

01674
9



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

División de Estudios de Posgrado e Investigación
Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia

MODELO FARMACOCINETICO DE CISAPRIDA
EN EQUINOS

TESIS

QUE PARA OBTENER EL GRADO DE
MAESTRO EN CIENCIAS DE LA PRODUCCION
Y LA SALUD ANIMAL

PRESENTA

MVZ ESP. ARLET M. CASTILLO GONZALEZ



Director de tesis: MVZ PhD. Héctor Sumano López
Comité tutorial: MVZ MSc. Luis Ocampo Camberos
MVZ MSc. Alejandro Rodríguez Monterde

CIUDAD UNIVERSITARIA

2002

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

Dedicatoria

A ti Guerra ...

...que tan cerca de mi
contaminaste dos mil recuerdos
hablándome de la gente sola...
la que quiere...
la que pasa
de las mil maneras de derrotar a
un hombre...
...de otra forma de sentir.

Guerra contra la guerra
...contra el poder
como el elefante y la paloma
la chica que baila
o el marido de la peluquera.

Guerra que pone ofrendas...
creando lazos
abriendo sendas...
donde los desvelos se alojan
y las congojas te piensan
sin encontrar la raíz...

Raíz que enreda mis piernas y
me toca el corazón...
raíz abrazo y me invento
para así
....sobrevivir.

Sin las normas imprecisas de los
torpes, ...sin candados en la
puerta de tu puerta...
hoy la distancia
pregunta por tí...
y te echa de menos
y no puede reír
y todo es un desorden...

la lluvia me atrapa
con ella me seco
camino de prisa
ni busco, ni encuentro
ni paso, ni quiero
ni tengo, ni doy
...ni todo lo contrario.

ACG/PMG

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Agradecimientos:

A Dios, por hacer de mi una mujer muy afortunada.

A los equinos 847, 636, 374, 365 y 395.

A mis padres y hermanos por esa gran lucha individual y de grupo para llegar a ser una familia mas unida. Gracias por enseñarme desde niña la importancia de decir... "los amo".

A Hooch, Golden, Zicatela, Porfirio, Uma, Missi y Donna, mis amigos incondicionales.

A mis amigas: "Las bruxitas".. Gabo, Claus, Lety, Chela, Beto, Angelito....
"por que no están arriba, ni abajo, ni en medio... No encabezan ni concluyen mi lista. No son la número uno, ni el final. Lo que sé es que se destacan por alguna cualidad que transmiten y con la cual desde hace tiempo se ennoblece mi vida. Tampoco tengo la pretensión de ser la primera, la segunda o tercera de sus listas... basta con que me quieran como su amiga"

A Gustavo Adolfo García...mi amigo, hermano y gurú. Mil gracias por su apoyo y por ser parte de lo que hasta hoy ha sido una de las etapas mas hermosas de mi vida...conocer a Daniel.

A los doctores: Francisco Trigo, Gustavo Adolfo García, María Masri y Dennis Brooks por hacer realidad un sueño. Gracias por su confianza.

A Mike, Demonio, Víctor, Paco Quezada, Mireya y a todos aquellos que con sus comentarios y detalles contribuyeron a la conclusión de éste proyecto.

A mis tutores por aceptar formar parte de este proyecto y por su verdadero apoyo.

Al Agrupamiento a caballo como institución y a sus integrantes, por permitirme realizar mi trabajo de la mejor manera.

A Laboratorios Brovel S.A de C.V., por el financiamiento de mi proyecto.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

INDICE

	Página
Índice general	i
Resumen	iii
1.- Introducción	1
1.1 Fisiología del movimiento intestinal en equinos	1
1.1.1 Control de la motilidad	3
1.2 Generalidades de los procinéticos intestinales	5
1.3 Propiedades químicas y mecanismo de acción de los procinéticos intestinales	7
1.4 Estructura química de la cisaprida	10
1.4.1 Mecanismo de acción	10
1.4.2 Farmacocinética y metabolismo en humanos	12
1.4.3 Aplicaciones terapéuticas	13
1.5 Conceptos de farmacocinética	14
1.6 Cromatografía líquida de alta resolución	15
2. Justificación	16
3. Hipótesis	18
4. Objetivos	19
5. Material y Métodos	20
5.1 Fase de campo	20
5.1.2 Administración de cisaprida y obtención de plasma	20
5.2 Fase de laboratorio	21
5.2.1 Preparación de la cisaprida en solución	21

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

5.2.2 Obtención de estándares y reactivos	22
5.2.3 Proceso de extracción de la cisaprida	22
5.2.4 Cromatógrafo	23
5.3 Análisis farmacocinético	23
6. Análisis estadístico	25
7. Resultados	26
8. Discusión	28
9. Conclusiones	31
Referencias bibliográficas	32
Figuras	36
Cuadros	42
Glosario	50

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

MODELO FARMACOCINÉTICO DE CISAPRIDA EN EQUINOS;

MVZ. Esp. Arlet M. Castillo González, MVZ PhD. Héctor Sumano López, MVZ MSc. Luis Ocampo Camberos, MVZ MSc. Alejandro Rodríguez Monterde.

RESUMEN

Los equinos padecen de diversas alteraciones de la motilidad gastrointestinal. Por destacar algunas, se pondera al cólico por impactación o el ileo paralítico posquirúrgico, entre otras. El tratamiento de la hipomotilidad gastrointestinal se basa en la administración de fármacos procinéticos. Históricamente se utilizó la arecolina y más recientemente la eritromicina y la metoclopramida. La cisaprida, es un procinético más específico y con menos efectos colaterales que los anteriores. Se le ha usado de manera empírica en ésta especie y se han utilizado dosis variables (0.1-0.8 mg/kg). Para hacer un uso racional de la cisaprida en equinos es necesario definir su farmacocinética, para lo cual se realizó un ensayo de administración intravenosa e intramuscular de un preparado solubilizado en propilenglicol y pragnamida a una concentración del 2 %. Se emplearon 5 equinos de raza Appendix, de 12 a 16 años de edad, clínicamente sanos, a los que se les administró una dosis de 0.4 mg/kg de cisaprida en ambos casos. Posterior a esto, se tomaron muestras de sangre venosa a diferentes intervalos regulares hasta llegar a las 12 horas. De estas muestras se obtuvieron los plasmas y se congelaron hasta su análisis mediante cromatografía líquida de alta resolución. El análisis permitió una recuperación de 0.08 a 40.0 µg/ml con un error intraensayo < 5% y una recuperación de 98 %. Utilizando los perfiles plasmáticos de cisaprida en el tiempo, se realizaron ensayos para determinar cual era su mejor definición en modelos compartimentales. De acuerdo con los modelos del programa computacional PKAnalyst, se obtuvieron $r > 0.95$ para los modelos 7 y 14, para las vías intravenosa e intramuscular respectivamente. La farmacocinética de la cisaprida por vía intravenosa se define mejor con un modelo abierto de 2 compartimientos con una rápida fase de distribución que requiere tan sólo de una vida media de distribución ($t_{1/2\alpha}$) de 0.6054 ± 0.413 horas. La fase de post-distribución presentó una ($t_{1/2\beta}$) = 3.40 ± 1.065 horas, generando un volumen de distribución del área bajo la curva (V_{dAUC}) = 1.228 ± 0.350 l/kg, lo que indica una buena distribución fuera del compartimiento plasmático, compatible con su mecanismo de acción a nivel de los sitios de liberación de acetilcolina en el intestino del equino, sin embargo, su volumen de distribución en el estado estable (V_{dss}) sólo llega a 0.035 l/kg, considerando redosificación a las 11.2 horas.

La biodisponibilidad por vía intramuscular se calculó en 172.2 ± 11.90 %. Sin embargo, sólo se obtuvo un valor de concentración plasmática máxima de

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

$(C_{p_{max}}) = 11.62 \pm 0.24$ en un tiempo máximo de $(T_{max}) = 34 \pm 3.74$, dada su rápida absorción en una vida media $(t_{1/2abs}) = 0.13 \pm 0.01$. La fase de distribución eliminación también presentó una vida media muy parecida a la de la fase intravenosa.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

MODELO FARMACOCINETICO DE CISAPRIDA EN EQUINOS

1. INTRODUCCION

1.1 Fisiología del movimiento intestinal en equinos

La motilidad gastrointestinal está definida como cualquier actividad motora del tracto gastrointestinal donde se producen movimientos de propulsión, retropropulsión, movimientos de mezcla e ingesta (19,20). Al igual que los músculos del cuerpo, el músculo liso intestinal requiere de estimulación eléctrica para contraerse. Esta contracción u "ondeo lento" viene de un marcapaso en la placa longitudinal del intestino, se difunde al exterior de ésta y de la placa circular, viajando de célula a célula a lo largo de los espacios de unión (1). En los equinos, al igual que en otras especies, el peristaltismo está regulado por la división denominada visceral del sistema nervioso autónomo (SNA) que no tiene innervación dependiente del sistema nervioso central. La división parasimpática del SNA tiene como mediador neurotransmisor a la acetilcolina y como principal nervio eferente al vago, con diversas ramificaciones en todo el árbol visceral. Como sistema de balance se tiene al sistema nervioso simpático, cuyo neurotransmisor posganglionar es la norepinefrina. Estos dos sistemas ejercen la modulación necesaria para que junto con el sistema nervioso visceral sean capaces de movilizar la materia fecal en dirección distal de manera ordenada y automática. El peristaltismo intestinal se basa entonces, en la coordinación de todos estos mecanismos que desembocan en la formación de ondas lentas denominadas "ondas de marcapaso" (1,7).

Cuando se inicia la actividad nerviosa está superimpuesta en ondas lentas y potenciales de acción o picos de potencial, el resultado es una contracción

muscular sincronizada con ondeos lentos. La estimulación parasimpática incrementa la fuerza de contracción, mientras que la estimulación simpática la disminuye. Los patrones de motilidad se han dividido en varias fases, la fase uno se considera un ritmo eléctrico basal, mientras que la fase dos está directamente relacionada con los movimientos contráctiles propulsivos. Mediante un seguimiento del movimiento de la ingesta a lo largo del intestino se ha establecido que esas contracciones individuales están asociadas directamente con movimientos peristálticos y que existe una fase tres que también está relacionada con complejos migratorios mioeléctricos (figura 1). Esta secuencia es mucho más evidente después de la alimentación y del vaciamiento gástrico. A esto se la ha designado como el "limpiador intestinal" ya que barre todo su contenido después de la alimentación o ingesta (7,9,13,21).

Posterior a la ingesta se registran incrementos notables de la actividad eléctrica intestinal cada 2-3 minutos. En el ciego del caballo la presión intraluminal llega a nivel máximo de manera directamente correlacionada con el movimiento de las paredes y la propulsión del contenido intestinal, aproximadamente una vez cada 4 minutos hay un acortamiento y una constricción circular que precipita el contenido del ciego sobre el pliegue dorsal de él mismo (15,22). Es de destacarse que grandes partes de la región craneal y caudal del colon mayor adyacente a la flexura pélvica son sitios frecuentes de obstrucción intestinal idiopática asociada con cólico. Ya en colon, los potenciales eléctricos viajan craneal y caudalmente logrando, al igual que las presiones intraluminales, una fuerza retropropulsiva que mueve el contenido intestinal en dirección al ano (1,9,13,15,20).

En el caballo particularmente se ha medido la motilidad del intestino a través de transductores y electrodos adheridos a la superficie de la serosa

intestinal. Mediante mecanogramas y enterogramas (que tienen una estructura similar al electrocardiograma) se ha registrado la actividad eléctrica y por lo tanto mecánica normal en un equino (7,9,11,14).

1.1.1 Control de la motilidad

Existen diferentes niveles de control del aparato gastrointestinal, el sistema nervioso entérico constituye una vía intrínseca de aporte neuronal y está hecho sobre una completa red de neuronas dentro del intestino que permite un control intrínseco de la motilidad. Estos sistemas incluyen el plexo *mientérico* (de Auerbach), localizado entre los músculos longitudinal y circular, y el plexo *submucoso* (de Meissner), localizado en la mucosa (fig 2). Los plexos de la submucosa a este nivel constan de numerosas neuronas con gran cantidad de sustancia P y de actividad del péptido intestinal vasoactivo (PIV) (7). El plexo *mientérico* está compuesto de un repetido patrón de ganglios, los cuales se extienden a través del tracto gastrointestinal. Con origen en estos ganglios están las neuronas que estimulan directamente al músculo liso vía liberación de la acetilcolina. De los dos niveles que regulan el aparato gastrointestinal, el primero (inespecífico) se encuentra a cargo de sistema nervioso central extrínseco y endocrino; el segundo nivel (específico) está modulado por los componentes nervioso y endocrino intrínsecos localizados dentro del intestino los cuales permiten que el intestino maneje autónomamente sus funciones, basándose en condiciones locales como cantidad y tipo de alimento contenidos en la luz intestinal (7,9,26). Las fibras neuronales dejan los ganglios de la submucosa para proyectarse hacia la mucosa intestinal, lo que refleja un papel secretogénico que puede ser importante en el caso del equino al que se le considera un fermentador del intestino grueso y ciego. También se han

encontrado abundantes células que contienen metionina, encefalina y sustancia P a lo largo de los plexos mesentéricos, muchos de los cuales establecen plexos pluricelulares de fibras varicosas. La abundancia de estas varices esta correlacionada con un alto grado de integración neuronal y al parecer en el caballo no varía de región a región (7,26).

Existe también la estimulación por factores tisulares locales y por diversas hormonas tales como: norepinefrina, epinefrina, acetilcolina, angiotensina, oxitocina y serotonina, entre otras, además de la inervación simpática y parasimpática. La primera se origina en la médula espinal entre los segmentos T5 y L2 e inerva prácticamente todas las regiones del tracto gastrointestinal. Ahí, las terminaciones nerviosas liberan norepinefrina. El simpático, por su parte, se encarga de inervar las porciones más cercanas a la cavidad oral y al ano, ésta inervación tiene origen en los segmentos sacros 2°, 3° y 4° de la médula espinal y en el nervio vago (26). Un punto importante a destacar es que estos marcapasos gastrointestinales son esenciales para el funcionamiento del intestino y es donde las neuronas participan en la propagación de las contracciones retropropulsivas que vienen del marcapaso inicial (9,21,26). Los marcapasos no son estructuras anatómicas, más bien son áreas definidas por actividades derivadas del sistema nervioso intrínseco, por lo que no son estacionarios, sino que se pueden acomodar como respuesta a los requerimientos de motilidad (7,13). En la curvatura mayor del antro gástrico en la capa muscular longitudinales se presentan signos de ondeo suave generados por un marcapaso. Este marcapaso es el responsable de las progresiones del ciclo migratorio que se propaga a lo largo del intestino hasta el íleo coordinando también la actividad que existe en el antro y duodeno para permitir el vaciamiento gástrico. Se considera que la falla de este mecanismo contribuye a que se generen los íleos paralíticos

posquirúrgicos. Otro marcapaso en el ápice del ciego causa diseminación de la actividad eléctrica a lo largo del ciego y colon mayor (13,21). La flexura pélvica tiene también un marcapasos que viene del colon ventral, de tal manera que genera despolarizaciones bidireccionales las cuales inician un ondeo de presión, estas, viajan en propulsión al colon dorsal y en retropropulsión al colon ventral a razón de 4-7 cm por cada 4 segundos. La coordinación de estos marcapasos genera un movimiento coordinado de acarreo del material alimenticio, trasladando posteriormente el material fecal en dirección distal (13,20,21). Véase figura 3.

Este mecanismo resulta importante para mezclar las actividades del intestino grueso y el paso del material del colon hacia el resto del tracto alimenticio, de igual manera controla parcialmente la defecación (20).

1.2 Generalidades de los procinéticos intestinales

En los equinos, al igual que en otras especies, la motilidad del tracto gastrointestinal se ve afectada por diversas patologías, por lo que, el conocimiento de ellas y el control de sus mecanismos es lo que en gran medida puede acercarnos a manejar de forma eficiente los cambios que los fármacos pueden ejercer sobre dicha motilidad.

Para resolver patologías que implican disminución del movimiento ordenado del tracto gastrointestinal como las impactaciones de colon mayor, flexura pélvica y ciego se ha recurrido desde la utilización de las antiguas purgas, previa lubricación y reblandecimiento de la masa con aceite mineral (petrolato líquido) hasta el uso de antihidroxiquinonas, sulfato de magnesio, fármacos colinomiméticos como la arecolina o la fisostigmina y otros derivados del alcaloide del cornezuelo del centeno (3,25). Estos últimos intentan perpetuar o mimetizar la actividad del nervio vago y de sitios

muscarínicos en la pared intestinal. Una de las sustancias más utilizadas fue el carbacol, medicamento que cayó en desuso en la década de los 70s. Las reacciones adversas observadas por la aplicación del carbacol provienen de un incremento del dolor de cólico y que puede conducir a ruptura del intestino. Además de que no tiene ningún efecto sobre la motilidad antroduodenal normal y no funciona para tratar el íleo posquirúrgico (8,9,25).

En los últimos 15 años se han llevado a cabo diversos estudios tanto de la actividad mioeléctrica del intestino en equinos como su motilidad, modulación y secreción. Así mismo, se han realizado estudios farmacológicos para evaluar la respuesta clínica ante el uso de diversos procinéticos (25). Si se administran fármacos antiinflamatorios no esteroideos como la fenilbutazona y el flumixin de meglumina se ve incrementada la actividad intestinal, lo que sugiere que hay una inhibición natural del mecanismo mediado por prostaglandinas. Estos hallazgos son una valiosa razón para usarlos con cautela cuando se pretende controlar grados bajos de dolor y las molestias en general producidas por una impactación de colon. Si se utiliza aceite para reblandecer el contenido intestinal también se verá un aumento en la actividad del intestino grueso (1,3,9).

Existen en la literatura diversos estudios que detallan el uso y las indicaciones de los procinéticos en variadas condiciones. Aunque al inicio de la década de los 70s y 80s se utilizaba preferentemente la metoclopramida, sin embargo, más recientemente se han detectado ventajas clínicas empíricas al usar la cisaprida (6,8,10,12). En el cuadro 1 se resume la información acerca de los estudios sobre cisaprida, destacando lo relevante de cada estudio.

1.3 Propiedades químicas y mecanismos de acción de los procinéticos intestinales

Los mecanismos de acción de estos fármacos son variados y no están completamente entendidos. Sus efectos sobre las funciones gastrointestinales en general reflejan cualquier promoción de un agonista, tal como la acetilcolina por fármacos muscarínicos, o inhibición de un transmisor inhibitorio, como la dopamina. El uso clínico de estos fármacos ha sido limitado por su tendencia a causar efectos sistémicos (1,25). En el cuadro 2 se resume el uso de diferentes fármacos con efecto sobre la motilidad intestinal.

Narcóticos antagonistas. Su uso está basado en la premisa de que hay altos niveles de opioides endógenos circulando en respuesta al dolor y estos interfieren con la motilidad. Su efecto principal es sobre intestino grueso, ejemplo de este grupo son la naloxona y el butorfanol (17).

Colinérgicos agonistas. La acción de la estimulación colinérgica sobre la motilidad intestinal es predominantemente excitatoria. El betanecol es un colinérgico agonista, como éster derivado de la colina, éste actúa exclusivamente como un receptor muscarínico (M2), permite la amplitud de contracción a través del tracto gastrointestinal, incluyendo el esfínter de la parte baja del esófago. Sin embargo, estos efectos sobre la coordinación del intestino delgado pueden ser mínimos, por lo que frecuentemente no se le considera un procinético intestinal. Sus efectos adversos se ven directamente reflejados en la estimulación parasimpaticomimética e incluye contracciones, diarrea, salivación y bradicardia (1,25)

Inhibidores de la colinesterasa. Son usados para incrementar la concentración de acetilcolinesterasa en los receptores del músculo liso. La

neostigmina no sólo tiene actividad anticolinesterasa, puede también estimular directamente los receptores colinérgicos. Resultados complicados con el uso de la neostigmina han demostrado que su uso puede producir picos continuos de actividad (espasmos intestinales). Una sobredosis puede provocar asístole e incluso se han atribuido muertes de equinos debido a su uso (1,9).

α -adrenérgicos antagonistas. Su uso en caballos con ileo posquirúrgico se basa en la premisa de un elevado tono simpático por dolor y estrés. La yohimbina es un α_2 -antagonista específico que revierte la inhibición de la actividad mioeléctrica del ciego causado por xylazina y amitraz. La acepromazina es un α_2 -específico que ha sido utilizado para disminuir la motilidad intestinal, además puede causar hipotensión y vasodilatación (1,9).

Benzaminas. Han sido propuestas por tener tres acciones benéficas en el tratamiento del ileo posquirúrgico. Primero, las benzaminas tienen actividad colinérgica; segundo, tienen actividad antidopaminérgica central y periférica, y por último, interfieren con la actividad de los receptores de serotonina. La metoclopramida es un derivado liposoluble del ácido paraaminobenzoico. Está estructuralmente relacionado a la procainamida, un antiaritmico cardiaco. Además de estos efectos dopaminérgicos a nivel central, la metoclopramida actúa periféricamente de dos formas; como un antidopaminérgico y como un estimulante directo e indirecto de los receptores colinérgicos. Sin embargo, clínicamente estos efectos parecen ser limitados al tubo intestinal superior. Fisiológicamente la metoclopramida antagoniza la emesis por incremento del tono del esfínter en la parte baja del

esófago, incrementando la fuerza y contracción del antro gástrico (efecto gastrocinético), relajando el esfínter pilórico y promoviendo la peristalsis en el duodeno y yeyuno, lo que resulta en un acelerado vaciamiento gástrico y aumento en la velocidad de tránsito del intestino superior (1,3,8).

Antagonistas de la dopamina. La dopamina es un antagonista de la norepinefrina y presenta también un efecto negativo directo sobre la motilidad gastrointestinal. La domperidona es un antagonista de la dopamina con propiedades procinéticas muy similares a la metoclopramida. No tiene actividad colinérgica y no es inhibido por la atropina. La domperidona no atraviesa la barrera hemato-encefálica como la metoclopramida. Sin embargo, al igual que la metoclopramida, la domperidona puede afectar los receptores centrales de la dopamina y así modular el control de la temperatura y la secreción de prolactina (1,25).

1.4 Estructura química de la cisaprida

Químicamente la cisaprida es un sustituto de la benzamina, sintetizado en los años 80's por Janssen Laboratorios, se le denomina como: monohidrato de (\pm) -*cis*-4-amino-5-cloro-N-[1-[3-(4-fluorofenoxi)propil]-3-metoxi-4-piperi dinil]-2-metoxibenzamida; *cis*-4-amino-5-cloro-N-[1-[3-(*p*-fluoropen- toxy) propil]-3-metoxi-4-piperidinil]-0-anisamida. $C_{23}H_{29}ClFN_3O_4$.

Peso molecular 465.95, C 59.29%, H 6.27%, Cl 7.61%, F 4.08%, N 9.02%, O 13.73% (27).

Forma cristalina: 2-propanol, mp 109.8°, prácticamente insoluble en agua.

Categoría terapéutica: Se le clasifica como estimulante peristáltico, usado para el tratamiento de varias condiciones por alteración en el tiempo de vaciamiento gástrico y la motilidad intestinal (1,3). Véase fórmula estructural de la cisaprida en la Figura 4.

1.4.1 Mecanismo de acción

Aunque la cisaprida tiene similitud de efectos finales con la metoclopramida, no cuenta con actividad bloqueadora de la dopamina. Su mecanismo de acción difiere en que ejerce su actividad específica mediante la liberación de la Ach en las terminales nerviosas posganglionares del plexo mientérico del intestino por estimulación de los receptores de la 5-hidroxitriptamina (serotonina), lo que ubica su efecto exactamente donde es requerida; esto es, en la pared del intestino delgado y grueso donde restaura la actividad en forma coordinada (1,9,18). Este incremento en la liberación de Ach explica la habilidad de la cisaprida para incrementar el tono de la parte

baja del esfínter del esófago, mejorando la peristalsis e incrementando el número de contracciones fúndicas acelerando el vaciamiento gástrico (6,12).

La cisaprida produce un efecto bien definido, casi fisiológico, coordinando las contracciones gastrointestinales por que no sólo incrementa la frecuencia, si no que también aumenta la amplitud y el área de la superficie de contracción (9). Es posible que la respuesta a la liberación de Ach en caballos enfermos sea distinta a la respuesta del músculo liso intestinal de caballos sanos, bajo condiciones normales. Se sabe por estudios de Lester *et al.* (13,14) que los equinos sometidos a cirugías generales y por el sólo hecho de ser anestesiados, sufren de hipomotilidad pasajera (< 9 horas). El verdadero ileo posquirúrgico frecuentemente se resuelve en 2 ó 3 días, sólo con terapia de soporte. Algunos clínicos inician la estimulación de la motilidad inmediatamente en el período posquirúrgico cuando hay razón para creer que se presentarán complicaciones por ejemplo, después de una resección de intestino delgado o una anastomosis. (6,8,10,28) .

Se ha descrito que aún la cisaprida no debe considerarse como la panacea del fármaco corrector de de la hipomotilidad intestinal. Es importante resaltar que en cada equino y en cada caso puede incluso, no existir respuesta a ninguno de los fármacos disponibles. Sin embargo, en la práctica clínica la cisaprida se ha ubicado como un excelente promotor de la motilidad intestinal. Así, comparativamente a otros fármacos procinéticos y con base tanto en sus respuesta a la motilidad intestinal, como en sus mínimos efectos colaterales, la cisaprida tiende a ser la alternativa de primera elección (5,10,12,18,23,28) .

1.4.2 Farmacocinética y metabolismo en humanos

La cisaprida tiene buena absorción después de la administración oral. Los picos de concentración de 41 a 61 $\mu\text{g/L}$ ocurren dentro de las primeras 1.3 a 2.3 horas. Se metaboliza ampliamente en hígado, primordialmente por dealquilación e hidroxilación de ciertos metabolitos inactivos, de los cuales el más importante es la norcisaprida. La vida media de eliminación es de 6 a 12 horas y es excretada por leche materna, riñón y heces. La cisaprida exhibe una farmacocinética lineal con dosis orales de 5-20 mg (27).

Biodisponibilidad:

Presentaciones comerciales:

- **Oral:**(suspensión y tabletas) 35-65% (aproximadamente de 50 % bajo condiciones rápidas y 65 % cuando se toma con alimentos)(27).

Experimentalmente:

- **IM:** Absorción rápida y confiable.
- **Rectal:** Absorción baja, 40 %.
- **IV:** Elevada biodisponibilidad en la primera hora.

Efecto de los alimentos: Los alimentos incrementan la cantidad total de cisaprida absorbida. Si la cisaprida se administra 15 minutos antes de los alimentos, la biodisponibilidad se incrementara en un 30 %, lo opuesto se observa cuando se administra la cisaprida 2 horas después de los alimentos. El cambio en la farmacocinética sugiere una reducción en el metabolismo de primer paso. También se ha observado que la biodisponibilidad de la cisaprida se reduce en casos de hipocloridia por ejemplo, bajo terapia de antagonistas H₂ (2,27,30,31).¹

1.4.3 Aplicaciones terapéuticas

En humanos: Antiemético
Esofagitis por reflujo
Constipación
Enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE)
Gastroparesis
Íleo post-quirúrgico

En equinos: Íleo paralítico post-quirúrgico
Impactación de flexura pélvica
Disautonomía equina

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a la cisaprida
Falla renal
Insuficiencia respiratoria
Arritmias cardíacas
Desequilibrio electrolítico no controlado

La cisaprida está contraindicada con fármacos que inhiben el citocromo P450 y la enzima 3A4, o con fármacos que prolongan el intervalo QT en un electrocardiograma. No se recomienda el tratamiento concomitante con antibióticos como la eritromicina, antifungales como el itraconazol y ketoconazol, y antiarrítmicos de la clase I y II (27).

Las reacciones adversas más comunes están relacionadas con la motilidad intestinal y con alteraciones cardiovasculares, donde los intervalos QT se ven prolongados (27).

Son muy escasos los efectos adversos conocidos a nivel de SNC. En el tubo gastrointestinal se puede presentar diarrea, dolor abdominal, constipación y flatulencia. Los efectos oculares, tegumentarios, respiratorios y músculo-esqueléticos son mínimos o nulos. No se ha informado de efecto carcinogénico. No hay evidencia de nefrotoxicidad o hepatotoxicidad (27).

1.5 Conceptos de farmacocinética

La relación entre la dosis disponible de un fármaco a nivel sistémico y los efectos farmacológicos deseados es compleja, pero conceptualmente se considera un proceso que involucra la descripción de las características farmacocinéticas del fármaco en la especie a estudiar y se aplica inicialmente en animales sanos representativos de cada especie. Se conoce que los valores de los parámetros farmacocinéticos pueden cambiar en diferentes estados fisiológicos de la enfermedad. Estos cambios pueden ser acomodados por el ajuste de dosis. (3,4).

La farmacocinética trata del estudio y de las características en el tiempo de la absorción, distribución, metabolismo y excreción del fármaco. Es la descripción matemática de los cambios de concentración de los fármacos dentro del organismo. Además, trata de la relación de estos procesos con la intensidad y duración de los efectos característicos de un fármaco (4,16).

1.6 Cromatografía líquida de alta resolución (CLAR)

La cromatografía líquida de alta resolución, HPLC en inglés (*high pressure liquid chromatography*) comprende una técnica analítica que permite: separar, identificar y determinar compuestos afines en mezclas que difícilmente podrían separarse mediante otro proceso. La técnica se basa en la diferente velocidad con que se mueven los componentes de una mezcla a través de una fase estacionaria, mediante el flujo de una fase móvil. El resultado depende de una adecuada operación y combinación de los elementos del HPLC, es decir; tipo, longitud, diámetro de la columna y fase móvil. La migración diferencial en HPLC es el resultado del equilibrio de distribución de los componentes de una mezcla entre la fase estacionaria y la fase móvil. Dichos componentes se separan en la columna y al salir de ésta, se conducen por la fase móvil hacia un detector. Los registros de las concentraciones y los tiempos de retención en la columna se dan en el orden en que emergen. El cromatograma resultante, muestra cada compuesto que sale de la columna en forma de picos simétricos con un tiempo de retención característico, por lo que este tiempo se emplea para identificar el compuesto. El tiempo de retención se mide desde el momento de la inyección de la muestra, hasta el momento en que aparece el máximo pico en el cromatograma (4,24,29).

2. Justificación

En los equinos la atonía intestinal o hipomotilidad son alteraciones que llegan a calificarse de insalvables después de la manipulación visceral como en el caso de un íleo paralítico donde se registra una falla de los movimientos propulsivos, pero no una total falla de motilidad (9). En los casos de impactación de intestino grueso, con hipomotilidad, es necesario acelerar la motilidad y facilitar la progresión del contenido colónico (9,14,19). En estos casos, se ha ponderado clínicamente el uso de fármacos procinéticos como la metoclopramida que en la década de los 70's e inicio de los 80's fue el fármaco de elección, cuyo mecanismo de acción se basa en la inhibición de vías dopaminérgicas, siendo entonces su efecto indirecto, amén de que puede resultar fácilmente tóxica con la sobredosis (9,25).

La motilidad gastrointestinal en los equinos está regulada por la división denominada visceral del sistema nervioso autónomo (SNA) que no tiene innervación dependiente del sistema nervioso central. La división parasimpática del SNA tiene como mediador neurotransmisor a la acetilcolina y como principal nervio eferente al vago, con diversas ramificaciones en todo el árbol visceral. Como sistema de balance se tiene al sistema nervioso simpático, cuyo neurotransmisor posganglionar es la norepinefrina. Estos dos sistemas ejercen la modulación necesaria para que junto con el sistema nervioso visceral sean capaces de movilizar la materia fecal en dirección distal de manera ordenada y automática. El peristaltismo intestinal se basa entonces, en la coordinación de todos estos mecanismos que desembocan en la formación de ondas lentas denominadas "ondas de marcapaso" (9,20,26). La cisaprida (monohidrato de (\pm) -cis-4-amino-5-cloro-N-[1-[3-(4-fluorofenoxi)-propil]-3-metoxi-4-piperidinil]-2-metoxibenzamida), incrementa la liberación de acetilcolina de las terminales nerviosas

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

postganglionares del plexo mientérico, de tal forma que mejora el tránsito intestinal (6,10,12). Su uso en la práctica equina ha sido amplio, pero empírico, por lo que se requiere conocer la dosis idónea y los intervalos de dosificación basados en la variación entre individuos.

En la implementación de una nueva vía de administración de un fármaco, es fundamental llevar a cabo pruebas de farmacocinética en equinos sanos a fin de conocer con exactitud las características en el tiempo de absorción, distribución, metabolismo y excreción del mismo. Además, conocer la relación de estos procesos con la intensidad y duración de sus efectos característicos (3,4,25). En los últimos 10 años la cisaprida se ha mantenido como el fármaco de elección para restaurar la motilidad intestinal (5,6,8,10,12,18,23,24,28), es por ello que el presente estudio pretende encontrar la relación entre concentración plasmática y nivel de eficacia de la cisaprida, evaluando la farmacocinética individual del medicamento en equinos, estableciendo una dosis idónea y sus intervalos de dosificación basados en la variación entre individuos.

3. Hipótesis

1. Dado que la cisaprida es un fármaco liposoluble y cuyas características de absorción y distribución en otras especies obedecen a una cinética de compartamental, la cisaprida presenta una farmacocinética que puede ser definida mediante modelos compartamentales y que no presenta variación importante entre individuos.
2. Dado que la cisaprida es un fármaco liposoluble y que pueden lograrse preparados a partir de una presentación en polvo con no menos de 97.0 % y no mas de 103.0 % de pureza en base seca, un preparado farmacéutico con base en propilenglicol y pragnamida presenta una biodisponibilidad superior al 70 %.

4. Objetivos

1. Definir las variables farmacocinéticas (AUC, AUMC, Vd_{AUC} , Vd_{ss} , α , β , A, B, $T_{1/2\alpha}$, $T_{1/2\beta}$, Cl_{ss} , Cp_0 , K_{12} , K_{21} , K_{10} y F%) de la cisaprida administrada vía intravenosa e intramuscular a equinos clínicamente sanos.

AUC= Area bajo la curva por integral trapezoidal; AUMC= Area bajo la curva-momento; Vd_{AUC} = Volumen de distribución aparente de la fase posdistribución; Vd_{ss} = Volumen de distribución aparente en la fase estable; α y β = Constantes de distribución y posdistribución respectivamente; A= Extrapolación a tiempo cero de la fase de distribución; B= Extrapolación a cero de la fase de posdistribución; $T_{1/2\alpha}$ = Vida media de distribución; $T_{1/2\beta}$ = Vida media de la fase de posdistribución; Cl_{ss} =Depuración o aclaración en el estado estable; Cp_0 = Concentración máxima plasmática extrapolada al momento cero; K_{12} = Constante de difusión del compartimiento central al periférico; K_{21} = Constante de redistribución del compartimiento periférico al central; K_{10} = Constante de eliminación, F%= Biodisponibilidad (AUC i.m./AUC i.v. x 100).

2. Postular un intervalo de dosificación teórico con el modelo de farmacocinética compartamental que ajuste a las concentraciones de cisaprida en el tiempo.

5. MATERIAL Y METODOS

5.1 Fase de campo

La fase experimental a nivel de campo se realizó en las instalaciones de la Sección Veterinaria del Agrupamiento a Caballo de la Secretaría de Seguridad Pública del D.D.F. ubicado Av. Guelatao No. 100 Col. Alvaro Obregón, Iztapalapa.

5.1.1 Administración de la cisaprida y obtención del plasma

Se utilizaron 5 caballos, machos castrados, de entre 450 y 500 kg de peso, la edad de los animales fluctuó entre los 12 y los 16 años, raza Apéndix (cruza de Cuarto de milla con Pura sangre inglés), a todos se les realizaron hemogramas, perfiles bioquímicos completos y exámenes físicos generales para determinar que se encontraban clínicamente sanos. Se mantuvieron en estabulación con dieta controlada de avena en greña y alfalfa a las 06:00, 12:00 y 18:00 horas, grano rolado únicamente a las 06:00 horas y agua *ad-libitum*.

FASE INTRAMUSCULAR: Se canalizaron las yugulares de los equinos colocando un catéter calibre 14 y una extensión para catéter las cuales se mantuvieron libres de coágulos con solución heparinizada (10,000 UI/lit). Tanto en la fase intravenosa como en la intramuscular, se administraron dosis de 0.4 mg/kg de cisaprida en solución (preparada de manera fresca). Una vez administrado el fármaco se colectaron 10 ml de sangre en tubos heparinizados. Los tiempos de muestreo fueron: 5 minutos, 10 minutos, 30 minutos, 1 hora, 2 horas, 4 horas, 8 horas, 12 horas. Se separó el plasma mediante centrifugación a 4000 rpm. Los plasmas se

colectaron nuevamente en tubos de ensayo sin conservador, se identificaron de acuerdo con el tiempo de sangrado y número de caballo, conservándose en congelación a -20°C hasta el proceso de extracción y determinación de la cisaprida.

FASE INTRAVENOSA: Esta fase se llevó a cabo 10 días después de la intramuscular, los equinos se sometieron a las mismas condiciones de dieta y cateterización que en la fase intramuscular.

5.2 Fase de laboratorio

La preparación de la cisaprida en solución y las determinaciones por CLAR se llevaron a cabo en el área de control de calidad de Laboratorios Brovel ubicado en calle Empresa No. 6 colonia Mixcoac, D.F. La cisaprida en sal, fué donada por laboratorios Brovel S.A. de C.V. y cuyo certificado de análisis mostró una valoración de 99.8 % de pureza.

5.2.1 Preparación de la cisaprida en solución

Debido a que la cisaprida es insoluble en agua, se mezcló con diferentes diluentes tales como alcohol, monoetanolamina, diethanolamina, glicerilformol estabilizado, propilenglicol y pragnamida, siendo la combinación de éstos dos últimos la que dió una buena solubilidad además de contar con un pH muy parecido al de la sangre.

Se prepararon 200 ml de cisaprida como solución madre, con la siguiente composición:

Cisaprida	4g	
Pragnamida	80 ml	= dilución al 2 %.
Propilenglicol	120 ml	

Dado que se desconoce la estabilidad química del preparado en solución después de las 5 horas, los frascos para la administración intramuscular e intravenosa se prepararon tres horas antes de su administración. Se procedió de igual manera para obtener el estándar. La dosis utilizada fue de 0.4 mg/kg, por lo que se prepararon frascos con 10 ml (0.2 g) cada uno

5.2.2 Obtención de estándares y reactivos

Las soluciones estándar se obtuvieron mediante la preparación de una solución madre de cisaprida hasta llegar 0.020 µg/ml (20 ng/ml), a partir de una solución de 10 µg/ml. Los ensayos para la validación del método consistieron en la adición al plasma de una cantidad conocida de cisaprida en solución y el posterior análisis para identificar la cantidad recuperada. Para estandarizar el cromatógrafo se preparó una fase móvil con: acetonitrilo + metanol y una fase acuosa de agua y acetonitrilo (ésta última en una proporción 56:44 (168 ml de agua y 132 ml de acetonitrilo).

5.2.3 Proceso de extracción de la cisaprida

- Los plasmas fueron descongelados a temperatura ambiente
- En un tubo de ensayo de 10 ml se colocaron 2 ml de plasma.
- La muestra se alcalinizó con 0.5 ml de hidróxido de sodio 1 M.
- Las muestras se extrajeron con 6 ml de alcohol heptano-isoamil (95:5 v/v) utilizando un mezclador rotatorio a 10 rpm por 10 minutos.
- La capa orgánica se separó después de centrifugarla a 5000 rpm, por 5 minutos.

- Se realizó nuevamente una extracción con 3 ml de una sol. 0.05 M de ácido sulfúrico y se separó después de la centrifugación.
- La fase ácida que queda se alcalinizó con 150 microlitros de concentrado de amoníaco.
- Se efectuó nuevamente una extracción con 4 ml de una solución de alcohol isoamílico-heptano.
- Posteriormente la capa orgánica se evaporó hasta secarla en un rotavapor con nitrógeno a 55 °C.
- La muestra que resultó se analizó con el HPLC ⁽²⁹⁾.

5.2.4 Cromatógrafo

Se empleó un cromatógrafo líquido de alta resolución .

- Marca Perkin-Elmer (Walnut Creek, CA, U.S.A.).
- Con auto dosificador
- detector UV-200 de variable longitud de onda.
- Detector de operaciones de 276 nanómetros.
- Columna de flujo inverso (15 cm por 2.1 mm) con partículas de 5 micras de hipersilo-ODS (Shandon, Cheshire, U.K.).

5.3 Análisis farmacocinético

Con los valores de las concentraciones plasmáticas en escala de la cisaprida se construyeron relaciones individuales de logaritmo. De la concentración plasmática contra tiempo y en cada caso se realizó un estudio farmacocinético compartamental mediante la aplicación del paquete computacional PKAnalyst¹. Se aplicó el modelo 7 para la fase intravenosa y

¹ MicroMathSci. Salt Lake City, Utha. USA (1995).

el 14 para la vía intramuscular (Véanse anexos 1 y 2), ambos proporcionaron una confiabilidad estadística ($r \geq 0.95$).

Algunos datos como volumen de distribución de área ($Vd_{\text{área}}$), volumen de distribución en el estado estable (Vd_{ss}), depuración sistémica (Cl_s) y concentración en plasma al momento cero (Cp_0) se obtuvieron aplicando los modelos propuestos por Rowlan y Tozer ⁽¹⁴⁾ y cuyas fórmulas generales se presentan a continuación:

Fórmula general para la cinética IV

$$C_t = Ae^{-\alpha \cdot \text{Tiempo}} + Be^{-\beta \cdot \text{Tiempo}}$$

Volumen de distribución área:

$$Vd \text{ área} = \frac{Cp_0 \log}{(A/\alpha + B/\beta) \cdot \beta}$$

Volumen de distribución en el estado estable:

$$Vd_{\text{ss}} = \frac{\text{Dosis} \cdot \text{AUMC}}{\text{AUC}^2}$$

Concentración de cisaprida en plasma al momento cero

$$Cp_0 = A + B \log$$

Donde A = concentración de cisaprida al momento cero, extrapolado por linealización de residuales.

B = concentración de la fase terminal.

Fórmula general para la cinética IM

$$C_t = A e^{-\alpha \cdot (Time - T \text{ lag})} + B e^{-\beta \cdot (Time - T \text{ lag})} + C e^{-K_{AB} \cdot (Time - T \text{ lag})}$$

6. Análisis estadístico

Se utilizó estadística inferencial mediante la cual se comparó el comportamiento de la cisaprida administrada vía intramuscular e intravenosa a los 5, 10, 30, 60, 120, 240, 480 y 720 minutos, mediante una prueba de hipótesis para muestras pareadas usando la prueba de "t" de Student con 4 grados de libertad y un nivel de significancia de $\alpha = 0.05$. La concentración del fármaco en ambas vías se caracterizó mediante los siguientes estimadores estadísticos: media, desviación estándar y coeficiente de variación, calculadas en cada período de tiempo.

Se utilizó el procedimiento de regresión lineal para explicar la tendencia de eliminación a través del tiempo, considerando éste como una variable independiente transformada en logaritmos, y se estimó el coeficiente de correlación y de determinación para comprobar el ajuste del modelo.

Se realizaron gráficas de las medias y sus desviaciones estándar paralelas a la concentración de cisaprida en el plasma, determinando el mínimo y máximo teórico en los cuales el efecto de la cisaprida desaparece.

Donde A = concentración de cisaprida al momento cero, extrapolado por linealización de residuales.

B = concentración de la fase terminal.

Fórmula general para la cinética IM

$$C_t = A e^{-\alpha \cdot (Time - T \text{ lag})} + B e^{-\beta \cdot (Time - T \text{ lag})} + C e^{-K_{AB} \cdot (Time - T \text{ lag})}$$

6. Análisis estadístico

Se utilizó estadística inferencial mediante la cual se comparó el comportamiento de la cisaprida administrada vía intramuscular e intravenosa a los 5, 10, 30, 60, 120, 240, 480 y 720 minutos, mediante una prueba de hipótesis para muestras pareadas usando la prueba de "t" de Student con 4 grados de libertad y un nivel de significancia de $\alpha = 0.05$. La concentración del fármaco en ambas vías se caracterizó mediante los siguientes estimadores estadísticos: media, desviación estándar y coeficiente de variación, calculadas en cada período de tiempo.

Se utilizó el procedimiento de regresión lineal para explicar la tendencia de eliminación a través del tiempo, considerando éste como una variable independiente transformada en logaritmos, y se estimó el coeficiente de correlación y de determinación para comprobar el ajuste del modelo.

Se realizaron gráficas de las medias y sus desviaciones estándar paralelas a la concentración de cisaprida en el plasma, determinando el mínimo y máximo teórico en los cuales el efecto de la cisaprida desaparece.

Resultados

En total, se llevo a cabo el análisis de 80 muestras de plasma equino post-administración de cisaprida a las dosis indicadas. Con los datos obtenidos del plasma control se calculó una tasa de recuperación mayor al 95 %, un error intraensayo del 35 % y límites de detección que fluctúan entre los 3.150 ng/ml. Con base en la curva de recuperación se estimaron los valores en ng/ml de las muestras de plasma problema.

En los cuadros 3 y 4 se presentan las relaciones de la concentración plasmática en cada uno de los tiempos, sus medias y sus desviaciones estándar de todas las muestras, vía intramuscular e intravenosa. Las curvas promedio con sus desviaciones estándar se grafican en las figuras 5 y 6.

Los datos de las concentraciones plasmáticas se incorporaron al programa computacional PKAnalyst y se analizaron las confiabilidades (valores r) de los diferentes modelos. Los modelos que ofrecieron una $r > 0.95$ en todos los casos fueron el 7 y 14 para la vía intravenosa e intramuscular, respectivamente.

En los cuadros 5 y 6 se listan los valores farmacocinéticos individuales así como las medias, desviaciones estándar y valores de la mediana de dichos valores.

El análisis estadístico de los resultados mediante una prueba "t" de Student para muestras pareadas demuestra que existe una diferencia estadísticamente significativa entre las curvas logradas por la vía intravenosa e intramuscular, excepto a los 30 minutos; tiempo en el que se decusan los valores de distribución de la curva por la vía intravenosa y los valores de la fase intramuscular. Los datos estadísticos relevantes se presentan en el cuadro 7.

En todos los casos se corroboró el valor de la regresión y se obtuvieron valores compatibles con una $r > 0.95$.

8. Discusión

Para este estudio se reclutó un número de equinos equivalente al utilizado en otros estudios de cinética (5,24). Se constató clínicamente y mediante pruebas de laboratorio básicas (químicas sanguíneas y hemogramas) que los animales se encontraban en buen estado de salud, conformando así un grupo suficientemente homogéneo de acuerdo con los requerimientos internacionales. Se eligió utilizar clínicamente la vía intravenosa e intramuscular en función de que, en equinos, éstas dos vías parenterales son regularmente las más utilizadas y dado que una presentación oral puede no ser la recomendable en pacientes con trastornos de la motilidad gastrointestinal, como puede ser la enteritis. En otras palabras, es poco probable que un clínico elija la vía oral cuando precisamente es ahí donde se ubica el problema.

Para el análisis de las concentraciones de cisaprida se utilizó el método implementado por Woestenborghs R. et al, éste ensayo permitió la obtención de recuperaciones > 95 % con un mínimo error intraensayo. Los resultados de la farmacocinética de la cisaprida en equinos, utilizando un preparado a base de propilenglicol y pragnamida se pueden describir de la siguiente manera: El fármaco tiene una distribución muy buena con V_{dAUC} aparente de 1.22 l/kg y valores V_{dss} aún mayores que pueden llegar a 2 l/kg. Este comportamiento era de esperarse si se quiere obtener un efecto a nivel de la mucosa intestinal donde se encuentran las placas de Peyer que liberan Ach para modular el efecto de la cisaprida. Compatible con un medicamento de una vida media de eliminación β de más de 3 horas, la cisaprida mostró una depuración baja, de 4 ml/kg/min. Sin embargo, el análisis de las microconstantes K_{12} , K_{21} y K_{10} indica una tendencia a permanecer poco

tiempo adherida a los tejidos. Si se considera que el valor de la depuración fue $(Cl_B) = 8.678 \pm 0.537$ ml/kg/minuto y que se ha identificado en otros estudios un nivel terapéutico mínimo aproximado de 0.01-0.04 $\mu\text{g/ml}$ lo que sugiere un intervalo de dosificación en éste estudio de 8-10 horas, dependiendo de la severidad del problema clínico.

En medicina humana y bajo algunos modelos de farmacocinética y farmacodinamia de la cisaprida se ha postulado que el nivel mínimo al cual puede tener efecto procinético la cisaprida fluctúa entre 2 y 4 ng/ml de plasma, esto es, una concentración in vitro de 1×10^{-6} M de cisaprida suficiente para generar un efecto procinético (11,30,31). Si esto se aplica a equinos entonces el intervalo de dosificación que se sugiere va de 4 a 8 horas con rangos muy variables de 4.16 a 6.6 horas. En humanos algunos estudios clínico-farmacocinético-farmacodinámicos sugieren intervalos de cada 6 horas cuando la dosis es de 0.14 mg/kg y de cada 12 horas con dosis de 0.3 mg/kg (31), si se considera el valor promedio de cisaprida plasmática que se presenta en los cuadros 5 y 6 vía intravenosa e intramuscular, respectivamente.

Un dato difícil de explicar, obtenido en éste ensayo es el de la biodisponibilidad observada que alcanza el 189 %. Aunque el estudio cinético realizado aquí no ofrece una explicación directa; se puede inferir sobre éste fenómeno: Cuando se aplica la cisaprida vía intravenosa existe una depuración eficiente que se manifiesta por su comportamiento en dos compartimientos con una rápida fase de distribución y un punto de inflección a los 6.9 ng a partir de ese momento. Véase figura 6. Es probable que cuando se administra la cisaprida vía intramuscular se genere un fenómeno de redistribución que haga más difícil de depurar a la cisaprida. En los dos estudios existentes sobre farmacocinética de cisaprida en equinos

se percibe un fenómeno muy similar con una aparentemente mayor F % por vía intragástrica, aunque los autores no expresan el resultado de esa manera dado que usaron diferentes dosis vía intravenosa e intragástrica en uno de los estudios y las vías intravenosa e intrarectal en el otro (5,24). Cabe mencionar que uno de esos artículos se publicó en el transcurso de éste ensayo, las demás variables farmacocinéticas son muy parecidas entre este último estudio referido y el presente.

Resulta interesante agregar que en humanos no se ha evaluado farmacocinéticamente la vía intravenosa, pero se ha determinado que tiene un amplio índice terapéutico y que su absorción se puede ver sustancialmente modificada por el efecto de diversos tipos de comida, por ejemplo el jugo de toronja (2). Este último añade valor al presente estudio ya que eligió para administración una ruta que evadiera estos problemas.

9. Conclusiones

La cisaprida en solución puede administrarse tanto por vía intravenosa como intramuscular, aunque se prefiere la segunda dado que en la vía intravenosa se detectaron reacciones anafilactoides de intensidad moderada a severa en un caso, la presentación clínica fue aumento de la frecuencia cardiaca (88/min), frecuencia respiratoria 36/min, nistagmus, excitación, movimientos de carrera, contracción muscular generalizada, sudoración; el equino fue finalmente sustituido por otro.

Si se requiere un efecto de mayor intensidad que el que potencialmente lograría la dosis usada en éste estudio se requerirá una dosis intramuscular 30 % mayor a 0.4 mg/kg, pero dado que la fase de eliminación se extiende por la vía intramuscular, el intervalo de dosificación puede extenderse a 8 horas. Sería necesario realizar estudios de eficacia en la corrección de defectos de la motilidad intestinal bajo diversas circunstancias clínicas, así como el efecto conjunto que pueden generar dos procinéticos juntos en casos difíciles.

Este estudio da paso a la utilización de un producto concreto de cisaprida para administración intramuscular y con ello se podrán realizar ensayos clínicos midiendo motilidad y tono gastrointestinal para determinar cual es el intervalo de dosificación en diversas patologías o bien evaluar la tasa de vaciamiento gástrico con nuevas tecnologías.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Adams R.H. Veterinary Pharmacology and Therapeutics. 7^a ed. Iowa state University press, USA 1995.
2. Annette G. S., Yan G. D., Russell A. s: Gillian S. M. Influence of grapefruit juice on cisapride pharmacokinetics. Clinical Pharmacology and Therapeutics. 1999; 65 (4) 395-401.
3. Baggot J.D. Principles of Drugs Disposition in Domestic Animals; The Basis of Veterinary Clinical Pharmacology. 1977; pp. 48-72.
4. Craigmill A.L. et al. Handbook of comparative pharmacokinetics and residues of veterinary therapeutic drugs. CRC press, USA 1994.
5. Cook G., Papich M G., Malcom C.R and Bowman K.F. Pharmacokinetics of cisapride in horses after intravenous and rectal administration. Am. J. Vet. Res. 1997; 58: 1427-1430
6. De Geest J., Vlaminck K., Muylle E., Deprez P., Sustronck B, and Picavet M.T. A clinical study of cisapride in horses after colic surgery. Equine vet. Educ. 1991; 3: 138-142.
7. Gerring E.L. All wind and water: some progress in the study of equine gut motility. Equine vet J. 1991; 23 (2) 81-85.
7. Gerring E.L and King J.N. Cisapride in the prophylaxis of equine post operative ileus. Equine vet J. Suppl. 1989; 7: 52-56.
8. Gerring E.L. Factors affecting gut motility. Equine vet. Educ. 1191; 3: 146-148.
9. Gerring EL., King J.N., Edwards G.B., Pearson H., Walmsley J.P., and Greet T.R.C. A multicentre trial of cisapride in the prophylaxis of equine post operative ileus. Equine Veterinary Education. 1991; 3: 143-145.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

10. Hsu-Ju-YU; Hsu-Mei-YU; Hsu-Hsing-Chu; Lu-Chang-Sha; Wang Cho-FU; Chen-Pon-Chuan; Lu-Chung-Lung. A comparative bioavailability study on two brands of cisapride tablets using univariate and multivariate statistical methods. *Journal of food and drug analysis*. 1998; 6 (4) 703-711.
12. King J.N. and Gerring E.L. Actions of the novel gastrointestinal prokinetic agent cisapride on equine bowel motility. *J. Vet. Pharmacol. Therap.* 1988; 11: 314-321.
13. Lester G.D., Bolton J.R and Thurgate S.M. Computer-based collection and analysis of myoelectric activity of the intestine in horses. *Am. J. Vet. Res.* 1992; 53: 1548-1552.
14. Lester G.D., Bolton J.R Cullen L.K and Thurgate S.M. Effects of general anesthesia on myoelectric activity of the intestine in horses. *Am. J. Vet. Res.* 1992; 53: 1553-1557
15. Ross M.W., Donawick W. J., Sellers A.F. and Lowe J.E. Normal motility of the cecum and right ventral colon in ponies. *Am. J. Vet. Rec.* 1986; 47: 1756-1762.
16. Rowland M., Tozer T.N. (1989) *Variability In Clinical Pharmacokinetics: Concepts and Applications 2nd*. Ed. Pp. 197-211- Lea & Febiger, Philadelphia.
17. Ruckebusch Y., and Roger T. Prokinetic effects of cisapride, naloxone and parasympathetic stimulation at the equine ileo-caeco-colonic junction. *J. Vet. Pharmacol. Therap.* 1988; 11: 322-329.
18. Sasaki N., and Yoshihara T. : The Effect of Orally Administered Cisapride on Intestinal Motility in Conscious Horses. *J. Vet. Med. Sci.* 2000; 62 (2): 211-213.

19. Sellers A.F., Lowe J.E., and Rendano V.T. Equine colonic motility: Interactions among wall motion, propulsion and fluid flow. *Am J. Vet. Res.* 1984; 45: 357-360.
20. Sellers A.F, Lowe JE, Brondum. Motor events in equine large colon. *Am. J. Physiology* 1979; 237: 457-464.
21. Sellers A.F, Lowe JE, Drost CJ, et al. Retropropulsion-propulsion in equine large colon. *Am J Vet Res.* 1982; 43: 390-396.
22. Simmons H.A., Ford E.J.H. Liquid flow and capacity of the caecum and colon of the horse. *Reserch in veterinary science.* 1990; 48: 265-266.
23. Steinebach M.A., and Cole D. Use of cisapride in the resolution of pelvic flexur impaction in a horse. *Can Vet J.* 1995; 36: 624-625.
24. Steel C. M., Bolton J.R., Preechagoon, Y., Charles B.G. Pharmacokinetics of cisapride in the horse. *J. Vet. Pharmacol. Therap.* 1998; 21: 433-436.
25. Sumano L. H., Ocampo C. L. *Farmacología veterinaria.* 2^a ed. McGraw-Hill Interamericana, México 1997.
26. Swenson M.J. *Dukes Physiology of Domestic Animals.* Ninth edition, 1977; pp 216-249.
27. USP DI 1999 19TH Edition, Micromedex Vol I, Drug inflammation for the health care professional pp 869.
28. Velden M. A., and Klein W.R. The effects of cisapride on the restoration of gut motility after surgery of small intestine in horses; a clinical trial. *Veterinary Quartely* 1993; 15: 175-179.
29. Woestenborghs R., Lorreyne W., Rompaey V. and Heykants J. Determination of cisapride in plasma and animal tissues by high-performance liquid chromatography. *Journal of Cromatography* 1988; 424: 195-200.

30. Yamamoto T., Takano K., Kuyama Y., Yamanaka M., Koike Y., Mineshita S. Pharmacokinetic characteristics of cisapride in elderly patients. *International Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics*. 1998; 36 (8) 432:434.
31. Zhou H., Herron J., Clyde C., Lee P., Mechlinski W., Pesco K. L. Pharmacokinetic profile of cisapride 20 mg after once-and twice-daily dosing. *Clinical therapeutics* 1998; 20 (2) 292-298.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

9. FIGURAS

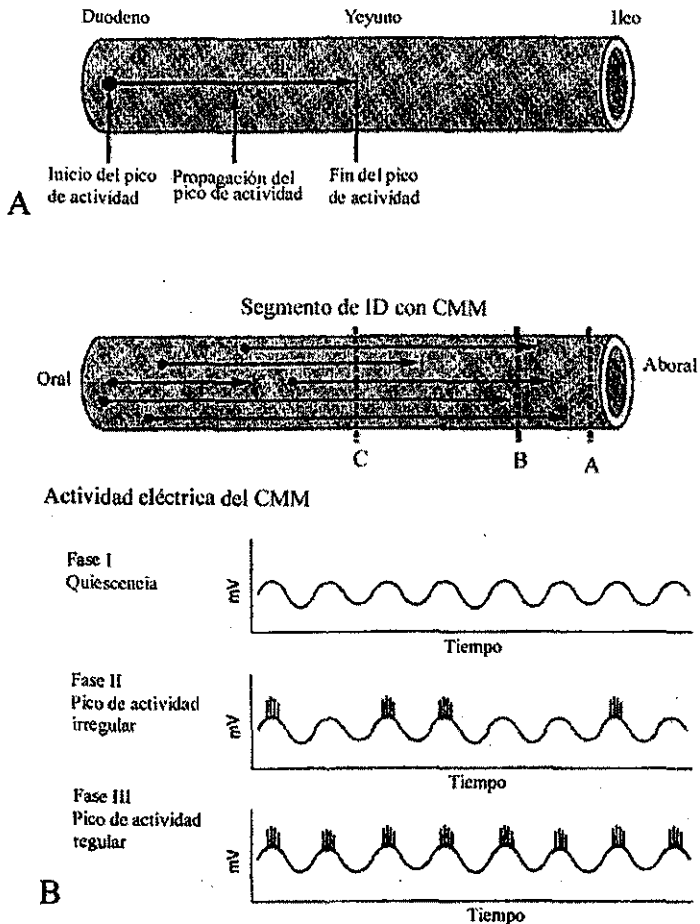


Figura 1. Diagrama para esquematizar la propagación del potencial de acción en el intestino delgado. *A*, Las flechas indican el sitio donde inicia y termina la propagación. *B*, Complejo mioeléctrico de migración del intestino delgado. Este patrón de actividad progresa gradualmente hacia íleo. Estos patrones se describen como una quiescencia, actividad regular e irregular en picos los cuales corresponden con la actividad mecánica de quiescencia y la peristalsis, respectivamente.

Copiado de Equine Internal Medicine, Reed, S. M; 1998.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

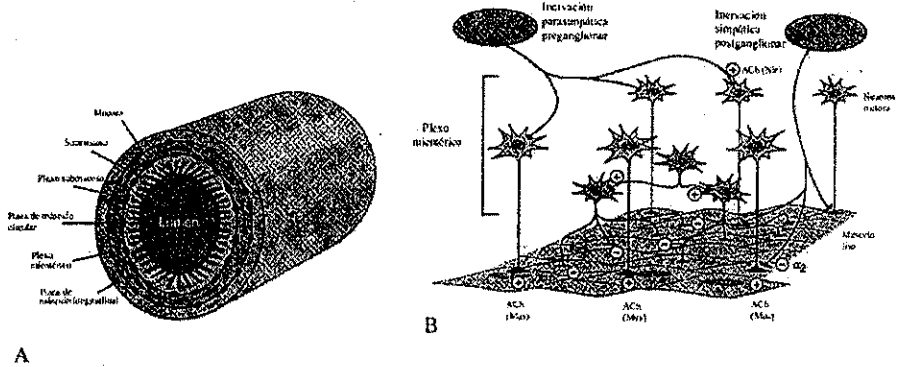


Figura 2. Sistema nervioso entérico. A. Morfología del tracto intestinal. B, plexo mientérico. C. Entradas múltiples de la sinapsis sobre el ganglio entérico y el músculo liso. La inhibición y estimulación del músculo liso está controlada por dos sistemas. La estimulación está realizada por propiedades eléctricas intrínsecas del músculo, y por neuronas motoras intestinales creando un ondeo suave. Las neuronas motoras representan a los receptores muscarínicos que estimulan el músculo liso. Estas neuronas están estimuladas por la inervación parasimpática preganglionar a los receptores nicotínicos. La inhibición está provista tanto por neuronas simpáticas posganglionares como por neuronas intrínsecas. Las neuronas conductoras despolarizan espontáneamente produciendo relajación en el músculo liso vía inhibición de las siguientes neuronas. Copiado de: Equine Internal Medicine. Reed, S.M., 1998.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

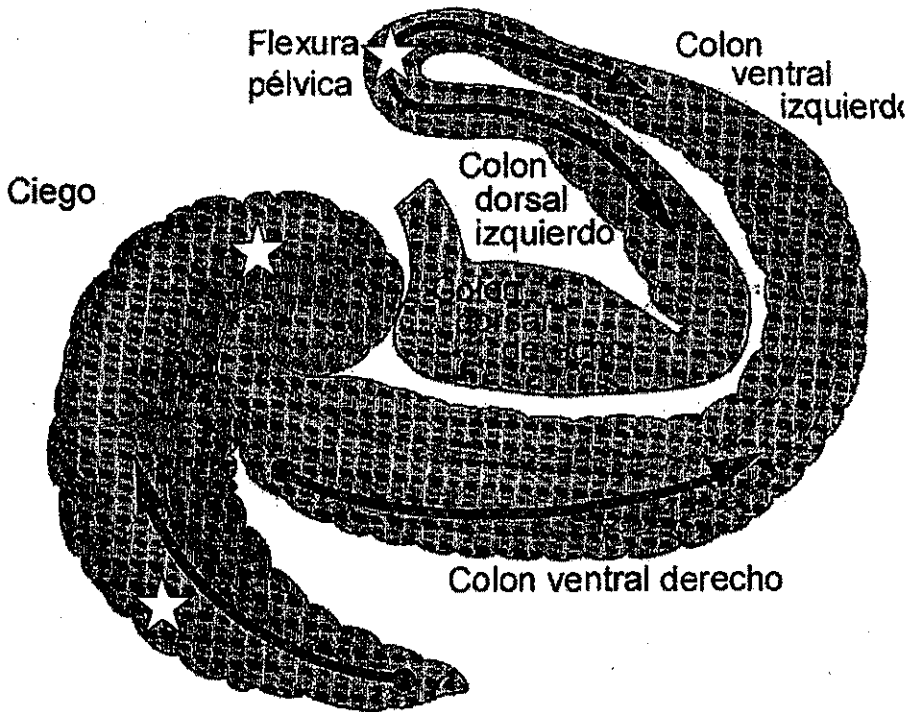


Figura 3. Las estrellas indican la ubicación de los marcapasos dentro de la musculatura del colon mayor y ciego. Estos marcapasos son responsables tanto del flujo propulsivo como el retropropulsivo.

Copiado de Equine Internal Medicine, Reed, S.M; 1998.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

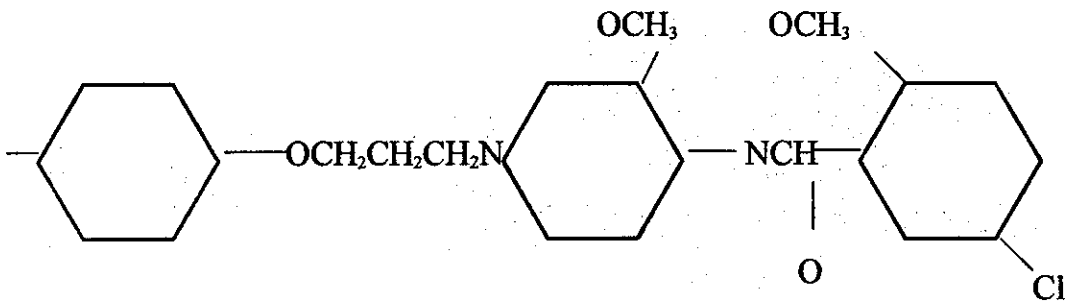


Figura 4. Fórmula estructural de la cisaprida

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

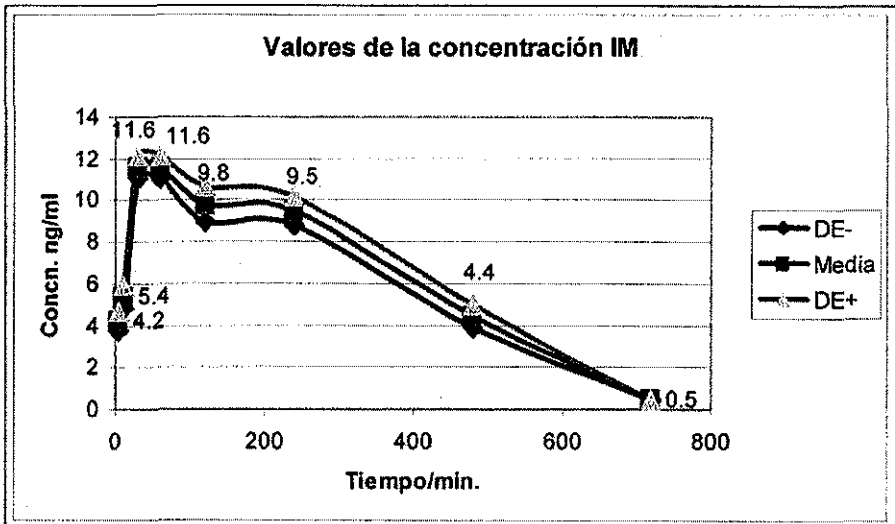


Figura 5. Gráfica de la media \pm DE de la distribución de cisapride administrada IM a una dosis de 0.4 mg/kg, valores de los 5 equinos.

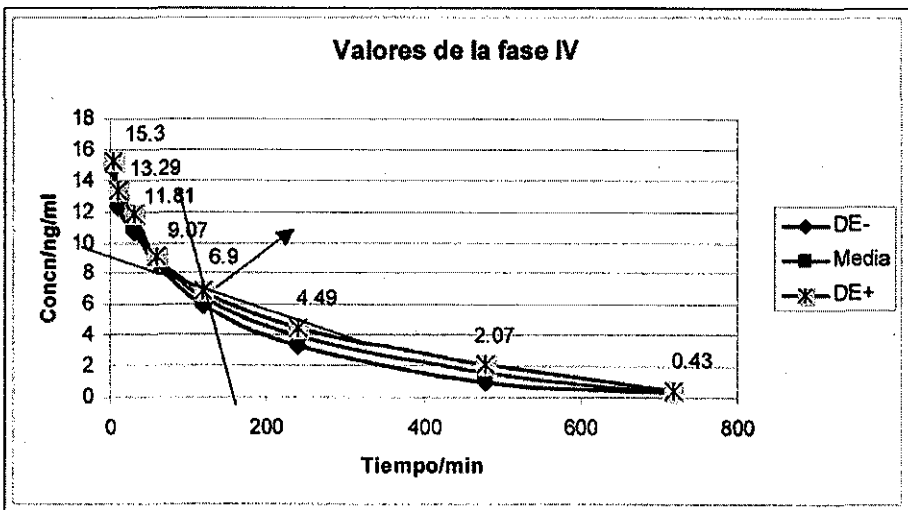


Figura 6. Gráfica de la media \pm DE de la distribución de cisapride administrada IV a una dosis de 0.4 mg/kg, valores de los 5 equinos.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

10. Cuadros

Cuadro 1. Estudios básicos sobre el uso de cisaprida y sus efectos.

Raza	No.anim/ Tipo de estudio	Procinético utilizado	Observaciones	Referencia
42 equinos de diferentes razas, edades y sexos. Remitidos al hospital para grandes especies de la universidad de Ghent, Bélgica.	Estudio clínico en animales en fase posquirúrgica. - Sin grupo control.	Cisaprida IV e IM a dosis de 0.1 mg/kg. con intervalos de 8 horas	-Buen efecto procinético en la unión ileo-cecocolica. -Buen vaciamiento gástrico por incremento de la coordinación gastro-duodenal. -Defecación 24 hrs. posquirúrgica. -Aumento en la frecuencia cardiaca inmediato a la administración.	5. De Geest
5 yeguas adultas	Estudio farmacocinético. -Sin grupo control.	-Cisaprida IV a dosis de 0.1 mg/kg. -Cisaprida rectal a dosis de 0.1 mg/kg + propilen glicol	-Buenos niveles séricos con la admón. IV y poca absorción con la administración rectal.	4. Cook
4 Ponies Welsh Mountain	Estudio clínico profiláctico en ileo paralítico posquirúrgico inducido experimentalmente. -Con grupo control -Con grupo comparativo con el uso de Doperidona	Cisaprida IM a dosis de 0.1 mg/kg. a las 8, 18, 42, 54 y 66 horas posquirúrgico.	-No efectos adversos -Buena restauración de los sonidos intestinales.	10. Gerring
81 equinos de diferentes razas. 29 Thoroughbred 25 Hunter 20 Pony 07 otros	Estudio multicéntrico profiláctico en ileo paralítico. -Sin grupo control.	-Cisaprida IM a dosis de 0.1 mg/kg a las 3, 11 y 19 horas posquirúrgico.	-Reacciones adversas en tres casos. -Efectivo en 70 % de los equinos. -17 % de los equinos sin efectos adversos. -7 % de los equinos con resultados inefectivos. -5% de los equinos con registro de resultados equivocados.	9. Gerring
5 equinos PSI	Estudio farmacocinético -Con un equino como control.	-Cisaprida IG a dosis de 0.1 mg/kg, 0.2 mg/kg y 0.4 mg/kg en 5 equinos. - A 4 de éstos también se les administró una dosis única de 0.1 mg/kg IV	-Buena tolerancia pos administración única de cisaprida. -No se observaron efectos adversos.	22. Steel

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

Cuadro 2. Fármacos con efecto sobre la motilidad del tracto gastrointestinal.

Fármaco	Dosis	Vía	Intervalo de dosis	Sitio de acción	Efectos colaterales
Bataneol	0.025 mg/kg	SC	???	Estómago	Salivación, cólico leve
	2.5 mg	SC	3 hr		
Carbacol	0.01 mg/kg	IV	3 hr	Íleo	Salivación
Cisaprida	0.1 mg/kg	IM	8 hr	Intestino delgado	Taquicardia leve
	0.1 mg/kg	IV	8 hr	Intestino grueso	Cólico leve
Domperidona	0.2 mg/kg	IV	6 hr	Estómago e intestino delgado	???
Eritromicina	0.033 mg/kg	Infusión IV por 20 minutos.	???	Tracto entérico	Diarrea
	0.1 mg/kg	IV	4 -6 hr		
Metoclopramida	0.04 mg/kg/hr	Infusión IV cont.	Continuo	Intestino delgado	SNC signos extra-piramidales
		Infusión IV por 30 minutos.			
	0.5 mg/kg 0.25 mg/kg	Intervalos de 3 hr. Para infusiones siguientes			
Naloxona	0.01 mg/kg	IV	???	Intestino grueso	Diarrea, cólico
	0.05 mg/kg	IV			
Neostigmina	0.022 mg/kg	SC, IV	2 hr	Intestino grueso	*Falla en el vaciamiento gast. *Asistole por elevadas dosis IV. * Cólico leve
Fonoxibenzamina	200 mg	Infusión IV cont.	15-24 hr	???	Hipotensión
Yohimbina	0.125 - 0.25 mg/kg	IV	3 hr	Tracto entérico	SNC
	0.15 mg/kg	IV			
	0.075 mg/kg	IV			

Copiado de: Equine Internal Medicine; Reed, S.M 1998.

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA

Cuadro 3. Concentración plasmática de cisaprida en equinos obtenida mediante CLAR después de la administración intravenosa de cisaprida (ng/ml).

Tiempo (min)	No. 847	No. 636	No. 374	No. 365	No. 395	MEDIA ± DE	CV	Mediana
5	15.0	14.7	15.5	14.9	14.9	15.00 ± 0.26	1.8	14.9
10	13.6	13.2	12.9	12.2	12.6	12.90 ± 0.48	3.7	12.9
30	12.4	11.5	11.0	11.3	11.0	11.44 ± 0.56	4.9	11.3
60	9.1	8.9	8.6	9.0	9.0	8.92 ± 0.17	1.9	9
120	6.3	6.8	7.0	6.0	6.0	6.42 ± 0.41	6.4	6.3
240	4.0	4.2	4.6	3.0	3.8	3.92 ± 0.53	13.5	4
480	1.8	1.0	2.0	2.1	1.0	1.58 ± 0.48	30.6	1.8
720	0.5	0.3	0.3	0.4	0.4	0.38 ± 0.07	19.7	0.4

Cuadro 4. Concentración plasmática de cisaprida en equinos obtenida mediante CLAR después de la administración intramuscular de cisaprida (ng/ml).

Tiempo (min)	No. 847	No. 636	No. 374	No. 365	No. 395	MEDIA ± DE	CV	Mediana
5	4	4	5	4	4	4.2 ± 0.44	10.6	4
10	5	5	6	5	6	5.4 ± 0.54	10.1	5
30	12	11	12	12	11	11.6 ± 0.54	4.7	12
60	12	12	12	11	11	11.6 ± 0.54	4.7	12
120	10	9	9	10	11	9.8 ± 0.83	8.5	10
240	10.5	9	9	10	9	9.5 ± 0.70	7.4	9
480	4	5	4	5	4	4.4 ± 0.54	12.4	4
720	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5 ± 0		0.5

**TESIS CON
FALJA DE ORIGEN**

Cuadro 5. Valores farmacocinéticos de cisaprida vía IV

	EQUINOS DE LA FASE INTRAVENOSA					
EQUINO	847	636	374	365	395	MEDIA ± DE
Peso/kg.	500	475	500	450	500	485 ± 22.36
Dosis total (mg)	200	190	200	180	200	194 ± 8.94
Variables						
AUC ng/ml/h	48.41	43.82	48.96	47.96	42.03	46.23 ± 2.78
AUMC ng/ml/h	214.19	153.22	197.75	266.59	148.14	195.96 ± 43.44
Vdauc (l/kg)	122	96	93	190	113	122.8 ± 35.266
Vdss (l/kg)	0.03	0.03	0.03	0.04	0.03	0.035 ± 0.005
α (h ⁻¹)	1.02	2.96	1.04	0.61	0.82	1.292 ± 0.847
β (h ⁻¹)	0.19	0.27	0.24	0.12	0.24	0.218 ± 0.052
A ng/ml	7.23	3.60	9.18	10.94	6.58	7.507 ± 2.4827
B ng/ml	8.24	11.88	11.69	3.84	8.36	8.803 ± 2.932
T _{1/2} α (h)	0.67	0.23	0.06	1.21	0.84	0.605 ± 0.413
T _{1/2} β (h)	3.47	2.48	2.84	5.44	2.81	3.408 ± 1.065
Cl _s ml/kg/min	8.26	9.12	8.16	8.34	9.51	8.67 ± 0.537
C _{po} ng/ml	15.47	15.48	20.87	14.78	14.94	16.308 ± 2.298
K ₁₂	0.26	0.55	4.28	0.18	0.14	1.085 ± 1.607
K ₂₁	0.63	2.33	5.93	0.25	0.56	1.945 ± 2.1228
K ₁₀	0.31	0.35	0.42	0.30	0.35	1.148 ± 0.327
Resid time	4.42	3.49	4.03	5.55	3.52	4.202 ± 0.757

AUC= Area bajo la curva por integral trapezoidal; AUMC= Area bajo la curva-momento; Vd_{Area}= Volumen de distribución aparente de la fase posdistribución; Vd_{ss}= Volumen de distribución aparente en la fase estable; α and β = Constantes de distribución y posdistribución respectivamente; A= Extrapolación a tiempo cero de la fase de distribución; B= Extrapolación a cero de la fase de posdistribución; T_{1/2} α = Vida media de distribución; T_{1/2} β = Vida media de la fase de posdistribución; C_{po}= Concentración máxima plasmática extrapolada al momento cero; K₁₂= Constante de difusión del compartimiento central al periférico; K₂₁= Constante de redistribución del compartimiento periférico al central; K₁₀= Constante de eliminación.

TESIS CON
FOLLA DE ORIGEN

Cuadro 6. Valores farmacocinéticos de cisaprida vía IM

	EQUINOS DE LA FASE INTRAMUSCULAR					
EQUINO	847	636	374	365	395	MEDIA ± DE
Peso/kg.	500	475	500	450	500	485 ± 22.36
Dosis total (mg)	200	190	200	180	200	194 ± 8.94
Variables						
AUC ng/ml/h	83.86	82.86	78.02	87.02	78.47	82.04 ± 3.39
AUMC ng/ml/h	423.73	465.19	404.83	475.72	378.14	429.52 ± 36.57
β (h ⁻¹)	0.324	0.272	0.288	0.297	0.3489	0.30 ± 0.02
B ng/ml	-44048.45	22342.06	49718.80	12999.08	248244.41	57851.18 ± 99971.86
T ½ α (hrs)	2.138	2.543	2.402	2.328	1.986	2.27 ± 0.19
T ½ β (hrs)	2.137	2.545	2.402	2.331	1.986	2.28 ± 0.19
Cp max min	12	11.4	11.8	11.5	11.4	11.62 ± 0.24
T max (hrs)	30	35	40	30	35	34 ± 3.74
T½ abs (hrs)	0.14	0.16	0.15	0.13	0.11	0.13 ± 0.01
Resid time	5.05	5.61	5.18	5.46	4.81	5.22 ± 0.28
F %	173	189	159	159	181	172.2 ± 11.90

AUC= Area bajo la curva por integral trapezoidal; AUMC= Area bajo la curva-momento; Vdc= Volumen de distribución aparente del compartimiento central; β = Constante de posdistribución; B= Extrapolación a cero de la fase de posdistribución; T½ α = Vida media de distribución; T½ β = Vida media de la fase de posdistribución; Biodisponibilidad = AUC i.m./AUC i.v. x 100.

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

Cuadro 7. Análisis estadístico de los valores séricos de la cisaprida administrada vía IV e IM en equinos.

Tendencia de eliminación			
Tiempo/mins.	Log ¹⁰ T	Media IV ng/ml	Media IM ng/ml
5	0.699	15	4.2
10	1	12.9	5.4
30	1.477	11.44	11.6
60	1.778	8.92	11.6
120	2.079	6.42	9.8
240	2.38	3.92	9.2
480	2.681	1.58	4.4
720	2.857	0.38	0.5

Parámetros de regresión			
Alfa (Intercepto)		20.40	5.37
Beta (Pendiente)		-6.87	-1.03
Correlación XY		-0.99	-0.19
Coefficiente de determinación		0.98	0.039
Análisis de regresión (IV)			

Resumen	
<i>Estadísticas de la regresión</i>	
Coefficiente de correlación múltiple	0.992
Coefficiente de determinación R ²	0.984
R ² ajustado	0.982
Error típico	0.721
Observaciones	8

ANÁLISIS DE VARIANZA					
	Grados de libertad	Suma de cuadrados	Promedio de los cuadrados	F	Valor crítico de F
Regresión	1	199.508	199.508	382.903	1.1542
Residuos	6	3.126	0.521		
Total	7	202.63			

TESIS CON FALLA DE ORIGEN

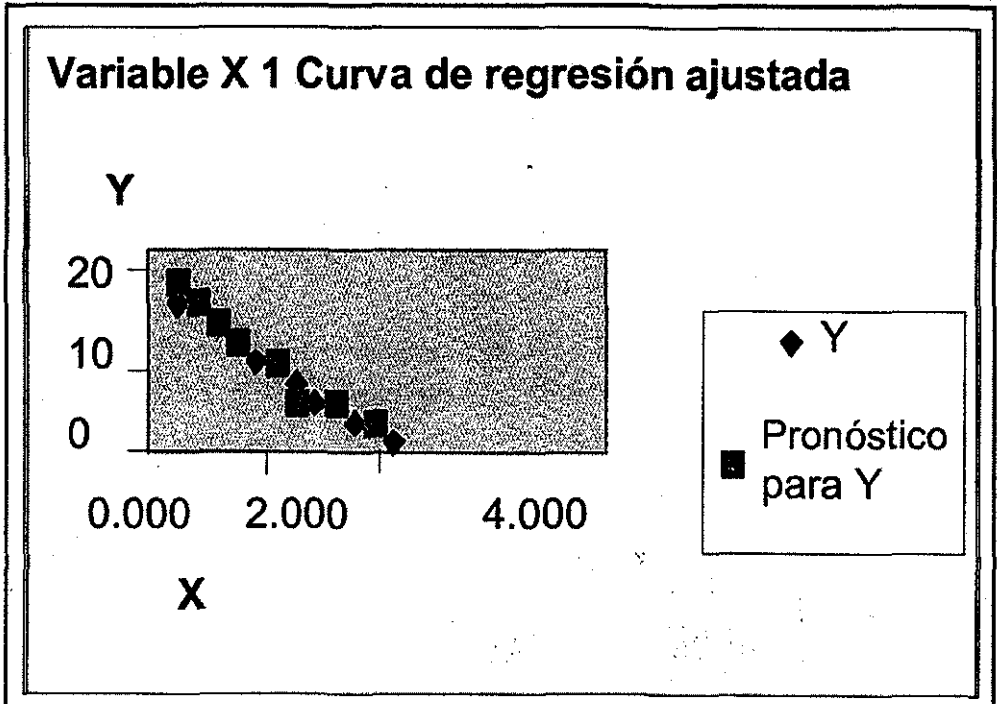
	<i>Coefficientes</i>	<i>Error típico</i>	<i>Estadístico t</i>	<i>Probabilidad</i>
Intercepción	20.409	0.704	28.989	1.116
Variable X 1	-6.870	0.351	-19.567	1.154

	<i>Inferior 95%</i>	<i>Superior 95%</i>	<i>Inferior 95.0%</i>	<i>Superior 95.0%</i>
Intercepción	18.687	22.132	18.687	22.132
Variable X 1	-7.729	-6.011	-7.729	-6.011

Análisis de los residuales

<i>Observación</i>	<i>Pronóstico para Y</i>	<i>Residuos</i>
1	15.607	-0.607
2	13.539	-0.639
3	10.262	1.177
4	8.194	0.725
5	6.126	0.293
6	4.058	-0.138
7	1.990	-0.410
8	0.781	-0.401

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**



GLOSARIO

Abs: 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.

AUC: Área bajo la curva, 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 AUC es proporcional a la dosis que llega a la circulación sistémica.

AUMC: Área bajo la curva del primer momento estadístico, es el área bajo la curva del producto del tiempo por la concentración plasmática, la cual se conoce como el primer momento.

AUC_{i.m}/AUC i.v. x 100: Biodisponibilidad, proporción de fármaco que se absorbe a la circulación general después de la administración de un medicamento y el tiempo que se requiere para hacerlo..

Compartimiento: En farmacocinética se entiende como espacio anatómico o fisiológico, real o artificial, en el cual el fármaco presenta un comportamiento cinético uniforme.

C_p: Concentración plasmática, cantidad de sustancia por unidad de volumen del plasma.

C_{pmax}: Concentración plasmática máxima, es la concentración plasmática (de fármaco) que se observa tras una incorporación de primer orden. La C_{pmax} es una función de la fracción de dosis que entra al organismo, del volumen aparente de distribución y de las constantes de velocidad de absorción y de eliminación de primer orden aparente.

C_{po}: Concentración máxima plasmática extrapolada al momento cero

TESIS CON
FALLA DE CUBRER

Cl L/h: Depuración o aclaramiento, es la medida en la que un volumen dado de un fluido orgánico (generalmente sangre), queda libre, depurado* del fármaco que contiene, por unidad de tiempo. El aclaramiento constituye también un parámetro relacionado con la eliminación de fármaco puesto que es proporcional a la velocidad con que un fármaco es extraído o depurado por un órgano de eliminación

Distribución: Proceso o conjunto de procesos mediante los cuales el fármaco se incorpora desde la circulación sistémica a los diferentes órganos y tejidos corporales.

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 mas común la renal.

Farmacocinética: Disciplina científica que estudia la evolución cronológica de los fenómenos que rigen la evolución (perfil) *in vivo* de los principios activos (absorción, distribución, biotransformación, excreción) y de las respuestas biológicas correspondientes (farmacológica, biológica, terapéutica, tóxica). El análisis matemático de los datos experimentales y la elaboración de los modelos son parte de los estudios farmacocinéticos.

K: Constante de velocidad, parámetro farmacocinético que gobierna la velocidad de transferencia de un fármaco por unidad de tiempo.

- ◆ **K12:** Constante de difusión del compartimiento central al periférico.
- ◆ **K21:** Constante de redistribución del compartimiento periférico al central.
- ◆ **K10:** Constante de eliminación.

Límite de detección: Mínima concentración de un compuesto en una muestra el cual puede ser detectado, pero no necesariamente cuantificado, bajo las condiciones de operación establecidas.

* Esta extracción o remoción del principio activo contenido en el fluido fisiológico se efectúa por medio de los procesos de biotransformación y/o de excreción de la referida molécula.

Modelo: Aproximación teórica a lo real, por medio de la cual los postulados y suposiciones conceptuales pueden ser aplicadas a la realidad. Intento de sistematización y descripción de lo real, en función del presupuesto teórico. Son estructuras simplificadas o conocidas que se emplean para investigar la naturaleza de los fenómenos científicos.

Modelos compartamentales lineales: El método más comúnmente utilizado para la caracterización farmacocinética de un fármaco consiste en representar al organismo como un sistema de compartimientos, aun cuando, frecuentemente, estos compartimientos no tengan realidad anatómica o fisiológica manifiesta.

El modelo sería, en realidad, la ecuación o serie de ecuaciones susceptibles de describir el sistema propuesto.

Precisión: Grado de concordancia entre resultados analíticos individuales cuando el procedimiento se aplica repetidamente a diferentes porciones de una muestra homogénea del producto.

Rango: Intervalo de un método analítico definido por las concentraciones comprendidas entre los niveles superior e inferior del compuesto, en el cual se ha demostrado que el método es preciso, exacto y lineal.

Régimen de dosificación: horario sistematizado para la administración de la dosis de los fármacos.

T_{max}: Tiempo máximo, tiempo en el que, tras una entrada de primer orden, se observará un máximo en la concentración plasmática del fármaco.

T_{1/2}el: Vida media de eliminación, es el tiempo que toma a la concentración plasmática, así como a la cantidad de fármaco en el organismo, disminuir a la mitad (50%).

Validación: Evidencia experimental documentada de que un procedimiento cumple el propósito para el que fue diseñado.

V_d/L: Volumen de distribución, constante de proporcionalidad que relaciona la concentración de fármaco en sangre o plasma con la cantidad total de fármaco en el cuerpo. Generalmente no tiene un significado fisiológico directo y no se refiere a un volumen real.