



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO**

**FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES
“ZARAGOZA”**

**Biodisponibilidad de Acetaminofén, en Monos *Rhesus*
Hembra con Lesión Medular a Nivel Torácico T9.**

TESIS

Que para obtener el título de
QUÍMICO FARMACÉUTICO BIÓLOGO

PRESENTA

Erika Vanessa Sosa Mata

Director y Asesor:

Dra. Leticia Cruz Antonio



México, D.F. 2008



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.



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO**

**FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES
"ZARAGOZA"**

NOMBRE: Sosa Mata Erika Vanessa

NUMERO DE CUENTA: 402019286

AÑO DE TERMINACION DE LA CARRERA: Diciembre 2006

CARRERA: QUÍMICA FARMACÉUTICA BIOLÓGICA

ORIENTACIÓN: FARMACIA

TITULO DEL PROYECTO:

**Biodisponibilidad de Acetaminofén en Monos *Rhesus*
Hembra
con Lesión Medular a Nivel Torácico T9.**

AREA DEL PROYECTO: FARMACOLOGÍA

ASESOR Y DIRECTOR: Dra. Leticia Cruz Antonio.

LUGAR DONDE SE DESARROLLÓ EL PROYECTO:

PROYECTO CAMINA A.C. Proyecto para la cura de la parálisis.
Calzada de Tlalpan 4430.

AGRADECIMIENTOS.

He llegado a comprender que no hay soluciones fáciles para problemas difíciles, que hay que luchar por lo que más queremos, y éste es apenas el comienzo de una vida. De igual manera he aprendido que no es lo que tienes en la vida, sino a quienes tienes en ella. Por esto y mucho más, puedo decir:

¡Gracias por acompañarme siempre!

A MIS PADRES :

Eduardo Sosa Castillo y Rosalba Mata Rodríguez.

Porque desde pequeña han sido para mí un hombre y mujer grandes y maravillosos, que siempre he admirado. Con la mayor gratitud por todos sus esfuerzos para que yo pudiera terminar mi carrera. Por haberme dado todo y por enseñarme a luchar por lo que se quiere, por orientarme a seguir adelante, anhelando que siempre me preparara para enfrentarme a la vida, sin olvidar dar lo mejor de mí en cada momento. Gracias por guiar mi camino y estar siempre junto a mí en los momentos más difíciles, los quiero y saben que gran parte de esto no lo hubiera logrado sin ustedes.

A MI FAMILIA:

Abuelos y Tía

Gracias... Lo único que puedo decir es gracias por todo el apoyo que me han brindado a lo largo de mi vida, por toda la ayuda recibida, ya que en ocasiones hicieron más fácil mi camino, por las palabras de aliento escuchadas en los momentos difíciles, por todas esas cosas... por la vida misma y ahora que hago realidad uno de mis más caros anhelos, quiero agradecer todo el cariño, paciencia y comprensión para conmigo.

A MIS HERMANOS :

Adrián y Ariel

Gracias por el apoyo y ejemplo que en cada segundo de mi vida me han brindaron. Por su cariño y comprensión. Pero gracias principalmente por tener en ustedes a mis mejores amigos.

¡Los quiero!

A MI PRESENTE FUTURO:

César Daniel Ronces Ocampo.

Desde que nos conocimos, siempre has tenido para mi una palabra sincera de apoyo, con tu sentido del humor hiciste que todo se viera más fácil, gracias por todos esos momentos en los que compartimos tristezas y alegrías, triunfos y fracasos, por todos los detalles que has tenido conmigo, por tus cuidados, amor y comprensión, por tu paciencia y apoyo que me brindaste cuando más lo necesité, sabes, eres de las pocas personas que jamás dudo en que podría lograrlo. Mil gracias por todo lo que me has enseñado y sobre todo por la confianza que me has transmitido día con día con sólo haber creído en mi.

¡Te amo!

A MI DIRECTORA DE TESIS:

Dra. Leticia Cruz Antonio.

Por darme la oportunidad de desarrollar este proyecto, espero que en un futuro no muy lejano, nuestros proyectos sirvan como apoyo en futuras investigaciones. GRACIAS, por su motivación, no solo hacia a mi, sino hacia todos los que han estado a su cargo y sin dudar lo motivará a futuras generaciones, nos ha enseñado a ser mejores profesionistas a querer siempre avanzar un poco más. Para cada uno de nosotros ha sido una guía que nos enseñó a valorar cada una de las cosas que tenemos, por darme un poquito de su tiempo y su paciencia.

Fue un placer ser su alumna.

GRACIAS DIOS:

Por permitirme vivir la alegría de terminar con esta etapa de mi vida, hoy me regalas la dicha de ver realizado uno más de mis sueños.

A PROYECTO CAMINA:

Por permitirme hacer uso de las instalaciones para el desarrollo experimental de este proyecto, de igual manera les agradezco a todas esas personitas que colaboraron conmigo, sin olvidar a *Morfina, Paola, Raquel y Carmen*.

**AL PROGRAMA DE APOYO A PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN
E INNOVACIÓN TECNOLÓGICA.**

Por su colaboración para realizar este proyecto (PAPIIT IN 221706-3), su apoyo fué de gran ayuda.

A CADA UNO DE MIS SINODALES:

***QFB. Irma Alejandre, Víctor Becerra, Mónica Mendoza y la M. en C.
Alma Ibarra.***

Por sus consejos, su aportación al trabajo, por su disposición y su paciencia.



INDICE.

I. INTRODUCCION	1
II. ANTECEDENTES	3
A. FARMACOCINÉTICA	3
1. Vías de Administración.....	4
2. Parámetros Farmacocinéticos.....	4
a. Absorción	5
b. Distribución.....	5
c. Biotransformación.....	6
1). Reacciones Fase 1	6
2). Reacciones Fase 2	6
d. Eliminación	7
3. Influencia del Género sobre la Farmacocinética de Fármacos	8
B. BIODISPONIBILIDAD	9
C. SISTEMA NERVIOSO	10
1. Sistema Nervioso Vegetativo	12
2. Médula Espinal.....	13
a. Lesión Medular	15
1). Síntomas y Complicaciones	16
2). Alteraciones Fisiopatológicas.....	18
3). Alteraciones Farmacológicas	20
D. SISTEMA GASTROINTESTINAL	21
1. Motilidad y Vaciamiento Gástrico	22
a. Factores que Afectan el Vaciamiento Gástrico	22
E. ANALGESICOS.....	23
1. Clasificación	23
a. Analgésicos Opiáceos	24
b. Analgésicos No Opiáceos	24
2. Mecanismo de Acción	24
3. Derivados del <i>p</i> -aminofenol.....	24
a. Propiedades Físicas y Químicas	25
b. Mecanismo de Acción	25
c. Farmacocinética	26
d. Toxicidad.....	26
e. Interacciones	27



f. Usos Terapéuticos	28
g. Preparados y Vías de Administración	28
F. CROMATOGRAFIA DE LIQUIDOS DE ALTA RESOLUCION (CLAR)	28
1. Componentes del Equipo	29
a. Columnas	29
b. Inyectores	30
c. Sistema de Detección	30
d. Bombas	31
1). Bombas de Pistón	31
2). Bombas de Jeringuilla	31
e. Fase Móvil	31
III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	33
IV. OBJETIVOS	34
1. Objetivo General	34
2. Objetivo Particular	34
V. HIPÓTESIS	35
VI. DISEÑO EXPERIMENTAL	36
1. Clasificación del Estudio	36
2. Población Objetivo	36
a. Población para Estudiar	36
b. Criterios de Inclusión	36
c. Criterios de Exclusión	36
d. Criterios de Eliminación	36
3. Metodología	37
3.1. Material	37
3.2. Reactivos	37
3.3. Equipo e Instrumentos	37
3.4. Procedimiento General	38
4. Desarrollo Experimental	39
4.1. Manejo de Primates Sometidos a Investigación.	39
4.1.1. Manejo de Primates antes del Tratamiento Quirúrgico	39
4.1.2. Tratamiento Quirúrgico	39
4.1.3. Manejo de Primates después del Tratamiento Quirúrgico	40
5. Curva de Calibración Previa al Estudio	40
6. Sistema Cromatográfico	41
7. Manejo y Análisis de Muestras Biológicas de los Primates Sometidos a Estudio	42
8. Obtención de Parámetros Farmacocinéticos	42



9. Comparación de Parámetros Farmacocinéticos por Género	42
10. Diagrama de Flujo	43
VII. RESULTADOS	44
1. Método y Perfiles Farmacocinéticos	44
a. Curva de Calibración	44
1). Exactitud	45
2). Precisión	45
3). Selectividad	46
b. Farmacocinética de Acetaminofén en Monos <i>Rhesus</i> Hembra sin LTME (Lesión Traumática de Médula Espinal).....	47
c. Farmacocinética de Acetaminofén en Monos Hembra 24 h después de una LTME.....	49
d. Farmacocinética de Acetaminofén en Monos <i>Rhesus</i> Macho; condición Inicial y 24h posterior a la LTME	53
e. Cursos Temporales de Acetaminofén en Monos <i>Rhesus</i> Macho vs. Hembra sin LTME	59
f. Cursos Temporales de Acetaminofén en Monos <i>Rhesus</i> Macho vs. Hembra en presencia de una LTME	60
VIII. ANALISIS DE RESULTADOS	62
IX. CONCLUSIONES	70
X. APLICACIÓN DEL PROYECTO	71
XI. BIBLIOGRAFIA	72
XII. ANEXO	76



I. INTRODUCCIÓN.

Una lesión medular (LM) es uno de los sucesos más trágicos que pueden ocurrirle a una persona, por las devastadoras consecuencias que conlleva: parálisis de 2 o los 4 miembros en forma de paraplejía o tetraplejía, pérdida de las sensibilidades, disfunción vesical, intestinal y sexual y consecuentemente trascendentales secuelas psicológicas, sociales, laborales y económicas.

En nuestro país anualmente se producen entre 800 y 1000 nuevas lesiones medulares. De ellas entre el 70 u 80% se debe a causas traumáticas. Estadísticamente, las lesiones medulares, están causadas, en casi un 50% de los casos por accidentes de tráfico, siguen en frecuencia, las caídas (incluyendo accidentes deportivos), y los accidentes laborales. Las derivadas de causas médicas pueden producirse por tumores en la médula, infecciones y problemas vasculares.

El impacto personal, familiar y socioeconómico que ocasiona este tipo de lesión es muy alto, ya que no solo cambia el estilo de vida del paciente sino todo a su alrededor. De acuerdo con estudios epidemiológicos, la población más afectada es la de jóvenes en etapa formativa o productiva.

La atención médica inicial está dirigida en primer lugar a preservar la vida del paciente. El desarrollo de la asistencia urgente prehospitalaria en nuestro país en los últimos años ha hecho disminuir la mortalidad en el lugar del accidente, y por lo tanto ha aumentado el número de pacientes con mayores grados de gravedad que sobreviven. Los esfuerzos del equipo que trata estos pacientes a su ingreso en el hospital (traumatólogos, neurocirujanos, intensivistas...) deben dirigirse a prevenir las múltiples complicaciones que pueden tener lugar durante la fase aguda tras la lesión y a tratarlas si sobrevienen, procurando que dejen las mínimas secuelas posibles, así como tratar otras posibles lesiones asociadas que haya originado el traumatismo o la patología causante tras ello, un adecuado plan de rehabilitación puede proporcionar el máximo grado de independencia y de recuperación funcional que facilite una buena calidad de vida.

Al presentarse una lesión de este tipo existe un déficit motor y sensitivo parcial. Adicionalmente se presentan alteraciones sistémicas y metabólicas que ponen en peligro la vida del paciente, retrasan la rehabilitación y pueden interferir con la terapia farmacológica; así mismo se presentan trastornos de la función del sistema cardiovascular, gastrointestinal, renal, endocrino e inmune a corto y a largo plazo.

Estudios realizados en modelos experimentales y clínicos han demostrado que al sufrir una lesión de médula espinal a nivel de la vértebra torácica 5-10 (T5-T10) de forma aguda se presentan una serie de eventos que llegan a modificar el organismo en este caso el sistema gastrointestinal, el cual se ve afectado, disminuyendo la motilidad, la irrigación sanguínea y el vaciado gástrico, factores que colaboran en la absorción de medicamentos.



Dado a que el vaciamiento gástrico se ve modificado al administrar un medicamento, en una dosis normal éste sufrirá alteraciones en su absorción, por lo tanto, no se observará el efecto terapéutico deseado.

Hoy por hoy el Centro de Investigación CAMINA tiene como uno de sus objetivos, la evaluación del impacto de una LM y la influencia del género sobre la farmacocinética de algunos fármacos, actualmente se lleva a cabo una investigación preclínica sobre las alteraciones farmacocinéticas que sufren los primates no humanos, después de la administración de medicamentos por vía oral y vía intravenosa como es el caso del acetaminofén y la ciprofloxacina respectivamente.

En base a lo anterior, bajo un estudio experimental prospectivo longitudinal y comparativo se pretende evidenciar cambios en la biodisponibilidad de acetaminofén, en presencia de una lesión medular experimental en estado agudo, en virtud a que una LM a nivel de la vértebra torácica T9 provoca una serie de cambios sistémicos y metabólicos que alteran la homeostasis del sistema gastrointestinal en la persona que lo padece, afectando la motilidad, el flujo sanguíneo y el vaciamiento gástrico; intentando sugerir que la alteración en la biodisponibilidad de acetaminofén pudiera no solamente ser atribuida a la influencia de la lesión medular, también pudiera ser atribuido al género en el modelo experimental utilizado.

Es por ello que se llevó a cabo un estudio farmacocinético empleando acetaminofén, el cual fue administrado en una dosis de 100mg/Kg a 4 primates no humanos hembras *Rhesus* por vía oral. Se tomaron muestras sanguíneas 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, se analizaron por HPLC, determinando los parámetros farmacocinéticos. Posteriormente se realizó la lesión de médula espinal por el método de compresión en la vértebra T9, 24 h después, se les administró nuevamente la misma dosis de acetaminofén, tomando muestras antes de la administración y a los tiempos antes mencionados.

Las muestras nuevamente se analizaron por HPLC. Una vez obtenidos los parámetros deseados, se llevó a cabo una comparación con los resultados antes y después de la lesión, así como con los resultados obtenidos en el mismo estudio practicado en primates no humanos macho,³⁷ y así determinar si la absorción del acetaminofén se ve afectado por la alteración en el vaciado gástrico.



II. ANTECEDENTES.

A. FARMACOCINÉTICA.

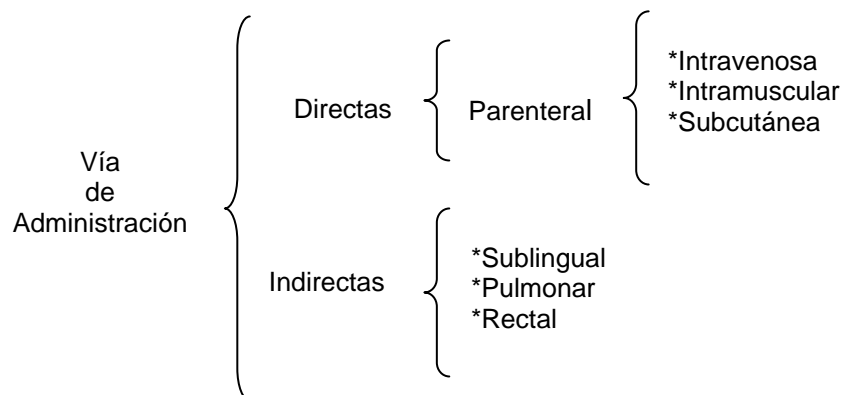
La farmacocinética comprende el estudio de la evolución temporal de los niveles de los fármacos en los diferentes fluidos, tejidos del organismo y de las relaciones matemáticas necesarias para desarrollar los modelos adecuados para interpretar tales datos.¹

Uno de los objetivos de la farmacocinética es describir en términos relativamente simples el fenómeno complejo que involucra la disposición del fármaco y la respuesta. Lo último incluye la cinética de la absorción del fármaco, la distribución, la biodisponibilidad y la eliminación, así como la cinética de la respuesta farmacológica.¹

Esta serie de procesos que suceden tras la administración de un fármaco a un individuo: Absorción, Distribución, Metabolismo y Eliminación han recibido el nombre de sistema ADME para enfatizar que el proceso de Liberación del fármaco desde un producto medicamentoso que se administra por vía extravascular, es el que determina la absorción y por lo tanto los pasos subsiguientes propone el empleo de la expresión LADME.¹

1. Vías de administración.

Existen diferentes vías de administración de medicamentos, la cual se escoge de acuerdo a las ventajas que presenta cada una.^{2,3}



Un fármaco puede administrarse por vía enteral o por vía parenteral, inyectarse directamente al espacio intravascular o ser depositado en sitios fuera de este espacio, para su absorción gradual. El sistema gastrointestinal es el sitio habitual para ello, aunque las vías pulmonar (por inhalación), subcutánea e intramuscular son otras opciones (véase la Figura 1).²

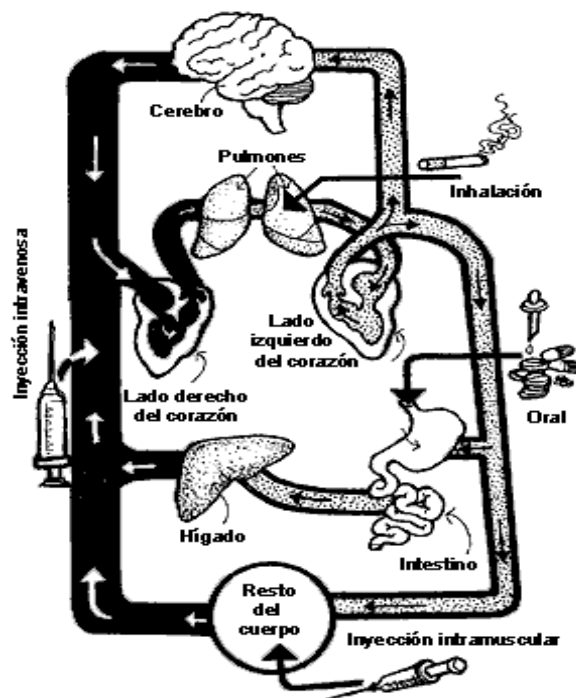


Figura 1. Esquema de las vías de administración y distribución de los fármacos. Una vez dentro del cuerpo, el fármaco se distribuye por medio de la sangre a diversos órganos y sistemas. (Goodman, 1999).²

2. Parámetros Farmacocinéticos.

a. Absorción.

Es el paso de fármacos a través de barreras biológicas. Para que un fármaco actúe es necesario que llegue a su sitio de acción. Para ello, la sustancia tiene que absorberse, esto es, alcanzar el compartimento acuoso del organismo. Excepto la piel y algunas mucosas, en todos estos mecanismos participan la sangre. Así, la distribución del fármaco dentro del cuerpo puede variar de acuerdo con el flujo sanguíneo o la vascularización regional de cada tejido u órgano, y la cantidad de fármaco que cada tejido reciba depende de la concentración del fármaco en la sangre. A su vez, la magnitud del efecto varía por la velocidad con la que el fármaco penetra al tejido hasta alcanzar niveles suficientes.^{2,3}

Para que una sustancia atraviese las membranas celulares es condición esencial que se encuentre en forma libre, es decir, que no esté unida a otras moléculas. En la sangre, la albúmina representa una proteína con múltiples sitios de unión para fármacos. Mientras éstos se mantengan unidos a la albúmina no podrán abandonar el torrente sanguíneo y, por lo tanto, no llegarán a sus sitios de acción. Por otra parte, los fármacos, a su vez, competirán con otras moléculas endógenas contenidas en la sangre (hormonas, bilirrubina, vitaminas, iones, etc.) por los sitios de transporte, con consecuencias potencialmente peligrosas de acumulación.



El paso de fármacos a través de las barreras biológicas está condicionado por las características fisicoquímicas de la sustancia. En particular, del tamaño o *peso molecular*; grado de *ionización* (carga eléctrica) y *liposolubilidad* (capacidad de disolverse en las grasas). Así, una sustancia pequeña, poco ionizada y muy liposoluble atraviesa rápidamente las membranas celulares. Tal es el caso de la mayoría de los anestésicos volátiles, agentes broncodilatadores o solventes orgánicos.^{2,3}

La transferencia (translocación) de fármacos a través de barreras membranales puede realizarse por filtración, difusión, transporte activo, pinocitosis o fagocitosis (procesos en los que la célula envuelve e introduce moléculas a su interior). La diferencia de estos procesos depende del tamaño de la droga que se transporte, su solubilidad y la necesidad de acarreadores membranales. Para la filtración y la difusión, la velocidad de transferencia depende también del gradiente de concentración del fármaco en ambos lados de la membrana. En el caso del transporte activo, una sustancia puede ser introducida al espacio intracelular independientemente de su tamaño o liposolubilidad; sin embargo, en esta situación se requiere de cierta especificidad estructural; recordemos que este transporte activo es un mecanismo saturable y dependiente de energía.^{3,4}

b. Distribución.

Una vez absorbido el fármaco puede ser distribuido a varios compartimientos en el cuerpo. En relación con la distribución del fármaco, una vez que alcanza el espacio intravascular, es necesario tomar en cuenta su volumen aparente de distribución (Vd), o sea, el volumen fluido en el que el fármaco se distribuye. Un fármaco con Vd elevado es una sustancia que se almacena o está secuestrada en algún compartimiento del organismo, por lo que tendrá un potencial de toxicidad por acumulación. El Vd es diferente entre niños y adultos, y entre sujetos sanos y enfermos.⁴

Así, la distribución de un fármaco determinará en parte la latencia, intensidad y duración de la actividad biológica del fármaco. Existen varios factores que pueden afectar el volumen de distribución: la afinidad del fármaco por las moléculas transportadas por la sangre, el flujo sanguíneo regional, la afinidad por los componentes de los tejidos, las barreras especiales (placenta, cerebro), factores fisiológicos (ritmos biológicos, pH, glicemia, etc.), patológicos (disminución del flujo sanguíneo, inflamación o edema, diarrea, fiebre, etc.) y farmacológicos (interacción con otras sustancias).

En el caso del cerebro y médula espinal, muchas sustancias pasan de la sangre al *líquido cefalorraquídeo* (LCR) de los ventrículos cerebrales. El LCR se forma cuando la sangre pasa a través de los *plexos coroideos* donde células especializadas filtran y cambian su composición. Así, el LCR transporta sustancias alimenticias, hormonas o productos de desecho a los sitios más profundos del sistema nervioso central (SNC), allí donde los vasos sanguíneos son demasiado pequeños o insuficientes para mantener la función de esas estructuras.



En cuanto al feto, la distribución de todo tipo de sustancias es a través de los vasos umbilicales formados por tejido placentario. La placenta es un órgano en sí: tiene una estructura anatómica definida, con capacidad de filtrar y metabolizar sustancias provenientes de la sangre materna (incluyendo fármacos), así como de producir hormonas necesarias para el proceso de la gestación, además, sirve de barrera entre el ambiente de la madre y el feto; y las drogas que atraviesan la barrera placentaria pueden afectar al feto a veces en forma irreversible.^{4,5}

c. Biotransformación.

Es el cambio de los fármacos obteniendo metabolitos inactivos por medio de enzimas.

El metabolismo (biotransformación) de fármacos se realiza, en gran parte, en el hígado. En este órgano (sistema microsomal) hay reacciones químicas que convierten el fármaco en una sustancia menos soluble y más ionizada, por lo tanto, menos absorbible y menos reutilizable (por reabsorción intestinal a partir de la bilis) aunque puede darse el caso de una transformación metabólica necesaria para que ocurra el efecto biológico. Se habla entonces de un proceso de bioactivación. El metabolismo medicamentoso puede inhibirse o estimularse debido a enfermedades sistémicas y locales, malformaciones o exposición previa a otros fármacos. Por ejemplo, en las fases iniciales del alcoholismo existe mayor resistencia al fármaco por inducción enzimática y aumento del metabolismo, mientras que en las fases cirróticas hay mayor sensibilidad al alcohol por pérdida de unidades funcionales hepáticas.

La biotransformación puede ser lenta si los fármacos son liposolubles, ya que son secuestrados por proteínas. O bien, puede ser rápida si el fármaco es poco liposoluble.²⁻⁵

1). Reacciones de Fase I.

En esta fase se expone un grupo funcional del fármaco original. Por lo general finaliza con la actividad farmacológica, o si bien hay ejemplos de retención o intensificación de ésta e incluso a la alteración de la actividad farmacológica. En esta fase por lo regular se llevan a cabo 3 tipos de reacciones:

- Oxidación.
- Hidrólisis.
- Reducción

2). Reacciones de Fase II.

En esta fase la molécula del fármaco llega a combinarse con otras moléculas para volverlas hidrosolubles por medio de un enlace covalente entre un grupo funcional en la molécula original por un lado, por ejemplo el glutatión. Estos conjugados suelen ser fuertemente polares, inactivos y se excretan con rapidez en orina y heces.⁵

Suelen llegar a presentarse una serie de factores que influyen en la biotransformación de una sustancia entre ellos se encuentran, el organismo y el fármaco:



- Por parte del organismo están: la edad, el género, la salud, el grado de nutrición, el embarazo, la raza, y en algunos casos la idiosincrasia del paciente.
- Por parte del fármaco se encuentran: la dosis, la vía de administración, su afinidad para unirse a proteínas plasmáticas y el pH de la orina.

d. Eliminación.

La eliminación de un fármaco se efectúa por medio del metabolismo, el almacenamiento y la excreción. Todos estos procesos tienden a disminuir los niveles extracelulares del fármaco. El proceso más frecuente es el de la excreción a través de los riñones, la bilis, el intestino y en ocasiones, los pulmones, donde la excreción renal de fármacos representa el mecanismo predominante de eliminación.

Las diferentes porciones de la nefrona, unidad funcional del riñón, realizan funciones de filtración, secreción y excreción diferencial, las cuales pueden alterarse por cambios fisiológicos o patológicos. Así, la acidificación de la orina tiene como consecuencia una mayor ionización del fármaco y aumento en la eliminación de sustancias con pH —grado de acidez— elevado (bases débiles). Una aplicación de este principio sería administrar bicarbonato (es decir, un álcali) para acelerar la eliminación de barbitúricos (que son ácidos) en casos de intoxicación. En otras palabras, restablecer el equilibrio ácido-básico.

El ritmo de absorción y eliminación de un fármaco depende de los procesos citados anteriormente y determina la frecuencia de administración del medicamento. La farmacocinética integral utiliza el concepto de *vida media* (el tiempo necesario para que la concentración sanguínea del fármaco se reduzca a la mitad). Cuando se administra un fármaco se trata de establecer una concentración terapéutica en los fluidos biológicos. Esta *concentración eficaz* es una propiedad característica del fármaco sobre la cual no tenemos control. Si el nivel de un fármaco en el suero es insuficiente, la respuesta deseada no ocurre. Si el nivel es más elevado, aparecen signos de toxicidad. Los horarios de dosificación comprenden dos variables: la magnitud de la dosis única y la frecuencia con que se administra (intervalo entre las dosis). Las fluctuaciones de los niveles séricos que pueden observarse entre las administraciones son determinadas por varios factores: para un ritmo dado de eliminación, mientras más rápida es la absorción, más grande es la fluctuación. Si la absorción es rápida, los niveles sanguíneos se elevan al principio, pero disminuyen también relativamente rápido y viceversa.⁴⁻⁶

La eliminación de los fármacos esta influida por las propiedades fisicoquímicas del mismo, ya que, para que se elimine totalmente un fármaco debe de ser hidrosoluble, de peso molecular bajo, o producir metabolitos polares que faciliten su eliminación, entre otros aspectos.

Como ya se menciona, las principales vías de eliminación son la vía renal y hepática, cabe señalar que por la vía hepática el fármaco vuelve a ser biotransformado hasta que por fin adquiera las características hidrosolubles, estructuras más polares, formación de metabolitos (ya sean inactivos, activos o tóxicos), que necesita para su eliminación total del organismo, entre estos se encuentran los medicamentos liposolubles.⁶



Existen medicamentos que por sus características fisicoquímicas no se eliminan tan fácilmente del organismo y tienen un tiempo de vida media ($t_{1/2}$) muy prolongado, este es el caso de algunos barbitúricos o antiepilépticos que tardan más tiempo en eliminarse.⁷

3. Influencia del Género sobre la Farmacocinética de Fármacos.

El género es un importante factor que contribuye a la alteración en la farmacocinética de los fármacos, la absorción, la distribución, el metabolismo y la excreción, así como la farmacodinamia, incluyendo la sensibilidad y la toxicidad.⁷ Las diferencias de género en la farmacocinética, se dan por los niveles de hormonas presentes, la constitución física del individuo (el contenido de agua corporal, masa muscular, la irrigación sanguínea, la función de los órganos) y fisiológicos (menopausia, embarazo y la menstruación).

Las hembras tienen un mayor tiempo de retención gástrica debido a la influencia de hormonas femeninas, la progesterona y el estrógeno, ambas inhiben la contracción del músculo liso provocando una relajación en el músculo liso del intestino y el estómago disminuyendo su motilidad, presentando un retardo en la absorción de sólidos y líquidos en comparación con los machos⁸ llegando a causar efectos en el volumen de distribución de algunos fármacos por ejemplo, las hembras llegan a tener altos volúmenes de distribución para el diazepam y la vancomicina y bajos para el etanol, alprazolam y metilmicina. Es por ello lo importante de tener en cuenta este factor para el régimen de dosificación, ya que se ve afectada la concentración máxima (C_{max}), la eliminación, el tiempo de vida media ($t_{1/2}$), por lo tanto, la duración del efecto. Por ejemplo, un volumen de distribución alto provoca una disminución en C_{max} , un incremento en el tiempo de vida media y en la duración del efecto, llegando a provocar efectos adversos al ser empleada una dosis común para el macho.⁹⁻¹⁰

Como ya se menciona el metabolismo de un fármaco se lleva a cabo por medio de familias de enzimas relacionadas con el citocromo P450, uridina difosfato glucuronil-transferasa y N-acetiltransferasa. Cuya principal función es la biotransformación de compuestos endógenos y la desintoxicación de compuestos exógenos, como en el caso de los fármacos. Se ha observado que durante el embarazo se aumenta la vulnerabilidad a los medicamentos; fenómeno que se ha relacionado con el incremento de los niveles de progesterona, que *in Vitro* inhiben las enzimas *glucuronil-transferasa* y *sulfocinasa*, y los procesos de hidroxilación aromática y N-desalquilación, provocando una alteración en la biotransformación. Los anticonceptivos orales aumentan por este mecanismo la sensibilidad a los fármacos.¹¹⁻¹³

El nivel de hormonas presentes es diferente tanto en machos como en hembras, es por ello que las hembras son más sensibles a la acción de los fármacos, por ejemplo, la morfina manifiesta en la mujer efectos excitantes que no suelen presentarse en el varón adulto esto parece deberse a la diferencia en la dotación hormonal, ya que en la castración de los machos se incrementa la sensibilidad a los fármacos.^{9,10}



La influencia de las hormonas sexuales masculinas en la biosíntesis proteica es bien conocida. Estas hormonas se comportan como inductores; en efecto, actúan después de un periodo de latencia; estas hormonas favorecen la incorporación de aminoácidos marcados a las proteínas, las hormonas esteroideas estrogénicas también actúan como inductores de la síntesis de proteínas pero solo en el aparato reproductor femenino.^{9, 10}

B. BIODISPONIBILIDAD.

La biodisponibilidad (Bd) oral de un fármaco se define como la velocidad y la medida en que se absorbe el ingrediente activo o la fracción activa de un fármaco y se hace disponible en la circulación sistémica o bien en el sitio de acción.¹⁴ Tanto el proceso de absorción y el proceso de eliminación determinan la biodisponibilidad oral. Esta definición enfoca los procesos por los cuales se liberan los ingredientes activos o las fracciones activas de una formulación farmacéutica oral y se desplazan al sitio de acción.; aquí se incluye la presentación farmacéutica en la que se ofrece el medicamento, ya que la absorción no es la misma para una tableta que para una cápsula, o bien para una preparación de liberación prolongada. Para los productos farmacéuticos no destinados a ser absorbidos en el torrente sanguíneo, se puede evaluar la biodisponibilidad.^{7, 15,16}

Las variaciones en el grado de biodisponibilidad rara vez son causadas por irregularidades en la manipulación en la manufactura de una formulación. Por lo general, las variaciones en la biodisponibilidad se deben al metabolismo durante la absorción. En un medicamento administrado por vía oral, la biodisponibilidad puede ser menor al 100%, por dos razones principales: la absorción incompleta (debido a la falta de absorción a partir del intestino) y eliminación en el primer paso (ya que en el hígado se llegan a eliminar sustancias en la bilis).^{7, 15,16}

Desde una perspectiva farmacocinética, los datos de biodisponibilidad para una formulación dada proveen un cálculo de la fracción relativa de la dosis administrada oralmente absorbida en la circulación sistémica cuando se comparan con los datos de Bd para una formulación farmacéutica en solución, suspensión o intravenosa. Además, los estudios de Bd proveen otra información farmacocinética útil en relación con la distribución, la eliminación, los efectos de los nutrientes en la absorción del fármaco, la proporcionalidad de la dosis, la linealidad farmacocinética de las fracciones activas y, donde corresponda, las fracciones inactivas. Los datos de Bd también pueden proveer información indirecta acerca de las propiedades de una sustancia del fármaco antes de entrar en la circulación sistémica, tal como la permeabilidad y la influencia de enzimas y/o transportadores.

Los parámetros más importantes a considerar en la biodisponibilidad son el área bajo la curva (ABC), que indica el grado de absorción, la concentración máxima (C_{max}), que depende de la velocidad y del grado de absorción, y el tiempo requerido para alcanzar C_{max} (t_{max}) que depende de la rapidez de la absorción.^{15,16}



C. SISTEMA NERVIOSO.

El sistema nervioso, es el conjunto de elementos que en los organismos animales están relacionados con la recepción de los estímulos, la transmisión de los impulsos nerviosos o la activación de los mecanismos de los músculos.

Los animales vertebrados tienen una columna vertebral y un cráneo en los que se aloja el sistema nervioso central, mientras que el sistema nervioso periférico se extiende a través del resto del cuerpo. La parte del sistema nervioso localizada en el cráneo es el cerebro y la que se encuentra en la columna vertebral es la médula espinal. El cerebro y la médula espinal se comunican por una abertura situada en la base del cráneo y están también en contacto con las demás zonas del organismo a través de los nervios.¹⁷

Una neurona es la denominación que recibe la célula nerviosa con todas sus prolongaciones. Cada célula nerviosa consta de una porción central o cuerpo celular, que contiene el núcleo y una o más estructuras denominadas axones y dendritas. Estas últimas son unas extensiones bastante cortas del cuerpo neuronal y están implicadas en la recepción de los estímulos. Por contraste, el axón suele ser una prolongación única y alargada, muy importante en la transmisión de los impulsos desde la región del cuerpo neuronal hasta otras células.

La neurona está morfológicamente adaptada a las funciones de excitabilidad, conductibilidad y trofismo. Para que ello sea posible, el cuerpo celular ejerce la función trófica y manda hacia la periferia una serie de prolongaciones encargadas únicamente de la conducción.¹⁷⁻¹⁸

Por la complejidad del sistema nervioso central, la multiplicidad y longitud de las vías que por él discurren, hacen necesaria la articulación cabo a cabo y en series de las diferentes neuronas.

El influjo nervioso de una a otra neurona, o de ella al órgano inervado por ella, depende de la *sinapsis* y los *mediadores químicos*.

- La sinapsis ó articulación neuronal, es la zona de enlace y transmisión, donde se fijan, electivamente los mediadores químicos, permitiendo la descarga del influjo nervioso, condicionando la actividad autónoma de la célula nerviosa (Figura 2).
- Los mediadores químicos son sustancias que actúan como factores en transmisión del influjo nervioso; estos mediadores son la *adrenalina* y la *acetilcolina*.

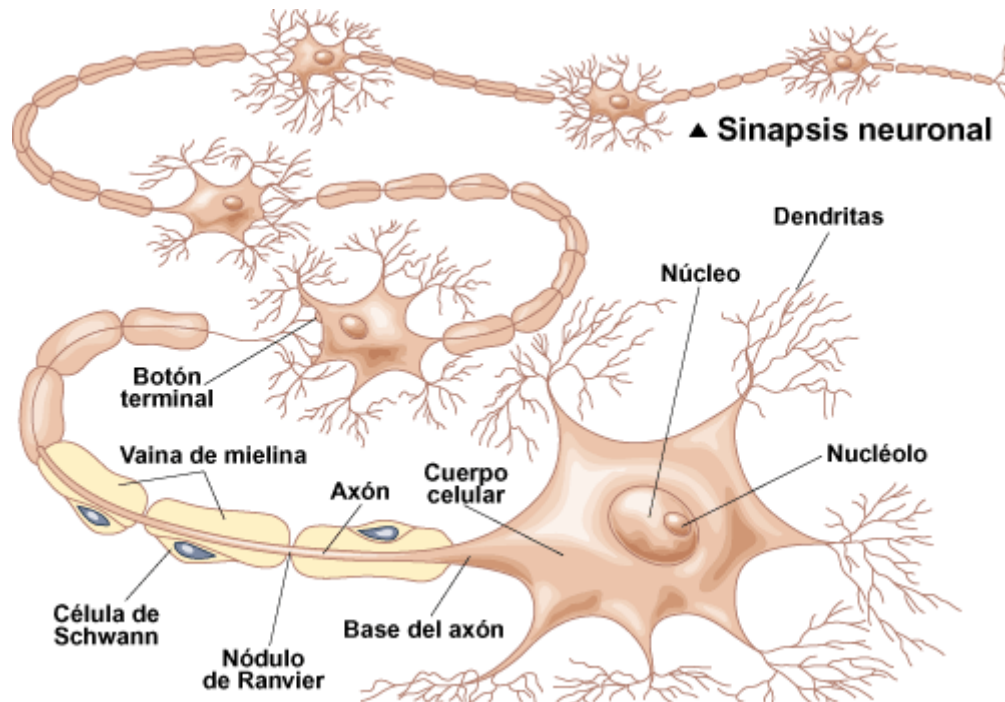


Figura 2. El influjo nervioso de una a otra neurona, o de ella al órgano inervado por ella, depende de la sinapsis y los mediadores químicos. (Anatomía del SNC [en línea], 2008).¹⁷

La constitución de los diferentes tejidos del organismo es, en general, homogénea, mientras que la del tejido nervioso es particularmente heterogénea; cada parte del neuroeje posee no solo su arquitectura propia, sino también su estructura fina particular.

Esta noción es particularmente importante y nos permite comprender por qué cada una de los dieciséis mil millones de neuronas que forman el neuroeje tiene su función especial. La destrucción de una de estas células entraña la pérdida definitiva de la función que le estaba encomendada. Es posible que la lesión neuronal se compense, se supla; *pero jamás sería completa la sustitución*. No existe en el tejido nervioso regeneración real capaz de reemplazar la neurona desaparecida, testimonio de ello es la falta de órganos de división en el cuerpo celular.

La respuesta específica de la neurona se llama impulso nervioso; ésta y su capacidad para ser estimulada, hacen de esta célula una unidad de recepción y emisión capaz de transferir información de una parte a otra del organismo.

La sustancia gris se caracteriza precisamente, por ser el lugar en el que se reúnen los cuerpos celulares y, también, el sitio donde las neuronas se articulan entre sí. La sustancia blanca, formada por el acoplamiento de las innumerables prolongaciones celulares, es sobre todo, desde el punto de vista funcional, un aparato de transmisión, entre los diferentes centros grises o entre éstos y el sistema nervioso periférico.^{17,18}



1. Sistema Nervioso Vegetativo.

Existen grupos de fibras motoras que llevan los impulsos nerviosos a los órganos que se encuentran en las cavidades del cuerpo, como el estómago y los intestinos (vísceras).

Estas fibras constituyen el sistema nervioso vegetativo que se divide en dos secciones con una función más o menos antagónica y con unos puntos de origen diferentes en el sistema nervioso central.

Envía impulsos al corazón, músculos estriados, musculatura lisa y glándulas. El sistema vegetativo controla la acción de las glándulas; las funciones de los sistemas respiratorio, circulatorio, digestivo, y urogenital y los músculos involuntarios de dichos sistemas y de la piel. Controlado por los centros nerviosos en la parte inferior del cerebro tiene también un efecto recíproco sobre las secreciones internas; está controlado en cierto grado por las hormonas y a su vez ejerce cierto control en la producción hormonal.^{17,18}

El sistema nervioso vegetativo se compone de dos divisiones antagónicas. El simpático (toracolumbar) estimula el corazón, dilata los bronquios, contrae las arterias, e inhibe el aparato digestivo, preparando el organismo para la actividad física. El parasimpático (o craneosacro) tiene los efectos opuestos y prepara el organismo para la alimentación, la digestión y el reposo. El simpático consiste en una cadena de ganglios (grupo de neuronas) interconectados a cada lado de la columna vertebral, que envía fibras nerviosas a varios ganglios más grandes, como el ganglio celíaco. Estos, a su vez, dan origen a nervios que se dirigen a los órganos internos. Los ganglios de las cadenas simpáticas conectan con el sistema nervioso central a través de finas ramificaciones que unen cada ganglio con la médula espinal.

Las fibras del parasimpático salen del cerebro y, junto con los pares craneales, en especial los nervios espinal y vago, pasan a los ganglios y plexos (red de nervios) situados dentro de varios órganos. La parte inferior del cuerpo está inervada por fibras que surgen del segmento inferior (sacro) de la médula espinal y pasan al ganglio pélvico, del cual parten los nervios hacia el recto, la vejiga y los órganos genitales.^{17,18}

Las fibras del sistema nervioso vegetativo simpático se originan en la región media de la médula espinal, unen la cadena ganglionar simpática y penetran en los nervios espinales, desde donde se distribuyen de forma amplia por todo el cuerpo. Las fibras del sistema nervioso vegetativo parasimpático se originan por encima y por debajo de las simpáticas, es decir, en el cerebro y en la parte inferior de la médula espinal. Estas dos secciones controlan las funciones de los sistemas respiratorio, circulatorio, digestivo y urogenital (Figura 3).^{18,19}

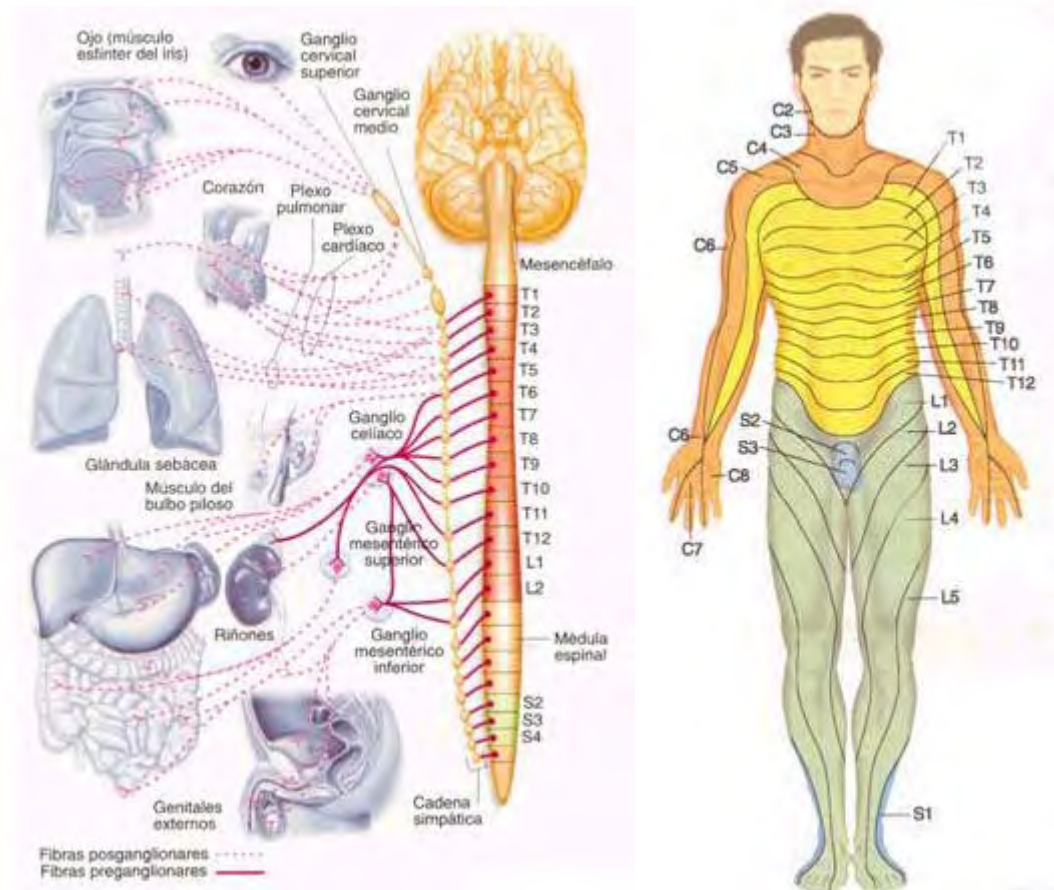


Figura 3. El sistema nervioso autónomo dirige las actividades corporales sobre las que el individuo no tiene un control consciente, como la respiración o la digestión. Consta de dos partes: el sistema simpático y el parasimpático. (Anatomía del SNC [en línea], 2008).¹⁷

2. Médula Espinal.

Es la parte del sistema nervioso contenida dentro del canal vertebral o neural. En el ser humano adulto, se extiende desde la base del cráneo hasta la segunda vértebra lumbar. Por debajo de esta zona se empieza a reducir hasta formar una especie de cordón llamado *filum terminal*, delgado y fibroso y que contiene poca materia nerviosa. Por encima del *foramen magnum*, en la base del cráneo, está situado el bulbo raquídeo. Igual que el cerebro, la médula está encerrada en una funda triple de membranas, las meninges, y está dividida de forma parcial en dos mitades laterales por un surco medio hacia la parte dorsal y por una hendidura ventral hacia la parte anterior (Figura 4); de cada lado de la médula surgen 31 pares de nervios espinales, cada uno de los cuales tiene una raíz anterior y otra posterior. Los últimos pares de nervios espinales forman la llamada cola de caballo al descender por el último tramo de la columna vertebral.¹⁷⁻¹⁹

La médula espinal transmite los impulsos ascendentes hacia el cerebro y los impulsos descendentes desde el cerebro hacia el resto del cuerpo. Transmite la información que le llega desde los nervios periféricos procedentes de distintas regiones corporales, hasta los centros superiores.



El propio cerebro actúa sobre la médula enviando impulsos. La médula espinal también transmite impulsos a los músculos, los vasos sanguíneos y las glándulas a través de los nervios que salen de ella, bien en respuesta a un estímulo recibido, o bien en respuesta a señales procedentes de centros superiores del sistema nervioso central.^{18,19}

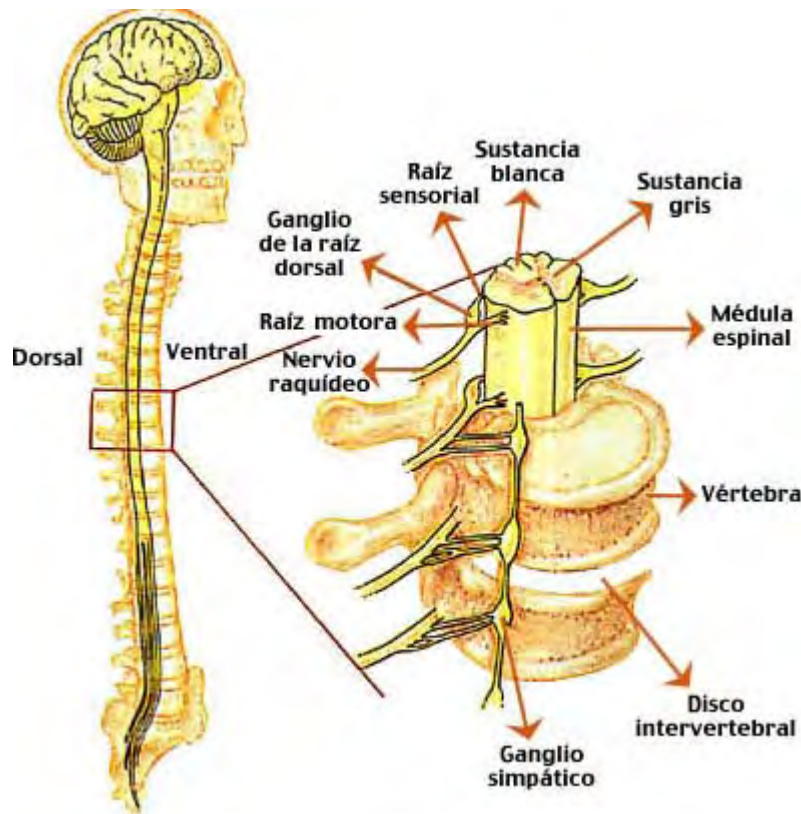


Figura 4. La médula espinal es una prolongación del sistema nervioso central que transcurre por el interior de la columna vertebral. (Lesión Medular [en línea], 2008)²⁰

La médula espinal tiene aproximadamente 18 pulgadas de largo. Se extiende desde la base del cerebro. Continúa hacia abajo de la mitad de la espalda, aproximadamente hasta la cintura. El haz de fibras nerviosas que constituyen la médula espinal por sí mismo son las neuronas motoras superiores (UMN, por sus siglas en inglés). Los nervios espinales se ramifican desde la médula espinal hacia arriba y hacia abajo del cuello y la espalda.^{19,20}

Estos nervios, neuronas motoras inferiores (LMN, por sus siglas en inglés), salen entre cada vértebra y alcanzan todas las partes del cuerpo. La médula espinal termina cerca de la línea de la cintura. Desde este punto, las fibras nerviosas espinales bajas continúan hacia abajo a través del canal espinal hasta el sacro o coxis. En el ser humano, la columna vertebral está formada por 33 o 34 vértebras: La columna espinal está dividida en cuatro secciones o partes. La porción superior, es nombrada el área cervical, tiene siete vértebras cervicales. La sección que sigue, la dorsal o torácica, incluye el área del pecho y tiene doce vértebras dorsales. La sección baja de la espalda es nombrada el área lumbar, la cual tiene cinco vértebras lumbares. La sección final tiene cinco vértebras



sacrococigeas y es nombrada el área sacra. Los huesos en la sección sacra, en realidad están fusionados en un solo hueso.^{19,20}

a. Lesión Medular

En la actualidad uno de los padecimientos que han tomado gran importancia a nivel mundial y que por desgracia se ha convertido en un problema de salud es padecer una lesión traumática de médula espinal (LTME). Esta lesión puede ocurrir debido a un trauma o bien por una enfermedad.

El impacto personal, familiar y socioeconómico que ocasiona este tipo de lesión es muy alto. De acuerdo a estudios epidemiológicos, la población más afectada es la de jóvenes en edad productiva, afectando predominantemente a varones, con una relación 4:1 respecto a las mujeres, siendo la causa más frecuente los accidentes automovilísticos.^{20,21}

La médula puede lesionarse por fractura de la columna vertebral o luxación, por heridas penetrantes causadas por fragmentos metálicos de proyectiles, por otras causas traumáticas, por tumores o bien por transección total de la médula.¹⁸⁻²¹

Una lesión medular es un trastorno físico a nivel neuromuscular, que afecta los impulsos nerviosos del sistema motor, puede clasificarse como completa o incompleta, es decir:

***Lesión Completa:** Donde se pierde toda actividad motora y sensibilidad.

***Lesión Incompleta:** Donde se pierde la actividad motora y puede haber o no pérdida de sensibilidad.

Una sección horizontal completa causa la pérdida de todo tipo de sensibilidad y movimientos voluntarios debajo del sitio de la lesión. El paciente queda cuadrapléjico (parálisis de ambos brazos y ambas piernas), si la parte cervical de la médula espinal está seccionada, o parapléjico (ambas piernas paralizadas), si la sección es entre las intumescencias cervical y lumbar.

Después de ocurrida la lesión, todos los nervios por arriba de la misma continúan funcionando normalmente, no así por debajo, donde los nervios de la médula espinal no pueden enviar mensajes entre el cerebro y las diferentes partes del cuerpo.^{22,23} Además llegan a presentarse muchos cambios en el individuo, no solo la pérdida de sensibilidad y movimiento, también experimentan otros cambios a nivel metabólico y sistémico, como la alteración en el sistema cardiovascular, sistema gastrointestinal, las funciones sexuales frecuentemente son afectadas, así como el sistema inmunológico y el sistema endocrino.^{21,22,23}

Además la mayoría de las investigaciones de los últimos años, apuntan a la necesidad de comenzar el tratamiento, lo más rápido posible, siendo el intervalo óptimo, alrededor de las 4 horas tras producirse la lesión. En este tiempo, comienza el infarto de la sustancia gris, y el edema se extiende a la sustancia blanca. La isquemia de la sustancia blanca, acaba por infartar esta región en unas 8 horas. Tras ocurrida la lesión, ocurren cambios bioquímicos como: la alteración del flujo sanguíneo tisular, peroxidación de los



lípidos, liberación de ácido araquidónico, acumulación intracelular de calcio y la degradación de neurofilamentos.²³

Hay un periodo inicial de choque medular, que dura desde algunos días hasta varias semanas, durante el cual está suprimida toda actividad refleja somática y visceral. Al regresar la actividad refleja hay una espasticidad muscular y reflejos tendinosos exagerados, las funciones del intestino y la vejiga quedan fuera de control (*choque espinal*).^{21, 23}

Está causado por la interrupción de las fibras ascendentes y descendentes (motoras, sensitivas y autónomas), con afectación temporal de la actividad refleja, parálisis muscular y visceral (insuficiencia respiratoria) y pérdida de la sensibilidad por debajo del nivel de la lesión. La afectación del sistema autónomo da lugar a parálisis vesical, con retención urinaria, parálisis del ileon, con distensión abdominal y estreñimiento, complicaciones vasomotoras, con falta de respuesta venosa y arterial, causando hipotensión, hipotermia y bradicardia de origen vagal.^{23, 24, 25}

En un paciente con lesión medular, la presentación inicial del choque espinal, es la hipotensión, causada por la pérdida del tono vasomotor, que produce disminución del retorno venoso y de la contractilidad arterial, lo que da lugar a vasodilatación y disminución de la resistencia vascular sistémica.

La bradicardia está siempre presente, por la interrupción de la inervación simpática en el corazón y la escasa inervación parasimpática del mismo. Este predominio vagal es común por encima de la vértebra T4.^{24, 25}

El paciente esta, hemipléjico si la lesión es en la médula cervical, mientras que la hemisección de la médula torácica causa parálisis de un miembro inferior (monoplèjia). Un paciente con hemisección de la médula espinal cervical tiene además, una afección simpática conocida como síndrome de Horner, en el lado de la lesión. Este síndrome es una secuela de la interrupción de las fibras vegetativas descendentes en el funículo lateral que dejan, por lo tanto, de estimular las células de la columna intermediolateral.^{23, 25}

1). Síntomas y Complicaciones.

El principal objetivo en el tratamiento inicial del paciente es su supervivencia y prevenir toda pérdida adicional de las funciones neurológicas, ya que durante el choque medular llamado también fase aguda se muestran una serie de sucesos que alteran la respuesta del organismo, presentándose un desequilibrio autonómico por la pérdida del tono simpático caracterizado por periodos de hipotensión e hipertensión, bradicardia, una disminución en el flujo sanguíneo y un dolor crónico.^{23, 24}

Algunas veces la médula espinal está únicamente inflamada después de la lesión inicial. Cuando la inflamación cede, los nervios pueden comenzar a trabajar otra vez. Por ahora no existe ningún examen, para saber cuantos nervios pueden comenzar a trabajar otra vez. Entre más tiempo pase sin evidente mejoría, es menos probable que pueda ocurrir alguna recuperación. Si hay alguna leve mejoría en la función, entonces existe notablemente mayor esperanza.



Al presentarse una lesión aguda, se produce una parálisis flácida y disminución de la sensibilidad y de los reflejos por debajo de la lesión. Además de la pérdida de movimientos tanto voluntarios como involuntarios, llegan a presentarse alteraciones a nivel sistémico y metabólico, que pueden llegar a retrasar la rehabilitación e incluso interferir en la farmacología de los medicamentos administrados, provocados por alteraciones en el sistema cardiovascular, gastrointestinal, renal, endocrino y sistema inmune, también ocurren cambios en la función sexual del individuo (tabla 1).^{18, 23-25}

Tabla1. Complicaciones a nivel sistémico y metabólico, después de una lesión en la médula espinal (Guízar, 1998)²³

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	Bajo flujo renal efectivo Incrementa el aclaramiento renal	Disminuye la depuración renal Deterioro renal asociado con concomitantes patológicas.
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 foliculo 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, y ICAM-1 (pacientes con lenta recuperación de úlceras.



Algunas personas tienen movimientos involuntarios, como temblores o movimientos nerviosos. Estos movimientos son nombrados espasmos. Los espasmos no son un signo de recuperación. Un espasmo ocurre cuando un mensaje equivocado desde un nervio causa que un músculo se mueva. Frecuentemente las personas no pueden controlar este movimiento.^{18, 21}

El dolor es uno de los problemas más frecuentes y es el que más interfiere en la calidad de vida del paciente, puede ser de origen musculoesquelético, visceral o central. Los mecanismos causantes de este dolor central o neuropático derivan de la propia lesión neurológica²¹. Se describe como quemante o punzante que afecta sobre todo en los pies, recto, genitales.^{21, 22} Por lo que su tratamiento requiere en proporcionar una farmacoterapia adecuada a base de fármacos analgésicos simples u opiáceos.^{26, 27}

2). Alteraciones Fisiopatológicas.

Las alteraciones 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, éstas dependen de la localización, intensidad y el tiempo de lesión. Inmediatamente después de la lesión medular, tienen lugar varios cambios para mantener la homeostasis debido a que el componente simpático está severamente comprometido.^{22, 23, 26}

Junto con la lesión los mecanismos compensatorios pueden radicalmente cambiar la fisiología normal, como originar una lenta motilidad de tracto gastrointestinal.²⁴

Producido el trauma en la médula espinal, algunas neuronas mueren y otras inician un proceso de degeneración. Ante estas pérdidas, el sistema nervioso intenta realizar cambios, cuyos objetivos son los de mantener o reemplazar una función; estos cambios son de índole fisiológica, anatómica y/o conductual, no son independientes sino que se construyen uno sobre el otro. La lesión medular provoca cambios moleculares y celulares que conducen en muchas circunstancias a un daño neurológico permanente, que se traducen en alteraciones de sus funciones. Dos eventos se suceden para la producción de dicha lesión: el daño primario y el secundario, ambos eventos tienen una misma consecuencia final, la muerte neuronal y glial (astrocitos y oligodendrocitos).^{24, 26}

Cuando se produce una compresión medular, dos son los factores que juegan un rol importante:

1. La duración.
2. La magnitud de la fuerza.

El daño primario se puede referir como el trauma mecánico inmediato, es decir, lo que provoca la lesión. Este trauma mecánico se expresa en una lesión tisular de magnitud variable que incluye a componentes neurales centrales y periféricos, vasos sanguíneos, disrupción axonal y ruptura de membranas celulares con liberación de electrolitos celulares, metabolitos y lisosomas de los tejidos dañados, es un proceso pasivo que se producen en cascada y es inmediato al trauma original.



A los pocos minutos se presentan microhemorragias por ruptura de las vénulas postcapilares, o de las arteriolas, y se extienden axial y radialmente a las pocas horas.

De inmediato la medula espinal tiende a ocupar todo el diámetro del canal espinal, abultando y comprimiendo el sitio de la lesión provocando edema y aumento de la presión intersticial. El aumento de la presión intersticial disminuye aún más el flujo sanguíneo medular, generando hipoxia. En la zona dañada las neuronas comprometidas podrán ser rescatadas, dependiendo del tiempo de exposición a la isquemia, con medidas que se practiquen para mejorar la perfusión.

El daño secundario se inicia a continuación del anterior, en el cual se incrementa el daño neuronal originado por la presencia de varias sustancias endógenas liberadas por las neuronas dañadas en el área de la lesión y la alteración en la microcirculación, su severidad está influenciada por una serie de factores que se suceden en una cascada activa que involucra al: Edema e Inflamación, con liberación de electrolitos: potasio (K) extracelular, sodio (Na), cloro (Cl) y calcio (Ca) intracelular e isquemia. Después de la lesión, la hipoperfusión que se desarrolla en la sustancia gris se extiende a la sustancia blanca circundante, en sentido rostral y caudal, esta hipoperfusión disminuye o bloquea por completo, la propagación de los potenciales de acción por los axones, contribuyendo al choque espinal, ya en la fase de daño secundario.

Liberación de radicales libres peróxidos, óxido nítrico, que destruyen las membranas celulares, con la consiguiente muerte celular. Los radicales libres pueden además dañar directamente la integridad del tejido nervioso vascular, las proteínas celulares y los ácidos nucleicos. Se han 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 inhibitorio no adrenérgico no colinérgico del músculo liso del sistema gastrointestinal, puede al menos en parte, explicar el retraso de la motilidad del tracto gastrointestinal.^{23,24}

La acumulación de neurotransmisores excitatorios como el glutamato, responsable de la acción sobre receptores NMDA (N-Metil-D-Aspartato) y no NMDA en neuronas y células gliales, dicha acción facilitaría el influjo de Ca a la célula y por consiguiente su muerte, proceso conocido como excitotoxicidad. En contraste la liberación de glutamato en mayor cantidad como consecuencia de la ruptura de las membranas neuronales, axones y astrocitos, hiperexcitan a las células vecinas.

Esta hiperexcitación celular desencadena una serie de eventos destructivos que terminan con la muerte celular y la liberación de radicales libres que a su vez atacan las membranas y otros componentes celulares generando la muerte de neuronas vecinas y oligodendrocitos, células responsables de la producción de mielina en el SNC. La destrucción de oligodendrocitos explicaría porque los axones, no comprometidos por el trauma inicial, se desmielinizan y en consecuencia son incapaces de conducir los impulsos nerviosos después de la lesión medular.



Altas concentraciones de glutamato fueron observadas 15 minutos después de producida una lesión medular experimental, liberados por las vesículas sinápticas, por los disturbios electrolíticos luego de la isquemia. Se observó que el aumento de NMDA, luego de la lesión, era proporcional a la severidad de la lesión inicial y se demostró en ratas que dicho incremento se correlacionaba con la parálisis que producía.^{24,25, 26}

Además, 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.²⁴⁻²⁶

Aproximadamente el 60% de los pacientes con una lesión medular además de experimentar las complicaciones antes mencionados, llegan a mostrar otros problemas a nivel gastrointestinal como estreñimiento, incontinencia urinaria, dolor abdominal y hemorroides. También se puede presentar una hemorragia gástrica, producida por úlceras de estrés, evolucionando, en los casos más graves, hacia la perforación y peritonitis, provocando cambios en su calidad de vida.^{21,23}

3). Alteraciones Farmacocinéticas.

A pacientes que sufren una lesión medular para su rehabilitación se les administra una serie de medicamentos durante el periodo de post-lesión, que incluyen agentes neuroprotectores (metilprednisolona), antibióticos (ciprofloxacina), anticoagulantes, agentes vasoactivos, y vasodilatadores. Así como aquellos fármacos para disminuir los niveles de glucosa, de lípidos y calmar el dolor, etc. Como ya se menciono este tipo de lesiones altera la disposición de los fármacos modificando su absorción, distribución y eliminación, pudiendo producir reacciones adversas o bien el que no sea alcanzado el efecto terapéutico.²⁷

Estudios realizados en ratas demostraron que de acuerdo a la localización de la lesión era la alteración del sistema, ya que si la lesión se presentaba a nivel T5-T10 observaron que tanto la motilidad y el vaciamiento gástrico se veían alterados, por lo tanto los medicamentos administrados no alcanzaban la concentración máxima (C_{max}) y que el tiempo de vida media ($t_{1/2}$) se prolongaba casi al doble de lo normal. Es por eso la importancia de realizar estudios farmacocinéticos empleando modelo en animales de laboratorio, y así conocer el tipo de alteraciones que provocará de acuerdo a la localización con el objetivo de establecer un régimen de dosificación adecuado.²³⁻²⁷



D. SISTEMA GASTROINTESTINAL.

El sistema gastrointestinal (SGI) se compone del tracto gastrointestinal y órganos glandulares, cuya función es la producción de secreciones. El sistema SGI se divide en: boca, laringe, esófago, estómago, duodeno, yeyuno, e ilion (intestino delgado), colon, recto y ano. Asociados con órganos glandulares como glándulas salivales, hígado, bilis y páncreas (Figura 5). La mayor función del sistema gastrointestinal es la motilidad, secreción, digestión de alimentos y la absorción de moléculas al torrente sanguíneo.

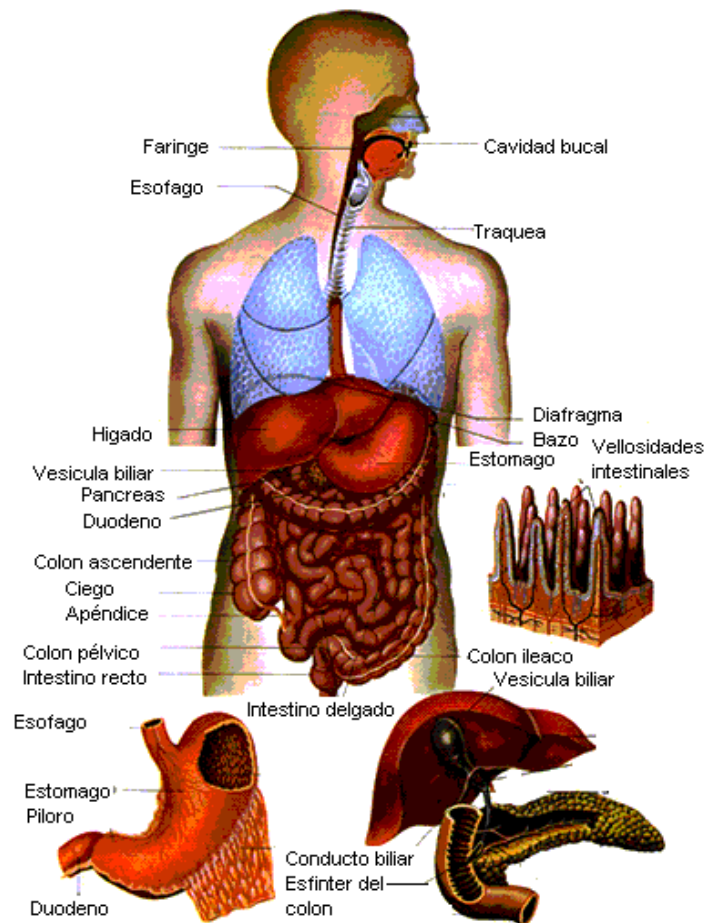


Figura 5. Sistema gastrointestinal (Sistema Digestivo, 2000).²⁸

Los tejidos del estómago incluyen una cubierta externa fibrosa que deriva del peritoneo y, debajo de ésta, una capa de fibras musculares lisas dispuestas en estratos diagonales, longitudinales y circulares.

En la unión del esófago y el estómago, la capa muscular circular está mucho más desarrollada y forma un esfínter, el cardias. La contracción de este músculo impide el paso de contenido esofágico hacia el estómago y la regurgitación del contenido gástrico hacia el esófago. En la unión del píloro y el duodeno existe una estructura similar, el esfínter pilórico.



La submucosa es otra capa del estómago formada por tejido conjuntivo laxo en el cual se encuentran numerosos vasos sanguíneos y linfáticos, y terminaciones nerviosas del sistema nervioso vegetativo.

La capa más interna, la mucosa, contiene células secretoras; algunas segregan ácido clorhídrico, que no sólo neutraliza la reacción alcalina de la saliva, sino que proporciona un carácter ácido al contenido gástrico y activa los jugos digestivos del estómago

Estos jugos están secretados por un tipo diferente de células. Las enzimas que se encuentran en el jugo gástrico son pepsina, que en presencia de ácido fragmentan las proteínas en peptonas; la renina, que coagula la leche, y tal vez lipasa, que rompe las grasas en ácidos grasos y glicerol. Un tercer tipo de células producen mucosidades para proteger al estómago de sus propias secreciones.^{22,25}

Los tejidos del estómago, e incluso la mucosidad, son digeribles por los jugos gástricos. Sin embargo, en condiciones normales, el revestimiento mucoso se renueva con más rapidez que con la que se elimina. Cuando un trastorno psicossomático o patológico impide la secreción adecuada de mucosidad, la mucosa gástrica se erosiona y se forma una úlcera. Si la úlcera evoluciona se puede perforar la pared del estómago y permitir que el contenido gástrico pase hacia la cavidad abdominal produciendo una peritonitis.

1. Motilidad y Vaciamiento Gástrico.

La motilidad se refiere a los movimientos de tracto SGI cuyas funciones es mezclar y circular el contenido. La motilidad es controlada por la inervación de nervios del sistema parasimpático y simpático.

La inervación parasimpática aumenta la motilidad del estomago, cuando llega a existir una inervación simpática se ve disminuida la motilidad del estomago. El vaciamiento gástrico depende 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) actúan como cotransmisores y la fibras simpáticas adrenérgicas inhibitoras.²⁸

Fisiológicamente al administrar un fármaco, éste pasa casi inmediatamente al estómago; el cual a su vez, vacía su contenido al intestino delgado. Debido a que el duodeno tiene mayor capacidad de absorción de fármacos en el tracto gastrointestinal, una demora en el tiempo de vaciamiento gástrico, aumenta el tiempo de absorción del fármaco.²⁸

a. Factores que Afectan el Vaciamiento Gástrico.

Los factores que pueden llegar a afectar el tiempo de vaciamiento gástrico pueden ser la composición de los alimentos, presión osmótica (concentraciones altas de sales) y/o fármacos anticolinérgicos, pueden reducir el vaciamiento gástrico, los estados



emocionales por ejemplo, un episodio de estrés incrementa las contracciones del estómago y por lo tanto la velocidad de vaciamiento, la depresión reduce las contracciones del estómago y el vaciamiento (Tabla 2).^{25, 28}

Tabla 2. Principales factores que afectan la velocidad de vaciamiento gástrico

Factor	Variable	Efecto
Volumen de material integrado	↑	↑
Tipo de alimento	Graso	↓
	Carbohidratos	↑
Temperatura de alimentos	↑	↑
Posición corporal	Yacer de lado izquierdo	↓
	De pie	↑
Fármacos	Anticolinérgico Narcóticos Analgésicos	↓

A mayor velocidad de vaciamiento gástrico mayor concentración plasmática y a menor velocidad de vaciamiento gástrico aumenta la degradación, por lo tanto la concentración plasmática disminuye.^{25,26}

E. ANALGÉSICOS.

El termino analgesia proviene del vocablo griego, *An* que significa sin y *analgesia* dolor, es fácil deducir que un analgésico es cualquier fármaco que administrado de manera adecuada disminuye o calma la sensación de dolor.^{2,3}

Los analgésicos Antiinflamatorios No Esteroides (AINES) son usados como terapia inicial en dolor leve, porque son efectivos, usualmente son de venta libre y pueden ser usados en combinación con opioides y analgésicos adyuvantes si la intensidad del dolor aumenta. El acetaminofén esta incluido en este grupo, a pesar que su efecto antiinflamatorio es escaso, tiene una potencia analgésica y características farmacológicas similares a los AINES. Una ventaja importante del acetaminofén en comparación con los otros AINES es que no afecta la función plaquetaria, lo que lo hace menos riesgoso cuando se usa en pacientes trombocitopenicos.

Los AINES disminuyen los niveles de mediadores inflamatorios que se generan en el sitio de la lesión tisular al inhibir la ciclooxigenasa, la cual cataliza la conversión de ácido araquidónico a prostaglandinas y leucotrienos (Sunshine and Olsen, 1989).²

1. Clasificación.

Los analgésicos forman un gran grupo que abarca desde los derivados del opio, como la morfina o la codeína, hasta los no opiáceos, como la aspirina, el paracetamol y el ibuprofeno.



Los analgésicos de aplicación tópica incluyen todos los antiinflamatorios (AINES), como la hidrocortisona y derivados, y los anestésicos generales y locales en bajas dosis.

a. Analgésicos Opiáceos. Los analgésicos opiáceos actúan sobre el sistema nervioso central, y como producen adicción, deben ser utilizados únicamente en el dolor muy intenso. Los opiáceos sintéticos como el propoxifeno, la pentazocina o el butorfanol, también crean adicción fácilmente.

b. Analgésicos No Opiáceos. Los analgésicos no opiáceos actúan inhibiendo la síntesis de prostaglandinas (mediadores del dolor y la inflamación) en los tejidos periféricos. La aspirina o ácido acetilsalicílico (AAS) es un buen antiinflamatorio pero puede irritar la mucosa gástrica, mientras que el paracetamol es analgésico pero tiene un escaso efecto antiinflamatorio. El ibuprofeno también es antiinflamatorio pero puede irritar la mucosa gástrica, aumentar la tensión arterial y producir lesiones renales a largo plazo.

El descubrimiento de los receptores de los opiáceos en el sistema nervioso central y de las encefalinas y endorfinas (sustancias producidas por el propio organismo) que se unen a ellos, ha impulsado las investigaciones sobre procedimientos analgésicos que utilicen estos mecanismos naturales.^{2, 3, 7}

2. Mecanismo de Acción

Los analgésicos bloquean la producción de las prostaglandinas necesarias para desencadenar la sensación del dolor, gracias a que inhiben la acción de las enzimas denominadas ciclooxigenasas. Por eso mismo, los analgésicos tienen también propiedades antiinflamatorias y antipiréticas (controlan la fiebre).

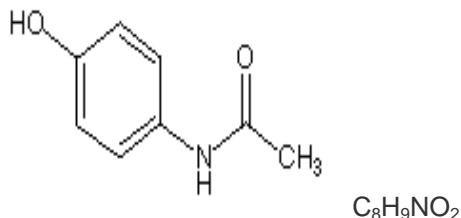
Otro mecanismo de acción es mediante la fijación a los receptores opiáceos produciendo analgesia a nivel del SNC bloqueando las señales dolorosas a los cordones espinales y cerebro.³

3. Derivados del *p*-aminofenol.

El paracetamol, es denominado un analgésico de alquitrán, posee propiedades analgésicas y antipiréticas parecidas a las de la aspirina pero no tiene actividad antiinflamatoria, ni ejerce ningún efecto antiplaquetario. Está indicado para el tratamiento del dolor leve (cefaleas) y del dolor generalizado de músculos y para bajar la fiebre. Es considerado como el analgésico de elección por la mayor parte de los autores en los pacientes de más de 50 años. También es el analgésico de elección cuando la aspirina no es bien tolerada o cuando está contraindicada. El paracetamol se viene utilizando desde finales del siglo XIX y se puede adquirir sin prescripción médica. Al igual que otros analgésicos, su efecto se produce a través de la inhibición de la síntesis de prostaglandinas.²



a. Propiedades Físicas y Químicas.



Paracetamol, *N*- (4-hidroxifenil) etanamida; *N*-Acetyl-*p*-aminofenol.

Cristales blancos o polvo cristalino, con un punto de fusión de entre 168°C a 172°C, cuya densidad es de 1.293g/cm³ Soluble 1 en 70 de agua, 1 en 7 a 1 en 10 de etanol, y 1 en 13 de acetona, muy poco soluble en cloroformo, prácticamente insoluble en éter. Moderadamente liposoluble, con un pKa de 9.5.^{29,30}

Su actividad antipirética reside en la estructura de aminobencenos. La introducción de otros radicales en el grupo OH del *p*-aminofenol y en el NH libres de la anilina reduce su toxicidad.²

b. Mecanismo de Acción.

Se desconoce el mecanismo exacto de la acción del paracetamol aunque se sabe que actúa a nivel central. Se cree que el paracetamol aumenta el umbral al dolor inhibiendo la ciclooxigenasa (COX) en el sistema nervioso central, enzimas que participan en la síntesis de las prostaglandinas. Sin embargo, el paracetamol no inhibe las COX en los tejidos periféricos, razón por la cual carece de actividad antiinflamatoria. De esta forma, mientras que el ácido acetilsalicílico (AAS) actúa como un inhibidor irreversible de la COX y bloquea el centro activo de la enzima directamente, el paracetamol la bloquea indirectamente y este bloqueo es inútil en presencia de peróxidos.² Esto podría explicar por qué el paracetamol es eficaz en el sistema nervioso central y en células endoteliales, pero no en plaquetas y células del sistema inmunológico, las cuales tienen niveles altos de peróxidos.

El paracetamol también parece inhibir la síntesis y/o los efectos de varios mediadores químicos que sensibilizan los receptores del dolor a los estímulos mecánicos o químicos. Los efectos antipiréticos del paracetamol tienen lugar bloqueando el pirógeno endógeno en el centro hipotalámico regulador de la temperatura inhibiendo la síntesis de las prostaglandinas. El calor es disipado por vasodilatación, aumento del flujo sanguíneo periférico y sudoración. Puede producir menos irritación gástrica, debido a su escasa unión a proteínas plasmáticas, interacciona poco con otros agentes, siendo de utilidad en pacientes con problemas de coagulación. En dosis altas puede producir trastornos hepáticos.^{2,30}



c. Farmacocinética.

Se absorbe en el tracto gastrointestinal bajo un transporte pasivo y solo una pequeña porción se metaboliza en la mucosa intestinal. La absorción depende del vaciamiento gástrico. Alcanza una concentración plasmática a los 30-60 min. Es distribuido rápido y uniforme en los tejidos, la unión a proteínas plasmáticas es insignificante. Una cuarta parte de la dosis experimenta en el hígado un metabolismo de primer paso. Se metaboliza principalmente en el hígado por enzimas microsomaes hepáticas, es extensivamente metabolizado y excretado en la orina como varios conjugados: conjugados glucorónicos (45 a 55 %), como sulfato (20 a 30%) cistina y conjugado de ácido mercúrico (15-50%). Una pequeña fracción (10-15%) es convertida por el citocromo P 450 y sufre una N-hidroxilación para formar N-Acetil-benzoquinoneimina un intermediario de alta reactividad. Este metabolito es rápidamente inactivado por conjugación con la reducción del glutatión y excretada en la orina como cistina (tabla 3).^{30, 31}

El tiempo de vida media de eliminación del paracetamol es de 2-4 horas en los pacientes con la función hepática normal, siendo prácticamente indetectable en el plasma 8 horas después de su administración. En los pacientes con disfunción hepática el tiempo de vida media aumenta sustancialmente, lo que puede ocasionar el desarrollo de una necrosis hepática.³¹

Tabla 3. Parámetros farmacocinéticos y farmacodinámicos para Acetaminofén³

Fármaco	Disponibilidad por vía oral (%)	Excreción Urinaria (%)	Fijo en Plasma (%)	Depuración (L/h/70 Kg)	Volumen de distribución (L/70Kg)	Vida media (h)	Concentración máxima	Concentración Tóxica	t _{max}
Acetaminofén	88	3	0	21	67	2-4	15 µg/L	> 300 µg/L	30-60 min

d. Toxicidad.

Las sobredosis de paracetamol o el uso continuo de este fármaco pueden ocasionar hepatotoxicidad y neuropatía, debidas a un metabolito oxidativo que se produce en el hígado y, en menor grado, en el riñón. Este metabolito se une de forma covalente a las proteínas que contienen azufre, originando una necrosis celular. La reducción de las reservas de un glutatión constituye el inicio de la toxicidad hepática del paracetamol. La administración de N-acetilcisteína o metionina reducen la toxicidad hepática, pero no previene la toxicidad renal, en la que juegan un cierto papel los conjugados sulfurados del paracetamol y que se caracteriza por nefritis intersticial y necrosis capilar. Ésta toxicidad depende de la actividad de la enzima microsomal y de la disponibilidad del glutatión.

El paracetamol no debe tomarse tras consumir alcohol, debido a que el hígado, cuando está metabolizando el alcohol, no puede metabolizar simultáneamente el fármaco, aumentando por tanto el riesgo de hepatotoxicidad.

Usado responsablemente, el paracetamol es uno de los tratamientos más seguros disponibles para la analgesia. El compuesto carece de efectos sobre el sistema de la



ciclooxigenasa, por lo tanto no tiene efectos negativos sobre el esófago, estómago, intestino delgado o intestino grueso, al contrario que los AINES. Además, los pacientes con enfermedades del riñón pueden tomar paracetamol mientras que los AINES pueden provocar insuficiencia renal aguda en ciertos pacientes.

En casos aislados puede causar neutropenia, leucopenia, pancitopenia y trombocitopenia, erupción cutánea eritematosa o urticaria o bien un coma hipoglucémico. Se presenta hepatotoxicidad después de una ingestión de una sola dosis de 10-15g (150-250 mg/Kg) o en dosis de 20 a 25 g pueden ser fatales.^{2, 30}

e. Interacciones.

Los antiácidos y la comida retrasan y disminuyen la absorción oral de paracetamol. Las fenotiazinas interfieren con el centro termoregulador, con lo que su uso en combinación con el paracetamol puede ocasionar hipotermia.

Los agentes que inhiben sistema enzimático CYP2E1 o CYP1A2 pueden, en principio, reducir el riesgo de hepatotoxicidad por el paracetamol al competir con él, reduciendo la generación de metabolitos tóxicos. Algunos fármacos que inhiben dichas isoenzimas son la cimetidina, la claritromicina, la eritromicina, el ketoconazol, algunas quinolonas como la ciprofloxacina y la levofloxacina, el omeprazol y la paroxetina. Sin embargo se desconoce la significación clínica de estas posibles interacciones.²

Por el contrario, los fármacos que inducen las isoenzimas hepáticas puede incrementar el riesgo de una hepatotoxicidad por los metabolitos del paracetamol. Algunos agentes inductores hepáticos son los barbitúricos, la isoniacida, la carbamazepina, la fenitoina, la rifampina, y el ritonavir. La combinación de isoniacida y paracetamol ha ocasionado graves efectos hepatotóxicos en pacientes y estudios en ratas han demostrado que la administración previa de isoniacida agrava la hepatotoxicidad del paracetamol. También se conocen casos en los que moderadas dosis de paracetamol fueron hepatotóxicas en pacientes tratados con fenobarbital.^{2,3} No se recomienda el uso de paracetamol y salicilatos, por estar incrementado el riesgo de una nefropatía analgésica, incluyendo necrosis papilar y enfermedad renal terminal.

El paracetamol es preferible a la aspirina en los pacientes que necesiten un analgésico estando estabilizados con warfarina. Sin embargo el paracetamol también aumenta la respuesta hipoprotrombinémica de la warfarina, aumentando el riesgo de hemorragias. Se desconoce el mecanismo exacto de esta interacción aunque es posible que sea debida a una competencia entre fármacos por los sistemas enzimáticos que los metabolizan.

Las concentraciones plasmáticas de paracetamol aumentan un 50% después de administración de diflunisal, mientras que las concentraciones de este último no son afectadas. Los pacientes tratados con prilocaina tienen un mayor riesgo desarrollar metahemoglobinemia.^{2,3}



f. Usos Terapéuticos.

Es un sustituto apropiado de la aspirina en cuanto a los efectos analgésicos y antipiréticos, tiene un valor especial para los pacientes en quienes está contraindicada la aspirina, aquellos con úlcera péptica o cuando la prolongación del tiempo de sangría causada por la aspirina podría ser desventaja.²

g. Preparados y Vías de Administración.

Se comercializa bajo muchos nombres registrados (Tempra,[®] Tylenol[®]). Los preparados incluyen comprimidos (160, 325, 500 y 650mg, cápsulas (325 y 500mg), supositorios comprimidos masticables, obleas, elixires y soluciones. La dosis convencional de acetaminofén es de 325 a 1000mg en adultos (650mg por vía rectal); la dosis diaria total no debe exceder 4000mg, según la edad y el peso, no deben ser administrados más de 5 dosis en 24h. El acetaminofén no debe administrarse más de 10 días ni a niños muy pequeños, excepto por indicación del medico.^{2, 3, 29}

F. CROMATOGRAFÍA DE LIQUIDOS DE ALTA RESOLUCIÓN (CLAR).

La cromatografía es la migración diferencial de un soluto a través de 2 fases. El sistema está compuesto por una fase estacionaria (puede ser un sólido o líquido soportado por un sólido) y una fase móvil (puede ser un líquido o un gas). El proceso de separación se da por medio de la interacción de las moléculas de un compuesto a separar con la fase estacionaria, es por eso que existen diferentes tipos de cromatografía, entre ellas se encuentran:³²

Tipos de
Cromatografía

- Cromatografía de Adsorción o líquido-sólido.
- Cromatografía de Reparto o líquido-líquido.
- Cromatografía de Intercambio iónico.
- Cromatografía de Exclusión molecular.
- Cromatografía de Afinidad.

En este caso se hablará de la cromatografía de líquidos de alta resolución (High Performance Liquid Chromatography), la cual, es una técnica muy utilizada para separar los componentes presentes en muestras ya sea orgánicas, inorgánicas y/o biológicas.



El fundamento de la cromatografía de líquidos de alta resolución es la migración diferencial que se da como resultado del equilibrio en la distribución de los componentes de una mezcla entre la fase estacionaria y la fase móvil. Estos componentes se aíslan en la columna y al salir son transportados por la fase móvil en el orden en que salieron, hacia un detector, por lo regular espectrofotométrico donde se registra una respuesta basada en una propiedad fisicoquímica de la sustancia eluida, la cual, es proporcional a su concentración y sus tiempos de retención en la columna (Figura 6).

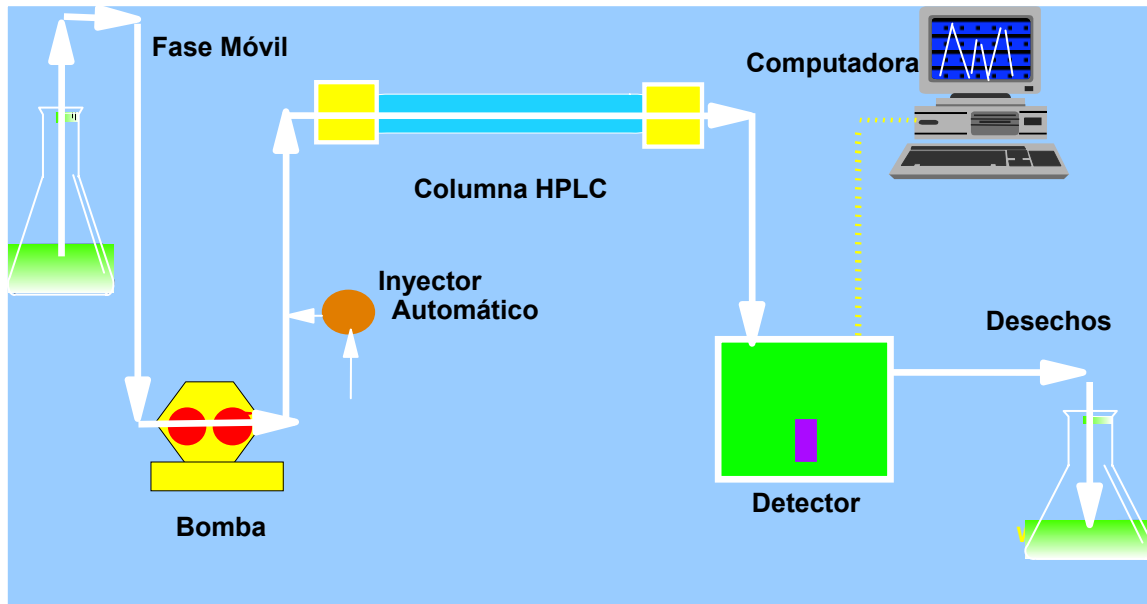


Figura 6. Esquema general del sistema de HPLC. (HPLC [en línea], 2008).³³

El cromatograma muestra a cada compuesto en forma de picos simétricos con un tiempo de retención característico de cada sustancia es por eso que el tiempo puede ser de gran ayuda para la identificación de compuestos. Los mecanismos o procesos 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, clasificándola según la naturaleza de la fase estacionaria.^{32,34}

1. Componentes del Equipo.

a. Columnas. Es parte importante en la cromatografía, ya que es en ésta donde se lleva a cabo la separación de los componentes, por lo regular son de acero inoxidable debido a la habilidad para resistir altas presiones y por ser un material inerte. Pueden ser de teflón o titanio ya que se ha observado ser un buen material de acero inoxidable. 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 empaquetan 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. La degradación de la columna ocurre cuando existe un aumento en la concentración de sales, es por esto que se agregan largas cadenas de carbono, ya que da mayor estabilidad a la columna, además de que deben limpiarse con ácido nítrico 6 N cada 6 meses.^{32,34}

b. Inyectores. Las muestras se inyectan en el HPLC vía un puerto de inyección, consiste comúnmente en una válvula de la inyección y el lazo de la muestra. La muestra se disuelve típicamente en la fase móvil antes de la inyección en el lazo de la muestra. La muestra después se introduce dentro de una jeringuilla y se inyecta en el lazo vía la válvula de la inyección. Una rotación del rotor cierra la válvula y abre el lazo para inyectar la muestra en la corriente de la fase móvil. Los volúmenes del lazo pueden extenderse entre 10 y 500 μL . En sistemas modernos del HPLC, la inyección de la muestra se automatiza típicamente.^{32,34}

Existen dos tipos de inyectores, el inyector de desplazamiento y el de jeringas. Los inyectores de desplazamiento tienen a la muestra forzada dentro de un circuito lo cual dificulta que pueda reproducirse cuando sólo es llenado parcialmente. Los inyectores tipo jeringa atraen la muestra a través del circuito, se ha observado que tiene mejor precisión como un llenado parcial además de ser versátil.^{29,30}

c. Sistema de Detección. El sistema de detección empleado para HPLC es basado sobre instrumentos que responden a una propiedad fisicoquímica particular de la muestra eluida. Su eficiencia depende de la relación entre la cantidad física medida y la composición del eluyente.

El detector espectrofotométrico es muy utilizado a una longitud de onda fija y a bajas presiones dando origen a rendimientos de alta energía. La razón más popular para ser utilizado es que es durable y económico, se puede trabajar a varias longitudes de onda en un rango de 214-229 nm con el uso de lámparas de zinc y cadmio y con lámparas de fósforo a 280-546 nm. El detector de fluorescencia se emplea para sustancia que presentan el fenómeno de luminiscencia cuando un compuesto absorbe radiación UV o visible y que emite a una longitud de onda determinada, cabe mencionar la importancia de pH de la fase móvil ya que de éste depende la eficiencia de la fluorescencia. El detector de absorción y emisión atómica se usa en ensayos donde la muestra contiene elementos metálicos y el detector polarimétrico se emplea para la determinación de pureza óptica de fármacos.^{32,34}

d. Bomba. Se necesita de una bomba capaz de operar a altas presiones y que sea capaz de impulsar a la fase móvil dentro de la columna con una presión de 600 psi. Es necesario que en las bombas sea eliminada toda aquella interferencia de iones metálicos.

Se emplean columnas con un flujo de 0.1 a 4.5 mL/min con un 0.03 % de exactitud y 0.1 % de reproducibilidad. Se debe tener en cuenta la eliminación de gases disueltos y



partículas de polvo provenientes de la fase móvil. Existen dos tipos de bombas: de flujo constante y de presión constante.

Además existen dos tipos de elusión: la elusión con un solo solvente de composición constante (elusión isocrática) y la elusión con gradiente, donde se utilizan dos (y algunas veces más) sistemas de disolvente con distinta polaridad. La proporción de los dos disolventes varía en forma programada, en ocasiones es continua (lineal) y otras veces se hace por etapas.

1). Bombas de pistón. Consisten en un pistón impulsado por motor pequeño que se mueve rápidamente hacia adelante y hacia atrás en un compartimiento hidráulico que pueda variar a partir de 35-400 μ L en volumen.

En el movimiento trasero, la válvula de la columna de la separación es cerrada, y el pistón tira adentro del solvente del depósito de la fase móvil. En el movimiento delantero, la bomba empuja el solvente hacia fuera a la columna del depósito. Una amplia gama de índices de corriente puede ser lograda alterando el volumen de movimiento del pistón durante cada ciclo, o alterando la frecuencia del movimiento.

2). Bombas de jeringuilla. Es el más conveniente para las columnas pequeñas porque esta bomba entrega solamente un volumen finito de la fase móvil antes de que tenga que ser rellenada. Estas bombas tienen un volumen entre 250 a 500 mL. La bomba funciona por un tornillo de posicionamiento motorizado que entrega fase móvil a la columna en una tarifa constante. El índice de la entrega solvente es controlado cambiando el voltaje en el motor.

En bombas constantes de presión la fase móvil se conduce a través de la columna con el uso de la presión de un cilindro de gas. Una fuente de baja presión del gas es necesaria para generar presiones de alta capacidad de líquido. El arreglo de la válvula permite el repuesto rápido del compartimiento del solvente cuya capacidad es cerca de 70 mL. Esto proporciona índices de corriente continuos de la fase móvil.^{32,34}

e. Fase Móvil. En HPLC se refiere al solvente que es aplicado continuamente a la columna, o a la fase estacionaria. La fase móvil actúa como portador para la solución de la muestra. Una solución de la muestra se inyecta en la fase móvil de un análisis a través del puerto del inyector. Pues una solución de la muestra atraviesa una columna con la fase móvil, los componentes de esa solución emigran según las interacciones no-covalentes del compuesto con la columna.

Las interacciones químicas de la fase móvil y de la muestra, con la columna, determinan el grado de la migración y de la separación de los componentes contenidos en la muestra. Por ejemplo, esas muestras que tienen interacciones más fuertes con la fase móvil que con la fase estacionaria emigrarán de la columna más rápidamente, teniendo así un tiempo de retención más corto. La fase móvil se puede alterar para manipular las interacciones de la muestra y de la fase estacionaria. Hay varios tipos de fases móviles, éstas incluye: la fase móvil Isocrática y gradiente. En la elusión isocrática se enjuagan los compuestos usando la composición constante de la fase móvil.



Este tipo de elusión es simple y barato, pero la resolución de algunos compuestos es cuestionable y la elusión no se puede obtener en una cantidad de tiempo razonable. En el inicio de la introducción de la muestra, los compuestos se conservan inicialmente en la entrada de la columna. El compuesto comienza a emigrar con la fase estacionaria cada uno de los otros compuestos en la muestra emigra posteriormente mientras que sus valores de k disminuyen.^{32,34}



III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

Uno de los padecimientos más importantes a nivel mundial, que se ha convertido en un serio problema de salud pública que afecta a toda la sociedad sin importar su estado de desarrollo, es sufrir una lesión traumática de médula espinal (LTME). Dado que una lesión de éste tipo lleva a desencadenar una serie de eventos que llegan a alterar la respuesta del organismo, es por ello la gran importancia de tratar de definir por medio de estudios experimentales en animales perfiles farmacocinéticos de medicamentos que en un futuro serán parte de una terapia rehabilitatoria.^{23, 35}

Al sufrir un trastorno de éste tipo en específico a un nivel torácico T9, los eventos posteriores que afectan al organismo, no sólo es la pérdida de movimiento y sensibilidad, también se evidencian cambios sistémicos a nivel del sistema gastrointestinal donde la motilidad, el vaciamiento gástrico, la irrigación sanguínea, factores que ayudan a la absorción de medicamentos, se han reportado con alteraciones.²²⁻²⁵

Estudios previos realizados en animales y en seres humanos, con lesión medular, han demostrado que la presencia de ésta con lleva a una alteración en el tiempo del vaciado gástrico, lo cual afecta la absorción de medicamentos provocando que no se alcance la concentración plasmática mínima para lograr el efecto terapéutico deseado, o bien el exceder los niveles de concentración plasmática hasta llegar a un nivel tóxico.^{22, 35, 36,37}

Por otra parte, un factor importante que puede llegar a influir en la biodisponibilidad y farmacocinética de un principio activo es el género, en líneas generales, las hembras son mucho más sensibles a la acción de los fármacos que los machos, esto parece deberse a la diferencia en la dotación hormonal, el periodo menstrual, la menopausia, el embarazo, dado que al existir un alto nivel de progesterona induce una interferencia en la función de las enzimas hepáticas responsables de la biotransformación, asimismo provoca una relajación del músculo liso del intestino y el estómago, dando como resultado un retardo en el tiempo de vaciado gástrico, por lo tanto, la absorción de los fármacos también se ve retardada, provocando alteraciones no solo a nivel farmacocinético, sino también a nivel efecto.⁹⁻¹¹

En base a lo anterior el presente estudio se realizó empleando primates no humanos hembras (monos *Rhesus macaca mulata*), con lo que se espera contribuir en el conocimiento de las alteraciones farmacocinéticas de los fármacos de uso común en un modelo de lesión traumática de médula experimental y que en un futuro no muy lejano que plantee la necesidad de considerar la individualización terapéutica de los fármacos en éste tipo de pacientes.



IV. OBJETIVOS.

1. Objetivo General:

Determinar la biodisponibilidad del acetaminofén administrado por vía oral en presencia de una lesión medular experimental aguda a nivel de la vértebra torácica 9 (T9) en monos *Rhesus* hembra.

2. Objetivos particulares

- Reproducir la confiabilidad del método analítico para cuantificar acetaminofén por medio de cromatografía de líquidos de alta resolución.
- Determinar los parámetros farmacocinéticos (C_{max} , t_{max} , ABC y $t_{1/2}$) de acetaminofén administrado por vía oral en monos *Rhesus* hembra.
- Evaluar los parámetros farmacocinéticos (C_{max} , t_{max} , ABC y $t_{1/2}$) después de una lesión medular aguda a nivel de la vértebra T9 de acetaminofén administrado vía oral en monos *Rhesus* hembra.
- Establecer la influencia del género en la biodisponibilidad de acetaminofén en presencia de una lesión medular experimental aguda.



V. HIPOTESIS.

La lesión medular aguda a nivel de la vértebra torácica 9 (T9) en monos *Rhesus* hembra provocará alteraciones en el sistema gastrointestinal que se verán reflejadas en la biodisponibilidad de acetaminofén administrado por vía oral, de manera similar a lo reportado para monos *Rhesus* macho.



VI. DISEÑO EXPERIMENTAL.

1. CLASIFICACIÓN DEL ESTUDIO.

Actitud del Investigador	Época de recolección de información	Cinética de estudio	Cantidad de población
Experimental	Prospectivo con seguimiento	Longitudinal	Comparativo

2. POBLACIÓN OBJETIVO.

Primates no humanos hembras *Rhesus macaca mulata*.

a. Población para estudiar.

4 primates no humanos hembras *Rhesus*, sanas, de entre 3 y 8 años de edad, con un peso aproximado de 4 a 6 kg, con lesión medular a nivel T9.

b. Criterios de inclusión.

- Género: Hembra.
- Edad: 3 a 8 años.
- Peso: 4 a 6 Kg.
- Especie: *Rhesus macaca mulata*.
- Nivel de lesión: Vértebra torácica 9 (T9).
- Método de lesión: Compresión 100%.
- En ayuno 12 horas antes del estudio.

c. Criterios de Exclusión.

- Enfermedad.
- Efectos adversos al medicamento.
- Periodo menstrual.

d. Criterios de eliminación.

- Depresión.
- Deceso.



3. METODOLOGIA.

3.1. Material.

- Vaso de precipitado de distintas capacidades.
- Matraces volumétricos de 10, 25 y de 1000 mL.
- Probetas graduadas de 100, 500, y de 1000 mL.
- Pipetas semiautomáticas Eppendorf.
- Tubos Eppendorf de 1.5 mL.
- Papel glassin.
- Espátula de acero inoxidable.
- Fracos de vidrio y plástico de 20 mL.
- Jeringas de 10 mL.
- Tubos cónicos de vidrio de 13 X 18 cm.
- Gradilla.

3.2. Reactivos.

- Acetato de etilo J:T: Baker Lote 509528 grado HPLC.
- Acetonitrilo J.T. Baker Lote B14C51 grado HPLC.
- Acetaminofén polvo USP Lote 6088903A-182.
- Fenacetina estándar secundario Sigma Lote 04-02-6017.
- Hidróxido de sodio lentejas Merck. Lote 9052256.
- Agua destilada y deionizada grado HPLC.
- Metanol J.T. Baker Lote A27C21 grado HPLC.
- Heparina sódica Sigma varios lotes.
- Fosfato de amonio monobásico reactivo analítico.
- Plasma de primate no humano antes y después de la intervención quirúrgica.
- Acetaminofén solución pediátrica Tempra[®]. Mead Johnson varios lotes.

3.3. 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
- Centrífuga Fisher Scientific Maratón[®] 26KM
- Equipo desionizador de agua Millipore Milli-Q Water System.[®]
- Parrilla de agitación (Vortex).
- Silla de contención para los primates sometidos al estudio.
- Catéter Fogarty Edwards[®] para embolectomía de doble calibre 6FR, 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 μm 4.6 mm x 150 mm.
- Precolumna Symmetry Sentry® 3.9 x 20 mm.

3.4. Procedimiento General.

1. Elaborar las curvas de calibración para acetaminofén por triplicado en plasma de mono en las concentraciones 2.5, 5, 10, 20, 40, y 80 $\mu\text{g/mL}$, empleando fenacetina como estándar interno en concentración de 100 $\mu\text{g/mL}$, y una solución blanco.
2. Determinar los parámetros de precisión, exactitud, linealidad y selectividad de la curva de calibración en plasma de mono en concentraciones de 2.5, 5, 10, 20, 40, y 80 $\mu\text{g/mL}$.
3. Realizar el estudio farmacocinético de acetaminofén administrado por vía oral (100 mg/Kg), en 4 primates no humanos hembras sin afección alguna. Planteando el esquema de muestreo para la toma de muestras sanguíneas (1.5 mL) 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 min después de la administración.
4. Realizar el estudio farmacocinético de acetaminofén por vía oral (100 mg/Kg en cuatro primates no humanos hembras con lesión traumática de médula espinal (LTME), a nivel T9 provocada por compresión medular de la misma intensidad en todos los casos, siguiendo el mismo esquema de muestreo.
5. Cuantificar la concentración del fármaco por medio de la cromatografía de líquidos, empleando como detector el espectrofotómetro de luz UV a una longitud de onda de 254 nm.
6. Calcular los parámetros farmacocinéticos de cada muestra mediante el programa Winnolin profesional 2.1,® para realizar el análisis de los resultados.
7. Calcular el ABC, C_{max} , t_{max} y $t_{1/2}$ de cada muestra y comparar por medio de un análisis estadístico por t de student con un nivel de significancia de 0.05, y determinar si existe diferencia significativa, en la biodisponibilidad entre hembras y machos para cada parámetro, empleando el programa SigmaStat.®



4. DESARROLLO EXPERIMENTAL.

4.1. Manejo de Primates Sometidos a Investigación.

4.1.1. Manejo de Primates antes del Tratamiento Quirúrgico.

Los primates no humanos hembras previamente adiestradas para el estudio con ayuno de 12 horas, se colocaron en una silla de contención para el estudio farmacocinético. Se canularon para la toma de muestras en una de la venas centrales de las extremidades superiores, usando un catéter de polietileno del No. 20. Administrando el acetaminofén en una dosis oral de 100 mg/Kg de peso utilizando una sonda orogástrica. Tomando muestras de 1 a 1.5 mL de sangre antes de la administración y a los tiempos 7.5, 15, 30, 45, 60, 75, 90, 120, 150, 180, 240, 360, 480, y 600 min después de la administración. Las muestras se recibieron en tubos eppendorf para separar el plasma por centrifugación (8000 rpm x 5 min), una vez obtenidas se mantuvieron en congelamiento a -20°C hasta el momento del análisis.

4.1.2. Tratamiento Quirúrgico.

Anestesia: Se empleó la mezcla tiletamina-zolacepam (Zoletil[®]), a manera de inductor para la intubación endotraqueal (3mg/Kg), y con isoflurano al 2 % como anestesia general inhalada para mantenimiento. Se monitorearon sus constantes fisiológicas (frecuencia cardiaca, frecuencia respiratoria, tensión arterial, temperatura y saturación de oxígeno), a través de un monitor cardiaco.

Cirugía y cuidados. La 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 que se dirigió hacia la vértebra torácica T9 a través del espacio epidural.

De esta manera el catéter quedó en posición dorso-central respecto a la médula espinal y con el globo desinflado en la porción central de T9, mismo que se infló de manera súbita con el volumen del líquido, de manera que su diámetro fué igual a la distancia antero-posterior del canal raquídeo (medido en cada animal con tomografía), para producir compresión medular al 100 % para cada primate, dejando inflado durante 5 minutos, posteriormente se desinfló, retirando el catéter, suturando la incisión por planos anatómicos.

Después de la cirugía los primates no humanos fueron confinados en jaulas individuales y alimentados con pellets y agua *ad libitum*. El vaciado de la vejiga se realizó manualmente las veces que fué necesario después del tratamiento quirúrgico y antes del estudio farmacocinético.



4.1.3. Manejo de Primates después del Tratamiento Quirúrgico.

24 horas después del tratamiento quirúrgico los primates no humanos hembras ya intervenidos y con 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 muestras, de la misma forma que antes de la lesión, tomando en cuenta los cuidados necesarios debido a su estado. Administrando por sonda vía oral el acetaminofén en una dosis de 100 mg/Kg de peso, posteriormente se tomaron muestras de 1 a 1.5 mL de sangre antes de la administración y a los tiempos antes mencionados después de la administración. Las muestras fueron recibidas en tubos eppendorf etiquetados para separar el plasma por centrifugación, mismo que se congeló a $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ hasta el momento del análisis.

5. CURVA DE CALIBRACION PREVIA AL ESTUDIO.

Solución madre de Acetaminofén: Se pesaron 25mg de acetaminofén y se depositaron en un matraz volumétrico de 25mL, se disolvió y se aforó con agua destilada para obtener una concentración de 1mg/mL.

Solución madre de Fenacetina: Se pesaron 25mg de fenacetina, se depositó en un matraz volumétrico de 25ml, posteriormente se disolvió y se aforó con metanol para obtener una concentración de 1mg/mL.

Posteriormente se midió 1mL de la solución madre y se aforó a 10mL en un matraz volumétrico para obtener una concentración de 100 $\mu\text{g/mL}$, después se agregó esta solución a las muestras del estudio farmacocinético.

Solución de NaOH 0.05M: Se pesaron 100mg de NaOH, el cual se llevó a un matraz volumétrico de 50mL, se disolvió y se aforó con agua destilada.

Curva estándar. El intervalo de concentración de acetaminofén para la curva constó de 6 puntos; 2.5, 5, 10, 20, 40, 80 $\mu\text{g/mL}$ y la concentración del estándar interno fué de 100 $\mu\text{g/mL}$.

Para la preparación de la curva estándar se tomaron los volúmenes indicados en la tabla 4 para cada uno de los puntos, aforando a 10mL con agua destilada.



Tabla 4. Curva de Calibración.

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

Procedimiento.

Fueron depositados en los tubos eppendorf previamente etiquetados, 100 μL de plasma de primate no humano y se añadieron 100 μL de las soluciones estándar de acetaminofén/fenacetina (tabla 4), posteriormente se agitaron por 30 segundos. Se adicionaron a cada tubo 20 μL de NaOH 0.05M, agitando nuevamente 30 segundos. A continuación se agregó a cada tubo 1mL de acetato de etilo y se agitaron por 3 minutos. En seguida cada tubo fué centrifugado por 10 minutos a una velocidad de 10000rpm.

Se extrajo la fase orgánica que contiene el acetaminofén y la fenacetina en tubos cónicos de vidrio, llevando a evaporación en una atmósfera de nitrógeno a una temperatura de 60 $^{\circ}\text{C}$. Para llevar a cabo la cuantificación se reconstituyó cada muestra con 100 μL de fase móvil, para inmediatamente inyectar 60 μL al cromatógrafo.

Preparación de Fase móvil.

La fase móvil empleada fué fosfato de amonio monobásico con acetonitrilo en una proporción 70:30 v/v.

Se pesaron 576.5 mg de fosfato de amonio monobásico, se depositó en un matraz volumétrico de 1000 mL y se aforó con agua destilada, ajustando el pH a 7.5 con hidróxido de sodio 4 M.

6. SISTEMA CROMATOGRAFICO.

- Columna Symmetry C18 5.0 μm 4.6 mmx150 mm
- Precolumna Waters
- Longitud de onda 254 nm
- Velocidad de Flujo 1.5 mL/min
- Volumen de Loop 20 μL
- Temperatura ambiente.



7. Manejo y análisis de las muestras biológicas de primates hembras sometidos a estudio.

Una vez obtenido el plasma de los primates se descongelarán a temperatura ambiente para su análisis. En tubos eppendorf previamente etiquetados con los tiempos de muestreo se adicionaron 100 μL del plasma del primate tomado en cada tiempo. A cada tubo se le añadió 100 μL de la solución de fenacetina (estándar interno), agitando por 30 seg. Para después agregar 20 μL de NaOH 0.05M, agitando nuevamente por 30 seg, a cada tubo se le adicionó 1 mL de acetato de etilo. Posteriormente cada tubo se centrifugó a una velocidad de 10000 rpm/10 min; separando la fase orgánica y evaporando en atmósfera de nitrógeno con una temperatura de 60 °C y a continuación se reconstituyó con 100 μL de fase móvil e inmediatamente después cada muestra se inyectó al cromatógrafo

8. Obtención de parámetros farmacocinéticos.

Una vez determinadas las concentraciones plasmáticas de acetaminofén en las muestras biológicas, se construyeron los cursos temporales de concentración plasmática *versus* tiempo y se determinó directamente de éstos la concentración plasmática máxima, el tiempo máximo al que se alcanzó la concentración máxima, el área bajo la curva y el tiempo de vida media fueron calculados con ayuda de software WinNonlin versión 2.1[®].

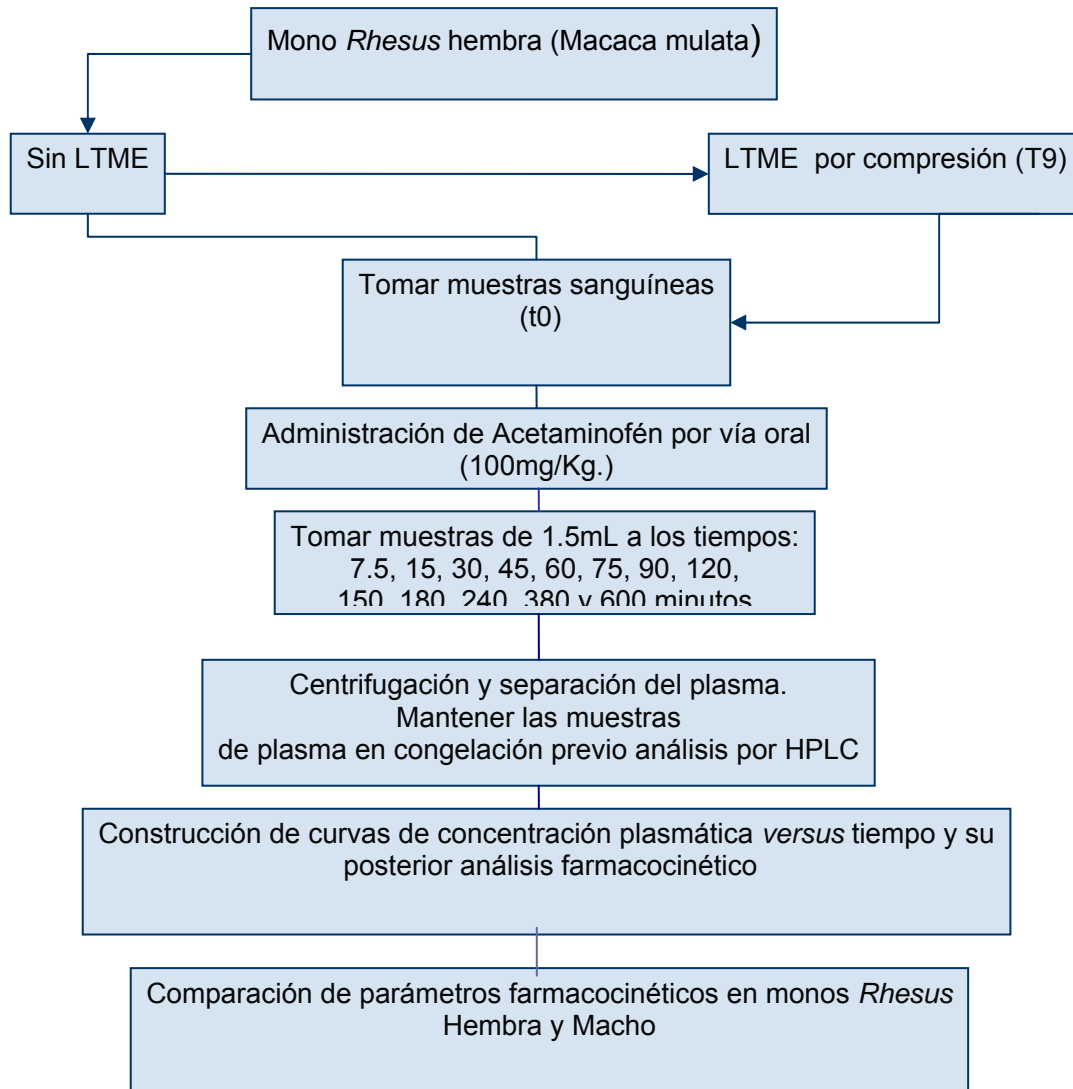
9. Comparación de parámetros farmacocinéticos por género.

a). La comparación para cada uno de los parámetros farmacocinéticos obtenidos (C_{max} , ABC, t_{max} y $t_{1/2}$) de monos *Rhesus* hembras sin lesión medular y con lesión medular se realizó a través de un análisis estadístico por t de student con un nivel de significancia de 0.05.

b). La comparación de los parámetros farmacocinéticos (C_{max} , ABC, t_{max} y $t_{1/2}$) obtenidos en monos *Rhesus* hembra entre los parámetros referidos para monos *Rhesus* macho,³⁷ se realizaron a través de un análisis estadístico por t de student con un nivel de significancia de 0.05.



10. Diagrama de Flujo.





VII. RESULTADOS.

1. Método y Perfiles Farmacocinéticos.

a. Curva de Calibración.

Se llevó a cabo la confiabilidad del método analítico para la cuantificación de acetaminofén evaluando linealidad, exactitud, precisión y selectividad, en el rango de concentración previamente validado³⁸

La curva de calibración se realizó en plasma de primate no humano, empleando una solución madre de acetaminofén en concentración de 100mg/mL, para obtener finalmente concentraciones de 2.5, 5.0, 10, 20, 40, y 80 $\mu\text{g/mL}$, utilizando como estándar interno fenacetina. La relación de alturas (altura de acetaminofén/altura de fenacetina) vs. concentración de acetaminofén ($\mu\text{g/mL}$), describe una función lineal (Figura 7), cuya ecuación es:

$$y = 0.0127x + 0.0173$$

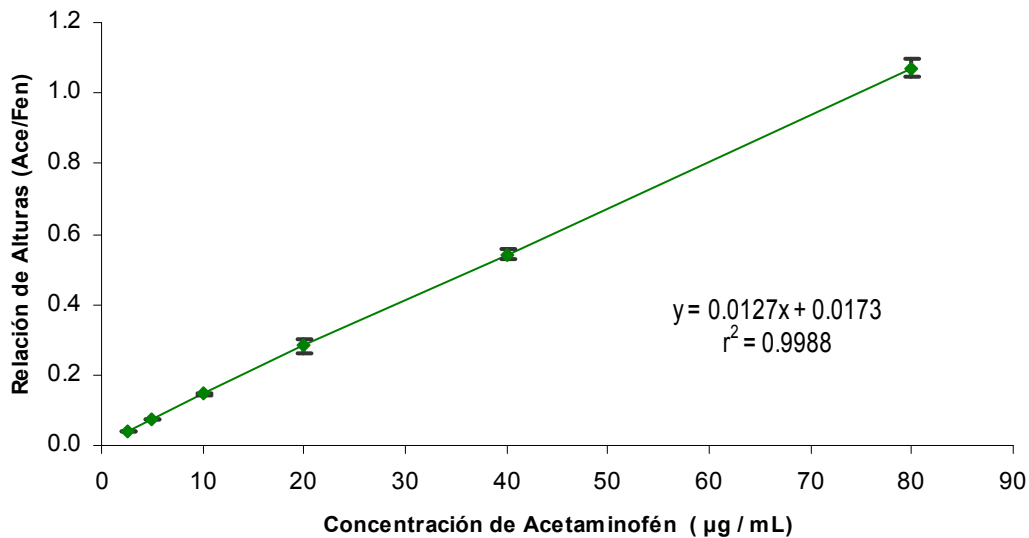


Figura 7. Curva estándar de acetaminofén en plasma de Mono *Rhesus*



1). Exactitud.

La exactitud y precisión en el intervalo de cuantificación del principio activo, se presentan en el cuadro 1 y 2.

En el cuadro 1 se muestra cada uno de los valores promedio del valor nominal de las concentraciones experimentales de acetaminofén realizados por triplicado, todos los niveles no sobrepasan el rango permitido para considerar exacto el método ($\pm 15\%$ del valor nominal).^{39,40}

Concentración Teórica $\mu\text{g/mL}$	Concentración experimental $\mu\text{g/mL}$	Promedio % de Recobro	% CV criterio
2.5	2.4943	99.7126	20
5	5.0407	100.4128	15
10	9.8085	99.4011	15
20	19.4276	99.1663	15
40	37.7511	97.7998	15
80	69.9542	95.9434	15

Cuadro 1. Valores promedio de concentración experimental en la curva de calibración de acetaminofén en plasma de mono por triplicado, el CV (Coeficiente de variación) no excede los criterios de aceptación, demostrando la exactitud del método.

2). Precisión.

En el cuadro 2 se puede observar que cada uno de los niveles de concentración no muestran variación mayor a la establecida en el criterio de aceptación.^{39, 40}

Concentración $\mu\text{g/mL}$	Relación de Alturas 1	Relación de Alturas 2	Relación de Alturas 3	Promedio	Desvest	%CV.
2.5	0.0372	0.0369	0.0367	0.03696	0.00025	0.6794
5	0.0737	0.0740	0.0743	0.07404	0.00030	0.4011
10	0.1459	0.1408	0.1435	0.14346	0.00252	1.7595
20	0.28275	0.2832	0.2845	0.28351	0.00090	0.3178
40	0.5499	0.5561	0.5447	0.55030	0.00571	1.0376
80	1.0229	1.0111	1.0234	1.01918	0.00695	0.6819

Cuadro 2. Precisión de la curva estándar de acetaminofén en primate no humano realizada por triplicado, mostrando la precisión del método.



De acuerdo a lo observado en el cuadro 1 y 2 se puede demostrar que el método empleado tanto en la extracción como para la cuantificación de acetaminofén es preciso y exacto.^{39,40}

3) Selectividad.

El siguiente cromatograma muestra (Figura 8) que no existe ninguna interferencia en cuanto a productos endógenos provenientes de metabolitos o productos de degradación del acetaminofén cuando se llevó a cabo un análisis de la preparación de una solución con plasma de primate no humano.³⁸⁻⁴⁰

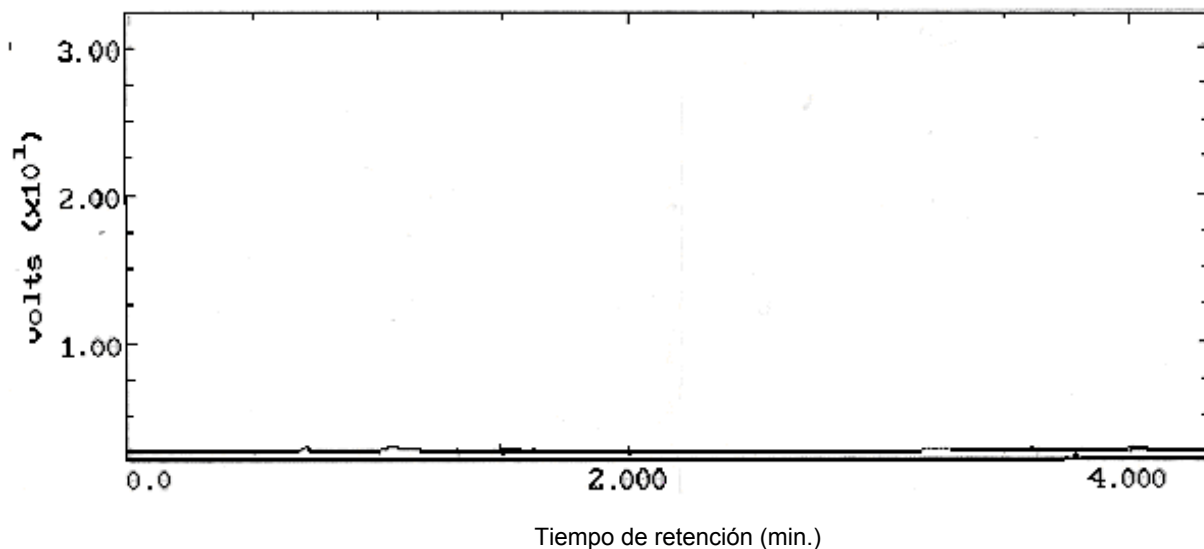


Figura 8. Cromatograma de una solución blanco preparada con plasma de primate no humano.

Evidenciando que el método empleado es selectivo para la cuantificación del analito, en este caso acetaminofén. La resolución del sistema es la apropiada ya que los tiempos de retención tanto del acetaminofén como para la fenacetina se encuentran a una distancia de 2.3 minutos como se puede observar en la figura 9, la cual muestra un tiempo de retención para acetaminofén de 1.4 min (5.0 $\mu\text{g/mL}$) y para el estándar interno fenacetina de 3.7 min (100 $\mu\text{g/mL}$).^{39,40}

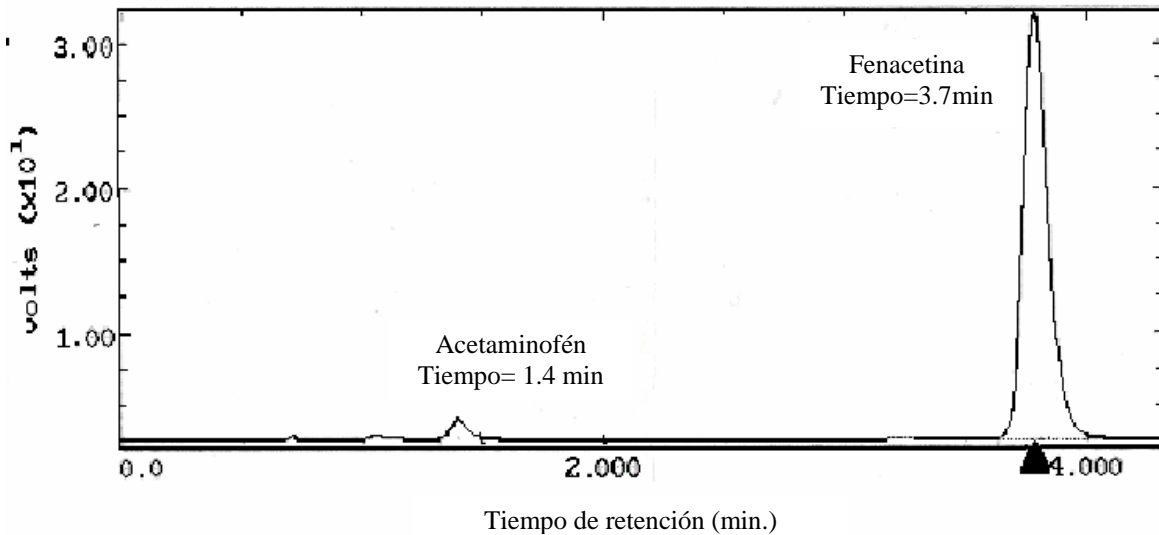


Figura 9. Cromatograma de una solución de acetaminofén 5.0 µg/mL y fenacetina (estándar interno) 100 µg/mL.

b. Farmacocinética de Acetaminofén en Monos *Rhesus* Hembra sin LTME (Lesión Traumática de Médula Espinal).

Con la finalidad de caracterizar la farmacocinética del acetaminofén y su variabilidad en cada individuo antes del tratamiento quirúrgico. A cuatro monos *Rhesus* hembra mulata macaca, sanas entre 3 y 8 años de edad con un peso aproximado de 4 a 6 Kg se les administraron 100mg/Kg de acetaminofén por vía oral. Los perfiles plasmáticos de acetaminofén obtenidos se muestran en la figura 10.

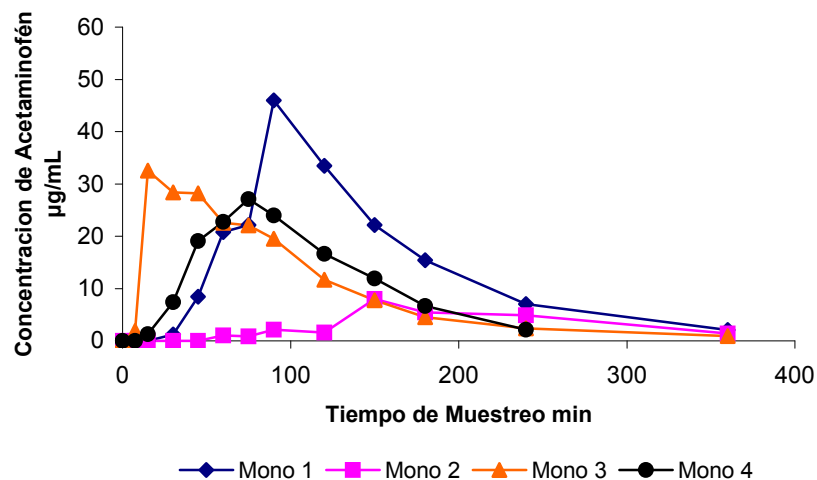


Figura 10. Perfiles plasmáticos de acetaminofén vs. tiempo en cuatro monos hembra sin LTME después de una administración oral de 100 mg/kg de acetaminofén.



En el cuadro 3 se puede observar el valor de los parámetros farmacocinéticos determinados, después de una administración oral de 100mg/Kg de acetaminofén en 4 monos hembra sin afección alguna.

Mono	C _{max} (µg/mL)	t _{max} (min)	ABC _{0-t} (µg*min/ml)	ABC _{0-INF} (µg*min/mL)	t _{1/2} (min)
Mono 1	46.0045	90	4945.2282	5122.0101	59.4815
Mono 2	8.0237	150	1135.5236	1315.1357	87.7613
Mono 3	32.5484	15	3392.7066	3494.6248	78.2653
Mono 4	27.0993	75	2920.0449	3034.5932	36.6523

Cuadro 3. Parámetros farmacocinéticos después de una administración oral de 100mg/Kg de acetaminofén en cuatro monos *Rhesus* hembra.

En la figura 11 se pueden observar el promedio de los perfiles plasmáticos de la concentración de acetaminofén ± su error estándar en monos *Rhesus* hembra sin afección alguna y los valores promedio de cada uno de los parámetros farmacocinéticos determinados ± la desviación estándar (cuadro 4).

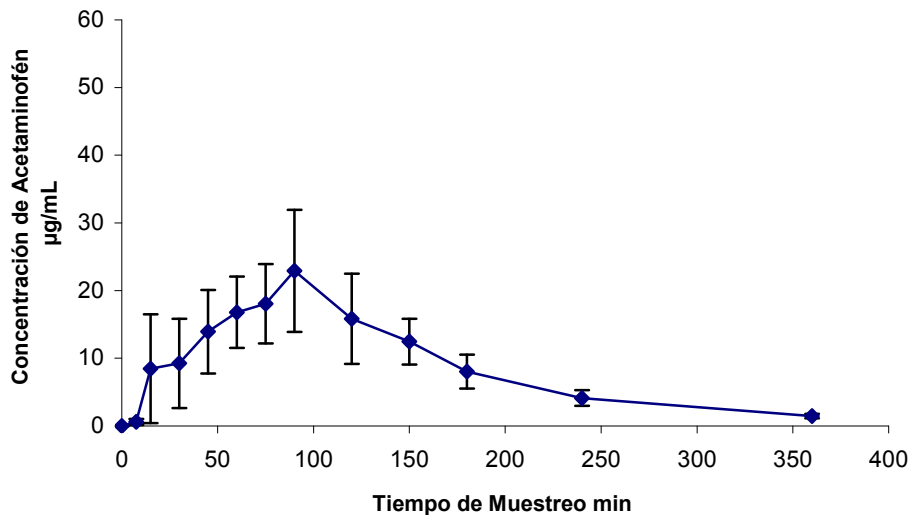


Figura 11. Promedio de los perfiles plasmáticos de acetaminofén después de una dosis única de 100mg/Kg (vía oral) en cuatro monos hembra sin afección alguna ± error estándar.

C _{max} (µg/mL)	t _{max} (min)	ABC _{0-t} (µg*min/ml)	ABC _{INF} (µg*min/mL)	t _{1/2} (min)
28.418 ± 7.8740	82.5 ± 27.7263	3098.37 ± 784.3300	3241.59 ± 782.8409	65.54 ± 11.2802

Cuadro 4. Promedio de los parámetros farmacocinéticos de acetaminofén después de una dosis oral de 100mg/Kg en monos *Rhesus* hembra ± desviación estándar.



c. Farmacocinética de Acetaminofén en Monos *Rhesus* Hembra 24 h después de una LTME.

Para evidenciar la influencia que puede presentarse en la farmacocinética del acetaminofén bajo una LTME, a cuatro monos *Rhesus* hembra, se les practico una lesión traumática de médula espinal a un nivel de la vértebra torácica T9 por el método de compresión, para 24 horas después administrarles una dosis única de acetaminofén de 100mg/Kg de peso. Cabe mencionar que antes de comenzar el estudio todos los individuos presentaron actividad motora normal, así como paraplejia flácida posterior a la lesión medular. Los cursos temporales de acetaminofén después de la lesión se muestran en la figura 12.

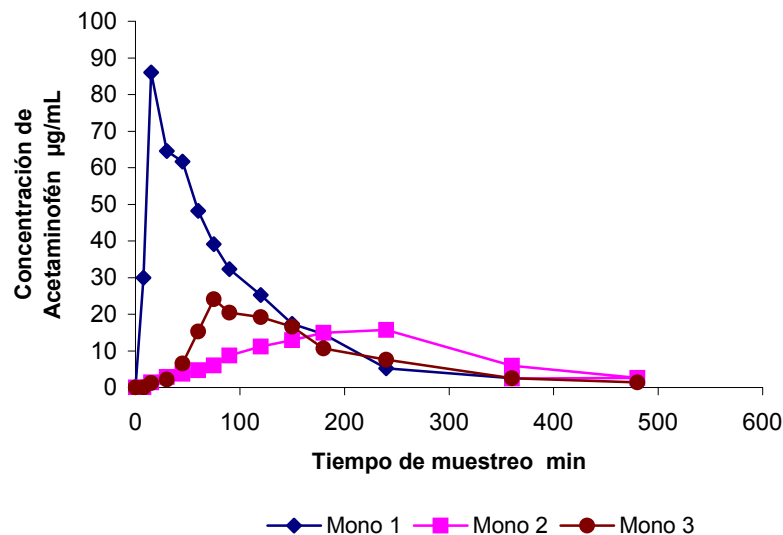


Figura 12. Perfiles plasmáticos de acetaminofén vs. tiempo en monos *Rhesus* hembra con LTME, después de una dosis (vía oral) de 100mg/Kg de peso.

En la figura 13 se puede observar una alta variabilidad al presentar el promedio de los perfiles farmacocinéticos en monos *Rhesus* hembra obtenidos, bajo la influencia de una LTME, repercutiendo en valores altos de desviación estándar para cada valor del promedio del parámetro farmacocinético (cuadro 5).

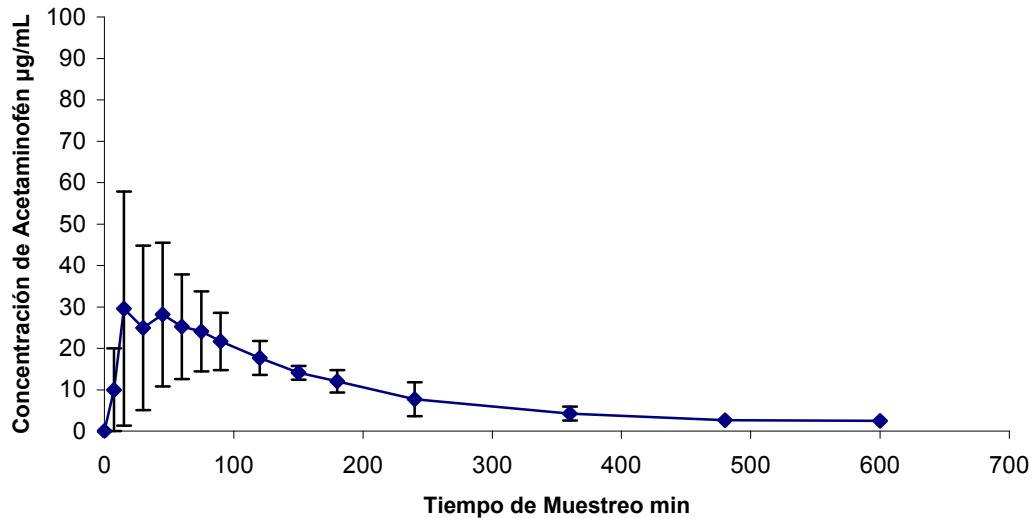


Figura 13. Promedio de los perfiles plasmáticos de acetaminofén vs. tiempo después de una dosis única de 100mg/Kg (vía oral) en cuatro monos hembra con LTME \pm error estándar.

C_{max} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	t_{max} (min)	ABC_{0-t} ($\mu\text{g}\cdot\text{min}/\text{ml}$)	ABC_{0-INF} ($\mu\text{g}\cdot\text{min}/\text{mL}$)	$t_{1/2}$ (min)
41.9627 \pm 22.1687	110 \pm 67.2681	5322.0230 \pm 1195.21	5620.3690 \pm 1182.44	96.966 \pm 18.42

Cuadro 5. Promedio de parámetros farmacocinéticos en monos *Rhesus* hembra con LTME \pm desviación estándar.

En la figura 14 se muestra el curso temporal de acetaminofén antes y después de la lesión en uno de los animales de experimentación observándose un aumento tanto de la concentración máxima del acetaminofén como su ABC_{0-t} y el ABC_{0-INF} , después de haber sido practicada la cirugía, reflejando cambios en su tiempo de vida media de eliminación ($t_{1/2}$) (cuadro 6).

Los cursos temporales antes y después de la lesión medular para cada mono hembra se presentan a continuación, tratando de evidenciar de mejor forma las alteraciones provocadas por el tratamiento quirúrgico realizado.

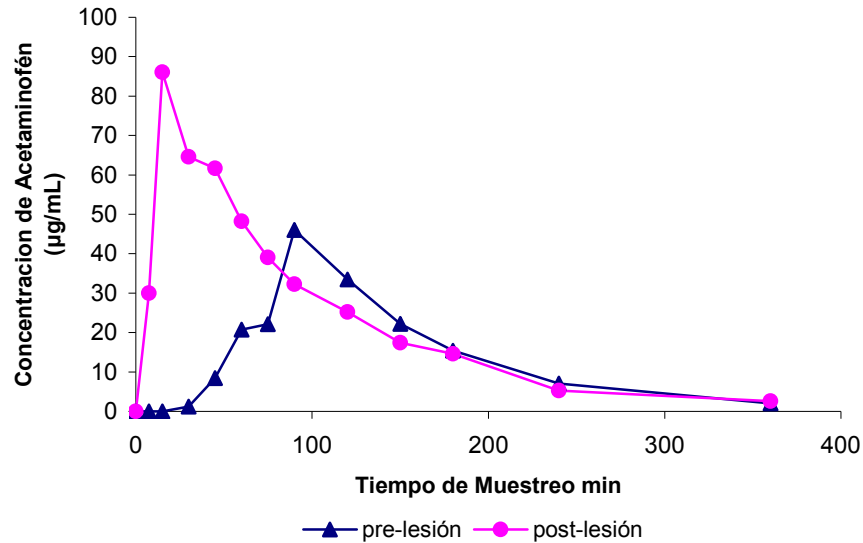


Figura 14. Cursos temporales de acetaminofén vs. tiempo en mono 1, después de una administración oral de 100mg/Kg a las 24 horas de la LTME, contra su control (pre-lesión).

Condición	C_{max} (µg/mL)	t_{max} (min)	ABC_{0-t} (µg *min/ml)	ABC_{INF} (µg *min/mL)	$t_{1/2}$ (min)
pre-lesión	46.0045	90	4945.2282	5122.0101	59.4815
post-lesión	86.0331	15	7685.3193	7929.2179	66.1962

Cuadro 6. Parámetros farmacocinéticos en mono 1 después de una administración oral de acetaminofén 100mg/Kg a dos estadios de tiempo pre y post-lesión.

Los cursos temporales de acetaminofén en mono 2 después de la administración oral del fármaco, evidencian nuevamente un incremento en la disposición del fármaco al observarse un aumento en la concentración plasmática máxima después de la LTME y un retardo para alcanzar ésta cuando se compara con su control (Figura 15), los cambios en los parámetros farmacocinéticos determinados se observan en el cuadro 7.

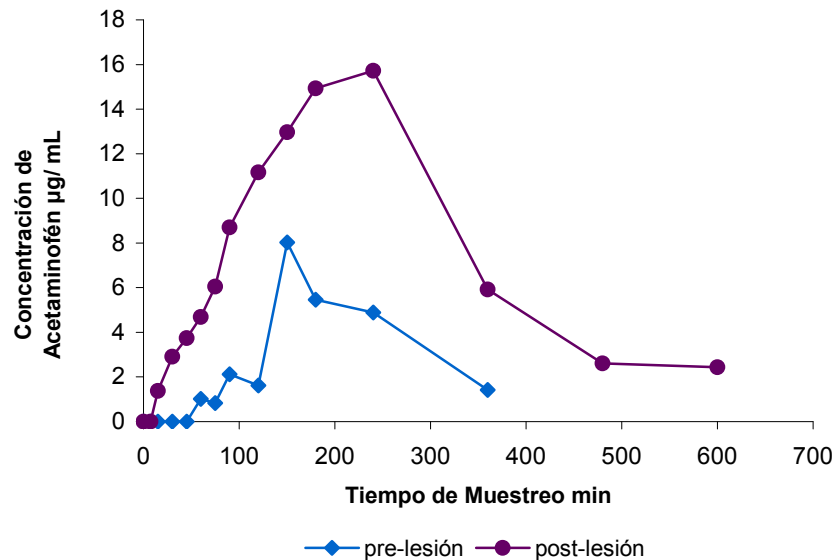


Figura 15. Cursos temporales de acetaminofén en mono 2 después de una administración (vía oral) de 100mg/Kg en dos estadios de tiempo pre-lesión y post-lesión.

Condición	C_{max} (µg/mL)	t_{max} (min)	ABC_{0-t} ((µg *min/ml)	ABC_{INF} ((µg *min/mL)	$t_{1/2}$ (min)
pre-lesión	8.0237	150	1135.5236	1315.1357	87.7613
post-lesión	15.7184	240	4451.3648	4909.1458	129.9043

Cuadro 7. Parámetros farmacocinéticos en mono 2 después de una administración oral de acetaminofén en dos estadios de tiempo pre-lesión y post-lesión.

Los cursos temporales de acetaminofén en mono 4 de la figura 16, no resaltan cambios significativos en la concentración y el tiempo máximo de absorción del fármaco en presencia de una LTME, que contrasta con lo obtenido en los monos hembra anteriores. En el cuadro 8 se presentan los valores de sus respectivos parámetros farmacocinéticos.

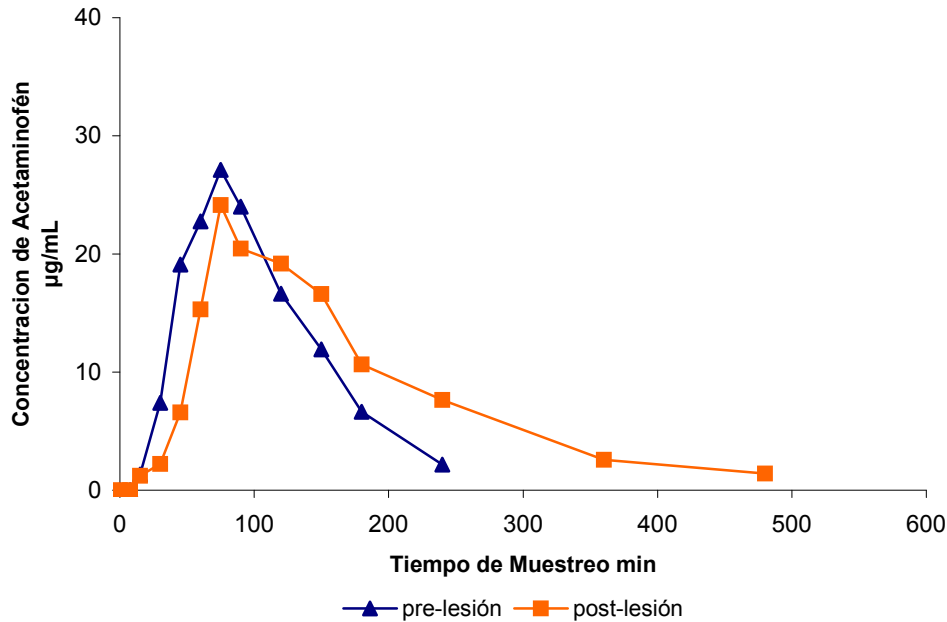


Figura 16. Cursos temporales de acetaminofén en mono 4 con LTME después de una administración (vía oral) de 100mg/Kg.

Condición	C_{max} (µg/mL)	t_{max} (min)	ABC_{0-t} (µg*min/ml)	ABC_{INF} (µg*min/mL)	$t_{1/2}$ (min)
pre-lesión	27.0993	75	2920.0449	3034.5932	36.6523
post-lesión	24.1366	75	3829.3852	4022.7435	94.7987

Cuadro 8. Parámetros farmacocinéticos de acetaminofén después de una dosis (vía oral) de 100 mg/Kg en mono 4 en dos estadios de tiempo pre y post-lesión.

d. Farmacocinética de Acetaminofén en Mono *Rhesus* Macho condición inicial y 24 h posterior a la LTME (Lesión Traumática de Médula Espinal).³⁷

Para determinar la influencia sobre la farmacocinética del acetaminofén no solo atribuida a la presencia de una LTME, sino también al género, los datos obtenidos previamente en un estudio experimental practicado en monos *Rhesus* macho³⁷ bajo condiciones experimentales similares a las estudiadas con monos hembra, se tomaron como base para realizar las comparaciones siguientes.



En las figuras 17 y 18 se presentan los cursos temporales del acetaminofén en cuatro monos *Rhesus* macho sin y con lesión medular respectivamente, después de ser administrada una dosis (vía oral) de 100mg/Kg de peso del activo y los valores de los parámetros farmacocinéticos respectivos a cada condición se encuentran en los cuadros 9 y 10.

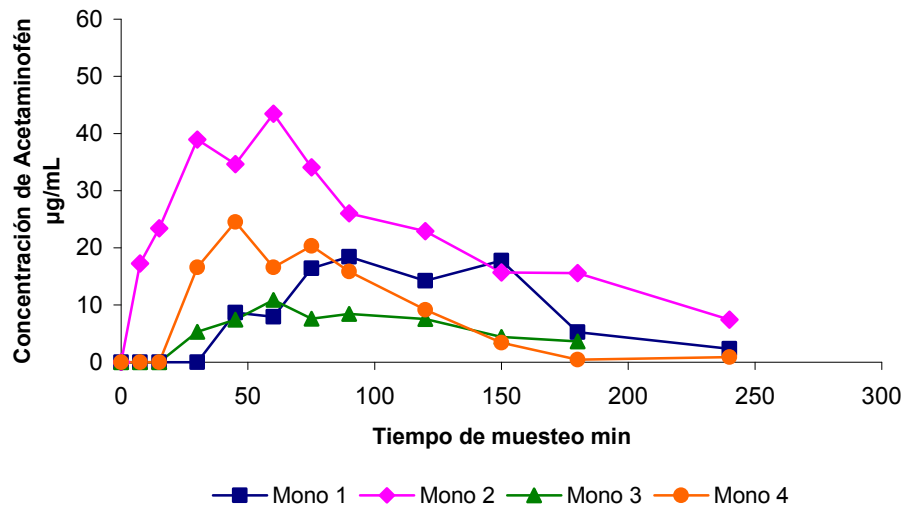


Figura 17. Perfiles plasmáticos de acetaminofén en cuatro monos *Rhesus* macho sin lesión, después de una administración oral de 100mg/Kg.

Mono	C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	t_{max} (min)	ABC_{0-t} ($\mu\text{g}\cdot\text{min/ml}$)	ABC_{INF} ($\mu\text{g}\cdot\text{min/mL}$)	$t_{1/2}$ (min)
Mono 1	18.4423	90	2177.3132	2289.3116	32.8362
Mono 2	43.4476	60	5012.9735	5076.9122	52.3486
Mono 3	10.8927	60	1071.2561	1428.7107	68.0866
Mono 4	24.5179	45	1995.5128	2043.6935	33.2017

Cuadro 9. Parámetros farmacocinéticos de acetaminofén en cuatro monos *Rhesus* macho después de una administración oral de 100mg/Kg.

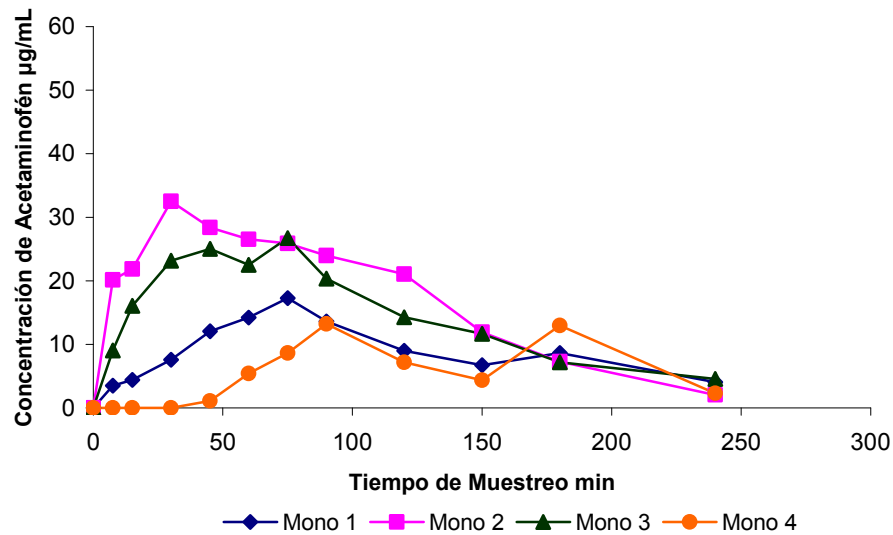


Figura 18. Perfiles plasmáticos de acetaminofén en cuatro monos *Rhesus* macho con LTME después de una administración (vía oral) de 100mg/Kg.

Mono	C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	t_{max} (min)	ABC_{0-t} ($\mu\text{g}\cdot\text{min/mL}$)	ABC_{INF} ($\mu\text{g}\cdot\text{min/mL}$)	$t_{1/2}$ (min)
Mono 1	17.2772	75	2131.2068	2653.6426	88.8082
Mono 2	32.5276	30	3180.3952	3274.0241	30.8703
Mono 3	26.7537	75	3408.4189	3840.3996	65.4049
Mono 4	13.2362	90	1529.5323	1786.0717	77.5723

Cuadro 10. Parámetros farmacocinéticos de acetaminofén en cuatro monos *Rhesus* macho con LTME, después de una administración (vía oral) de 100mg/Kg

La comparación entre los cursos temporales del fármaco sin lesión medular y 24 h posterior de una LTME en cada mono *Rhesus* macho, se ilustran desde las figuras 19 a 22, la influencia de la presencia de la LTME sobre la farmacocinética del acetaminofén se muestra variable como puede observarse en los parámetros farmacocinéticos obtenidos (cuadros 11 a 14).

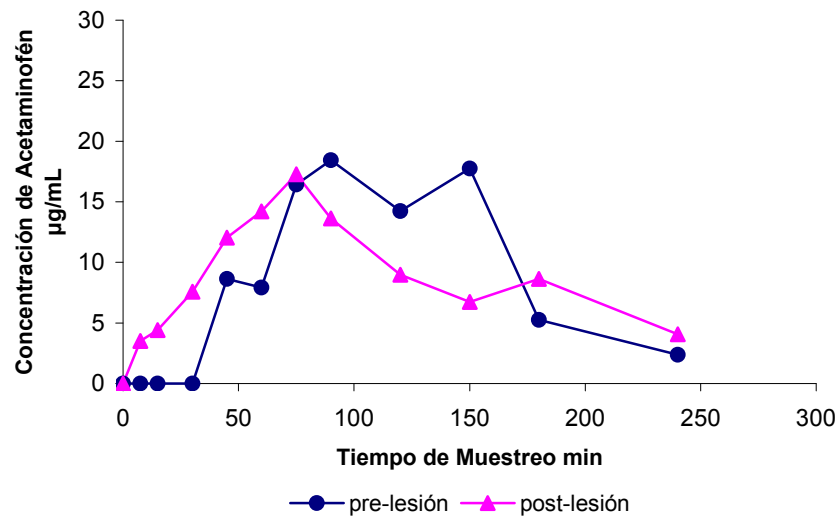
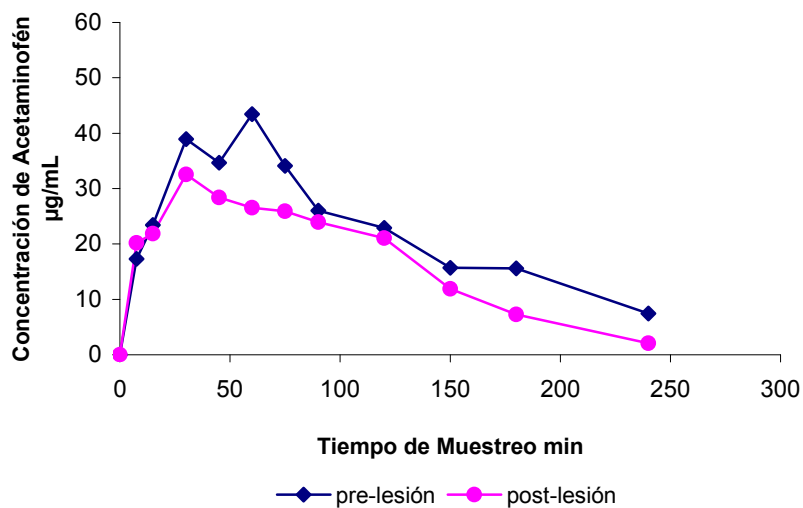


Figura 19. Cursos temporales de acetaminofén en mono macho 1, después de una administración oral (100mg/Kg), a dos estadios de tiempo pre y post-lesión.

Condición	C_{max} (µg/mL)	t_{max} (min)	ABC_{0-t} (µg*min/ml)	ABC_{INF} (µg*min/mL)	$t_{1/2}$ (min)
pre-lesión	18.4423	90	2177.3132	2289.3116	32.8362
post-lesión	17.2772	75	2131.2068	2653.6426	88.8082

Cuadro11. Parámetros farmacocinéticos de acetaminofén en mono macho 1, después de una administración de 100mg/Kg a dos estadios de tiempo pre y post-lesión.



. Figura 20. Cursos temporales de acetaminofén en mono macho 2 con LTME después de una administración vía oral de 100mg/Kg de peso.



Mono	C _{max} (µg/mL)	t _{max} (min)	ABC _{0-t} (µg*min/ml)	ABC _{INF} (vg*min/mL)	t _{1/2} (min)
pre-lesión	43.4476	60	5012.9735	5076.9122	52.3486
post-lesión	32.5276	30	3180.3952	3274.0241	30.8703

Cuadro 12. Parámetros farmacocinéticos de acetaminofén en mono macho 2 con LTME, después de una dosis (vía oral) de 100mg/Kg

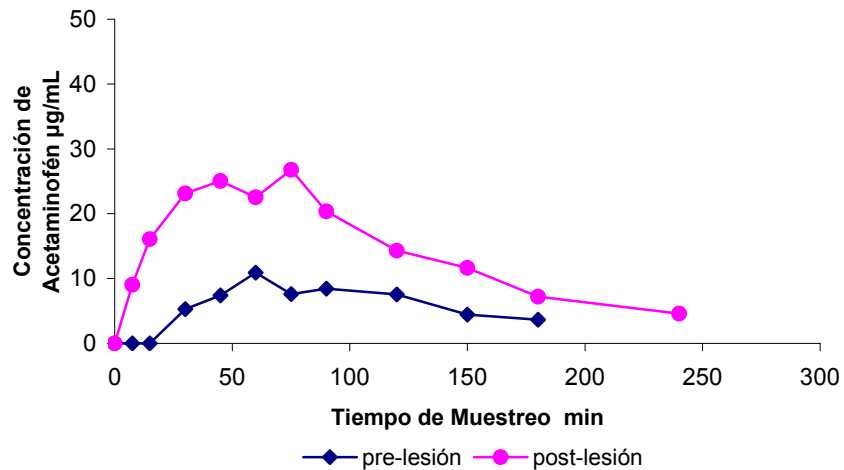


Figura 21. Cursos temporales de acetaminofén en mono 3 con LTME, después de una administración (vía oral) de 100mg/Kg de peso.

Mono	C _{max} (µg/mL)	t _{max} (min)	ABC _{0-t} (µg*min/ml)	ABC _{INF} (µg*min/mL)	t _{1/2} (min)
pre-lesión	10.8927	60	1071.2561	1428.7107	65.4049
post-lesión	26.7537	75	3408.4189	3840.3996	68.0866

Cuadro 13. Parámetros farmacocinéticos de acetaminofén en mono macho 3, después de una dosis vía oral (100mg/Kg) a dos estadios de tiempo pre y post-lesión.

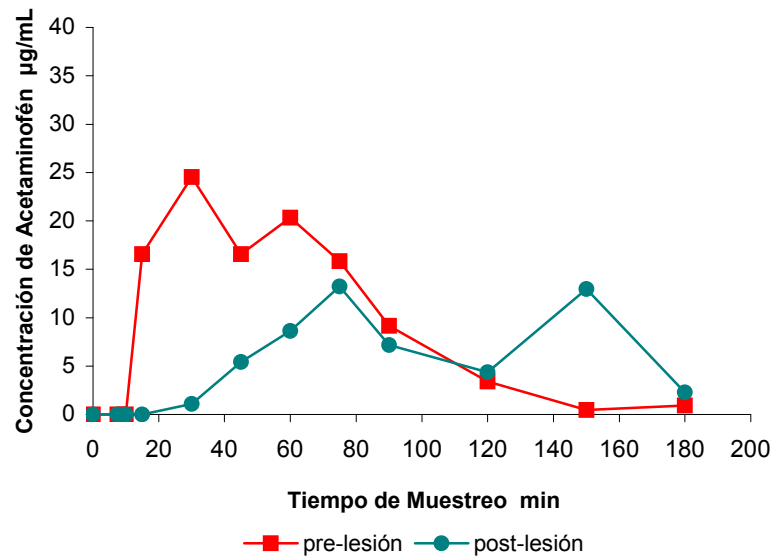


Figura 22. Cursos temporales de acetaminofén en el mono macho 4, después de una administración (vía oral) de 100mg/Kg de peso a dos estadios de tiempo pre y post-lesión.

Mono	C_{max} (µg/mL)	t_{max} (min)	ABC_{0-t} (µg*min/mL)	ABC_{0-INF} (µg*min/mL)	$t_{1/2}$ (min)
pre-lesión	24.5179	45	1995.3228	2043.6935	33.2017
post-lesión	13.2362	90	1529.5323	1786.0717	77.5723

Cuadro 14. Parámetros farmacocinéticos de acetaminofén en mono macho 4 después de una administración (vía oral) de 100mg/Kg a dos estadios de tiempo pre y post-lesión.

e. Cursos Temporales de Acetaminofén en Monos *Rhesus* Macho vs. Hembra sin LTME.

Como se puede observar en la figura 23 y cuadro 15 tanto monos hembra como machos presentan una variabilidad semejante en cuanto a la disposición del fármaco y observando que en monos macho se presentan en algunos casos dos picos máximos de absorción, lo que indica un retraso en el vaciamiento gástrico, lo que no se observa en el caso de las hembras.

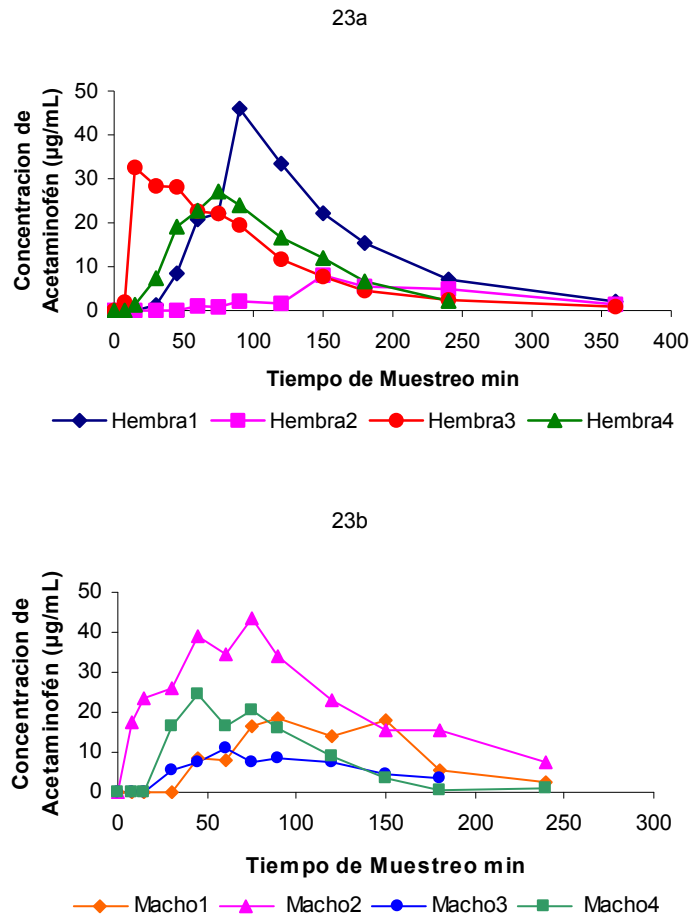


Figura 23. Cursos temporales de acetaminofén en monos hembra (23a) y machos (23b) sin LTME, después de una administración de 100mg/Kg de peso (vía oral).

Mono	C _{max} (µg/mL)	t _{max} (min)	ABC _{0-t} (µg*min/ml)	ABC _{0-INF} (µg*min/mL)	t _{1/2} (min.)
Hembra	46.0045	90	4945.2283	5122.0101	59.4815
	8.0237	150	1135.5236	1315.1357	87.7613
	32.5484	15	3392.7064	3494.6248	78.2653
	27.0993	75	2920.0449	3034.5932	36.6523
Mono	C _{max} (µg/mL)	t _{max} (min)	ABC _{0-t} (µg*min/ml)	ABC _{INF} (µg*min/mL)	t _{1/2} (min.)
Macho	18.4423	90	2177.3132	2289.3116	32.8362
	43.4476	60	5012.9735	5076.9122	52.3486
	10.8927	60	1071.2561	1428.7107	68.0866
	24.5179	45	1995.5128	2043.6935	33.2017

Cuadro 15. Parámetros farmacocinéticos después de una administración oral de 100mg/Kg de acetaminofén en monos *Rhesus* hembra y monos *Rhesus* macho sin LTME.



f. Cursos Temporales de Acetaminofén en Monos *Rhesus* Macho y Hembra en presencia de una Lesión Traumática de Médula Espinal (LTME).

En la figura 24 se presentan los perfiles plasmáticos de acetaminofén, donde se puede observar una mayor variabilidad en la disposición del fármaco y un aparente incremento en el valor del ABC_{0-Inf} (cuadro 16) en los perfiles plasmáticos de los monos hembra en comparación con los obtenidos en monos macho cuando la LTME está presente.

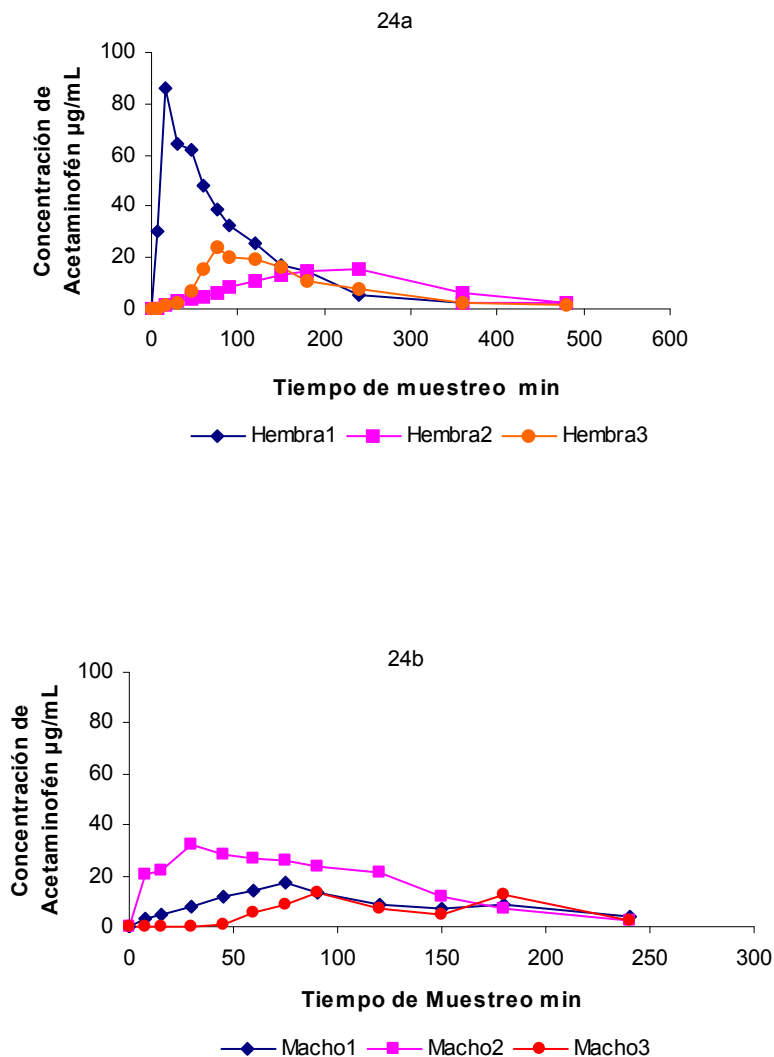


Figura 24. Perfiles plasmáticos de acetaminofén en monos hembra (24a) y machos (24b) con LTME, después de una administración (vía oral) de 100 mg/Kg.



Mono	C_{max} (µg/mL)	t_{max} (min.)	ABC_{0-t} (µg*min/ml)	ABC_{0-INF} (µg*min/mL)	t_{1/2} (min)
Hembra	86.0331	15	7685.3193	7929.2179	66.1962
	15.7184	240	4451.3648	4909.1458	129.9043
	24.1366	75	3829.3852	4022.7435	94.7987
Mono	C_{max} (µg/mL)	t_{max} (min)	ABC_{0-t} (µg*min/ml)	ABC_{INF} (µg*min/mL)	t_{1/2} (min)
Macho	17.2772	75	2131.2068	2653.6426	88.8082
	32.5276	30	3180.3952	3274.0241	30.8703
	13.2362	90	1529.5323	1786.0717	77.5723

Cuadro16. Parámetros farmacocinéticos de acetaminofén en mono *Rhesus* hembra y mono *Rhesus* macho después de una administración (vía oral) de 100mg/Kg sin LTME y 24h después de una LTME.



VIII. ANÁLISIS DE RESULTADOS.

El padecer una LTME no solo implica la pérdida de sensibilidad y movimientos motores, es también experimentar otros cambios a nivel metabólico y sistémico, los cuales pueden llegar a provocar alteraciones en la terapia farmacológica del paciente.^{23, 36,41}

Estudios realizados anteriormente muestran que el vaciamiento gástrico tiene gran influencia en la absorción intestinal de los fármacos, evidencian que al sufrir una lesión a nivel de vértebras T5-T12, se presenta un desconexión entre el sistema autónomo y el sistema gastrointestinal, ocasionando una disminución en la motilidad gástrica, un retardo en el tránsito gastrointestinal y un lento vaciamiento gástrico, provocando que la disposición de los fármacos se vea alterada, favoreciendo su mala absorción, provocando problemas en la rehabilitación del paciente.^{22,23}

Además no solo la presencia de una lesión medular puede provocar alteraciones en el sistema gastrointestinal, también el género pudiera provocar cambios en la disposición de algunos fármacos, evidenciado que las mujeres suelen ser más sensibles a la acción de los fármacos, debido a la dotación hormonal (progesterona y estrógenos), provocando un mayor tiempo de retención gástrica perturbando la absorción, el metabolismo y la eliminación, dando como resultados cambios en la biodisponibilidad oral.^{8, 42,43}

Es por ello que se realizó un modelo experimental para observar si dichos cambios podrían llegar a alterar la función de los fármacos, usando el acetaminofén en presencia de una LTME y comparando la disposición del fármaco entre géneros, empleando un modelo más complejo al utilizado hasta este estudio, es decir, con primates no humanos, dado a su gran similitud con el humano, permitiendo obtener un comportamiento y efectos más cercanos a los que tendría el ser humano, prevaleciendo siempre un criterio igual de ético al empleado en estudios clínicos.

El estudio se llevó a cabo empleando acetaminofén debido a que es un fármaco peculiarmente afectado en su absorción dado a su dependencia con el vaciamiento gástrico. En estudios clínicos y en animales se ha reportado como un marcador de vaciamiento intestinal, evidenciando al menos 2 formas en las cuales se puede establecer la relación entre el vaciamiento y la absorción de acetaminofén, la primera donde al inicio el vaciamiento gástrico está retrasado, exhibiendo tiempos de latencia en la fase de absorción, otra en la que se presenta un aumento acelerado en la concentración plasmática posterior a su administración.^{44,45} De tal manera que éste fármaco puede otorgarnos grandes evidencias sobre las posibles alteraciones en especial el tracto gastrointestinal bajo el influjo de una LTME y la influencia del género sobre la biodisponibilidad oral del fármaco.^{46,47}



Con el propósito de determinar la biodisponibilidad del acetaminofén con respecto al género y en presencia de una LTME, se efectuó un estudio empleando 4 monos *Rhesus* hembra a los cuales se les fue administrado por vía oral una dosis de 100mg/Kg de acetaminofén, de la misma forma que en un estudio previo en el cual se utilizaron monos *Rhesus macho*.³⁷

En el estudio usando monos hembra, en una etapa inicial, les fue administrada a cada individuo una dosis del fármaco y determinada su farmacocinética, en una segunda etapa, les fue practicada una lesión por el método de compresión medular en la vértebra torácica 9 (T9), para 24 horas posterior a la lesión (fase de choque medular o aguda) administrar nuevamente la misma dosis de fármaco, para determinar su farmacocinética.

Una vez determinados los parámetros farmacocinéticos antes y posterior a la lesión medular en monos hembra éstos fueron comparados con los obtenidos en un estudio previo bajo las mismas condiciones usando monos macho.³⁷

Los perfiles plasmáticos de acetaminofén antes y 24h después de una lesión medular por compresión a nivel T9 en monos hembra (Figura 14-16) denotan alteraciones en la biodisponibilidad del acetaminofén cuando es administrado por vía oral. Es importante señalar que en los perfiles plasmáticos obtenidos 24 h después de la LM, sólo se reportan 3 de los 4 esperados, debido a que uno de ellos se excluyó del estudio al presentar durante el muestreo una broncoaspiración.

24 horas después de practicada la LTME en 2 de 3 perfiles se obtuvo un aumento en la cantidad de fármaco absorbido, observándose en primer lugar un incremento en las concentraciones máximas alcanzadas cuando se compara contra su propio control (monos sin cirugía), como se observa en la figura 25a, y en segunda instancia un incremento en la cantidad de fármaco absorbido presente en el organismo, es decir, en los valores de ABC_{0-t} , y ABC_{0-INF} , (Figura 26).

No se puede establecer claramente un retardo o un aumento en la velocidad de absorción, en virtud a no ser observado con claridad cambios en el t_{max} , debido a que en un caso se presentó un incremento en el tiempo (t_{max}), en un segundo caso hubo una disminución y en un tercer caso se mantuvo constante antes y después de ser practicada la lesión (Figura 25b).

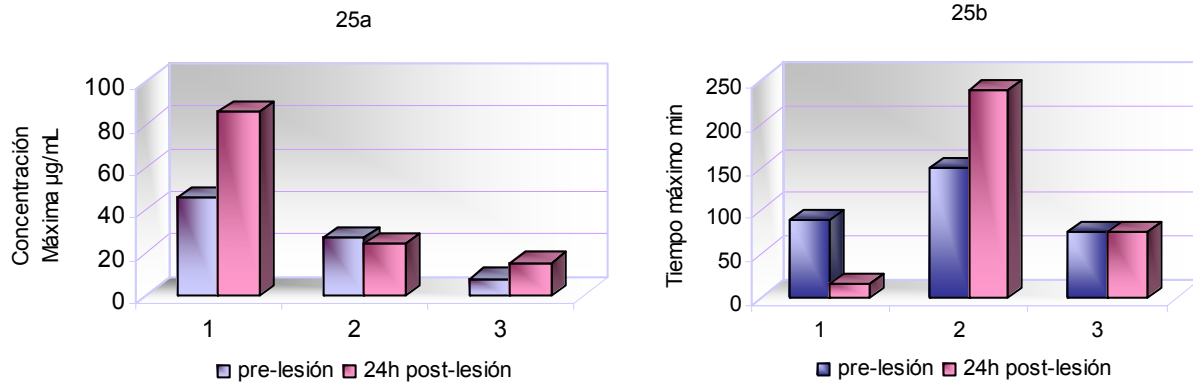


Figura 25. Concentraciones máximas (25a) y tiempos máximos (25b) de acetaminofén (100mg/Kg.) en monos *Rhesus* hembra en dos estadios de tiempo pre-lesión y post-lesión.

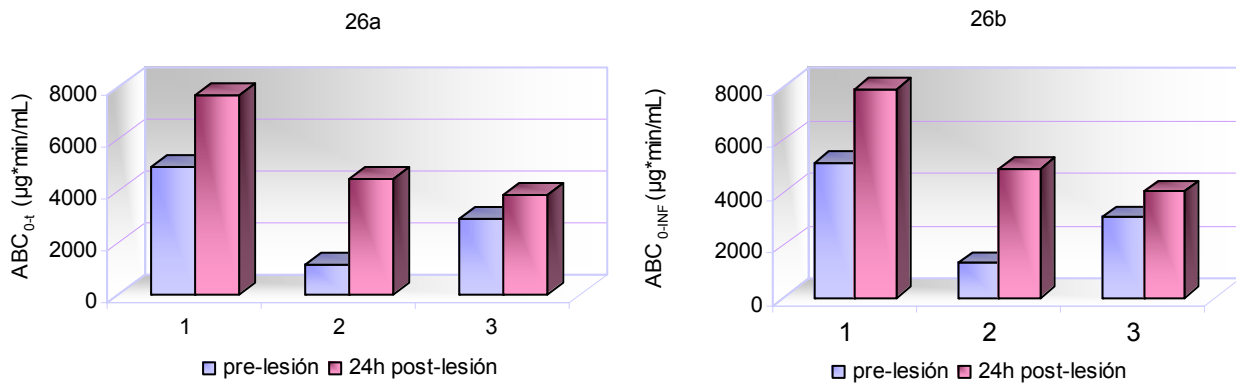


Figura 26. Biodisponibilidad oral ABC_{0-t} (26a) y ABC_{0-INF} (26b) de acetaminofén en monos hembra sin lesión y 24h después de la LTME.

Estos resultados sugieren que una lesión medular completa a nivel T9 en fase de choque medular o aguda, puede estar provocando cambios en la farmacocinética del acetaminofén administrado por vía oral en monos hembra, debido a las alteraciones en el en el tracto gastrointestinal, dado que en esta etapa se presenta una disminución en el flujo sanguíneo, como resultado de tratar de compensar a órganos vitales como el corazón y el cerebro, presentándose una disminución del flujo hacia órganos no vitales como el sistema gastrointestinal, hígado y riñones lo que puede llevar a cambios significativos en la en la absorción, el metabolismo y la eliminación de los fármacos.^{22,23}



Lo anterior concuerda con lo reportado en estudios anteriores realizados en modelos experimentales y clínicos para el acetaminofén, donde se establece que su dependencia en la absorción está relacionada con el vaciamiento gástrico, la cual puede presentarse en 2 formas por un incremento acelerado o bien un incremento lento, con tiempos de latencia en las concentraciones plasmáticas después de haber sido administrado, lo cual indica un vaciamiento lento o rápido.^{44, 46,47}

El incremento en la biodisponibilidad del acetaminofén administrado por vía oral en monos *Rhesus* hembra en presencia de una lesión medular (Figura 15) parece contradecir lo reportado previamente en estudios experimentales y clínicos, donde se indica que una lesión medular de intensidad y nivel de lesión similar a las establecidas en éste estudio, provoca una disminución en la biodisponibilidad del acetaminofén explicadas por las alteraciones en el tracto gastrointestinal, generado por una desconexión del sistema nervioso y el sistema gastrointestinal dando como resultado una muy lenta motilidad del tracto y un lento vaciamiento gástrico.^{22, 23,24}

No obstante lo anterior, los datos obtenidos igualmente pueden estar sugiriendo que los cambios en la disposición del fármaco pueden estar en función no solo a la lesión medular presente en los monos hembra, también probablemente debido al género. En los siguientes párrafos, se analizarán los parámetros farmacocinéticos en monos hembra de este estudio y de monos macho de un estudio previo³⁷ realizado bajo las mismas condiciones experimentales, tratando de explicar éstos resultados.

Al comparar los perfiles plasmáticos de acetaminofén obtenidos antes de cualquier procedimiento quirúrgico en monos *Rhesus* hembra y macho muestran una variabilidad biológica como la reportada para este fármaco,^{3,44,46} ambos grupos presentaron tiempos de latencia, en los mono macho sus perfiles plasmáticos exhibieron dos picos máximos de absorción, lo cual indica un vaciamiento gástrico interrumpido por un periodo inactivo del tracto gastrointestinal, indicado en estudios anteriores para acetaminofén en condiciones normales.^{26, 44,46}

El promedio de los parámetros farmacocinéticos obtenidos de los perfiles plasmáticos de acetaminofén en monos *Rhesus* hembra sin lesión medular C_{max} , t_{max} , $t_{1/2}$, ABC_{0-t} y ABC_{0-INF} muestran un ligero incremento en sus valores comparado con los obtenidos en monos *Rhesus* macho, sin embargo no se evidencia diferencia estadística significativa, por lo que se puede establecer que son similares, como se puede apreciar en las figuras 27-29 No obstante se visualiza una mayor diferencia entre el valor de tiempo de vida media del acetaminofén en el caso de las hembras comparado con los machos, los valores entre ambos géneros están dentro del rango reportado para el acetaminofén después de una administración oral en condiciones normales.^{44,46}

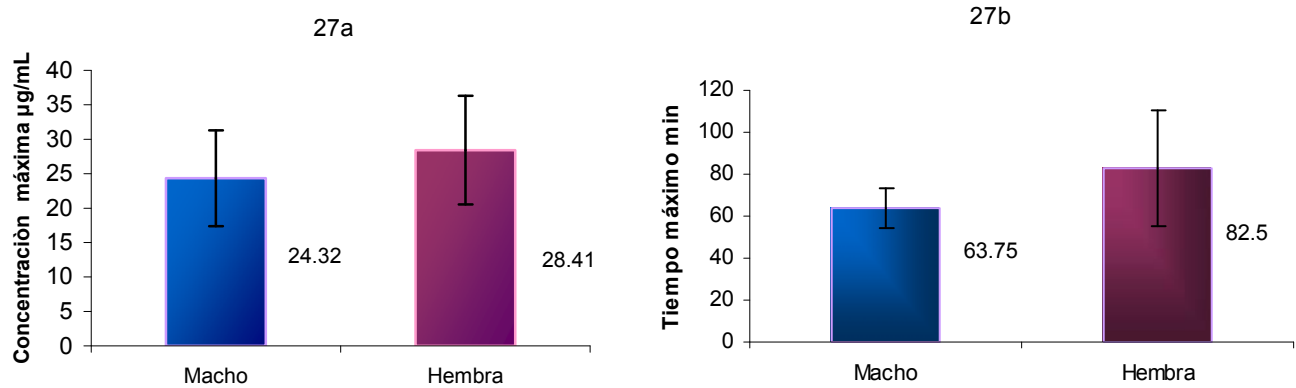


Figura 27. Promedio de concentraciones máximas (27a) y tiempos máximos (27b) entre monos macho y hembra sin lesión \pm e.e., después de una administración oral de 100mg/Kg.

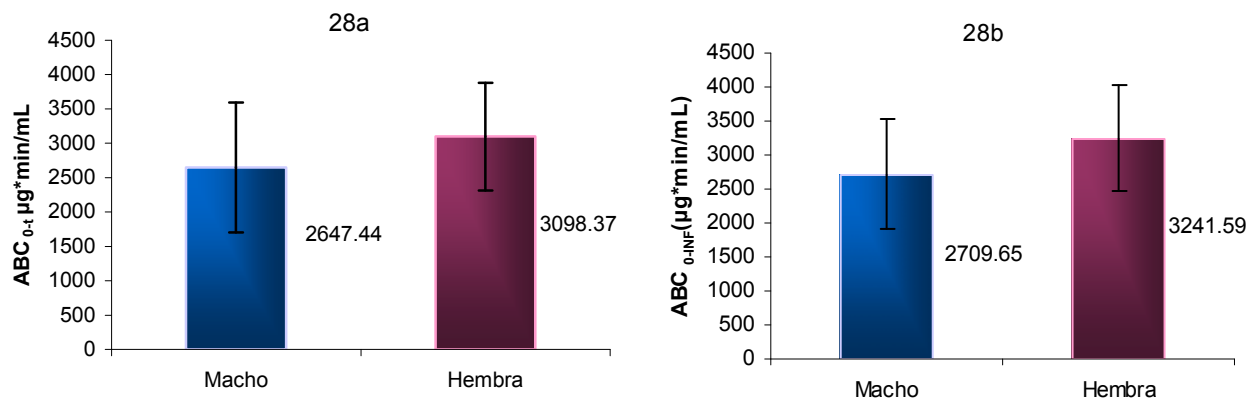


Figura 28. Promedio de la biodisponibilidad de acetaminofén ABC_{0-t} (28a) y ABC_{0-INF} (28b) \pm e.e. entre monos *Rhesus* macho y hembra sin LTME después de una administración oral (100mg/Kg.).

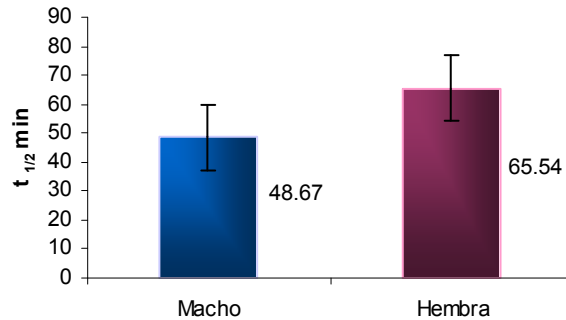


Figura 29. Promedio de tiempo de vida media de eliminación ($t_{1/2}$) de acetaminofén en monos macho y hembra sin LTME \pm e.e, obtenidos después de una administración oral de 100mg/Kg.

La LTME a nivel T9 en fase aguda aparentemente alteró la disposición del acetaminofén administrado por vía oral de forma diferente en monos *Rhesus* hembra y monos *Rhesus* macho (Figura 24).

Para el caso de las hembras se observó un incremento significativo en la biodisponibilidad del acetaminofén (hasta del 200% en uno de los casos) después de la lesión medular, en tanto para los machos se obtuvo un decremento de la misma después de la LM (de hasta el 35% en uno de los casos), como se muestra en la figura 30.

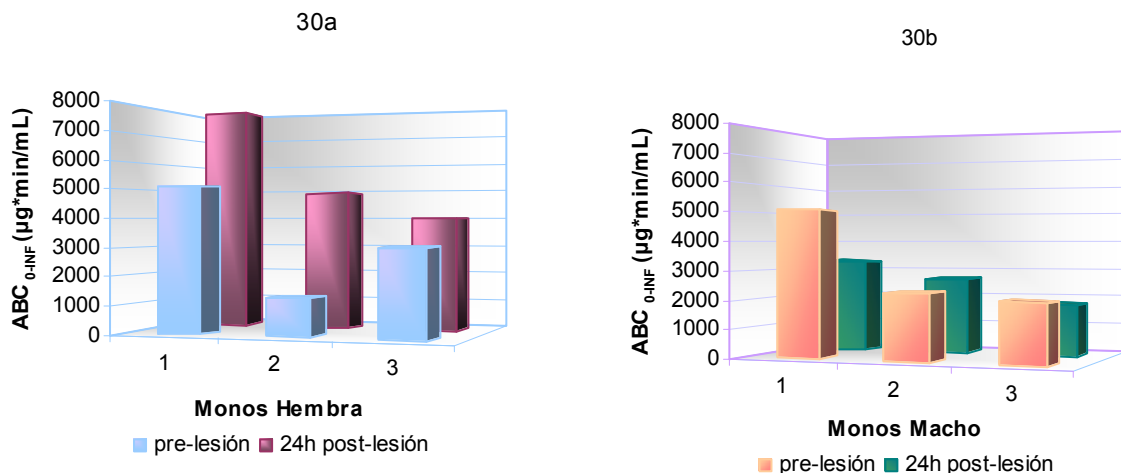


Figura 30. Biodisponibilidad oral (ABC_{0-INF}) de acetaminofén obtenidos en monos *Rhesus* hembra (30a) y monos *Rhesus* macho (30b) 24 horas después de la LTME.



El decremento en la biodisponibilidad de acetaminofén reportado después de una LTME tanto en clínica como en modelos experimentales hasta el momento ha sido atribuida al hecho de que la LM provoca alteraciones en el tracto gastrointestinal y de forma importante disminuye el vaciamiento gástrico, los resultados anteriores en el modelo experimental usando monos *Rhesus* macho no contradice éste hecho, sin embargo para monos *Rhesus* hembra los resultados nos sugieren que si bien es cierto que una LTME puede estar alterando el tracto gastrointestinal, influyendo en la absorción del fármaco, el proceso de eliminación del mismo puede estar de igual manera alterado y predominando sobre el proceso de absorción en monos hembras más evidentemente que en los monos macho, esto se sugiere con base al que en el estudio tanto en monos macho como hembras la vida media de eliminación del fármaco se encuentra incrementada, con respecto al estadio sin lesión (Figura 31).

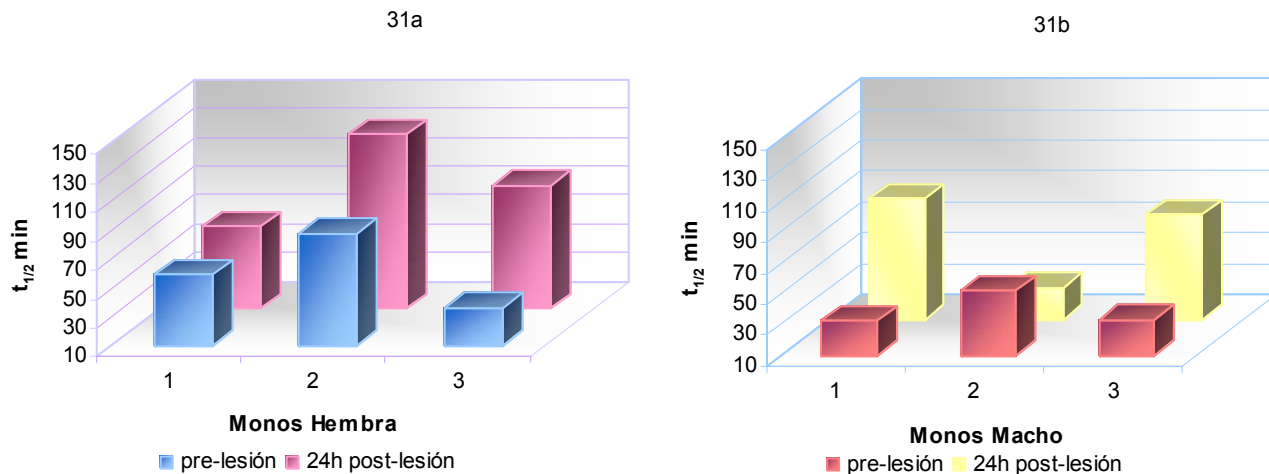


Figura 31. Comparación de tiempo de vida media ($t_{1/2}$) de acetaminofén obtenidos en monos *Rhesus* hembra (31a) y monos *Rhesus* macho (31b), 24 horas posterior a la LTME

El incremento en la vida media de eliminación del fármaco en monos *Rhesus* hembra con lesión medular, explicaría el aumento en la biodisponibilidad del acetaminofén (ABC_{0-INF}) en presencia de una LTME, aunado a las referencias que indican la diferencia por género en la absorción y eliminación de algunos fármacos.^{8, 9,42}

En estudios anteriores se ha reportado que la diferencia en género puede llegar a provocar una diferencia en el vaciamiento gástrico, explicada por el nivel de hormonas presentes, es por ello que las hembras suelen ser más sensibles a la acción de algunos fármacos.^{8, 9,48}



La progesterona y el estrógeno al ser hormonas femeninas se encuentran ejerciendo acción en diferentes partes del organismo. Estudios realizados indican que la progesterona y el estrógeno en conjunto tienen efectos en la respuesta contráctil y la actividad mioeléctrica del músculo liso del tracto gastrointestinal.^{42, 49}

El estrógeno tiene un efecto inhibitorio sobre el vaciamiento gástrico, en cambio la progesterona tiende a incrementar el vaciamiento, pero cuando están en conjunto suelen ejercer un efecto inhibitorio provocando un retraso en la actividad contráctil del estómago y el colon dando como resultado un retardo en la motilidad gástrica y en el vaciamiento gástrico.^{42,43,49}

Por otra parte se ha reportado en un estudio *in Vitro* que los niveles de progesterona inhiben las enzimas *glucuronil-transferasa* y *sulfocinasa*, y los procesos de hidroxilación aromática y N-desalquilación provocando una alteración en la eliminación de los fármacos,^{10,44} procesos involucrados en el metabolismo de muchos medicamentos incluyendo el acetaminofén.

Lo anterior explicaría que no obstante el incremento de la vida media del fármaco presente tanto en monos macho como en monos hembra, en los monos macho la alteración en el proceso de absorción del fármaco predomina sobre el proceso de eliminación, manifestándose como un decremento en la cantidad de fármaco absorbido (ABC_{0-1NF}), en tanto para los monos hembras la alteración en el proceso de eliminación del fármaco pudiera estar predominando sobre el proceso de absorción manifestándose como una tendencia en el incremento en la cantidad de fármaco absorbido (ABC_{0-1NF}) observado en nuestro estudio (Figura 30).

Estos resultados conllevan a proponer un incremento en el número de individuos en el estudio para establecer si la tendencia observada en la alteración de la farmacocinética del acetaminofén en monos hembra con lesión medular se evidencia como un cambio significativo en la disposición del fármaco.



IX. CONCLUSIONES.

- ❖ La variabilidad farmacocinética del acetaminofén después de una dosis de 100 mg/kg de fármaco administrada por vía oral a monos *Rhesus* hembra es similar a lo previamente reportado en monos *Rhesus* macho.
- ❖ Una lesión medular por compresión en monos *Rhesus* hembra a nivel T9 en fase aguda, aparentemente altera la biodisponibilidad del acetaminofén.
- ❖ La alteración en la biodisponibilidad del acetaminofén en un modelo de lesión medular por compresión en monos *Rhesus* hembra y macho a nivel T9 en fase aguda, parece manifestarse de forma diferente.
- ❖ Una lesión medular por compresión en monos *Rhesus* hembra a nivel T9 en fase aguda incrementa la biodisponibilidad del acetaminofén, debido a posibles alteraciones en el proceso de eliminación que prevalecen sobre el proceso de absorción.
- ❖ Una lesión medular por compresión en monos *Rhesus* macho a nivel T9 en fase aguda disminuye la biodisponibilidad del acetaminofén, debido a alteraciones en el proceso de absorción que predominan sobre el proceso de eliminación.

**ABREVIATURAS.**

AAS: Ácido acetilsalicílico.

ABC_{0-INF} : Área Bajo la Curva extrapolada a infinito

ABC_{0-t} : Área Bajo la Curva extrapolada a tiempo t.

ad limitum: De naturaleza.

AINES: Analgésicos Antiinflamatorios No Esteroideos.

Bd: Biodisponibilidad

CV: Coeficiente de Variación

cm: Centímetro

C_{max} : Concentración Máxima.

COX: Ciclooxygenasa

DESVEST: Desviación Estándar.

e.e: Error Estadístico.

HPLC: High Performance Liquid Chromatography (Cromatografía de Líquidos de Alta Resolución).

LCR: Liquido Cefalorraquídeo

LM: Lesión Medular

LMN: Neurons Motors Lovers (Neuronas Motoras Inferiores).

LTME: Lesión Traumática de Médula Espinal.

min: Minutos.

mm: Milímetro.

r²: Coeficiente de Correlación.

SGI: Sistema Gastrointestinal.

SNC: Sistema Nervioso Central.



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

T5 y T10: Vértebra torácica 5 y 10.

T9: Vértebra torácica 9.

t_{max} : Tiempo máximo.

UMN: Neurons Motors Uppers (Neuronas Motoras Superiores)

Vd: Volumen aparente de distribución.

$\mu\text{g} \cdot \text{min}/\text{mL}$: Microgramos por mililitro por minuto

$\mu\text{g}/\text{mL}$: Microgramos por mililitro.

μm : Micrómetro.



X. APLICACIÓN DEL PROYECTO.

- ❖ Este estudio puede contribuir en el conocimiento de las alteraciones farmacocinéticas de los fármacos de uso común en un modelo de lesión traumática de medula experimental planteando la necesidad de considerar la individualización terapéutica de los fármacos en éste tipo de pacientes.
- ❖ El método bioanalítico empleado para la cuantificación de acetaminofén en plasma de primate no humano utilizando la técnica analítica de HPLC fue rápido y sencillo, ya que el tratamiento de las muestras biológicas es simple aunque requiere de un mayor tiempo.
- ❖ Se sugiere emplear otro disolvente con mayor volatilidad para la extracción de la muestra, dando como resultado una reducción en el tiempo necesario para el tratamiento de la muestra.
- ❖ Finalmente se sugiere de ser posible llevar a cabo el estudio con un mayor número de individuos (monos *Rhesus* hembras y machos) a fin de poder aplicar un análisis estadístico y determinar la posibilidad de una diferencia estadística significativa en los parámetros farmacocinéticos entre géneros, de tal manera que los resultados del estudio pudieran en un futuro no muy lejano, extrapolarse en la investigación de LTME en humanos.



XI. BIBLIOGRAFIA.

1. Conn M. Principios de Farmacología; México; EL Manual Moderno, 1991. 54-56; 62-67.
2. Goodman & Gilman; Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica; México; Ed McGraw-Hill Interamericana, 1999. 8-9; 641-643
3. Katzung Bertrán G. Farmacología Básica y Clínica. 8ª Ed. México; El Manual Moderno, 2002. 41-58.
4. Bowman W: C. Farmacología Bases Bioquímicas y Patológicas. Aplicaciones Clínicas 2ª Ed. México; Nueva Editorial Interamericana, 1985. 40.1-40.27.
5. Smith C. & Reynard A. Farmacología. México; Editorial Médica panamericana, 1993. 47.51.
6. Velasco A.; Lorenzo P.; Serrano J.; Trelles A. Velásquez Farmacología; 16ª Ed. España; McGraw-Hill Interamericana, 1993. 51-57.
7. Munson P. Principles of Pharmacology Basic. Concepts and Clinical Applications; 2ª Ed. New York; Chapman & Hall, 1998. 49-53.g
8. Frederick L. Datz. Paul E. Moore J. Gender-Related Differences in Gastric Emptying; The Journal of Nuclear Medicine; 1987; 28:1204-11207.
9. Gail D. Anderson. Sex and Racial Differences in Pharmacological Response: Where Is the Evidence? Pharmacogenetics, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics; Journal of Women's Health; 2005; 14 (1): 19-26
10. Guoli D, Lin He. Nathan C. and Yu-Jui Y; Acetaminophen Metabolism Does Not Contribute to Gender Difference in Its Hepatotoxicity in Mouse; Toxicological Sciences; 2006; 92 (1): 33-41
11. Boyd R. Türch D. Abel R. Sedman A. Bockbrader H. Effects of Age and Gender on Single-Dose Pharmacokinetics Gabapentin; Epilepsies; 1999; 40(4): 474-479.
12. Wald A, Van Thiel DH, Hochstetler, et al. Effect of pregnancy on Gastrointestinal Transit. Digestive Diseases and Sciences; 1982; 27:1015-1018.
13. Wald A, Van Thiel DH, Hochstetler, et al. Gastrointestinal transit: the effects of the Menstrual Cycle. Gastroenterology; 1981; 80: 1497-1500.
14. Chaturvedi p., Decker C., Odinecs A. Prediction of Pharmacokinetic Propertis using Experimental Approaches During Early Drug Discovery. Clin Pharmacokinetics; 1999; 38: 452-462.



15. Smith G. Drug Interactions. New York; University Park Press, 1997. 63-71.
16. Flores J: Farmacología Humana; Barcelona; Editorial Masson, 2000. 81-90.
17. Anatomía del Sistema Nervioso [en línea]. Disponible en: <www.anatomía.tripod.com> [Consulta: 24 febrero 2008].
18. Nalle J. El Cerebro Humano. Introducción a la Anatomía Funcional. 3ª Ed. Madrid; Mosby-Doyma, 1994. 119 151.
19. Carpenter M. Neuroanatomía Fundamentos. 4ª Ed. Bogotá; Editorial Médica Panamericana, 1994. 114-118.
20. Lesión Medular Básico [en línea]. Disponible en: www.lesionmedular.org [Consulta: 13 febrero 2008].
21. Asociación para el Estudio de la Lesión Medular Espinal (AELESME). La Salud Nuestra Principal Apuesta.
22. Segal JL, Brunnemann SR. Clinical Pharmacokinetics in Patients with Spinal Cord Injuries. Clinical Pharmacokinetics and disease Processes. 1989; 17(2): 109-129.
23. 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.
24. Rodríguez L. Assis F. Lacerda P. Duarte F. Furtado G. Aguiar A. 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.
25. Kao. Chia-Hung. Ho Yong-Jen. Changlai. Sheng-Ping. Hueisch-Ju. Gastric Emptying in Spinal Cord Injury Patients [Motility, Nerve-Gut Interactions, Hormones and Receptors]; digestive Disease and Sciences; 1999; 44(8):1512-1515.
26. García P. Guízar G. Castañeda G. Effects of High and low Thoracic Spinal Cord Injury of the Oral Pharmacokinetic of Paracetamol; Pharmacol. Common; 1995; 5: 574-581.
27. Pointillart V. Petitjean M. Wiart L. Lassie P. Pharmacological Therapy on Spinal Cord Injury During the Acute Phase. Spinal Cord; 200; 38: 71-76.
28. "Sistema Digestivo". Enciclopedia Microsoft® Encarta 2000. © 1993-1999 Microsoft Corporation. Reservados todos los derechos.
29. Secretaría de Salud (2000). Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos 7ª Ed. México Talleres Gráficos de Publicidad e Impresión de Calidad. 2004.



30. Florey K; Analytical Profiles of Drugs Substances; EUA; Editorial Academic Press 1982: Vol. 4. 563-566.
31. Prescott L. F. Kinetics and Metabolism of Paracetamol and Phenacetine; Clinical Pharmacology; 1980; 10:2918-2988.
32. Venn R. Principles and practice of Bioanalysis; London; Editorial Taylor & Francis, 2000. 44-74.
33. High Performance Liquid Chromatography [en línea]. Disponible en :<www.introduction.into.hplc.org> [Consulta: 24 febrero 2008].
34. Adamovics J. Chromatographic Analysis of Pharmaceutical a Series of Monographic; New York; Editorial. Jack Cazes, 1990. 167. 186.
35. Cruz L. Castañeda G. Flores F. Garcia P. Guízar G. Alteration of Phenacetine Pharmacokinetics after Experimental Spinal Cord Injury; West Pharmacol; 2005; 45: 4-5.
36. Greiff JMC. Rowbothard PC. Drug Interaction with Gastrointestinal Motility Modifying Agents. Clin Pharmacokinetics; 1994; 27(6): 447-461.
37. Huerta L. Caracterización de la Farmacocinética de Acetaminofén en Primate no Humano en un Modelo de Lesión Medular Experimental; Tesis Experimental; UNAM FES Zaragoza Campus II; 2007; 28-48.
38. Baca AE. Validación de la Determinación de Acetaminofén por Cromatografía de Líquidos de Alta Resolución en Plasma de Mono. Tesis Experimental; UNAM FES Zaragoza Campus II; 2005; 42-45.
39. 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.
40. 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.
41. Fuentes LG. Guízar SG. Garcia LP. Effects of Experimental Spinal Cord Injury on Salicylate Bioavailability after oral Aspirin administration; J. Pharmacol Toxicol; 1999; 42: 93-97.
42. Bovo P, Brunori M, Francesco V, Frulloni L, Montesi G, Caballini G. et al. The Menstrual Cycle has no Effect on gastrointestinal transit time. Evaluation by means of the lactulose H₂ Breath Test. Ital Journal Gastroenterol; 1992; 24(8): 449-45.



43. Caballero A, Valenzuela M, Ruiz J, Herreria M, Carretero M. Are there Changes in Gastric Emptying during the Menstrual Cycle?. *Scand J. Gastroenterol*; 1999; 34: 772-776.
44. Clemens J.a et al Kinetics of acetaminofén Absorption and Gastric Emptying in Man Department of Pharmacy 1978; 24(4):420-43.
45. Nimmo j; Heading R.; Tothill P; Prescott L; Pharmacological Modification of Gastric Emptying: Effects of Propantheline and Metoclopramide on Paracetamol Absorption. *British Medical Journal*; 1973; 1: 587-589.
46. García LP, et al. An Experimental Model for the Study of Pharmacokinetic Alterations Induced by Spinal Injury in the Rat. *Pharmaceutical Sciences*. 1995; 1: 133-135.
47. Nimmo J. Heading R. Prescott L. The Dependence of Paracetamol Absorption on the Rate of Gastric Emptying. *British Journal Pharmacology*; 1973; 47:415:421
48. García P. Pérez G. Madrazo I. Guízar G; Oral Paracetamol Bioavailability in Rats Subjected to Experimental Spinal Cord Injury; *Biopharmaceutics and Drug Disposition* 1997; 18 (3): 203-209.
49. Bruce LA, Behsudi FM. Progesterone Effects on Three regional gastrointestinal Tissues. *Life Sci*, 1979; 25:729-734.