



00563

1

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

**PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO
EN CIENCIAS QUÍMICAS**

**“ABSORCIÓN DEL ACETAMINOFÉN EN PACIENTES
CON LESIÓN CRÓNICA INCOMPLETA DE MÉDULA ESPINAL”**

T E S I S

PARA OPTAR POR EL GRADO DE

**MAESTRO EN FARMACIA
(BIOFARMACIA)**

PRESENTA:

BIÓL. CARLOS FRANCISCO ARGÜELLES

TUTOR DE TESIS: DR. HÉCTOR A. PONCE MONTER AÑO: 2003



Ciencias
Químicas

A

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

PAGINACION

DISCONTINUA



BIÓL. FRANCISCO INCERA UGALDE
Jefe de la Unidad de Administración del Posgrado
Presente

Me es grato informarle que el alumno **CARLOS FRANCISCO ARGÜELLES**, con número de cuenta 97809553 y expediente 5971011, presentará su examen para optar por el grado de Maestro en Farmacia (Biofarmacia), quien defenderá el proyecto de investigación titulado: "**Absorción de acetaminofén en pacientes con lesión crónica incompleta de médula espinal**", ante el siguiente jurado:

Presidente	Dr. Gilberto Castañeda Hernández	CINVESTAV
Vocal	Dr. David Quintanar Guerrero	FES-Cuautitlán
Secretario	Dra. Helgi Jung Cook	Facultad de Química, UNAM
Primer suplente	Dr. Vinicio Granados Soto	CINVESTAV
Segundo suplente	Dra. Patricia García López	Inst. Nacional de Cancerología, SSA

Nota: Se recuerda a los miembros del jurado que el plazo máximo para revisión de la tesis es de 30 días naturales a partir de la recepción de la misma.

Este oficio cancela y sustituye al 460 de fecha 14 de mayo de 2002.

Sin otro particular de momento, aprovecho la ocasión para enviarle un cordial saludo.

Atentamente.
"POR MI RAZA HABLARÁ EL ESPÍRITU"
Cd. Universitaria, D.F. a 18 de septiembre de 2003.

DR. MIGUEL COSTAS BASÍN
Coordinador del Programa

Autorizo a la Dirección General de Bibliotecas de la UNAM a difundir en formato electrónico e impreso el contenido de mi trabajo recepcional.
NOMBRE: CARLOS FCO. ARGÜELLES
FECHA: 17-OCT-2003
LUGAR: CFQ

c.c.p. Integrantes del Jurado
Interesado
Expediente
Sección Escolar de la Coordinación de Posgrados, Facultad de Química.





DEDICATORIAS

Dedico este trabajo a aquellas personas para las cuales he sido y espero seguir siendo un ejemplo.

A mi Esposa (**LINDA**) por acompañarme en el camino trazado.

A mis hermanos (**Santos, Dominga, Natalia, Margarita y Pedro**).

A mis compañeros de generación.

A mis compañeros del laboratorio No 12 del Departamento de Farmacobiología del CINVESTAV sede sur.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN





AGRADECIMIENTOS

Mi más sincero agradecimiento al Dr. Gilberto Castañeda Hernández por aceptarme en su laboratorio para la realización de la parte analítica de este trabajo y por ser un amigo y guía.

Al Dr. Vinicio Granados Soto por apoyarme, motivarme e incentivar-me a la conclusión de este manuscrito.

Al Dr. José Pérez Urizar por sus valiosos comentarios y por su apoyo en la parte analítica.

Al Dr. José A. Palma Aguirre por acompañarme en el inicio de este trabajo.

Al Dr. Israel Grijalva Otero por su apoyo en la parte clínica.

Al Lic. Héctor Vázquez Espinosa por su asistencia Bibliográfica.

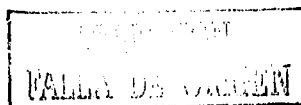
A la QFB Lourdes González Flores, M. en C. Patricia Aguirre Bañuelos, M. en C. Guadalupe Vidal Cantú por los comentarios y asistencia técnica.

Al Departamento de Intercambio de la Universidad Autónoma de Veracruz por apoyarme para la obtención de la Beca de Intercambio para estudios de posgrado que otorga a partir del convenio establecido con la UNAM.

A la Universidad Nacional Autónoma de México por otorgarme la Beca de Intercambio así como al equipo académico que conforma el área de Biofarmacia.

A la Clínica de Médula Espinal de la Unidad de Investigación Médica en Enfermedades Neurológicas, UIMEN y a la Unidad de Investigación Médica en Farmacología del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI del Instituto Mexicano del Seguro Social, IMSS, donde se llevó a cabo la parte clínica.

A la Sección de Farmacología y Terapéutica Experimental del Centro de Investigaciones y de Estudios Avanzados del IPN, donde se llevó a cabo la parte analítica.





El presente trabajo fue realizado bajo la dirección del Dr. Héctor A. Ponce Monter, en la Unidad de Investigación Médica en Farmacología del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI del Instituto Mexicano del Seguro Social, IMSS, México D. F., México.

TESIS CON
MÉRITO DE CALIDAD



Biofarmacia



ÍNDICE		Paginas
i	Tablas y figuras. -----	i
ii	Abreviaturas. -----	ii
	RESUMEN. -----	1
I.	INTRODUCCIÓN. -----	2
I. 1	Generalidades. -----	2
I. 2	Patologías asociadas con la lesión medular y su farmacología. -----	7
I. 2. 1	<i>Espasticidad.</i> -----	7
I. 2. 2	<i>Alteración de la presión sanguínea.</i> -----	8
I. 2. 3	<i>Enfermedades tromboembólicas.</i> -----	8
I. 2. 4	<i>Infecciones.</i> -----	9
I. 2. 5	<i>Disfunción pulmonar.</i> -----	9
I. 2. 6	<i>Desnutrición.</i> -----	9
I. 3	Consideraciones terapéuticas. -----	10
I. 3. 1	<i>Farmacocinéticas.</i> -----	10
I. 3. 2	<i>Farmacodinámicas.</i> -----	10
I. 4	Efectos de la lesión medular sobre los procesos farmacocinéticas. -----	13
I. 4. 1	<i>Absorción.</i> -----	13
I. 4. 2	<i>Distribución.</i> -----	13
I. 4. 3	<i>Eliminación.</i> -----	14
I. 5	Efectos de la lesión medular sobre la Farmacodinámia. -----	14
I. 6	Terapia farmacológica en la fase aguda y crónica. -----	14
I. 7	Alteraciones gastrointestinales después de una Lesión Traumática de Médula Espinal (LTME). -----	16
I. 8	Velocidad de vaciamiento gástrico. -----	20



I. 9	Acetaminofén.	-----	21
I. 9. 1	<i>Mecanismo de acción.</i>	-----	21
I. 9. 2	<i>Farmacocinética del acetaminofén.</i>	-----	22
II.	ANTECEDENTES.	-----	23
III.	PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.	-----	27
IV	JUSTIFICACIÓN.	-----	27
V.	HIPÓTESIS.	-----	28
VI.	OBJETIVOS.	-----	29
VI. 1	Objetivo general.	-----	29
VI. 2	Objetivo particular.	-----	29
VII.	MATERIAL Y MÉTODOS.	-----	30
VII. 1	Método analítico para la cuantificación de acetaminofén en sangre total de humano.	-----	30
VII. 1. 1	Método Experimental.	-----	30
VII. 1. 1. 1	<i>Reactivos y soluciones.</i>	-----	30
VII. 1. 1. 2	<i>Preparación de la muestra.</i>	-----	30
VII. 1. 1. 3	<i>Sistema cromatográfico.</i>	-----	31
VII. 1. 1. 4	<i>Calibración del método.</i>	-----	31
VII. 1. 1. 5	<i>Validación.</i>	-----	32



VII. 2	Pacientes y Método. -----	32
VII. 2. 1	<i>Diseño del Estudio.</i> -----	32
VII. 2. 2	<i>Población objetivo.</i> -----	32
VII. 2. 3	<i>Universo de trabajo.</i> -----	32
VII. 2. 4	<i>Pacientes con Lesión Crónica de Médula Espinal.</i> -----	33
VII. 3	Criterios de Selección. -----	33
VII. 3. 1	<i>Criterio de Inclusión.</i> -----	33
VII. 3. 2	<i>Criterio de no-inclusión.</i> -----	34
VII. 3. 3	<i>Criterio de exclusión.</i> -----	35
VII. 4	Forma de Captación y Clasificación de los Pacientes. -----	35
VII. 5	Evaluación Clínica de los Pacientes. -----	36
VII. 5. 1	<i>Evaluación Neurológica.</i> -----	36
VII. 5. 2	<i>Evaluación Electrofisiológica.</i> -----	38
VII. 5. 3	<i>Evaluación Respiratoria.</i> -----	39
VII. 5. 4	<i>Evaluación Cardiovascular.</i> -----	39
VII. 5. 5	<i>Evaluación Urológica.</i> -----	40
VII. 5. 6	<i>Estudio de la absorción gastrointestinal.</i> -----	40

**VIII. RESULTADOS.**

VIII. I	Validación del método analítico para la cuantificación de acetaminofén en sangre total de humano.	41
VIII. 1. 1	<i>Linealidad del sistema.</i>	41
VIII. 1. 2	<i>Precisión del sistema.</i>	43
VIII. 1. 3	<i>Repetibilidad del sistema.</i>	43
VIII. 1. 4	<i>Linealidad del método.</i>	44
VIII. 1. 5	<i>Precisión del método.</i>	47
VIII. 1. 6	<i>Exactitud del método.</i>	47
VIII. 1. 7	<i>Repetibilidad del método.</i>	48
VIII. 2	Gráficas individuales y promedios de los voluntarios sanos y de los Pacientes.	50
IX.	DISCUSIÓN DE RESULTADOS.	63
X.	CONCLUSIONES.	68
XI.	BIBLIOGRAFÍA.	69





i. TABLAS Y FIGURAS

TABLA	Página
1 Patologías de la lesión medular espinal que afectan la disposición y el metabolismo de un fármaco. -----	15
2 Escala para la evaluación del nivel de deterioro en los pacientes con lesión medular según la Asociación Americana de lesión Espinal. -----	36
3 Precisión del sistema medida por el coeficiente de variación intraensayo.	43
4 Repetibilidad del sistema determinada a través del coeficiente de variación interensayo. -----	44
5 Precisión del método analítico para cuantificar AAF en sangre total de humano. -----	47
6 Exactitud del método analítico para cuantificar AAF en sangre total de humano.-----	48
7 Repetibilidad del método analítico en diferentes días para cuantificar AAF en sangre total de humano.-----	49
8 Parámetros farmacocinéticos (promedio \pm e.c) observados después de la administración oral de 1g de acetaminofén a voluntarios sanos y a pacientes con lesión traumática de médula espinal a diferentes niveles. -----	62

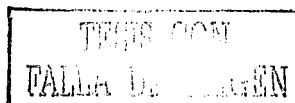
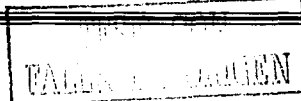




FIGURA	Página
1	Figura que representa los nervios cervicales, torácicos, sacros y el nervio Coccígeo de la médula espinal. ----- 4
2	Concentraciones plasmáticas de un fármaco contra el tiempo después de su administración por vía intravenosa. ----- 11
3	Concentraciones plasmáticas de un fármaco contra el tiempo después de su administración por vía oral. ----- 12
4	Actividad parasimpática cráneo-sacro del sistema nervioso autónomo. 18
5	Actividad simpática toracolumbar del sistema nervioso autónomo. ----- 19
6	Cromatogramas típicos obtenidos al inyectar el acetaminofén y el estándar interno disueltos en fase móvil al sistema cromatográfico. (A) Fase móvil libre de fármaco, (B) mezcla del acetaminofén y el estándar interno. ----- 41
7	Curva de calibración para el sistema, graficando el cociente de la respuesta expresada en alturas del AAF y del estándar interno (2-Acetamidofenol) en función de la concentración de AAF en el rango de 1-20 µg/mL. ----- 42
8	Cromatogramas típicos obtenidos al inyectar extractos sanguíneos al sistema cromatográfico: (IA) muestra libre de fármaco, (IB) mezcla del acetaminofén y del estándar interno. ----- 45
9	Curva de calibración para el acetaminofén, graficando concentración sanguínea del fármaco contra la relación de alturas de AAF/E.I, dentro del rango de concentraciones esperadas. ----- 46
10	Graficas individuales de cada uno de los voluntarios sanos después de la administración 1 g de acetaminofén por vía oral. ----- 50





11	Gráficas individuales de cada uno de los voluntarios después de la administración de 1 g de acetaminofén por vía oral.	51
12	Gráficas individuales de cada uno de los pacientes con una lesión a nivel cervical después de la administración de 1g de acetaminofén por vía oral.	52
13	Gráficas individuales de cada uno de los pacientes con una lesión a nivel cervical después de la administración de 1g de acetaminofén por vía oral.	53
14	Gráficas individuales de cada uno de los pacientes con una lesión a nivel torácico después de la administración de 1 g de acetaminofén por vía oral.	54
15	Gráficas individuales de cada uno de los pacientes con una lesión a nivel torácico después de la administración de 1 g de acetaminofén por vía oral.	55
16	Gráficas individuales de cada uno de los pacientes con una lesión a nivel lumbar después de la administración de 1g de acetaminofén por vía oral.	56
17	Niveles sanguíneos promedio del acetaminofén de voluntarios sanos y de los pacientes con diferente nivel de lesión.	57
18	ABC promedio calculado tanto para los voluntarios como para los pacientes con LTME a diferente nivel.	58
19	Cmax promedio calculado tanto para los voluntarios sanos como para los pacientes con LTME a diferente nivel.	59
20	Tmax promedio calculado tanto para los voluntarios sanos como para los pacientes con LTME a diferente nivel.	60
21	Tiempo promedio en que aparece la primera concentración del acetaminofén calculado tanto para los voluntarios sanos como para los pacientes con LTME a diferente nivel.	61





ii. ABREVIATURAS

°C.	Grados centígrados
µg	Microgramos
µg/mL.	Microgramos por mililitro
µL	Microlitros
4-AP.	4-Aminopiridina
AAF.	Acetaminofén
ABC	Área Bajo la Curva
ANOVA.	Análisis de Varianza
Bd	Biodisponibilidad
C.	Cervical
C.V.	Coefficiente de Variación
Cl	Depuración
Cmax.	Concentración Máxima
CMN S. XXI.	Centro Médico Nacional Siglo XXI
Cols.	Colaboradores
Conc.	Concentración
Cp ⁰	Concentración a Tiempo Cero
D. E.	Desviación Estándar
E. I.	Estándar Interno
e.e.	Error Estándar
EDTA	Ácido etilendiaminotetraacético
EICNLME.	Estándares internacionales para la Clasificación Neurológica y Funcional de la Lesión de Médula Espinal.
EMG.	Electromiografía





Fig.	Figura
h.	Hora
H ₁ .	Hipótesis alterna
Ho.	Hipótesis nula
INEGI	Instituto Nacional de Estadística y Geografía e informática
L.	Lumbar
LTME	Lesión Traumática de Medula Espinal
ME	Médula Espinal
Min.	Minutos
mL	Mililitros
mm. Hg.	Milímetros de mercurio
nm.	Nanómetros
NMDA	N-metil-D-aspartato
NO	Óxido Nítrico
OMS	Organización Mundial de la Salud
PEM.	Potenciales Evocados Motores.
PESS.	Potenciales Evocados Somatosensoriales.
PIM.	Presión Inspiratoria Mínima
PreveR-Dis	Prevención y Rehabilitación de Discapacidades
RPM.	Revoluciones Por Minuto
S.	Sacro
t ½.	Vida media
T.	Torácico
Tmax	Tiempo en el que se alcanza la concentración máxima



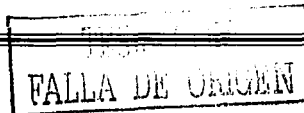


TGO.	Transaminasa glutámico oxalacetica
TGP.	Transaminasa glutámico piruvica
UIMEN.	Unidades de Investigación Médica en Enfermedades Neurológicas
v/v.	Volumen/Volumen
Vd.	Volumen de Distribución



**RESUMEN**

La discapacidad constituye uno de los problemas emergentes de salud pública que en los últimos años se ha incrementado considerablemente. Según el Programa Nacional de Salud "Prevención y Rehabilitación de Discapacidades" PreveR-Dis, 2001-2006. Se calcula que cada año se presentan 125,000 casos como consecuencia de fracturas graves, por malformaciones congénitas, traumatismos craneoencefálicos o lesiones traumáticas del medula espinal (LTME). La LTME ha capturado el interés de diferentes disciplinas científicas y sociales, ya que la lesión en humanos representa problemas médicos y socioeconómicos de gran magnitud. Después de una LMTE se presentan alteraciones neurológicas donde las principales consecuencias son la desconexión de los centros autonómicos espinales del control cerebral que incluyen, entre otros: disfunción de los sistemas cardiovascular, renal, endocrino, inmune y gastrointestinal (Guizar, 1998). Por otro lado las alteraciones fisiológicas derivadas de una LTME no sólo se producen a nivel de la zona de lesión, también se presenta una variedad de anormalidades tanto somáticas como del sistema nervioso autónomo. De estas últimas las alteraciones gastrointestinales tiene particular relevancia para este trabajo. Estudios clínicos realizados por Segal y Halstead entre otros autores reportan que hay cambios en la biodisponibilidad así como en ciertos parámetros farmacocinéticos de varios fármacos. Esto resultados sugieren que los pacientes que padecen de una lesión medular, deben ser considerados como una subpoblación terapéutica con requerimientos y necesidades especiales. El objetivo de este trabajo fue evaluar la absorción del acetaminofén después de su administración por vía oral, en la fase crónica de lesión medular (LM). El estudio se llevó a cabo en pacientes con lesión crónica incompleta de medula espinal a diferentes niveles (cervical, torácico y lumbar) que acudieron a la Clínica de Médula espinal de la UIMEN del Hospital de Especialidades del CMN Siglo XXI se les administró una dosis única de 1 g de acetaminofén por vía oral tanto a los pacientes como a los voluntarios sanos. Se tomaron muestras de sangre (1 mL) a los 15, 30, 45, 60, 75, 90, 105 y 120 minutos después de su administración. La cuantificación de la concentración de acetaminofén en las muestras de sangre total se realizó por cromatografía de líquidos de alta resolución. Se determinaron los parámetros farmacocinéticos C_{max} , T_{max} y ABC, no encontrándose diferencia estadística entre los pacientes y los controles; sin embargo, algunos parámetros farmacocinéticos se vieron alterados. La disminución de C_{max} y ABC en los pacientes con lesión torácica y lumbar sugiere que la velocidad de absorción se encuentra disminuida en comparación con los controles y los lesionados a nivel cervical. La cantidad total de acetaminofén biodisponible expresada por el ABC se ve disminuido en un 10% para los torácico y de un 24% para los lumbares. Los resultados de este estudio podrían ser más consistentes si se ampliara el tamaño de la muestra y se establecieran las diferencias estadísticas entre los grupos. Considerando que en la actualidad la administración de fármacos en la clínica en esta subpoblación se realiza de la misma manera en un lesionado medular en la fase aguda que en fase crónica sin tomar en cuenta el nivel de lesión será de gran valor realizar estudios de farmacocinética y farmacodinamia para construir los perfiles FC/FD individuales como base para su uso en el desarrollo de estrategias y criterios para una prescripción óptima.





I. INTRODUCCIÓN

I.1 Generalidades.

La discapacidad constituye uno de los problemas emergentes de salud pública que en los últimos años se ha incrementado considerablemente, como resultado de mayores y mejores recursos tecnológicos para el diagnóstico y su tratamiento así, como una mayor cobertura de los servicios de salud que han permitido disminuir considerablemente las tasas de mortalidad, pero con frecuencia sin lograr evitar secuelas que causan limitación en el funcionamiento físico, dando por resultado discapacidad de grados variables. De acuerdo con el Instituto Nacional de Estadística y Geografía e informática (INEGI), en México el 23 % de la población sufre de alguna discapacidad severa. Estimándose una prevalencia de 10 millones de personas con discapacidad y una incidencia de 125,000 casos nuevos como consecuencia de fracturas graves, 67,000 por malformaciones congénitas, 43,000 por secuelas de enfermedades vasculares cerebrales, 20,000 por trauma craneoencefálico y 12,000 por parálisis cerebral infantil (PreveR-Dis, 2001)

Las discapacidades ocasionadas por Lesión Traumática de Medula Espinal (LTME) en los Estados Unidos de Norte América son las de mayor importancia ya que su prevalencia es de 230,000 pacientes, con una incidencia de 43.7 % de tetraplégicos, 55.5 % de parapléjicos de los cuales el 71 % son del sexo masculino cuya etiología en un 47.7 % es por accidente automovilístico, 20.8 % caídas, 14.6 % por actos de violencia, 14.2 % por accidentes en el deporte y 2.7 % por otras causas, (Segal et al., 2001). En México el 2.3 % de la población equivalente a 2, 300,000 de mexicanos y mexicanas, sufren de alguna discapacidad severa.

Según los indicadores de la Organización Mundial de la Salud (OMS), se estima una prevalencia de 10 millones de personas con discapacidad en el mundo.





Según el Programa Nacional de Salud “Prevención y Rehabilitación de Discapacidades” PreveR-Dis, 2001-2006 se calcula que cada año se presentan 125,000 casos como consecuencia de fracturas graves, por malformaciones congénitas, traumatismos craneoencefálicos o lesiones traumáticas del medula espinal (LTME).

La LTME ha capturado el interés de diferentes disciplinas científicas y sociales, ya que la lesión en humanos representa problemas médicos y socioeconómicos de gran magnitud. Su manejo integral es complejo, requiere de la intervención de un equipo multidisciplinario y de tecnología especializada desde el momento del accidente hasta que el sujeto es rehabilitado, dejando al sujeto generalmente con serias secuelas neurológicas permanentes (Burney, 1993), hasta poner en riesgo la vida durante el estadio agudo. Entre los signos más evidentes se presenta una pérdida de la función motora y sensitiva por debajo del nivel de lesión (Young, 1989), según el nivel afectado (Esquema 1) se produce “paraplejía” que se refiere a la afección de los miembros inferiores, o “tetraplejía” a la pérdida de las funciones tanto de miembros inferiores como de los miembros superiores.

Se sabe que hasta mediados de este siglo, los pacientes con LTME morían a consecuencia de diversas complicaciones tempranas. En la actualidad gracias al desarrollo de disciplinas como la farmacología, la rehabilitación, la cirugía, etc., ha disminuido la mortalidad y se ha elevado la calidad de vida del paciente (Nockeles y Cols., 1992).

Después de una lesión traumática de médula espinal (LMTE) se presenta un amplio espectro de alteraciones neurológicas donde las principales consecuencias son la desconexión de los centros autonómicos espinales del control cerebral que incluyen, entre otros: disfunción de los sistemas cardiovascular, renal, endocrino, inmune y gastrointestinal (Guizar, 1998).

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



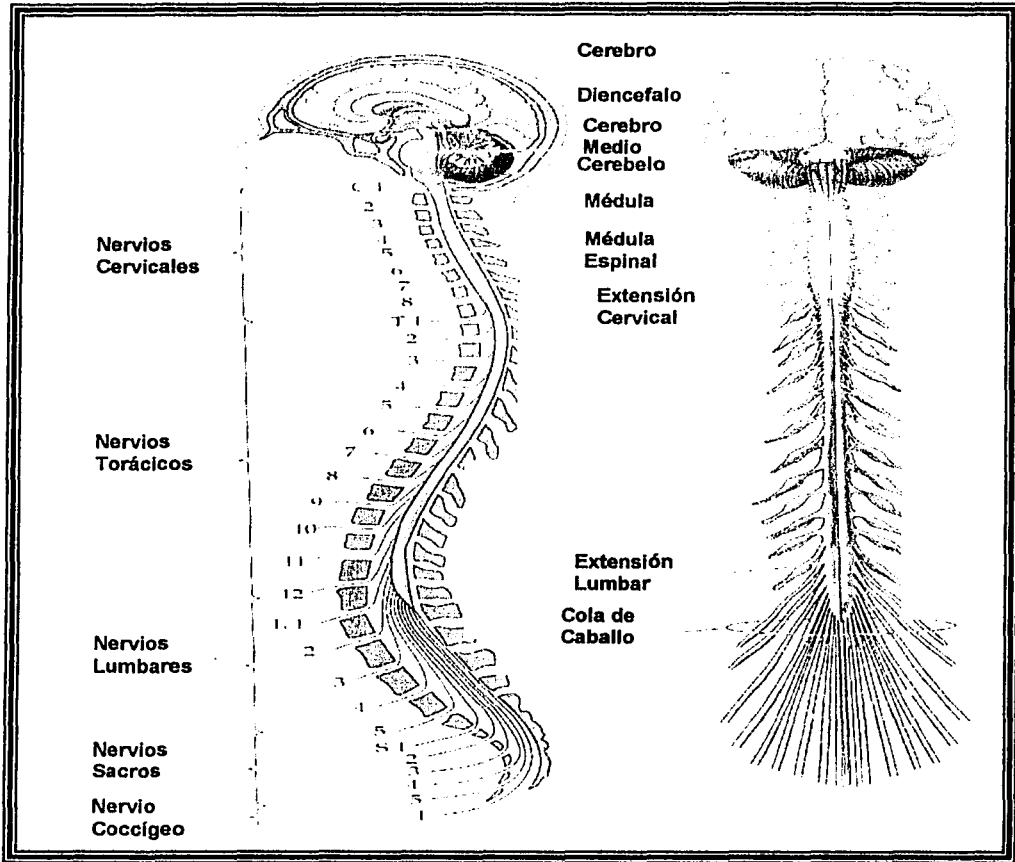


Figura: 1.- Esquema que representa los nervios cervicales, torácicos, sacros y el nervio coccigeo de la médula espinal.

TUBO DE
FALDA DE CARGEN





De las principales alteraciones cardiovasculares resaltan la bradicardia e hipotensión que son atribuidos a un desbalance entre la actividad parasimpática y simpática predominando la primera. En la etapa tardía de lesión, usualmente la bradicardia persiste asociada con la presión sanguínea inestable caracterizada por hipotensión postural y episodios de hipertensión (Colachis, 1992), en la fase aguda de la lesión el flujo plasmático renal disminuye significativamente. Generalmente el flujo renal plasmático es más bajo en personas con lesiones cervicales que en parapléjicos, y es peor en pacientes del sexo femenino de edad avanzada que en pacientes hombres jóvenes (Kao CH, 1996; Klingensmith WC 3rd, 1996). La depuración renal se incrementa significativamente durante los dos primeros años siguientes a la lesión y disminuye posteriormente (Klingensmith WC 3rd, 1996) presentando cambios muy pequeños en la etapa tardía de la lesión y solo el 10 % de estos pacientes presentan un deterioro de moderado a severo de la función renal (Price, 1975).

La lesión de médula espinal (ME) impacta sobre las funciones metabólicas y altera varias hormonas. Durante la fase aguda, hay una supresión significativa de la hormona paratiroides, asociada con el grado de deterioro neurológico y no con el nivel de lesión (Mechanick, 1997). También se encuentran disminuidos los niveles plasmáticos de la hormona tiroides, incluyendo triiodotironina y tiroxina, albúmina y 1, 25-dihidroxitamina (Mechanick, 1997). En la misma fase, se encuentran elevados los niveles plasmáticos de fósforo y prolactina, hormona antidiurética y enzimas hepáticas. En la fase crónica de la lesión, los niveles plasmáticos de muchas hormonas incluyendo las hormonas tiroides T3 y T4, norpinefrina, así como las hormonas luteinizante y foliculo estimulante (ambas principalmente en sujetos con lesión a nivel de T8 y T10) pueden estar disminuidos. En sujetos jóvenes con lesión de médula espinal crónica también se presentan alteraciones metabólicas de carbohidratos y lípidos, incluyendo hiperinsulinemia asociada con un acentuado estado de resistencia a insulina, disminución de la salida de la glucosa hepática, disminución o elevación de las lipoproteínas de alta densidad (Bauman, 1992, 1994).

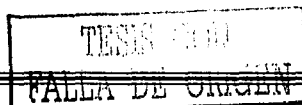




Inmediatamente después de una lesión medular, los pacientes presentan un estado de inmunosupresión caracterizado por una disminución de la respuesta inmune natural o adaptativa, y una reducción de los niveles sanguíneos de las moléculas de adhesión celular que participan en la función inmune. Se reportan también alteraciones de función fagocítica y bactericida de los neutrófilos circulantes. Estas alteraciones pueden contribuir a una alta incidencia de infecciones.

La disfunción del tracto gastrointestinal es uno de los principales daños que resulta de una lesión de medula espinal. Durante el shock espinal, la principal alteración esta relacionada a la muy baja motilidad del tracto, que en muchos casos es paralizado (ileum). Alrededor del 30% de los pacientes con lesión medular en la etapa crónica tienen problemas gastrointestinales que pueden dañar la calidad de vida, que esta relacionado a un transito gastrointestinal prolongado y un lento vaciamiento gástrico. Los síntomas principales son malestar abdominal, distensión abdominal, constipación, y dificultad de la evacuación intestinal (Ston, 1990; Leduc, 1997).

Los síntomas derivados de la gastritis y esofagitis (dolor de pecho esofagial y disfagia intermitente) también tienen una alta incidencia (Stinneford, 1993). El traumatismo a la ME resulta en la disfunción de múltiples órganos. Éstas se caracterizan por alteraciones generalizadas en la homeostasis es decir, una incapacidad de mantener el equilibrio metabólico y fisiológico en estos sujetos (Segal, 1993). Hay dos eventos importantes después de una LTME aguda: la lesión primaria, que se puede definir como la alteración inmediata de la ME que resulta del trauma o manipulación mecánica y la lesión secundaria que se produce subsecuentemente como consecuencia de múltiples eventos autodestructivos (Kliot & Lustgarten, 1990; Tator & Fehling, 1991; Anderson, 1992).





Las alteraciones en el flujo sanguíneo también juegan un papel importante en el desarrollo de lesiones post-traumáticas (Christopher & Tator, 1986; Guía et al., 1989; Kliot & Lustgarten, 1990). Entre los mecanismos descritos dentro de la fisiopatología de la isquemia se puede mencionar una acción directa del traumatismo sobre los vasos sanguíneos, hipotensión arterial sistémica ocasionada por una disminución de la actividad simpática y predominio de la actividad parasimpática y la vasoconstricción como consecuencia de la activación de la cascada del ácido araquidónico, producción de radicales libres a nivel vascular e incremento de la concentración de calcio en las fibras musculares de los vasos (Kliot & Lustgarten, 1990).

I. 2 Patologías asociadas con la lesión medular y su farmacología.

Las patologías y enfermedades asociadas con la lesión medular no únicamente requieren de una intervención farmacológica específica sino también estudiar como afectan la disposición y metabolismo de los fármacos. Algunos de los problemas agudos y crónicos asociados con la lesión medular más frecuentes que se pueden mencionar son:

I. 2. 1 *Espasticidad.*

La espasticidad es una de las patologías asociadas con la lesión medular que se mencionan en primer lugar donde se observa una hipertonía muscular sostenida y una resistencia incrementada al desarrollo de movimientos pasivos como un resultado de la disrupción neuronal, además de parálisis, deterioro, hiperreflexia etc. que vienen a ser obstáculos para el proceso de rehabilitación.

En el tratamiento de la espasticidad se incluyen la terapia farmacológica y la física. los medicamentos que son prescritos con mayor frecuencia para la espasticidad después de una lesión de medula espinal son el baclofen, dantroleno, clonidina, tizanidina, y diazepam. De los fármacos antes mencionados el baclofen es considerado por su acción central como la menos toxica y más efectiva medicación.



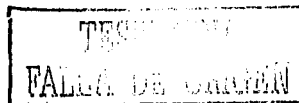
I. 2. 2 *Alteración de la presión sanguínea.*

Problemas hemodinámicos asociados con el trauma de la médula espinal reflejan de una forma minuciosa el nivel neurológico de la lesión. Las lesiones agudas arriba o abajo de T6 son asociadas con profundas hipotensiones. Sin embargo, el daño crónico conduce a una labilidad hemodinámica característica. Las secuelas cardiovasculares de una lesión de médula espinal son atribuidas a la disrupción del sistema nervioso autónomo que acompañan las lesiones de los segmentos altos de la médula espinal, la más dramática de estas secuelas es la disreflexia o hiperreflexia autonómica, la cual constituye una emergencia médica que requiere una intervención farmacológica sofisticada para el control de la hiperactividad simpática y la hipertensión paroxismal.

I. 2. 3 *Enfermedades trombo-embólicas.*

En pacientes con lesión de médula espinal el riesgo de las enfermedades trombo embólicas se ve incrementado, particularmente en el período inmediato a la lesión motivo por el cual se ha propuesto el desarrollo de diversas estrategias terapéuticas. Además la incidencia incrementada de trombosis en las venas profundas observada en asociación con la inmovilización, las secuelas hematológicas y metabólicas de la lesión medular están implicadas en la patogénesis de otros fenómenos de trombosis y embolia.

Aunque la farmacología clínica de anticoagulantes como heparina y warfarina no ha sido adecuadamente caracterizada en la población con lesión de médula espinal, la administración por vía intravenosa de heparina en la fase aguda se ha recomendado para evitar una trombosis y por vía subcutánea como una medida profiláctica después de la fase aguda; sin embargo el uso de anticoagulantes como una medida preventiva es controversial y su eficacia no ha sido establecida.





1. 2. 4 Infecciones.

El desarrollo de una mala presión sanguínea después de una lesión de médula espinal, la ausencia de sensibilidad al dolor y diferencias en el flujo sanguíneo por las extremidades paralizadas son factores que pueden conducir a infecciones secundarias sin que el paciente tenga conocimiento. El fluido intersticial sirve como un medio de propagación de la infección este también es la principal ruta por la cual los antibióticos son transportados a un sitio de sepsis. Muy pocos antibióticos han sido estudiados en pacientes con lesión medular para determinar su comportamiento farmacocinético y su eficacia en esta población; Sin embargo, entre los antibióticos que han sido estudiados, como la amikacina y la gentamicina, se ha demostrado que tienen problemas de biodisponibilidad y eliminación de una forma significativa.

1. 2. 5 Disfunción pulmonar.

Durante la fase aguda y crónica de la lesión, el compromiso y fallas ventilatorias son complicaciones frecuentes. Cambios restrictivos y obstructivos en la función pulmonar ocurren simultáneamente con el trauma agudo de la médula espinal y reflejan alteraciones repentinas en la anatomía del tórax y desequilibrio del sistema nervioso autónomo.

1. 2. 6 Desnutrición.

En pacientes con lesión medular se observa de una manera frecuente una desnutrición. Un estado catabólico caracterizado por un balance negativo de nitrógeno y una resistencia a incrementar el consumo calórico que persiste por muchas semanas después de una lesión medular en la fase aguda, y un deterioro general en el estatus nutricional de etiología desconocida se observa durante la fase crónica. La composición corporal es alterada, la grasa corporal así como el peso total del cuerpo se incrementa.





La anemia y la hipoalbuminemia de etiología desconocida son endémicos y aunque atribuible a un estado de una enfermedad crónica, esta causa no ha sido dirigido en términos de cambios inducidos por una lesión medular; sin embargo, la hipoalbuminemia puede contribuir a cambios en la distribución de los fármacos que se unen a proteínas en los pacientes con lesión medular.

I. 3 Consideraciones terapéuticas.

I. 3.1 Farmacocinéticas.

En general, los efectos de un fármaco, benéfico o tóxico, depende de la concentración del fármaco en los sitios de acción. Las concentraciones de un fármaco a nivel plasmático y/o a nivel de tejidos reflejan la proporción o porcentaje absorbido (biodisponibilidad), distribuido, y/o eliminado de este. Se considera que en los fármacos administrados por vía intravenosa (Figura 2) su biodisponibilidad es del 100 % ya que en su entrada al sistema circulatorio no se ven involucrados procesos de absorción o de metabolismo como cuando los fármacos son administrados por vía oral (Figura 3). La distribución de un fármaco depende del flujo sanguíneo y fundamentalmente de los procesos patológicos que pudieran afectar la distribución del agua y masa corporal. La eliminación depende de las rutas metabólicas del fármaco, los mecanismos de excreción y flujo sanguíneo. En base a lo mencionado anteriormente, la lesión medular tiene efectos profundos sobre los procesos hemodinámicos, la función intestinal, en la vejiga, en la distribución de la grasa y en el líquido corporal. La lesión medular afecta en todos los aspectos a la farmacocinética, la biodisponibilidad y eliminación de un fármaco.

I. 3.2 Farmacodinámicas.

Los parámetros farmacodinámicos dependen directamente de las interacciones entre el fármaco y sus receptores las cuales han sido estudiadas extensamente bajo condiciones intactas de los sistemas de receptores-efectores. En los pacientes con lesión de médula espinal sus órganos así como la sensibilidad de los receptores han sido alterados en sus inervaciones, lo que puede dar diferentes respuestas a los fármacos de una forma significativa.



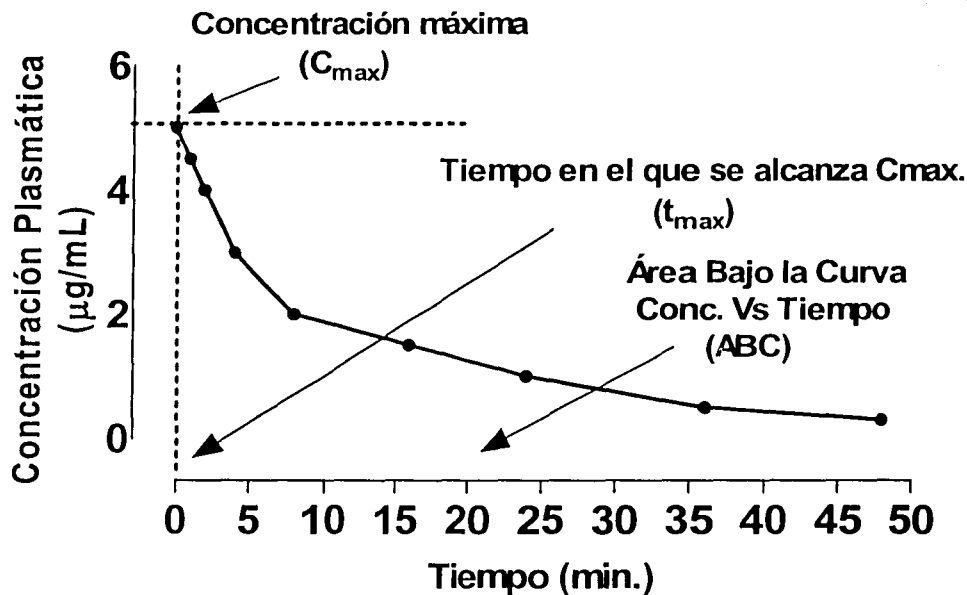


Figura 2.- Concentraciones plasmáticas de un fármaco contra el tiempo después de su administración por vía intravenosa.

TRABAJO CON
FALLA DE ORIGEN



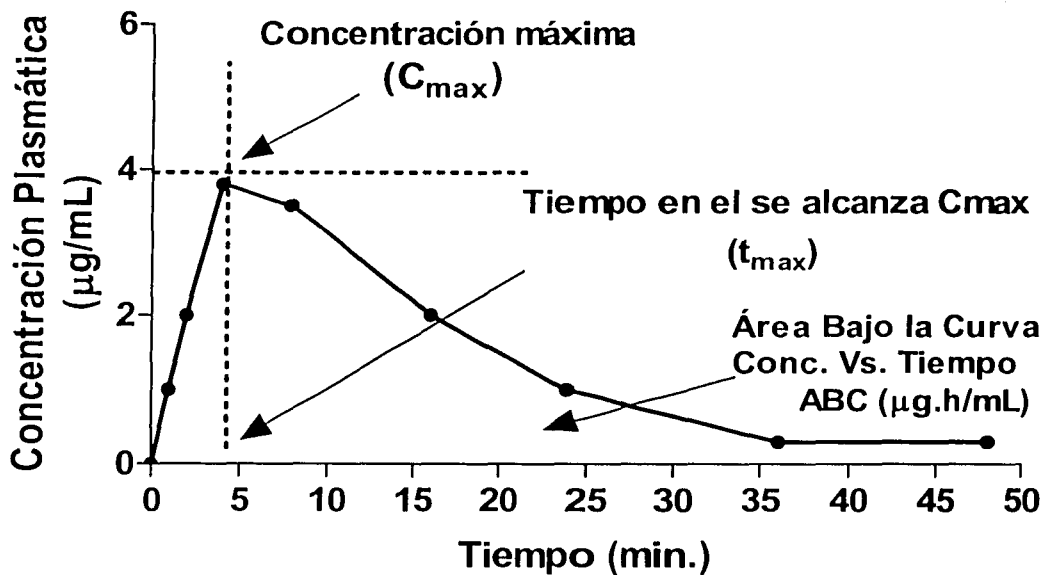


Figura 3.- Concentraciones plasmáticas de un fármaco contra el tiempo después de su administración por vía oral.

TESIS CON
FALLA DE CUBRIM



Biofarmacia



I. 4 Efectos de la lesión medular sobre los procesos farmacocinéticos.

I. 4. 1 *Absorción.*

Evidencias experimentales han demostrado que existe un deterioro en el vaciamiento gástrico y en el tiempo de tránsito gastrointestinal total como característica de la población con lesión medular. Por ejemplo, el tiempo en el que se (T_{max}) alcanza la concentración máxima (C_{max}) de acetaminofén en la población con lesión medular se duplica cuando se compara con controles sin lesión (Halstead LS, 1985). Estas observaciones son altamente sugerentes de una asociación causal entre el deterioro del vaciamiento gástrico postprandial o disminución en la motilidad gastrointestinal característica de la lesión medular y significativos cambios en la potencia y eficacia de un fármaco administrado por vía oral.

I. 4. 2 *Distribución.*

Como se ha establecido, en pacientes con lesión medular, la composición corporal está alterada y la grasa corporal está incrementada tanto absolutamente como en proporción del peso corporal total (Shizgal HM, 1986; Nuhlicek, 1988) y la anemia y la hipoalbuminemia de significancia clínica desconocida así como de su etiología son endémicas (Lee BY, 1985; Vaziri ND, 1993).

Todo lo anterior puede afectar la distribución de los fármacos por todo el cuerpo por influencia de las concentraciones en depósito, unión a proteínas y la proporción de la masa muscular sin grasa. Cambios consistentes con la hemodinamia asociados con la lesión medular, la distribución de los fármacos es completamente diferente para pacientes con lesión medular comparado con individuos neurológicamente intactos, por ejemplo, después de una lesión medular, el flujo sanguíneo a través del músculo y tejidos adyacentes de los miembros paralizados está marcadamente disminuido (Seifert J, 1972), por lo tanto, se podría anticipar que la toma de fármacos dependientes del flujo, desde el depósito estará alterada (Segal, 1986; Brunneemann, 1986).





Reconociendo un incremento en el volumen de distribución (Vd) y en la depuración total del cuerpo de amino-glucósidos atribuible a la lesión medular se puede considerar como un prerrequisito para optimizar e individualizar la terapia (Segal, 1985; 1988).

I. 4. 3 Eliminación.

Para fármacos como acetaminofén o fenitoína, los cuales exhiben una cinética dependiente de la dosis y una eliminación no linear, o cuya biotransformación es principalmente dependiente del metabolismo hepático oxidativo, el incremento de la dosis hasta un nivel deseado de analgesia, antiepilepsia o supresión de convulsiones, podría estar acompañado por efectos adversos y toxicidad (Segal et al., 1991, 2000).

I. 5 Efectos de la lesión medular sobre la Farmacodinámica.

Estudios de cambios farmacodinámicos en pacientes con lesión medular casi no existen y en la mayoría son relatos de observaciones anecdóticas. Por ejemplo, pacientes con lesión medular tienen termorregulación disfuncional y la hipotermia parece ser que afecta el metabolismo de fenitoína en lesionados medulares (Segal, 2001).

I. 6 Terapia farmacológica en la fase aguda y crónica.

Entre los fármacos reportados que reducen el daño tisular y que proporcionan una recuperación después de una lesión medular se encuentra la metilprednisolona y la 21-aminoesteroide, la naloxona, los antagonistas de los receptores de NMDA, la hormona liberadora de la tirotrópina y sus análogos, la GM-1 gangliosido, y la 4-Aminopiridina (4-AP) un bloqueador de los canales de potasio sensibles al voltaje.

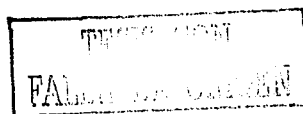
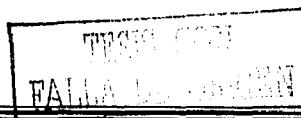




Tabla 1. Patologías de la lesión medular espinal que afectan la disposición y el metabolismo de un fármaco.

Patologías	Efecto farmacocinético
Vaciamiento Gástrico	Biodisponibilidad incompleta
Flujo sanguíneo deteriorado en los músculos	B d., Vd., y Cl. disminuidos
Hipoalbuminemia	Vd. Disminuido
Edema	Vd. Disminuido
Flujo sanguíneo deteriorado en el sistema hepático	Metabolismo y Cl. Disminuido
Perdida de la regulación térmica	Efecto sobre las interacciones de Fármaco-Receptores
Sistemas de órganos des-inervados	Cambios en la densidad y sensibilidad de los receptores

En humanos, se ha reportado que la administración de altas dosis de prednisolona proporciona una recuperación de las fusiones neurológicas que se pierden después de una lesión medular; sin embargo, los datos existentes al parecer no dan un sólido soporte en cuanto a su seguridad y eficacia. De igual manera los beneficios clínicos reportados tanto para la naloxona, 4-AP, y los aminoesteroides en pacientes con lesión medular son limitados.





Los resultados de los ensayos experimentales e investigaciones clínicas utilizando las intervenciones farmacológicas arriba mencionadas para el tratamiento y regeneración neuronal, aunque son interesantes, no son concluyentes y posiblemente permanezcan así hasta que no se incorporen estudios bien diseñados de la relación Farmacocinética/Farmacodinámica y ensayos clínicos de los compuestos farmacológicos mencionados en humanos con lesión medular (Segal et al, 2001).

I. 7 Alteraciones gastrointestinales después de una LTME.

Por otro lado las alteraciones fisiológicas derivadas de una LTME no sólo se producen a nivel de la zona de lesión, también se presenta una variedad de anomalías tanto somáticas como del sistema nervioso autónomo. De estas últimas las alteraciones gastrointestinales tiene particular relevancia para este trabajo.

El sistema digestivo recibe inervación tanto del sistema nervioso parasimpático, también llamado colinérgico (Figura 4), como del sistema nervioso simpático o adrenérgico. La inervación parasimpático se divide en parasimpático sacro y parasimpático craneal. Con excepción de algunas fibras que se dirigen a boca y faringe casi todo el parasimpático craneal está incluido en el nervio vago a nivel del tubo digestivo, estas fibras suministran inervación a esófago, estómago, intestino delgado, vesícula y primera mitad del intestino grueso. El parasimpático sacro que proviene de los segmentos sacros segundo, tercero y cuarto de la médula espinal, se dirigen a la segunda mitad del intestino grueso (Guyton, 1971).

La estimulación parasimpática incrementa la contractilidad, la motilidad y el tono del tubo digestivo (peristalsis), además, relaja los músculos esfinterianos (por ejemplo los del esfínter pilórico, esfínter ileocecal y esfínter interno del ano) (Noback & Demarest, 1980).





La inervación simpática (Figura 5) se origina en la médula espinal entre el nivel de la vértebra torácica 5 (T5) y la vértebra lumbar 3 (L3). Las fibras preganglionares penetran en las cadenas simpáticas, las atraviesan y siguen hasta los ganglios periféricos como los ganglios celiaco y mesentéricos, de éstos salen las fibras preganglionares, distribuyéndose preferentemente en la porción inicial y final del tubo digestivo, el simpático inerva la totalidad de éste (Nino & Friedlan, 1991).

Además de la inervación autónoma señalada anteriormente, se ha descrito una inervación no-adrenérgica, no-colinérgica y que aparentemente depende del óxido nítrico (NO) como neurotransmisor, siendo su función más conocida a nivel gastrointestinal la relajación del músculo liso (Desai y Cols, 1991; Burleigh, 1992). La motilidad gastrointestinal, es uno de los parámetros que más sensiblemente se afectan después de una LTME pues para una motilidad adecuada se requiere entre otros de la integridad del músculo liso y de la integridad del sistema nervioso autónomo (Smout, 1992). Sin embargo, en estadios tempranos, debido al choque medular que se presenta inmediatamente después de la lesión, la actividad del sistema simpático queda disminuida y predomina la actividad parasimpática (Frankel, 1988; Volker & Sonntang, 1990; Hong et al, 1994). Este desbalance entre la actividad nerviosa simpática y parasimpática en el tracto gastrointestinal se manifiesta como un retardo en el vaciamiento gástrico (Rajendran et al., 1992).

Algunos de los problemas gastrointestinales que más frecuentemente se observan después de una LTME en fase crónica (Stone et al., 1990) son: dilatación excesiva de porciones del tubo digestivo, dificultad en la evacuación, distensión postprandrial, síntomas de reflujo gastroesofágico, dolor crónico (que por las alteraciones en la sensibilidad suele referirse con síntomas atípicos generalmente referidos a otras partes del cuerpo) y micción involuntaria. Estas anomalías que difieren en su fisiopatología y en sus manifestaciones clínicas de aquellas que se presentan en la población en general y la influencia de la fisiopatología del daño de ME sobre la motilidad gastrointestinal se refleja en las alteraciones de la biodisponibilidad de diversos fármacos que son utilizados en esta subpoblación.



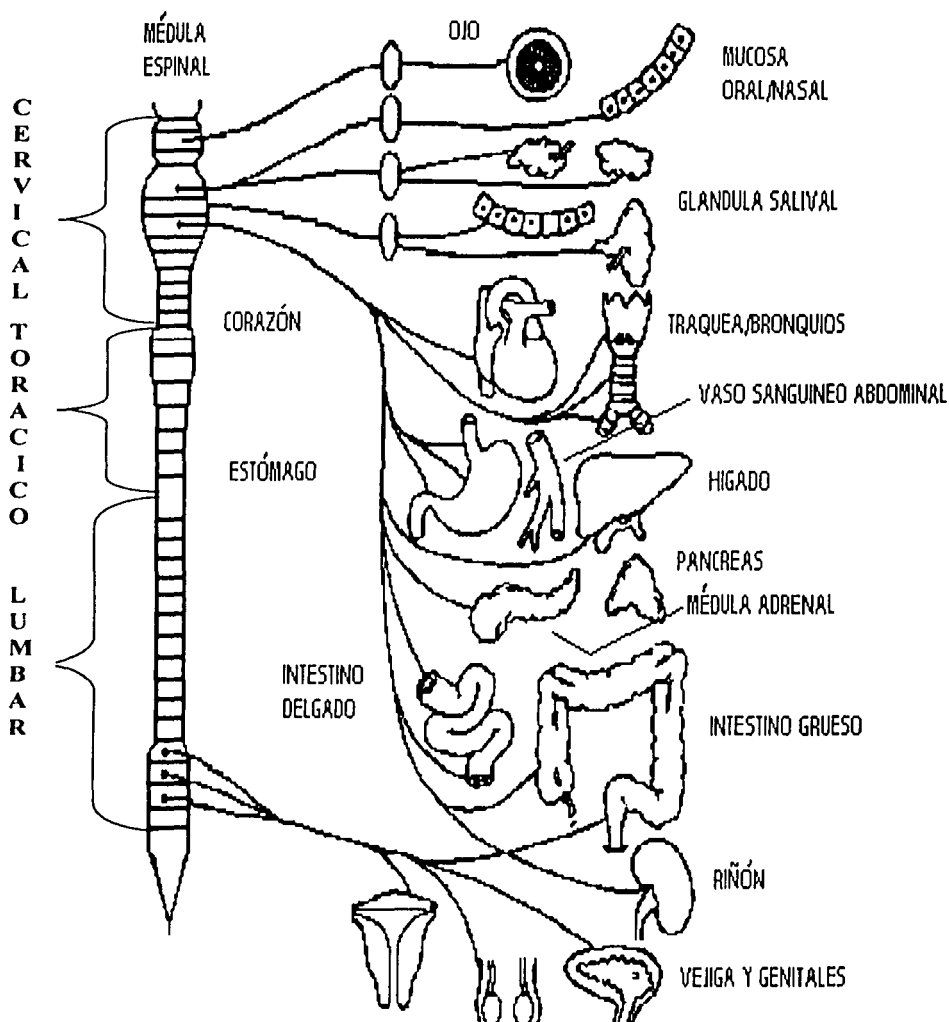


Figura 4.- Diagrama de la actividad parasimpático craneosacra del sistema nervioso autónomo



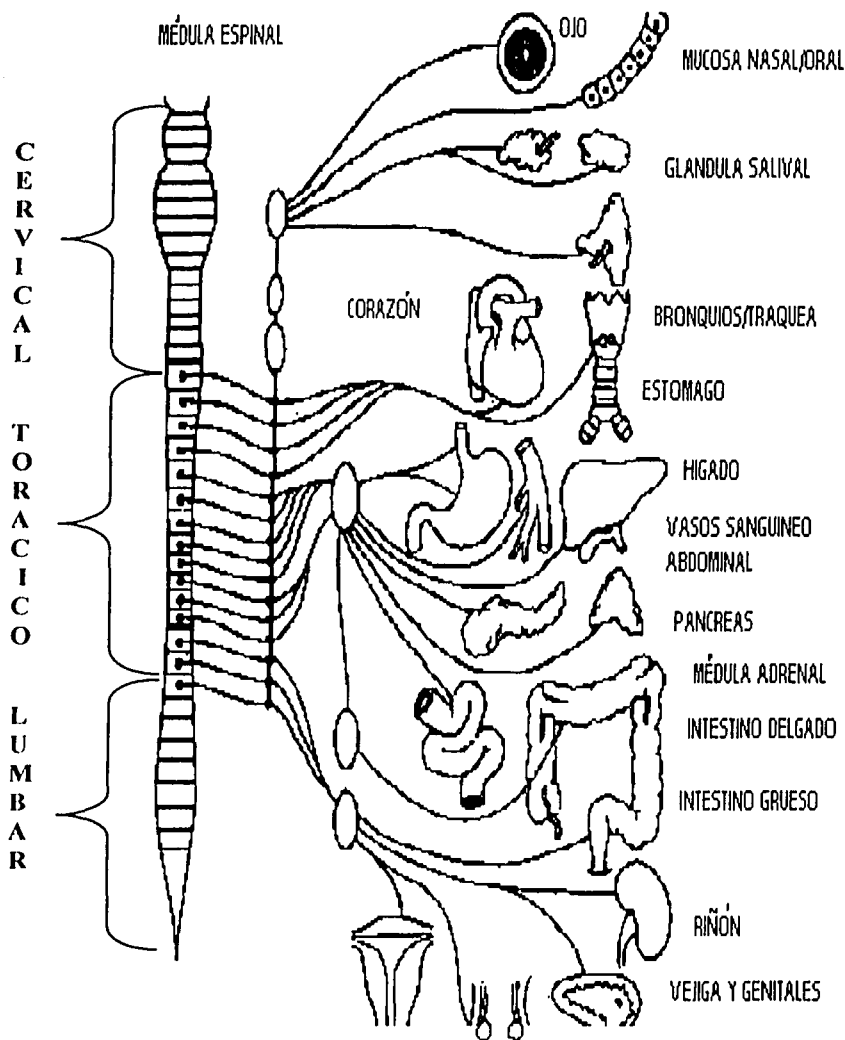


Figura 5.- Diagrama de la actividad simpática toracolumbar del sistema nervioso autónomo





I. 8 Velocidad de vaciamiento gástrico.

Para la evaluación de la velocidad de vaciamiento gástrico se han reportado numerosos métodos aplicados en ratas. Por ejemplo el propuesto por (Droppleman y Cols., 1980) el cual consiste en medir la diferencia de pesos del estómago utilizando un vehículo (controles) y grupos tratados con un compuesto de prueba utilizando alimento como prueba basado en metilcelulosa, el método del fenol rojo (Scarpignato y Cols., 1980), polietilenglicol marcado radiactivamente (Shillabeer y Davison, 1987), entre otros, ya que estos compuestos no son absorbidos en el estómago o su absorción es muy pobre. También se ha reportado el uso de un método por scintigrafía tanto en ratas como en humanos (Houghton y Col., 1992); Sin embargo, estas técnicas involucran el uso de equipos especiales y la ingesta de isótopos radiactivos.

Se sabe que después de una lesión medular hay importantes implicaciones para el manejo de los pacientes lesionados incluyendo los riesgos de la inhalación de contenidos gástricos (durante la inducción de la anestesia), absorción retardada de los fármacos que son administrados por vía oral o por tubo nasogástrico y problemas que pueden ocurrir cuando se intenta comenzar con una dieta vía enteral.

El acetamiofén es pobremente absorbido en el estómago y rápidamente absorbido en el intestino delgado (Heading y Col., 1973; Clements y Col., 1978). A dosis terapéuticas es ampliamente seguro tanto en animales como en los humanos (Hinson, 1980; Savides y Oehme, 1983).

Su velocidad de absorción después de su administración oral es una medida indirecta de la velocidad de vaciamiento gástrico. Por estas propiedades entre otras (fácil, versátil y confiable) el acetaminofén es empleado como un fármaco marcador modelo de la velocidad de vaciamiento gástrico tanto en animales (Mizuta y Col., 1993) como en humanos (Clements y Col., 1978). En este estudio se emplea el acetaminofén para medir su absorción en pacientes con lesión medular a diferentes niveles (Cervical, Torácico y Lumbar) y su comparación con voluntarios sanos.





I. 9 Acetaminofén.

El acetaminofen es un fármaco analgésico y antipirético, no esteroideo, cuyo nombre químico es 4-hydroxyacetanilida; p-hydroxyacetanilida; p-acetamidofenol; p-acetaminofenol; p-acetilaminofenol; o N-acetyl-p-aminofenol.

Su estructura química es la siguiente:



$C_8H_9NO_2$

PESO MOLECULAR: 151.16

Polvo blanco, cristalino, sin olor que posee un sabor agrio.

Es un ácido débil, su solución acuosa saturada tiene un pH de 5.3 a 6.5 a 25°C.

Los valores de pKa para el acetaminofen se encuentran entre 9.0 y 9.5.

Levemente sensible a la luz en solución.

Seco y puro el acetaminofén es muy estable a temperaturas de hasta 45°C.

I. 9. 1 *Mecanismo de acción.*

El acetaminofén (N-acetil-p-amino-fenol, 4hidroxiacetanilida) es un fármaco que se utiliza ampliamente en nuestra población por sus efectos analgésicos y antipiréticos (Prescott, 1980). Se ha propuesto que su mecanismo de acción puede deberse principalmente a la inhibición de la síntesis de las prostaglandinas bloqueando el impulso doloroso y por influencia sobre el centro termorregulador del hipotálamo, produce vasodilatación periférica, lo que aumenta el flujo sanguíneo en la piel, sudoración y pérdida de calor. Sin embargo, presenta una débil actividad antiinflamatoria ya que su acción sobre las ciclooxigenasas en el tejido periférico es limitada (Slaterry & Levy, 1974; Woodbury, 1992).





I. 9. 2 *Farmacocinética del acetaminofén.*

La absorción en el estómago es muy escasa, siendo su principal sitio de su absorción el intestino delgado mediante un mecanismo de transporte pasivo (Prescott, 1980), reportándose una biodisponibilidad sistémica en el humano del 88% (Deutsch Cols., 1991). La velocidad de absorción depende de la velocidad de vaciamiento gástrico (Heading y Cols., 1973). Se distribuye uniformemente en todos los tejidos reportándose una unión a proteínas plasmáticas en el hombre del 25% (Gazzar, 1973). Se metaboliza de manera considerable y solamente un 2-5% de la dosis terapéutica se excreta inalterada en la orina. Aunque la biotransformación se lleva a cabo predominantemente en el hígado, se puede llegar a presentar metabolismo en el intestino y riñón. Los principales metabolitos del acetaminofén son los conjugados glucurónidos y sulfatos; una menor fracción se convierte a metabolitos alquilantes altamente reactivos mediante la oxidasa de función mixta. Este metabolito es rápidamente inactivado por la conjugación con el ácido glucurónido y eventualmente excretado en la orina como conjugados de cisteína y de ácido mercaptúrico (Kamali & Bell, 1987).

La eliminación del acetaminofén inalterado y sus metabolitos se lleva a cabo por excreción renal. La depuración renal del acetaminofén depende de la velocidad del flujo urinario, se filtra a través del glomérulo, parte es eliminada por la orina y parte regresa mediante reabsorción tubular (Prescott Cols., 1989).





II. ANTECEDENTES

La LTME merece mención especial debido a que se presenta principalmente en personas en edad productiva (59 a 70% de ellos entre 16 y 35 años) (De Vivo, 1991; Eisenberg & Tierney, 1985; Price 1994) y por el alto costo que implica el tratamiento de estos pacientes (Berkowitz, 1993; Harvey, 1992).

La incidencia anual de las LTME oscila entre 13 y 40 personas por millón de habitantes en diferentes partes del mundo (Kurtzke, 1975; Bracken, 1981) y su prevalencia entre 11 a 112 por 100 mil habitantes (Blumer & Quine, 1995).

En nuestro país se reportó en la zona metropolitana del Distrito Federal una incidencia de 12 por millón para 1991 (Ibarra, 1980) que al ser una causa de incapacidad permanente, implica a nivel de instituciones de seguridad social, una erogación agregada, secundaria a las pensiones por invalidez.

Hasta el momento en seres humanos con lesiones de ME todas las estrategias ensayadas para evitar o limitar el daño no han mostrado beneficios significativos. La eficacia de tratamiento quirúrgico es dudosa (Murphy, 1990; Wilbreger, 1991, Mei-Sheng, 1994) y el tratamiento farmacológico en la fase aguda ha demostrado mejoría clínica limitada.

La metilprednisolona administrada en las primeras 8 horas postraumatismo y el gangliósido (G-GM1) aplicado entre las 19 y 72 horas postraumatismo, permiten mejoría del 6% a un año de evolución (17% en lesiones moderadas, 9% en lesiones severas y menos del 8 % en lesiones graves) en el caso de la metilprednisolona y del 15.3 % en el del gangliósido (10% en pacientes con lesión cervical), en comparación a los controles (Bracken, 1990, 1992; Young, 1992; Geisler 1991).



En el caso de lesiones crónicas, no se han publicado trabajos que demuestren mejoría funcional significativa, incluyendo un artículo publicado por Walker y Harris en 1993 en donde reportan mejoría funcional en pacientes con lesión crónica de ME al tratarlos con G-GM1 durante 8 semanas consecutivas, cuyas diferencias entre los tratados y los testigos osciló entre 1.2 y 1.8 %, lo cual parece ser un subterfugio estadístico (Walker y Harris, 1993).

A pesar de los avances que se han tenido en los últimos años en el tratamiento de los enfermos con lesión de médula espinal, tanto en medicina crítica como en rehabilitación, estos pacientes continúan sufriendo discapacidad permanente y hasta el momento no existe tratamiento alguno que mejore sustancialmente la recuperación de la función. Por lo anterior diversos grupos de investigadores en todo el mundo han buscado estrategias que una vez establecido el daño inicial tanto en la fase aguda, sub-aguda o crónica, puedan evitar que los mecanismos secundarios de lesión deterioren aún más la estructura de la ME lesionada en el primer caso y favorezcan la regeneración o plasticidad en el segundo caso (Anderson, 1990, 1995; Aguayo, 1982, 1990; Bregman, 1993; Privat, 1989; Reier, 1992; Schwab, 1990, 1991; Stokes Schwab, 1990, 1991 y Reier, 1992; Yakovleff, 1989).

Las consecuencias secundarias a la LTME además de la pérdida de la función sensitiva, motora y del control voluntario de los esfínteres vesical y anal incluyen la desconexión de los centros autónomos de la ME del cerebro, originando entre otras alteraciones, la disfunción cardiovascular, gastrointestinal, endocrina y del sistema inmune (Guizar-Sahagún, 1998).

Algunas de estas alteraciones vegetativas pueden mejorar con el tiempo, sin embargo diferentes proporciones de pacientes refieren continuar con algunos de estos problemas en la fase crónica de la LTME.





Los pacientes con lesión cervical presentan problemas respiratorios persistentes (Segal, 1997), estos mismos pacientes muestran usualmente hipotensión arterial (Naftchi y Richardson, 1997), se ha reportado que un 30% de los pacientes incluyen todos los niveles de lesión tienen problemas gastrointestinales relacionados con tránsito intestinal prolongado y vaciamiento gástrico lento (Rajendran, 1992; Saltztein, 1995) esto se ha estudiado de una forma muy general utilizando diferentes métodos para medir la velocidad de vaciamiento gástrico tanto en modelos animales como en humanos como el desarrollado por Tanaka y Cols., 1997 utilizando perros a los cuales se les dio alimento rico en grasa con 100 mL. de solución salina conteniendo polietilenglicol como líquido marcador y posteriormente midiendo el porcentaje recuperado en calorías o grasa a través de la recolección de muestras del duodeno el cual fue perfundido con fenolsulfonaleína; otro estudio realizado en ratas (Shinehara y Cols., 1995) donde se evalúa la motilidad utilizando Cr-51 o Cr 51-EDTA como marcadores y Poly R-478 (el **cromóforo antrapiridona acetilado**) como marcador no absorbible se demostró que este último es útil como marcador de la velocidad de vaciamiento gástrico en estos animales. En humanos la velocidad de vaciamiento gástrico de sólidos se ha estudiado en sujetos sanos y pacientes con diabetes mellitus a quienes se les permitió que consumieran un alimento estándar (59 g de carbohidratos, 4 g de proteínas y 16 g de grasa) y 12 hrs. después consumieron 10 piezas de marcadores empacado en tubos de polyvinil impregnados con sulfato de bario e inmediatamente después de la ingesta de los marcadores se tomó una película por fluoroscopia arriba del abdomen evaluando el número de marcadores vaciados del estómago en intervalos de una hora (Feldman y Cols., 1984).





Otro tipo de método que se ha empleado para medir la velocidad de vaciamiento gástrico en humanos es la resonancia magnética por imagen como un método no invasivo y libre de radiación por mencionar algunos de sus principales ventajas además de proporcionar información simultánea acerca de la configuración anatómica del estómago en una forma tridimensional. Este método según Schwizer y Cols., 1992 puede ayudar a los investigadores a re-evaluar la fisiología y fisiopatología del estómago humano por monitoreo de forma simultánea las diferentes funciones de este y su configuración anatómica durante el vaciamiento del alimento.

Por otro lado el uso de fármacos como marcadores de la velocidad de vaciamiento gástrico tanto en modelos animales como en humanos con diferentes patologías (diabetes, lesión medular, lesión craneoencefálica etc.) (Segal y Cols., 1989; Halstead y Cols., 1985; Power, 1989) han aportado datos importantes del acetaminofén que por sus características fisicoquímicas y farmacocinéticas es empleado como un fármaco modelo para los estudios de este tipo ya que su velocidad de absorción después de su administración por vía oral es una medida indirecta de la velocidad de vaciamiento gástrico considerando que este fármaco no es absorbido en el estómago pero es rápidamente absorbido en el intestino delgado (Power I., 1989).

Por todo lo anterior y puesto que ya existe información del uso del acetaminofén como marcador de la velocidad de vaciamiento gástrico en pacientes con lesión medular de una forma general, es necesario estudiar la absorción de este fármaco en este tipo de pacientes pero estratificando de acuerdo al nivel de lesión (cervical, torácico y lumbar) y establecer si el nivel de lesión afecta o influye la absorción de este fármaco.



III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Se desconoce si existe una relación directa del nivel de lesión (cervical, torácico y lumbar) sobre el proceso de absorción del acetaminofén en pacientes con lesión medular crónica.

IV. JUSTIFICACIÓN

En nuestro país hay un gran número de pacientes con lesión medular y hasta la fecha no existe ningún estudio donde se explique o se establezca la relación de la influencia del nivel de lesión (cervical, torácico, o lumbar) en la médula espinal sobre la absorción del acetaminofén o de otros medicamentos que son empleados en esta población. Los reportes existentes de los estudios realizados en pacientes con lesión medular han sido de una forma general reconociendo la necesidad de estudiar el efecto de la fisiopatología de la lesión de la médula espinal sobre las variables que influyen en la absorción a nivel gastrointestinal de los fármacos (Halstead y Cols., 1985). En un estudio clínico llevado a cabo en pacientes con lesión a nivel cervical se describe la influencia de la fisiopatología de la lesión medular sobre la motilidad gastrointestinal reflejándose este en un deterioro de la biodisponibilidad del acetaminofén (Segal y Cols., 1989)

Los agentes farmacológicos utilizados en pacientes con LTME, tanto en fase aguda como en la fase crónica, se emplean sin considerar la influencia que tiene este tipo de daño sobre la disposición de los fármacos. Esta situación causa problemas tales como la disminución de la eficacia, reacciones adversas o fallas terapéuticas así como, un alto costo físico, psicológico y económico para el paciente así como la elevación de los costos de tratamiento para las instituciones de salud.

**V. HIPÓTESIS****V. 1. Ho:**

El nivel de lesión en pacientes con LTME, no modifica el proceso de absorción del acetaminofén.

V. 2. H₁:

El nivel de lesión en pacientes con LTME, modifica la absorción del acetaminofén.



VI. OBJETIVOS

VI. 1. Objetivo general

Evaluar el proceso de absorción del acetaminofén en pacientes con (LTME)

VI. 2. Objetivo particular

Evaluar la influencia del nivel de lesión (cervical, torácica y lumbar) sobre el proceso de absorción del acetaminofén.



VII. MATERIAL Y MÉTODOS

VII. 1. Método analítico para la cuantificación de acetaminofén en sangre total de humano.

VII. 1. 1 Método Experimental

VII. 1. 1. 1 *Reactivos y soluciones.*

El acetaminofén (4-acetamidofenol) y el 2-acetaminodifenol se obtuvieron de Sigma (St. Louis, MO, EUA). La fase móvil y todas las soluciones se prepararon usando agua de alta pureza libre de iones y contaminantes orgánicos obtenida con un sistema MILLI-Q (Continental Water Systems, El Paso, TX, EUA). El acetonitrilo grado cromatográfico fue obtenido de E. Merck (Darmstadt, Alemania). El resto de los reactivos fueron de grado analítico.

Se prepararon soluciones concentradas de acetaminofén y 2-acetamidofenol a una concentración de 1 mg/mL en fase móvil. Las diluciones subsecuentes se realizaron con agua. Estas soluciones fueron estables durante todo el estudio (6 semanas), manteniéndolas a -10°C .

VII. 1. 1. 2 *Preparación de la muestra.*

A 200 μL de sangre total de humano colocado en un microtubo Eppendorf (muestras de pacientes tratados de concentración desconocida, muestras blanco libres de fármaco o bien muestras conteniendo cantidades conocidas de acetaminofén) se les adicionaron 50 μg de 2-acetamidofenol, que se usó como estándar interno. Los tubos fueron agitados brevemente en un vortex (Vortex-Genie 2, VWR Scientific Industries Inc., Bihemia, NY, EUA). La muestra se extrajo con 1 mL de acetato de etilo por agitación en vortex durante 1 minuto.



Las dos fases fueron separadas por centrifugación a 10000 RPM durante 5 minutos en una centrífuga Beckman J-21 (Beckman Instruments, Palo Alto, CA, EUA). La fase orgánica (superior) fue trasferida a un tubo cónico de vidrio y evaporada a sequedad a 40° C bajo una corriente suave de nitrógeno.

El residuo seco fue reconstituido con 100 µL de fase móvil y se inyectaron alícuotas de 40 µL al sistema cromatográfico.

VII.1.1.3 *Sistema cromatográfico.*

Se utilizó un sistema de cromatografía de líquidos de alta resolución (CLAR) Waters 700 con detector de absorción UV operado a 245 nm (Waters Corporation, EUA). Las muestras se inyectaron a través de un inyector modelo 717 equipado con un asa de 50 µL (Waters Corporation, EUA). La separación se realizó mediante una columna Waters C₁₈ Symetry 3.9X150 mm y con un tamaño de partícula de 5µ. (Waters Corporation, EUA), utilizando una mezcla de acetonitrilo-solución amortiguadora de fosfatos 0.02 M (pH = 6) en proporción de 5:95 (v/v) como fase móvil.

El flujo se mantuvo constante a 1.8 mL/min. La señal de absorbancia generada por el eluyente de la columna fue monitorizada a través de un Software Millennium 32 (Waters Corporation, EUA). Los análisis se realizaron a temperatura ambiente.

VII.1.1.4 *Calibración del método.*

Se prepararon curvas de calibración adicionando cantidades conocidas de acetaminofén a muestras de sangre total de humano libres de fármaco para llegar a las siguientes concentraciones: 1, 2, 4, 8, 16 y 20 µg/mL. Las muestras fueron procesadas como se describió anteriormente y se determinaron los picos cromatográficos producidos por el acetaminofén y el estándar interno.



Se calculó la relación entre la altura del pico del acetaminofén y del pico del estándar interno y este valor fue graficado en función de la concentración del acetaminofén en la muestra. Las curvas de calibración se construyeron utilizando un análisis de regresión lineal.

VII. 1. 1. 5 *Validación.*

Se calculó el porcentaje de extracción (recuperación) del acetaminofén comparando la altura del pico correspondiente a la inyección de una muestra de sangre procesada con la correspondiente a una solución estándar de igual concentración. Un procedimiento similar se siguió para evaluar la recuperación de estándar interno.

La variabilidad del método se determinó calculando los coeficientes de variación intraensayo e interensayo a las siguientes concentraciones: 3, 10 y 18 $\mu\text{g/mL}$.

La exactitud del método se evaluó mediante el ensayo de muestras de concentración conocida de acetaminofén. Se evaluaron muestras conteniendo 1, 2, 4, 8, 16 y 20 $\mu\text{g/mL}$ y se expresó la concentración obtenida como porcentaje de la concentración real:

VII. 2 Pacientes y Método

VII. 2. 1 *Diseño del Estudio*

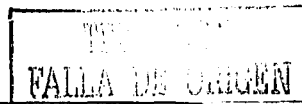
Ensayo clínico controlado.

VII. 2. 2 *Población objetivo*

Pacientes con lesión traumática de médula espinal.

VII. 2. 3 *Universo de trabajo*

Pacientes con lesión crónica de médula espinal que acudieron a la consulta de la Clínica de Médula espinal de la UIMEN del Hospital de Especialidades del CMN Siglo XXI.





VII. 2. 4 *Pacientes con Lesión Crónica de Médula Espinal.*

Se refiere a aquel paciente quién haya sufrido un traumatismo del conducto raquídeo que afecte la función de la médula espinal con parálisis o paresia, pérdida de la sensibilidad o disminución de la misma por abajo del nivel de lesión y pérdida de sensibilidad y control de esfínteres vesical y anorrectal, con evolución del padecimiento de un año o mayor.

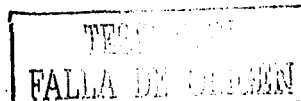
VII. 3 Criterios de Selección

VII. 3. 1 *Criterios de Inclusión.*

1. - Pacientes con lesión crónica incompleta con un nivel de deterioro de (B, C, D) de la ME (diagnóstico médico de tetraplejia o paraplejia) de 1 año o más de evolución.
2. - Edad: 18 a 50 años.
3. - Nivel neurológico de lesión de la ME entre la cervical 2 (C2) y el sacro 5 (S5).
4. -Estables médicamente y capaces de respirar independientemente (no depender de ventiladores)
5. -Déficit neurológico estable por más de 60 días antes de la consulta de filtro.
- 6.- Que hubieran mantenido algún tipo de rehabilitación a partir de su lesión en las extremidades afectadas (ejercicio físico, electroestimulación, hidroterapia, etc.) que mantuvieran sin limitación las articulaciones involucradas (anquilosis).
- 7.- Pacientes del sexo femenino, postmenopáusicas o con esterilidad quirúrgica, o con utilización de un método contraceptivo aceptable (oral, inyectable o métodos de barrera).
- 8.- El paciente debía ser cooperador y consistente, demostrando inteligencia adecuada para dar el consentimiento informado y adherirse a los lineamientos del protocolo.



Biofarmacia





VII. 3. 2 *Criterios de no-inclusión.*

1. - Pacientes con lesión de médula espinal diferente a la traumática.
2. - Con escaras, infecciones cutáneas, flebitis, grasa, todos ellos por abajo del nivel de lesión.
3. - Historia de convulsiones o con actividad epileptiforme definida como anormal por presencia de espigas y ondas agudas; síncope inexplicable, arritmia cardiaca descontrolada o infarto al miocardio en los últimos 2 años; diabetes insulino dependientes y no insulino dependientes; hepatopatías en los últimos 6 meses con TGO, TGP o bilirrubinas totales más de 2 veces los límites superiores normales; datos de nefropatía.
4. - Alergia conocida a medicamentos que contengan acetaminofén.
5. - Historia de neoplasias malignas durante los últimos 5 años o de otros padecimientos infecciosos, neurológicos, degenerativos o psiquiátricos las cuales pudieran empeorar la capacidad del paciente para completar el protocolo u otorgar el consentimiento informado.
6. - Historia de ideas suicidas u otras anormalidades psiquiátricas las cuales podían interferir con la conducción del estudio.
7. - Mujeres embarazadas o en período de lactancia.
8. - Presión sistólica sostenida mayor de 150 mm Hg. o menor de 70 mm Hg, una presión diastólica sostenida mayor de 110 o menor de 45 latidos por minuto.
9. - Haber recibido cualquier otro fármaco en investigación durante los últimos 30 días antes de la consulta tamiz.
10. - Historia de abuso de alcohol o drogas.
11. - Tratamiento actual con un compuesto antiespástico y que no pudieran mantener una dosificación diaria estable.





12. -Que hubieran recibido cualquier fármaco con una toxicidad orgánica mayor significativa dentro de los 3 últimos meses antes de la visita tamiz.

13. - Neuropatía periférica.

14. - En tratamiento con corticoesteroides.

VII. 3. 3 *Criterios de exclusión.*

1. - Pacientes que presentaran reacciones adversas.

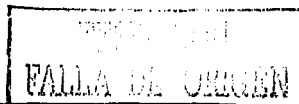
2. - Cuando el paciente así lo solicitara.

VII. 4 **Forma de Captación y Clasificación de los Pacientes.**

Se invitó a participar en el estudio a los pacientes con lesión traumática de ME en control en la Clínica de Médula Espinal de la Unidad de Investigación en Enfermedades Neurológicas del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI, informándoles la forma de participación, los riesgos, los beneficios, la posibilidad de retirarse del estudio voluntariamente y la forma en que se utilizarían los datos obtenidos de ellos.

Todos los que fueron incluidos estuvieron de acuerdo en participar en el proyecto y firmaron una carta de consentimiento informado.

En el estudio se buscó incluir pacientes con afecciones de todas las regiones de la ME y con discapacidad grados B a D de acuerdo a la escala de Deterioro.





Determinación de Pacientes a Ingresar al Protocolo

Tabla 2.- Escala para la evaluación del nivel de deterioro en los pacientes con lesión medular según la Asociación Americana de lesión Espinal

<i>Nivel de Lesión</i>	<i>Escala de Deterioro</i>		
	B (n)	C (n)	D (n)
CERVICAL (C2-T1)	4	4	4
TORÁCICO (T2-T10)	4	4	4
LUMBOSACRO (T11-S5)	4	4	4

VII. 5 Evaluación Clínica de los Pacientes.

La evaluación clínica de cada uno de los pacientes fue conducida por un médico especialista en cada una de las pruebas realizadas.

VII. 5. 1 Evaluación Neurológica.

La evaluación neurológica le permitió al neurólogo determinar el grado de afección motora, sensitiva y de independencia funcional que los pacientes mostraban después de la LTME.



En la evaluación de la función motora se probó la fuerza muscular que presentaba un músculo o grupos musculares, que ejercían un movimiento específico en el segmento escogido, a los cuales se les asignó un valor determinado de acuerdo a la fuerza con la que el movimiento examinado se realizó.

Esta evaluación en el caso de pacientes con LTME se hizo de acuerdo a los Estándares internacionales para la Clasificación Neurológica y Funcional de la Lesión de Médula Espinal (EICNLME) (Maynar, 1997). De acuerdo a estos estándares, la fuerza muscular se gradúa de 0 (ausencia de motilidad) a 5 (movimiento normal), evaluándose bilateralmente músculos representativos de los diferentes segmentos neurológicos. En la evaluación sensitiva habitualmente se incluyen la sensibilidad al dolor, al tacto fino y grueso, a la temperatura, a la posición y a la vibración, sin embargo, la prueba al dolor y al tacto fino son las que se usan más frecuentemente en los pacientes con LTME y que se recomienda utilizar en estudios internacionales para hacerlos comparativos. El dolor se evaluó con la punta de aguja sin bisel y el tacto fino con algodón y se graduó de 0 (ausencia de sensibilidad) a 2 (sensibilidad normal). De acuerdo a la EICNFLME, el examen sensitivo completo incluyó los puntos sensitivos clave en cada uno de los 28 dermatomas (C 2 a S 4-5) bilateralmente.

La determinación de si la lesión era completa o incompleta se basó en la percepción de sensaciones al insertar el dedo del explorador en el ano del paciente. Lo anterior permitió evaluar el esfínter anal externo. La ausencia de percepción determinó una lesión completa (Maynard, 1997). El grado de independencia funcional permitió la determinación del impacto global de la LTME sobre los sujetos afectados, sobre las actividades de la vida diaria que incluyeron alimentación, arreglo personal, baño, uso del excusado y traslados, entre otras. De acuerdo a la calificación estándar de las actividades de la vida diaria de pacientes con LTME, se recomienda hacerlo con 2 escalas.



Biolarmacia



Una de ellas es la prueba por la EICNFLME la cuál incluye preguntas que abarcan algunos de los aspectos relevantes de la vida diaria. La otra es propuesta por un grupo de investigadores israelíes (cuantificación de la independencia de las Funcionalidad de Médula Espinal) (Catz, 1997) que incluye todos los aspectos de la escala previa, así como otros aspectos del manejo respiratorio, de esfínteres, movilidad fuera y dentro de la casa. En este caso, le da mayor peso al manejo respiratorio y de esfínteres y a la movilidad. La calificación en este caso osciló entre 0 a 100 puntos.

VII. 5. 2 *Evaluación Electrofisiológica.*

La evaluación funcional de la ME se realizó con técnicas electrofisiológicas por un médico especialista. La evaluación electrofisiológica incluyó electromiografía (EMG), potenciales evocados somatosensoriales (PESS) y potenciales evocados motores (PEM).

Cada uno de estos estudios evaluó diferentes funciones de la ME. Los potenciales evocados motores evaluaron la vía motora descendente. En este caso, a través de un estimulador magnético se produjo impulsos a nivel de la corteza motora y se registró la actividad eléctrica resultante en áreas distales a la médula espinal lesionada. En el caso de los potenciales evocados somatosensoriales, se estimularon algunos nervios periféricos distales a la zona de la lesión de médula espinal y se registró la actividad eléctrica resultante a nivel cerebral. La electromiografía se realizó introduciendo electrodos en algunos músculos claves de los diferentes niveles de inervación y se evaluó la actividad eléctrica desde la inserción del electrodo hasta la actividad muscular voluntaria (Osselton, 1995).



VII. 5. 3 *Evaluación Respiratoria.*

La función respiratoria está comprometida en los pacientes con lesión cervical debido a la pérdida de la inervación de los músculos intercostales. Inclusive en lesiones cervicales altas, cuando se afectan los segmentos que inervan al frénico, la ventilación asistida puede ser necesaria. La espirometría y los volúmenes y capacidades pulmonares estáticas están alteradas (McMichan, 1980). La disminución de la fuerza de los músculos respiratorios causa disminución de la presión espiratoria máxima (PEM) y de la presión inspiratoria mínima (PIM) debido al efecto restrictivo que esto ocasiona (McMichan, 1980; Yamasaki, 1996) empeorando la eliminación de secreciones bronquiales y predisponiendo a las víctimas de LTME a infecciones broncopulmonares recurrentes, sepsis que ponen en peligro su vida e insuficiencia respiratoria (Fishburn, 1990).

VII. 5. 4 *Evaluación Cardiovascular.*

Se reporta que en la fase crónica de la LTME los pacientes presentan bradicardia, hipotensión postural y de reposo, hipertensión episódica (disrefleja autonómica) y enfermedad arterial coronaria en edades más tempranas que la población general (Naftchi, 1997). Este tipo de alteraciones puede evaluarse con la exploración física rutinaria (evaluación realizada por el médico especialista), a excepción de la enfermedad coronaria que necesita otro tipo de pruebas de laboratorio y gabinete. Este tipo de alteraciones, aunque se han reportado previamente, no han sido estudiadas con detalle. Estos cambios compaginan con el cuadro denominado neuropatía autonómica cardíaca, que incluye además alteraciones electrocardiográficas.



VII. 5. 5 *Evaluación Urológica.*

La pérdida del control de los esfínteres en los pacientes con LTME implica, en el caso urológico, alteraciones de la funcionalidad vesical. La vejiga neurogénica que estos pacientes muestran se manejan de diferentes maneras, oscilando desde la sonda a permanencia hasta la derivación cistoenteral. La evolución de la función vesical se hizo con estudios radiológicos (urografía, pielografía, cisografía) y funcionales (estudio urodinámico). Este último es un estudio que permitió al médico especialista (urólogo) evaluar a un mismo tiempo diferentes parámetros urodinámicos (presión de cierre uretral máxima, área total de cierre uretral, contracción uretral, contracción vesical no inhibida, capacidad vesical funcional máxima, entre otros, lo que lo hace el mejor método de evaluación funcional vesical (Norris, 1996; Watanabe, 1996).

VII. 5. 6 *Estudio de la absorción gastrointestinal.*

Determinación de la absorción gastrointestinal del acetaminofén. La prueba se realizó de la siguiente forma. El paciente se mantuvo en un ayuno de por lo menos 10 horas. Durante todo el tiempo de la prueba el paciente se mantuvo sentado, evitando cambios bruscos de posición que pudieran afectar el vaciamiento gástrico. Se insertó una cánula en una vena del antebrazo para tomas de muestra de sangre seriada. La cánula se mantuvo permeable con heparina. Se tomó una muestra de sangre control (1 mL) antes de administrar cualquier fármaco. Se administró por vía oral 1 g. de acetaminofén en solución (30 mL de solución conteniendo 3.334 g por cada 100 mL). Se tomaron muestras de sangre (1 mL) a los 15, 30, 45, 60, 75, 90, 105 y 120 minutos después de la administración del acetaminofén. La sangre se colocó en tubos heparinizados y se mantuvieron a -70°C hasta su análisis.

La determinación de la concentración de acetaminofén en las muestras de sangre total se realizó por cromatografía de líquidos de alta resolución (método descrito anteriormente).



VIII. RESULTADOS

VIII. 1 Validación del método analítico para la cuantificación de acetaminofén en sangre total de humano.

VIII. 1. 1 *Linealidad del sistema.*

En la Figura 6 se muestran los cromatogramas típicos obtenidos al inyectar fase móvil y la mezcla de acetaminofén y el estándar interno en solución al sistema cromatográfico. La Figura 1A corresponde a la fase móvil libre de fármaco, y la 1B corresponde a 20 y 50 $\mu\text{g/mL}$ de acetaminofén y estándar interno, respectivamente disuelto en fase móvil. Los tiempos de retención de estos compuestos fueron 3.8 y 8 minutos, respectivamente.

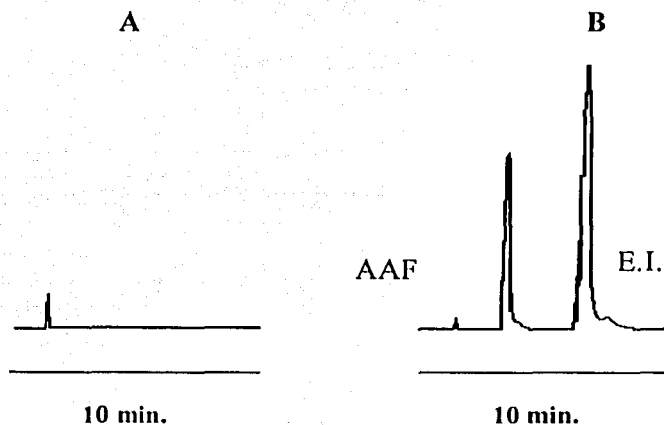


Figura 6. Cromatogramas típicos obtenidos al inyectar el acetaminofén y el estándar interno disueltos en fase móvil al sistema cromatográfico. (A) Fase móvil libre de fármaco, (B) mezcla del acetaminofén y el estándar interno.



La figura 7. Muestra la linealidad del sistema al graficar el cociente de la respuesta expresada en alturas del acetaminofén y del estándar interno (2-Acetamidofenol) en función de la concentración de acetaminofén en el rango de 1 a 20 $\mu\text{g/mL}$. Los resultados promedio se muestran en la tabla 1

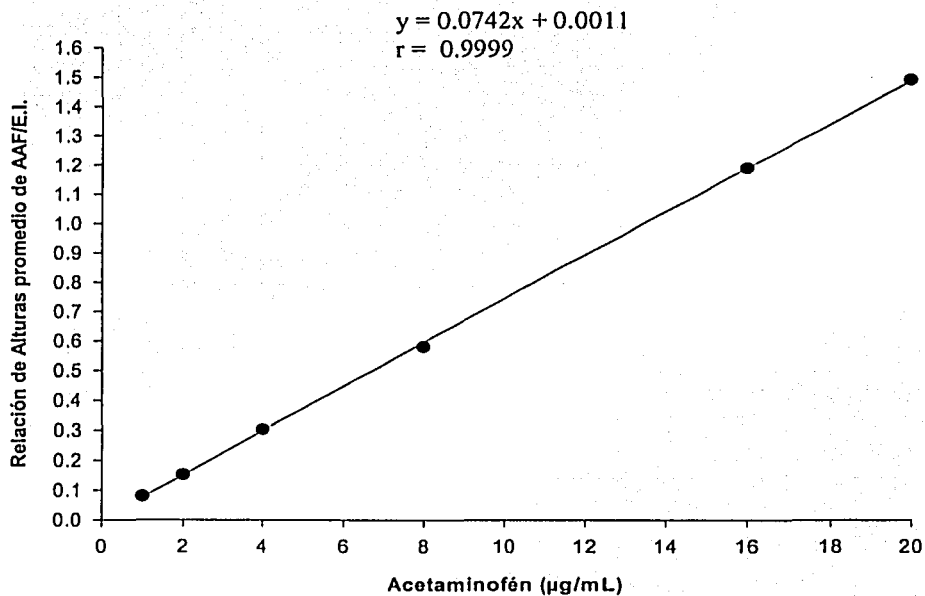


Figura 7. Curva de calibración para sistema, graficando el cociente de la respuesta expresada en alturas del AAF y del estándar interno (2-Acetamidofenol) en función de la concentración de AAF en el rango de 1 a 20 $\mu\text{g/mL}$.



VIII. 1. 2 *Precisión del sistema.*

La precisión medida por el coeficiente de variación intraensayo del sistema (Tabla 3), se encontraron dentro de los rangos de aceptación ($\leq 2\%$ de C.V.).

Tabla 3. Resultados promedio obtenidos del cociente de la relación de alturas del acetaminofén y el estándar interno de seis curvas preparadas en el mismo día, calculando la desviación estándar y el coeficiente de variación (expresado en porcentaje)

(n = 6)			
Concentración ($\mu\text{g/mL}$)	Relación de Alturas AAF/E. I.	D. E.	C. V. (%)
1	0.081	0.02	0.4
2	0.155	0.04	0.5
4	0.264	0.07	0.6
8	0.593	0.004	0.6
16	1.199	0.003	0.4
20	1.495	0.003	0.3

VIII. 1. 3 *Repetibilidad del sistema.*

Los resultados obtenidos para la repetibilidad del sistema (Tabla 4) determinada a través del coeficiente de variación interensayo, son igualmente aceptables, ya que se encuentran dentro del rango ($\leq 2\%$ de C.V.), comúnmente considerado como adecuado para estos ensayos.





Tabla 4. Resultados promedio obtenidos del cociente de la relación de alturas del acetaminofén y el estándar interno de seis curvas preparadas en tres diferentes días, calculando la desviación estándar y el coeficiente de variación (expresado en porcentaje).

(n =6)*3			
Concentración ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	Relación de alturas Promedio AAF/E.I	D.E	C.V (%)
1	0.0800	0.0010	1.2500
2	0.1520	0.0026	1.7406
4	0.3027	0.0015	.5047
8	0.5797	0.0126	2.1707
16	1.1890	0.0095	0.8093
20	1.4907	0.0110	0.7389

VIII. 1. 2 Linealidad del método.

En la Figura. 8, se muestra los cromatogramas típicos obtenidos al inyectar extractos sanguíneos al sistema cromatográfico. En la Figura 1A corresponde a un extracto sanguíneo libre de fármaco y 1B corresponde a un extracto sanguíneo al que se le adicionó 20 $\mu\text{g}/\text{mL}$ de acetaminofén y 50 $\mu\text{g}/\text{mL}$ de estándar interno. Los tiempos de retención de estos compuestos fueron 3.8 y 8 minutos, respectivamente.



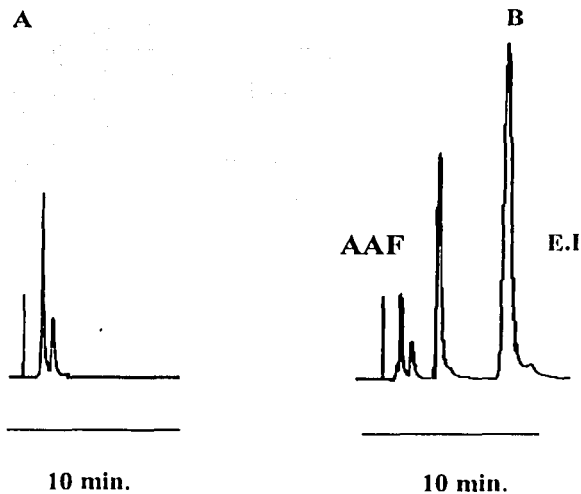
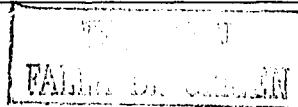


Figura 8. Cromatogramas típicos obtenidos al inyectar extractos sanguíneos al sistema cromatográfico (1A) muestra libre de fármaco, (1B) mezcla del acetaminofén y del estándar interno.



Biofarmacia



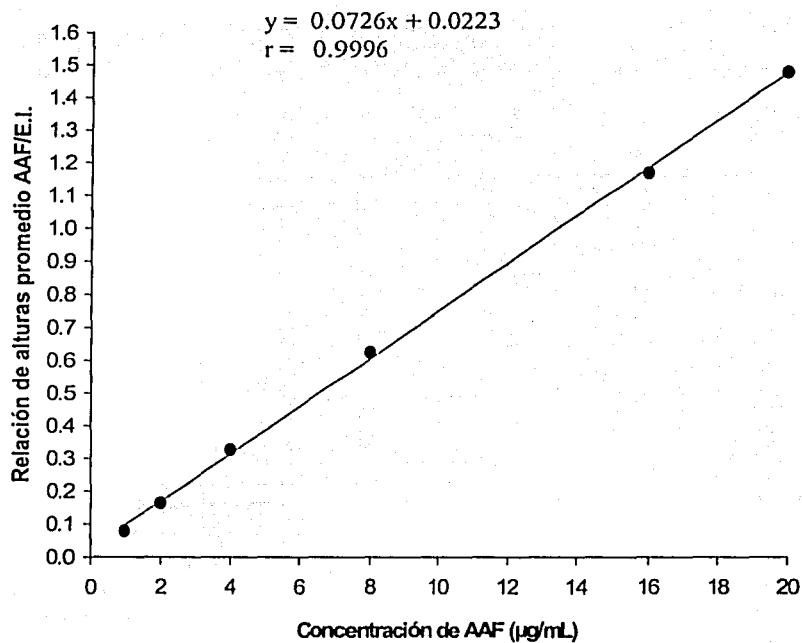


Figura 9. Curva de calibración para el acetaminofén, graficando concentración sanguínea del fármaco contra relación de alturas acetaminofén/estándar interno, dentro del rango de concentraciones esperadas.





VIII. 1. 2. 1 *Precisión del método.*

Precisión del método analítico para cuantificar AAF en sangre total humano (Tabla 5) medida por el coeficiente de variación del método se encontró dentro del rango aceptado ($\leq 15\%$ de C.V.).

Tabla 5. Resultados promedio obtenidos de la repetibilidad del método, al evaluar seis curvas estándar de acetaminofén en sangre total de humano, preparadas el mismo día.

(n = 6)			
Concentración ($\mu\text{g/mL}$)	Concentración Recuperada ($\mu\text{g/mL}$)	D.E.	C.V.
1	0.9521	0.0713	7.49
2	2.1382	0.0483	2.23
4	4.4775	0.1875	4.19
8	9.0323	0.4200	4.65
16	15.9394	0.4861	3.05
20	19.7849	0.9485	4.79

VIII. 1. 2. 2 *Exactitud del método.*

Exactitud del método analítico para cuantificar AAF en sangre total humano (Tabla 6) se encontró que el porcentaje promedio de recobro (102.86 %) esta dentro de los rangos, considerándose así un método de excelente extracción.

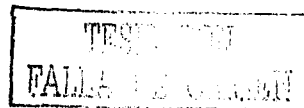




Tabla 6. Resultados promedio obtenidos de la repetibilidad del método, al evaluar seis curvas estándar de acetaminofén en sangre total de humano, preparadas el mismo día.

(n = 6)		
Concentración Adicionada (µg/mL)	Concentración Recuperada (µg/mL)	Exactitud (%)
1	0.9764	97.64
2	2.1396	106.98
4	4.3116	107.79
8	8.6068	107.59
16	15.704	98.15
20	19.8072	99.04

VIII. 1. 2. 3 *Repetibilidad del método.*

Repetibilidad del método analítico en diferentes días para cuantificar AAF en sangre total de humano (Tabla 7) medida por el coeficiente de variación intraensayo se encontró dentro de los rangos de aceptación ($\leq 15\%$ de C.V.).

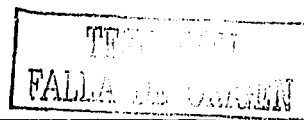




Tabla 7. Resultados promedio obtenidos de la repetibilidad del método, al evaluar seis curvas estándar de acetaminofén en sangre total de humano, preparadas el mismo día por tres días diferentes.

(n = 6)* 3			
Concentración ($\mu\text{g/mL}$)	Concentración Recuperada ($\mu\text{g/mL}$)	D.E.	C.V.
1	0.9764	0.0776	7.95
2	2.1396	0.1037	4.85
4	4.3116	0.2230	5.17
8	8.6068	0.5494	6.38
16	15.704	0.8580	5.46
20	19.8072	0.7202	3.64
promedio		0.42	5.58



VIII. 2 Gráficas individuales y promedios de los voluntarios sanos y pacientes.

Se obtuvieron gráficas individuales de las muestras de cada uno de los voluntarios (Figuras.10 y 11) después de la administración de 1g de acetaminofén por vía oral observándose el proceso de absorción en cada uno de ellos para posteriormente ser comparados con los resultados obtenidos de las gráficas de los pacientes.

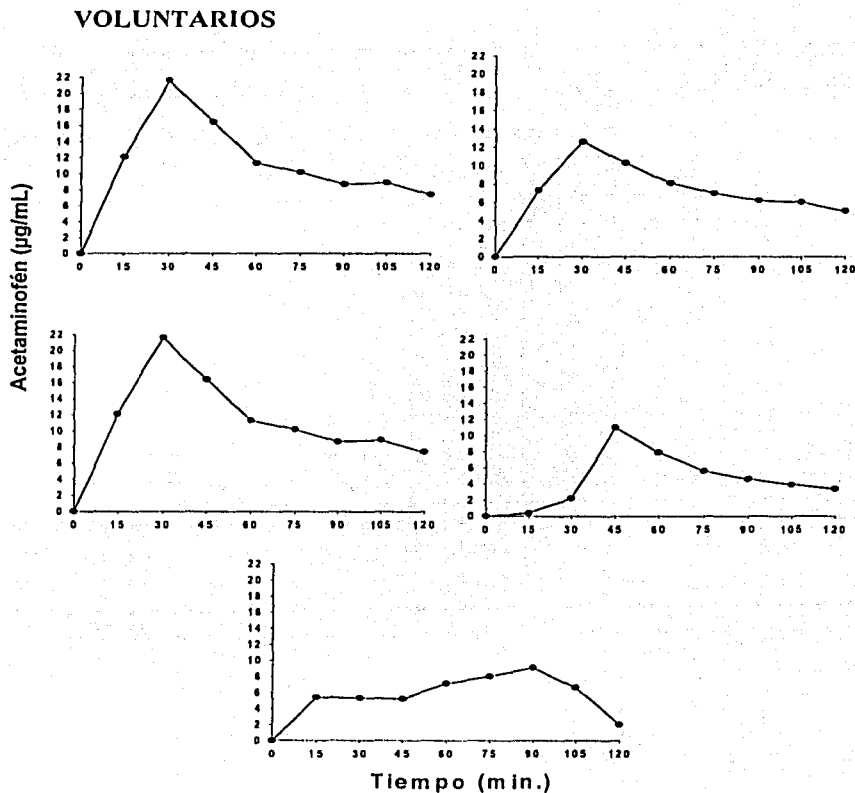


Figura 10. Gráficas individuales de cada uno de los voluntarios después de la administración de 1 g de acetaminofén por vía oral.





VOLUNTARIOS

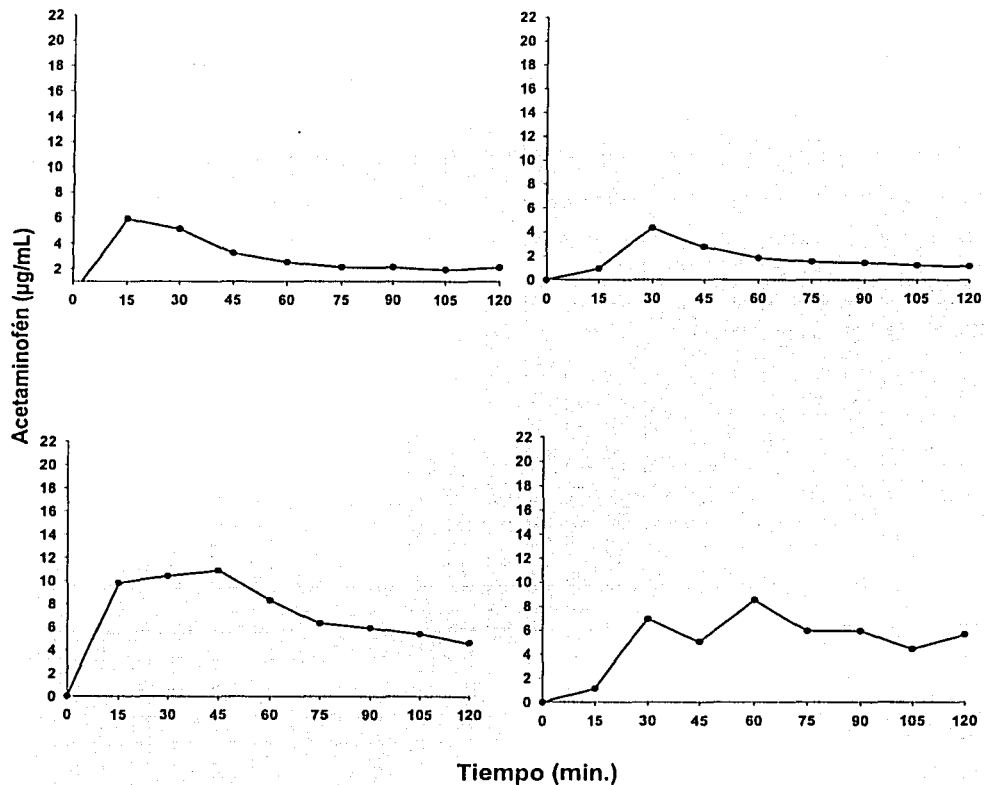


Figura 11. Gráficas individuales de cada uno de los voluntarios después de la administración de 1 g de acetaminofén por vía oral.



Se obtuvieron gráficas individuales de cada uno de los pacientes (agrupados por nivel de lesión), Figuras. 12 y 13 después de la administración de 1g de acetaminofén por vía oral observándose el proceso de absorción en cada uno de ellos.

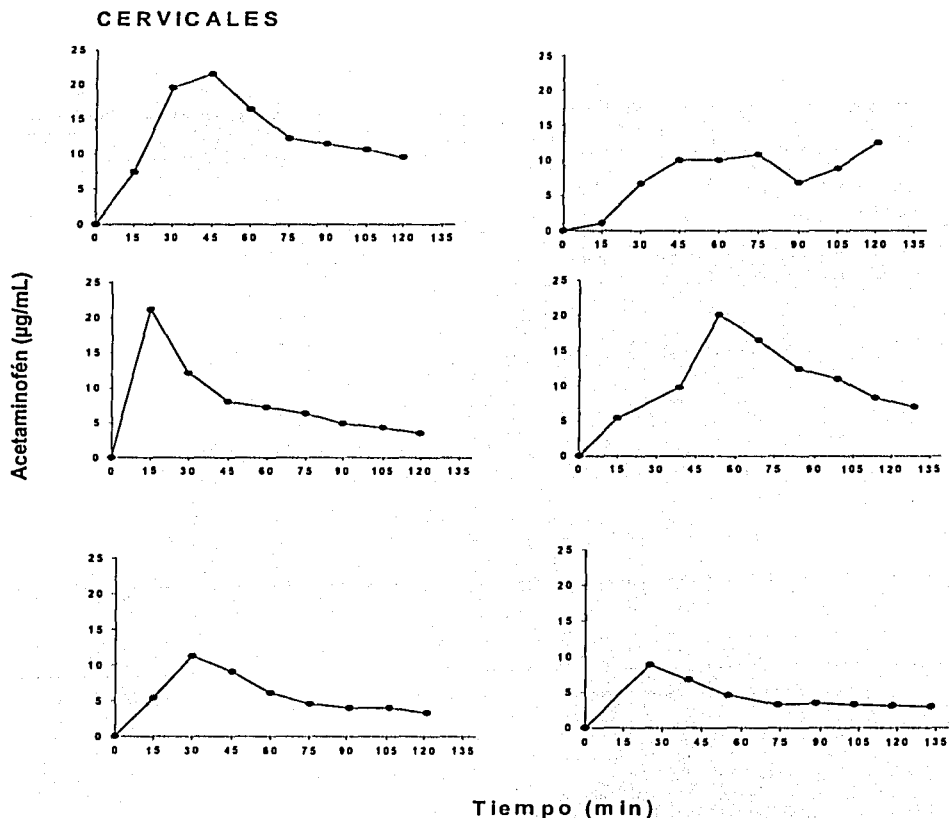


Figura 12. Gráficas individuales de cada uno de los pacientes con una lesión a nivel cervical después de la administración de 1 g de acetaminofén por vía oral.



CERVICALES

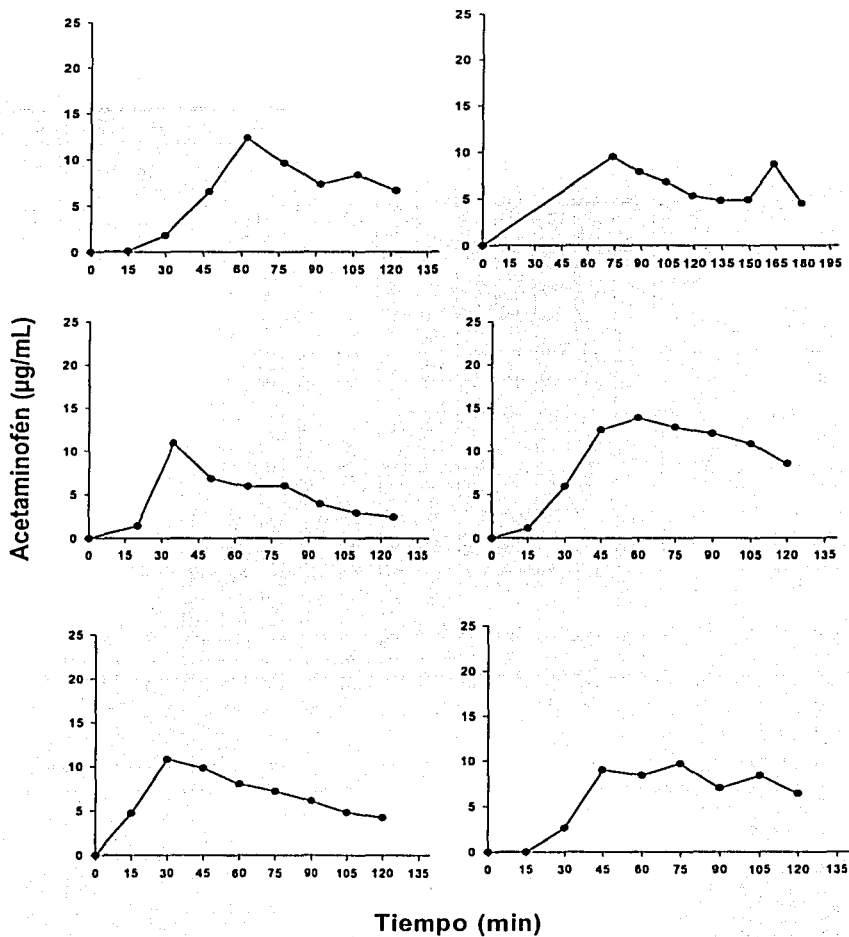


Figura 13. Gráficas individuales de cada uno de los pacientes con una lesión a nivel cervical después de la administración de 1g de acetaminofén por vía oral.



Se obtuvieron gráficas individuales de cada uno de los pacientes (agrupados por nivel de lesión), Figura 14 y 15 después de la administración de 1g de acetaminofén por vía oral observándose el proceso de absorción en cada uno de ellos.

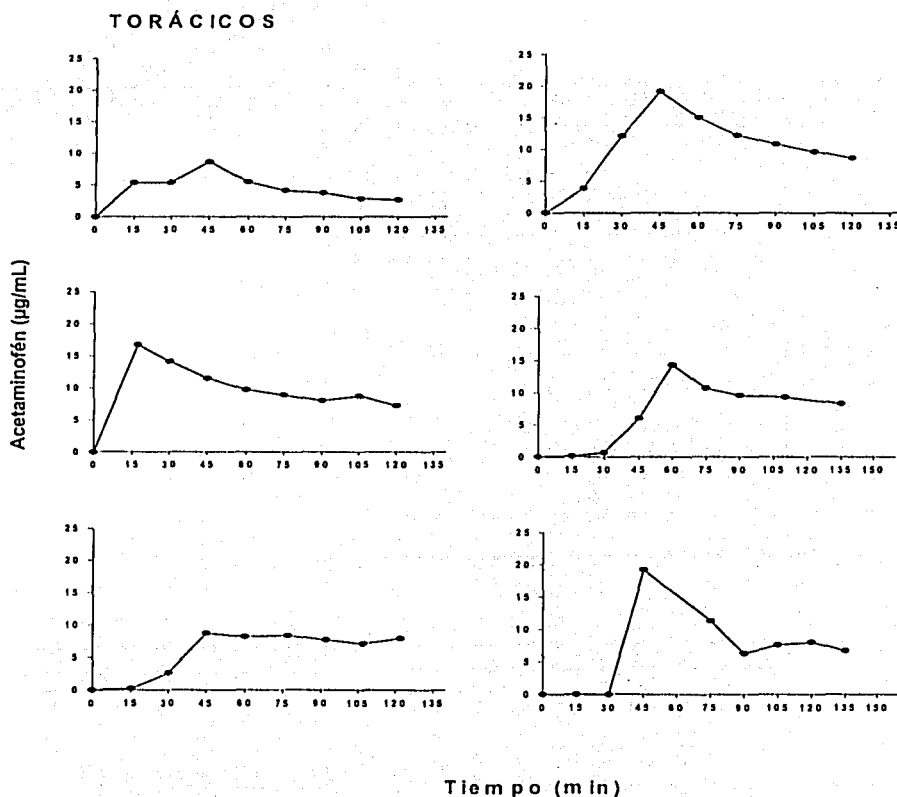


Figura 14. Gráficas individuales de cada uno de los pacientes con una lesión a nivel torácico después de la administración de 1g de acetaminofén por vía oral.

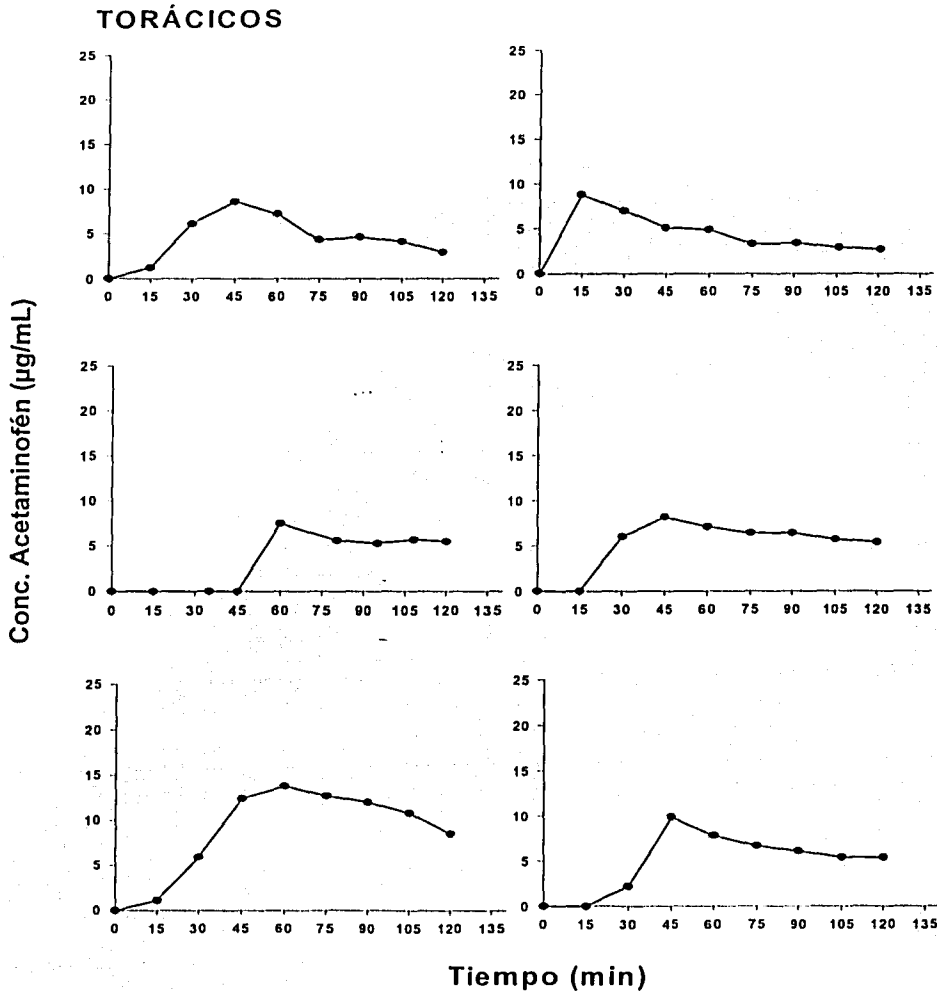


Figura 15. Gráficas individuales de cada uno de los pacientes con una lesión a nivel torácico después de la administración de 1 g de acetaminofén por vía oral.



Se obtuvieron gráficas individuales de cada uno de los pacientes (agrupados por nivel de lesión), Figura 16 después de la administración de 1g de acetaminofén por vía oral observándose el proceso de absorción en cada uno de ellos.

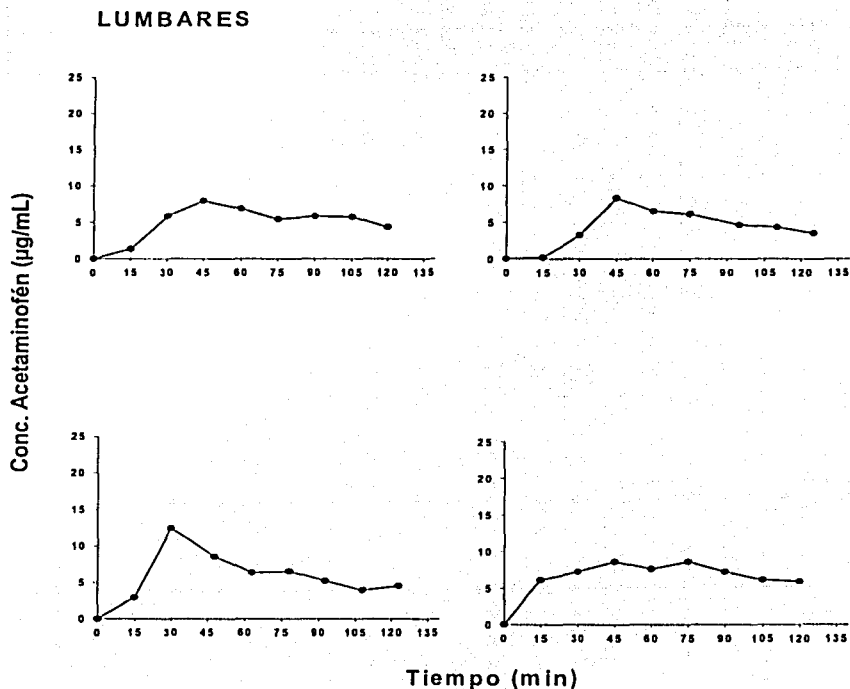


Figura 16. Gráficas individuales de cada uno de los pacientes con una lesión a nivel lumbar después de la administración de 1g de acetaminofén por vía oral.



En la Figura 17 se muestra la gráfica de los niveles sanguíneos promedio del acetaminofén en controles y pacientes con diferente nivel de lesión.

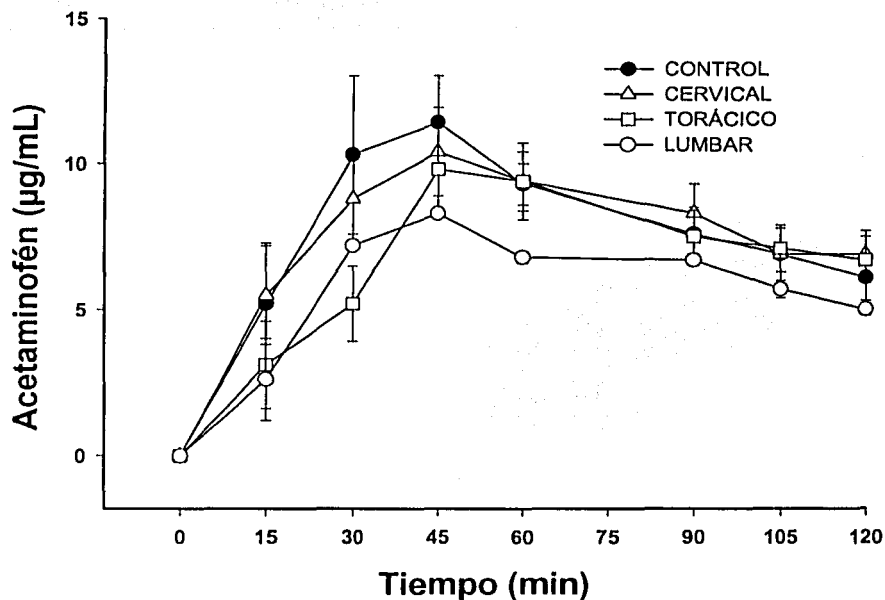


Figura 17. Concentraciones sanguíneas de acetaminofén después de su administración por vía oral de 1g a pacientes con LTME a diferentes niveles (voluntarios $n = 9$, cervicales $n = 12$, torácicos $n = 12$ y lumbares $n = 4$) en comparación con un grupo control. Los datos se expresan como el promedio \pm error estándar, no se encontró diferencias estadísticas entre los grupos cuando se aplicó un análisis de varianza de una vía (ANOVA) con un valor de $p < 0.05$



En la Figura 18 se muestra la gráfica de ABC promedio calculado tanto para los controles como para los pacientes con LTME a diferente nivel.

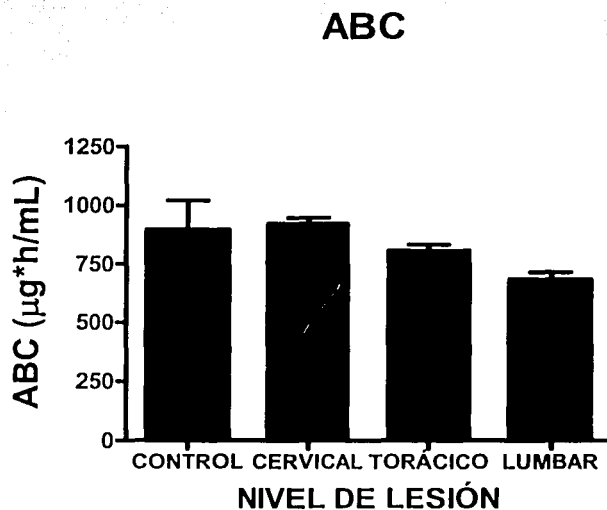


Figura 18. Área bajo la curva ($\mu\text{g}\cdot\text{min}/\text{mL}$) del acetaminofén después de su administración por vía oral de 1g a pacientes con LTME a diferentes niveles (cervicales $n = 12$, torácicos $n = 12$ y lumbares $n = 4$) en comparación con un grupo control (voluntarios sanos $n = 9$). Los datos se expresan como el promedio \pm error estándar, no se encontraron diferencias estadísticas entre los grupos cuando se aplicó un análisis de varianza de una vía (ANOVA) con un valor de $p < 0.05$



En la Figura 19. Se muestra la gráfica de Cmax promedio calculado tanto para los controles como para los pacientes con LTME a diferente nivel.

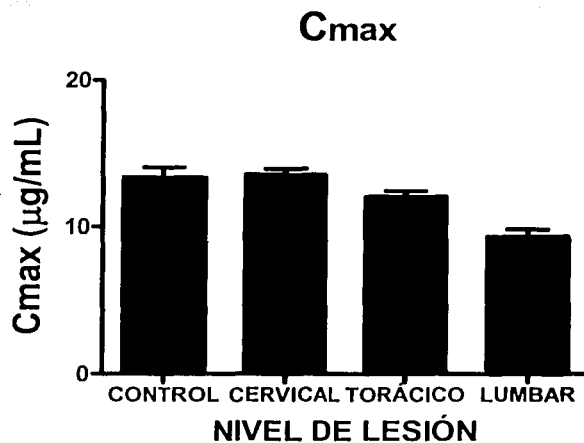


Figura 19. Concentración máxima ($\mu\text{g/mL}$) del acetaminofén después de una administración oral de 1 mg a pacientes con LTME a diferentes niveles (cervicales $n = 12$, torácicos $n = 12$ y lumbares $n = 4$) en comparación con un grupo control (voluntarios sanos $n = 9$). Los datos se expresan como el promedio \pm error estándar, no se encontraron diferencias estadísticas entre los grupos cuando se aplicó un análisis de varianza de una vía (ANOVA) con un valor de $p < 0.05$





En la Figura 20 se muestra la gráfica de T_{max} promedio calculado tanto para los controles como para los pacientes con LTME a diferente nivel.

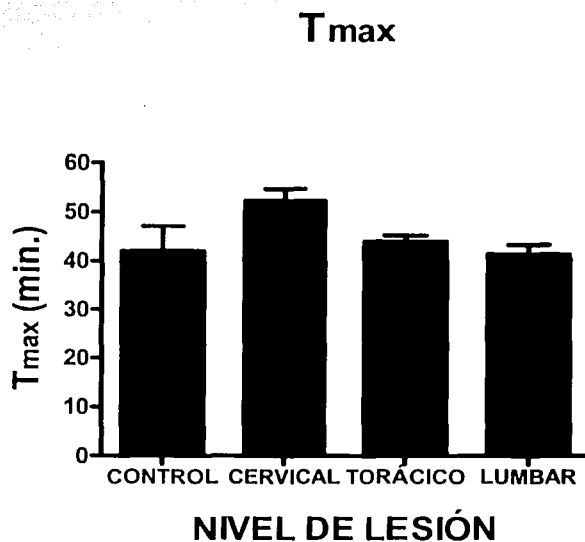


Figura 20. T_{max} (min.) del acetaminofén después de una administración oral de 1g a pacientes con LTME a diferentes niveles (cervicales n = 12, torácicos n = 12, y lumbares n = 4) en comparación con un grupo control (voluntarios sanos n = 9). Los datos se expresan como el promedio ± error estándar, no se encontraron diferencias estadísticas entre los grupos cuando se aplicó un análisis de varianza de una vía (ANOVA) con un valor de p<0.05



En la Figura 21. Se muestra la gráfica del tiempo promedio en que aparece la primera concentración del acetaminofén calculado tanto para los controles como para los pacientes con LTME a diferente nivel, observándose que en algunos pacientes con lesión cervical y torácica difieren de los controles.

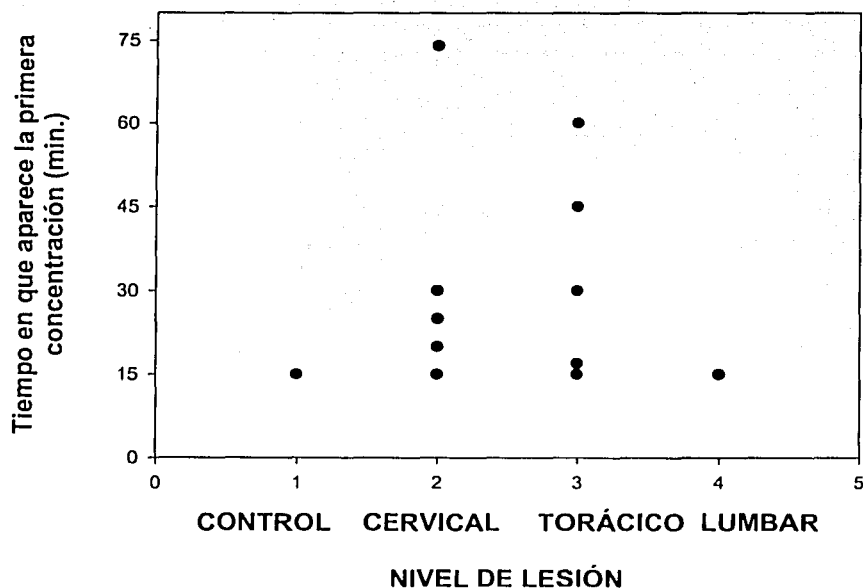


Figura 21. Tiempo en que aparece la primera concentración del acetaminofén después de una administración oral de 1 mg a pacientes con LTME a diferentes niveles (cervicales n = 12, torácicos n = 12 y lumbares n = 4) en comparación con un grupo control (voluntarios sanos n = 9). Los datos se expresan en minutos.



Biofarmacia



Tabla 8. Parámetros farmacocinéticos (promedio \pm e.e) observados después de la administración oral de 1g de acetaminofén a voluntarios sanos y a pacientes con lesión traumática de médula espinal a diferentes niveles. Los datos se expresan como el promedio \pm error estándar; no se encontraron diferencias estadísticas entre los grupos cuando se aplicó un análisis de varianza de una vía (ANOVA) con un valor de $p < 0.05$

GRUPO	C _{max} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	T _{max} (min)	ABC ($\mu\text{g}\cdot\text{min}/\text{mL}$)
CONTROL (n = 9)	13.3 \pm 0.7	42.0 \pm 5.1	895.1 \pm 123.8
CERVICAL (n = 12)	13.5 \pm 0.4	52.2 \pm 2.4	919.9 \pm 25.1
TORÁCICO (n = 12)	12 \pm 0.4	43.9 \pm 1.2	805.4 \pm 25.1
LUMBAR (n = 4)	9.3 \pm 0.5	41.3 \pm 1.9	682.4 \pm 30.4

Los parámetros farmacocinéticos, mostrados en la tabla 8 indican los siguientes hechos: en pacientes con LTME crónica no se encontraron diferencias estadísticas significativas en cuanto a T_{max} sin embargo, C_{max} y el ABC presentaron una tendencia a la disminución tanto en torácicos como en lumbares con respecto al control sin alcanzar diferencias estadísticas.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN


Biofarmacia



IX. DISCUSIÓN DE RESULTADOS

Se conoce que las secuelas fisiopatológicas después de una lesión traumática de médula espinal son dependientes de la localización anatómica de la lesión, tamaño, configuración, volumen del tejido lesionado y el tiempo transcurrido desde la lesión así como, las patologías y enfermedades asociadas a la lesión medular (espasticidad, fallas autonómicas, desnutrición, infección, disfunción inmune, dolor, inestabilidad cardiovascular, disfunción pulmonar, anemia y dismotilidad gastrointestinal) no únicamente requieren de una intervención farmacológica sino que también afectan la disposición y el metabolismo de los fármacos empleados en esta subpoblación (Segal y Cols., 2001).

Estudios sistemáticos en pacientes con lesión medular son metodológicamente y por razones éticas difíciles de llevar a cabo. Sin embargo, el uso de modelos animales (estudios **preclínicos**) para entender la fisiopatología de la lesión medular y observar la farmacocinética parece ser una de las mejores estrategias (García López y Cols., 1995).

En un estudio experimental con ratas Wistar lesionadas a nivel de T8-T9 a las cuales se les administró por vía oral una dosis única de acetaminofén (100 mg/kg^{-1}) 24 hrs. después de la lesión se encontró que parámetros farmacocinéticos como C_{max} y ABC estaban disminuidos significativamente en comparación con los controles (García López y Cols., 1995).

Nuestros resultados muestran que los valores para C_{max} (12 ± 0.4 , 9.3 ± 0.5) y ABC (805.4 ± 25.1 , 683.4 ± 30.4) para los pacientes con lesión a nivel torácico y lumbar (tabla 8) respectivamente tienden a disminuir con respecto a los valores calculados para los controles (voluntarios sanos) de nuestro estudio (13.3 ± 0.7 , 895.1 ± 123.8)

Estos resultados confirman que la lesión medular modifica la absorción del acetaminofén. Los datos están de acuerdo con los reportes previos acerca de que después de una lesión a nivel de la médula espinal, los parámetros farmacocinéticos como C_{max} y ABC están disminuidos (García López y Cols., 1995).





Los valores de T_{max} y ABC ($52.2 \pm 2.4.$, 919 ± 25.1) (Fig. 18, 20 y Tabla 8) obtenidos en nuestro estudio para pacientes con lesión a nivel cervical al compararlos con los valores controles se ven incrementados pudiendo hacer mención que la velocidad y la cantidad absorbida del acetaminofén es afectada por este nivel de lesión.

Esto resultados nos dan evidencia de que el nivel de lesión (cervical, torácico, o lumbar) afecta en diferentes proporciones la absorción del acetaminofén.

Los datos están de acuerdo con lo reportado previamente para aspirina donde se hace mención de que la velocidad de absorción medida por el área bajo la curva es afectada por la lesión medular de una forma significativa (Fuentes Lara y Cols., 1999).

Haciendo un análisis de la biodisponibilidad del acetaminofén que podemos expresarla como el área bajo la curva (ABC) de los resultados obtenidos para los pacientes con lesión a nivel cervical observamos una tendencia al aumento de la misma.

Estos datos dan soporte y refuerzan de que el nivel de lesión afecta en diferentes proporciones la absorción de este fármaco coincidiendo así con lo reportado para diclofenac un antiinflamatorio no esteroideo con acción analgésica ampliamente utilizado en pacientes con lesión medular donde se reporta, que la biodisponibilidad expresada como ABC después de su administración por vía intramuscular en ratas lesionadas a nivel de T8 no fue reducida sino incrementada de una forma significativa y prolongando la vida media ($t_{1/2}$) (García López y Salas Romero, 1999). Y con lo reportado para fenacetina en un estudio realizado en ratas lesionadas a nivel de T1 y T8 donde los valores de ABC y $t_{1/2}$ se incrementan significativamente con respecto a los controles (controles: 26.51 ± 1.38 , T1: 46.34 ± 0.54 , T8: 38.61 ± 1.54), (Cruz, 2002).



Por otro lado las terapias farmacológicas en pacientes con lesión medular han sido dirigidas exclusivamente al tratamiento de enfermedades comunes tanto para pacientes sin lesión como para la población lesionada a nivel medular. Pocas intervenciones farmacológicas han sido desarrolladas específicamente para la fisiopatología y que sean únicos para los procesos metabólicos alterados para esta población.

Si bien, existen muchos reportes de estudios relacionados a la incidencia de problemas abdominales en la fase aguda en estos pacientes, poca atención se le ha dado a la prevalencia y significancia funcional de los problemas gastrointestinales en fase crónica en esta población.

Hacer el diagnóstico de las complicaciones abdominales en la fase crónica en estos pacientes es extremadamente difícil, por las limitaciones con las cuales el paciente pueda manifestar sus síntomas. Ya que la lesión medular resulta en anormalidades en la sensación visceral y somática, de motilidad intestinal, y de función motor voluntario.

Estas anormalidades dan como resultado problemas gastrointestinales en fase crónica las cuales son diferentes en su fisiopatología y presentación clínica comparada con una población general. Se han diseñado algunos estudios para evaluar y explicar estos problemas y/o conocer las complicaciones gastrointestinales en la fase crónica de estos pacientes como el desarrollado por Segal y Cols., (1988) en el cual evalúan la biodisponibilidad y la farmacocinética de la Gentamicina, uno de los aminoglicosidos más utilizados en este tipo de pacientes. Teniendo en consideración que la absorción de un fármaco puede ser errática o incompleta dependiendo del sitio y técnica de administración y que la absorción alterada de un fármaco ha sido observada después de una inyección intramuscular en sujetos sanos en asociación con su fisiología alterada, flujo sanguíneo muscular variable, volumen de inyectado, sitio de inyección o el pH de la solución inyectada. Ellos partieron bajo la premisa de que si, la cantidad y velocidad de absorción así como la biodisponibilidad completa se alcanzaba desde un sitio intramuscular anatómicamente idéntico en paciente con lesión medular y en individuos sanos.





Segal y sus colaboradores reportan que la concentración plasmática máxima (C_{max}) está significativamente disminuida y que el tiempo requerido (T_{max}) para alcanzar el C_{max} es alcanzado de una forma más lenta que los controles; concluyendo que la velocidad para alcanzar el sistema circulatorio cuando un fármaco es administrado por vía intramuscular depende del flujo sanguíneo y que la absorción deteriorada y la concentración plasmática disminuida de gentamicina demostrada en este tipo de pacientes siguiendo una administración intramuscular probablemente esta causada por el flujo sanguíneo muscular disminuido.

Los resultados de gentamicina reportados del estudio anterior coinciden con los valores obtenidos para acetaminofen (C_{max} y T_{max}) en los pacientes con lesión medular a nivel torácico y lumbar de nuestro estudio con la diferencia de la vía de administración.

Segal y Cols., 1986 evalúan la biodisponibilidad de teofilina administrado por vía oral en pacientes con lesión medular (tetrapléjicos y parapléjicos) reportan una biodisponibilidad disminuida en los sujetos tetrapléjicos confirmando que es causada por el vaciamiento gástrico deteriorado al administrar dantroleno, la cual es característica de una alta mielopatía.

La disminución de la biodisponibilidad de teofilina encontrado en los sujetos tetrapléjicos (Segal y Cols, 1986) coinciden con los datos obtenidos en pacientes con lesión a nivel torácico o lumbar en el presente trabajo; sin embargo, en los pacientes con lesión a nivel cervical, el ABC medida como la cantidad absorbida o biodisponible, no coincide con la disminución en la biodisponibilidad de la teofilina, lo que podría resultar en una subestimación en la dosis de carga como de mantenimiento en pacientes tetrapléjicos.

Así mismo, en un estudio realizado por Halstead y Cols., 1985 en el cual se evalúa la absorción del acetaminofén en paciente con lesión medular a nivel de (C1-C7) con una duración de lesión que oscila entre 2-15 meses se encontró una disminución en la C_{max} y ABC, mientras que la $t_{1/2}$ incrementó con respecto a un grupo control (voluntarios sanos).





Estos datos coinciden con los resultados obtenidos en el presente trabajo para los pacientes con lesión a nivel cervical. Sin embargo, los resultados obtenidos en los pacientes con lesiones bajas (torácicos y lumbares) difieren de los reportados por Halstead. Ya que en nuestro estudio se observan una disminución de C_{max} , T_{max} y ABC en comparación con los controles. La disminución en los valores de dichos parámetros concuerda con lo que reporta Segal y Cols., (2000) con respecto a la absorción de la 4-aminopiridina de liberación sostenida en pacientes con lesión medular en fase crónica en donde se observa que hay una correlación lineal entre el nivel de lesión (T6) y la velocidad de absorción calculado por (C_{max}/ABC) con nuestros datos cuando hacemos la relación entre el nivel de lesión (cervical, torácico y lumbar) y los parámetros calculados (C_{max} , T_{max} y ABC) como se puede observar en la **Figura 18, 19, 20** y en la **Tabla 8**.

Considerando así, que las implicaciones clínicas de estos datos sugieren que el tracto gastrointestinal es “relativamente” afectado cuando la lesión es de un nivel alto y de mayor importancia cuando la lesión es baja.



X. CONCLUSIONES

- 1.- Algunos parámetros farmacocinéticos (C_{max} , T_{max} y ABC) del acetaminofén administrado por vía oral en pacientes con Lesión Medular se ven alterados.
- 2.- La tendencia a la disminución de C_{max} y ABC en los pacientes con lesión medular a nivel torácica y lumbar sugiere que la velocidad de absorción del acetaminofén se encuentra disminuida en comparación con los controles y los pacientes lesionados a nivel cervical.
- 3.- La cantidad total de acetaminofén biodisponible expresada por el ABC se ve disminuidos en un 10% para los pacientes con lesión a nivel torácico y de un 24% para los pacientes con lesión a nivel lumbar.
- 4.- El tiempo en que aparecen la primera concentración del acetaminofén en los pacientes con lesión medular a nivel cervical y torácico se incrementa indicando una posible disminución en la velocidad de absorción.

Los resultados de este estudio podrían ser más consistentes si se ampliara el tamaño de la muestra y se establecieran las diferencias estadísticas entre los grupos con diferente nivel de lesión.

Considerando que en la actualidad la administración de fármacos en la clínica en esta subpoblación se realiza de la misma manera en un lesionado medular en fase aguda que en fase crónica sin tomar en cuenta el nivel de lesión (cervical, torácico o lumbar), será de gran valor realizar estudios de farmacocinética y farmacodinamia para construir los perfiles FC/FD individuales como base para su uso en el desarrollo de estrategias y criterios para una prescripción óptima (ajuste de la dosis y/o esquema de dosificación) de los fármacos utilizados en estos pacientes así como para su monitoreo terapéutico de aquellos que tengan un estrecho margen terapéutico.

**XI. BIBLIOGRAFÍA**

- Abouleish EI, Hanley ES, Palmer SM. Can epidural fentanyl control hyporreflexia in a quadriplegic parturient. *Anesth Analg.*, 1989; 68: 523-526.
- Action of caerulein on gastric emptying of the conscious rat., *Arch Int Pharmacodyn Ther.* 1980 Aug;246(2):286-94.
- Allen A . surgery of experimental lesion of spinal cord equivalent to crush injury of fracture dislocation of spinal column. *J Am Med Assoc* 1911; 57: 878-880.
- Amzallag M. Autonomic hyperreflexia. *Int Anesthesiology Clin* 1993; 31: 87-102.
- Anderson DK. Chemical and cellular mediators in spinal cord injury. *J Neurotrauma* 1992; 9: 143-146.
- Apostolova GD, Anfelova A, Vaotzarova K: catecholamine concentration in rat liver after high level transection of the spinal cord. *Life Sci* 199; 64(25): 2375-2381.
- Atkinson PP, Atkinson JL. Spinal shock. *Mayo Clin Proc* 1996; 71: 384-387.
- Bach T, rota P, Illis LS. Spinal shock: possible of receptor plasticity and non synaptic. *Paraplegia* 1993; 31: 82-87.
- Banick NL, Alhaney WW. Calcium stimulated proteolysis in myelin. Evidence of Ca²⁺-activated neutral proteinase associated with purified myelin of rats. *J Neurochem* 1985; 45: 581-588.
- Barry MW, Williams HH, Presley DN. Vasopressin-independent alterations in renal water excretion in paraplegia. *Am J Physiol* 1993; 265: R460-R466.
- Bauman WA, Spungen AM, Zhong YG, Rothstein JL, Petry C, Gordon SK. Depressed serum high density lipoprotein cholesterol levels in veterans with spinal cord injury. *Paraplegia.*, 1992 Oct;30(10):697-703.
- Bedborrok GM. The development and core of spinal cord paralysis (1918-1986). *Paraplegia.*, 1987; 25:239-240.

NO TESIS NO SALE
BIBLIOTECA



Biofarmacia



- Bekersly I. Renal excreción. *J Clin Pharmacol* 1987; 27: 447-449.
- Berkowitz M. Assessing the socioeconomic impact of improved treatment of head and spinal cord injuries. *J Emerg Med* 1993; 11 (Suppl 1): 63-67.
- Bloom. Liver enzyme abnormalities in spinal cord injury. *J Am Paraplegia Soc* 1989; 12: 11-13.
- Blumer CE, Quine S. Prevalence of spinal cord injury: an international comparison. *Neuroepidemiology.*, 1995; 14(5):258-68.
- Bonate PL, Peith K, Weir. Drug interactions at the renal level. *Clin Pharmacokinet* 1998; 4(5): 375-404.
- Bracken MB, Freeman DH, Hellenbrand K. incidence of acute traumatic hospitalized cord injury in the United States, 1970-1977. *Am J Epidemiol* 1981; 133: 615-522.
- Bracken MB, Shepard MJ, Collins WF, Holford TR, Young W, Baskin DS, Eisenberg HM, Flamm E, Leo-Summers L, Maroon J, et al. A randomized, controlled trial of methylprednisolone or naloxone in the treatment of acute spinal-cord injury. Results of the Second National Acute Spinal Cord Injury Study., *N Engl. J Med.* 1990 May 17; 322(20):1405-11.
- Bracken MB, Shepard MJ, Collins WF, Holford TR, Young W, Baskin DS, Eisenberg HM, Flamm E, Leo-Summers L, Maroon J, Marshall LF, Perot PL Jr, Piepmeier J, Sonntag VK, Wagner FC, Wilberg JE, Winn HR, Young W. methylprednisolone or naloxone treatment after acute spinal cord injury: 1-year follow-up data. *J Neurosurg* 1992; 76: 23-31.
- Bracket NL, Lynne CM, Weizman MS, Block WE, Abae M. Endocrine profiles and semen quality of spinal cord injured men . *J Urol* 1994; 151: 114-119.
- Branddom LR, Roco JF. Autonomic disreflexia. *Arch Phys Med Rehabil* 1991; 102: 679-683.
- Bregman BS, Kunkel-Bayden E, Reier PJ, Dai HN, McAtee M, Gao D. Recovery of function after spinal cord injury: mechanisms underlying transplant-mediated recovery of function differ after spinal cord injury in newborn and adult rats., *Exp Neurol.* 1993 Sep;123(1):3-16.



- Brunneman SR, Segal JL. Amikacin serum spinal protein binding in spinal cord injury. *Life Sci* 1991; 49: 1-5.
- Burleigh DE., Ng-nitro-L-arginine reduces nonadrenergic, noncholinergic relaxations of human gut., *Gastroenterology*. 1992 Feb; 102(2):679-83.
- Burney RE, Maio RF, Maynard F, Karunas R. Incidence, characteristics, and outcome of spinal cord injury at trauma centers in North America. *Arch Surg*. 1993 May;128(5):596-9.
- Burr RG, Chem C, Noseibh I. Creatinine, calcium, citrate and acid-base in spinal cord injured patients. *Paraplegia* 1993; 31(11): 742-750.
- Bussel B, Roby-Brami A, Yakovleff A, Bennis N. Late flexion reflex in paraplegic patients. Evidence for a spinal stepping generator. *Brain Res Bull*. 1989 Jan;22(1):53-6.
- Catz A, Itzkovich M, Agranov E, Ring H, Tamir A. SCIM--spinal cord independence measure: a new disability scale for patients with spinal cord lesions., *Spinal Cord*. 1997 Dec;35(12):850-6.
- Changlai SP, Kao CH. Bone mineral density in patients with spinal cord injuries. *Nucl Med. Commun.*, 1996 May;17(5):385-8.
- Clements JA, Heading RC, Nimmo WS, Prescott LF., Kinetics of acetaminophen absorption and gastric emptying in man., *Clin Pharmacol Ther*. 1978 Oct;24(4):420-31.
- Clements JA, Nimmo WS, Heading RC, Prescott LF., A physiologically-based pharmacokinetic model for absorption of oral paracetamol in man [proceedings], *J Pharm Pharmacol*. 1978 Dec; 30 Suppl. 60 P.
- Colachis SC 3rd, Rea GL. Dural tear following traumatic spinal cord injury. A delayed complication. *Am J Phys Med Rehabil*. 1992 Dec., 71(6):352-5.
- Colachis SC 3rd. Autonomic hyperreflexia with spinal cord injury. *J Am Paraplegia Soc*. 1992 Jul;15(3):171-86.
- De Vivo MJ, Richards JS, Stover SL, Go BK., Spinal cord injury. Rehabilitation adds life to years., *West J Med*. 1991 May;154(5):602-6.
- Demarest KT, Riegle GD, Moore KE., Characteristics of dopaminergic neurons in the aged male rat., *Neuroendocrinology*. 1980 Sep; 31(3):222-7.



- Desai KM, Sessa WC, Vane JR., Involvement of nitric oxide in the reflex relaxation of the stomach to accommodate food or fluid., *Nature*. 1991 Jun 6; 351(6326):477-9.
- Desai KM, Zembowicz A, Sessa WC, Vane JR. Nitroergic nerves mediate vagally induced relaxation in the isolated stomach of the guinea pig., *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1991 Dec 15;88(24):11490-4.
- Droppleman DA, Gregory RL, Alphin RS., A simplified method for assessing drug effects on gastric emptying in rats., *J Pharmacol Methods*. 1980 Nov; 4(3):227-30.
- Eisenberg MG, Tierney DO., Changing demographic profile of the spinal cord injury population: implications for health care support systems., *Paraplegia*. 1985 Dec. 23(6):335-43.
- Feldman M. Inhibition of gastric acid secretion by selective and nonselective anticholinergics., *Gastroenterology*. 1984 Feb;86(2):361-6.
- Fishburn MJ, Marino RJ, Ditunno JF Jr. Atelectasis and pneumonia in acute spinal cord injury., *Arch Phys Med Rehabil*. 1990 Mar;71(3):197-200.
- Frankel AS, Holzman RS., Air embolism during posterior spinal fusion., *Can J Anaesth*. 1988 Sep; 35(5):511-4.
- Fuentes-Lara G, Guizar-Sahagun G, Garcia-Lopez P. Effect of experimental spinal cord injury on salicylate bioavailability after oral aspirin administration., *J Pharmacol Toxicol Methods*. 1999 Oct;42(2):93-7.
- Garcia-Lopez P, Perez-Urizar J, Ibarra A, Grijalva I, Madrazo I, Flores-Murrieta F, Castaneda-Hernandez G, Guizar-Sahagun G. Comparison between Sprague-Dawley and Wistar rats as an experimental model of pharmacokinetic alterations induced by spinal cord injury., *Arch Med Res*. 1996 Winter; 27(4):453-7.
- Garcia-Lopez P, Salas R. Bioavailability of diclofenac after intramuscular administration to rats with experimental spinal cord injury., *J Pharmacol Toxicol Methods*. 1999 Oct;42(2):99-101.
- Geisler FH, Dorsey FC, Coleman WP. Correction: recovery of motor function after spinal-cord injury--a randomized, placebo-controlled trial with GM-1 ganglioside., *N Engl J Med*. 1991 Dec 5; 325(23):1659-60.



- Geisler FH, Dorsey FC, Coleman WP. Recovery of motor function after spinal cord injury – a randomized, placebo-controlled trial with GM-1 ganglioside. *New Engl J Med* 1991; 324: 1829-1838.
- Guizar-Sahagun G, Castaneda-Hernandez G, Garcia-Lopez P, Franco-Bourland R, Grijalva I, Madrazo I. Pathophysiological mechanisms involved in systemic and metabolic alterations secondary to spinal cord injury., *Proc West Pharmacol Soc.*, 1998;41: 237-40.
- Halstead LS, Feldman S, Claus-Walker J, Patel VC. Drug absorption in spinal cord injury., *Arch Phys Med Rehabil.* 1985 May;66(5):298-301.
- Harvey C, Wilson SE, Green CG, Berkowitz M, Stripling TE. New estimates of the direct costs of traumatic spinal cord injuries: Results of a nationwide survey. *Paraplegia* 1992; 30: 834-850.
- Heading RC, Nimmo J, Prescott LF, Tothill P., The dependence of paracetamol absorption on the rate of gastric emptying., *Br J Pharmacol.* 1973 Feb; 47(2):415-21.
- Hinson JA, Pohl LR, Monks TJ, Gillette JR, Guengerich FP., 3-Hydroxyacetaminophen: a microsomal metabolite of acetaminophen. Evidence against an epoxide as the reactive metabolite of acetaminophen., *Drug Metab Dispos.* 1980 Sep-Oct; 8(5):289-94.
- Houghton LA, Fowler P, Keene ON, Read NW., Effect of sumatriptan, a new selective 5HT1-like agonist, on liquid gastric emptying in man., *Aliment Pharmacol Ther.* 1992 Dec;6(6):685-91.
- Ibarra LG, Donati SR, Contreras RV. Lesiones traumáticas de la médula espinal. Estudio epidemiológico., *Cirugía Med. Urg.*, 1990; 15: 51-55.
- Ibarra LG, Rosales Pérez LS. National Registry of the Handicapped. Report of 24, 375 cases. *Salud Publica Mex.*, 1980 Mar-Apr. 22(2):179-89.
- Instituto Nacional de Estadística, Geografía e Informática (INEGI), 2000
- Kamali F, Fry JR, Bell GD., Temporal variations in paracetamol absorption and metabolism in man., *Xenobiotica.* 1987 May; 17(5):635-41.



- Klingensmith WC 3rd, Lammertse DP, Briggs DE, Smith WI, Roberts JF, Froelich JW, Sutherland JD., Technetium-99m-MAG3 renal studies in spinal cord injury patients: normal range, reproducibility, and change as a function of duration and level of injury *Spinal Cord*. 1996 Jun;34(6):338-45.
- Klot M, Lustgarten JH. Strategies to promote regeneration and recovery in the injured spinal cord. *Neurosurg. Clin N Am*. 1990 Jul;1(3):751-9.
- Krum H, Brown DJ, Rowe PR, Louis WJ, Howes LG. Steady state plasma [3H]-noradrenaline kinetics in quadriplegic chronic spinal cord injury patients. *J Auton Pharmacol.*, 1990; 10: 221-226.
- Kurtzke JF., Epidemiology of spinal cord injury., *Exp Neurol*. 1975 Sep; 48(3 pt. 2):163-236.
- Leduc BE, Giasson M, Favreau-Ethier M, Lepage Y. Colonic transit time after spinal cord injury. *J Spinal Cord Med*. 1997 Oct;20(4):416-21
- Lee BY, Agarwal N, Corcoran L, Thoden WR, Del Guercio LR. Assessment of nutritional and metabolic status of paraplegics. *J Rehabil. Res Dev.*, 1985 Jul; 22(3):11-7.
- Maynard FM Jr, Bracken MB, Creasey G, Ditunno JF Jr, Donovan WH, Ducker TB, Garber SL, Marino RJ, Stover SL, Tator CH, Waters RL, Wilberger JE, Young W. International Standards for Neurological and Functional Classification of Spinal Cord Injury., American Spinal Injury Association. *Spinal Cord*. 1997 May;35(5):266-74.
- McMichan JC, Michel L, Westbrook PR. Pulmonary dysfunction following traumatic quadriplegia., Recognition, prevention, and treatment., *JAMA*. 1980 Feb 8; 243(6):528-31.
- Mechanick JI, Pomerantz F, Flanagan S, Stein A, Gordon WA, Ragnarsson K.T. Parathyroid hormone suppression in spinal cord injury patients is associated with the degree of neurologic impairment and not the level of injury. *Arch. Phys. Med. Rehabil*. 1997 Jul;78(7):692-6.
- Mei-sheng D, Shepard M.J, Wilberger JE, Bracken MB. The effectiveness of surgery on the treatment of acute spinal cord injury and its relation to pharmacological treatment. *Neurosurgery* 1994; 35: 240-249.



- Murphy KP, Opitz JL, Cabanela ME, Ebersold MJ. Cervical fractures and spinal cord injury: outcome of surgical and nonsurgical management., *Mayo Clin. Proc.*, 1990 Jul; 65(7):949-59.
- Naftchi NE, Richardson JS. Autonomic dysreflexia: pharmacological management of hypertensive crises in spinal cord injured patients. *J Spinal Cord Med.* 1997 Jul;20(3):355-60.
- Newman E, Price M. Bacteriuria in patients with spinal cord lesions. *Am. Med. Womens. Assoc.* 1975 Oct;30(10):403-8.
- Noback CR, Tinker JH., Hypothermia after cardiopulmonary bypass in man: amelioration by nitroprusside-induced vasodilation during rewarming., *Anesthesiology.* 1980 Oct; 53(4):277-80.
- Nuhlicek DN, Spurr GB, Barboriak JJ, Rooney CB, el Ghatit AZ, Bongard RD. Body composition of patients with spinal cord injury. *Eur J Clin Nutr.* 1988 Sep;42(9):765-73.
- Organización Mundial de la Salud, (OMS) 1980
- Power I, Easton JC, Todd JG, Nimmo WS. Gastric emptying after head injury., *Anaesthesia.* 1989 Jul;44(7):563-6.
- Prescott LF, Speirs GC, Critchley JA, Temple RM, Winney RJ., Paracetamol disposition and metabolite kinetics in patients with chronic renal failure., *Eur J Clin Pharmacol.* 1989;36(3):291-7
- Prescott LF., Kinetics and metabolism of paracetamol and phenacetin., *Br J Clin Pharmacol.* 1980 Oct; 10 Suppl. 2:291S-298S.
- Prince C, Makintubee S, Herndon W, Istre GRTI. Epidemiology of traumatic spinal cord injury and acute hospitalization and rehabilitation charges for spinal cord injuries in Oklahoma, 1988-1990. *Am J Epidemiology* 1994; 139: 37-47.
- Programa de Acción Para la Prevención y Rehabilitación de Discapacidades (PreveR-Dis); Programa Nacional de Salud 2001-2006.
- Rajendran SK, Reiser JR, Bauman W, Zhang RL, Gordon SK, Korsten MA., Gastrointestinal transit after spinal cord injury: effect of cisapride., *Am J Gastroenterol.* 1992 Nov; 87(11):1614-7





- Reier PJ, Anderson DK, Thompson FJ, Stokes BT. Neural tissue transplantation and CNS trauma: anatomical and functional repair of the injured spinal cord., *J Neurotrauma.*, 1992 Mar; 9 Suppl 1:S223-48.
- Savides MC, Oehme FW., Acetaminophen and its toxicity., *J Appl Toxicol.* 1983 Apr. 3(2):96-111.
- Scarpignato C, Capovilla T, Bertaccini G., Action of caerulein on gastric emptying of the conscious rat., *Arch Int Pharmacodyn Ther.* 1980 Aug;246(2):286-94.
- Schwizer W, Maecke H, Fried M. Measurement of gastric emptying by magnetic resonance imaging in humans., *Gastroenterology.* 1992 Aug;103(2):369-76.
- Segal JL, Brunnemann SR, Eitorai IM, Vulpe M. Decreased systemic clearance of lorazepam in humans with spinal cord injury., *J Clin Pharmacol.* 1991 Jul;31(7):651-6.
- Segal JL, Brunnemann SR, Gordon SK, Eitorai IM. The absolute bioavailability of oral theophylline in patients with spinal cord injury., *Pharmacotherapy.*, 1986 Jan.-Feb; 6(1):26-9.
- Segal JL, Brunnemann SR, Gray DR. Gentamicin bioavailability and single-dose pharmacokinetics in spinal cord injury., *Drug Intell Clin Pharm.* 1988 Jun;22(6):461-5.
- Segal JL, Brunnemann SR. Clinical pharmacokinetics in patients with spinal cord injuries., *Clin Pharmacokinet.* 1989 Aug;17(2):109-29.
- Segal JL, Gilman TM, Brunnemann SR. A Nonparametric Alternative to Modeling Population Pharmacokinetics in Patients with Spinal Cord Injury: Comparison with the Standard Two-Stage Method. *Am. J. Ther.*, 1995 Feb;2(2):100-105.
- Segal JL, Gonzales E, Yousefi S, Jamshidipour L, Brunnemann SR. Circulating levels of IL-2R, ICAM-1, and IL-6 in spinal cord injuries., *Arch Phys Med Rehabil.* 1997 Jan; 78(1):44-7.
- Segal JL, Gray DR, Gordon SK, Eitorai IM, Khonsari F, Patel J. Gentamicin disposition kinetics in humans with spinal cord injury., *Paraplegia.* 1985 Feb;23(1):47-55
- Segal JL, Hayes KC, Brunnemann SR, Hsieh JT, Potter PJ, Pathak MS, Tierney DS, Mason D., Absorption characteristics of sustained-release 4-aminopyridine (fampridine SR) in patients with chronic spinal cord injury., *J Clin Pharmacol.* 2000 Apr;40(4):402-9.



- Segal JL, Pathak MS., Optimal drug therapy and therapeutic drug monitoring after spinal cord injury: a population-specific approach., *Am J Ther.* 2001 Nov-Dec;8(6):451-63.
- Seifert J, Lob G, Stoephasius E, Probst J, Brendel W. Blood flow in muscles of paraplegic patients under various conditions measured by a double isotope technique. *Paraplegia.* 1972 Nov; 10(3):185-91.
- Shillabeer G, Davison JS., Proglumide, a cholecystokinin antagonist, increases gastric emptying in rats., *Am J Physiol.* 1987 Feb; 252(2 Pt. 2):R353-60.
- Shizgal HM, Roza A, Leduc B, Drouin G, Villemure JG, Yaffe C. Body composition in quadriplegic patients. *JPEN J Parenter. Enteral Nutr.* 1986 Jul-Aug; 10(4):364-8.
- Smout, 1992., Smout AJ, Lam HG, Breumelhof R., Clinical application of 24-hour ambulatory esophageal pH and pressure monitoring., *Scand J Gastroenterol Suppl.* 1992; 194:30-7.
- Stinncford JG, Keshavarzian A, Nemchausky BA, Doria MI, Durkin M. Esophagitis and esophageal motor abnormalities in patients with chronic spinal cord injuries. *Paraplegia.*, 1993 Jun;31(6):384-92.
- Tator CH, Fehlings MG. Review of the secondary injury theory of acute spinal cord trauma with emphasis on vascular mechanisms. *Neurosurg.*, 1991 Jul;75(1):15-26.
- Tator CH, Wallace MC, Spinal cord blood flow measured with microspheres following spinal cord injury in the rat. *Can J Neurol. Sci.* 1986 May;13(2):91-6.
- Vaziri ND. Pathophysiology of end-stage renal disease in spinal cord injury. *Mt. SINAB., J. Med.*, 1993 Sep; 60(4):302-4.
- Yamasaki M, Komura T, Tahara Y, Katsuno K, Fukuyama Y, Michimuko R, Fujiie K. Peak oxygen uptake and respiratory function in persons with spinal cord injury., *Appl Human Sci.* 1996 Jan;15(1):14-7.

