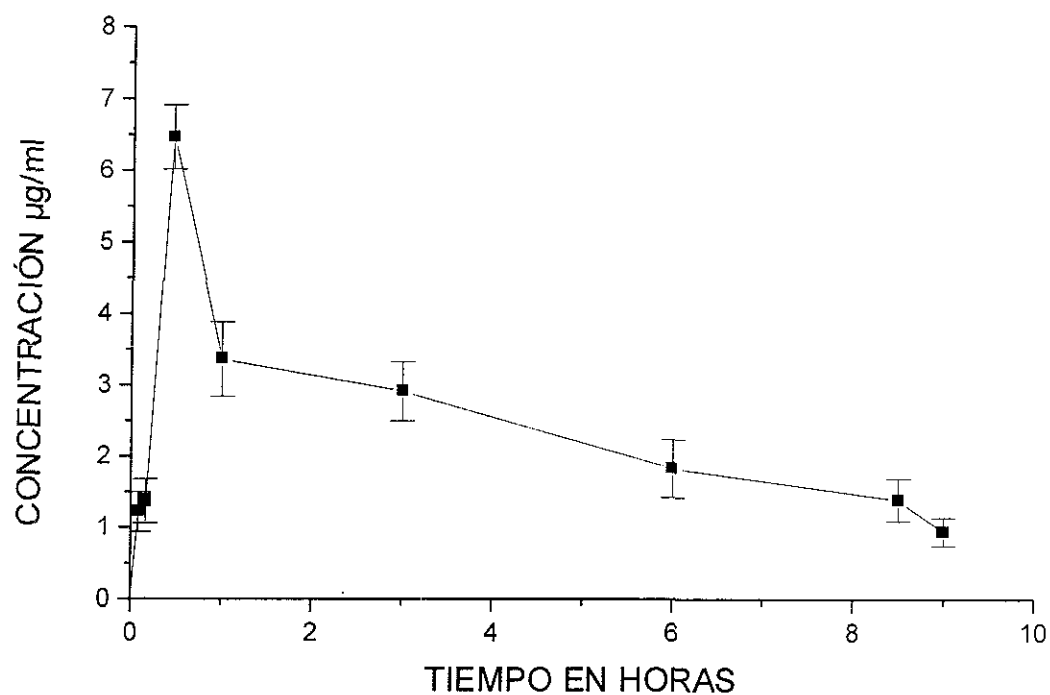
TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

FIGURA 6
MEDIA Y DESVIACIÓN ESTANDAR DE LAS
CONCENTRACIONES PLASMÁTICAS DE CQ-M-EPCA DEL
GRUPO 2 ADMINISTRADA VÍA INTRAGÁSTRICA



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

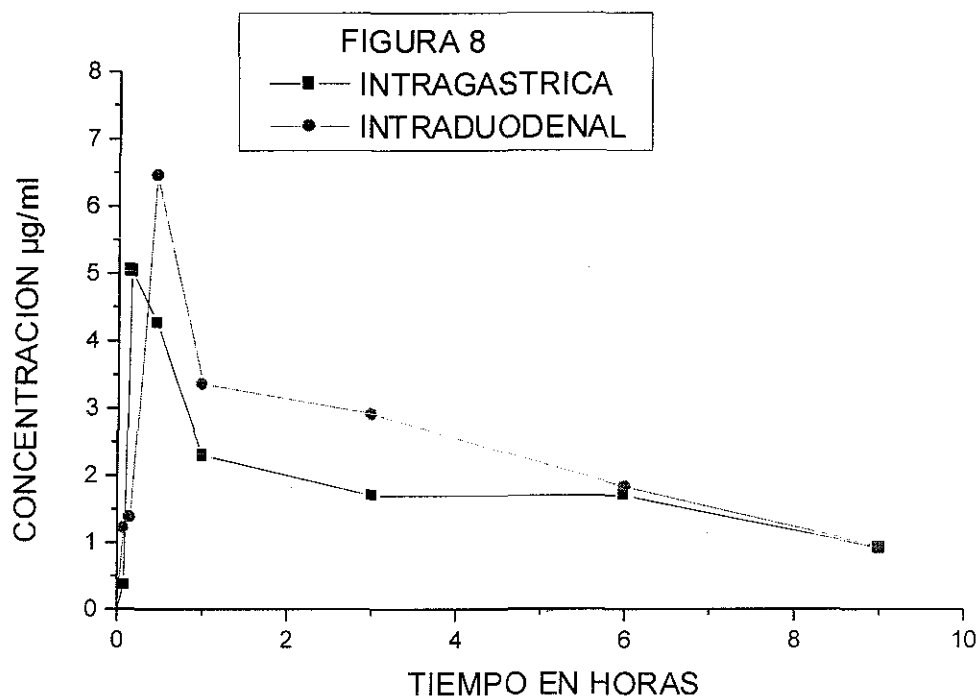
FIGURA 7
MEDIA Y DESVIACIÓN ESTÁNDAR DE LAS
CONCENTRACIONES PLASMÁTICAS DE CQ-M-EPCA DEL
GRUPO 3 ADMINISTRADA VÍA INTRADUODENAL



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

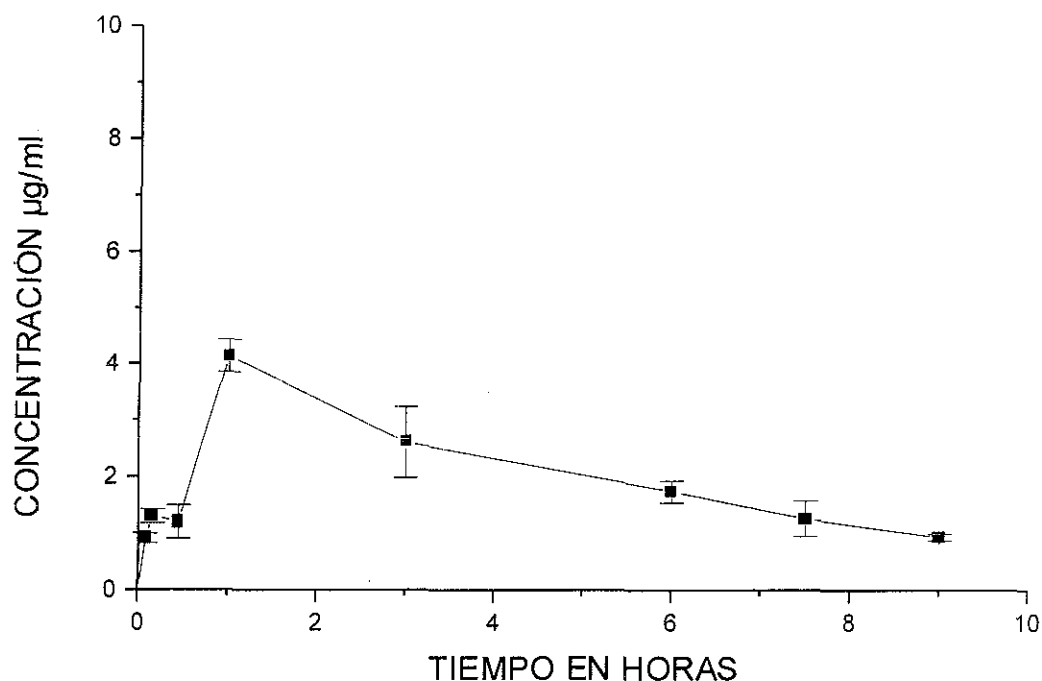
FIGURA 8

MEDIAS DE LAS CONCENTRACIONES PLASMÁTICAS DE CQ-M-EPCA DE LOS GRUPOS 2 (VÍA INTRAGÁSTRICA) VS. 3 (VÍA INTRADUODENAL)



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

FIGURA 9
MEDIA Y DESVIACIÓN ESTANDAR DE LAS
CONCENTRACIONES PLASMÁTICAS DE CQ-M-EPCA DEL
GRUPO 4 (OPVP) ADMINISTRADA VÍA INTRADUODENAL



OPVP: OBSTRUCCIÓN PARCIAL DE LA VENA PORTA.

FIGURA 10
MEDIAS DE LAS CONCENTRACIONES PLASMÁTICAS DE
CQ-M-EPCA DE LOS GRUPOS 3 (ADMINISTRACIÓN VÍA
INTRADUODENAL) VS. 4 (OBSTRUCCIÓN PARCIAL DE LA
VENA PORTA) ADMINISTRACIÓN VÍA INTRADUODENAL

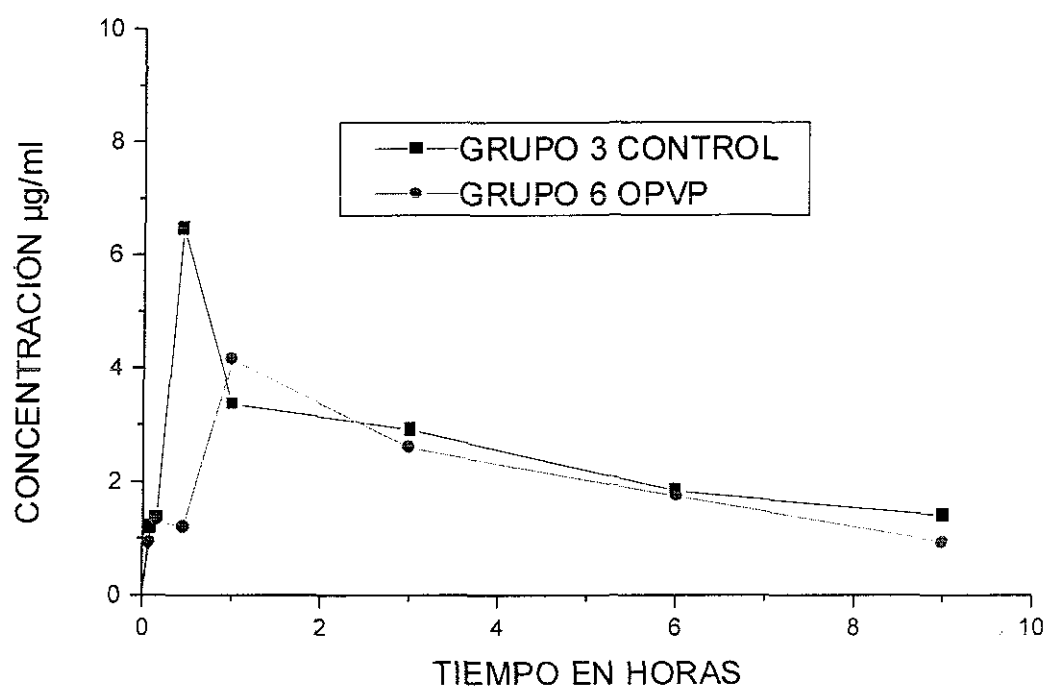


FIGURA 11

ANGIOGRAFÍA DE UNA RATA SIN OBSTRUCCIÓN PARCIAL DE LA VENA PORTA



Figura 11. Rata control sin obstrucción parcial de la vena porta, se puede observar la circulación hepática normal.

FIGURA 12

ANGIOGRAFÍA DE UNA RATA CON UN MES DE OBSTRUCCIÓN PARCIAL DE LA VENA PORTA.



Figura 12. Rata con un mes de obstrucción parcial de la vena porta, se puede observar los vasos de nueva formación.

CUADRO 1
FORMACIÓN DE GRUPOS Y LOS PROCEDIMIENTOS A LOS QUE FUERON SOMETIDOS

GRUPO	MEDICIÓN DE LA PRESIÓN (1)	OPVP	MEDICIÓN DE LA PRESIÓN (2)	TIEMPO DE RECUPERACIÓN	MEDICIÓN DE LA PRESIÓN (3)	ADMIN. CEFALONA Y MUESTREO	VIA DE ADMINISTRACION	PRUEBAS DE FH
1	NO	NO	NO	NO	NO	SI	INTRAVENOSA	NO
2	NO	NO	NO	NO	NO	SI	INTRAGÁSTRICA	NO
3	SI	SI	SI	1 MES	SI	SI	INTRADUODENA	NO
4	SI	SI	SI	1MES	SI	SI	INTRADUODENA	NO
5	SI	SI	SI	1MES	SI	NO		SI
6	NO	NO	NO	NO	NO	NO		SI

OPVP: OBSTRUCCIÓN PARCIAL DE LA VENA PORTA
FH: FUNCIONAMIENTO HEPÁTICO

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

CUADRO 2

VALORES DE LAS ÁREAS BAJO LA CURVA OBTENIDOS
PARA LA CURVA PATRÓN, A PARTIR DE LAS CONCENTRACIONES
EVALUADAS DE 0.015 A 10 µg/ml.

CONCENTRACIÓN µg/ml	ÁREA BAJO LA CURVA µ.h/ml
10	30
5	15
2.5	7.5
1.25	3.75
0.6	1.87
0.3	0.94
0.15	0.47
0.07	0.23
0.03	0.11
0.015	0.059

CUADRO 3

CONCENTRACIONES PLASMÁTICAS DE CQ-MEPCA, EXPRESADA EN µg/ML DESPUÉS DE SU ADMINISTRACIÓN POR VÍA INTRAVENOSA (GRUPO 1)

TIEMPO (h)	CONCENTRACIÓN (µg/ml)										MEDIA µg/ml	D.E	MEDIANA
	rata 1	rata 2	rata 3	rata 4	rata 5	rata 6	rata 7	rata 8	rata 9	rata 10			
0.03 h	8.3	7.9	7.6	7.8	8.5	8.3	8	7.9	8.4	8	8.07	0.2908	8
0.08 h	0.69	0.85	0.75	0.69	0.8	0.74	0.67	0.6	0.74	0.89	0.742	0.0868	0.74
0.16 h	1.5	2.1	2	1.8	2.3	1.9	2.1	1.3	2.1	2.3	1.94	0.3273	2.05
0.75 h	2.7	3.1	2.5	3	3.4	2.8	3.2	2.7	3.3	3	2.97	0.2908	3
1 h	2.2	2.8	2	2.1	2.1	1.9	2.8	1.98	2.84	2.6	2.332	0.3821	2.15
3 h	1.1	1.6	1.3	0.9	1.3	0.89	1.9	0.96	1.42	1	1.237	0.3331	1.2
6 h	0.62	0.77	0.65	0.52	0.69	0.6	0.78	0.58	0.76	0.76	0.673	0.0925	0.67
8 h	0.39	0.45	0.33	0.3	0.45	0.33	0.45	0.29	0.36	0.42	0.377	0.0634	0.375
9 h	0.36	0.39	0.29	0.28	0.36	0.27	0.36	0.23	0.3	0.23	0.307	0.0574	0.295

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

CUADRO 4

CONCENTRACIONES PLASMATICAS DE CQ-MEPCA, EXPRESADA EN $\mu\text{G}/\text{ML}$ DESPUÉS DE SU ADMINISTRACIÓN INTRAGÁSTRICA (GRUPO 2)

TIEMPO (h) No. rata	CONCENTRACIÓN ($\mu\text{g}/\text{ml}$)										MEDIA $\mu\text{g}/\text{ml}$	D.E	MEDIANA
	rata 1	rata 2	rata 3	rata 4	rata 5	rata 6	rata 7	rata 8	rata 9	rata 10			
0 h	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
0.08 h	0.325	0.42	0.38	0.45	0.45	0.36	0.33	0.29	0.35	0.36	0.3715	0.0538	0.36
0.16 h	5.17	5.6	4.9	5.2	4.9	5	4.8	4.6	5	5.3	5.047	0.2822	5
0.75 h	4.47	5	3.98	4.1	4.2	4.1	4.3	3.9	4.2	4.5	4.275	0.3189	4.2
1 h	2.75	2.3	2	2.56	2.3	2.35	2.45	1.98	2.1	2.3	2.309	0.2419	2.3
3 h	1.97	1.8	1.5	1.8	1.89	1.76	1.45	1.4	1.8	1.65	1.702	0.1937	1.78
6 h	2.04	1.3	1.6	1.6	1.96	1.8	1.6	1.2	2	1.85	1.695	0.2878	1.7
9 h	0.9	0.98	0.82	0.86	1	0.99	0.9	0.85	1	0.89	0.919	0.0679	0.9

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

CUADRO 5

CONCENTRACIONES PLASMÁTICAS DE CQ-M-EPCA, EXPRESADA EN $\mu\text{g}/\text{ML}$ DESPUÉS DE SU ADMINISTRACIÓN INTRADUODENAL (GRUPO 3)

TIEMPO (h) No. rata	CONCENTRACIÓN ($\mu\text{g}/\text{ml}$)										MEDIA $\mu\text{g}/\text{ml}$	D.E	MEDIANA
	rata 1	rata 2	rata 3	rata 4	rata 5	rata 6	rata 7	rata 8	rata 9	rata 10			
0 h	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
0.08 h	1.4	1.2	i	1.6	0.8	1.4	0.9	1.1	1.6	1.2	1.22	0.2781	1.2
0.16 h	1.4	1	0.8	1.8	1.4	1.5	1.4	1.3	1.8	1.3	1.37	0.3093	1.4
0.75 h	6.8	6.5	5.9	6.6	6.5	6.8	6.6	5.5	7	6.4	6.46	0.4477	6.55
1 h	3.3	3.3	3	3.5	3.6	3.4	3.6	2.6	4.5	2.8	3.36	0.5232	3.35
3 h	3.1	2.9	2.7	2.6	2.9	3	2.9	2.8	3.9	2.3	2.91	0.4149	2.9
6 h	1.7	1.8	1.6	1.3	1.8	2	2.4	1.4	2.6	1.7	1.83	0.4084	1.75
8.5 h	1.6	1.4	1.3	1	1.6	1.6	1.8	1	1.6	i	1.39	0.2998	1.5
9 h	1.4	0.98	0.62	0.86	1	0.99	0.9	0.79	1	0.89	0.943	0.1995	0.94

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

CUADRO 6

COMPARACIÓN DE LAS CONCENTRACIONES PLASMÁTICAS DE
CQ-M-EPCA ADMINISTRADA POR VÍA INTRAGÁSTRICA (GRUPO 2)
Y POR VÍA INTRADUODENAL (GRUPO 3)

TIEMPO	GRUPO 2		GRUPO 3	
	MEDIA	Y D.E	MEDIA	Y D.E VALOR "P"
0.08 h	0.37±	(0.05)	1.22±	(0.28) 0.0000
0.16 h	5.04±	(0.28)	1.37±	(0.30) 0.0000
0.75 h	4.27±	(0.32)	6.46±	(0.45) 0.0000
1 h	2.31±	(0.24)	3.36±	(0.52) 0.0000
3 h	1.70±	(0.19)	2.91±	(0.41) 0.0000
6 h	1.69±	(0.29)	1.83±	(0.40) 0.6480
9 h	0.91±	(0.06)	0.94±	(0.19) 0.8490

PRUEBA U-MANN WHITNEY

CUADRO 7

CONCENTRACIONES PLASMÁTICAS DE CQ-MEPCA, EXPRESADA EN $\mu\text{g}/\text{ml}$ DESPUÉS DE SU ADMINISTRACIÓN INTRADUODENAL EN RATAS CON OBSTRUCCIÓN PARCIAL DE LA VENA PORTA (GRUPO 4)

TIEMPO (h) No. Rata	CONCENTRACIÓN ($\mu\text{g}/\text{ml}$)										MEDIA $\mu\text{g}/\text{ml}$	D.E	MEDIANA
	rata 1	rata 2	rata 3	rata 4	rata 5	rata 6	rata 7	rata 8	rata 9	rata 10			
0 h	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
0.08 h	0.81	0.9	1	0.79	1	0.83	0.99	0.96	0.95	0.86	0.909	0.0817	0.925
0.16 h	1.2	1.3	1.5	1.4	1.4	1.2	1.1	1.3	1.4	1.2	1.3	0.1247	1.3
0.75 h	0.97	1.4	1.7	0.98	1.6	0.96	1	1.4	0.97	0.99	1.197	0.2955	0.995
1 h	4.2	3.9	4.6	3.9	4.2	3.8	4	4.6	4.3	3.9	4.14	0.2914	4.1
3 h	2.1	1.98	3.5	2.6	2.3	2.6	2.3	3.9	2.1	2.6	2.598	0.6293	2.45
6 h	1.8	1.6	2	1.6	1.6	1.8	1.9	2	1.5	1.5	1.73	0.1947	1.7
7.5 h	1.2	1	1.8	i	1.1	1.4	1.1	1.8	0.99	1.2	1.259	0.3108	1.15
9 h	0.91	0.85	1	0.88	0.91	0.99	1	1	0.86	0.93	0.933	0.0604	0.92

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

CUADRO 8

COMPARACIÓN DE LAS CONCENTRACIONES PLASMÁTICAS DE CQ-M-EPCA ADMINISTRADA VÍA INTRADUODENAL (CON Y SIN OBSTRUCCIÓN PARCIAL DE LA VENA PORTA) EN EL GRUPO 4 (OPVP) VS. GRUPO 3 (CONTROL)

TIEMPO	GRUPO 3	GRUPO 4	VALOR "P"
	MEDIA Y D.E	MEDIA Y D.E	
0.08 h	1.22± (0.28)	0.909± (0.08)	0.01
0.16 h	1.37± (0.30)	1.3± (0.12)	0.376
0.75 h	6.46± (0.45)	1.19± (0.29)	0.0000
1 h	3.36± (0.52)	4.14± (0.29)	0.0020
3 h	2.91± (0.41)	2.6± (0.63)	0.0520
6 h	1.83± (0.40)	1.73± (0.19)	0.7600
9 h	0.94± (0.19)	0.93± (0.06)	0.8490

PRUEBA U- MANN WHITNEY

OPVP: OBSTRUCCIÓN PARCIAL DE LA VENA PORTA

CUADRO 9
FARMACOCINÉTICA DE CQ-MEPCA EN RATAS
CON ADMINISTRACIÓN INTRAVENOSA

IDENTIF	kelim1/2	alfa	beta	alfa1/2	beta1/2	A	B	AUC	AUCM	TIEMPO RESIDEN	AUC TO LAST T	AUMC TO LAST T	TIEMPO RESIDENC TO LAST T	Cpo	VaAUC
	hr	hr	hr	hr	hr	µg/ml	µg/ml	µg/h/ml	µg/h/ml	hr	µg/h/ml	µg/h/ml	hr	µg/ml	L/kg
RATA 1	0.7	13.67	0.28	0.051	2.49	8.11	2.95	11.18	38.08	3.4	10.32	27.19	2.64	11.06	3.54
RATA 2	0.86	18.57	0.26	0.037	2.66	7.69	3.52	13.92	51.86	3.72	12.63	35.25	2.79	11.21	3.08
RATA 3	0.69	18.75	0.25	0.037	2.77	8.62	2.7	11.3	43.4	3.84	10.15	28.52	2.81	11.32	4.03
RATA 4	0.56	19.6	0.38	0.035	1.8	8.07	3.35	9.16	22.81	2.49	8.88	19.6	2.2	11.42	3.26
RATA 5	0.74	13.87	0.29	0.049	2.31	7.76	3.43	12.02	38.27	3.18	11.25	28.75	2.56	11.19	3.11
RATA 6	0.59	13.78	0.34	0.05	2.06	8.12	2.98	9.44	26.36	2.79	9	21.22	2.35	11.1	3.52
RATA 7	0.93	18.52	0.243	0.037	2.85	7.7	3.6	15.24	60.99	4	13.57	39.19	2.89	11.3	3.02
RATA 8	0.58	17.27	0.325	0.04	2.13	8.37	2.95	9.53	27.8	2.917	9.05	21.98	2.43	11.32	3.64
RATA 9	0.81	16.1	0.29	0.043	2.36	7.58	3.75	13.27	43.68	3.29	12.36	32.34	2.62	11.33	2.91
RATA 10	0.69	18.19	0.31	0.038	2.21	7.94	3.43	11.37	34.9	3.068	10.73	26.98	2.52	11.37	3.19
MEDIA	0.715	16.832	0.2968	0.0417	2.364	7.996	3.266	11.643	38.815	3.2695	10.794	28.102	2.581	11.262	3.33
D.E.	0.123	2.306	0.043	0.006	0.333	0.329	0.345	2.022	11.810	0.482	1.643	6.252	0.217	0.118	0.345
MEDIANA	0.695	17.73	0.29	0.039	2.335	8.005	3.39	11.335	38.175	3.235	10.525	27.855	2.59	11.31	3.225

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

CUADRO 10
VARIABLES FARMACOCINÉTICAS DEL GRUPO 2
CON ADMINISTRACIÓN DE CQ-MEPCA POR VÍA INTRAGÁSTRICA

No. rata	Kelimin1/2	Kab1/2		tmax	Cmax	ABC	ABMC	Tiempo		ABC	Vd ABC	CI
		hr	hr			$\mu\text{g}/\text{h}/\text{ml}$	$\mu\text{g}/\text{h}/\text{ml}$	hr	Res			
rata 1	3.638	0.076	0.432	0.432	4.007	22.842	12.420	5.359	23.486	23.486	2.59	0.22
rata 2	2.215	0.077	0.386	0.386	4.340	15.649	51.735	3.305	19.102	19.102	2.8	0.22
rata 3	3.053	0.068	0.382	0.382	3.513	16.880	76.009	4.502	18.550	18.550	4.19	0.25
rata 4	3.131	0.071	0.394	0.394	3.845	18.960	87.598	4.619	20.459	20.459	2.8	0.25
rata 5	4.033	0.069	0.412	0.412	3.663	22.883	135.419	5.917	23.561	23.561	3.11	0.23
rata 6	3.674	0.070	0.468	0.468	3.663	20.968	113.279	5.402	22.205	22.205	3.11	0.23
rata 7	2.837	0.078	0.415	0.415	3.774	17.100	71.920	4.206	19.305	19.305	2.85	0.25
rata 8	2.515	0.074	0.390	0.390	3.449	13.936	52.075	3.736	16.496	16.496	3.19	0.28
rata 9	4.060	0.068	0.408	0.408	3.597	22.587	134.508	5.954	23.251	23.251	3.19	0.22
rata 10	3.113	0.071	0.398	0.398	3.910	19.196	88.216	4.595	20.840	20.840	3.04	0.25
MEDIA	3.227	0.072	0.408	0.408	3.776	19.100	82.317	4.760	20.726	20.726	3.087	0.241
D.E.	0.619	0.004	0.026	0.026	0.284	3.188	38.656	0.890	2.394	2.394	0.436	0.022
MEDIANA	3.122	0.071	0.403	0.403	3.719	19.078	81.799	4.607	20.650	20.650	3.075	0.240

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

CUADRO 11
VARIABLES FARMACOCINÉTICAS DEL GRUPO 3
CON ADMINISTRACIÓN DE CQ-MEPCA POR VÍA INTRADUODENAL

No. rata	Kelimin1/2 hr	Kab1/2 hr	tmax hr	Cmax µg/ml	ABC µg/h/ml	ABMC µg/h/ml	Tiempo Res hr	ABC Trap µg/h/ml	VdABC L/kg	CI ml/min/kg
rata 1	3.727	0.210	0.924	4.773	30.477	173.109	5.680	29.852	3.87	0.194
rata 2	3.355	0.245	0.998	4.619	27.476	142.696	5.193	26.161	3.34	0.2
rata 3	3.498	0.586	1.815	3.985	28.819	169.827	5.893	28.218	2.86	0.23
rata 4	2.599	0.200	0.801	4.877	22.613	91.292	4.038	22.455	3.34	0.25
rata 5	3.579	0.209	0.911	4.837	29.791	162.807	5.465	28.054	2.87	0.2
rata 6	3.517	0.106	0.552	5.312	30.045	157.031	5.226	28.971	2.86	0.18
rata 7	3.845	0.233	1.004	4.779	31.822	187.249	5.884	29.131	2.86	0.2
rata 8	3.325	0.218	0.917	3.958	22.987	117.498	5.111	22.095	2.57	0.18
rata 9	3.614	0.233	0.986	5.631	35.470	196.881	5.551	33.498	2.37	0.19
rata 10	3.047	0.210	0.870	4.313	23.108	108.584	4.699	2.430	3.37	0.22
MEDIA	3.411	0.245	0.978	4.708	28.261	150.697	5.274	25.087	3.031	0.204
D.E.	0.362	0.126	0.323	0.529	4.246	34.949	0.570	8.653	0.444	0.022
MEDIANA	3.508	0.214	0.921	4.776	29.305	159.919	5.346	28.136	2.865	0.200

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

CUADRO 12
VARIABLES FARMACOCINÉTICAS DEL GRUPO 4 (OPVP)
CON ADMINISTRACIÓN DE CQ-MEPCA VÍA INTRADUODENAL

No. rata	Kelimin1/2	Kab1/2		tmax	Cmax	ABC		ABMC	Tiempo Res	ABC		VdABC	Cl
		hr	hr			µg/ml	µg/h/ml			µg/h/ml	Trap		
		hr		hr	µg/ml	µg/h/ml	µg/h/ml	µg/h/ml	hr	µg/h/ml	L/kg	ml/min/kg	
rata 1	4.401	0.390	1.495	2.877	23.121	159.812	6.912	23.160	2.7	0.18			
rata 2	4.282	0.296	1.226	2.798	21.075	139.200	6.605	21.422	2.91	0.174			
rata 3	3.498	0.586	1.815	3.985	28.819	169.827	5.893	28.218	2.37	0.163			
rata 4	3.330	0.561	1.734	3.072	21.172	118.862	5.614	21.819	2.62	0.18			
rata 5	3.989	0.323	1.273	3.118	22.385	139.242	6.220	22.865	2.58	0.18			
rata 6	4.185	0.542	1.836	3.009	24.622	167.909	6.819	24.516	2.86	0.18			
rata 7	4.333	0.442	1.620	2.921	23.660	162.984	6.889	24.044	2.86	0.168			
rata 8	2.735	0.969	2.108	4.193	28.230	146.813	5.201	27.922	2.3	0.156			
rata 9	3.825	0.359	1.352	2.909	20.505	123.763	6.036	21.291	2.71	0.162			
rata 10	3.534	0.552	1.751	3.043	21.872	128.908	5.894	22.388	2.71	0.165			
MEDIA	3.811	0.492	1.621	3.192	23.546	145.732	6.208	23.764	2.662	0.171			
D.E.	0.535	0.170	0.282	0.485	2.910	18.684	0.586	2.499	0.203	0.009			
MEDIANA	3.907	0.492	1.677	3.026	22.753	143.027	6.128	23.013	2.705	0.171			

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

CUADRO 13
BIODISPONIBILIDAD DE LA CQ-M-EPCA ADMINISTRADA EN EL
GRUPO 2 (VÍA INTRAGÁSTRICA), GRUPO 3 (VÍA INTRADUODENAL
SIN OPVP) Y GRUPO 4 (CON OPVP VÍA INTRADUODENAL)

IDENTIFICACIÓN	VÍA GÁSTRICA %	VÍA INTRADUODENAL SIN OPVP %	VÍA INTRADUODENAL CON OPVP %
RATA 1	204	273	206
RATA 2	112	197	151
RATA 3	149	255	255
RATA 4	206	247	231
RATA 5	190	248	186
RATA 6	220	318	260
RATA 7	112	209	155
RATA 8	146	241	296
RATA 9	170	267	154
RATA 10	169	203	192
MEDIA	167.8	245.8	208.6
D.E.	38.07828194	36.64180976	50.44292705
MEDIANA	169.5	247.5	199

OPVP: OBSTRUCCIÓN PARCIAL DE LA VENA PORTA

TESIS CON
 FALLA DE ORIGEN

CUADRO 14
COMPARACIÓN DE LAS VARIABLES FARMACOCINÉTICAS DE LA CQ-MEPCA
EN EL GRUPO 2 (VIA INTRAGÁSTRICA) VS. GRUPO 3 (VIA INTRADUODENAL)

MEDIA	kelim 1/2 (hr)		kab 1/2 (hr)		Tmax (hr)		Cpmax (µg/ml)		ABC (µg/h/ml)	
	Grupo 3	Grupo 2	Grupo 3	Grupo 2	Grupo 3	Grupo 2	Grupo 3	Grupo 2	Grupo 3	Grupo 2
	3.41± (0.36)	3.23± (0.62)	0.25± (0.13)	0.072±(0.004)	0.978± (0.32)	0.41± (0.03)	4.71± (0.53)	3.78± (0.26)	28.26± (4.25)	19.1± (3.19)
VALOR A-H	0.019		0.984*		0.999*		0.481*		0.983*	

MEDIA	ABCM (µg/h/ml)		TIEMPO RES		ABC TRAP		VdABC (L/kg)		Cl (ml/min/kg)	
	Grupo 3	Grupo 2	Grupo 3	Grupo 2	Grupo 3	Grupo 2	Grupo 3	Grupo 2	Grupo 3	Grupo 2
	150.69± (35)	82.32± (38.6)	5.27± (0.57)	4.76± (0.89)	25.1± (8.7)	20.72±(2.39)	3.03± (0.44)	3.08±(0.44)	0.20± (0.02)	0.24±(0.02)
VALOR A-H	0.993*		0.047		0.393*		0.001			

*A-H MAYOR A 0.05

PRUEBA WESTLAKE

Kelim 1/2 : Constante Vida media de eliminación
Kab 1/2 : Constante Vida media de absorción
Tmax : Tiempo máximo
Cmax : Concentración plasmática máxima despues de la administración
ABC : Area bajo la curva
ABCM : Area bajo la curva-momento
TIEMPO RES : tiempo residencia
ABC TRAP : Area bajo la curva por integral trapezoidal
VdABC: volumen de distribución de la fase postdistribución
Cl: Depuración

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

CUADRO 15
COMPARACIÓN DE LAS VARIABLES FARMACOCINÉTICAS DE LA CQ-MEPCA
VÍA INTRADUODENAL EN EL GRUPO 3 (CONTROL) VS. GRUPO 4 (OPVP)

	Kelim 1/2 (hr)		Kab 1/2 (hr)		Tmax		Cmax		AUC	
	Grupo 3	Grupo 4	Grupo 3	Grupo 4	Grupo 3	Grupo 4	Grupo 3	Grupo 4	Grupo 3	Grupo 4
MEDIA	3.41± (0.36)	3.81± (0.54)	0.25± (0.13)	0.49± (0.17)	0.978± (0.32)	1.62± (0.28)	4.71± (0.53)	3.19± (0.49)	28.26± (4.25)	23.54± (2.9)
VALOR A-H	0.116*		0.999*		0.999*		0.996*		0.276*	

	ABC		TIEMPO RES		ABC TRAP		VdABC		CI	
	Grupo 3	Grupo 4	Grupo 3	Grupo 4	Grupo 3	Grupo 4	Grupo 3	Grupo 4	Grupo 3	Grupo 4
MEDIA	150.69± (35)	145.7± (18.7)	5.27± (0.57)	6.2± (0.59)	25.1± (8.7)	23.76± (2.5)	3.03± (0.4)	2.66± (0.20)	0.20± (0.02)	0.17± (0.009)
VALOR A-H	0.034		0.351*		0.0612		0.085*			

*A-H MAYOR A 0.05

PRUEBA DE WESTLAKE

OPVP: Obstrucción parcial de la vena porta

Kelim 1/2 : Constante Vida media de eliminación
 Kab 1/2 : Constante Vida media de absorción
 Tmax : Tiempo maximo
 Cmax : Concentración plasmática máxima despues de la administración
 ABC : Area bajo la curva
 ABCM : Area bajo la curva-momento
 TIEMPO RES : tiempo residencia
 ABC TRAP : Area bajo la curva por integral trapezoidal
 VdABC : volumen de distribución de la fase postdistribución
 CI : Depuración

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

CUADRO 16

PRUEBAS DE FUNCIONAMIENTO E INTEGRIDAD HEPÁTICA DE RATAS CONTROL (GRUPO 6)

IDENTIFICACIÓN	UREA mmol/L	ALT U/L	AST U/L	ALBUMINA g/L	AMONIACO μmol/L
1	7.6	73	112	28	301
2	7.3	72	164	29	311
3	5.9	68	129	30	265
4	5.6	58	188	28	468
5	6.3	55	170	25	196
6	6.7	67	233	32	257
7	5.8	75	142	28	250
8	7.1	62	225	28	253
9	8.5	75	209	30	257
10	7.7	75	181	28	213
MEDIA	6.85	68.00	175.30	28.60	277.1
D.E	0.95	7.41	40.20	1.84	75.36
MEDIANA	6.9	70	175.5	28	257

CUADRO 17

PRUEBAS DE FUNCIONAMIENTO E INTEGRIDAD HEPÁTICA DE RATAS CON OPVP (GRUPO 5)

IDENTIFICACIÓN	UREA mmol/L	ALT U/L	AST U/L	ALBUMINA g/L	AMONIACO μmol/L
1	8	103	184	28	558
2	6.9	90	169	20	237
3	7.5	84	272	23	320
4	7.1	72	184	19	330
5	7.6	75	136	16	778
6	6.3	117	215	34	553
7	8.9	116	220	22	405
8	4.7	59	151	27	230
9	6.1	80	203	13	385
10	3.1	70	165	22	556
MEDIA	6.62	86.60	189.9	22.40	435.2
D.E.	1.69	19.73	39.43	6.10	173.28
MEDIANA	7	82	184	22	395

OPVP: Obstrucción Parcial de la Vena Porta

CUADRO 18

COMPARACIÓN DE LAS PRUEBAS DE FUNCIONAMIENTO E INTEGRIDAD HEPÁTICA
EN RATAS UN MES DESPUÉS DE OPVP COMPARADAS CON SU CONTROL

	UREA mmol/ml		ALT U/L		AST U/L	
	CONTROL	OPVP	CONTROL	OPVP	CONTROL	OPVP
MEDIA Y D.E.	6.79± (0.92)	6.26± (1.80)	68.36± (7.13)	83.33± (19.71)	173.55± (38.58)	178.25± (46.77)
	0.48		0.009*		0.272	

	ALBUMINA g/L		AMONIACO µmol/L	
	CONTROL	OPVP	CONTROL	OPVP
MEDIA Y D.E	28.55± (1.75)	21.92± (5.63)	277.1± (75.36)	435.2± (173.28)
	0.003*		0.011*	

PRUEBA U-MANN WHITNEY

*p MENOR A 0.05

OPVP: Obstrucción Parcial de la Vena Porta
ALT: ALANINO AMINOTRANSFERASA
AST: ASPARTATO AMINOTRANSFERASA

CUADRO 19

VALORES INDIVIDUALES Y MEDIAS DE LA PRESIÓN VENOSA PORTAL EN RATAS CON OPVP

RATA	PREOBSTRUCCIÓN mmHg	POSTOBSTRUCCIÓN mmHg	1 MES OPVP mmHg
1	9	15	15
2	10	15	12
3	10	13	14
4	9.5	13	13
5	10	15	11
6	13	13	9
7	11	16	12
8	8	15	12
9	11	16	10.5
10	11	16	10.5
MEDIA	10.250	14.700	11.900
D.E.	1.359	1.252	1.776
MEDIANA	10	15	12

OPVP: Obstrucción Parcial de la Vena Porta
mmHg: Milímetros de mercurio

CUADRO 20

COMPARACIÓN DE LAS PRESIONES VENOSAS PORTALES PRE, POS Y UN MES DESPUÉS DE OBSTRUCCIÓN PARCIAL DE LA VENA PORTA EN RATAS

	PREOBSTRUCCIÓN	POSTOBSTRUCCIÓN	VALOR "p"
MEDIA Y D.E.	mmHg 10.25± (1.39)	mmHg 14.7± (1.25)	0.00014*

	POSTOBSTRUCCIÓN	1 MES OPVP	VALOR "p"
MEDIA Y D.E.	mmHg 14.7± (1.25)	mmHg 11.9± (1.77)	0.0045*

	PREOBSTRUCCIÓN	1 MES OPVP	VALOR "p"
MEDIA Y D.E.	mmHg 10.25± (1.39)	mmHg 11.9± (1.77)	0.102

PRUEBA DE t-STUDENT PARA MUESTRAS DEPENDIENTES

* p MENOR A 0.05

OPVP: Obstrucción Parcial de la Vena Porta
mmHg: Milímetros de mercurio

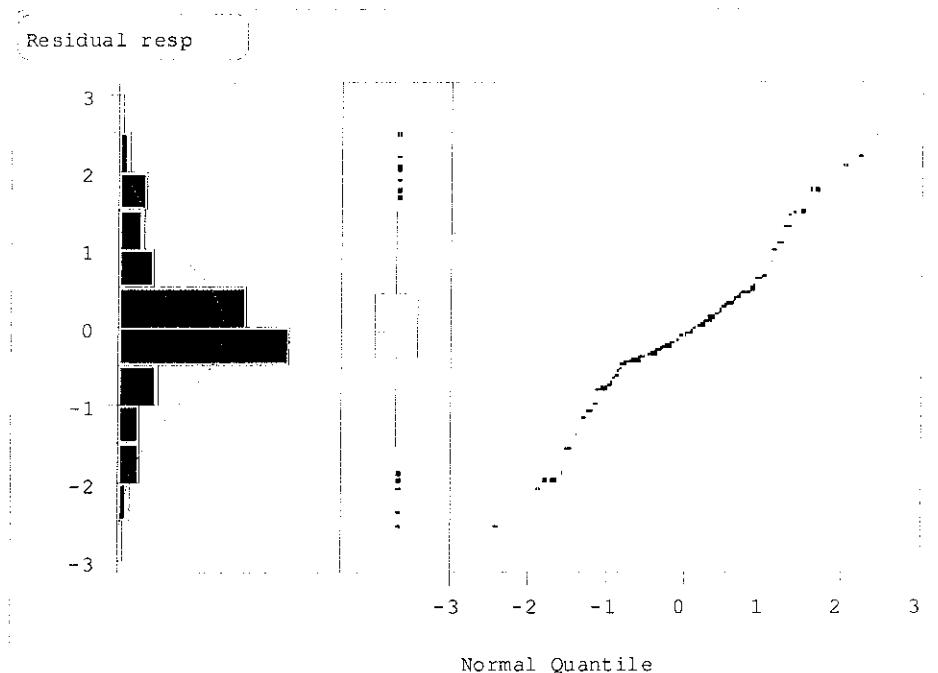
CUADRO 21
PESO HEPÁTICO DE RATAS CON OPVP (GRUPO 5) VS. CONTROL (GRUPO 6)

No. Rata	Peso del hígado (g) de ratas control Grupo 6	Peso del hígado (g) de ratas con OPVP Grupo 5	VALOR DE "p"
1	18	11	
2	15	14	
3	17	17	
4	17	15	
5	15	15	
6	17	13	
7	13	10	
8	16	15	
9	16	14	
10	18	12	
MEDIA	16.2	13.6	0.024*
D.E.	1.55	2.12	

PRUEBA "U MANN WHITNEY"

OPVP: Obstrucción Parcial de la Vena Porta

TABLA 1
COMPARACIÓN DEL GRUPO 2 (ADMINISTRACIÓN
INTRAGÁSTRICA) VS.GRUPO 3 (ADMINISTRACIÓN
INTRADUODENAL) A TRAVÉS DE LA PRUEBA DE SHAPIRO-
WILK



Quantiles

Moments

Mean	-0.0000
Std Dev	0.9224
Std Err Mean	0.0780
upper 95% Mean	0.1541
lower 95% Mean	-0.1541
N	140.0000
Sum Wgts	140.0000

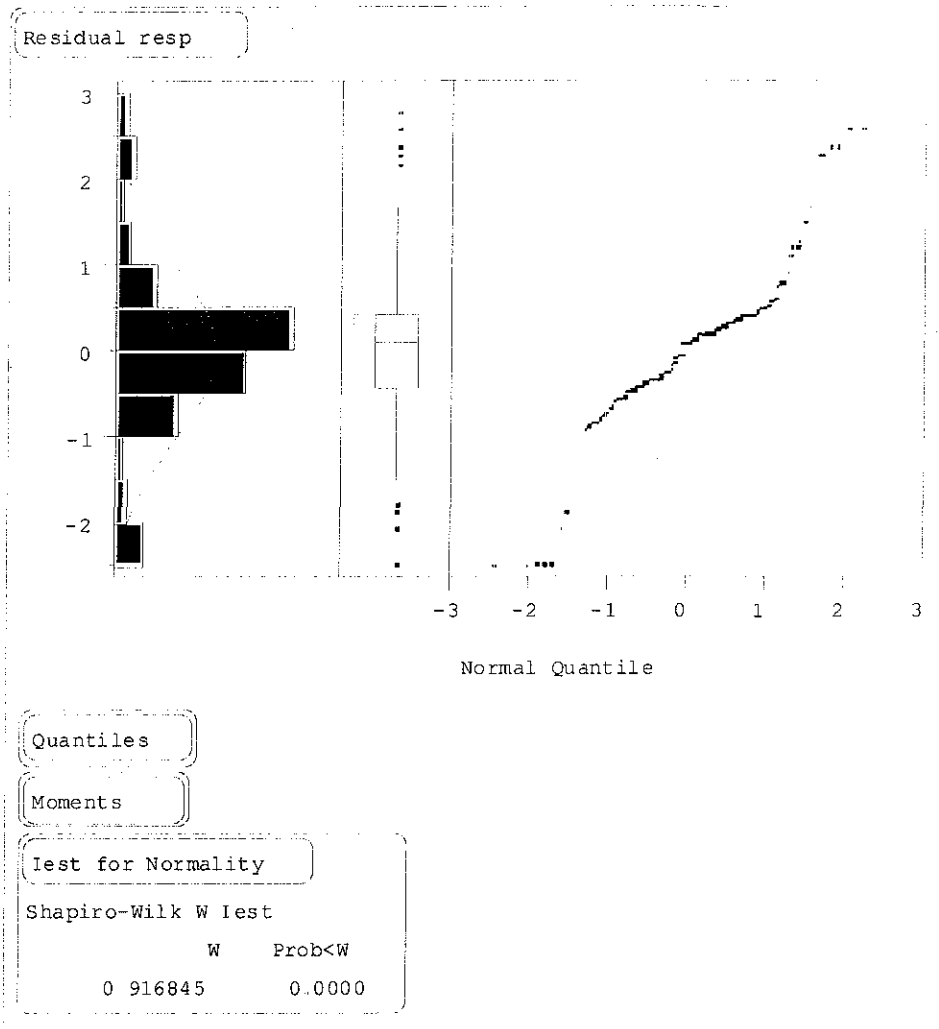
Test for Normality

Shapiro-Wilk W Test

W	Prob<W
0.955340	0.0010

TABLA 2

COMPARACIÓN DEL GRUPO 3 (SIN OPVP) vs GRUPO 4 (CON OPVP) A TRAVÉS DE LA PRUEBA DE SHAPIRO-WILK



OPVP: obstrucción parcial de la vena porta

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

ANEXO I

CERTIFICADO DE ANÁLISIS

09 de Julio de 1999

Material: CQ-M-EPCA
No Lote: 1488

DEPARTAMENTO DE SINTESIS
No. Folio 00147

DETERMINACION

RESULTADOS

Descripción:

Polvo fino de color amarillo
homogeneo sin partículas extrañas

Solubilidad

Soluble en soluciones alcalinas a
pH10.0 de trietilamina, NaOH,
NH₄OH(agitación vigorosa) Insoluble
en agua y cloroformo

Punto de Fusión

198 0°C (descompone)

Humedad (K F.)

No se puede determinar porque el
Kari-Fisher está descompuesto.

Valoración (HPLC)

98.5% contenido de EPCA. 1.5%
impureza de Enrofloxacin. (Contra
estándar secundario de Enrofloxacin)

Identificación (U V.VIS)

279.00 nm

ANALISTA

Q F B Lina Laura Nava Muñoz

ANEXO II

MODELO FARMACOCINETICO UTILIZADO PARA LA ADMINISTRACION DE LA CEFALONA VIA INTRAVENOSA

PK Analyst Model #7

*Two Compartments with Bolus Input and First-Order
Output (Micro-Constants as Input)*

Independent Variable: Time

Dependent Variable: Concentration

Parameters: Volume, Dose, K_{elim} , K_{12} , K_{21}

*Calculated Quantities: AUC, K_{elim_half} , α , β , α_half ,
 β_half , A, B, AUMC, Residence_time,
AUC_to_last_T, AUMC_to_last_T,
Residence_time_to_last_T*

Equation:

$$\text{Concentration (Time)} = Ae^{-\alpha \cdot \text{Time}} + Be^{-\beta \cdot \text{Time}}$$

Synopsis:•

This model allows the elimination rate, K_{elim} , the ratio Dose/Volume, the transfer rate from the first compartment to the second compartment, K_{12} , and the transfer rate from the second compartment to the first compartment, K_{21} , of a two compartment model to be found given a number of measurements of the concentration in the compartment over a period of time. It also reports the area under the curve, AUC, the half life of the elimination, K_{elim_half} , the half life of α , α_half , the half life of β , β_half , A and B, the area under the moment curve, AUMC, the residence time, Residence_time, the area under the curve to the last time point, AUC_to_last_T, the area under the moment curve to the last time point, AUMC_to_last_T, and the residence time to the last time point, Residence_time_to_last_T.

ANEXO III

MODELO UTILIZADO PARA EL CALCULO DE LAS VARIABLES FARMACOCINETICAS PARA LA VIA DE ADMINISTRACION INTRAGASTRICA E INTRADUODENAL

PK Analyst Model #3

One Compartment with First-Order Input and First-Order Output

Independent Variable: Time

Dependent Variable: Concentration

Parameters: Volume, Dose, K_{elim} , K_{AB}

Calculated Quantities: AUC, K_{elim_half} , K_{AB_half} , T_{Conc_Max} ,
Conc_Max, AUMC, Residence_time,
AUC_to_last_T, AUMC_to_last_T,
Residence_time_to_last_T

Equation:

$$\text{Concentration (Time)} = \frac{\text{Dose} \cdot K_{AB}}{\text{Volume } K_{AB} - K_{elim}} e^{-K_{elim} \text{ Time}} - e^{-K_{AB} \text{ Time}}$$

Synopsis:

This model allows the elimination rate, K_{elim} , the absorption rate, K_{AB} , and the ratio Dose/Volume to be found given a number of measurements of the concentration in the compartment over a period of time. It also reports the area under the curve, AUC, the half life of elimination, K_{elim_half} , the half life of the absorption, K_{AB_half} , the time when the concentration reaches its maximum, T_{Conc_Max} , the maximum concentration, Conc_Max, the area under the moment curve, AUMC, the residence time, Residence_time, the area under the curve to the last time point, AUC_to_last_T, the area under the moment curve to the last time point, AUMC_to_last_T, and the residence time to the last time point, Residence_time_to_last_T.

ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA

ANEXO IV

HOJA DE COLECCIÓN DE DATOS:

GRUPO----- No DE ANIMAL---

PESO CORPORAL (g) _____

PESO DEL HIGADO (g) _____

PRUEBAS DE FUNCIONAMIENTO

ALT (U/L) _____

AST (U/L) _____

ALBUMINA (g/L) _____

UREA (mmol/L) _____

AMONIACO ($\mu\text{mol/L}$) _____

DATOS DE FARMACOCINÉTICA

Cpmax ($\mu\text{g/ml}$) _____

Tmax (hr) _____

VdABC (L/Kg) _____

ABC ($\mu\text{g/h/ml}$) _____

Kelim1/2 (hr) _____

Cl (ml/min/kg) _____

ANEXO V

DEFINICIONES CONCEPTUALES:

Farmacocinetica: es el estudio de la evolución temporal de la concentración y cantidad de fármaco y sus metabolitos en los fluidos biológicos, tejidos y/o excretas, es decir, está considerada como la ciencia encargada del estudio de la acción que el organismo ejerce sobre los fármacos y se ocupa del estudio cuantitativo de los cambios de niveles de los fármacos y sus metabolitos en el organismo. la evolución temporal de un fármaco en el organismo se puede esquematizar en tres etapas prácticamente simultáneas: absorción, distribución y eliminación (55-58)

Absorción: constituye el proceso mediante el cual el fármaco una vez liberado de la forma farmacéutica en la que se administra, atraviesa las biomembranas localizadas en el punto de administración y alcanza la circulación sistémica (55-58)

Distribución: se entiende por distribución el proceso o conjunto de procesos mediante los cuales el fármaco se incorpora desde la circulación sistémica a los diferentes órganos y tejidos corporales (55-58)

Eliminación: es el proceso por el cual el organismo se libera del fármaco y/o sus metabolitos a través de diversos mecanismos. Los fármacos principalmente son eliminados por hígado y riñón; siendo la vía de eliminación más común la renal (55-58)

Depuración o Aclaramiento (Cl L/hr): El aclaramiento constituye también un parámetro relacionado con la eliminación de fármacos puesto que es proporcional a la velocidad con que un fármaco es extraído o depurado por un órgano de eliminación. El aclaramiento sanguíneo o plasmático se define como el volumen

de sangre o plasma, que es depurado del fármaco por unidad de tiempo. El aclaramiento es básicamente una constante de proporcionalidad entre la velocidad de eliminación por un órgano específico y la concentración del fármaco a la entrada del mismo (55-58)

Volumen de distribución (Vd L): Es una medida del espacio aparente del organismo para contener el fármaco. Relaciona la cantidad del fármaco en el organismo con su concentración en sangre o plasma, con dependencia de donde se realice la medición (55-58)

Vida media ($t_{1/2}$ hr): Es el tiempo necesario para que la concentración plasmática o la cantidad de un fármaco presente en el organismo se reduzca en un 50% (55-58)

Efecto de primer paso: es el proceso durante en cual el fármaco pasa como primer tiempo, a través de los órganos de eliminación como las membranas gastrointestinales y el hígado, durante la fase de absorción (55).

Concentración máxima (Cmax mg/L o μ M): la concentración más alta que alcanza el fármaco en el plasma después de la administración de la dosis (56).

Area Bajo la Curva (ABC mg-hr/L o μ M-hr): Es el producto de la concentración plasmática por el tiempo, a partir del perfil de concentración plasmática del fármaco en función del tiempo. En farmacocinética lineal, el ABC es proporcional a la dosis que llega a la circulación sistémica (56-58).

Hipertensión: Aumento de la tensión de las paredes de una cavidad, cuando la presión de los líquidos que contiene es superior a lo normal (59)

Hipertensión portal: se puede definir como la presión en vena porta de 250 mm de solución salina (18 mm Hg) o mayor, en presencia de presión normal en la

vena cava inferior. En otros términos hay hipertensión portal cuando la diferencia entre la presión de la vena porta y la cava inferior es mayor de 150 mm de solución salina (59).

ANEXO VI

ABREVIATURAS Y SIGLAS UTILIZADAS

HP: Hipertensión portal

HPPI: Hipertensión portal prehepática inducida

CQ-M-EPCA: Cefalona

OPVP: Obstrucción Parcial de la vena porta

Kelim $\frac{1}{2}$: Constante vida media de eliminación

Kab $\frac{1}{2}$: Constante vida media de absorción

Tmax: tiempo máximo

Cmax: Concentración plasmática máxima

ABC: Área bajo la curva

ABCM: Área bajo la curva-momento

Tiempo Res: Tiempo de residencia

ABC Trap: Área bajo la curva por integral trapezoidal

VdABC: Volumen de distribución de la fase postdistribución.

Cl: Depuración.

F: Biodisponibilidad