



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES
“ZARAGOZA”

Caracterización de la farmacocinética de
Acetaminofén en primate no humano en
un modelo de lesión medular
experimental

T E S I S

Que para obtener el título de

QUÍMICO FARMACÉUTICO BIÓLOGO

P R E S E N T A

Liliana Huerta Lino

Director y Asesor de tesis:
Dra. Leticia Cruz Antonio



México D.F.

2007



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.

La parte experimental de esta tesis se llevo a cabo en el centro de investigación PROYECTO CAMINA A.C., respaldada por el programa de apoyo a proyectos de investigación e innovación tecnológica PAPIIT IN221706-3

AGRADECIMIENTOS

A mis padres y hermanos, que he contado con su apoyo y cariño a lo largo de mi vida y sin ellos no podría haber concluido la carrera.

A la Doctora Leticia Cruz Antonio mi asesor y director de tesis, por su tiempo, paciencia y apoyo que siempre me brindó.

A mis amigos del PB-2002 a los que conocí en el transcurso de la carrera quienes estuvieron conmigo en tiempos difíciles.

A mis profesores quienes siempre tuvieron algo nuevo que enseñarme.

**Caracterización de la
farmacocinética de
Acetaminofén en primate no
humano en un modelo de
lesión medular experimental**

ÍNDICE

I. INTRODUCCIÓN	1
II. MARCO TEÓRICO.....	2
1. Farmacocinética.....	2
1.1. Absorción	2
1.1.1. Absorción oral de fármacos.....	2
1.1.2. Tiempo de vaciamiento gástrico.....	3
1.2. Distribución	3
1.3. Biotransformación	4
1.3.1. Biotransformación de Fase I o de Funcionalización	4
1.3.2. Biotransformación de Fase II o de Conjugación	4
1.4. Eliminación	5
1.5. Biodisponibilidad	5
1.5.1. Área Bajo la Curva	6
1.6. Tiempo de vida media	6
1.7. Volumen de distribución	6
1.8. Depuración.....	6
1.9. Vías de administración	6
1.9.1. Vía oral	7
2. Analgésicos y Antipiréticos no Esteroides (AINES).....	7
2.1. Derivados del para-aminofenol	7
2.1.1. Acetaminofén.....	8
a) Propiedades Farmacológicas	8
b) Concentraciones Plasmáticas	8
c) Farmacocinética y Metabolismo	8
d) Dosis Terapéutica.....	9
3. Médula Espinal.....	9
4. Lesión Traumática de la Medula Espinal (LTME).....	10
4.1. Epidemiología.....	11
4.2. Alteraciones Secundarias en la Lesión Traumática de Médula Espinal.....	11
4.3. Mecanismos involucrados en las Alteraciones Fisiológicas.....	12
4.4. Alteraciones Farmacocinéticas en la LTME	13
4.4.1. Estudios Clínicos	13
4.4.2. LTME Experimental	13
5. Cromatografía de Líquidos de Alta Resolución	14
6. Validación.....	16
III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	17
IV. OBJETIVOS.....	19
1. Objetivo General.....	19
2. Objetivos Particulares.....	19

V. HIPÓTESIS.....	20
VI. DISEÑO EXPERIMENTAL.....	21
1. Población	21
2. Criterios de Inclusión y de Exclusión.....	21
2.1. Inclusión	21
2.2. Exclusión	21
2.3. Eliminación.....	21
3. Variables	21
3.1. Tipo de lesión	21
3.2. Intensidad de lesión	21
4. Metodología.....	22
4.1. Material.....	22
4.2. Reactivos	22
4.3. Equipo e Instrumentación.....	22
4.4. Procedimiento General	23
5. Desarrollo Experimental.....	24
5.1. Manejo de los primates sometidos a Investigación	24
5.1.1. Antes del Tratamiento quirúrgico.....	24
5.1.2. Tratamiento quirúrgico	24
5.1.3. Después del Tratamiento quirúrgico	25
6. Preparación de la curva de calibración previo al estudio farmacocinético.....	25
7. Sistema Cromatográfico.....	26
8. Manejo y análisis de las muestras biológicas de los primates sometidos a estudio	27
VII. RESULTADOS	28
1. Curva de Calibración	28
1.1. Precisión	28
1.2. Exactitud.....	29
1.3. Selectividad	29
2. Farmacocinética de Acetaminofén en Primates no Humanos Sin Lesión.....	31
3. Cursos Temporales de Acetaminofén en Primate no Humano con LTME	34
3.1. LTME 50% de Compresión.....	34
3.2. LTME 90% de Compresión.....	35
3.3. LTME 100% de Compresión.....	36
3.4. LTME por Sección Completa.....	36
VIII. ANÁLISIS DE RESULTADOS	38
IX. CONCLUSIONES.....	48
X. REFERENCIAS	49
XI. ANEXO	51

I. INTRODUCCIÓN

La lesión medular espinal se considera como una de las discapacidades más trágicas que afecta principalmente a la población económicamente activa, que ha capturado el interés de diferentes disciplinas científicas y sociales. Son varios los factores que producen una Lesión Traumática de Médula Espinal (LTME) como son los accidentes vehiculares, lesiones por arma de fuego, accidentes deportivos y caídas de altura, teniendo como consecuencias la pérdida de movimiento y sensibilidad en los miembros superiores y/o inferiores del cuerpo (tetraplejia, paraplejia), e importantes alteraciones sistémicas y metabólicas entre las que se encuentra: la disfunción cardiovascular, renal, endocrino, del sistema inmune, y gastrointestinal.

Sin embargo no se ha establecido a la LTME como principal factor etiológico de alteraciones farmacocinéticas de diversos fármacos en pacientes con este padecimiento, por lo que la administración de fármacos se realiza con base a datos de pacientes sin este traumatismo. En el presente proyecto se presenta en un modelo experimental de lesión medular con primates no humanos, la farmacocinética del acetaminofén, un fármaco muy utilizado en este tipo de pacientes, ya que se ha establecido que la farmacocinética de este fármaco en pacientes con LTME en la etapa crónica esta alterada pero no existen estudios clínicos que evidencien esta alteración en la etapa aguda de la lesión, etapa en la cual un gran número de medicamentos son administrados.

El acetaminofén es un fármaco analgésico y antipirético que se utiliza cuando no es tolerado el ácido acetilsalicílico, se clasifica dentro del grupo de los analgésicos no esteroideos. Estos impiden muy diversas reacciones como son la inhibición de la enzima ciclooxigenasa y la producción de prostaglandinas, sustancias que inducen el dolor. El acetaminofén se utiliza para tratar el dolor leve a moderado. Su vía de administración más común es la oral, su absorción varía considerablemente y esta influenciada por la velocidad de vaciamiento gástrico y por la presencia de comida.

El estudio farmacocinético del acetaminofén se realizó en primates no humanos antes de la lesión, 24 horas, 15 días y 2 meses después de producir la lesión medular, en cuatro diferentes intensidades, la cuantificación del fármaco en las muestras plasmáticas fue por CLAR utilizando un detector de UV a una longitud de onda de 254nm. Los resultados obtenidos evidencian alteraciones en la velocidad y magnitud de la absorción del acetaminofén atribuido a la alteración en la velocidad de vaciamiento gástrico provocado por la LTME.

II. MARCO TEÓRICO

1. FARMACOCINÉTICA

La farmacocinética es el proceso que sucede desde la puesta en contacto del fármaco con el organismo hasta su eliminación, estudia la absorción, distribución, biotransformación y eliminación de los fármacos. Los factores mencionados, junto con la dosis, son los que rigen la concentración de un medicamento en sus sitios de acción y la intensidad de sus efectos en función del tiempo.

La absorción, distribución, biotransformación y eliminación de un fármaco requieren su paso por las membranas celulares. Por lo tanto, es esencial considerar los mecanismos y también las propiedades fisicoquímicas de las moléculas y membranas que influyen en dicho desplazamiento. Entre las características importantes de un fármaco destacan su tamaño y formas moleculares, su solubilidad en el sitio de absorción, su grado de ionización y la liposolubilidad relativa de sus formas ionizada y no ionizada.¹⁻³

1.1. Absorción

El término **absorción** denota la rapidez con que un fármaco es transferido de su sitio de administración y el grado en que lo hace. Entre los factores que modifican la absorción encontramos a la solubilidad y la cantidad del fármaco. Las propiedades fisicoquímicas del fármaco (pKa, coeficiente de partición), como la fisiología del sitio de absorción (área superficial, flujo sanguíneo), son factores importantes que intervienen en la velocidad de absorción de un fármaco. Por otra parte la mayoría se absorbe por difusión simple, bajo una cinética de primer orden. Pero si un fármaco es administrado por vía intravenosa el proceso de absorción no se realiza, ya que pasa directamente a torrente sanguíneo.^{2,3}

1.1.1. Absorción oral de fármacos

Además de que la absorción sistémica depende de las propiedades fisicoquímicas del fármaco, anatomía y funciones fisiológicas en el sitio de absorción, cuando se administra vía oral atraviesa varias secciones del canal entérico incluyendo la cavidad oral, esófago, y varias partes del tracto gastrointestinal con un tiempo de tránsito total de 0.4 a 5 días que incluye el vaciamiento gástrico, tránsito en el intestino delgado y tránsito colónico. Muchos fármacos pueden ser absorbidos por difusión pasiva de todas partes del canal alimentario incluyendo absorción sublingual, bucal, gastrointestinal y rectal. Para muchos fármacos, el sitio óptimo de absorción después de la administración oral es la porción superior del intestino delgado o duodeno. La anatomía única del duodeno provee una inmensa área superficial para la difusión pasiva del fármaco. El tiempo de tránsito del fármaco en el tracto GI depende de las propiedades farmacológicas del fármaco, forma farmacéutica, y varios factores fisiológicos.⁴

1.1.2. Vaciamiento gástrico

El vaciado del estómago durante la digestión depende fundamentalmente del tono del estómago proximal y del píloro, que están bajo control reflejo y hormonal. Las fibras colinérgicas del nervio vago provocan un aumento del tono del estómago proximal, mientras que otras fibras eferentes vagales con ATP y VIP (péptido intestinal vaso activo) como cotransmisores y la fibras simpáticas adrenérgicas lo inhiben.⁵

Anatómicamente, el fármaco pasa rápidamente al estómago. Eventualmente, el estómago vacía su contenido al intestino delgado. Ya que el duodeno tiene la mayor capacidad de absorción de fármacos en el tracto gastrointestinal (GI), un retraso en el tiempo de vaciamiento gástrico del fármaco al duodeno aumenta el tiempo de absorción del fármaco. Fármacos como la penicilina, son inestables en ácido y se descomponen si el vaciamiento del estómago se retrasa. Otros, como la aspirina pueden irritar la mucosa gástrica durante un contacto prolongado. Un gran número de factores afectan el tiempo de vaciamiento gástrico, por ejemplo la presencia de alimentos, la composición de la comida alta en grasas, bebidas frías, presión osmótica (concentraciones altas de sales) y/o fármacos anticolinérgicos, pueden reducir el vaciamiento gástrico, fármacos como la metoclopramida pueden incrementar la velocidad. Los estados emocionales agresivos o estresantes incrementan las contracciones del estómago y la velocidad de vaciamiento; la depresión reduce las contracciones del estómago y el vaciamiento. Otros factores que también afectan son las sales biliares, las enfermedades, el ejercicio y las cirugías gástricas.⁴

1.2. Distribución⁶

Una vez que un fármaco se absorbe o pasa por inyección al torrente sanguíneo, puede ser distribuido en los líquidos intersticial y celular. Los patrones de distribución del medicamento reflejan algunos factores fisiológicos y propiedades fisicoquímicas de los fármacos. Se distingue una fase inicial de distribución, que refleja la intervención del gasto cardíaco y el flujo sanguíneo regional hasta alcanzar el equilibrio en casi todos los tejidos. Una vez logrado éste hay una segunda fase de distribución, también limitada por el flujo sanguíneo, la cual incluye una fracción mucho mayor de masa corporal que la primera fase. La difusión en el compartimiento intersticial se produce con rapidez, por la naturaleza fuertemente permeable de las membranas endoteliales capilares (excepto en el encéfalo). Los fármacos no liposolubles que penetran poco por las membranas muestran restricción en su distribución y en consecuencia, llegan en cantidad insuficiente a sus posibles sitios de acción pero pueden constituir un depósito o reservorio que prolongue su acción en ese tejido o en un sitio distante, llevado por la circulación. La distribución también puede resentir limitaciones por la unión del fármaco a proteínas plasmáticas, en particular la albúmina en el caso de fármacos ácidos débiles y glucoproteína alfa 1-ácida en el de fármacos bases débiles.

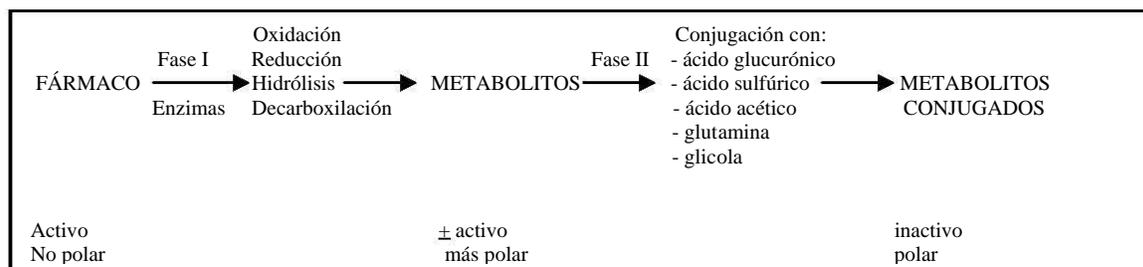
La cantidad de fármaco y su velocidad, que puede entrar en los tejidos está condicionada por los siguientes factores:

-
- Afinidad del fármaco a proteínas (a mayor afinidad tendrá más dificultad para abandonar el torrente circulatorio).
 - Grado de irrigación del tejido y velocidad de la sangre (a mayor irrigación, mayor será la cantidad de fármaco que pueda acceder al mismo).
 - Características propias del fármaco (en función de su concentración, liposolubilidad, etc.)
 - Presión hidrostática arteriolar (esta fuerza arrastra al fármaco hacia el compartimiento extravascular).

Una vez que el fármaco ha salido del torrente sanguíneo, se establece un equilibrio entre la cantidad del mismo en el espacio intravascular y el extravascular.

1.3. Biotransformación ⁶

La biotransformación es esencial para generar metabolitos inactivos más polares, que se excretan fácilmente al exterior. Sin embargo en algunos casos se producen metabolitos con potente actividad biológica o con propiedades tóxicas. Muchas de las reacciones de biotransformación metabólica que culminan en la producción de metabolitos inactivos generan metabolitos biológicamente activos, de compuestos endógenos. El metabolismo de los fármacos tiene lugar en dos etapas habitualmente en forma secuencial como se muestra en el cuadro 1.



Cuadro 1. Fase I y II de la biotransformación de los fármacos. (Velásquez, 1995)⁶

1.3.1. Biotransformación de fase I o de funcionalización. Esta fase introduce o expone un grupo funcional del fármaco original. Por lo regular termina en la pérdida de la actividad farmacológica, si bien hay ejemplos de retención o intensificación de ésta e incluso a la alteración de la actividad farmacológica.

1.3.2. Biotransformación de fase II o de conjugación. Culminan en la formación de un enlace covalente entre un grupo funcional en el compuesto original por un lado, y ácido glucurónico, sulfato, glutatión, aminoácidos o acetato por el otro: estos conjugados fuertemente polares suelen ser inactivos y se excretan con rapidez en orina y heces.

Existen una serie de factores que influyen en el metabolismo de una sustancia por parte del organismo que las ha absorbido. Entre ellas están: edad, género, peso corporal, embarazo, grado de nutrición, estado de salud, e idiosincrasia del individuo. Los que tienen que ver con el fármaco están: niveles o dosis de esa sustancia o fármaco, vía de administración, unión a las proteínas plasmáticas, pH urinario, inhibidores y estimulantes de la biotransformación, entre otros.⁶

1.4. Eliminación

Los medicamentos se eliminan del organismo, ya sea inalterados o en la forma de metabolitos. Los órganos de excreción, excluidos los pulmones, eliminan con mayor eficiencia compuestos polares que sustancias de gran liposolubilidad. Los riñones son los órganos más importantes para la eliminación de fármacos y sus metabolitos. Las sustancias excretadas en heces son principalmente fármacos que no se absorbieron por la vía oral o metabolitos excretados en la bilis, que no se reabsorbieron en las vías gastrointestinales. La excreción de fármacos y sus metabolitos por la orina comprende tres procesos: filtración glomerular, secreción tubular activa y reabsorción tubular pasiva.¹

Por vía respiratoria, es decir por el aire expirado, se eliminan fundamentalmente gases y líquidos muy volátiles. Por la bilis, generalmente tras una metabolización previa se eliminarán sustancias hidrosolubles por medio de un mecanismo activo, o liposolubles, en cuyo caso probablemente, sufrirán un proceso de circulación entero-hepática⁴.

Dentro de uno de los objetivos de la farmacocinética, conocido como farmacocinética clínica es esclarecer la relación cuantitativa entre dosis y efecto y el marco de referencia en que es posible interpretar las cuantificaciones de las concentraciones de fármacos en los líquidos biológicos. El cálculo de la dosis apropiada para cada individuo depende de diversa variables fisiológicas y fisiopatológicas que a menudo están determinadas por diferencia en los parámetros farmacocinéticos. De éstos los más importantes son depuración o eliminación, volumen de distribución, y biodisponibilidad.

1.5. Biodisponibilidad^{4,7}

La biodisponibilidad oral (F) de los fármacos es definida como la fracción de la dosis absorbida que está disponible en la circulación sistémica, e indica una medida de la velocidad y extensión (cantidad) de la actividad terapéutica del fármaco. Entonces la absorción y la eliminación determinan la biodisponibilidad oral de dicho fármaco.

Hay varios métodos directos e indirectos para evaluar la biodisponibilidad en humanos. La selección de un método depende del objetivo del estudio, el método analítico para cuantificar el fármaco. Los parámetros que son útiles en la determinación de la biodisponibilidad de un fármaco o un medicamento incluyen:

- a) Datos en plasma
 - Tiempo máximo de concentración en sangre (t_{max})
 - Concentración máxima plasmática (C_{max})
 - El área bajo la curva en plasma (ABC)
 - b) Datos en orina
 - La cantidad acumulada del fármaco excretada en orina (D_u^∞)
 - La velocidad de excreción del fármaco en orina (dD_u/dt)
 - El tiempo máximo de excreción urinario (t^∞)
 - c) Efecto farmacológico agudo
 - d) Observación clínica
-

1.5.1. Área Bajo la Curva

El área bajo la curva (ABC) es la relación concentración tiempo del fármaco, está es útil como una medida de la cantidad total del fármaco inalterado que está disponible en la circulación sistémica. Además de que representa la intensidad y duración de la respuesta en tejido que está en función en la mayoría de los casos, de la concentración y persistencia del medicamento en sangre o plasma.^{4,6}

1.6. Tiempo de vida media

Es el tiempo necesario para que la concentración de medicamento en sangre o plasma se reduzca a la mitad y se expresa como $t_{1/2}$.⁴

1.7. Volumen de distribución

El volumen de distribución es la cantidad total de medicamento en el organismo a tiempo cero, en el caso de la inyección intravenosa rápida, este es un volumen aparente es decir no refleja necesariamente un volumen real de flujo en el que está disuelto el medicamento.⁸

1.8. Depuración

La depuración sanguínea (Cl_s) o depuración plasmática (Cl_p) es el cociente de la velocidad de eliminación por todas las vías, sobre la concentración del fármaco en sangre o plasma. Es obvio que la depuración tiene que estar relacionada con el volumen en el que se disuelve el medicamento (volumen de distribución) y con la velocidad con que se elimina (tiempo de vida media) o con la constante de velocidad de eliminación. La depuración total es la suma de todas las depuraciones de los órganos individuales del fármaco, porque los fármacos son eliminados por varios tejidos, incluyendo la vía gastrointestinal, el hígado, los intestinos y riñones.⁷

1.9. Vías de administración⁹

Existen diversas vías de administración para un fármaco y se debe escoger esta en base a sus ventajas y desventajas que presenta cada una. Así tenemos diferentes vías de administración que se pueden clasificar como: mediatas o indirectas y directas o inmediatas (cuadro 2), dentro de las inmediatas tenemos a la vía parenteral en la que entra la intravenosa, subcutánea e intramuscular, donde la absorción se hace por difusión siguiendo el gradiente que media entre el depósito del fármaco y el plasma. Entre las indirectas esta la administración sublingual que es importante para fármacos como la nitroglicerina que por su gran liposolubilidad se absorbe con gran rapidez. La administración rectal es muy útil cuando la ingesta del medicamento resulta imposible a causa de vómito o inconsciencia del paciente.

Vías de administración mediatas o indirectas
<ul style="list-style-type: none"> • Vía oral • Vía bucal o sublingual • Vía rectal • Vía respiratoria • Vía cutánea • Vía conjuntival • Vía genitourinaria
Vías de administración directas o inmediatas
<ul style="list-style-type: none"> • Vía subcutánea • Vía intramuscular • Vía intraperitoneal • Vía intrapleural • Vía intraarticular • Vía intravascular (intravenosa, intraarterial, intracardiaca, intralinfática) • Vía intraósea • Vía intratecal

Cuadro 2. Vías de administración (Velasco, 1995) ⁹

1.9.1. Vía oral

La **vía oral** constituye el medio más común para administrar medicamentos, pues es la más inocua, cómoda y económica. La biodisponibilidad de los fármacos por esta vía es muy variable, generalmente la absorción es menor que en la administración intravenosa o intramuscular. Entre sus desventajas están la incapacidad de que se absorban algunos fármacos por sus características físicas (como polaridad), vómito por irritación de la mucosa gastrointestinal, eventual destrucción por enzimas digestivas o pH gástrico muy ácido, irregularidades en la absorción que dependen del vaciamiento gástrico o interacción con alimentos u otros fármacos.⁴

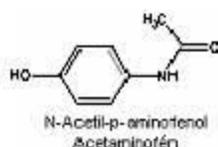
2. ANALGÉSICOS Y ANTIPIRÉTICOS NO ESTEROIDEOS (AINES)

Los fármacos antiinflamatorios, analgésicos incluyen muy diversos compuesto que casi nunca tienen relación química alguna (aunque casi todos son ácidos orgánicos) como los salicilatos, derivados del para-aminofenol (acetaminofén), indol, ácidos arilpropiónicos, que comparten algunas actividades terapéuticas y efectos colaterales. Los antiinflamatorios inhiben muy diversas reacciones como son la inhibición de la enzima ciclooxigenasa y la producción de prostaglandinas sustancias que inducen el dolor. Estos fármacos además de compartir efectos terapéuticos también comparten los efectos colaterales como: úlcera e intolerancia en vías gastrointestinales, bloqueo de la agregación plaquetaria, inhibición de la motilidad uterina, inhibición de la función renal mediada por prostaglandinas y reacciones de hipersensibilidad.¹

2.1. Derivados del para aminofenol (anilidas): Acetaminofén, propacetamol, clonixinato de lisina, floctafenina⁷

2.1.1. Acetaminofén⁹⁻¹¹ Paracetamol, N- Acetil-p-aminofenol.

$C_8H_9NO_2$ P.M. 151.17g/mol



Cristales blancos o polvo cristalino, punto de fusión 168°C a 172°C. Soluble 1 en 70 de agua, 1 en 7 a 10 de etanol, y 1 en 13 de acetona, muy poco soluble en cloroformo, prácticamente insoluble en éter. Tiene un pKa de 9.5.

a) Propiedades Farmacológicas

El acetaminofén se utiliza para el tratamiento de dolor leve a moderado, cuando no se requiere un efecto antiinflamatorio. Es un inhibidor débil de las prostaglandinas en los tejidos periféricos. La absorción está influenciada por la velocidad de vaciamiento gástrico y por la presencia de comida. Su biodisponibilidad es de 70 a 90%.

b) Concentración plasmática

Las concentraciones en plasma varían considerablemente entre sujetos, como lo han reportado varios autores, tal como se puede observar en el siguiente cuadro. La dosis mínima letal es cerca de 10g por día, alcanzando concentraciones superiores a 300mg/L. La sobredosificación produce necrosis hepática.

Autor	No. Voluntarios	Dosis	C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	T_{max} (min)	Autor reportado	T_{lat} (min)
Clements ² (1978)	8	20mg/Kg	22.36±5.57	21.87±8.83	*	
Prescott ¹² (1989)	10	1.0g	20.0±8.4	21±10.2	*	
Greiff ¹³ (1994)	4	1.0g	16.6±4.3	37.5±19.4	Dougall	
	6	1.0g	14.6 a 29.5	15-30	Manara	
	5	no reportado	12.5±6	120±25	Nimmo	
Young ¹⁴ (1995)	3	no reportado	14.5±6.85	30.6±3.6	Lee	8.9±7.8
	8	no reportado	11.99±1.02	45.6±7.2	Ameer	4.2±0.25

Cuadro 3. Parámetros farmacocinéticos de Acetaminofén reportados por varios autores.

*Resultados encontrados por el autor en sus estudios

c) Farmacocinética y Metabolismo

La absorción del acetaminofén del tracto gastrointestinal es por transporte pasivo, es muy poco absorbido en el estómago; pero ampliamente en el intestino delgado y la velocidad de absorción depende de la velocidad de vaciamiento gástrico. Su concentración plasmática varía entre sujetos (cuadro 3), su vida media en adultos es de 1.5 a 3 horas, en neonatos cerca de 5 horas. El acetaminofén se distribuye bien por todos los fluidos biológicos del

organismo. Su afinidad a proteínas es de entre 8 y 40%, tiene un volumen de distribución cerca de 1L/Kg y una depuración plasmática de aproximadamente 5mL/min/Kg.^{6,10,15}

El acetaminofén es ampliamente metabolizado y solo 2-5% de la dosis terapéutica se excreta inalterado en la orina. Este sufre metabolismo de primer paso, sus principales metabolitos son conjugados de sulfato y glucorónidos; también una pequeña fracción sufre oxidación a un metabolito reactivo la imina N-acetil-p-benzoquinona (NAPQI). A dosis altas este metabolito es quizá el responsable de la necrosis hepática en sobredosis de acetaminofén, dicha intoxicación se puede contrarrestar por la conjugación con glutatión a ácido mercaptúrico y conjugados de cisteína. Cerca del 90% de la dosis terapéutica se excreta en la orina en 24 horas. De los metabolitos excretados 1 a 4% son reabsorbidos, 20 a 30% se conjugan con sulfato, 40 a 60% se conjugan con ácido glucurónico. Por otra parte el acetaminofén es un metabolito del benorilato o fenacetina.¹⁰⁻¹²

d) Dosis Terapéutica

Dosis habitual es de 5mg/Kg a 15mg/Kg en 24 horas. La dosis diaria total no debe ser mayor 57mg/Kg.¹¹

3. MEDULA ESPINAL¹⁶⁻¹⁷

La médula espinal es la parte del sistema nervioso contenida dentro del canal vertebral o neural. En el ser humano adulto mide por lo común de 42 a 45 cm de largo, se extiende desde la base del cráneo hasta la segunda vértebra lumbar. Es una masa cilíndrica y alargada compuesta por tejido nervioso que en el adulto ocupa los dos tercios superiores del conducto raquídeo. La médula espinal se divide arbitrariamente en cinco regiones: cervical, dorsal, torácica, sacra y coccígea. La médula espinal se ensancha en las regiones cervical baja, torácica o lumbar y sacra donde nacen las fibras que inervan las extremidades superiores e inferiores.

La columna vertebral circunda y protege la médula espinal, y normalmente consta de siete vértebras cervicales, 12 torácicas y cinco lumbares, así como del sacro que por lo general se forma por la fusión de cinco vértebras y el cóccix. Las raíces nerviosas salen de la columna vertebral a través de los agujeros intervertebrales. En la parte cervical de la columna vertebral, las raíces numeradas salen de la misma por arriba del cuerpo vertebral correspondiente. La raíz C8 sale entre los cuerpos vertebrales C7 y T1. A cada segmento de la médula espinal le corresponden cuatro raíces nerviosas raquídeas: una ventral y una dorsal, en la mitad izquierda y un par similar en la mitad derecha. En el primer segmento cervical por lo general no se presenta raíces dorsales.

Por otro lado la raíz nerviosa dorsal contiene fibras aferentes de las neuronas en su ganglio. Las raíces de los nervios dorsales contienen una variedad de fibras de las estructuras cutáneas y profundas. Las fibras más grandes proceden de los músculos y participan en los reflejos de la médula espinal: las fibras de tamaño medio conducen impulsos de los mecanorreceptores en la piel y las articulaciones. La mayor parte de los axones en las raíces dorsales son pequeños y conducen información acerca de los estímulos nocivos (dolor) y térmicos.

El sistema nervioso periférico está constituido por dos divisiones, simpática y parasimpática. Los centros de la división simpática se hallan situados en las regiones dorsal y lumbar de la médula espinal; y los de la división parasimpática en la región sacra de la médula (para la vejiga urinaria, partes del intestino grueso, órganos genitales) y en el tronco encefálico (para los ojos, las glándulas y los órganos inervados por el vago). Como se puede ver en la figura 1.

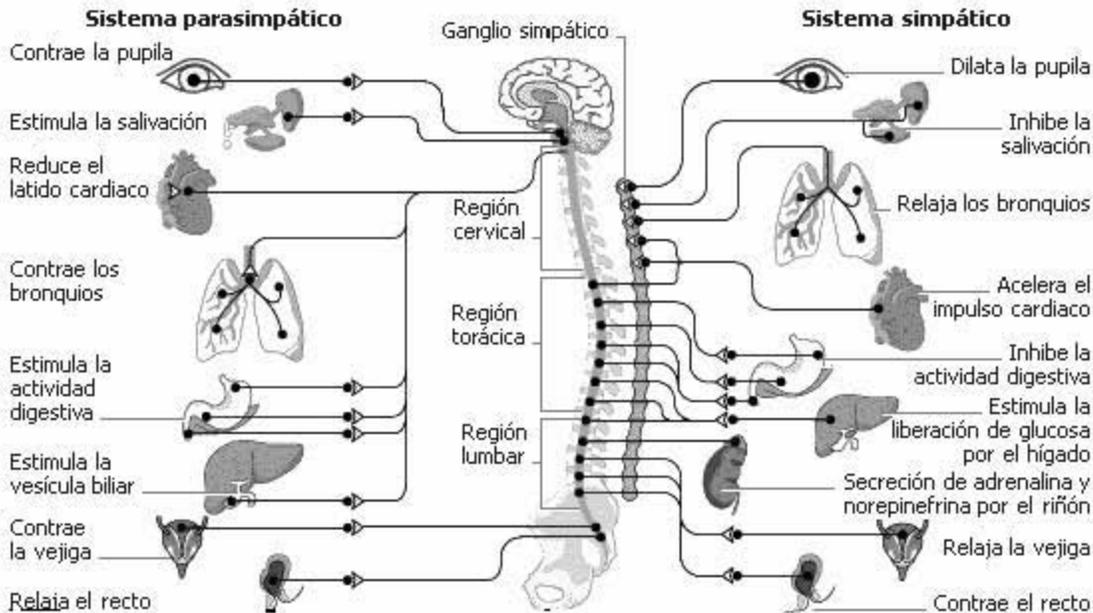


Figura 1. El sistema nervioso autónomo o vegetativo dirige las actividades corporales sobre las que el individuo no tiene un control consciente, como la respiración o la digestión. Consta de dos partes: el sistema simpático y el parasimpático (Agur, 1994)¹⁸

4. LESIÓN TRAUMÁTICA DE LA MÉDULA ESPINAL (LTME)

La lesión medular espinal se considera como una de las discapacidades más trágicas que afecta principalmente a la población económicamente activa, que ha capturado el interés de diferentes disciplinas científicas y sociales ya que tal lesión en humanos representa un problema médico y socioeconómico de gran magnitud.¹⁸⁻²¹

Múltiples son los factores que producen la LTME tales como: accidentes vehiculares (35%), caídas de altura (16.5%), accidentes deportivos (6.7%), lesiones por arma de fuego, por arma blanca, y trauma directo por diferentes objetos (19.5%), que aumentan día a día debido al crecimiento demográfico e industrial que se vive en el país. También tenemos las lesiones de médula espinal iatrógenas (secundarias a procedimientos postintervención de hernia discal) y médicas (esclerosis múltiple, meningiomielitis, tumores intra y extramedulares, mielomeningocele, espina bífida, siringomielia, trombosis de la arteria espinal anterior y angiomas medulares) representan el 11% de las causas de una LTME.²¹

Por su nivel de lesión se dividen en: **Tetraplejia**, si aparece disminución o pérdida de la función motora y/o sensitiva de los cuatro miembros por lesión de la médula cervical, y **paraplejia**, cuando sufren distintos grados de afectación medular por debajo de la última

vertebral cervical, en los segmentos torácicos, lumbares o sacros. Los traumatismos medulares se clasifican en luxaciones-fracturas, fracturas puras y luxaciones puras. Las manifestaciones clínicas expresan la interrupción anatómica y funcional entre las áreas de control encefálico y los receptores y efectores periféricos, junto con la eventual liberación de los centros automáticos sublesionales. En las lesiones completas se produce un síndrome radicular caracterizado por parálisis flácida arrefléxica y atrofia muscular, así como el síndrome sublesional dado por síntomas motores, sensitivos y vegetativos (mareos, visión borrosa, pérdida de conciencia, trastornos de la termorregulación y de esfínteres).²¹

4.1. Epidemiología

En México no existen informes exactos de la incidencia y la prevalencia de la lesión medular, sin embargo, se estima que hay una incidencia de 18.1 por millón de habitantes cada año, que sucede más en hombres que en mujeres, en edad productiva, es decir, entre los 16 y 35 años de edad. Estos datos son muy similares a los que se presentan en todo el mundo. Por lo tanto, el gasto para la familia, para el sector salud y para el país es muy alto.²²

4.2. Alteraciones secundarias en la Lesión Traumática de Médula Espinal

De la pérdida de los movimientos voluntarios y sensibilidad, la LTME produce importantes alteraciones sistémicas y metabólicas que pueden involucrarse en el retraso de la rehabilitación y una adecuada farmacoterapia. Algunas alteraciones metabólicas incluyen cambios en el balance de fluidos y electrolitos de la composición corporal, que han sido asociados con la parálisis y subsecuente atrofia muscular, con el necesario balance negativo de nitrógeno. Muchas de las alteraciones metabólicas están asociadas con disturbios y funciones que son reguladas por el sistema nervioso autónomo, (parte del sistema nervioso que regula la digestión, respiración, circulación, temperatura corporal, metabolismo, sudoración y secreciones de algunas glándulas endocrinas) y ocurre en muchos casos como consecuencia de varias lesiones sobre el flujo simpático en T6 y raramente en aquellas con lesiones debajo de T10.²⁰

Se ha reportado que en la etapa crónica la masa muscular disminuye y el tejido adiposo se incrementa, y persistiendo en muchos casos crónicos la hiponatremia.²⁰

Las consecuencias de la desconexión de los centros autonómicos espinales del control cerebral incluyen, disfunción cardiovascular, gastrointestinal, renal, endocrino y del sistema inmune. De las primeras alteraciones cardiovasculares están presentes la bradicardia e hipotensión, que se atribuye al desequilibrio agudo autonómico que predomina de la actividad del parasimpático y pérdida del tono simpático. En etapas tardías de la lesión usualmente persiste la bradicardia, asociada con la presión sanguínea inestable caracterizada por constante hipotensión y episodios de hipertensión. Esto es conocido como disreflexia autonómica o hiperreflexia autonómica. En el cuadro 4 se pueden observar las diversas alteraciones que se producen durante la etapa aguda y la etapa crónica después de una LTME.²⁰

Sistema alterado	Etapa temprana de la lesión (durante el choque espinal)	Después de la lesión (etapa crónica)
Cardiovascular	- Bradicardia - Hipotensión	- Bradicardia - Constante hipotensión - Episodios de hipertensión (disreflexia autonómica) - Enfermedades coronarias son más comunes en jóvenes.
Gastrointestinal	- Muy lenta motilidad del tracto gastrointestinal (ileón)	- Prolongación del tránsito gastrointestinal (distensión abdominal, constipación) - Dificultad para evacuar - Esofagitis y gastritis
Renal	- Poca flujo renal efectivo - Incrementa el aclaramiento renal	- Disminuye la depuración renal - Deterioro renal asociado con concomitantes patologías.
Endocrino	Disminución de los niveles en plasma: - Hormona Paratiroidea - Hormonas tiroideas - Albúmina - Vitamina D	Disminución de los niveles en plasma: - Hormona tiroidea - Noradrenalina - Hormonas luteinizante y folículo estimulante.
Metabólico	Elevados niveles en plasma: - Fósforo - Prolactina - Hormona antidiurética - H. adenocorticotropa ACTH - Enzimas del hígado	Desorden en el metabolismo de carbohidratos y lípidos en jóvenes que incluyen: - Hiperinsulinemia (acentuado estado de resistencia a la insulina. - Disminuye la producción hepática de glucosa - Depresión de lipo-proteínas de alta densidad, colesterol, y se elevan las proteínas de baja densidad.
Inmune	Inmunodepresión - Disminuye (células NK) y (células T) responsables de la inmunidad - Alteración de la función fagocítica de la circulación de neutrófilos	- Elevados niveles en plasma de: IL-6, IL-2R, e ICAM-1 (pacientes con lenta recuperación de úlceras.

Cuadro 4. Consecuencias de la desconexión de los centros espinales autónomos del control después de la lesión en la médula espinal (Guízar, 1998)²⁰

4.3. Mecanismos involucrados en las Alteraciones Fisiológicas

Las alteraciones mostradas en el cuadro 4 son atribuidas a la falta de control cerebral sobre el flujo autonómico y al desequilibrio entre los sistemas simpático y parasimpático presentes en una lesión medular. Inmediatamente después de la lesión medular, tienen lugar varios cambios para mantener la homeostasis porque el componente simpático está severamente comprometido. Junto con la lesión los mecanismos compensatorios pueden radicalmente cambiar la fisiología normal, como originar la lenta motilidad de tracto gastrointestinal después de la lesión.²³⁻²⁵

Se ha encontrado evidencias anatómicas del incremento de la neurotransmisión nitrérgica en el plexo mientérico en la etapa aguda después de una lesión experimental, caracterizada por el incremento de la síntesis de óxido nítrico. Considerando que el óxido nítrico es un

neurotransmisor inhibitor no adrenérgico no colinérgico en el músculo liso gastrointestinal,²⁴ puede al menos en parte, explicar el retraso de la motilidad del tracto gastrointestinal. Además de que después del choque espinal hay varios cambios en neuronas preganglionares, formando nuevos circuitos neuronales en el segmento bajo la lesión que no controlaban la parte supraespinal, que pueden desarrollar complicaciones como disreflexia autonómica.²⁰

4.4. Alteraciones Farmacocinéticas en la Lesión Traumática de Medula Espinal

4.4.1. Estudios Clínicos

Aunque la LTME es una aflicción catastrófica con numerosas víctimas y con una variedad de manifestaciones fisiológicas asociadas con el desorden fisiológico no se han establecido como causa clara de alteraciones farmacocinéticas. Sin embargo, se ha reconocido un incremento en el volumen de distribución y la depuración total de aminoglucósidos (gentamicina, amikacina, tobramicina, teofilina),¹⁴ con una alta distribución en el fluido extracelular y una mínima biotransformación en pacientes con lesión medular espinal crónica. También se ha reportado que después de una administración intramuscular la biodisponibilidad de gentamicina es retrasada.²⁶

La influencia de la fisiopatología de la lesión espinal en la motilidad intestinal quizá se ve reflejada en la biodisponibilidad oral de los fármacos (teofilina, acetaminofén, y doxiciclina)¹⁴ con una absorción pasiva y que requieren un vaciamiento gástrico intacto para su efectiva absorción.²⁷

La teofilina es un broncodilatador que se utiliza en pacientes con lesión cervical o torácica alta, quienes son propensos a disfunciones en diafragma y en músculo intercostal, sin embargo, Segal observó un incremento en la depuración y una disminución en la vida media de eliminación en pacientes con paraplejia y tetraplejia.¹⁴

Aunque existe evidencia de alteraciones farmacocinéticas en pacientes con LTME en fase crónica, el criterio y estrategias para optimizar las dosis en este tipo de pacientes casi nunca se basan en principios farmacocinéticos, y el tratamiento se realiza en base a datos de pacientes sin esta afectación. Debido a la importante variabilidad interindividual, en la extensión y localización de la lesión es difícil realizar estudios sistemáticos para caracterizar las alteraciones farmacocinéticas inducidas por la LTME, por lo tanto los modelos experimentales en animales parecen ser la alternativa más adecuada.²⁸

4.4.2. LTME Experimental

Hay evidencia de que la biodisponibilidad oral de los AINES (agentes analgésicos y anti-inflamatorios) como el acetaminofén es reducida por la lesión medular espinal, lo que se ha confirmado usando un modelo experimental de LTME en ratas, esto debido a alteraciones en el vaciamiento gástrico.²⁸⁻³¹ Se evaluó la dependencia de la biodisponibilidad oral del acetaminofén con una dosis de 100mg/Kg en función de diferentes periodos de tiempo con lesión medular en un modelo experimental en ratas Sprague-Dawley hembras a nivel de T8-T9, dando como resultado que hay una importante

disminución de la biodisponibilidad oral del acetaminofén a las 24 horas después de la LTME, durante la etapa aguda, esta reducción quizá es temporal, porque a los doce días de la lesión los niveles de acetaminofén exhibieron un recobro parcial, mismo que fue completo a los 50 días, durante la fase crónica estable de la lesión. Estos datos sugieren que las alteraciones en la farmacocinética y vaciamiento gástrico se desarrollan con el tiempo,²⁷ y puede depender también del nivel de lesión, además se ha reportado que la eliminación del Acetaminofén se ve afectada por una lesión alta (T1), pero no en una lesión baja T(8).³⁰

La aspirina es otro de los fármacos mas utilizados mundialmente por todo tipo de pacientes incluyendo pacientes con LTME, por lo que se considero interesante estudiar la biodisponibilidad de los salicilatos después de una dosis oral, en un modelo experimental de lesión medular a nivel de T8, la velocidad pero no el grado de absorción de aspirina por el tracto gastrointestinal es significativamente afectada por la lesión pero no tan pronunciado como el acetaminofén.³¹

5. CROMATOGRAFÍA DE LÍQUIDOS DE ALTA RESOLUCIÓN³²

La cromatografía de líquidos de alta resolución CLAR o HPLC por sus siglas en inglés (High Performance Liquid Chromatography) es la técnica más versátil y utilizada de todos los tipos de cromatografía de elusión. Los químicos la utilizan para separar y determinar las especies presentes en muestras de materiales orgánicos, inorgánicos y biológicos. La migración diferencial en la CLAR es resultado del equilibrio de distribución de los componentes de una mezcla entre la fase estacionaria y la fase móvil. Dichos componentes se separan en la columna y al salir de esta son conducidos por la fase móvil en el orden en que emergieron, hacia un detector donde se registra una respuesta proporcional a su concentración y sus tiempos de retención en la columna. El cromatograma resultante muestra cada compuesto que sale de la columna en forma de picos simétricos con un tiempo de retención característico por que este tiempo puede emplearse para identificar el compuesto. Los mecanismos o proceso de separación que dan como resultado la retención de las moléculas de una muestra por parte de la fase estacionaria dan lugar a los diferentes métodos de cromatografía líquida, se clasifica según la naturaleza de la fase estacionaria. Así existe 1) cromatografía de partición o cromatografía líquido-líquido, 2) cromatografía de adsorción o cromatografía líquido-sólido, 3) de intercambio iónico o cromatografía iónica, 4) de exclusión molecular y 5) cromatografía de afinidad.

Principales Componentes del Cromatógrafo³²⁻³³

Esencialmente un cromatógrafo de líquidos de alta resolución consta de las siguientes partes:

a) **Sistema de bombeo.** Tiene por objeto impulsar la fase móvil a través de la columna de y debe cumplir ciertas especificaciones como reproducibilidad y precisión, manteniendo un flujo laminar y de velocidad constante. Existen básicamente dos tipos de bombeo y cada uno tiene sus ventajas y desventajas. Estos tipos son: Bombas de flujo constante y Bombas de presión constante.

Es indispensable tomar precauciones para eliminar los gases disueltos y las partículas de polvo de la fase móvil antes de introducirla en la bomba. Existen dos tipos de elusión: la elusión con un solo solvente de composición constante se llama **elusión isocrática**. En la **elusión con gradiente**, se emplean dos (y algunas veces más) sistemas de disolvente con distinta polaridad. La proporción de los dos disolventes varía en forma programada, a veces es continua (lineal) y otras veces se hace por etapas.

b) **Sistema de inyección.** Un factor muy importante para tener una buena resolución en la separación es la adecuada introducción de la muestra en el sistema. Existen varios mecanismos de inyección el mas sencillo consiste en introducir la muestra mediante una jeringa, el segundo y mejor sistema consiste en inyectores con asas intercambiables de volumen fijo, el tercer sistema que minimiza errores en la introducción de muestra consiste en un inyector automático.

c) **Detectores.** La eficiencia de un detector cromatográfico depende de la relación entre la cantidad física medida y la composición del efluente, así como también de las características de la señal transferida. Para CLAR no existe un sistema de detección universal con alta sensibilidad como el que hay para cromatografía de gases. El detector que se va a utilizar depende de la naturaleza de la muestra.

Los detectores que más se emplean en la cromatografía de líquidos son los que miden la absorción de radiación UV o visible.

Los tipos de detectores en CLAR se clasifican en:

- Detectores basados en una propiedad de la fase móvil. *Ejemplo: Detector de Índice de Refracción.*
- Detectores basados en una propiedad de la sustancia a separar. *Ejemplo: Detector de Fluorescencia, Detector Ultravioleta (Detector de Longitud de Onda Fija, Detector de Longitud de Onda Variable y Detector de Arreglo de Diodos)*

d) **Columnas.** Se considera a la columna como parte fundamental de la cromatografía ya que es en ésta, donde se va a llevar a cabo la separación. El material para estas columnas generalmente es de acero inoxidable, aunque a veces puede emplearse tubo Tygon[®] cuando las presiones son más bajas (<600 psi). La longitud de las columnas varía entre 10 y 30 cm y tienen un diámetro interno de 4 a 10mm. Los empaques tienen un tamaño de partícula de 5 a 10 µm. Estas columnas pueden tener entre 40 000 a 60 000 platos/m. Actualmente, se consiguen microcolumnas de alta resolución con un diámetro interno de 1 a 4.6 mm y una longitud de 3 a 7.5 cm. Estas columnas se empaquen con partículas de 3 a 5 µm, pueden tener hasta 100 000 platos/m y tienen la ventaja de que las separaciones analíticas son más rápidas y se obtienen compuestos más puros.

6. VALIDACIÓN³⁴

Método de validación es el procedimiento para la demostración de que el método analítico es confiable para su uso. Los procedimientos de los métodos se refieren a la forma de realizar el análisis. Este debe describir en detalle los pasos necesarios para realizar cada prueba analítica. Los parámetros fundamentales para un método de validación bioanalítico son: linealidad, exactitud, precisión, selectividad, sensibilidad, reproducibilidad y estabilidad. Para el desarrollo y establecimiento de un método bioanalítico incluye la determinación de selectividad, exactitud, precisión, recobro, curva de calibración y estabilidad de muestra en la matriz biológica.

Selectividad Es la habilidad del método analítico para diferenciar y cuantificar el analito en presencia de otros componentes en la muestra.

Exactitud Describe la proximidad del resultado obtenido del método al valor verdadero (concentración) del analito. La exactitud es determinada por el análisis duplicado de las muestras conteniendo cantidades conocidas del analito. Los valores deben ser menores al 15% al valor verdadero entre el valor obtenido y el calculado, excepto en los valores mínimos de cuantificación que no deben exceder el 20%.

Precisión Describe la proximidad de la medida individual de un analito cuando el procedimiento es aplicado repetidamente a múltiples alícuotas de un solo volumen homogéneo de la matriz biológica. La precisión en cada nivel de concentración no debe exceder el 15% del coeficiente de variación excepto los valores mínimos de cuantificación donde este no debe exceder el 20% de CV.

El **Recobro** de un analito en un ensayo es la respuesta obtenida de una cantidad de analito añadido y el extraído de la matriz biológica, comparado con la respuesta obtenida de una concentración verdadera del estándar puro.

Una **curva de calibración** es la relación entre la respuesta y las concentraciones conocidas de la sustancia de interés. Una curva de calibración debe ser generada para cada analito en la muestra. Esta debe ser preparada en la misma matriz biológica que la muestra. Las concentraciones del estándar deben estar en el rango esperado de la muestra problema.

Estabilidad La estabilidad de un fármaco en un fluido biológico esta en función de condiciones de almacenamiento, la propiedades químicas del fármaco, la matriz y del sistema de contención. Las condiciones usadas en experimentos de estabilidad deben reflejar situaciones probables en las que se encuentran realmente la muestra y el análisis.

III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Uno de los problemas a los que se enfrenta la sociedad en la actualidad, es una subpoblación que padece de una la lesión medular, la cual no solamente representa un desgaste de tipo físico, emocional, económico y social, para la persona que la padece, también el entorno familiar se ve notablemente afectado. Las lesiones traumáticas medulares en México se dan generalmente por accidentes en vehículos, heridas por armas de fuego y algunos tipos de actividades físicas.²² La lesión traumática de médula espinal depende del nivel donde se genere, es decir si la lesión se produce a nivel de las vértebras cervicales, lo que se produce es la llamada tetraplejía la cual da como resultado la pérdida de movilidad y sensibilidad en miembros superiores e inferiores, en tanto que una lesión a nivel de las vértebras torácicas (T8, T9 y T10) produce una paraplejía con la consiguiente pérdida de movimiento y sensibilidad de los miembros inferiores.^{22,13,21}

En los pacientes que padecen algún tipo de lesión traumática de la médula espinal, además de la pérdida de movimiento también se producen diversos cambios físicos y metabólicos como son: pérdida de masa muscular, aumento de tejido adiposo, disfunción renal y hepática,^{31,21} además de complicaciones como neumonía, infecciones del tracto urinario, bradicardia, hipotensión, alteraciones en el tracto digestivo, entre otras. Una alteración importante es la disminución del vaciamiento gástrico, la cual puede afectar la absorción oral de fármacos.³ Sin embargo en la actualidad, el tratamiento farmacológico de estos pacientes es establecido de igual forma que en pacientes que no tienen esta afectación, con la consecuente posibilidad de que se presente una ineficacia clínica del medicamento o una sobredosis del mismo en función a la alteración farmacocinética que pudiera presentarse.

Tratando de evidenciar este hecho se ha estudiado la influencia de la lesión traumática de médula espinal sobre la farmacocinética de varios fármacos administrados por vía oral tales como teofilina,¹⁴ ácido acetilsalicílico,³¹ acetaminofén,²⁹ fenacetina²⁵ y dantroleno,³¹ tanto en estudios clínicos como en modelos animales, los cuales han mostrado algunas diferencias en absorción dependiendo de las características del fármaco.

Para el caso del Acetaminofén, un analgésico no esteroideo cuya absorción depende del vaciamiento gástrico se ha encontrado una disminución de su absorción en la etapa crónica de la lesión medular en estudios clínicos como en estudios con un modelo experimental (usando ratas) también se ha evidenciado el mismo fenómeno. En la etapa aguda de la lesión medular conocida como de choque medular la mayor presencia de cambios fisiopatológicos que pudieran afectar la absorción de los fármacos están presentes,²⁰ desafortunadamente evaluar con estudios clínicos las alteraciones farmacocinéticas que se presentan en esta etapa resulta poco factible de realizar, en tanto en estudios con modelo experimental en ratas la información obtenida hasta este momento, algunas veces es cuestionada por el modelo utilizado.

Con el propósito de evaluar si la alteración en la absorción se presenta en la lesión medular en un modelo experimental más complejo (primate no humano) que asemeja más la respuesta obtenida en un paciente con LTME y los efectos que ésta produce en el organismo, el presente proyecto pretende estudiar la farmacocinética después de una

administración oral del acetaminofén (100mg/Kg) en monos *Rhesus* antes y después de una lesión medular a nivel de T9, evaluando la influencia de la intensidad y el tiempo transcurrido posterior a la lesión.

IV. OBJETIVOS

1. OBJETIVO GENERAL

- Evaluar la influencia de la lesión traumática de la médula espinal (LTME) a nivel de T9 en diferentes etapas (24 horas, 15 días y 2 meses) sobre la farmacocinética del Acetaminofén (100mg/Kg po) en mono *Rhesus* como modelo experimental.

2. OBJETIVOS PARTICULARES

- Evaluar la confiabilidad del método analítico para cuantificar Acetaminofén en plasma de mono.
 - Caracterizar la farmacocinética del Acetaminofén administrada por vía oral (100mg/Kg) en mono *Rhesus* previa a la lesión medular.
 - Determinar la farmacocinética de Acetaminofén administrado por vía oral en mono *Rhesus* 24 horas después de la lesión medular en diferentes intensidades (50, 90, 100% de compresión y sección completa).
 - Determinar la farmacocinética de Acetaminofén administrado por vía oral en mono *Rhesus* a los 15 días posteriores a la lesión medular en diferentes intensidades (50, 90, 100% de compresión y sección completa).
 - Determinar la farmacocinética de Acetaminofén administrado por vía oral en mono *Rhesus* 2 meses después de la LTME en diferentes intensidades (50, 90, 100% de compresión y sección completa).
-

V. HIPÓTESIS

La LTME a nivel de la vértebra torácica T9 provoca alteraciones gastrointestinales que se reflejarán en una disminución en la absorción del acetaminofén administrado por vía oral en las primeras etapas posteriores a la lesión medular (24 horas y 15 días); las cuales pudieran ser revertidas en la última etapa de la lesión (2 meses), y estar directamente relacionados con la intensidad de la lesión medular.

VI. DISEÑO EXPERIMENTAL

Tipo de Estudio Experimental, Prospectivo, Objetivo, Longitudinal y Comparativo

1. POBLACIÓN

Primates no humanos Monos *Rhesus* (*Macaca mulata*) sin y con LTME

2. CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y DE EXCLUSIÓN

2.1 Inclusión

- Monos *Rhesus* (*Macaca mulata*), machos que pesaron entre 5 y 8 Kg con edad en el rango de 3 a 10 años, física y clínicamente sanos para el caso de estudios control.
- Para estudios con LTME monos que presenten lesión medular (paraplejía inducida, parálisis flácida en miembros inferiores).

2.2. Exclusión

- Los monos *Rhesus* que no cumplan con las características antes mencionadas.

2.3. Eliminación

- Primates no humanos que presenten eventos adversos al momento de la administración del fármaco como: taquicardia, broncoaspiración, hipotermia, hipertensión o hipotensión.
- Primates no humanos que presenten un estado clínico desfavorable para iniciar el estudio farmacocinético posterior a la LTME provocada.

3. VARIABLES

3.1. Tipo de lesión

- Por compresión medular y sección completa

3.2. Intensidad de la lesión

- La lesión se realizó en todos los monos a nivel de la vértebra torácica T9.
 - La intensidad de la lesión medular fue provocada por compresión de la médula espinal con un globo epidural. Se clasificó de la siguiente manera: 50% de compresión, lesión leve (mono 1); 90% y 100% de compresión que se consideró como una lesión moderada (monos 2 y 3); y la lesión severa se provocó por sección completa por un corte limpio de la médula espinal en el mismo nivel en el mono 4.
-

4. METODOLOGÍA

4.1. Material

- * Vasos de precipitado de distintas capacidades
- * Matraces volumétricos de 10, 25, 200, 250 y 1000mL
- * Probetas graduadas de 500 a 1000mL
- * Pipetas semiautomáticas eppendorf
- * Tubos eppendorf de 1.5mL
- * Papel glassin
- * Espátula de acero inoxidable
- * Frascos de vidrio y plástico de 20mL
- * Jeringas de 10mL
- * Tubos de cónicos 13 X 18 cm
- * Gradilla

4.2. Reactivos

- * Acetonitrilo J.T. Baker Lote B14C51 grado HPLC
- * Acetaminofén polvo USP Lote 6088903 A782 Helm de México
- * Fenacetina estándar secundario Lote 04-02-6017
- * Hidróxido de sodio lentejas Lote 9052256 Merck
- * Agua destilada y desionizada grado HPLC
- * Metanol J.T. Baker Grado HPLC Lote A27C21
- * Acetato de etilo J.T. Baker Lote 509528
- * Heparina sódica Sigma varios lotes
- * Fosfato de amonio monobásico reactivo analítico
- * Plasma de primate no humano antes y después de una intervención quirúrgica
- * Acetaminofén Solución pediátrica Tempra[®] MeadJohnson varios lotes

4.3. Equipo e Instrumentación

- * Balanza analítica Ohaus[®]
 - * Bomba para vacío Water[®]
 - * Equipo de filtración MILLIPORE[®]
 - * Membrana de filtración Millipore[®] con tamaño de poro de 0.45 μ
 - * Centrifuga Fisher Scientific Maraton[®] 26KM
 - * Equipo desionizador de agua Millipore Milli-Q Water System[®]
 - * Parrilla de agitación (vortex)
 - * Silla de contención para los primates sometidos a estudio
 - * Catéter Fogarty Edwards[®] para embolectomía de doble calibre 6 FR, longitud 80 cm con capacidad de inflado del balón de 1.4 mL de líquido
 - * Sonda orogástrica
 - * Cronómetro
 - * Ultrasonido Quantrez[®]
 - * Cromatógrafo de líquidos Waters[®]
-

-
- Detector Waters[®] 486
 - Bomba Waters[®] 510
 - Inyector manual Rheodyne[®]
- * Columna Symmetry[®] C18 5.0 μ m 4.6mm X 150mm
* Precolumna Simmetry Sentry[®] 3.9 X 20mm

4.4. Procedimiento General

- a) Evaluar los parámetros de precisión, exactitud y selectividad de la curva de calibración en plasma de mono con las concentraciones de 2.5, 5.0, 10, 20, 40 y 80 μ g/mL.
- b) Elaboración de curvas de calibración para acetaminofén por triplicado en plasma de mono con las concentraciones de 2.5, 5.0, 10, 20, 40 y 80 μ g/mL utilizando como estándar interno a la fenacetina con concentración de 100 μ g/mL, y una solución blanco, antes de los estudios farmacocinéticos.
- c) Estudio farmacocinético de acetaminofén administrado por vía oral (100mg/Kg) en un primate no Humano sin afectación alguna en cuatro estadios de tiempo: condición inicial, 24 horas, 15 días y 2 meses. El esquema de muestreo contempla la toma de muestras sanguíneas (1.5mL) antes de la administración del fármaco y a los 7.5, 15, 30, 45, 60, 75, 90, 120, 150, 180, 240, 360, 480 y 600 minutos después de la administración.
- d) Estudio farmacocinético de acetaminofén administrado vía oral en una dosis de 100mg/Kg en cuatro primates sin lesión alguna para evaluar la variabilidad farmacocinética de acetaminofén en primates, siguiendo el esquema de muestreo anteriormente descrito.
- e) Estudio farmacocinético de acetaminofén administrado por vía oral (100mg/Kg) en cuatro primates no Humanos con LTME con cuatro intensidades diferentes, en las etapas: sin lesión, 24 horas, 15 días y 2 meses después de la lesión, siguiendo el mismo esquema de muestreo.
- f) La cuantificación de los fármacos se realizarán mediante CLAR utilizando como detector el espectrofotómetro de luz UV a una longitud de onda de 254nm.
- g) Con los resultados obtenidos se procederá a calcular los parámetros farmacocinéticos de las muestras mediante el programa Winnolin Profesional[®], para posteriormente realizar el análisis de resultados.

5. DESARROLLO EXPERIMENTAL

5.1. Manejo de los primates sometidos a investigación

5.1.1. Antes del tratamiento quirúrgico.

Confinamiento: los primates no humanos previamente adiestrados para el estudio (dos semanas antes), con un ayuno de 12 horas, se colocaron en una silla de contención para el estudio farmacocinético. Se canularon para la toma de muestra, en una de las venas centrales de las extremidades superiores, usando un catéter de polietileno del no. 20.

- I. Administración del fármaco: el acetaminofén se administró en una dosis oral de 100mg/Kg de peso utilizando una sonda orogástrica.
- II. Toma de muestra: se tomaron muestras de 1.0 a 1.5 mL de sangre, antes de la administración del fármaco y a los tiempos de 7.5, 15, 30, 45, 60, 75, 90, 120, 150, 180, 240, 360, 480 y 600 minutos después de la administración del acetaminofén. Las muestras fueron recibidas en tubos eppendorf para separar el plasma por centrifugación (8000 rpm X 5 minutos) y una vez obtenido, mantenerlo en congelamiento a -20°C hasta el momento de su análisis.

5.1.2. Tratamiento quirúrgico.

Anestesia: La anestesia consistió, en el uso de tiletamina-zolacepam (Zoletil[®]) a manera de inductor para intubación endotraqueal (3mg/Kg) y con isofluorano al 2%, como anestesia general inhalada para mantenimiento. Se monitorearon sus constantes fisiológicas (frecuencia cardiaca F.C., frecuencia respiratoria F.R., tensión arterial T.A., temperatura y saturación de oxígeno) a través de un monitor cardíaco.

Cirugía, y cuidados:

COMPRESIÓN MEDULAR. Bajo condiciones estériles se realizó una incisión longitudinal a nivel de la vértebra torácica T11, hasta exponer la médula a través de una laminectomía. Se insertó un catéter Fogarty calibre 6 FR, con una guía rígida y se dirigió hacia la vértebra torácica T9 a través del espacio epidural. De esta manera el catéter quedó en el espacio epidural, en posición dorso-central respecto a la médula espinal y con el globo desinflado en la porción central de T-9, mismo que se infló de manera súbita con el volumen de líquido previamente determinado, de tal manera que su diámetro fuera igual a la distancia antero-posterior del canal raquídeo (medido en cada animal con tomografía) para producir compresión medular, en 50, 90 y 100% para cada mono respectivamente. Se dejó inflado durante 5 minutos, posteriormente se desinfló, se retiró el catéter y se suturó la incisión por planos anatómicos.

CORTE LIMPIO. Mono 4; Bajo condiciones estériles se expuso la médula espinal mediante laminectomía y se cortaron longitudinalmente las meninges y la medula espinal en el plano transversal con tijeras de microcirugía, se suturó la incisión por planos anatómicos.

Posteriormente fueron confinados en jaulas individuales y supervisados para su recuperación.

Los animales fueron alimentados con pellets, frutas y semillas 2 veces al día,³⁵ así como con agua *ad libitum*. El vaciado de la vejiga de los monos fue de forma manual las veces necesarias. Después del tratamiento quirúrgico y antes de cada estudio farmacocinético.

5.1.3. Después del tratamiento quirúrgico

Confinamiento: los primates no humanos ya intervenidos quirúrgicamente y con un ayuno de 12 horas, se colocaron en una silla de contención para el estudio farmacocinético. Se canularon en los miembros superiores para la toma de muestra del fármaco, de la misma forma que antes de la lesión pero tomando los cuidados necesarios debido a su estado físico. Dicho procedimiento se realizó a las 24 horas, 15 días y 2 meses posteriores a la lesión.

- I. Administración del fármaco: el acetaminofén se administró por sonda vía oral en dosis de 100 mg/Kg de peso.
- II. Toma de muestra: se tomaron muestras de 1.0 a 1.5 mL de sangre, antes de la administración del fármaco y a los tiempos de 7.5, 15, 30, 45, 60, 75, 90, 120, 150, 180, 240, 360, 480 y 600 minutos después de la administración del acetaminofén. Las muestras fueron recibidas en tubos eppendorf heparinizados y etiquetados para separar el plasma respectivo por centrifugación, mismo que se congeló a -20°C hasta el momento de su análisis.

6. Preparación de la curva de calibración previa al estudio farmacocinético.³⁶

Preparación de la solución madre de acetaminofén y fenacetina (estándar interno), así como de la solución de hidróxido de sodio 0.05M.

- I. Soluciones madre de acetaminofén. Se pesaron 25mg de acetaminofén y se llevo a una matraz volumétrico de 25mL se disolvió y se aforó con agua destilada. Para obtener una concentración de 1mg/mL.
- II. Soluciones madre de fenacetina (estándar interno). Se pesaron 25mg de fenacetina y se llevo a un matraz volumétrico de 25mL se disolvió y se aforó con metanol, para obtener una concentración de 1mg/mL
- III. Solución de Hidróxido de sodio 0.05M. Se peso 100mg de hidróxido de sodio (NaOH) y llevo a un matraz volumétrico de 50 mL se disolvió y se aforó con agua.

CURVA DE CALIBRACIÓN. El intervalo de concentraciones de acetaminofén para la curva de calibración consto de seis puntos: 2.5, 5.0, 10.0, 20.0, 40.0 y 80.0 $\mu\text{g/mL}$ y la concentración utilizada de estándar interno fue de 100 $\mu\text{g/mL}$.

Para la preparación de la curva estándar de tomaron los volúmenes indicados en la tabla para cada uno de los puntos para acetaminofén y fenacetina y se aforaron a un volumen de 10 mL con agua destilada.

Curva de calibración

Acetaminofén μL	Fenacetina mL	Vol. Final mL	Concentración Final Acetaminofén $\mu\text{g/mL}$
25	1.0	10	2.5
50	1.0	10	5.0
100	1.0	10	10.0
200	1.0	10	20.0
400	1.0	10	40.0
800	1.0	10	80.0

- Solución de fenacetina 100 $\mu\text{g/mL}$. De la solución madre de fenacetina que tiene una concentración de 1mg/1mL se midió 1mL y se aforó a 10mL en un matraz volumétrico para obtener una concentración de 100 $\mu\text{g/mL}$. Esta solución se agregara a las muestras de la farmacocinética.

En tubos eppendorf 100 μL de plasma de primate fueron adicionados con 100 μL de las soluciones estándar de acetaminofén y fenacetina. Se agitaron por 30 segundos. Para luego agregarle a cada nivel 20 μL de NaOH 0.05M, nuevamente se agitaron por 30 segundos, finalmente se le agregó a cada tubo 1mL de acetato de etilo y agitó por 3 minutos. Al término de la agitación se centrifugaron por 10 minutos a una velocidad de 10000rpm, se extrajo la fase orgánica que contenía el acetaminofén y la fenacetina en tubos cónicos de vidrio. Una vez en los tubos se llevó a evaporación en atmósfera de nitrógeno a una temperatura de 60°C. Para la cuantificación se reconstituyó con 100 μL de fase móvil y se inyectaron 60 μL al cromatógrafo.

Preparación de la fase móvil

Fase móvil de fosfato de amonio monobásico ($\text{H}_2\text{NH}_4\text{PO}_4$) 0.005M con Acetonitrilo en una proporción de 70:30V/V y se ajusto a pH de 7.5 con Hidróxido de Sodio (NaOH) 4 M

Solución $\text{H}_2\text{NH}_4\text{PO}_4$ 0.005M. Se pesaron 576.5mg de fosfato de amonio monobásico se disolvió con agua destilada y aforó a 1000mL.

7. Sistema Cromatográfico.

- Columna Symetry C18 5.0 μm 4.6mm X 150mm
 - Precolumna Waters
 - Longitud de onda 254 nm
 - Velocidad de flujo 1.5 mL /min
 - Volumen de loop 20 μL
 - Temperatura ambiente
-

8. Manejo y análisis de las muestras biológicas de los primates sometidos a estudio.

Las muestras de plasma obtenidas de los primates en estudio se descongelaron a temperatura ambiente para su análisis.

A tubos eppendorf previamente etiquetados con los tiempos de muestreo, se adicionaron 100 μ L del plasma de primate tomado en cada tiempo, a cada tubo se le adicionaron además 100 μ L de la solución de estándar interno (fenacetina), se agitaron por 30 segundos se adicionaron 20 μ L de NaOH 0.05M, se agitaron por 30 segundos y cada uno se le agregó 1mL de acetato de etilo. Se centrifugo a una velocidad de 10000rpm por 10 minutos; se separó la fase orgánica y se evaporó en atmósfera de nitrógeno con una temperatura de 60°C y se reconstituyó con 100 μ L de fase móvil y se inyectaron al cromatógrafo.

VII. RESULTADOS

1. Curva de Calibración

La curva de calibración de acetaminofén se realizó en plasma de primate no Humano, constó de seis puntos que se prepararon a partir de las soluciones con las concentraciones de 2.5, 5.0, 10.0, 20.0, 40.0 y 80.0 $\mu\text{g/mL}$. El comportamiento matemático de la respuesta (Altura de acetaminofén/Altura de fenacetina) contra concentración de acetaminofén corresponde a la ecuación de una recta $y=mx+b$ ($y=0.0148x+0.00428$).

En la figura 2 se aprecia que la respuesta (relación de alturas) está en función a la concentración de acetaminofén, comprobando que existe una relación lineal entre cada nivel de concentración y su respuesta, con un coeficiente de determinación mayor a $r^2=0.98$ ($r^2=0.998$)

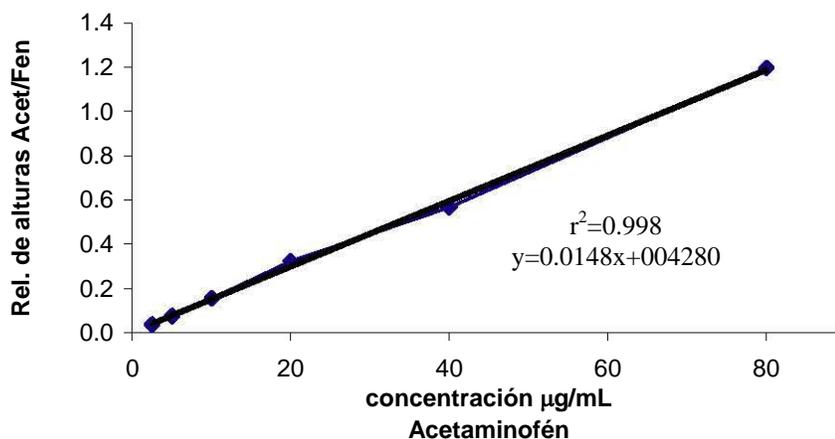


Figura 2. Curva de calibración promedio de acetaminofén en plasma de primate que obedece la ecuación de la recta $y=mx+b$.

1.1. Precisión

En el intervalo de 2.5 a 80.0 $\mu\text{g/mL}$ de acetaminofén se determinó la precisión y exactitud para cada punto de concentración. En cuadro 5 se presenta la relación de alturas obtenida para cada nivel de concentración. La relación de alturas representa el cociente obtenido de la altura del pico cromatográfico de acetaminofén entre la altura del pico cromatográfico del estándar interno. Los resultados del coeficiente de variación de cada uno de los puntos experimentales no varían grandemente entre ellos y como se puede observar en el cuadro 5, ninguno excede el 15% de coeficiente de variación (CV) que indica la normatividad, por lo que se considera que el método es preciso.^{34,37}

CONC $\mu\text{g/mL}$	REL ALT 1	REL ALT 2	REL ALT 3	PROMEDIO	DESVEST	% CV
2.5	0.0365	0.0384	0.0373	0.0374	0.00097	2.59386
5	0.0764	0.0781	0.0749	0.0764	0.00160	2.09526
10	0.1689	0.1460	0.1522	0.1557	0.01184	7.60720
20	0.3421	0.3172	0.3080	0.3224	0.01764	5.47155
40	0.5507	0.5972	0.5524	0.5668	0.02637	4.65266
80	1.2080	1.1240	1.2560	1.1960	0.06681	5.58639

Cuadro 5. Precisión de la curva de calibración de acetaminofén en plasma de primate por triplicado (REL ALT: relación de alturas, CV: coeficiente de variación).

1.2. Exactitud

En el cuadro 6 se presentan los valores promedio de la concentración experimental de acetaminofén en cada nivel de concentración de la curva de calibración por triplicado, y se muestra que el coeficiente de variación de los puntos más altos no es mayor al 15% y para el más bajo no excede el 20%. También se determinó el porcentaje de valor nominal de la concentración para cada punto de concentración (cuadro 7). Los resultados presentes tanto en el cuadro 6 y 7 evidencian que el método es exacto.^{34,37}

Conc. teórica $\mu\text{g/mL}$	Conc. exp. $\mu\text{g/mL}$	%CV exp	%CV criterio
2.5	2.24 \pm 0.065	2.9291	20
5	4.88 \pm 0.10	2.2196	15
10	10.24 \pm 0.80	7.8223	15
20	21.51 \pm 1.19	5.5451	15
40	38.04 \pm 1.78	4.6881	15
80	80.59 \pm 4.51	5.6064	15

Cuadro 6. Concentración experimental de acetaminofén en plasma de mono en los seis niveles de la curva de calibración, el CV no excede los criterios de aceptación, resultados que demuestran la exactitud del método.

CONC $\mu\text{g/mL}$	% VALOR NOMINAL DE CONC	% CRITERIO
2.5	100.74 \pm 5.647	80-120
5	95.10 \pm 4.458	85-115
10	107.57 \pm 5.965	85-115
20	102.39 \pm 8.01	85-115
40	97.60 \pm 2.17	85-115
80	89.60 \pm 2.62	85-115

Cuadro 7. Porcentaje del valor nominal de concentración de acetaminofén en cada punto que no excede el criterio de aceptación para exactitud.

1.3. Selectividad

En la figura 3 se presenta el cromatograma de un blanco que se realizó antes de iniciar el análisis de las muestras de las farmacocinéticas, el cual se preparó en el plasma de primate no humano, donde se observa que no existe interferencia de sustancias endógenas,

metabolitos o productos de degradación del acetaminofén, de la matriz biológica o el ciprofloxacino, fármaco que se administró al mismo tiempo que el acetaminofén durante el estudio.^{34,37}

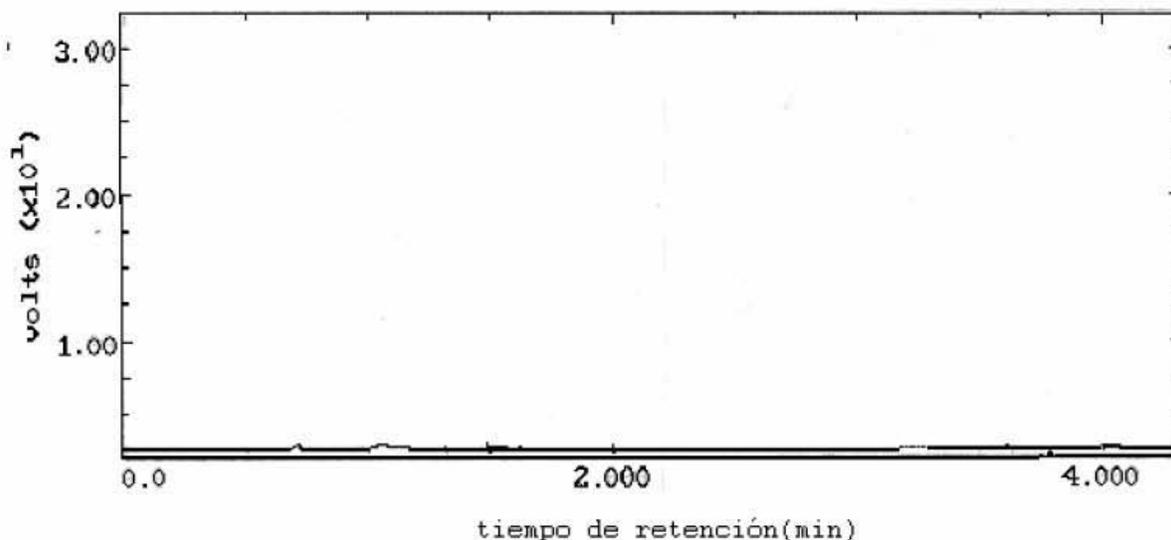


Figura 3. Cromatograma de un blanco en plasma de mono *Rhesus*.

La resolución entre los compuestos detectados en el cromatograma obtenido en las muestras procesadas se considera excelente en función de una diferencia de más de 1.5 minutos entre los picos cromatográficos, teniendo el acetaminofén un tiempo de retención de 1.3 minutos y la fenacetina 3.8 minutos como se puede observar en la figura 4 en la que se tiene el cromatograma de la solución con concentración de 2.5 $\mu\text{g/mL}$ del acetaminofén.

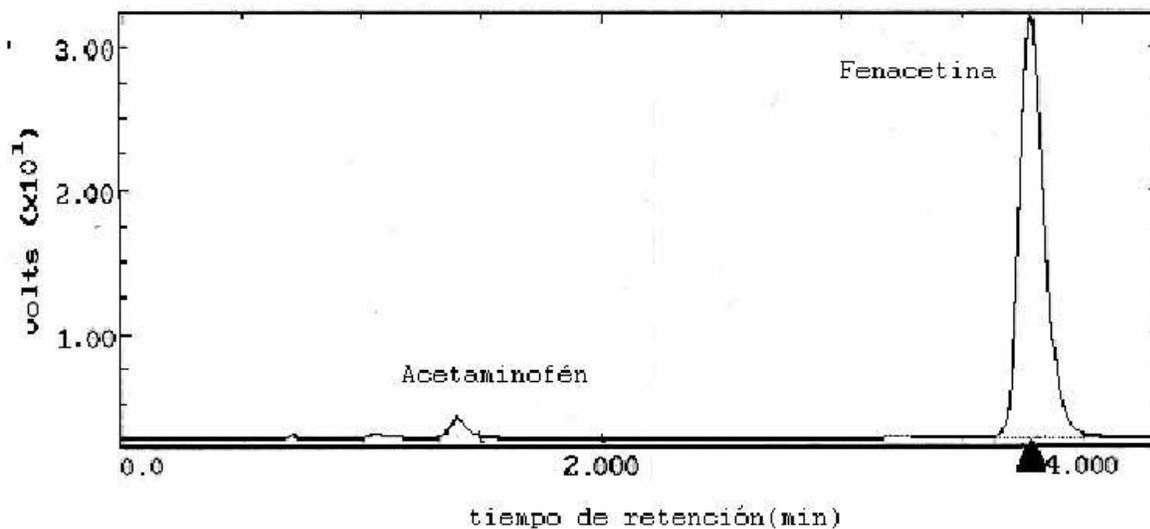


Figura 4. Cromatograma de acetaminofén con una concentración de 2.5 $\mu\text{g/mL}$ y fenacetina (estándar interno) 100 $\mu\text{g/mL}$.

2. Farmacocinética de Acetaminofén en Primates no Humanos Sin Lesión.

Para caracterizar adecuadamente la farmacocinética del acetaminofén antes y después de la lesión, primeramente se caracterizó la variabilidad intra individual (un mono Rhesus, sin cirugía alguna). Los estudios farmacocinéticos del acetaminofén se realizaron en cuatro estadios de tiempo diferentes: condición inicial, 24 horas, 15 días y 2 meses, los perfiles plasmáticos en cada estadio se presenta en la figura 5.

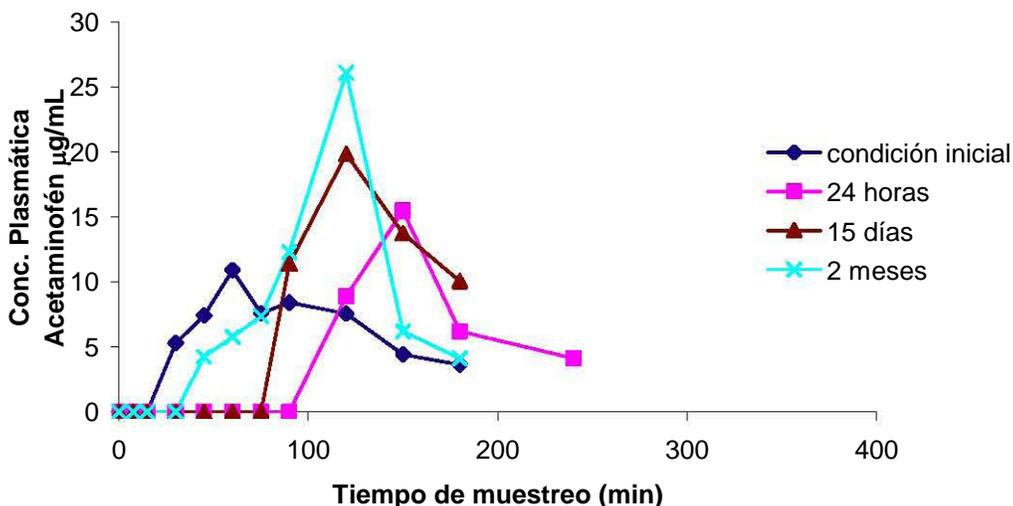


Figura 5. Cursos temporales de Acetaminofén en el mono control A (sin lesión) después de una administración de 100mg/Kg vía oral.

En el cuadro 8 se muestran los parámetros farmacocinéticos después de una dosis oral del acetaminofén (100mg/Kg) en el mono control, en los cuatro estadios, como podemos observar se están presentado diferentes concentraciones máximas a diferentes tiempos, sin embargo la biodisponibilidad oral del acetaminofén, es semejante en los cuatro estadios, como lo muestran las áreas bajo la curva.

ESTADIO	T _{lat} (min)	T _{max} (min)	C _{max} (µg/mL)	ABC _{0-t} (µg.min /mL)	ABC _{0-∞} (µg. min /mL)
Condición inicial	15	60	10.898	1071.256	1428.711
24 horas	90	150	15.458	1133.561	1436.804
15días	75	120	19.824	1413.549	2300.908
2 meses	30	120	26.063	1567.128	1700.988

Cuadro 8. Parámetros farmacocinéticos de acetaminofén en el mono control (A) después de una dosis de 100mg/Kg po en los cuatro estadios de tiempo

T_{lat}: tiempo de latencia; T_{max}: tiempo máximo; C_{max}: Concentración máxima; ABC: área bajo la curva

El promedio de las curvas de concentración plasmática de acetaminofén contra tiempo \pm su error estándar del mono control (A) en los cuatro estadio, (dosis oral de 100mg/Kg) se presenta en la figura 6 y en el cuadro 9 el promedio de sus parámetros farmacocinéticos.

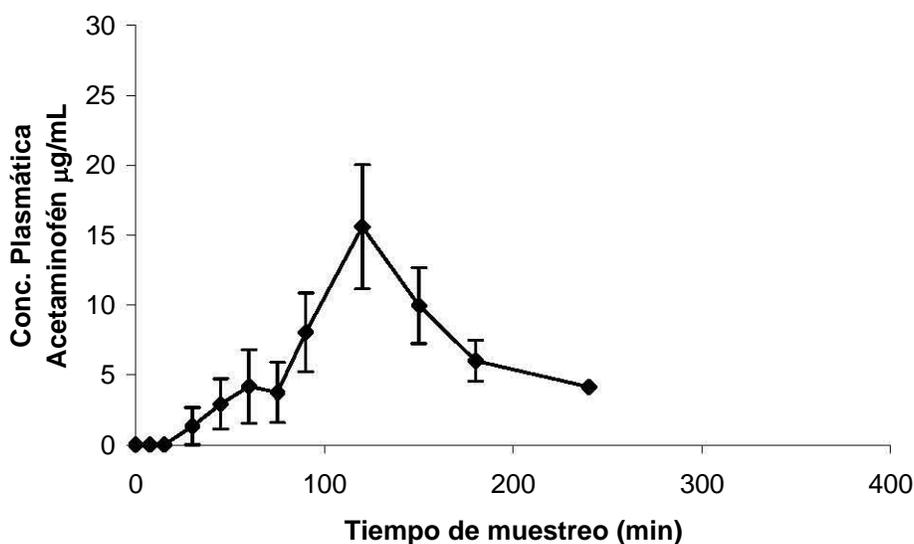


Figura 6. Concentraciones plasmáticas de Acetaminofén observadas en un mono Rhesus (A) sin lesión alguna, después de una dosis oral de 100mg/Kg. Los datos representan el promedio de los cuatro estadios \pm error estándar.

T_{lat} (min)	T_{max} (min)	C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	ABC_{0-t} ($\mu\text{g}\cdot\text{min}/\text{mL}$)	$ABC_{0-\infty}$ ($\mu\text{g}\cdot\text{min}/\text{mL}$)
52.5 ± 35.70	112.5 ± 37.7	18.05 ± 6.46	1296.37 ± 233.96	1716.85 ± 409.4

Cuadro 9. Parámetros farmacocinéticos promedio de Acetaminofén (dosis 100mg/Kg vía oral) en un mono Rhesus (A) sin lesión alguna \pm desv. st. n = 4

La variabilidad farmacocinética de acetaminofén entre diferentes monos *Rhesus* (cuatro monos) fue evaluada administrando la misma dosis (100mg/Kg) y bajo las mismas condiciones, a un solo estadio de tiempo (Condición inicial).

En la figura 7 se presentan las curvas de concentración plasmática de acetaminofén contra tiempo de los cuatro monos *Rhesus* sin ningún tratamiento quirúrgico, se observó que los monos 2, 3 y 4 tuvieron dos picos máximos en su perfiles plasmáticos y como se puede ver en el cuadro 10, presentaron diferencias en sus concentraciones máximas y áreas bajo la curva.

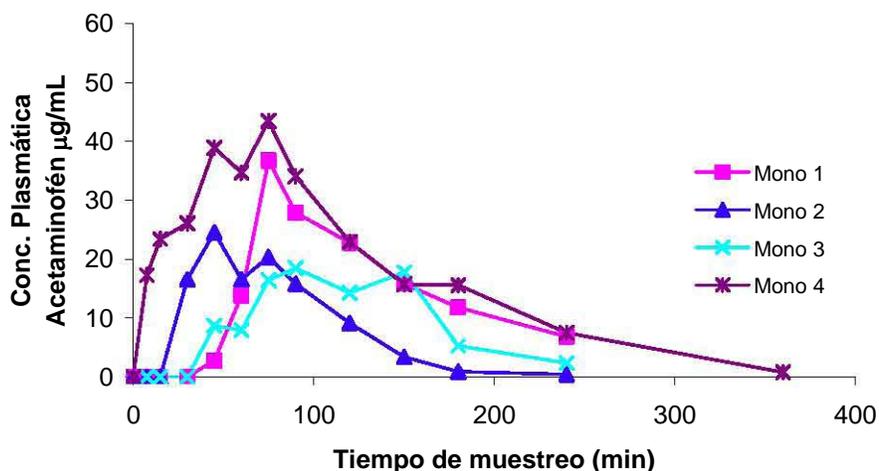


Figura 7. Perfiles plasmáticos de Acetaminofén en cuatro monos *Rhesus* (sin lesión) después de una administración oral de 100mg/Kg.

	T_{lat} (min)	T_{max} (min)	C_{max} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	ABC_{0-t} ($\mu\text{g}\cdot\text{min}/\text{mL}$)	$ABC_{0-\infty}$ ($\mu\text{g}\cdot\text{min}/\text{mL}$)
Mono 1	15	60	36.68	2658.735	3174.414
Mono 2	15	45	24.518	1995.518	2043.693
Mono 3	30	90	18.442	2177.313	2289.312
Mono 4	0	60	43.448	5012.974	5076.915

Cuadro 10. Parámetros farmacocinéticos de Acetaminofén en cuatro monos *Rhesus* después de una administración oral de 100mg/Kg.

El promedio de los perfiles plasmáticos de los cuatro monos *Rhesus* (sin lesión) \pm su error estándar, obtenido después de una administración oral de acetaminofén (100mg/Kg), se muestra en la figura 8, y el promedio de sus parámetros farmacocinéticos \pm la desviación estándar se encuentra en el cuadro 11.

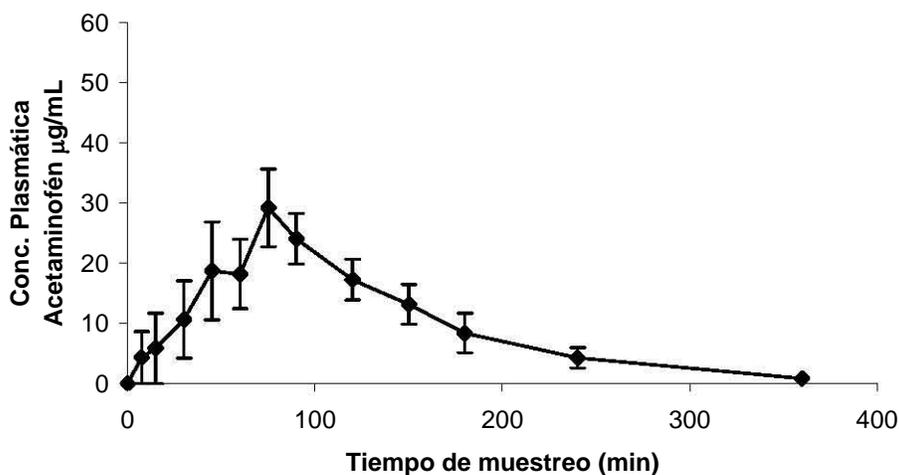


Figura 8. Promedio de perfiles plasmáticos de acetaminofén después de una dosis de 100mg/Kg (vía oral) en cuatro Primates no Humanos sin lesión \pm ee.

T_{lat} (min)	T_{max} (min)	C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	ABC_{0-t} ($\mu\text{g}\cdot\text{min}/\text{mL}$)	$ABC_{0-\infty}$ ($\mu\text{g}\cdot\text{min}/\text{mL}$)
15 \pm 12.24	63.75 \pm 18.87	30.77 \pm 11.3535	2961.13 \pm 1396.22	3146.08 \pm 1375.77

Cuadro 11. Promedio de los parámetros farmacocinéticos de Acetaminofén después de una dosis de 100mg/Kg en cuatro Primates no Humanos \pm desv. st.

3. Cursos temporales de acetaminofén en primate con LTME

Para determinar la influencia de la LTME sobre la farmacocinética de acetaminofén se utilizaron cuatro monos Rhesus con diferentes intensidades de lesión a nivel de la vértebra torácica T9, considerándose cuatro etapas: sin lesión, 24 horas, 15 días y dos meses después de la lesión. Antes de iniciar el estudio todos los primates no humanos exhibieron actividad locomotora normal.

3.1. LTME 50% de compresión

En la figura 9 se presentan los cursos temporales de acetaminofén en el mono 1, en las cuatro etapas después recibir una dosis oral de 100mg/Kg de peso, al cual se le realizó una compresión medular con inflación de globo epidural al 50%, en la figura 9 se observan la disminución y retraso de la concentraciones plasmáticas de acetaminofén después del procedimiento quirúrgico. Durante todo el estudio el mono 1 no mostró paraplejia.

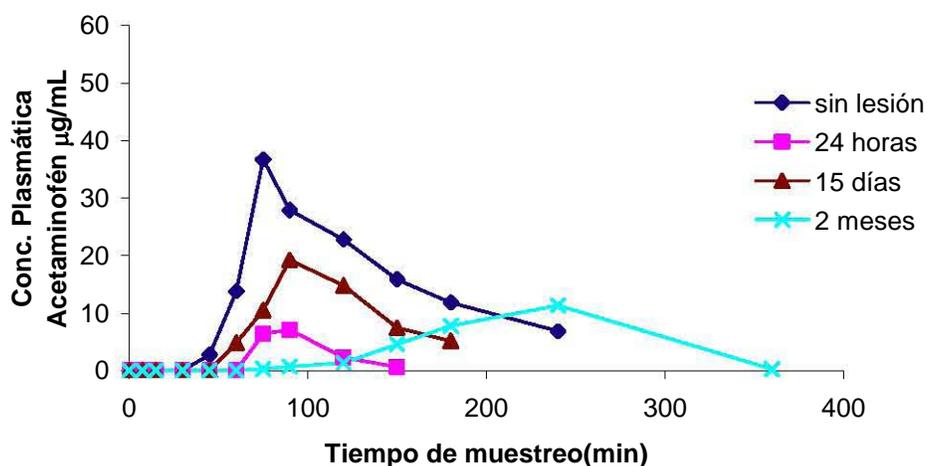


Figura 9. Cursos temporales de acetaminofén en el Mono 1 con LTME por compresión de 50%, después de administración oral de 100mg/Kg.

En el cuadro 12 se tienen los parámetros farmacocinéticos de acetaminofén en el Mono 1 con compresión medular de 50% en las diferentes etapas del estudio. Después de la cirugía mostró retraso y disminución en sus concentraciones plasmáticas por consiguiente disminuyó la biodisponibilidad oral del acetaminofén, la disminución se mantiene hasta los dos meses.

ETAPA	T _{lat} (min)	T _{max} (min)	C _{max} (µg/mL)	ABC _{0-t} (µg.min /mL)	ABC _{0-∞} (µg.min /mL)
Sin lesión	15	60	36.68	2658.735	3174.414
24 horas	45	75	7.07	260.625	272.469
15 días	30	75	19.25	1151.07	1430.584
2 meses	45	180	11.27	924.443	No se calculo

Cuadro 12. Parámetros farmacocinéticos de acetaminofén después de una administración oral de 100mg/Kg en el mono 1 con LTME por 50% de compresión medular en las cuatro etapas.

3.2. LTME 90% de compresión

En la figura 10 se presentan los cursos temporales de acetaminofén en el mono 2 con una LTME por compresión medular de 90% en las cuatro etapas. Se observa una reducción en sus concentraciones plasmáticas a las 24 horas, no obstante a los 15 días estas concentraciones son levemente superiores a las encontradas antes de la lesión y a los 2 meses disminuyen nuevamente como se observa en sus parámetros farmacocinéticos (cuadro 13).

Después de la lesión el mono 2 presentó una paraplejía flácida incompleta y temporal ya que su función motora a las 24 horas fue disminuida del lado izquierdo, a los 15 días parecía totalmente recuperado de su lesión lateralizada y finalmente a los dos meses su condición motora fue aparentemente normal.

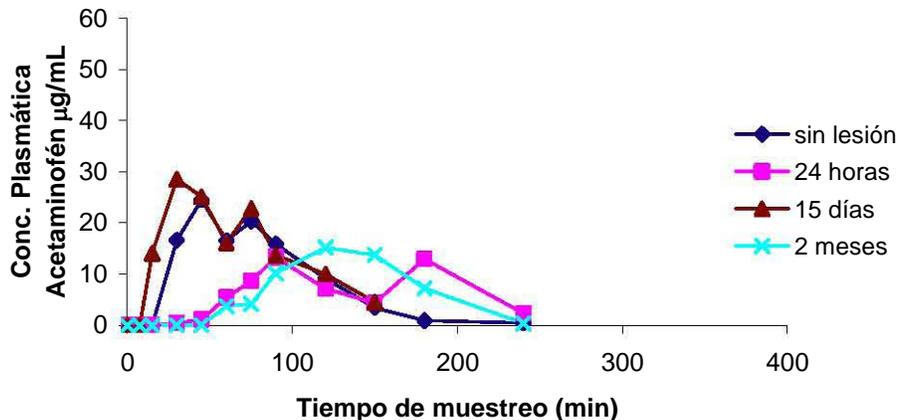


Figura 10. Cursos temporales de acetaminofén en el Mono 2 con LTME por compresión de 90% después de una dosis de 100mg/Kg en las cuatro etapas.

ETAPA	T _{lat} (min)	T _{max} (min)	C _{max} (µg/mL)	ABC _{0-t} (µg.min /mL)	ABC _{0-∞} (µg.min /mL)
Sin lesión	15	45	24.5179	1995.518	2043.693
24 horas	15	90	13.2362	1529.534	1786.074
15 días	7.5	30	28.5078	2222.303	2447.629
2 meses	45	120	15.1776	1550.024	1559.005

Cuadro 13. Parámetros farmacocinéticos de acetaminofén después de una dosis de 100mg/Kg en mono 2 con 90% de compresión en las diferentes etapas.

3.3. LTME 100% de compresión

Al tercer mono se le practicó una LTME de 100% de compresión medular que le provocó una paraplejia flácida completa temporal, ya que manifestó pérdida total de sensibilidad y movimiento en las extremidades inferiores a las 24 horas, a los 15 días no tuvo movimiento, pero presentó aparente sensibilidad y a los 2 meses mostró movimiento de la pata izquierda y reflejos segmentarios.

Los cursos temporales de acetaminofén (dosis 100mg/Kg) en el mono 3 se muestran en la figura 11, donde se observa que a los 15 días sus perfiles plasmáticos son superiores a los que se tuvieron antes de la lesión, sin embargo a los dos meses se tiene una gran disminución de sus concentraciones plasmáticas con respecto a la etapa sin lesión. Los parámetros farmacocinéticos de acetaminofén en el mono 3 con 100% de compresión en las cuatro etapas se observa en el cuadro 14.

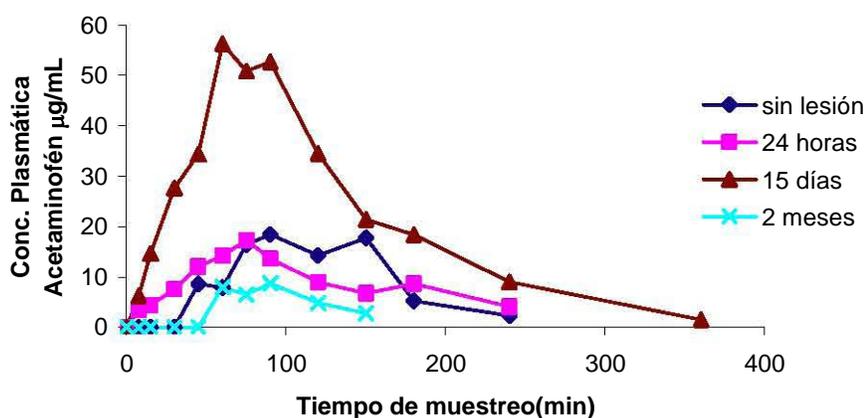


Figura 11. Perfiles plasmáticos de acetaminofén contra tiempo en primate con LTME por compresión de 100% después de una dosis única de 100mg/Kg (Mono 3).

ETAPA	T _{lat} (min)	T _{max} (min)	C _{max} (µg/mL)	ABC _{0-t} (µg.min /mL)	ABC _{0-∞} (µg.min /mL)
Sin lesión	30	90	18.442	2177.313	2289.312
24 horas	0	75	17.277	2131.207	2653.643
15 días	0	60	55.831	7257.918	7353.834
2 meses	45	90	8.373	568.912	692.824

Cuadro 14. Parámetros farmacocinéticos de acetaminofén después de una dosis de 100mg/Kg en el mono 3 con LTME por 100% de compresión en las cuatro etapas.

3.4. LTME por Sección Completa

Al mono 4 se le realizó una LTME por sección completa, mostró paraplejia completa y permanente ya que su condición motriz no mejoró durante el estudio. En la etapa sin lesión mostró concentraciones plasmáticas mayores a los obtenidos en los monos anteriores, la disminución en sus concentraciones plasmáticas a las 24 horas no fueron muy evidentes. No obstante, durante el transcurso del tiempo estas concentraciones plasmáticas continuaron disminuyendo hasta los dos meses como lo muestra la figura 12.

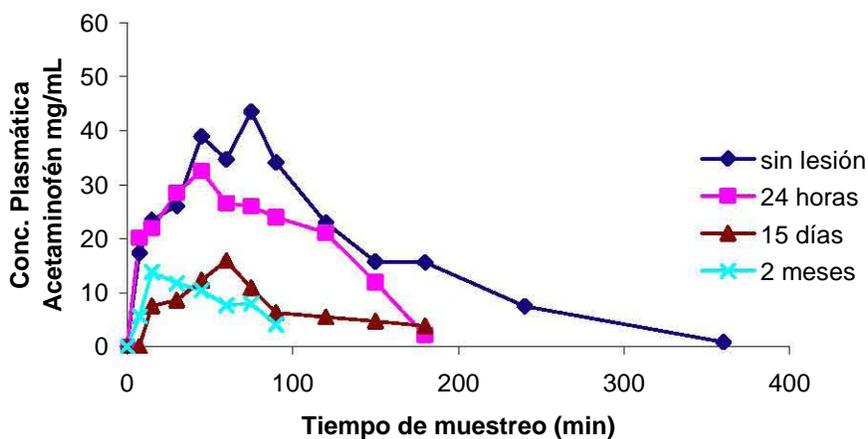


Figura 12. Perfiles plasmáticos de acetaminofén contra tiempo en el Mono 4 con LTME por sección completa después de una dosis única de 100mg/Kg vía oral.

A continuación en el cuadro 15 se muestran los parámetros farmacocinéticos de acetaminofén, en el mono 4, observándose una disminución en las concentraciones máximas y en la biodisponibilidad oral de acetaminofén después de la LTME.

ETAPA	T_{lat} (min)	T_{max} (min)	C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	ABC_{0-t} ($\mu\text{g}\cdot\text{min} / \text{mL}$)	$ABC_{0-\infty}$ ($\mu\text{g}\cdot\text{min} / \text{mL}$)
Sin lesión	0	60	43.448	5012.974	5076.915
24 horas	0	30	32.528	3180.402	3272.020
15 días	7.5	45	15.913	1112.396	1702.706
2 meses	0	10	13.79	615.937	873.033

Cuadro 15. Parámetros farmacocinéticos de acetaminofén después de una dosis de 100mg/Kg en mono 4 con sección completa en las cuatro etapas.

VIII. ANALISIS DE RESULTADOS

Además de la pérdida de los movimientos voluntarios y sensibilidad, la lesión traumática de la medula espinal (LTME) produce importantes alteraciones sistémicas y metabólicas que pueden involucrarse en el retraso de la rehabilitación y una farmacoterapia adecuada.^{14,20,26-31} Las consecuencias de la desconexión de los centros autonómicos espinales del control cerebral incluyen, disfunción cardiovascular, gastrointestinal, renal, endocrina y del sistema inmune. De las primeras alteraciones cardiovasculares están presentes la bradicardia e hipotensión, que se atribuye al desequilibrio agudo autonómico que predomina de la actividad del parasimpático y pérdida del tono simpático. En etapas tardías de la lesión, usualmente persiste la bradicardia, asociada con la presión sanguínea inestable caracterizada por constante hipotensión y episodios de hipertensión.^{20,21} Bajo el anterior contexto, se propuso llevar a cabo de una forma sistematizada en un modelo experimental, la caracterización de la farmacocinética del acetaminofén en presencia de una LTME, usando un modelo experimental más complejo que el usado en la mayoría de estudios hasta el momento, es decir emplear monos *Rhesus* en lugar de ratas, con la finalidad de establecer una similitud más significativa en el tratamiento y el efecto a obtener, no obstante se tiene una condición ética de este estudio, al igual que en los estudios clínicos que limita el número de experimentos a realizar.

Son muchos los factores que pueden afectar la absorción de un fármaco cuando se administra por vía oral, tal como las propiedades fisicoquímicas del fármaco, el contenido del tracto gastrointestinal o el estado emocional del individuo; además de que tiene que cruzar diferentes membranas para su absorción en la parte superior del intestino delgado (duodeno principalmente), ya que provee una inmensa área superficial para la difusión pasiva del fármaco, y llegar al torrente sanguíneo.³⁹

El acetaminofén es un fármaco particularmente afectado en su absorción, dado que es dependiente del vaciamiento gástrico. Se ha reportado que la relación entre vaciamiento gástrico y absorción de acetaminofén puede establecerse en al menos 2 formas diferentes, una donde el inicio del vaciamiento gástrico está retrasado y hay un tiempo de latencia en la fase de absorción, otra donde se obtiene un incremento rápido en la concentración plasmática de acetaminofén después de su administración.²

Con el propósito de caracterizar la disposición farmacocinética del acetaminofén en mono *Rhesus* macho (*Macaca mulatta*) posterior a la administración oral de una dosis de 100mg/Kg de acetaminofén, antes y después de una LTME. Se determinó la variabilidad de la disposición del fármaco en un solo primate sin lesión alguna (tratamiento control) en diferentes lapsos de tiempo, y la variabilidad farmacocinética en diferentes monos (n=4) bajo condiciones similares de administración.

Los perfiles temporales de concentración plasmática del acetaminofén contra tiempo, obtenidos en los cuatro estadios para un solo primate (mono A) sin intervención quirúrgica alguna, después de una administración oral del fármaco, se presentan en la figura 5, donde puede apreciarse una variabilidad entre ellos no obstante la administración del fármaco fue bajo las mismas condiciones. En los cuatro perfiles obtenidos a los diferentes tiempo

(condición inicial, 24 horas, 15 días y 2 meses después), se observa un tiempo de latencia (figura 5), donde si bien es cierto la C_{max} y el T_{max} (cuadro 8) se mostraron variables, esto no se ve reflejado en la biodisponibilidad total alcanzada por el fármaco (ABC) como puede observarse en los cuadros 8 y 9. Los parámetros farmacocinéticos promedio obtenidos para este mono, C_{max} y T_{max} (cuadro 9), no contradicen lo previamente reportado en humanos, y muestran una variabilidad parecida (Cuadro 3), sugiriendo que el comportamiento farmacocinético obtenido es semejante en monos y humanos.

Una variabilidad similar en los parámetros farmacocinéticos se obtuvo en los perfiles plasmáticos de acetaminofén de cuatro monos *Rhesus* más (Figura 7). Observándose en un caso (mono 4) donde se alcanzaron concentraciones plasmáticas inmediatamente después de la administración, en tanto que en el resto de los monos se observó un retraso en la absorción de acetaminofén (Cuadro 10). Comportamientos que no contradicen a lo reportado previamente para este fármaco donde establecen que la dependencia de su absorción está en función del vaciamiento gástrico y ésta puede presentarse; a través de un incremento rápido o lento (con tiempo de latencia) de las concentraciones plasmáticas de acetaminofén después de la administración del fármaco que indican un vaciamiento gástrico rápido o lento respectivamente.²

Además algunos primates exhibieron en su curva de concentración plasmática dos picos máximos de absorción, que indican un vaciamiento gástrico interrumpido por un periodo inactivo del tracto gastrointestinal, tal y como lo refieren algunos autores.^{2,4}

Como se ha mencionado una LTME es una aflicción catastrófica que resulta no solo en un perjuicio o alteración de la sensibilidad y la actividad motora por debajo del sitio de lesión; también conlleva a alteraciones importantes metabólicas y sistémicas. La disfunción del sistema nervioso autónomo resulta en cambios hemodinámicos, los cuales pueden influir en la disposición del fármaco, y particularmente podría ser importante este hecho, durante la fase aguda de una LTME, donde los pacientes reciben un número importante de fármacos incluyendo agentes neuroprotectores (metilprednisolona), anticoagulantes, agentes vasopresores, vasodilatadores, fármacos para disminuir los niveles de glucosa y los niveles de lípidos. En esta etapa conocida también como choque espinal, se presenta un volumen de circulación bajo, alteraciones cardiovasculares y una disminución importante en la distribución del flujo sanguíneo hacia órganos vitales, incluyendo al hígado, conduciendo de igual forma a cambios significativos en la distribución y eliminación de fármacos.²⁵ Los cambios hemodinámicos generados por la LTME, a nivel de las vértebras T5-T12, provoca una desconexión del Sistema Nervioso al aparato gastrointestinal, y dicha desconexión produce una disfunción del tracto gastrointestinal durante el choque espinal, la principal alteración está relacionada con la muy lenta motilidad del tracto que en muchos casos llega a paralizarse (ileón)^{20,40}. En estados crónicos cerca del 30% de los pacientes tienen significativos problemas gastrointestinales que pueden alterar su calidad de vida, relacionado a prolongado tránsito gastrointestinal y lento vaciamiento gástrico.²⁴ Los principales síntomas son: molestia abdominal, distensión abdominal, constipación y dificultad para evacuar.^{20,40} Si bien es cierto que hasta el momento se han reportado alteraciones farmacocinéticas en presencia de una LTME durante la etapa aguda de la lesión en estudios con modelos experimentales con ratas, no existe referencia alguna en clínica (pacientes con LTME) explicable por las condiciones éticas que conlleva un estudio

de este tipo, sin embargo es importante definir el grado de alteración farmacocinética posible en la etapa inicial de la lesión.

Los reportes clínicos en cinética de fármacos en LTME son frecuentemente anécdotas; porque es extremadamente difícil ejecutar estudios farmacocinéticos sistemáticos en pacientes con LTME, ante la dificultad de controlar la importante variabilidad interindividual debida a la intensidad, extensión y localización del daño.³¹

La investigación en población con LTME en el comportamiento farmacocinético/farmacodinámico de medicamentos analgésicos comúnmente prescritos tales como los fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINES) (ejemplo; acetaminofén, ibuprofeno, naproxeno, aspirina), y sus análogos opiáceos o narcóticos son escasos. El acetaminofén es ampliamente prescrito a pacientes con LTME como un analgésico-antipirético, donde la influencia de la lesión sobre vaciamiento gástrico y la motilidad gastrointestinal parecen influenciar la absorción del acetaminofén y otros fármacos en estos pacientes.¹⁴

Teniendo como base lo anterior la siguiente etapa del estudio, consistió en evaluar la farmacocinética del acetaminofén, 24 horas, 15 días y 2 meses después de una lesión medular por compresión en tres monos con intensidades diferentes, y otro por sección completa. El estudio a las 24 horas se consideró en el proyecto como la etapa aguda, a los 15 días como la etapa subaguda y dos meses después de la lesión se consideró como etapa crónica. El diseño experimental propuesto ofrece la ventaja de determinar la influencia de la LTME sobre la farmacocinética de acetaminofén en cada etapa contra su propio control, al realizar un estudio farmacocinético a los cuatro monos antes de la lesión.

Se eligió al acetaminofén, considerando que hay evidencia clínica en etapa crónica y experimental en modelo en rata (etapa aguda y crónica) que su biodisponibilidad oral está alterada por la presencia de una LTME,^{14,28-30} ya que su biodisponibilidad oral ha sido usada como un marcador de vaciamiento gástrico y esto ha sido demostrado tanto en estudios en humanos como en animales que evidencian que su absorción depende directamente del proceso fisiológico,^{2,28} por lo que la caracterización de la biodisponibilidad oral del acetaminofén en un modelo experimental (usando monos) con gran similitud al humano puede ser de utilidad para el entendimiento de la evolución de la función gastrointestinal en etapas diferentes posteriores a la LTME, dado que estudios clínicos han evidenciado que pacientes con LTME presentan impedimento en su vaciado gástrico^{20,24,38}.

Los cursos temporales de acetaminofén obtenidos a las 24 horas después de la lesión, (figuras 9 a 12) exponen que la LTME produce una reducción en las concentraciones máximas alcanzadas cuando se compara contra su control (animales sin cirugía) como se observa en las figuras 13a y 13b; sugiriendo una disminución de la motilidad gastrointestinal con el consecuente retraso en vaciamiento gástrico provocado por la presencia de la LTME en los cuatro monos lesionados, induciendo la reducción en la biodisponibilidad oral de acetaminofén, en algunos casos hasta del 90% (figuras 14a y 14b); comportamiento observado en otros estudios utilizando el modelo de lesión medular en ratas,²⁹ y en otros fármacos tales como salicilatos,³⁰ fenacetina,²⁵ ciclosporinas,¹⁴ etc.

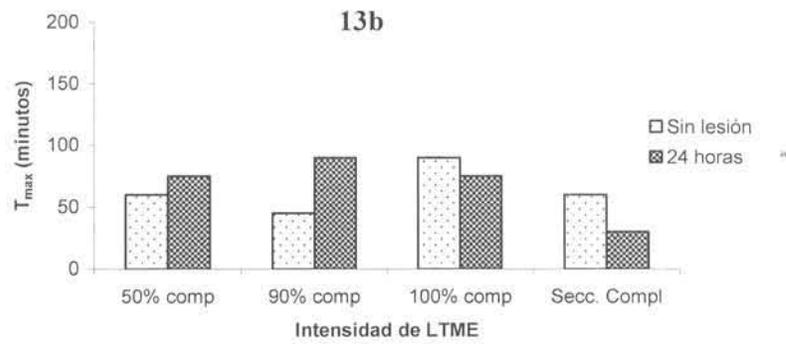
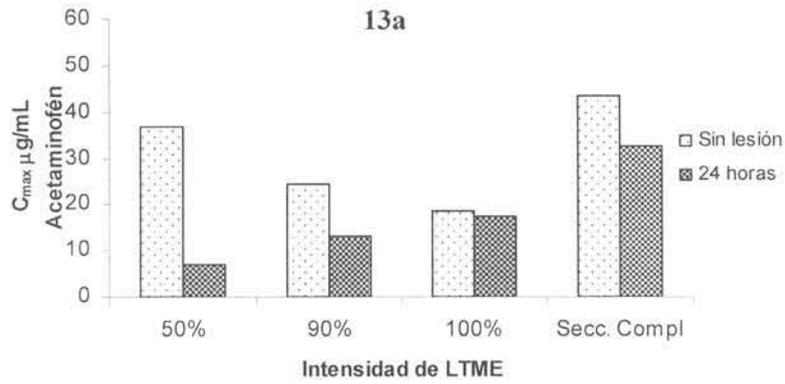
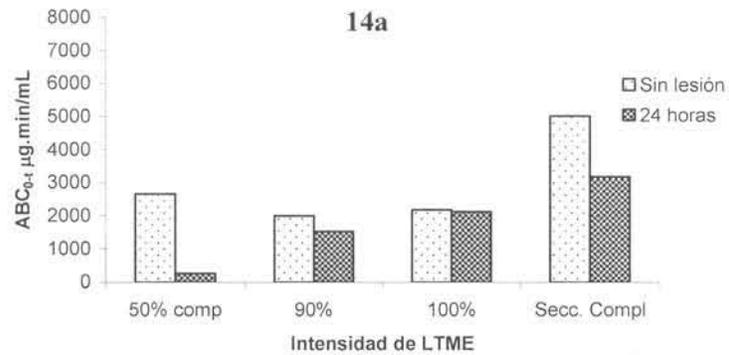


Figura 13. Comparación de concentraciones máximas (13a) y tiempos máximos (13b) de acetaminofén (100mg/Kg po) en las distintas intensidades de lesión, a las 24 horas de la LTME contra su propio control sin lesión.



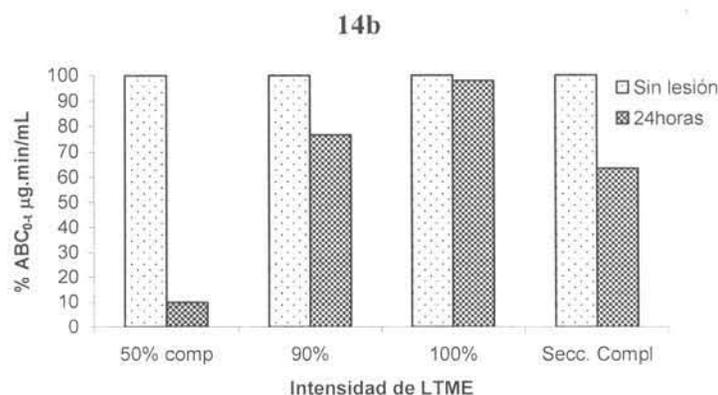
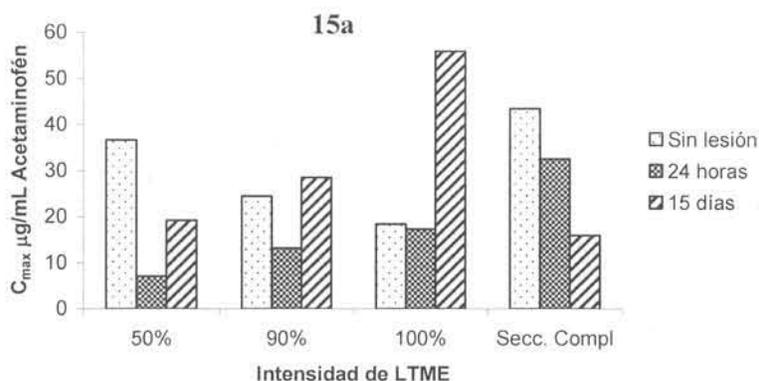


Figura 14. Comparación de la biodisponibilidad oral (ABC_{0-t}) del acetaminofén obtenido en los monos sin lesión y a las 24 horas de la LTME (Fig 14a) y el porcentaje del ABC_{0-t} a las 24 horas obtenido con respecto a su control Fig 14b.

La reducción en las concentraciones plasmáticas de acetaminofén 24 horas después de la lesión medular, aparentemente es temporal ya que como se observa en los perfiles plasmáticos del fármaco en etapa subaguda o quince días después de la lesión, en algunos monos hubo un recobro de la C_{max} , comparados contra sus respectivos estudios antes y 24 horas después de la LTME (figura 9 y 12). La representación gráfica de esta situación puede observarse en las figuras 15a y 15b de la misma forma sucede con la biodisponibilidad oral del acetaminofén como se observa en las figuras 16a y 16b, estos resultados sugieren que las alteraciones en vaciamiento gástrico probablemente no dependen completamente de las funciones relacionadas a la actividad locomotora del animal de la misma forma como lo refiere García-López (1997), quien observó una recuperación en la biodisponibilidad oral de acetaminofén a 12 días después de la LTME en un modelo experimental con ratas; no obstante los animales sometidos a LTME presentaban paraplejía completa.²⁸



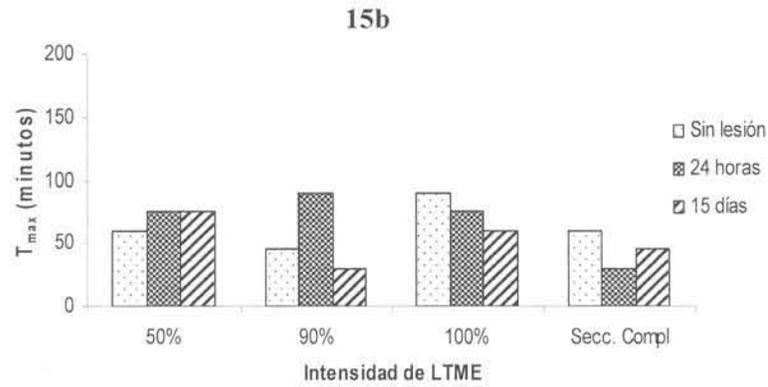


Figura 15. Comparación de las concentraciones máximas (15a) y tiempos máximas (15b) de acetaminofén (dosis 100mg/Kg vía oral) en las diferentes intensidades de LTME hasta los 15 días.

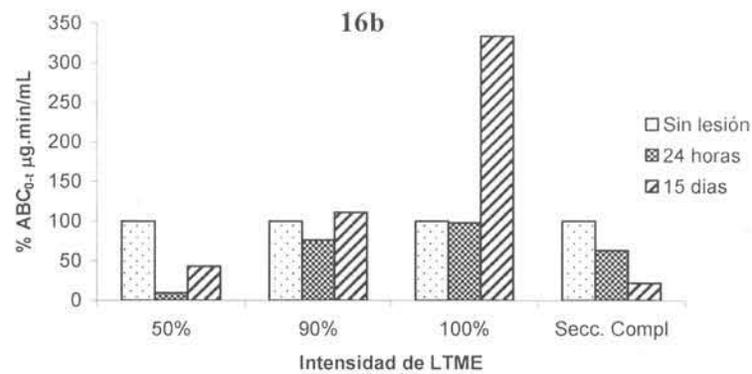
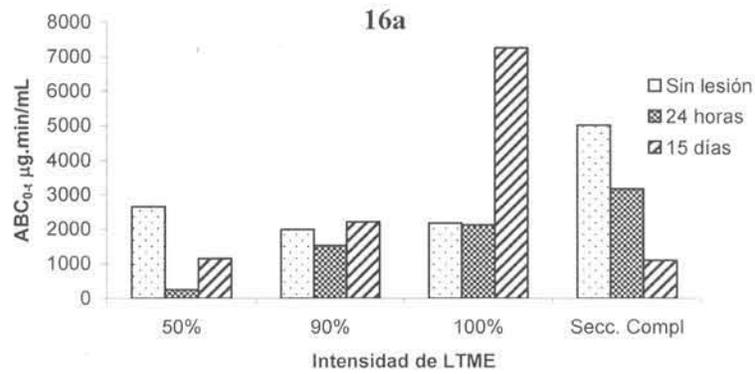


Figura 16. Cambios en la biodisponibilidad del acetaminofén en las diferentes intensidades de lesión a los 15 días con respecto a los resultados obtenidos antes y 24 horas después de la LTME (16a), y en la figura 16b se representa el porcentaje del ABC₀₋₄ con base a lo obtenido con su control.

A los dos meses después de la lesión o etapa crónica en nuestro estudio, nuevamente se obtiene una disminución y un retraso en las concentraciones plasmáticas máximas de acetaminofén en los cuatro primates (figuras 17a y 17b), que origina una disminución en la biodisponibilidad oral de dicho fármaco (figura 18a y 18b). Estos resultados indican que hasta dos meses después de la lesión medular experimental en primates no humanos un retraso del tránsito gastrointestinal pudiera estarse manteniendo como resultado de la LTME, condición que puede impactar desfavorablemente en la eficacia terapéutica de la medicación oral del acetaminofén.

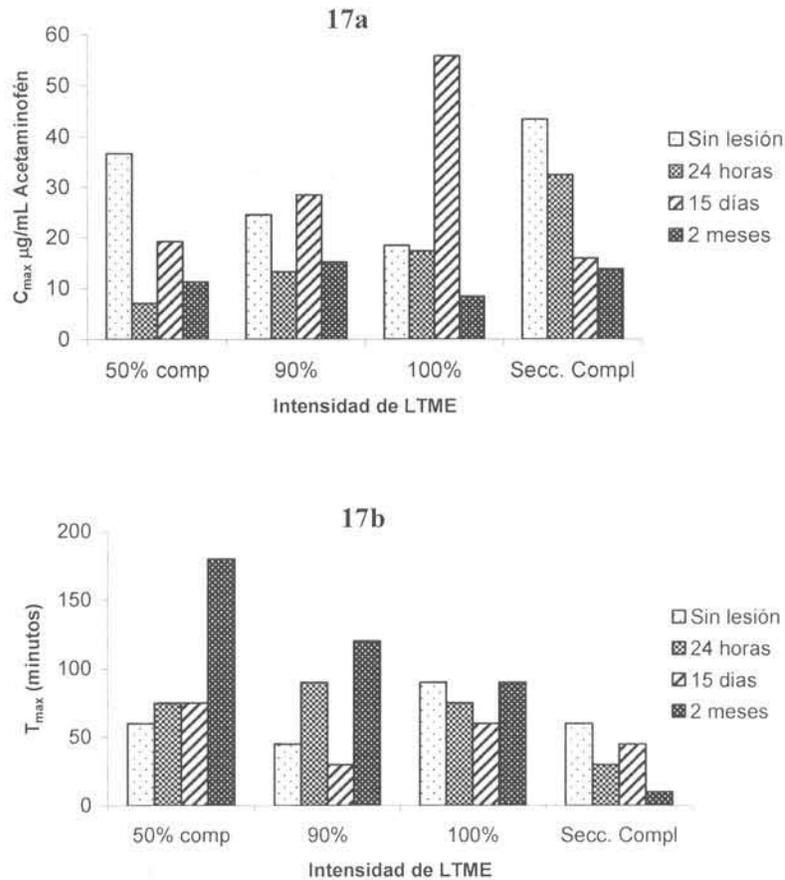


Figura 17. Comparación de las concentraciones máximas de acetaminofén (17a) y los tiempos máximos (17b) en las diferentes intensidades de lesión en las cuatro etapas de la LTME.

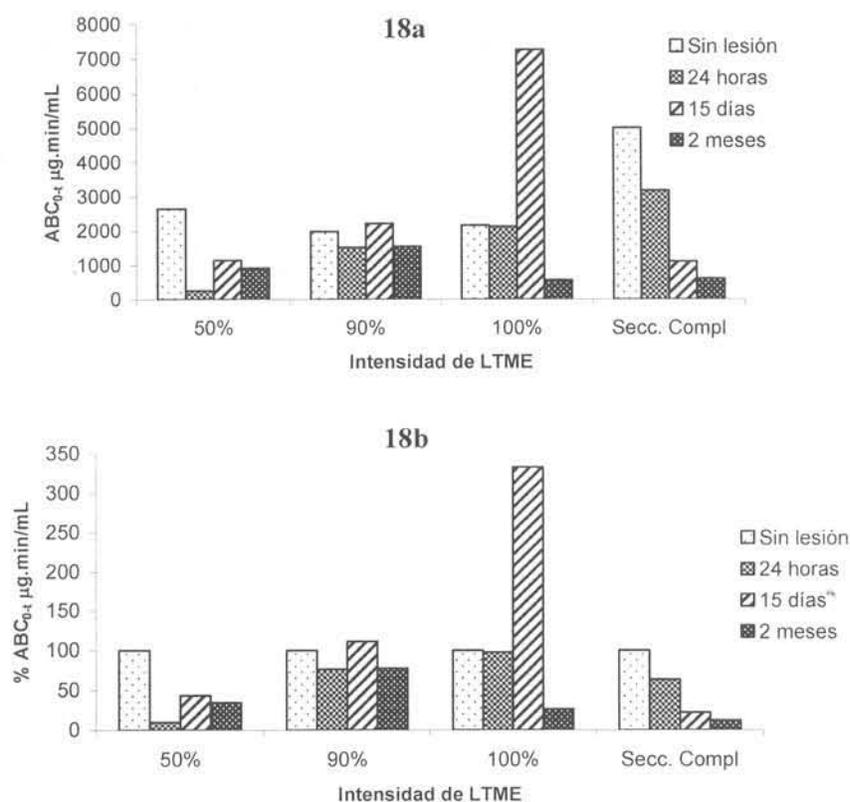


Figura 18. Comparación del ABC_{0-t} (18a) y porcentaje de ABC_{0-t} (18b) del acetaminofén obtenido en cada intensidad a las 24 horas, 15 días y 2 meses después de la LTME.

Los resultados anteriores difieren de lo reportado en estudios con ratas, donde la inhibición de la motilidad gastrointestinal parece desaparecer a partir de los 10 días después de la lesión, esto es explicado por el hecho de que en contraste a los humanos, las ratas recuperan su habilidad para la defecación, y ésta puede ser la razón por la cual la inhibición de la motilidad gastrointestinal desaparece después de este periodo de tiempo,⁴⁰ en tanto en los humanos o primates no humanos con lesión medular la recuperación de la motilidad gastrointestinal en este lapso de tiempo pudiera no estarse llevando a cabo.

Se ha reportado que la magnitud de las alteraciones gastrointestinales relacionadas con la absorción oral de fármacos parece depender del nivel e intensidad de la lesión.^{14,30} En este estudio, el nivel de la lesión se mantuvo constante (vértebra torácica T9) y la intensidad de la lesión medular se estableció como: lesión leve y moderada a la lesión medular provocada por compresión mediante un globo epidural del 50 y 90-100% de inflación del globo respectivamente, la lesión severa se provocó por una sección completa. Los resultados obtenidos con este modelo experimental para acetaminofén, no reflejan claramente la influencia de la intensidad de la lesión sobre la alteración en la biodisponibilidad oral del acetaminofén, al no evidenciar una mayor alteración en ésta al incrementarse la severidad del daño a las 24 horas y 15 días (figuras 18a y 18b), sin embargo a los 2 meses hay una

tendencia de que a mayor intensidad de la lesión; hay una notable disminución de la biodisponibilidad oral del fármaco (figura 19a) Aunque esto no se refleja claramente en el mono con compresión de 50%, ya que su biodisponibilidad disminuye aproximadamente un 65%, mientras el mono con 90% de compresión la disminución fue de 22%, el mono con 100% de compresión fue de 74% y mono con sección completa fue de aproximadamente 88% como se observa en la figura 19b. Muy probablemente debido al escaso número de animales de experimentación (monos *Rhesus*) usados, no se manifiesta adecuadamente que el tiempo transcurrido posterior a la LTME y la intensidad de la lesión, son significativamente determinantes en la biodisponibilidad oral del acetaminofén.

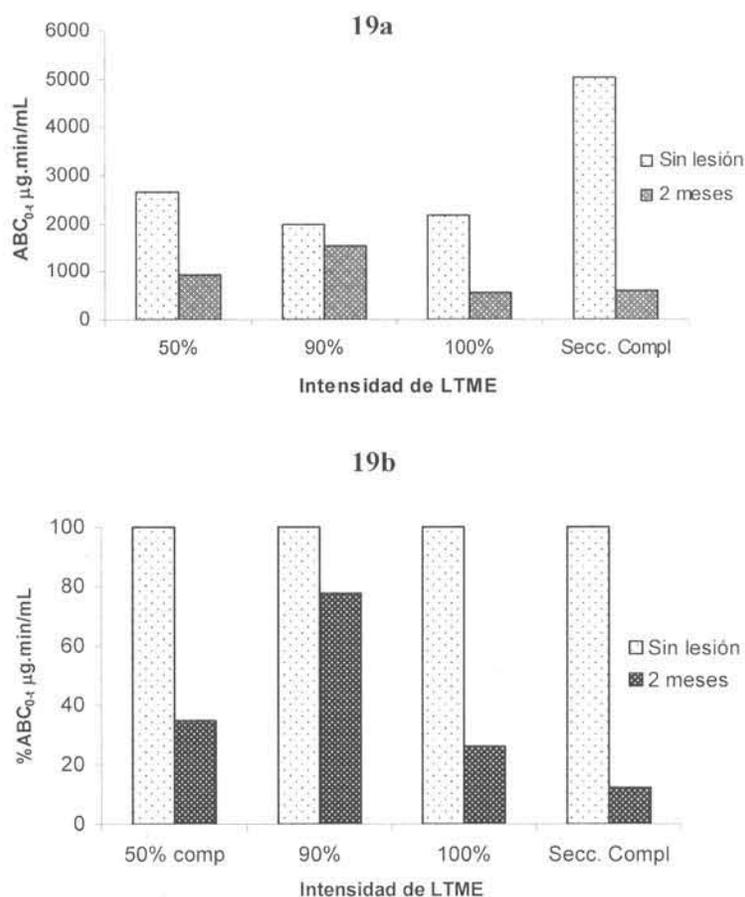


Figura 19. Comparación en el ABC_{0-1} en las cuatro intensidades de lesión antes y a los 2 meses de la LTME (19a), y porcentaje de la disminución en biodisponibilidad oral del acetaminofén a los 2 meses o etapa crónica (19b).

Si se considera que la LTME no es un estado estático, por que puede describirse la presencia de una lesión primaria atribuida al trauma mecánico inmediato (lo que provoca la lesión) seguida por una lesión secundaria que incrementa el daño neuronal original, por la presencia de múltiples sustancias tóxicas endógenas liberadas por las neuronas dañadas en

el área de la lesión y la perturbación de la microcirculación existente, que conducen simultáneamente a varios cambios compensatorios, tales como el proceso de cicatrización y plasticidad, los cuales involucran la intervención del sistema nervioso central y autónomo.^{20,28} Como consecuencia de estos cambios pudo ocurrir, un recobro parcial de las funciones somáticas y autonómicas. Esto probablemente explique, por que bajo nuestras condiciones experimentales, exista o no una paraplejia permanente. Las alteraciones en la absorción del acetaminofén por una LTME pudieran revertirse en un lapso de tiempo corto después de la lesión (15 días después), no obstante el resultado global de las alteraciones en la biodisponibilidad del fármaco en nuestro diseño experimental empleando monos, se manifiesta como un disminución de la biodisponibilidad del fármaco en lapso de tiempo mayor posterior a la lesión (2 meses), sugiriendo que la LTME en monos puede causar un retraso en la vaciamiento gástrico, similar al reportado en estudios clínicos de LTME en etapa crónica, donde posterior a un año de la lesión, los pacientes continúan manifestando retraso en vaciamiento gástrico.^{24,38}

VIII. CONCLUSIONES

- El método analítico empleado para cuantificar acetaminofén en plasma de mono es confiable en el intervalo de 2.5 a 80µg/mL.
- La variabilidad farmacocinética del acetaminofén después de una dosis de 100mg/Kg de peso administrada por vía oral observada en monos *Rhesus* es semejante a lo reportado en humanos.
- La lesión medular por compresión o sección completa en etapa aguda (24 horas) disminuye la biodisponibilidad oral del acetaminofén.
- Los monos con lesión medular por compresión muestran un aparente recobro de la biodisponibilidad oral del fármaco en la etapa subaguda (15 días); no así el mono con sección completa.
- Dos meses después de la lesión medular por compresión y sección completa (etapa crónica) la disminución en la biodisponibilidad oral de acetaminofén tiende a establecer una dependencia directa a la intensidad de la lesión.
- El modelo experimental de LTME en monos *Rhesus* pueden ser un modelo adecuado para la caracterización de las alteraciones sistémicas y metabólicas así como los cambios farmacocinéticos que se generan en las etapas aguda y crónica de la lesión medular.

IX. REFERENCIAS

1. Goodman & Gilman. Las bases Farmacológicas de la terapéutica. 9ª. Ed. Vol. I México: McGraw-Hill Interamericana, 1996: 6-9 115-119.
 2. Clements JA, et al. Kinetics of acetaminophen absorption and gastric emptying in man, Department of Pharmacy, 1978; 24(4): 420-431.
 3. Benet LZ, Massoud N. Pharmacokinetics Chapter 1. Pharmacokinetic Basis for Drug Treatment. 1984, 1-3, 16-19, 26-28, 40-43.
 4. Shargel L, Yu AB. Applied Biopharmaceutics and Pharmacokinetics. 3a. ed. US: Appleton & Lange. 1992: 119-131, 198-200.
 5. Ganong MD, William F. Fisiología Médica, 17a. ed. México: Ed. El Manual Moderno, 2000: 395-413.
 6. Velásquez. Farmacología 16ª ed. España: McGraw-Hill, 1995: 18-30, 676-679.
 7. Chaturvedi PR, Decker CJ, Odinecs A. Prediction of pharmacokinetic properties using experimental approaches during early drug discovery.
 8. Clark B. Smith D. Introducción a la Farmacocinética. España: Editorial Acribia, 1989. 12-19.
 9. Velasco MA et al. Farmacología Fundamental. México: McGraw-Hill, 1995: 16-21, 376-381.
 10. Clarke's. Isolation and Identification of drugs in Pharmaceuticals, body fluids, and post-mortem material. 2ª ed. London: The Pharmaceutical Press, 1986: 849-850.
 11. Katzung. Farmacología Básica y Clínica, 8ª ed. México: Editorial Manual Moderno, 2002: 691-692.
 12. Prescott LF. Paracetamol Disposition and Metabolite Kinetics in Patients with Chronic Renal Failure. Eur. J. Clin. Pharmacol, 1989; 36:291-297.
 13. Greiff JMC, Rowbotham. Pharmacokinetic Drug Interactions with Gastrointestinal Motility Modifying Agents. Clin. Pharmacokinetics. 1994; 27(6): 447-461.
 14. Young RR, Woolsey RM. Diagnosis and management of disorders of the Spinal Cord. Cap. 25 Clinical Pharmacology of Spinal Cord Injury, Segal JL. US Saunders Company. 1995; 414-434.
 15. Prescott LF. Kinetics and Metabolism of Paracetamol and Phenacetin. Br. J. Clin. Pharmacol. 1980; 10: 291S-298S.
 16. Winans Newman S. Neuroanatomía y Neurofisiología Clínicas de Manter y Gatz. México: Editorial El Manual Moderno, 1998; 10-13.
 17. Agur Anne, Grant Atlas de Anatomía. 9a. ed. México: Editorial Médica Panamericana, 1994; 200, 251.
 18. Díaz RA, Guízar SG, Ríos CC. Estrategias neuroprotectoras después de una lesión traumática de la médula espinal. Rev. Med. IMSS, 2002; 40(5): 437-455.
 19. Ibarra IL, Donati SR, Contreras UR. Lesiones Traumáticas de la médula espinal. Estudio epidemiológico. Cirugía y Medicina de Urgencia. 1990; 15(63): 51-55
 20. Guízar SG, Castañeda HG, et al. Pathophysiological Mechanisms Involved in Systemic and Metabolic Alterations secondary to Spinal Cord Injury. Pharmacol. Soc. 1998; 41: 237-240.
 21. Barnés Domínguez, et al. Lesión Medular Traumática. Rev. Mex. Neurociencia, 2003; 4(1): 21-25.
-

22. Lesión Medular Espinal en DISCAPACINET [en línea] Disponible en: www.e-mexico.gob.mx/ {Citado: 10 marzo 2007}
23. Fealey RD, et al. Effect of Traumatic Spinal Cord Transection on Human Upper Gastrointestinal Motility and Gastric Emptying. *Gastroenterology*. 1984; 87(7): 69-75.
24. Kao Chia-Hung et al. Gastric Emptying in Spinal Cord Injury Patients. *Digestive Diseases and Sciences*, 1999; 44(8): 1512-1515.
25. Cruz AL, Flores MF, García LP, et al. Understanding Drug Disposition Alterations Induced by Acute spinal Cord Injury: Role of Injury Level and Route of Administration for Agents Submitted to Extensive Liver Metabolism. *Journal of Neurotrauma*, 2006; 23(1): 75-85.
26. Segal JL, et al. Gentamicin Bioavailability and single-dose Pharmacokinetics in Spinal Cord Injury. *Drug Intelligence and Clinical Pharmacy*. 1988; 22:461-465.
27. Segal JL, Brunnemann SR. Clinical Pharmacokinetics in Patients with Spinal Cord Injuries. *Clinical Pharmacokinetics and disease Processes*. 1989; 17(2): 109-129.
28. García LP, Pérez UJ, Madrazo I, Guízar SG, Castañeda HG. Oral Paracetamol Bioavailability in rats subjected to Experimental Spinal Cord Injury. *Biopharmaceutics & Drug Disposition*. 1997; 18(3): 203-211.
29. García López P, et al. An Experimental Model for the Study of Pharmacokinetic Alterations Induced by Spinal Injury in the Rat. *Pharmaceutical Sciences*. 1995; 1: 133-135.
30. García López P et al. Effect of High and Low Thoracic Spinal Cord Injury on the Oral Pharmacokinetics of Paracetamol in Rats. *Pharm. Pharmacol. Commun*. 1999; 5: 579-581.
31. Fuentes LG, Guízar SG, García LP. Effect of experimental Spinal Cord. Injury on salicylate Bioavailability after oral Aspirin administration. *J Pharmacol Toxicol*. 1999; 42:93-97.
32. SSA. Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos, 8ª. ed. Vol. I; Méx. 2004: 373-381.
33. Braithwaite A, *Chromatographic Methods*, 5ª. Ed. Inland: Kluwer Academic Publishers, 1999; 291.
34. Guidance for Industry, Bioanalytical Method Validation. U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center of Drug Evaluation and Research (CDER), Center of Veterinary Medicine (CVM), Mayo 2001 BP.
35. Grimekes V. *Grzimekes Animal Life Encyclopedia*. Vol. 10. EU: Van Nostrand Reinhold Company, 1975: 407.
36. Baca AE. Validación de la determinación de acetaminofén por cromatografía de líquidos de alta resolución en plasma de mono. FES Zaragoza UNAM. 2005.
37. NORMA Oficial Mexicana NOM-177-SSA1-1998, Que establece las pruebas y procedimientos para demostrar que un medicamento es intercambiable. Requisitos a que deben sujetarse los terceros autorizados que realicen las pruebas.
38. Segal JL et al. Gastric emptying is Impaired in Patients with Spinal Cord Injury. *The American Journal of Gastroenterology*. 1995; 90(3): 466-470.
39. Rowland M, Tozer TN. *Clinical Pharmacokinetics, Concepts and Applications*. 3a. ed. US: Williams & Wilkins 1994; 119-128, 130-134.
40. Rodrigues CL, Aquino GF, et al. Gastric Emptying and Gastrointestinal Transit of Liquid throughout the First Month after Thoracic Spinal Cord Transection in Awake Rats. *Digestive Diseases and Sciences*. 2001; 46(8): 1604-1609.

Abreviaturas

ABC_{0-∞}	Área Bajo la Curva extrapolada a infinito
ABC_{0-t}	Área Bajo la Curva extrapolada a tiempo t
<i>ad libitum</i>	A voluntad
AINES	Fármacos analgésicos no esteroideos
C_{max}	Concentración máxima
CV	Coefficiente de variación
CLAR	Cromatografía de Líquidos de Alta Resolución
DESVEST	Desviación Estándar
ee	Error estándar
F	Biodisponibilidad del fármaco
LTME	Lesión Traumática de Médula Espinal
mg/Kg	miligramos por kilogramo
µg/mL	microgramos por mililitro
NAPQI	imina N-acetil-p-benzoquinona
po	<i>por os</i> (por la boca) vía oral
r²	Coefficiente de determinación
T_{lat}	Tiempo de latencia
T_{max}	Tiempo máximo
t_{1/2}	Tiempo de vida media
T8	Vértebra torácica 8
UV	Luz Ultravioleta
