

11261  
6  
2 ej.



**UNIVERSIDAD NACIONAL  
AUTONOMA DE MEXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA**  
**División de Estudios de Posgrado**

**FARMACOCINETICA CLINICA DEL METRONIDAZOL EN  
NIÑOS CON DESNUTRICION SEVERA Y EN NIÑOS  
RECUPERADOS DE DESNUTRICION**

**T E S I S**  
**Que para obtener el Grado de**  
**MAESTRIA EN CIENCIAS BIOMEDICAS**  
**(FARMACOLOGIA)**  
**p r e s e n t a**

**MEDICO PEDIATRA ISMAEL LARES ASSEFF**

**México, D. F.**

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**

**1990**



## **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 está 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.

## RESUMEN EN ESPAÑOL

El metronidazol es un agente antimicrobiano ampliamente usado en infecciones anaeróbicas, el cual sufre biotransformación hepática. Se comparó la farmacocinética del metronidazol después de administrar una dosis única por vía oral (30 mg/kg) en dos grupos de sujetos con diferente estado nutricional: el grupo I consistió de 10 niños severamente desnutridos con edad de 4m a 3a 7m, y el grupo II consistió de otros 10 niños recuperados de desnutrición de 3m a 2a-1m de edad. Las concentraciones plasmáticas de metronidazol se ajustaron en unos casos a un MAUC, y otros a un MADC. Todos los parámetros farmacocinéticos mostraron una amplia variabilidad interindividual.

La vida media de eliminación ( $t_{1/2}$ ) fue significativamente más prolongada ( $P < 0.01$ ) en los niños desnutridos, mediana de 10.21 h (variación de 4.89 a 22.93 h) con respecto a lo observado en los niños recuperados, mediana 5.09 h (2.61 a 8.75 h). La depuración disminuyó significativamente ( $P < 0.01$ ) en el grupo I, 0.007 L/kg/h - (0.033 a 0.192 L/kg/h) con respecto a lo observado en el grupo II, 0.166 L/kg/h (0.105 a 0.300 L/kg/h). Aunque los volúmenes de distribución no fueron diferentes en los 2 grupos, éstos fueron más grandes que los reportados para sujetos sin desnutrición. Estos resultados sugieren que las dosis de metronidazol deberían reducirse en niños con desnutrición severa a un 50% de la dosis requerida por niños sin desnutrición, la cual debería preferentemente ser individualizada.

## SUMMARY

Metronidazole is an antimicrobial drug that has been increasingly used in anaerobic infections, which undergoes an important hepatic metabolism. We compared the pharmacokinetics of oral Metronidazole after a single dosage (30 mg/kg) in two groups of subjects: group I consisted of 10 severely malnourished children from 4m to 3y 7m of age, and group II consisted of other 10 children studied after nutritional rehabilitation from 3m to 2y 1m of age. Serum metronidazole concentrations were fitted in some patients to an open one or in other to an open two compartment pharmacokinetic model.

Elimination half life ( $t_{1/2}$ ) was significantly longer ( $P < 0.01$ ) in severely malnourished children with a median of 10.21 h (range from 4.89 to 22.93 h), than it was in recovery children, median of 5.09 h (range from 2.61 to 8.75 h). Metabolic clearance of metronidazole decreased significantly in group I ( $P < 0.01$ ), median 0.077 L/kg/h (range 0.033 to 0.192) than it was in recovery children with a median of 0.166 (range 0.105 to 0.300 L/kg/h). Volume of distribution wasn't different between group I and II, but both were higher than values reported in healthy subjects. These findings suggest that dose of metronidazole should be reduced in malnourished children, to 50% of required dose by healthy children, which should be preferably individualized.

## VI

## C O N T E N I D O

	PAGINAS
DEDICATORIAS	I
AGRADECIMIENTOS	II
RECONOCIMIENTOS	III
RESUMEN EN ESPAÑOL	IV
RESUMEN EN INGLES	V
CONTENIDO	VI
LISTA DE APENDICES	VII
<b>CAPITULO I.- INTRODUCCION</b>	<b>1</b>
1.1. ORIGEN DEL METRONIDAZOL	1
1.2. ANTECEDENTES HISTORICOS	2
<b>CAPITULO II.- GENERALIDADES DEL METRONIDAZOL</b>	<b>3</b>
2.1. CARACTERISTICAS GENERALES Y PROPIEDADES FISICOQUIMICAS	3
2.2. FARMACOLOGIA CLINICA DEL METRONIDAZOL	6
2.2.1. ESPECTRO DE ACTIVIDAD	6
2.2.2. MECANISMO DE ACCION	7
2.2.3. EFECTOS ADVERSOS	10
2.2.4. GENETICA TOXICOLOGICA	10
2.2.5. FARMACOCINETICA CLINICA	11
2.2.6. BIOTRANSFORMACION	14
2.3. METODOS DE DETERMINACION EN FLUIDOS BIOLOGICOS	15
<b>CAPITULO III.- ANTECEDENTES Y PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA</b>	<b>18</b>
3.1. FRECUENCIA DE DESNUTRICION	18
3.2. DESNUTRICION Y MORTALIDAD	19
3.3. CONCEPTO Y MARCO TEORICO	19

## VI

## PAGINAS

3.4.	JUSTIFICACION	21
3.5.	OBJETIVOS	22
3.6.	HIPOTESIS GENERAL	23
3.7.	HIPOTESIS OPERACIONES	23
CAPITULO IV.- MATERIAL Y METODOS		23
4.1.	DETERMINACION DEL METRONIDAZOL POR HPLC (ESTUDIOS IN VITRO)	23
4.1.1.	MATERIAL Y EQUIPO	23
4.1.2.	REACTIVOS	24
4.1.3.	PREPARACION DE SOLUCIONES	25
4.1.4.	PREPARACION DE DILUCIONES	25
4.1.5.	METODOS DE EXTRACCION	29
4.1.6.	CONDICIONES CROMATOGRAFICAS	30
4.1.7.	VALIDACION DEL METODO ANALITICO	30
4.2.	POBLACION ESTUDIADA (ESTUDIOS IN VIVO)	32
4.2.1.	DEFINICION DEL UNIVERSO	32
4.2.2.	TAMAÑO DE LA MUESTRA	32
4.2.3.	GRUPO CONTROL	33
4.2.4.	CRITERIOS DE INCLUSION	33
4.2.5.	CRITERIOS DE EXCLUSION	33
4.2.6.	VARIABLES ESTUDIADAS	34
4.2.7.	DEFINICIONES OPERACIONALES	34
4.2.8.	CONSENTIMIENTO INFORMADO	35
4.3.	ESTUDIO FARMACOCINETICO	35
4.3.1.	DOSIS, ADMINISTRACION Y MUESTREO	35
4.3.2.	ANALISIS GRAFICO DE LOS DATOS	35
4.3.3.	ESTIMACIONES INICIALES Y ANALISIS NO LINEAL	37
4.3.4.	ELECCION DEL MODELO FARMACOCINETICO	37

## VI

4.3.5. DISEÑO DE REGIMENES DE DOSIFICACION	38
4.3.6. ANALISIS ESTADISTICO	38
CAPITULO V.- RESULTADOS	40
5.1. ESTUDIOS IN VITRO	40
5.1.1. VALIDACION DEL METODO ANALITICO	40
5.2. ESTUDIOS IN VIVO	54
5.2.1. ESTUDIO FARMACOCINETICO EN NIÑOS DESNUTRIDOS	54
5.2.2. ESTUDIO FARMACOCINETICO EN NIÑOS RECUPERADOS DE DESNU TRICION	58
5.2.3. ANALISIS COMPARATIVO	61
CAPITULO VI.- DISCUSION	66
CAPITULO VII.- CONCLUSIONES	72
CAPITULO VIII.- APENDICES	74
CAPITULO IX.- BIBLIOGRAFIA	102

## VII

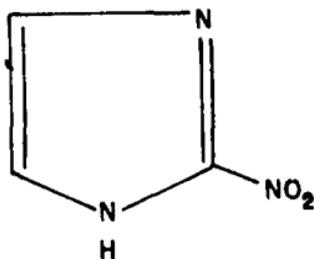
### LISTA DE APENDICES

Apéndice 1:	Representación esquemática del modelo abierto de un compartimiento, con absorción de primer orden.	74
Apéndice 2:	Representación esquemática del modelo abierto de dos compartimientos, con absorción de primer orden.	75
Apéndice 3:	Criterio de información de Akaike.	78
Apéndice 4:	Métodos empleados para el cálculo de regímenes de dosificación, utilizando parámetros farmacocinéticos.	80
Apéndice 5:	Perfil farmacocinético del metronidazol, que comprende los valores experimentales y los programas ajustados con el programa Non-Line, obtenidos en cada niño desnutrido y recuperado de la desnutrición severa.	81

## I. INTRODUCCION

### 1.1. ORIGEN

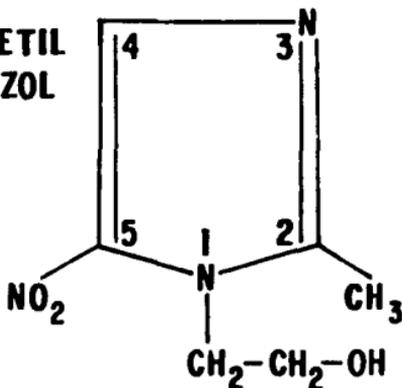
El origen del metronidazol fué la consecuencia de los estudios realizados en los laboratorios Rhone Poulenc de Francia, al descubrir la actividad tricomonica de un compuesto que fué aislado de Streptomyces, y cuya estructura fué establecida como la del 2-nitroimidazol (1), idéntica a la de la azomicina descrita en 1953 por Hakamura.



### 2 - NITROIMIDAZOL

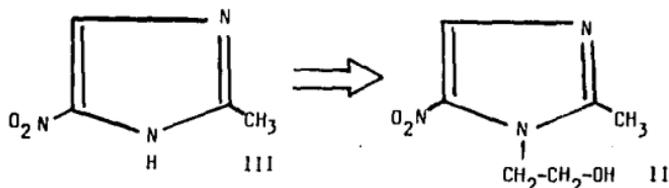
Tras un eficiente proceso de investigación sobre la estructura química y su actividad biológica, llevada a cabo por investigadores de los mismos laboratorios, surgió el metronidazol (2), cuyos resultados son los siguientes: La mayor actividad biológica se obtiene cuando el grupo nitro está en posición 5 y la menor cuando se encuentra en 4. Los mejores resultados se obtiene con sustituyentes de cadenas cortas en las posiciones 1 y 2; radical metilo en 2, y una cadena con un máximo de 3 elementos en la posición 1.

### 1 (2-hidroxiethyl)2-METIL 5-NITROIMIDAZOL



De éstos trabajos surgió su aplicación como un agente tricomonocida, además de haberse demostrado su eficiente actividad amebicida después de extensos estudios.

En la actualidad el metronidazol se obtiene sintéticamente por un proceso químico cuyo último paso es el siguiente:



Esto resulta interesante porque las posibilidades de reacción de los átomos de nitrógeno es muy parecida, obteniéndose cantidades variables del compuesto nitrado en 4, el cual tiene muy poca actividad.

## 1.2. ANTECEDENTES HISTORICOS

El metronidazol surgió de la búsqueda de un fármaco efectivo para el tratamiento de la infección causada por Trichomona vaginalis, realizada en Francia. La evaluación biológica del metronidazol - efectuada en 1966, reveló su actividad amebicida (3).

La actividad terapéutica del metronidazol en la giardiasis humana fué señalada por primera vez por Schneider en 1961 (4), y en 1971, Kumbatta (5) informó la erradicación del parásito en 28 de 31 pacientes tratados durante tres días con dosis diarias de 2 gramos de metronidazol.

El valor clínico del metronidazol en el tratamiento y -- prevención de otras enfermedades, particularmente las producidas por microorganismos anaeróbicos, ha aumentado en los últimos años; gracias

a una observación casual hecha en 1962 (6,7), se estableció el valor del metronidazol en la terapéutica antiinfecciosa en las que se involucran gérmenes anaerobios obligatorios, al informar la curación de una infección de Vincent en una mujer que recibió éste medicamento para el tratamiento de Trichomona vaginalis. Estudios de laboratorios realizados por Freeman, McFadzean y Whelan (8) mostraron que el metronidazol es altamente activo contra ciertas especies de bacterias anaeróbicas, y evaluaron su posible valor en la prevención del tétanos y la gangrena gaseosa. No fué sino hasta 1972 en que Tally, Sutter y Finegold (9) informaron su uso en el tratamiento de infecciones producidas por bacteroides. Su especificidad contra los organismos anaeróbicos lo hacen ser un agente importante para las enfermedades tales como colitis ulcerativa y enfermedad de Crohn (10).

El éxito del metronidazol ha sido reportado en casos de ventriculitis y meningitis por Bacteroides fragilis (11), absceso cerebral (12), infecciones post operatorias asociadas con apendicectomía (13), cirugía de colon (14) y endocarditis (15).

## II. GENERALIDADES SOBRE EL METRONIDAZOL

### 2.1. CARACTERISTICAS GENERALES Y PROPIEDADES FISICO QUIMICAS

Nombres químicos y sinónimos del Metronidazol:

1-(2-hidroxiethyl)-2-metil-5-nitroimidazol; (2-metil-5-nitroimidazol-1)-etanol; 1-N-imidazol-1-etanol-2-metil-5-nitro; 2-metil-5-nitro-1-imidazoletanol; 1-(beta-etilol)-2-metil-5-nitro-3-azopirrol.

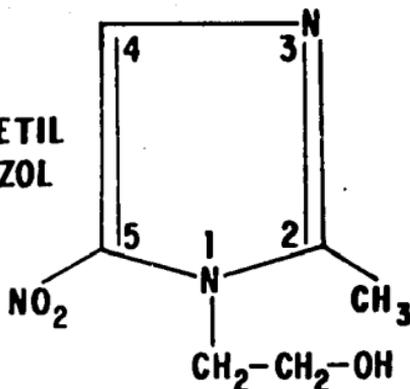
Nombres comerciales más comunes:

Flagyl; trichazol; trivazol; tricocet; orvagil; sanizol.

Fórmula condensada:  $C_6 H_9 N_3 O_3$ .

Fórmula desarrollada:

**1(2-hidroxietil)2-METIL  
5-NITROIMIDAZOL**



Peso molecular: 171.16 g/mol.

pKa: 2.5 (Base débil)

Descripción: El metronidazol se presenta como un polvo cristalino de color blanco o crema; con olor ligero, sabor amargo y ligeramente salino. Se oscurece a la luz, aún cuando es estable en contacto con el aire.

Solubilidad: Es soluble a 20<sup>o</sup>C en 100 partes de agua, 200 partes de alcohol, 750 partes de cloroformo y también en ácidos diluidos en acetona caliente. Es ligeramente soluble en éter (menos de 0.05 g/100 ml). Poco soluble en dimetilformamida.

Punto de fusión: Está en alrededor de 160<sup>o</sup>C (18).

### PRUEBAS DE IDENTIFICACION

a) El espectro de absorción en infrarojo en una dispersión de bromuro de potasio, muestra una absorbancia máxima similar a la que presenta el patrón de referencia U.S.P. del metronidazol. El radical OH a  $3200\text{ cm}^{-1}$ ; para el radical metilo  $1070\text{ cm}^{-1}$ ; sustituciones en el anillo entre  $800$  y  $1200\text{ cm}^{-1}$ .

b) El espectro de absorción en el visible se observa de  $230$  a  $350\text{ nm}$  en una celda de  $2\text{ cm}$  con una solución  $0.001\%$  P/V de HCL 0.1N. Se observa una absorbancia máxima a  $277\text{ nm}$ , cuya extinción es de  $0.76$ .

c) El espectro de absorción ultravioleta de una solución  $1:50$  de metronidazol disuelta en ácido sulfúrico y metanol ( $1:350$ ), exhibe un máximo a  $277\text{ nm}$  y otro a  $240\text{ nm}$  con una  $E_{\text{MAX}}$  de  $370$ .

d) El derivado picrato obtenido al disolver cerca de  $150\text{ mg}$  de metronidazol en  $10\text{ ml}$  de ácido sulfúrico diluido ( $1:350$ ), al cual se le adicionan  $10\text{ ml}$  de trinitrofenil, se deja reposar por  $30$  minutos; el precipitado obtenido se lava con varias porciones de agua fría; luego se utiliza succión y se seca a  $150^{\circ}\text{C}$  por una hora, posee un punto de fusión entre  $148$  y  $152^{\circ}\text{C}$  (16).

### PRUEBAS DE PUREZA

a) Contenido: Contiene no menos de  $99\%$  o no más de  $101\%$  de  $\text{C}_6\text{H}_9\text{N}_3\text{O}_3$ , calculado en base seca.

b) Pérdida al Secado: Cuando se seca a  $105^{\circ}\text{C}$  hasta tener un peso constante, no pierde más del  $0.5\%$  de su peso (16-17).

c) pH: El pH de una solución acuosa saturada es de  $5.8$  (18).

d) Residuos a la ignición: No más de  $0.1\%$  utilizando  $1.0$  gramo para la prueba.

e) Metales pesados: Disolver el residuo obtenido de la prueba de ignición en 1.0 ml de HCL. Se evapora a sequedad, y disolver en 50 ml de agua. Diluir 20 ml de ésta solución en 25 ml de agua y seguir la prueba según el método general. El límite es 0.005% (16-17).

f) Impureza: No debe tener más de 0.1 % de ceniza de sulfato (16-17).

## 2.2. FARMACOLOGIA CLINICA DEL METRONIDAZOL

### 2.2.1. ESPECTRO DE ACTIVIDAD

El metronidazol es activo in vitro contra la mayoría de los anaerobios obligados, pero no parece poseer actividad clínicamente-relevante contra anaerobios facultativos o aerobios obligados (19). Contra organismos susceptibles, el metronidazol es generalmente bactericida en concentraciones igual o levemente más altas que la concentración mínima inhibitoria (la concentración mínima inhibitoria, CMI, para Clostridium perfringens, Bacteroides thetaiotaomicron, Bacteroides fragilis ha sido reportada de 0.25, a 0.25, y 0.5 ug/ml respectivamente. El metronidazol ha mostrado tener actividad in vitro y clínica contra los siguientes organismos:

a) Bacilos anaerobios gram negativos que incluyen; especie-bacteroide incluyendo el grupo de Bacteroides fragilis (B. fragilis, - B. distasonis, B. ovatus, B. thetaiotaomicron, B. vulgatus).

b) Especie Fusobacterium: Bacilos anaeróbicos gram positivos, que incluyen género Clostridium y cepas susceptibles de Eubacterium.

c) Cocos Anaeróbicos gram positivos, que incluyen: género - Peptococcus, género Peptostreptococcus.

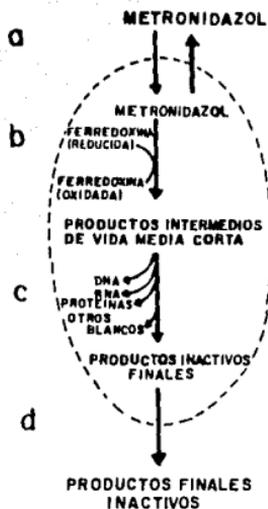
Una bacteria aislada puede ser considerada susceptible - si el valor de la CMI para metronidazol no es mayor que 16 ug/ml. Un organismo es considerado resistente si la CMI es mayor que 16 ug/ml. Un reporte de resistente por parte del laboratorio indica que el organismo infectante probablemente no responda a la terapia.

El metronidazol es directamente tricomonocida. Destruye el 99 % de los microorganismos en cultivos de Trichomonas vaginalis en 24 horas en concentración de 2.5 ug/ml. También es directamente amebicida en concentraciones muy bajas, la morfología de los microorganismos se altera marcadamente en 6 a 20 horas con concentraciones de 1 a 2 ug/ml. A las 24 horas todos los microorganismos han muerto. En concentración de 0.2 ug/ml se observa el mismo efecto en 72 horas(20).

#### 2.2.2. MECANISMO DE ACCION

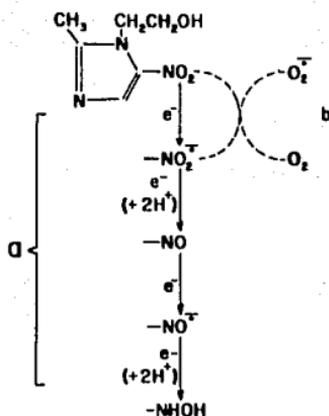
El mecanismo de acción del metronidazol (21) sobre gérmenes anaerobios consiste de 4 pasos sucesivos (figura 1):

a) Entrada del fármaco dentro de la célula blanco, b) - su activación reductiva, c) efectos tóxicos del producto o de los productos reducidos, y d) liberación de los productos finales inactivos.



**FIGURA 1.-** ESQUEMA DE LA ACCION DEL METRONIDAZOL SOBRE UN MICROORGANISMO ANAEROBICO: a, PASO A TRAVES DE LA MEMBRANA CELULAR; b, ACTIVACION REDUCTIVA; c, INTERACCION CON BLANCOS INTRACELULARES; d, LIBERACION DE PRODUCTOS FINALES INACTIVOS.

Müller M. Mode of action of Metronidazole on anaerobic bacteria and protozoa. *Surgery*, 1983;93:165-171.



**FIGURA 2.-** ESQUEMA DE LA ACTIVACION REDUCTIVA DEL METRONIDAZOL: a, REDUCCION DEL GRUPO NITRO EN EL PASO DE UN ELECTRON, DANDO SUCESIVAMENTE EL RADICAL NITRO LIBRE, NITROSO, RADICAL NITROSO LIBRE, Y DERIVADOS DE HIDROXILAMINA; b, REOXIDACION DEL RADICAL NITRO LIBRE POR O<sub>2</sub>, DANDO EL ANION SUPEROXIDO Y EL FARMACO ORIGINAL.

Muller M: Surgery 1983;93:165-71

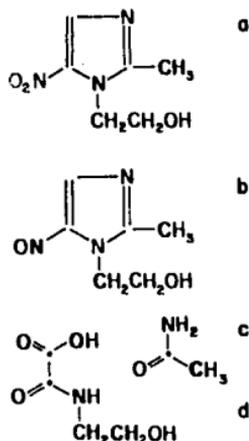
El punto principal de la hipótesis es la suposición de que el grupo nitro del fármaco tiene que ser reducido en la célula blanco para formar uno o varios derivados tóxicos. Todos los datos experimentales apoyan la idea que ninguna citotoxicidad puede ser observada sin tal reducción. El o los derivados tóxicos son de vida corta y rápidamente se convierte (n) en derivado (s) inactivo (s) biológicamente. La característica común de todos los organismos altamente susceptibles es su naturaleza anaeróbica, lo cual refleja un cierto tipo de metabolismo. La reducción del fármaco, el aspecto crucial de su acción, se asume que sea conseguido por los sistemas Redox que son de gran significación en el metabolismo de anaerobios.

**ENTRADA CELULAR.** Evidencias indirectas sugieren que el metronidazol entra a las células por difusión sin la participación de transporte activo. Dentro de las células anaeróbicas, el fármaco sufre modificaciones metabólicas después de su entrada. Esta modificación disminuye la concentración intracelular del fármaco inalterado y así aumenta el gradiente de concentración de membrana. Este gradiente promueve la entrada continua del fármaco y conduce a la acumulación intracelular de varios derivados.

**ACTIVACION REDUCTIVA.** El grupo nitro del metronidazol es reducido fácilmente por células intactas y por extractos libres de células de organismo anaerobios susceptibles. Los electrones necesarios para la reducción son de origen metabólico y la supresión del metabolismo resulta en actividad disminuida del metronidazol. Se asume que los donadores directos de electrones son electrones transportadores de proteínas semejantes a la ferredoxina de bajo potencial redox (doxinas). Se asume que la reducción sea una reacción química no enzimática de la doxina reducida con el compuesto nitro. El rasgo común de los organismos susceptibles es que las doxinas juegan una papel importante en su metabolismo energético.

La reducción del metronidazol se lleva a cabo más probablemente en el paso de un electrón (figura 2), asumiendo que un primer paso conduce a la formación de un radical a anión libre, el cual puede ser reoxidado por el oxígeno al compuesto original con la producción del superóxido, a un derivado tóxico del oxígeno. Además la reducción de un derivado nitroso (figura 3) a un radical nitroso, y a un derivado de hidroxilamina.

**MECANISMOS DE CITOTOXICIDAD.** Los mecanismos no se conocen en detalle. Existen evidencias morfológicas a varios componentes. Altas concentraciones del fármaco conducen a una desintegración celular. Estos datos sugieren que los intermediarios tóxicos atacan múltiples sitios en las células blanco.



**FIGURA 3.- a, FORMULA QUIMICA DEL METRONIDAZOL;  
b, SU DERIVADO NITROSO; c, ACETAMIDA; d, 2-HIDROXI  
ETIL DE ACIDO OXAMICO.**

Müller M: Surgery 1983; 93: 165-71

Una interacción con el ácido desoxiribonucleico del o de los metabolitos reactivos de nitroimidazoles, es la explicación más altamente sostenida de su acción tóxica sobre las células. Ninguna interacción fué observada con proteínas o con ácido ribonucleico. Una consecuencia más importante de la acción, es el rompimiento de la cadena única o de la doble cadena en el ácido nucleico, y la liberación de fosfátidos de nucleótido.

### 2.2.3. REACCIONES ADVERSAS

Las dos reacciones adversas más serias reportadas en pacientes tratados con metronidazol, han sido las crisis convulsivas y la neuropatía periférica. La persistencia de éste último padecimiento ha sido reportado en pacientes quienes reciben una administración prolongada del metronidazol.

Las siguientes reacciones también han sido señaladas durante el tratamiento con éste fármaco: Trastornos gastrointestinales: náuseas, vómito, incomodidad abdominal, diarrea y sabor metálico no placentero.

- |                              |   |
|------------------------------|---|
| Trastornos hematopoyéticos:  | Neutropenia reversible.   |
| Trastornos dermatológicos:   | Rash eritematoso y prurito.   |
| Trastornos del SNC:          | Dolor de cabeza, mareo y síncope.   |
| Trastornos renales:          | Disuria, cistitis, poliuria, incontinencia y sensación de pesadez en la parte baja de la pelvis.              |
| Trastornos cardiovasculares: | Trastornos de la onda T en el ECG.  |
| Otros trastornos:            | Fiebre, orina oscura probablemente debido a un metabolismo del metronidazol, y disminución de la libido (22). |

### 2.2.4. GENETICA TOXICOLOGICA

El tracto gastrointestinal y el sistema nervioso son los blancos principales para la toxicidad del metronidazol. Con la

posible excepción de ciertos efectos neurotóxicos en algunos pacientes tratados, todos los efectos tóxicos del metronidazol son transitorios y reversibles al suspender el medicamento.

Las pruebas diseñadas apropiadamente para determinar -- embriotoxicidad y teratogenicidad en ratas, conejos y ratones, han resultado convincentemente negativos (23-24). El metronidazol dió resultados negativos en las pruebas de micronucleos en ratas, y no se incrementó el número de cromátides hermanas o aberraciones cromosómicas en linfocitos humanos cultivados (25-27). La exposición prolongada a metronidazol en el tratamiento de pacientes con enfermedades de Crohn, no estuvo asociada con un incremento en la frecuencia de aberraciones cromosómicas (28). La exposición prolongada de ratones a altas dosis de metronidazol condujo a una elevada incidencia de tumores pulmonares en 3 estudios separados, así como a un sugestivo incremento de neoplasia linforeticular en animales femeninos en uno de los estudios (29).

El seguimiento por 10 años, entre 1960 y 1969 de 771 mujeres con tricomoniasis y tratadas con metronidazol, no revelaron mayor incidencia de cualquier forma de cancer atribuible al tratamiento, ni tampoco con mayor riesgo de padecer cancer (30). Otro estudio de seguimiento permanente de casi 143,574 pacientes quienes al menos habían recibido una prescripción de metronidazol en 1969 y 1973 no dió evidencia estadísticamente significativa de incremento del cancer en cualquier sitio, o en sitios combinados (31). Actualmente es importante recalcar la gran utilidad del metronidazol, el cual en algunas ocasiones salva la vida de algunos pacientes.

#### 2.2.5. FARMACOCINETICA CLINICA

Las concentraciones urinarias y plasmáticas de metronidazol y sus metabolitos oxidados han sido determinados y comparados -- después de administraciones orales e intravenosas de metronidazol (32). En éste estudio se ha demostrado que la disponibilidad sistémica es similar cuando se administra por vía oral o por vía endovenosa. Tampoco se mostró ninguna diferencia sistémica que pudiera ser atribuida a la vía de administración, como es el caso de la vida media de

eliminación ( $7.0 \pm 1.1$  y  $7.3 \pm 1.0$  h respectivamente), el volumen aparente de distribución ( $34 \pm 8.2$  y  $36 \pm 7.9$  L/kg) y vida media de eliminación del metabolito hidroxilado de  $9.5 \pm 2.1$  y de  $9.8 \pm 1.3$  h respectivamente.

En un estudio realizado por Rabin y colaboradores (33) - fue posible conocer la farmacocinética del metronidazol después de aplicar dosis crecientes de 0.5, 1.0, 1.5 y 2.0 gramos que fueron administrados por vía endovenosa por bombas de infusión de orden cero en 8 pacientes con cáncer a quien se aplicó metronidazol como un radio-sensibilizador químico de células tumorales hipóxicas. El promedio ( $\pm$  DS) para la vida media de eliminación fue de  $9.8 \pm 5.9$  horas, y el volumen de distribución a  $0.41 \pm 0.20$  L/kg. Las características cinéticas del metronidazol correspondieron a un modelo abierto de dos compartimientos independientemente de la dosis. La velocidad de declinación de las concentraciones plasmáticas del fármaco en la fase post-distributiva parece ser independiente de la dosis y la velocidad constante parece ser de primer orden en el intervalo de dosis de 0.5 a 2.0 g usados en el estudio. La relación entre el área bajo la curva en las 3 dosis contra la dosis administrada es también lineal. Por consiguiente, se asumió que las concentraciones de metronidazol en el cuerpo a estas dosis son muy bajas, y la Km (constante de Michaelis) para el metabolismo de metronidazol, y la biotransformación no es de velocidad limitante. Con estas observaciones se concluyó que el metronidazol sigue una farmacocinética lineal en esta dosis.

Las variantes farmacocinéticas del metronidazol han sido demostradas en grupos de diferentes edades que de alguna manera reflejan la importancia de las variaciones de la actividad en el metabolismo hepático, determinado en el caso particular del metronidazol, por las funciones de hidroxilación. En un estudio farmacocinético realizado por Jager - Roman (34) en los neonatos cuyas edades gestacionales variaron de 28 a 40 semanas, fueron estudiados dentro de los 3 primeros días después del nacimiento, al recibir tratamiento con metronidazol por sospechar infección intrauterina por anaerobios; se encontró que la vida media de eliminación estuvo inversamente relacionada a la edad gestacional, y osciló desde 22.5 a 109 horas, y el volumen de distribución mostró variaciones de 0.54 hasta 0.81 L/kg y no correlacionó con la edad gestacional. Hall y colaboradores (35), en 24 neonatos quienes recibieron metronidazol en dosis de 7.5 mg/kg en intervalos de 8 horas, reportaron una concentración de  $9.6 \pm 4.0$  mg/L después de la primera dosis, la cual fue significativamente más baja ( $P < 0.001$ ) que la concentración más alta observada después de la dosis final y que correspondió a  $19.3 \pm 8.6$  mg/L. La vida media de -

eliminación después de la primera dosis,  $21.0 \pm 10.1$  horas, no fué - apreciablemente diferente de la vida media de la dosis final. Sin embargo, no fue graficada ninguna curva farmacocinética. Updhyaya y Bhatnagar (36) reportan resultados muy semejantes a los anteriores; los neonatos menores de 7 días de edad mostraron niveles más altos - que en neonatos de más de 7 días de edad, y la vida media de eliminación fué de 22.3 a 22.5 horas. Desgraciadamente éstos dos últimos trabajos carecen de datos farmacocinéticos más detallados.

Roos y Höpner (37), en un estudio realizado en pacientes lactantes, en etapa pre escolar, con infecciones pos-quirúrgicas o con sospecha de septicemia se determinó la farmacocinética del metronidazol, reportando que la vida media de eliminación varió de 3.4 a 15.2 horas con promedio de 7.7 horas. El promedio de volúmen de distribución fué de 0.84 L/kg con intervalos de 0.4 a 1.2 L/kg. La dosis empleada osciló de 20 a 31 mg/kg/día dividida en 3 dosis. Cambios farmacocinéticos del metronidazol asociados con la edad fueron reportados por Ludwig y colaboradores (38) en 15 adultos jóvenes y 20 ancianos. Los niveles séricos fueron consistentemente más altos y las áreas bajo la curva fueron casi el doble de ancianos. La depuración renal disminuida en los ancianos ( $0.164 \pm 0.52$  ml/min.kg), con respecto a la observada en los adultos ( $0.65 \pm 0.88$  ml/min.kg), la cual se atribuyó a una excreción renal disminuida; sin embargo, la reducción en el volúmen de distribución parece ser más importante. La unión del metronidazol a los globulos rojos disminuyó significativamente en los ancianos, lo cual pudo contribuir a la reducción del volúmen de distribución.

Además de la edad, algunos estados de enfermedad pueden alterar la farmacocinética del metronidazol. Farrel y colaboradores (39), reportaron que en 10 pacientes con enfermedad hepática severa, después de una dosis intravenosa única de metronidazol, se encontró que su depuración sistémica disminuyó en 66 % en los pacientes comparados con controles saludables ( $p < 0.001$ ). El volúmen aparente de distribución también disminuyó en los pacientes en 21 %, pero el mayor efecto, fué sobre la vida media de eliminación la cual resultó muy prolongada lo cual representa un incremento de el 152 %,  $19.9 \pm 2.5$  horas en los pacientes y  $7.9 \pm 0.7$  horas en los controles.

Sin embargo en el estudio de Somogy y colaboradores (40) - en el que participaron pacientes con enfermedades hepáticas severas y pacientes con insuficiencia renal aguda se encontró que ni el volúmen de distribución, ni la vida media de eliminación se alteraron. El volúmen de distribución fué  $0.65 \pm 0.13$  L/kg, y la vida media de --

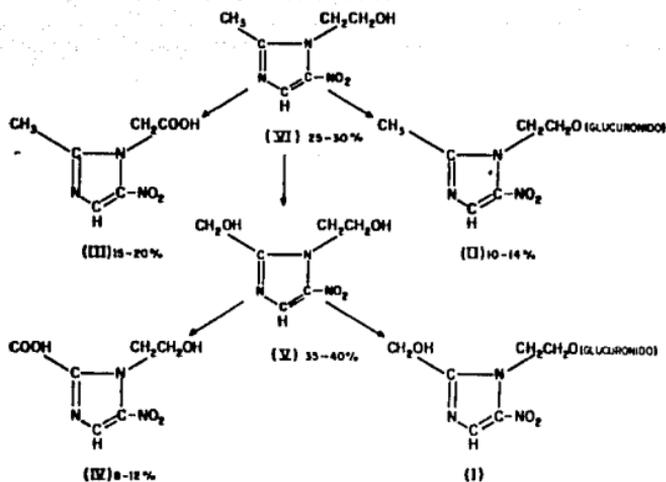
eliminación fué  $9.9 \pm 2.5$  horas. Sin embargo el metabolito hidroxilado se acumuló en forma más importante que el metronidazol, y el metabolito es biológicamente activo; su actividad es de un 30% con respecto a la del metronidazol. Turgeon y colaboradores (41), señalan que las concentraciones del metabolito hidroxilado son más altas que las concentraciones del metabolito ácido en cualquier tiempo, tanto en voluntarios como en pacientes con insuficiencia renal. Sin embargo, las concentraciones del metabolito hidroxilado fueron dos veces más altas en el plasma de los pacientes con insuficiencia renal comparado con voluntarios sanos.

Kreeft, Ogilvie y Dufresne (42) señalaron que la farmacocinética del metronidazol en sujetos normales no fué diferente a la encontrada en pacientes con insuficiencia renal sin hemodiálisis y con hemodiálisis, y que ésta elimina aproximadamente el 50% de la dosis de metronidazol.

#### 2.2.6. BIOTRANSFORMACION DEL METRONIDAZOL.

Los metabolitos oxidativos del 1-(2-hydroxtetil)-2-metil - 5-nitroimidazol (metronidazol) encontrados en la orina de sujetos humanos que habían recibido éste fármaco por vía oral para el tratamiento de vaginitis por tricomonas, fueron aislados e identificados por Stambaugh, Feo y Manthei (43). En la figura 4 se analizan las vías para el metabolismo oxidativo del metronidazol propuestas por los mismos autores.

FIGURA 4



PLATA PROPUESTA PARA EL METABOLISMO DEL METRONIDAZOL EN EL HOMBRE  
 VI, METRONIDAZOL; VII, 1-(2-hidroxietil)-2-nitromidazol; VIII, 1-(2-hidroximetil)-5-nitromidazol; IX, 1-(2-hidroxietil)-  
 2-carboxilic acid-5-nitromidazol; y III, 1-acetic acid-2-metil-5-nitromidazol

Stambaugh JE, Fee LG, and Manthey Journal of Pharmacology and Experimental  
 Therapeutics 1968;161:373-381

La excreción del metabolito 2-hidroximetil (V) considerado como el principal producto urinario del metronidazol, indica que el grupo 2-metil es fácilmente disponible para oxidación. Este compuesto 2-hidroximetil parece ser resistente a oxidaciones adicionales in vivo, como es evidenciado por la pequeña cantidad de 8 al 12% del metabolito 2-acido-carboxílico (IV) presente en la orina.

El grupo hidroxietil de metronidazol es aparentemente fácilmente oxidado in vivo, como se demostró por la temprana aparición del metabolito 1-acético acido-2-metil (III) en la orina (15 a 20%), después de la administración del fármaco. El 1-(2-hidroxietil)-2-hidroximetil-5-nitroimidazol en la forma libre y como su éter glucurónico fueron identificados como los principales metabolitos oxidativos constituyendo del 40 al 50% de la fracción nítro de la orina total.

### 2.3. METODOS DE DETERMINACION DE METRONIDAZOL EN FLUIDOS BIOLÓGICOS.

Para realizar el análisis cuantitativo del metronidazol existen diferentes métodos analíticos disponibles, los cuales ofrecen ventajas y desventajas que conviene conocer. Entre los métodos comúnmente empleados se encuentran el método microbiológico, espectrofotométrico, polarográfico, cromatografía en placa delgada, cromatografía de gas-líquido y cromatografía de líquidos de alta resolución.

#### ANÁLISIS MICROBIOLÓGICO

Los métodos microbiológicos emplean técnicas modificadas de difusión en agar. Se han utilizado varios microorganismos anaerobios como Clostridium sporogenes, Clostridium Perfringens, Clostridium capitolivale y Bacteroides fragilis (44-46). El mayor riesgo de los procedimientos de bio-ensayo, es la presencia de otros agentes antibacterianos, a los cuales el microorganismo de prueba sea sensible, lo cual conducirá a resultados erróneos.

#### ANÁLISIS COLORIMÉTRICO

El fundamento del análisis es la formación de un colorante característico, azo conocido como el cromóforo de Bratton-Marshall,

el cual se puede medir espectrofotométricamente. La concentración de 5-nitroimidazoles-N<sup>1</sup>-sustituídos es proporcional a la absorbancia (47-49). La recuperación total es aproximadamente del 70 % en muestras de sangre - y orina, y la sensibilidad es de 1 a 2 ug/ml. Este procedimiento pierde especificidad, porque los compuestos azo de los 2-nitroimidazoles N<sup>1</sup>-sustituídos dan la misma reacción que los metabolitos.

### POLAROGRAFIA

La polarografía es un método rápido, simple y sencillo para cuantificar el metronidazol (50) sin que interfieran otros agentes antibacterianos. Sin embargo, éste mide no solamente la reducción del grupo nitro del metronidazol, sino también de cualquier metabolito 5-nitroimidazol presente en la muestra, y puede no proveer una verdadera expresión de la actividad antibacteriana.

### CROMATOGRAFIA EN PLACA FINA

La técnica requiere que el metronidazol sea extraído con cloroformo, se concentra y se inocula en una placa de gel de sílice, se desarrolla, presentándose el metronidazol como una mancha oscura, bajo luz ultravioleta a 254 nm. La densidad de las manchas se miden con un densitómetro.

### CROMATOGRAFIA GAS - LIQUIDO

Esta es una técnica adecuada, los cromatogramas no muestran interferencias y el metronidazol puede ser medido a una concentración mínima de 0.1 ug/ml. La eficiencia de ésta extracción a un pH 14. para el suero es del 76% y para la orina de 85%, sin embargo las extracciones son largas y se requiere que sean exactas (48-51). La recuperación total del metronidazol es del 100 % y la reproducibilidad de la curva de calibración tiene un coeficiente de variación promedio del 4 %.

el cual se puede medir espectrofotométricamente. La concentración de 5-nitroimidazoles-N<sup>1</sup>-sustituídos es proporcional a la absorbancia (47-49). La recuperación total es aproximadamente del 70 % en muestras de sangre y orina, y la sensibilidad es de 1 a 2 ug/ml. Este procedimiento pierde especificidad, porque los compuestos azo de los 2-nitroimidazoles N<sup>1</sup>-sustituídos dan la misma reacción que los metabolitos.

### POLAROGRAFIA

La polarografía es un método rápido, simple y sencillo para cuantificar el metronidazol (50) sin que interfieran otros agentes antibacterianos. Sin embargo, éste mide no solamente la reducción del grupo nitro del metronidazol, sino también de cualquier metabolito 5-nitroimidazol presente en la muestra, y puede no proveer una verdadera expresión de la actividad antibacteriana.

### CROMATOGRAFIA EN PLACA FINA

La técnica requiere que el metronidazol sea extraído con cloroformo, se concentra y se inocula en una placa de gel de sílice, se desarrolla, presentándose el metronidazol como una mancha oscura, bajo luz ultravioleta a 254 nm. La densidad de las manchas se miden con un densitómetro.

### CROMATOGRAFIA GAS - LIQUIDO

Esta es una técnica adecuada, los cromatogramas no muestran interferencias y el metronidazol puede ser medido a una concentración mínima de 0.1 ug/ml. La eficiencia de ésta extracción a un pH 14, para el suero es del 76% y para la orina de 85%, sin embargo las extracciones son largas y se requiere que sean exactas (48-51). La recuperación total del metronidazol es del 100 % y la reproducibilidad de la curva de calibración tiene un coeficiente de variación promedio del 4 %.

## CROMATOGRAFIA DE LIQUIDOS DE ALTA RESOLUCION

Existen diversos métodos recientemente desarrollados los cuales utilizan la cromatografía líquida de alta resolución (52-54). - Esta tecnología ofrece grandes ventajas por ser sensible, exacta y específica, siendo además fácil de realizar, facilitando además la posibilidad de cuantificar los metabolitos del metronidazol. Las concentraciones mínimas reportadas en plasma son de 50 ng/ml. Los tiempos de retención reportadas para el metronidazol en muestras plasmáticas son de 5 y 9 minutos dependiendo de la fase móvil que se emplee. La cromatografía se realiza utilizando columnas de fase reversa; la composición de la fase móvil varía para cada método reportado y son: metanol, acetonitrilo y  $\text{KH}_2\text{PO}_4$  0.005 M (pH 4) en la proporción 4: 3: 93 para muestras séricas, y para muestras urinarias en la proporción de 2: 1: 97 v/v. Otras composiciones de fase móvil reportadas son: acetonitrilo 8 %, buffer - fosfato  $10^{-5}$  M pH4; acetonitrilo 15 %, buffer de fosfato 0.01 M (pH 5.5). La velocidad de flujo de la fase móvil es de 1 a 2 ml/minuto. La longitud de onda de detección reportada es de 320 y 324 nm.

En la figura 5 se representan los métodos más comunes que han sido utilizados para la cuantificación del metronidazol en fluidos biológicos.

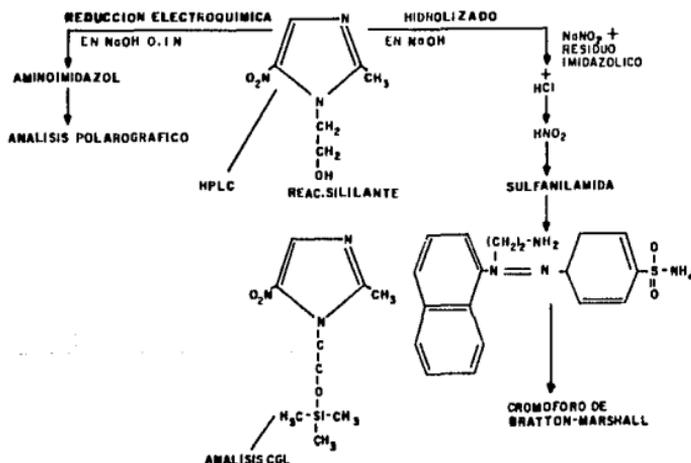


FIGURA 5-METODOS UTILIZADOS EN LA DETERMINACION DE METRONIDAZOL EN FLUIDOS BIOLÓGICOS.

### III.- PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La desnutrición infantil es uno de los principales problemas de salud pública en los países en vías de desarrollo. Se considera que aproximadamente la mitad de la población mundial total ha sobrevivido a un período de desnutrición moderada o avanzada durante la infancia, calculándose que los 1000 millones de niños menores de 15 años que vivieron en 1980, alrededor de 400 millones no recibieron dietas adecuadas por continuar operando en sus sociedades los mismos factores que interfieren con la correcta distribución de los alimentos (55). Se ha informado que después del período perinatal, el 33 % de las defunciones entre los lactantes y preescolares están relacionadas indudablemente con la desnutrición (56). Si a esta cifra se agregan todos los casos en que la desnutrición fué un factor coadyuvante, aunque no la causa inmediata de la defunción, se concluiría que esta afección desempeña un papel fundamental en no menos del 50 % del total de defunciones ocurridas en niños preescolares en el llamado tercer mundo (56).

#### 3.1. FRECUENCIA DE LA DESNUTRICION

No se conoce con exactitud el número de casos de desnutrición caloricoprotéica grave en relación a la población de alto riesgo en un período determinado. Sin embargo estimaciones efectuadas en diferentes regiones pre-industrializadas, varían de 0.5 a 7 % en niños menores de cinco años (57).

Según encuestas realizadas en México se estima que de los niños menores de 4 años de edad, solo el 27 % de quienes viven en zonas rurales y el 40 % de los que habitan en áreas urbanas, exhiben peso normal. En zonas rurales el 49 % son desnutridos de primer grado, el 25 % lo son de segundo y el 2.5 de tercer grado. En áreas urbanas los porcentajes son 47, 15 y 0.8 respectivamente (58).

### 3.2. DESNUTRICION Y MORTALIDAD

Los índices de mortalidad de niños menores de cinco años en países pre-industriales son mucho mayores que los de países en que no existe desnutrición, aunque ésta no sólo obedece directamente a la inanición, sino al hecho, de que los niños con mal estado de nutrición son más fácil presa de las enfermedades.

Estudios sobre la mortalidad infantil y preescolar en países latinoamericanos revelan que la desnutrición es causa directa o indirecta de más de un tercio de las muertes de cero a cinco años.

En México, los índices de mortalidad en menores de un año, según el área geográfica, son de 5 a 15 veces más altos de los que prevalecen en zonas donde los niños gozan de óptimo estado de salud y los índices de niños de uno a cuatro años son de 10 a 30 veces más elevados en el mismo sentido (59).

### 3.3. CONCEPTO Y MARCO TEORICO

Se conoce con el nombre de desnutrición caloricoprotéica, al conjunto de síntomas y signos clínicos y bioquímicos que se observa en niños a consecuencia de ingestión deficiente, acompañada en ocasiones por utilización de dieta de variado contenido calórico y bajo contenido protéico. En última instancia, la deficiencia nutricional se presenta cuando las células del organismo no cuentan con cantidades de nutrientes esenciales para cumplir las funciones metabólicas normales (57).

En virtud de que lo más característico de la desnutrición protéica calórica es el síndrome de desaceleración del crecimiento y desarrollo. Distintos órganos y tejidos sufren las consecuencias de la desnutrición a diferentes tiempos y velocidades, al parecer relacionadas con la jerarquía funcional y anatómica que tienen en el organismo.

La desnutrición protéico-calórica es un padecimiento sistémico que se caracteriza por una regresión biológica que está en función del grado de severidad de la desnutrición, la cual se manifiesta por cambios bioquímicos, fisiológicos o incluso anatómicos. Estos cambios van a corrponder no a la edad cronológica, sino a una edad biológica menor - que estará determinada por el déficit de las medidas antropométricas - así como del ya mencionado síndrome de desaceleración del crecimiento y desarrollo.

Ultimamente se ha discutido la importancia tanto de la - nutrición como del estado de nutrición con respecto a el metabolismo - de fármacos. La actividad del citocromo p-450 primariamente localizado en el hígado, como aquellas otras reacciones enzimáticas que involu - cran transferasas e hidrolasas, las cuales sobre una base teórica, - puede disminuir su máxima actividad de acuerdo a la respuesta biológica consecutiva a la deficiencia protéico-calórica. Esto es, el estado de nutrición podría afectar significativamente la farmacocinética así como la respuesta farmacológica de los fármacos que se biotransforman - por vía hepática.

Desde que Shinn (60) en 1962 reconoció la actividad del metronidazol contra bacterias anaerobias, hasta 1978 en que Brogden y colaboradores (61) reportaron que el mayor éxito resultaba de la efectividad mostrada contra las infecciones por anaerobios localizadas en abdomen, pélvis, tórax y cerebro, y en el tratamiento de bacteremia, - endocarditis y meningitis el metronidazol es frecuentemente utilizado. En 1966 Powell et al (62) reportan el éxito de metronidazol en el tratamiento de la amibiasis intestinal, considerándose como fármaco de elección para la amibiasis intestinal y hepática severa. En el recién nacido el metronidazol ha jugado un papel importante en el tratamiento de infecciones anaeróbicas, específicamente meningitis por bacillus frágilis y en el caso de ruptura prematura de membranas y trabajo de parto prematuro, en los cuales se considera el riesgo de infección por gérmes anaeróbicos (63).

A pesar del amplio uso y aplicación del metronidazol, - así como de la importancia de la desnutrición infantil como problema - de salud pública, no se han estudiado los efectos de la desnutrición - severa sobre la farmacocinética del metronidazol y las posibles altera - ciones que pudieran determinar los trastornos provocados por la des - nutrición grave.

Existen reportes en la literatura que hacen evidente las alteraciones farmacocinéticas del metronidazol cuando se presentan fenómenos de inmadurez; por ejemplo, el metronidazol en el período neonatal juega un papel muy importante en virtud de que éste es metabolizado primariamente por mecanismos oxidativos y de conjugación, los cuales se ven alterados por una inmadurez hepática. Estas alteraciones en el metabolismo oxidativo al actuar concomitantemente con otros factores como son: la baja concentración del albúmina sérica y la exposición al fármaco en el período prenatal, podrían resultar en la acumulación del fármaco en dosis calculadas en base al peso corporal (64). En un estudio reportado por Jager-Roman et al (65), la farmacocinética del metronidazol administrado por vía endovenosa mostró diferencias estadísticamente significativas en 3 grupos de niños recién nacidos de diferentes edades gestacional. La vida media de eliminación del metronidazol para neonatos de menos de 32, de 32 a 35 y de 36 a 40 semanas de gestación fueron  $75.3 \pm 16.9$ ,  $35.4 \pm 1.5$ ,  $24.8 \pm 1.6$  horas, respectivamente. La vida media de eliminación presentó una relación inversa con la edad gestacional, pero el volumen de distribución no mostró dependencia con la edad del neonato. La pérdida de la hidroxilación in vivo en neonatos humanos de pretérmino es inesperada, ya que el citocromo p-450 depende de la actividad de mono-oxigenasas la cual es detectada en el hígado del feto humano in vitro desde la sexta semana de gestación. Esta actividad in vitro se incrementa a la mitad de la gestación, alcanzando una meseta del 20 al 40 % de los valores del adulto (66). En aquellos neonatos de 28 a 35 semanas de edad gestacional quienes estuvieron expuestos in utero a betametasona, el hidroximetabolito estuvo invariablemente presente. Estas descripciones sugieren que la beta metasona, administrada parenteralmente, puede inducir el metabolismo hepático del metronidazol en neonatos humanos de pretérmino.

La farmacocinética del metronidazol no parece ser diferente significativamente en neonatos o en pacientes seriamente enfermos con infecciones anaeróbicas, o durante el embarazo, sin embargo la modificación de las dosis en neonatos es necesaria dada la eliminación lenta del fármaco.

## JUSTIFICACION

Sin lugar a dudas el metronidazol es un fármaco de gran uso en nuestro país, fundamentalmente en las etapas pediátricas, en las

cuales juegan un papel importante la desnutrición. Su gran uso obedece a la gran aplicabilidad en padecimientos que aún se consideran problemas de salud pública, como son la amibiasis intestinal y hepática, así como infecciones por gérmenes anaeróbicos. El metronidazol aún cuando es un fármaco de gran aplicación y amplio uso, continúa siendo un medicamento de controversia que requiere profundizar en estudios que nos conduzcan a conocer más sobre su toxicidad, mecanismo de acción, y la forma en que el organismo lo elimina durante las etapas de crecimiento y desarrollo. Se desconoce el efecto o relación que pudiera tener la desnutrición severa sobre la eliminación del metronidazol cuando se ven afectados los sistemas que participan en su biotransformación y eliminación.

Si bien un alto porcentaje de niños que requieren ser tratados con metronidazol cursan con algún grado de desnutrición, no puede pasarse por alto el estudio del efecto que tiene ésta sobre la farmacocinética del metronidazol, pudiendo con ello diseñar un óptimo manejo con un mínimo riesgo de intoxicación, aunado a la carencia de información por la falta de estudios que no han sido realizados con este propósito.

#### 3.4. OBJETIVOS

1. Estudiar la influencia que tiene la desnutrición severa, así como la recuperación nutricional sobre la farmacocinética del metronidazol.
2. Determinar la relación entre las características biológicas con los parámetros farmacocinéticos del metronidazol de los niños durante la etapa de desnutrición y durante su recuperación nutricional.
3. Evaluar y diseñar el régimen de tratamiento más adecuado durante la etapa de desnutrición y durante la recuperación nutricional.
4. Identificar a través de la farmacocinética del metronidazol la capacidad de biotransformación hepática de oxidación en niños severamente desnutridos.

### 3.5. HIPOTESIS GENERAL

La biotransformación del metronidazol como indicador de las funciones de oxidación mixta a nivel hepático, puede alterarse por la desnutrición severa, la cual se normaliza durante la recuperación nutricional.

### 3.6. HIPOTESIS OPERACIONAL

1. No existen diferencias en los parámetros farmacocinéticos del metronidazol en niños con desnutrición severa, en comparación con niños recuperados de desnutrición severa.
2. No existe relación entre los parámetros farmacocinéticos del metronidazol, con algunas variables biológicas (peso, talla, edad, superficie corporal, sexo).

## IV.- MATERIAL Y METODOS

### 4.1. DETERMINACION DE METRONIDAZOL EN PLASMA UTILIZANDO CROMATOGRAFIA LIQUIDA DE ALTA RESOLUCION.

#### 4.1.1. METODO ANALITICO

El método de cromatografía de líquidos utilizado para la determinación de metronidazol en plasma fué el reportado por Landbeck (67).

### MATERIAL Y EQUIPO

- Balanza analítica Marca Sartorius, Modelo 2434.
- Balanza Granataria Marca Ohaus, Modelo Havard Trip Balance.
- Centrífuga Clay Adams Modelo Dynac.

- Agitador Vortex Marca Clay Adams, Modelo Cyclomixer.
- Microcentrífuga Marca Damon /IEC División, Modelo MB.
- Micropipetas Eppendorf de 1000, 500, 300, 200, 100 50, 25 y 10 microlitros.
- Repipeteador automático Marca Oxford de 1 a 10 y de 0.1 a 1.0 ml.
- Cromatografo de líquidos de alta resolución marca Millipore Waters, acoplado a un detector espectrofotométrico de longitud de onda fija modelo 441, y a un registrador Waters modelo 730. Se utilizó un sistema isocrático.
- Columna de acero microbondapak C 18; longitud de 30 cm de largo, diámetro de 3.9 mm, empacada con sílica, tamaño de la partícula de 10 micras.
- Bomba de infusión marca IVAC, modelo 530.
- Purificador de agua: Milli-Ro 15 Water Systems modelo ZFNF-100/117 Vac, 50-60 HZ 800 VA y Milli Q Plus Water Systems, modelo ZD40 115 95 5 Bowl UF for Life Science / Analytical.

#### 4.1.2. REACTIVOS

- Metronidazol químicamente puro, obtenido de S.P.E.C.I.A., París, Francia, lote 648.
- Eter: Reactivo analítico, J.T. Baker.
- Cloruro de metileno: Reactivo analítico, Merck.
- Acetonitrilo: HPCL Merck.
- Fosfato de potasio monobásico ( $\text{KH}_2\text{PO}_4$ ): Reactivo analítico. Química JVC.
- Bicarbonato de sodio ( $\text{NaHCO}_3$ ): Reactivo analítico. Química JVC.
- Carbonato de sodio ( $\text{Na}_2\text{CO}_3$ ): Reactivo analítico. Técnica Química S.A.
- Metanol: HPCL Merck.
- Agua desionizada y filtrada para cromatografía, obtenida a través del sistema de purificación de agua Milli-Ro 15 y Milli-Q systems.

- Hidroxido de sodio: Reactivo analítico. Técnica Química, - S.A.

#### 4.1.3. PREPARACION DE SOLUCIONES

- Fosfato de potasio monobásico 0.2 M  
Disolver 27.22 g de fosfato de potasio monobásico ( $\text{KH}_2\text{PO}_4$ ) en agua y diluir a 1000 mL de agua deionizada.
- Hidroxido de sodio 0.2 M  
Pesar 8.0 g de NaOH, aforar a un litro con agua deionizada y hervida.
- Buffer de fosfato de potasio monobásico ph-5.7  
Tomar 250 mL de la solución de fosfato de potasio monobásico-0.2 M, y agregar 15 mL de hidroxido de sodio 0.2 M, y aforar con agua deionizada a 1000 mL ( ph-5.7).
- Solución reguladora de carbonatos 0.1 M, ph-9.0  
Se pesan 0.8491 gramos de bicarbonato de sodio y 0.0495 gramos de carbonato de sodio, aforar a 100 mililitros con agua deionizada.
- Mezcla de éter - cloruro de metileno (1.5:1.0)  
En un matraz de 500 mL, se agregan 300 mL de éter y se afora a 500 mL con el cloruro de metileno.
- Soluciones de metronidazol en metanol  
En concentraciones de 50, 40, 30, 20, 10 y 5 microgramos por mililitro, y en concentraciones de 4, 3, 2, 1, 0.5 y 0.25 microgramos por mililitro.
- Soluciones de metronidazol en plasma  
En concentraciones de 50, 40, 30, 20, 10 y 5 microgramos por mililitro, y en concentraciones de 4, 3, 2, 1, 0.5 y 0.25 microgramos por mililitro.

#### 4.1.4. PREPARACION DE LAS DILUCIONES

**CURVA ESTANDAR DE METRONIDAZOL EN METANOL:**

- Se pesaron 10 mg de metronidazol en un matraz aforado de 100 mL, se aforó con metanol HPCL (0.1 mg/mL = 100 ug/mL o 10000 ug/ml)= solución A.
- De la solución A se tomó una alícuota de 1.0 mL, se colocó en tubo de ensaye de 13 x 100 mm y se agregó 1.0 mL de la fase - móvil, metanol HPCL (50 ug/mL). Solución B.
- De la solución A se tomó una alícuota de 0.8 mililitros, se - colocó en un tubo de ensaye de 13 x 100 mm y se agregó 1.2 mL de fase móvil, metanol HPCL (40 ug/mL). Solución C.
- De la solución A se tomó una alícuota de 0.6 mililitros, se - colocó en un tubo de ensaye de 13 x 100 mm y se agregó 1.4 - mililitros de la fase móvil, metanol HPCL (30 ug/mL). Solución D.
- De la solución A se tomó una alícuota de 0.4 mililitros, se - colocó en un tubo de ensaye de 13 x 100 y se agregó 1.6 mililitros de la fase móvil, metanol HPCL (20 ug/mL). Solución- E.
- De la solución A se tomó una alícuota de 0.2 mililitros, se - colocó en un tubo de ensaye de 13 x 100 mm y se agregó 1.8 mililitros de la fase móvil, metanol HPCL (10 ug/mL). Solución F.
- De la solución A se tomó una alícuota de 0.1 mililitros, se - colocó en un tubo de ensaye de 13 x 100 mm y se agregó 1.9 mililitros de fase móvil, metanol HPCL (5 ug/mL). Solución G.

PARTIENDO DE LA MISMA SOLUCION A la cual tiene una concentración de metronidazol que corresponde a 100 ug/mL o 10 ug/0.1 - mL.

- De la solución A se tomó una alícuota de 0.1 mL, se colocó en tubo de ensaye de 12 x 75 mm y se agregó 0.1 mL de la fase - móvil, metanol HPCL (5 ug/0.1 mL). Solución H.
- De la solución A se tomó una alícuota de 0.09 mililitros, se colocó en un tubo de ensaye de 12 x 75 mm y se agregó 0.11 - mililitros de la fase móvil, metanol HPCL (4.5 ug/0.1 mL). Solución I.

- De la solución A se tomó una alícuota de 0.08 mililitros, se colocó en un tubo de ensaye de 12 x 75 mm y se agregó 0.12 mililitros de la fase móvil, metanol HPCL (4.0/0.1 mL). Solución J.
- De la solución A se tomó una alícuota de 0.06 mililitros, se colocó en un tubo de ensaye de 12 x 75 mm y se agregó 0.14 mililitros de la fase móvil, metanol HPCL (3.0 ug/0.1 mL). Solución K.
- De la solución A se tomó una alícuota de 0.04 mililitros, se colocó en un tubo de ensaye de 12 x 75 mm y se agregó a 0.16 mL de fase móvil, metanol HPCL (2.0 ug/0.1 mL). Solución L.
- De la solución A se tomó una alícuota de 0.02 mL, se colocó en un tubo de ensaye de 12 x 75 mm y se agregó a 0.19 mililitros de fase móvil, metanol HPCL (0.5/0.01 mL). Solución M.

#### DILUCIONES DE LA CURVA ESTANDAR DE METRONIDAZOL EN PLASMA.

- Se pesaron 10 mg de metronidazol en un matraz aforado de 100 mL, se aforó con metanol HPCL (0.100 mg/mL = 100 microgramos por mililitros). Solución A. Para llevar a cabo las siguientes diluciones.
- Se tomaron 0.05 mL de la solución A y aforar 10 mL de plasma= 0.5 microgramos por mililitro.
- Se tomaron 0.10 mL de la solución A y aforar 10 mL de plasma= 1.0 microgramos por mililitro.
- Se tomaron 0.20 mL de la solución A y aforar 10 mL de plasma= 2.0 microgramos por mililitro.
- Se tomaron 0.40 mL de la solución A y aforar 10 mL de plasma= 4.0 microgramos por mililitro.

- Se tomaron 0.5 mL de la solución A y aforar 10 mL de plasma= 5.0 microgramos por mililitro.
- Se tomaron 1.0 mL de la solución A y aforar 10 mL de plasma= 10.0 microgramos por mililitro.
- Se tomaron 2.0 mL de la solución A y aforar 10 mL de plasma= 20.0 microgramos por mililitro.
- Se tomaron 3.0 mL de la solución A y aforar 10 mL de plasma= 30.0 microgramos por mililitro.
- Se tomaron 4.0 mL de la solución A y aforar 10 mL de plasma= 40.0 microgramos por mililitro.
- Se tomaron 5.0 mL de la solución A y aforar 10 mL de plasma= 50.0 microgramos por mililitro.

#### 4.1.5. METODO DE EXTRACCION

Se efectuó la extracción del metronidazol en plasma de acuerdo al siguiente esquema:

0.100 mL de plasma  
+  
0.5 mL de solución  
amortiguadora de carbonatos  
pH = 9

↓  
Se extrajo dos veces con  
una mezcla de éter: cloruro de  
metileno (1.5:1.0)

Se agitó 3 minutos en vortex,  
y se centrifugó 10 minutos a  
1500 rpm

↓  
Se filtraron los extractos y  
evaporaron a sequedad en baño  
de agua a 37<sup>o</sup> C

↓  
Se reconstituyó el residuo con  
100 uL de metanol grado HPLC

↓  
Se inyectaron 20 uL para su  
análisis por cromatografía

#### 4.1.6. CONDICIONES CROMATOGRAFICAS DE OPERACION

- Se utilizó una columna microbandapak  $C_{18}$  de acero inoxidable:  
Longitud de 30 cm.  
Diámetro interno de 3.9 mm

Tamaño de la partícula: 10 micras

- Fase móvil: Acetato de sodio 0.02 M; Metanol (8.5:10 v/v).
- Velocidad de flujo: 1.0 mL/min
- Longitud de onda de detección: 313 nm
- Velocidad de la carta: 0.2 cm/min.

#### 4.1.7. EVALUACION DEL METODO ANALITICO

El método se evaluó en sus características de linealidad, selectividad, reproducibilidad, repetibilidad, exactitud, estabilidad, y sensibilidad.

**LINEALIDAD.** Con el fin de determinar si la relación entre concentración y el área del pico era lineal, se elaboraron curvas de calibración en plasma, en intervalos de concentración de 5.0 a 50.0 ug/mL, y curvas de calibración en intervalos de concentración de 0.2 a 5.0 ug/mL.

**SELECTIVIDAD.** Esta se evaluó comparando cromatogramas obtenidos por un plasma blanco sin fármaco, y plasma conteniendo metronidazol.

**REPRODUCIBILIDAD.** La reproducibilidad del método se comprobó preparando quintuplicados de diferentes concentraciones de metronidazol en plasma en el mismo día para las siguientes concentraciones 0.2, 5.0, 10.0, 20.0, y 50.0 microgramos por mililitro.

**REPETIBILIDAD.** La repetibilidad se validó realizando una curva de calibración de metronidazol en plasma por día, en las mismas condiciones señaladas anteriormente, durante 4 días.

**EXACTITUD.** Para evaluar la exactitud del método, se prepararon 2 curvas de calibración en metanol HPCL, en un intervalo de concentraciones de 5 a 50 ug/mL y de 0.2 a 5.0 ug/mL, y se compararon con los resultados obtenidos de las curvas de calibración en plasma.

**ESTABILIDAD.** La estabilidad de la muestra, fué evaluada al realizar -periódicamente curvas de calibración a partir de muestras plasmáticas- con concentraciones conocidas mantenidas en congelación a  $-20^{\circ}\text{C}$ . Las curvas de calibración se realizaron los días 1, 10 y 30.

## 4.2. POBLACION ESTUDIADA

### 4.2.1. DEFINICION DEL UNIVERSO

Se estudiaron 20 pacientes en edad pediátrica, quienes ingresaron a la sala de nutrición del Instituto Nacional de Pediatría de la SSA en la ciudad de México, por presentar desnutrición de tercer grado, la cual fué clasificada de acuerdo a los criterios de Gómez (68) que consideran el peso corporal para la edad cronológica, y de acuerdo a la presencia de signos universales y circunstanciales de la desnutrición (69). Los pacientes habían ingresado para el tratamiento de la desnutrición así como de sus complicaciones y/o de otros problemas agregados.

De los 20 niños, 10 se estudiaron durante la etapa de desnutrición severa, una vez que superaban los padecimientos agregados, y los 10 pacientes restantes al presentar los signos de recuperación nutricional (70).

### 4.2.2. TAMAÑO DE LA MUESTRA

El tamaño de la muestra estuvo condicionado a una serie de limitantes que impidieron tener una población grande de pacientes como son: a) el hecho de que la estancia hospitalaria de pacientes desnutridos es muy prolongada (en promedio 3 meses), b) no todos los pacientes que ingresaron a la sala de nutrición para el tratamiento de su desnutrición estaban en condiciones de que se les pudiera realizar el estudio farmacocinético, y c) en virtud de que no todos los padres dieron su consentimiento para el estudio, se tuvo que esperar a completar 20 niños cuyos padres estuvieran de acuerdo en que sus hijos participaran, en el período comprendido de septiembre de 1988 a febrero de 1990.

Por las razones expuestas anteriormente, no se consideró ningún criterio estadístico para la selección del tamaño de la muestra.

#### 4.2.3. GRUPO CONTROL

Este grupo estuvo constituido por 10 pacientes en edad pediátrica, que como ya se señaló habían ingresado con desnutrición de tercer grado. Solamente que el estudio farmacocinético les fué realizado cuando habían recuperado el peso para la talla y al presentar los signos que caracterizan el síndrome de recuperación nutricional (70).

#### 4.2.4. CRITERIOS DE INCLUSION

Se incluyeron aquellos pacientes en edad pediátrica, quienes ingresaron a la sala de nutrición por presentar desnutrición de tercer grado de acuerdo a los criterios de Gómez (68) y a la presencia de signos universales (69) y circunstanciales de la desnutrición, también se incluyeron a niños que habían presentado desnutrición severa una vez que habían recuperado el peso para la talla y al presentar los signos de recuperación nutricional (70).

#### 4.2.5. CRITERIOS DE EXCLUSION

Se excluyeron los pacientes que presentaban complicaciones o padecimientos agregados que pudieran modificar la disposición de metronidazol como son: la deshidratación, la insuficiencia renal y/o hepática.

También se excluyeron los pacientes que requirieron algún tipo de tratamiento con medicamentos diferentes al metronidazol, transfusiones sanguíneas o de plasma, 72 horas previas o durante el estudio farmacocinético.

En el momento que los padres o tutores solicitaban la suspensión del estudio, o en aquellos pacientes en quienes surgieran problemas o manifestaciones de intolerancia al medicamento, eran considerados motivos suficientes para excluirlos del estudio.

#### 4.2.6. VARIABLES ESTUDIADAS

Edad, peso corporal, talla corporal, sexo, estado nutricional y parámetros farmacocinéticos del metronidazol después de una dosis única por vía oral.

#### 4.2.7. DEFINICIONES OPERACIONALES

Edad: La edad cronológica fué definida como los años y meses cumplidos en la fecha en que se realizó el estudio farmacocinético.

Peso Corporal: Se midió en una báscula marca Braunker calibrada, y se definió como los kilogramos y gramos alcanzados a la realización del estudio farmacocinético.

Talla Corporal: La talla se cuantificó en un estadiómetro calibrado, y se definió como los metros y centímetros alcanzados al realizar el estudio farmacocinético.

Desnutrición Severa: Se consideró desnutrición severa o desnutrición de 3er. grado, cuando los niños presentaban un déficit de peso para la edad mayor al 40 %, y al presentar los signos universales y circunstanciales de la desnutrición.

Recuperación Nutricional: Se definió como recuperación nutricional cuando el niño con antecedentes de desnutrición severa recuperaba el peso para la talla, y al presentar los signos de recuperación nutricional.

**Parámetros Farmacocinéticos:** Son los valores obtenidos de las curvas de declinación de las concentraciones plasmáticas del metronidazol en función del tiempo, una vez que los datos experimentales se ajustaran a la función exponencial que explicara mejor el fenómeno. Los parámetros farmacocinéticos se calcularon una vez que se eligió el mejor modelo farmacocinético.

#### 4.2.8. CONSENTIMIENTO INFORMADO

Para la participación de los voluntarios, se requirió de la autorización por escrito de los padres o tutores de los niños estudiados de acuerdo a las normas establecidas en la declaración de Helsinki (71) para investigaciones que requieren seres humanos, además de la aplicación de un instrumento guía para la estimación de riesgo ético (72), el cual, fue aplicado previamente a la presentación del protocolo de investigación al comité de ética del Instituto Nacional de Ciencias y Tecnología del DIF, quien aprobó la realización de esta investigación siempre y cuando el medicamento fuera administrado por vía oral y no por vía endovenosa como se propuso inicialmente en el anteproyecto de investigación.

#### 4.3. ESTUDIO FARMACOCINETICO

##### 4.3.1. DOSIS, VIA DE ADMINISTRACION Y MUESTREO

A todos los pacientes estudiados, tanto a los desnutridos de tercer grado, así como a los recuperados de desnutrición, les fue administrada una dosis única de metronidazol (FLAGYL en suspensión, laboratorios Rhone Poulenc). La cual fue calculada a 30 mg/kg de peso corporal y administrada por vía oral después de permanecer en ayuno durante la noche antes del estudio el cual se inicio a las 8:00 horas a. m. en todos los pacientes, y se practico de 12 a 24 horas después.

Para la realización del estudio farmacocinético se canalizó una vena del antebrazo con una mariposa del número 21 la cual se mantuvo permeable con solución glucosada al 5 % durante el estudio.- La sangre se obtenía a través del cateter por gravedad, haciendo maniobras de presión en las porciones proximal y distal a la localización de la mariposa, dejando salir inicialmente el remanente de líquidos, y al dejar salir unas gotas de sangre que lavaran el trayecto del cateter. - Con una jeringa de 3 mililitros se extraía un volumen de sangre que luego se reintroducía, con el fin de asegurar que la sangre para la muestra a analizar no estuviera diluída. La colección de la muestra se realizaba en tubos de vidrio heparinizados, aproximadamente 500 microlitros para cada extracción. Después de centrifugar las muestras sanguíneas, el plasma fué almacenado en congelación a  $-20^{\circ}$  Centígrados hasta su análisis.

Los tiempos de muestreo fueron los siguientes: previamente a la administración del medicamento, y después de los 15, 30, 40 y 60 minutos, 2, 4, 6, 8, 10 y 12 h, y en algunos casos a las 24 horas de haberse administrado el metronidazol.

#### 4.3.2. ANALISIS GRAFICO DE LOS DATOS EXPERIMENTALES

Una vez conocidas las concentraciones plasmáticas del metronidazol, se determinó su evolución en función del tiempo para cada uno de los sujetos estudiados, al graficar las concentraciones plasmáticas en microgramos por mililitro (como variable dependiente) en función del tiempo (como variable independiente). Los datos experimentales se graficaron tanto en papel aritmético así como en papel semilogarítmico.

Una vez que se realizaba la descripción de las curvas de declinación de las concentraciones del metronidazol en función del tiempo, para cada paciente, se procedió a su análisis visual, el cual nos permitía sospechar en forma aproximada el modelo compartimental que describiera mejor los datos. Así mismo se obtenían la concentración plasmática máxima (pico); la concentración plasmática mínima (valle), y el tiempo máximo al cual se alcanzaba el pico.

#### 4.3.3. ESTIMACIONES INICIALES Y ANALISIS NO LINEAL

Las estimaciones iniciales de los parámetros farmacocinéticos se obtuvieron a partir del perfil de concentraciones plasmáticas en función del tiempo, las cuales fueron calculadas al analizar en forma individual las curvas de cada paciente, empleando un programa diseñado por Brown y Manno (73) en una computadora IBM 4361.

A partir de las estimaciones iniciales se procedió a realizar un análisis de regresión no lineal por el método de mínimos cuadrados, habiéndose ponderado los datos al inverso de la varianza (74). Para tales propósitos se utilizó el programa para análisis no lineal del BMDP (Biomedical Computer Program de la Universidad de California (75). Los valores se optimizaron con el algoritmo de Gauss-Newton. El programa para análisis no lineal permite la bondad del ajuste del modelo a los datos experimentales, y también provee información acerca de que tan bien fueron estimados los parámetros.

#### 4.3.4. ELECCION DEL MODELO FARMACOCINETICO

Los datos experimentales fueron analizados con modelos compartimentales. Diez y siete de los casos estudiados se describieron mejor con un modelo abierto de un compartimiento, MAUC (76), ver el apéndice N° 1 (siete niños con desnutrición severa y 10 niños recuperados de desnutrición). Los datos experimentales de los tres casos restantes (niños con desnutrición severa), se ajustaron a un modelo abierto de dos compartimientos, MADC (77), ver el apéndice N° 2.

Los criterios estadísticos seguidos para la elección del modelo farmacocinético que describieron mejor los datos experimentales, fueron los siguientes: el criterio de información de Akaike (78) el cual se explica en el apéndice N° 3, el coeficiente de correlación producto momento (79), así como la prueba F (80) para comparar la ponderación de las diferencias de las sumas de cuadrados.

#### 4.3.5. REGIMENES DE DOSIFICACION

Con la finalidad de optimizar el manejo terapéutico del metronidazol en los niños estudiados, durante las dos etapas de su estado nutricional, se procedió en primer lugar a evaluar la dosis empleada (30 mg/kg de peso), realizando simulaciones con los 3 métodos en cada uno de los pacientes, con el propósito de elegir el más adecuado, los cuales permitieron conocer en forma predictiva las concentraciones plasmáticas máxima,  $C_{EE}^{Max}$  y mínima,  $C_{EE}^{Min}$ , en el estado estacionario, que se alcanzarían de continuar con un régimen de dosis múltiple. Así mismo, se calcularon las dosis de carga,  $D_c$ ; la dosis de mantenimiento,  $D_M$ ; y el intervalo de dosificación,  $\tau$ ; con el propósito de obtener las dosis recomendadas en los sujetos estudiados, a partir de los parámetros farmacocinéticos de cada paciente, que permitieran alcanzar el éxito terapéutico; habiendo considerado como concentración deseable al alcanzar el éxito terapéutico; habiendo considerado como concentración deseable al alcanzar en forma sostenida, 6.0 ug/ml.

El método empleado fué el de Schumacher (81) el cual tiene tres opciones que pueden adecuarse a las condiciones de cada paciente como son: por problemas en la administración del medicamento, o bien de acuerdo a las formas de presentación farmacéutica disponibles, por ejemplo:

METODO A: El intervalo de dosificación,  $\tau$ , y la  $C_{EE}^{Max}$  son variables. La dosis y la  $C_{EE}^{Min}$  se mantienen fijas.

METODO B: El intervalo de dosificación,  $\tau$ ,  $\tau = 8.0$  h y la  $C_{EE}^{Min}$  se mantienen fijos. La dosis y la  $C_{EE}^{Max}$  son variables.

METODO C: El intervalo de dosificación es igual al tiempo de vida media de eliminación,  $\tau = t_{1/2}$  de cada sujeto. La  $C_{EE}^{Min}$  se mantiene fija.

Cada uno de los métodos se explica en el apéndice No. 4.

#### 4.3.6. ANALISIS ESTADISTICO

En virtud de que todos los parámetros farmacocinéticos mostraron una importante variabilidad interindividual, se utilizaron la mediana y los valores mínimo y máximo como medidas de tendencia

central y de dispersión respectivamente. Para realizar el contraste de las hipótesis, con el fin de establecer diferencias en la farmacocinética del metronidazol entre los niños con desnutrición severa y los recuperados de desnutrición, se utilizó la prueba no paramétrica para muestras independientes de U Mann-Witney (82). Para establecer la posible relación entre las variables biológicas consideradas y los parámetros farmacocinéticos, se efectuó un análisis de correlación (79).

## V.- RESULTADOS

### 5.1. ESTUDIOS IN VITRO

#### 5.1.1. VALIDACION DEL METODO ANALITICO

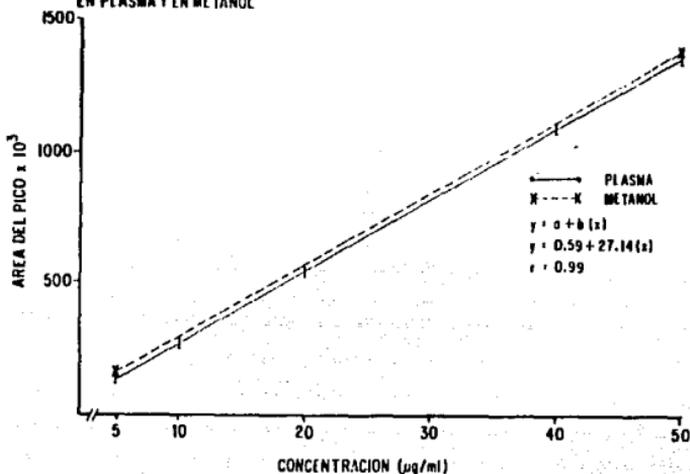
Bajo las condiciones señaladas en la sección 4.1. del capítulo IV, se obtuvo que la concentración mínima detectable después del tratamiento de las muestras plasmáticas, corresponde a 0.2 ug de metronidazol por mililitro de plasma.

#### LINEALIDAD

La figura 1 muestra una curva típica promedio (obtenida de 4 curvas de calibración) de metronidazol en plasma (línea continua), y en metanol HPLC (línea discontinua), en la que se observa la linealidad del método en el intervalo de concentraciones de 5.0 a 50.0 ug/ml; las muestras plasmáticas se prepararon siguiendo los lineamientos del esquema 1. Al aplicar el método de mínimos cuadrados se obtuvo un coeficiente de correlación (r) de 0.997, con una pendiente (b) de 27.14 y un intercepto (a) de 0.59 para las muestras plasmáticas (tabla 1), en la misma figura se presentan los resultados de la prueba F, al realizar el contraste entre las curvas por análisis de covarianza, el cual no determinó diferencias estadísticamente significativa entre las pendientes  $F_{16}^3 = 0.021$ ,  $P > 0.05$ . Mientras que para la curva de metronidazol en metanol, el coeficiente de correlación (r) que se obtuvo fué de 0.99, con una pendiente (b) de 26.99, y el intercepto de 31.33.

Debido a que las concentraciones plasmáticas de metronidazol podían variar por las diferentes capacidades de biotransformación y excreción, fué preciso validar el método también dentro de un intervalo de concentraciones plasmáticas más bajas (0.2, 0.5, 1.0, 2.0, y 5.0 ug/ml), ver la tabla 2 y la figura 2 que lo ilustra. En este caso tampoco se encontraron diferencias estadísticas al realizar el análisis de covarianza ya que el valor de F correspondió a  $F_{21}^3 = 0.360$  con una  $P > 0.05$ .

FIGURA 1 - PROMEDIOS Y DESVIACIONES ESTANDAR DE 4 CURVAS DE CALIBRACION DE DIFERENTES CONCENTRACIONES DE METRONIDAZOL (5.0 A 50.0  $\mu\text{g/ml}$ ) EN PLASMA Y EN METANOL

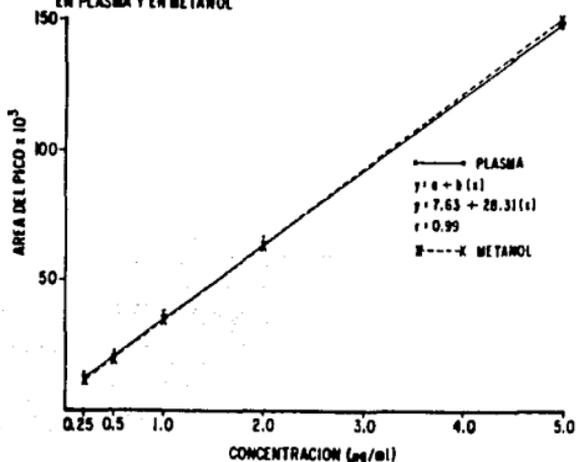


ANCOVA, de la comparación de 4 curvas de calibración de metronidazol en plasma, en concentraciones de 5.0 a 50.0  $\mu\text{g/ml}$ , realizadas el mismo día.

FUENTE DE VARIACION	SSQ	gl	CUADRADOS MEDIO	F
ENTRE PENDIENTES	65.83	3	21.94	0.021
DENTRO DE PENDIENTES	16,913.0	16	1057.1	

$F_{16}^3 = 0.021$ ,  $P > 0.05$   
diferencia no significativa

FIGURA 2.- PROMEDIOS Y DESVIACIONES ESTANDAR DE 4 CURVAS DE CALIBRACION DE DIFERENTES CONCENTRACIONES DE METRONIDAZOL (0.25 A 5.0  $\mu\text{g/ml}$ ) EN PLASMA Y EN METANOL



ANCOVA, de la comparación de 4 curvas de calibración de metronidazol en plasma, en concentraciones de 0.2 a 5.0  $\mu\text{g/ml}$ , realizadas el mismo día.

FUENTE DE VARIACION	SSQ	gl	CUADRADOS MEDIOS	F
ENTRE PENDIENTES	3.71	3	1.24	0.36
DENTRO DE PENDIENTES	54.88	16	3.43	

$F_{16}^3 = 0.36, P > 0.05$   
 diferencia no significativas

RESULTADOS OBTENIDOS DE 4 CURVAS DE CALIBRACION DE METRONIDAZOL EN PLASMA, EN CONCENTRACIONES QUE VARIARON DE 5.0 A 50 ug/mL

Concentración de metronidazol ug/mL	Area del pico $\times 10^3$ $\bar{x} \pm s$	Coefficiente de variación %
5.0	141.28 $\pm$ 0.62	0.438
10.0	276.25 $\pm$ 7.71	2.790
20.0	546.19 $\pm$ 7.21	1.320
40.0	1086.00 $\pm$ 4.49	0.413
50.0	1356.00 $\pm$ 5.93	0.437

Ecuación de regresión:  $y = 0.59 + 27.14 (x)$   
 $r = 0.997$   
 $r^2 = 0.999$

TABLA 2

RESULTADOS OBTENIDOS A PARTIR DE CUATRO CURVAS DE CALIBRACION DE METRONIDAZOL EN PLASMA EN CONCENTRACIONES QUE VARIARON DE 0.2 A 5.0 ug/mL

Concentración de metronidazol ug/mL	Area del pico $\times 10^3$ $\bar{x} \pm s$	Coefficiente de variación %
0.2	11.71 $\pm$ 0.67	5.721
0.5	19.81 $\pm$ 2.19	11.055
1.0	33.31 $\pm$ 2.82	8.465
2.0	60.30 $\pm$ 3.63	6.019
5.0	141.28 $\pm$ 0.62	0.438

Ecuación de regresión:  $y = 7.63 + 28.34 (x)$   
 $r = 0.999$   
 $r^2 = 0.999$

## REPRODUCIBILIDAD

Para validar la reproducibilidad del método en un mismo día, se prepararon quintuplicados de diferentes concentraciones de metronidazol en plasma, comprendidas dentro del rango de linealidad considerado (de 0.2, 5.0, 10.0, 20.0, y 50.0 ug/ml). Los resultados se presentan en las tablas (3 a 7), para cada una de las concentraciones respectivamente, donde se pueden apreciar los coeficientes de variación para cada concentración, así como el error o diferencias en microgramos por mililitro para cada concentración.

## REPETIBILIDAD

Con el fin de validar la repetibilidad del método en diferentes días, se analizó una curva de metronidazol en plasma durante 4 días, utilizando las mismas concentraciones, y bajo las mismas condiciones señaladas anteriormente. Los resultados se muestran en la tabla 8 y en la figura 3.

## SELECTIVIDAD

En la figura 4 se presentan los cromatogramas típicos obtenidos al analizar muestras plasmáticas, observándose un tiempo de retención de 3.67 minutos para el metronidazol. Ante la imposibilidad de trabajar con el estándar interno, se tomaron en cuenta los resultados obtenidos en el trabajo de tesis de la M en C. Fonseca L (83), quien utilizó el metronidazol como estándar interno, reportando un tiempo de retención de 7 minutos. Además se empleó una concentración conocida de metronidazol como estándar externo.

En virtud de que no contábamos ni con el metabolito ácido, ni con el hidroximetabolito, no fué posible detectar su tiempo de retención, sin embargo en el mismo trabajo de tesis realizado en la Facultad de Química de la UNAM (83) reportan un tiempo de retención de 2 minutos aproximadamente para el metabolito ácido. Con respecto al hidroximetabolito no fué posible determinar su tiempo de retención,

DIFERENCIAS ENTRE QUINTUPLICADOS CORRESPONDIENTE A UNA CONCENTRACION  
DE 0.2 ug/mL EN PLASMA SANGUINEO

Número de determinación	Area del pico $\times 10^3$	Concentración ug/mL	Diferencia entre el valor teórico y el obtenido ug/mL
1	18.125	0.20	0.00
2	18.240	0.27	+ 0.07
3	16.280	0.22	+ 0.02
4	16.125	0.24	+ 0.04
5	17.930	0.25	+ 0.05

$$\bar{X} = 0.22$$

$$S = 0.012 \quad CV = 0.3 \%$$

$$S^2 = 0.00015$$

TABLA 4

DIFERENCIAS ENTRE QUINTUPLICADOS CORRESPONDIENTE A UNA CONCENTRACION  
DE 5.0 ug/mL EN PLASMA SANGUINEO

Número de determinación	Area del pico $\times 10^3$	Concentración ug/mL	Diferencia entre el valor teórico y el obtenido ug/mL
1	149.049	5.00	0.00
2	150.032	5.03	+ 0.03
3	152.140	5.08	+ 0.08
4	148.450	4.98	- 0.02
5	150.930	5.01	+ 0.01

$$\bar{X} = 5.02$$

$$S = 0.038 \quad CV = 0.75 \%$$

$$S^2 = 0.0014$$

DIFERENCIAS ENTRE QUINTUPLICADOS CORRESPONDIENTE A UNA CONCENTRACION  
DE 10.0 ug/mL EN PLASMA SANGUINEO

Número de determinación	Area del pico $\times 10^3$	Concentración  ug/mL	Diferencia entre el valor teórico y el obtenido ug/mL
1	300.250	10.00	0.00
2	302.025	10.05	+ 0.05
3	299.430	9.97	- 0.03
4	300.120	9.99	- 0.01
5	299.910	9.99	- 0.01

$$\bar{x} = 10.0$$

$$s = 0.03$$

$$s^2 = 0.0009$$

$$CV = 0.3 \%$$

TABLA 6

DIFERENCIAS ENTRE QUINTUPLICADOS CORRESPONDIENTE A UNA CONCENTRACION  
DE 20.0 Ug/mL EN PLASMA SAGUINEO

Número de determinación	Area del pico $\times 10^3$	Concentración  ug/mL	Diferencia entre el valor teórico y el obtenido ug/mL
1	500.733	20.00	0.00
2	510.936	20.40	+ 0.40
3	505.830	20.20	+ 0.20
4	500.000	19.97	- 0.03
5	510.900	20.40	+ 0.40

$$\bar{x} = 19.19$$

$$s = 0.2128$$

$$s^2 = 0.0453$$

$$CV = 1.10 \%$$

DIFERENCIAS ENTRE QUINTUPLICADOS CORRESPONDIENTE A UNA CONCENTRACION  
DE 50.0 ug/mL EN PLASMA SANGUINEO

Número de determinación	Area del pico $\times 10^3$	Concentración ug/mL	Diferencia entre el valor teórico y el obtenido ug/mL
1	1392.14	50.00	0.00
2	1386.75	50.24	+ 0.24
3	1397.90	50.64	+ 0.64
4	1393.95	50.50	+ 0.50
5	1402.00	50.79	+ 0.79

$$\bar{X} = 50.42$$

$$S = 0.30$$

$$S^2 = 0.094$$

$$CV = 0.005 \%$$

TABLA 8

PROMEDIO DE LOS RESULTADOS DE 4 CURVAS DE CALIBRACION DE METRONIDAZOL  
EN PLASMA, REALIZADOS EN DIAS DIFERENTES

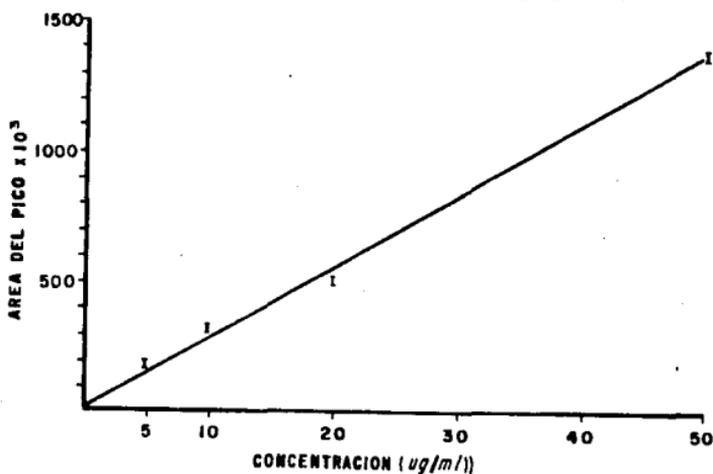
Concentración de metronidazol ug/mL	Area del pico $\times 10^3$	Coefficiente de variación %
0.2	17.340 $\pm$ 1.040	0.050
5.0	150.100 $\pm$ 1.450	0.009
10.0	300.347 $\pm$ 0.988	0.003
20.0	505.670 $\pm$ 5.280	0.010
50.0	1356.790 $\pm$ 25.14	0.010

$$\text{Ecuación de regresión: } y = 11.10 + 26.69 (x)$$

$$r = 0.999$$

$$r^2 = 0.998$$

FIGURA 3.- PROMEDIOS Y DESVIACIONES ESTANDAR DE 4 CURVAS DE CALIBRACION DE METRONIDAZOL EN PLASMA, REALIZADAS EN DIFERENTES DIAS.



ANCOVA, de la comparación de 4 curvas de calibración de metronidazol en plasma, realizadas en diferentes días.

FUENTE DE VARIACION	SSQ	gl	CUADRADOS MEDIOS	F
ENTRE PENDIENTES	847.79	3	281.60	1.55
DENTRO DE PENDIENTES	2,915.7	16	182.24	

$F_{16}^3 = 1.55$ ,  $P > 0.05$   
diferencias no significativas

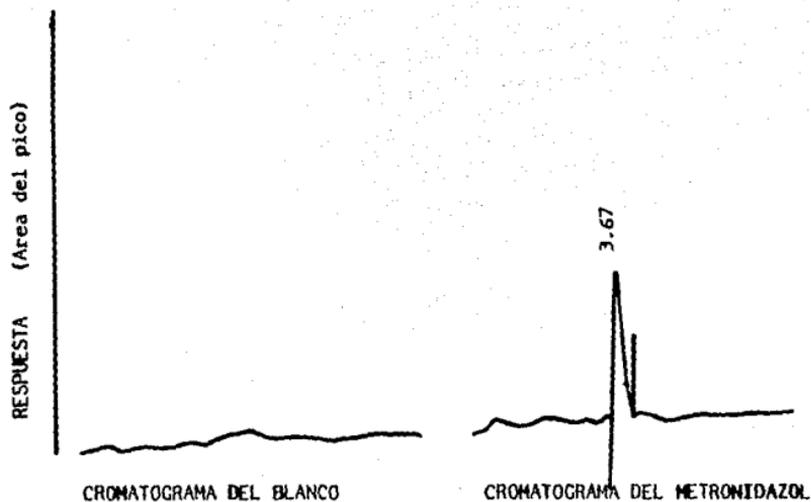


FIGURA 4. CROMATOGRAMAS OBTENIDOS con el blanco plasmático y con el metronidazol. El tiempo de retención del metronidazol correspondió a 3.67 minutos.

pero por su polaridad es probable que tenga un tiempo de retención más corto que el metronidazol, por lo que se supone no interfiere con la determinación. Así mismo se encontró que los componentes del plasma tampoco interfieren, ya que como puede observarse en la figura 4 el cromatograma del blanco no presenta ninguna señal.

#### DETERMINACION DE LA CONCENTRACION REAL Y PORCIENTO DE EXTRACCION DE METRONIDAZOL EN PLASMA.

Se prepararon 4 curvas de calibración de metronidazol en metanol HPLC, y en plasma, en intervalos de concentración entre 0.2 y 5.0 ug/mL, y entre 5.0 y 50.0 ug/mL. Los resultados se presentan en las tablas 9 y 10 respectivamente. En el intervalo de concentraciones de 0.2 a 5.0 ug/mL el porcentaje de extracción varió del 91.12 % al 95.10 %. Variaciones muy semejantes se obtuvieron en el intervalo de concentraciones de 5.0 a 50.0 ug/mL las cuales correspondieron a porcentajes de extracción del 91.01 al 98.17 %.

#### ESTABILIDAD

Existen reportes en la literatura que señalan que el metronidazol presenta una buena estabilidad en el plasma (84). Sin embargo con el fin de hacer más confiable la validación se procedió a realizar curvas de calibración los días 1, 10, y 30, encontrando confiabilidad en los resultados hasta por 30 días, al mantener las muestras biológicas en congelación a  $-30^{\circ}$  C. Los resultados se ilustran en la tabla 11 y en la figura 5. El análisis de covarianza determinó un valor de  $F_2^6 = 0.23$ , con una  $P > 0.05$ , lo cual señala que no existen diferencias entre las pendientes.

TABLA 9

-51-

RENDIMIENTO DE LA EXTRACCION DE METRONIDAZOL EN PLASMA,  
EN CONCENTRACIONES DE 0.2 A 5.0 ug/mL

Concentración de metronidazol ug/mL	Area del pico en plasma $\times 10^3$	Area del pico en metanol $\times 10^3$	Extracción %
0.2	11.71	12.85	91.12
0.5	19.81	20.83	95.10
1.0	33.31	35.34	94.25
2.0	60.30	64.24	93.86
5.0	141.28	150.18	94.07

TABLA 10

RENDIMIENTO DE LA EXTRACCION DE METRONIDAZOL EN PLASMA,  
EN CONCENTRACIONES DE 5.0 A 50.0 ug/mL

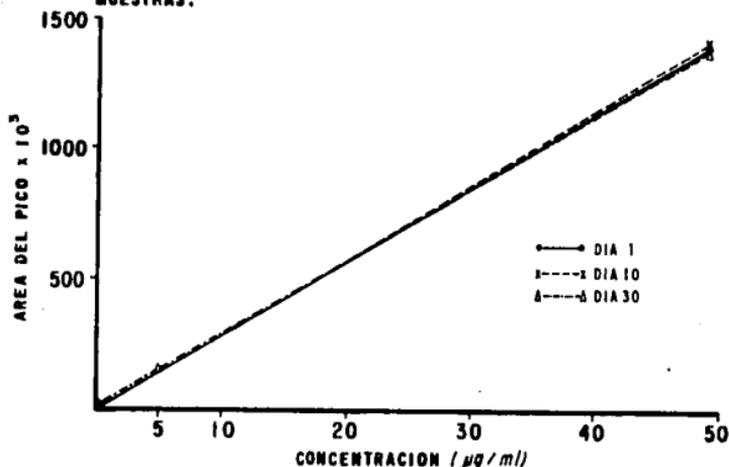
Concentración de metronidazol ug/mL	Area del pico en plasma $\times 10^3$	Area del pico en metanol $\times 10^3$	Extracción %
5.0	141.28	150.18	94.07
10.0	276.25	300.54	91.91
20.0	546.19	600.12	91.01
40.0	1086.00	1100.34	98.69
50.0	1356.00	1380.12	98.17

TABLA 11

AREAS DE LOS PICOS DE DIFERENTES CONCENTRACIONES PLASMATICAS DE METRONIDAZOL, EN DISTINTOS DIAS, LAS CUALES MUESTRAN LA ESTABILIDAD DE LAS MUESTRAS BIOLÓGICAS CON DIFERENTES CONCENTRACIONES DE METRONIDAZOL

Concentración de metronidazol Ug/mL	Día 1 Area del Pico $\times 10^3$	Día 10 Area del Pico $\times 10^3$	Día 30 Area del Pico $\times 10^3$
0.2	12.650	12.030	12.75
5.0	150.180	150.25	150.08
50.0	1380.114	1383.12	1382.15

FIGURA 5.- CURVAS DE CALIBRACION DE METRONIDAZOL EN PLASMA, REALIZADAS EN DIFERENTES DIAS, CON EL FIN DE VALORAR LA ESTABILIDAD DE LAS MUESTRAS.



ANCOVA, de la comparación de 4 curvas de calibración de metronidazol en plasma, con concentraciones de 0.2, 5.0 y 50.0 ug/ml, en diferentes días (días 1, 10 y 30), con el fin de valorar la estabilidad de las muestras.

FUENTE DE VARIACION	SSQ	gl	CUADRADOS MEDIOS	F
ENTRE PENDIENTES	4.018	2	2.00	0.23
DENTRO DE PENDIENTES	52.62	6	8.77	

$$F_6^2 = 0.23, P > 0.05$$

Diferencias no significativas

## 5.2. ESTUDIOS IN VIVO

### 5.2.1. ESTUDIO FARMACOCINETICO EN LOS NIÑOS DESNUTRIDOS.

Se estudiaron 10 niños durante el cuadro de desnutrición severa (ver la tabla 12), seis niños correspondieron al sexo femenino y cuatro al sexo masculino. Sus edades estuvieron comprendidas desde un valor mínimo de 4 meses a un valor máximo de 3 años 7 meses, con una mediana de 1 a 7m, y los pesos corporales variaron de 3.660 kg hasta 9.740 kg, con una mediana de 6.100 kg. En la misma tabla 12 se presentan los valores para la talla corporal. Aunque todos los niños presentan desnutrición severa, la variedad o tipo de desnutrición fue diferente, seis niños presentaron la variedad de tipo kwashiorkor, tres la variedad de tipo marasmática mixta y un niño con la variedad de tipo -- kwashiorkor-marasmático.

En la tabla 13 se presentan los valores individuales de algunas pruebas bioquímicas realizadas a los niños con desnutrición severa, previamente al estudio farmacocinético. Puede observarse que -- prácticamente todos los niños cursaban con un grado de anemia, cuyas -- cifras de hemoglobina variaron de 8.2 a 12.5 g %, con valor para la mediana de 9.9 g %. Ningún niño presentó cifras elevadas de urea y creatinina, por lo cual se descartó que cursaran con daño renal. Las pruebas de función hepática (transaminasas glutámico oxalacética, TGO, y -- glutámico pirúvica, TGP) realizadas a todos los niños, tampoco mostraron alteraciones. Sin embargo las proteínas totales cuyos valores para la mediana y los valores mínimos y máximo correspondieron a 6.4 g/dL -- (2.7-7.2 g/dL), y para la albumina 3.3 g/dL (1.0-4.3 g/dL), pueden considerarse que están dentro de la normalidad. Vale la pena aclarar que únicamente 3 niños presentaron cifras anormalmente bajas de éstos dos parámetros.

En la tabla 14 se presentan los valores individuales de los parámetros farmacocinéticos del metronidazol, así como el modelo -- farmacocinético a través del cual fueron obtenidos en los niños que cursaron con desnutrición severa. Como puede observarse, en 7 pacientes -- los parámetros farmacocinéticos se obtuvieron a partir de un modelo -- abierto de un compartimiento, MAUC, y en 3 casos los parámetros farmacocinéticos se obtuvieron a partir de un modelo abierto de dos comparti-- mientos, MADC.

TABLA 12

CARACTERISTICAS BIOLÓGICAS DE LOS NIÑOS DESNUTRIDOS,  
SUJETOS AL ESTUDIO FARMACOCINÉTICO DEL METRONIDAZOL

NIÑO	SEXO	EDAD (años , meses)	PESO CORPORAL kg	TALLA CORPORAL m	TIPO DE DESNUTRICION
1. V.H.P.	M	0 , 4	3.950	0.57	Marasmática
2. E.G.J.	F	1 , 8	5.800	0.71	Kwashiorkor
3. S.S.H.	F	3 , 7	9.740	0.85	Marasmática
4. M.R.G.	F	2 , 4	7.115	0.72	Marasmática
5. J.I.E.	M	2 , 4	6.400	0.71	Kwashiorkor
6. J.H.D.	M	0 , 6	4.700	0.63	Kwashiorkor-Marasmática
7. O.G.G.	M	2 , 0	8.240	0.76	Kwashiorkor
8. M.M.A.	F	0 , 8	4.300	0.66	Kwashiorkor
9. G.V.B.	F	0 , 4	3.660	0.53	Kwashiorkor
10. I.G.A.	F	1 , 6	6.650	0.70	Kwashiorkor

Desnutrición Marasmática = Desnutrición sin edema.

Desnutrición Tipo Kwashiorkor = Desnutrición con edema.

Desnutrición Tipo Kwashiorkor-Marasmática = Desnutrición con edema distal.

TABLA 13

ALGUNAS CARACTERISTICAS BIOQUIMICAS DE LOS NIÑOS SUJETOS AL ESTUDIO FARMACOCINETICO  
DEL METRONIDAZOL, DURANTE LA DESNUTRICION SEVERA

NIÑO	Hb	Hto	UREA	CREATININA	PROTEINAS TOTALES	ALBUMINAS	GLOBULINAS
	g%	%	mg/dL	mg/dL	g/dL	g/dL	g/dL
1. V.H.P.	8.7	26.4	38.5	0.30	6.4	3.6	2.8
2. E.G.J.	8.8	27.0	21.4	0.39	5.7	3.1	2.6
3. S.S.H.	12.5	38.0	24.0	0.40	3.6	1.5	1.9
4. M.R.G.	9.0	27.0	27.0	0.40	6.9	4.2	2.7
5. J.I.E.	10.0	30.0	10.7	0.50	7.2	3.5	3.7
6. J.H.O.	10.5	31.0	25.6	0.30	7.1	4.3	2.8
7. O.G.G.	8.2	26.0	25.0	0.40	3.7	1.6	1.9
8. M.M.A.	11.7	34.0	10.7	0.16	6.4	3.5	2.9
9. G.V.B.	9.9	29.0	8.6	0.60	2.7	1.0	1.7
10. I.G.A.	10.5	31.0	12.8	0.38	6.7	2.9	3.8

En todos los parámetros farmacocinéticos obtenidos, se hace evidente una importante variabilidad interindividual; así por ejemplo, la vida media de eliminación,  $t_{1/2}$ , presenta un valor mínimo de 4.89 horas, y un valor máximo de 22.93 horas, con una mediana de 10.21 horas. La concentración plasmática máxima,  $C_p^{MAX}$ , o concentración pico, también da evidencias de dicha variabilidad, con un valor mínimo de 4.5 ug/mL y el valor máximo de 23.5 ug/mL, con un valor para la mediana de 9.93 ug/mL.

Los regímenes de dosificación recomendables para estos niños, los cuales fueron obtenidos a partir de la farmacocinética del metronidazol, realizada a cada paciente, se presentan en la tabla 15. Como puede observarse, se presentan tanto las dosis de carga,  $D_C$ ; la dosis de mantenimiento,  $D_M$ ; y el intervalo de dosificación,  $T$ , según el método elegido. En la misma tabla se aprecia una variabilidad interindividual en las dosis requeridas, y/o en los intervalos de dosificación para alcanzar el nivel terapéutico deseado en forma sostenida, que en éste caso es de 6.0 ug/mL.

### 5.2.2. ESTUDIO FARMACOCINETICO EN LOS NIÑOS RECUPERADOS DE DESNUTRICION.

En éste grupo control, se estudiaron 10 niños que se habían recuperado de desnutrición severa (ver la tabla 16), cinco niños correspondieron al sexo femenino y cinco al sexo masculino. Sus edades variaron desde los 3 meses de edad hasta 2 años 1 mes, con un valor para la mediana de 1 año 15 días, y los pesos corporales correspondieron a un valor mínimo de 4.700 kg y a un valor máximo de 8.670 kg, cuya mediana es de 6.245 kg. En la misma tabla se presentan los valores para la talla corporal. Todos los niños habían alcanzado la recuperación nutricional cuando se les realizó el estudio farmacocinético. Los niños se habían ingresado por desnutrición severa de etiología primaria, ocho niños cursaron con desnutrición de tipo marasmática mixta, un niño presentó desnutrición de tipo kwashiorkor, y otro niño la variedad kwashiorkor-marasmático.

TABLA 15

VALORES INDIVIDUALES DE LAS DOSIS RECOMENDABLES DE METRONIDAZOL EN LOS NIÑOS  
CON DESNUTRICION SEVERA, A PATIR DE LOS PARAMETROS FARMACOCINETICOS DE CADA NIÑO.

NIÑO	METODO A			METODO B			METODO C		
	D <sub>c</sub> mg/kg	D <sub>m</sub> mg/kg	τ (h)	D <sub>c</sub> mg/kg	D <sub>m</sub> mg/kg	τ (h)	D <sub>c</sub> mg/kg	D <sub>m</sub> mg/kg	τ (h)
1. V.H.B.	35.67	27.34	21.24	16.32	5.49	8.0	18.85	9.42	10.93
2. E.G.J.	45.82	30.00	12.63	34.83	15.13	8.0	31.57	15.78	8.10
3. S.S.H.	71.76	39.93	15.32	36.40	23.71	8.0	47.45	23.72	13.00
4. M.R.G.	44.73	39.35	14.92	23.30	7.49	8.0	7.04	3.52	4.87
5. J.I.E.	12.17	9.37	16.67	5.65	2.86	8.0	5.51	2.76	7.80
6. J.H.O.	15.53	10.00	8.72	8.98	5.50	8.0	6.94	3.47	5.84
7. O.G.G.	19.81	9.70	12.52	7.57	2.64	8.0	9.79	4.89	12.86
8. M.M.A.	26.88	10.00	13.71	8.82	3.85	8.0	11.76	5.88	9.58
9. G.V.B.	32.59	29.78	75.90	54.85	12.52	8.0	5.03	2.51	21.30
10. I.G.A.	11.26	9.92	70.60	1.69	0.36	8.0	2.65	1.32	22.90

τ = Intervalo de dosificación.

TABLA 16  
 CARACTERISTICAS BIOLÓGICAS DE LOS NIÑOS RECUPERADOS DE DESNUTRICION,  
 SUJETOS AL ESTUDIO FARMACOCINETICO DEL METRONIDAZOL.

	NIÑO	SEXO	EDAD (años , meses)	PESO CORPORAL Kg	TALLA CORPORAL m	TIPO DE DESNUTRICION
1.	A.R.R.	M	1 , 5	6.900	0.69	Marasmática
2.	G.D.L.	F	0 , 3	5.160	0.62	Kwashiorkor
3.	J.G.L.	F	1 , 9	8.500	0.71	Marasmática
4.	E.R.S.	F	0 , 6	5.440	0.62	Marasmática
5.	F.M.A.	M	0 , 5	4.700	0.60	Marasmática
6.	P.G.D.	M	1 , 1	5.590	0.64	Marasmática
7.	L.C.O.	F	1 , 0	6.900	0.71	Marasmática
8.	I.F.S.	M	2 , 1	8.670	0.77	Kwashiorkor-Marasmática
9.	R.Z.M.	F	1 , 6	6.940	0.70	Marasmática
10.	R.G.M.	M	0 , 9	5.120	0.60	Marasmática

Desnutrición Marasmática = Desnutricion sin edema.

Desnutrición tipo Kwashiorkor = Desnutrición con edema.

Desnutrición tipo Kwashiorkor-Marasmática = Desnutrición con edema distal.

En la tabla 17 se presentan los valores individuales de algunas de las pruebas bioquímicas realizadas a los niños, previamente al estudio farmacocinético. Como puede observarse, prácticamente las cifras de las diferentes pruebas realizadas se encuentran dentro de valores normales, a excepción de algunos niños con valores de hemoglobina discretamente disminuídos.

En la tabla 18 se presentan los valores individuales de los parámetros farmacocinéticos de metronidazol, así como el modelo farmacocinético a través del cual se obtuvieron. Como puede observarse, en todos los pacientes el comportamiento farmacocinético fue descrito a partir de un modelo abierto de un compartimiento, MAUC. En éstos pacientes también se hizo evidente una variabilidad interindividual en todos los parámetros farmacocinéticos calculados. Por ejemplo, la vida media de eliminación mostró variaciones desde 2.61 hasta 8.75 horas, con una mediana de 5.09 horas. El resto de los parámetros farmacocinéticos también mostraron variaciones importantes.

Los dosis recomendadas para cada paciente, fueron calculadas a partir de los parámetros fármacocinéticos medidos en cada niño. Los valores individuales para la dosis de carga,  $D_c$ ; la dosis de mantenimiento,  $D_m$ ; y el intervalo de dosificación,  $\tau$ , de los tres métodos considerados se presentan en la tabla 19. En éstos casos también se consideró la cifra de 6.0 ug/mL, como la concentración terapéutica deseada.

### 5.2.3. ANALISIS COMPARATIVO

Al establecer la comparación entre la farmacocinética del metronidazol observada en los niños con desnutrición severa, con respecto a la observada en los niños recuperados de desnutrición, la cual se ilustra en la tabla 20, se puede visualizar que existen claras diferencias en la capacidad de biotransformación del metronidazol, en virtud de que existen diferencias estadísticamente significativas con una  $p < 0.01$  para la constante de velocidad de eliminación,  $K_{el}$ , la vida media de eliminación,  $t_{1/2_{el}}$ , así como para la depuración corporal total,  $CL_T$ .

TABLA 17

ALGUNAS CARACTERISTICAS BIOQUIMICAS DE LOS NIÑOS SUJETOS AL ESTUDIO FARMACOCINETICO  
DEL METRONIDAZOL DURANTE LA RECUPERACION NUTRICIONAL.

NIÑO	Hb	Hto	UREA	CREATININA	PROTEINAS TOTALES	ALBUMINAS	GLOBULINAS
	g%	%	mg/dL	mg/dL	g/dL	g/dL	g/dL
1. A.R.R.	10.6	30	42	0.50	6.1	3.2	2.9
2. G.D.L.	10.9	31	37	0.40	6.9	3.4	3.5
3. J.G.L.	11.6	35	32	0.70	7.4	3.6	3.8
4. E.R.S.	10.3	31	34	0.40	6.4	3.4	3.0
5. F.M.A.	12.0	36	26	0.50	5.9	3.5	2.4
6. P.G.D.	10.0	30	32	0.49	6.8	3.4	3.4
7. L.C.O.	12.3	37	19	0.40	6.7	3.6	3.1
8. I.F.S.	12.0	36	28	0.50	7.3	3.4	3.9
9. R.Z.M.	10.1	31	23	0.35	7.0	3.4	3.6
10. R.G.H.	10.4	31	14	0.40	7.1	4.1	3.0

TABLA 18  
 VALORES INDIVIDUALES DE LOS PARAMETROS FARMACOCINETICOS  
 DEL METRONIDAZOL, Y MODELO FARMACOCINETICO EMPLEADO,  
 EN LOS NIÑOS DURANTE LA RECUPERACION NUTRICIONAL.

NIÑO	$k_{ab}$ $h^{-1}$	$t_{1/2 ab}$ h	$k_{el}$ $h^{-1}$	$t_{1/2 el}$ h	Vd L/kg	$CL_t$ L/kg/h	$AUC_0^{\infty}$ ug/ml. h	$C_p^{Max}$ ug/ml	$T_{Max}$ h	$T_{Lag}$ h	Modelo Farmaco cinético
1. A.R.R.	1.2389	0.55	0.1388	4.99	1.780	0.247	96.88	10.20	2.47	0.49	MAUC
2. G.O.L.	0.3529	1.96	0.1601	4.32	1.081	0.173	134.26	11.15	4.57	0.47	MAUC
3. J.G.L.	0.5550	1.24	0.2640	2.61	0.828	0.218	107.19	14.47	3.45	0.91	MAUC
4. C.R.S.	0.3730	1.86	0.1078	6.42	1.493	0.159	149.24	9.71	5.60	0.91	MAUC
5. F.M.A.	0.1720	4.01	0.1330	5.19	0.791	0.105	227.05	12.61	6.82	0.26	MAUC
6. P.G.D.	1.5940	0.43	0.0790	8.75	3.416	0.269	94.01	6.36	2.02	0.06	MAUC
7. L.C.O.	0.4820	1.43	0.1540	4.49	0.807	0.124	186.51	16.80	3.95	0.47	MAUC
8. I.F.S.	0.3506	1.97	0.0832	8.32	1.590	0.132	174.23	9.26	6.16	0.25	MAUC
9. R.Z.M.	0.1578	4.39	0.1578	4.37	0.962	0.152	151.35	8.80	6.48	0.15	MAUC
10. R.G.H.	0.7610	0.91	0.0930	7.42	3.232	0.300	79.73	5.55	3.35	0.20	MAUC

MAUC: Modelo abierto de un compartimento.

TABLA 19

VALORES INDIVIDUALES DE LAS DOSIS RECOMENDABLES DE METRONIDAZOL  
 EN LOS NIÑOS RECUPERADOS DE DESNUTRICION SEVERA,  
 A PARTIR DE LOS PARAMETROS FARMACOCINETICOS DE CADA NIÑO.

	METODO A			METODO B			METODO C		
	$D_c$ mg/kg	$D_m$ mg/kg	$\tau$ (h)	$D_c$ mg/kg	$D_m$ mg/kg	$\tau$ (h)	$D_c$ mg/kg	$D_m$ mg/kg	$\tau$ (h)
1. A.R.R.	41.03	30.00	10.00	44.92	30.08	8.0	19.83	9.91	4.99
2. G.D.L.	39.59	24.22	9.15	20.10	14.51	8.0	11.14	5.57	4.32
3. J.G.L.	35.54	24.41	6.63	4.98	4.38	8.0	9.96	4.98	2.61
4. E.R.S.	19.85	29.96	10.88	31.22	18.02	8.0	26.70	13.35	6.42
5. F.M.A.	35.91	30.00	13.55	26.07	17.08	8.0	11.83	5.86	5.19
6. P.G.D.	50.62	31.78	12.52	48.90	22.08	8.0	37.43	18.71	8.75
7. L.C.O.	39.27	28.98	10.39	23.33	16.52	8.0	13.52	6.76	4.49
8. I.F.S.	45.31	28.83	29.71	6.33	1.73	8.0	9.15	4.57	17.23
9. R.Z.M.	49.96	28.81	14.85	12.84	7.84	8.0	9.93	4.96	5.86
10. R.G.H.	41.60	30.07	13.75	24.31	12.76	8.0	22.97	11.48	7.42

$\tau$ -Intervalo de dosificación.

TABLA 20

DIFERENCIAS DE LA FARMACOCINETICA DEL METRONIDAZOL ENTRE LOS NIÑOS  
QUE CURSARON CON DESNUTRICION SEVERA Y EN NIÑOS RECUPERADOS DE DESNUTRICION,  
UTILIZANDO LA PRUEBA U DE MANN-WHITNEY.

PARAMETROS  FARMACOCINE- TICOS	MEDIANA Y VALORES MINIMO Y MAXIMO		VALOR DE U	VALOR DE P
	NIÑOS CON DESNUTRICION SEVERA n=10	NIÑOS RECUPERADOS DE DESNUTRICION n=10		
	$k_a$ ( $h^{-1}$ )	0.881(0.142-2.642)		
$t_{1/2a}$ (h)	0.79(0.26-4.77)	1.65 (0.43-4.39)	32	> 0.05 ns
$k_{el}$ ( $h^{-1}$ )	0.0678(0.0300-0.1450)	0.1359(0.0790-0.2640)	14	< 0.01 s
$t_{1/2el}$ (h)	10.21(4.89-22.93)	5.09(2.61-8.75)	14	< 0.01 s
$V_d$ (L/kg)	1.204(0.602-3.170)	1.287(0.791-3.416)	45	> 0.05 ns
$CL_T$ (L/kg/h)	0.077(0.033-0.192)	0.166(0.105-0.300)	14	< 0.01 s
$ABC_0^{mg}$ (ug/ml.h)	153.7(109.9-373.3)	141.7(79.7-227.0)	31	> 0.05 ns
$C_p^{max}$ (ug/ml)	9.9(6.8-19.9)	9.3(5.5-16.8)	43	> 0.05 ns
$T_{max}$ (h)	2.9(1.5-8.0)	4.2(2.0-6.8)	31	> 0.05 ns
$T_{lag}$ (h)	0.21(0.07-1.13)	0.36(0.06-0.91)	25	> 0.05 ns

S=Diferencias estadísticamente significativas.

ns= Diferencias estadísticamente no significativas.

Con respecto a la Kel los valores para la mediana (valor mínimo y máximo) son más bajos en los niños con desnutrición severa  $0.0678 \text{ h}^{-1}$  ( $0.03 - 0.1450 \text{ h}^{-1}$ ) con respecto a los valores obtenidos en los niños recuperados de desnutrición  $0.1359 \text{ h}^{-1}$  ( $0.079 - 0.2640 \text{ h}^{-1}$ ). Por otra parte, la vida media de eliminación,  $t_{1/2_{el}}$ , es bastante más prolongada en los niños con desnutrición severa, ya que los valores en éstos niños son casi un 50 % más elevadas con respecto a los valores obtenidos en los niños recuperados de desnutrición, ya que los valores para la mediana (mínimo y máximo) en éstos niños es de  $10.21 \text{ h}$  ( $4.89 - 22.93 \text{ h}$ ), y para los recuperados es de  $5.09 \text{ h}$  ( $2.61 - 8.75 \text{ h}$ ). Así mismo la depuración corporal total,  $Cl_T$ , fue 50 % menor en los niños con desnutrición severa  $0.077 \text{ L/kg/h}$  ( $0.033 - 0.192 \text{ L/kg/h}$ ) que la observada en los niños recuperados,  $0.166 \text{ L/kg/h}$  ( $0.015 - 0.300 \text{ L/kg/h}$ ).

La tabla 21 muestra las diferencias de las dosis, así como de los intervalos de dosificación requeridos para alcanzar concentraciones plasmáticas de  $6.0 \text{ ug/ml}$  en forma sostenida entre los niños desnutridos y los niños recuperados. Aunque las dosis de carga son diferentes, no alcanzan a presentar diferencias estadísticamente significativas al nivel de confianza del 0.05, sin embargo las dosis de mantenimiento deben ser menores en los niños con desnutrición severa. Como puede verse en la tabla 21, los niños desnutridos requieren el 50 % de la dosis obtenida para los niños recuperados de desnutrición, por los 3 métodos, dando diferencia estadística solamente en la  $D_m$  del método B. Con respecto a los intervalos de dosificación, estos fueron diferentes al nivel de confianza del 0.025, en los métodos B y C.

## DISCUSION

Los resultados obtenidos, hacen evidente la existencia de la variabilidad interindividual en el comportamiento farmacocinético del metronidazol, independientemente del estado nutricional de los pacientes, como puede verse en las tablas 14 y 18. Sin embargo dicha variabilidad es más acentuada en los niños con desnutrición severa, ya que estos presentan inclusive valores más prolongados o más altos, -- como es el caso de la vida media de eliminación,  $t_{1/2_{el}}$ , y de la depuración corporal total,  $Cl_T$ , con respecto a los valores observados en -

TABLA 21

DIFERENCIAS DE LAS DOSIS RECOMENDADAS A LOS NIÑOS CON DESNUTRICION SEVERA, Y A LOS NIÑOS RECUPERADOS DE DESNUTRICION, A PARTIR DE SUS PROPIOS PARAMETROS FARMACOCINETICOS, CON EL FIN DE ALCANZAR 6.0  $\mu\text{g/ml}$  DE METRONIDAZOL PLASMATICO EN ESTADO ESTACIONARIO EN FORMA SOSTENIDA

REGIMENES DE DOSIFICACION	MEDIANA Y VALORES MINIMO Y MAXIMO		VALOR DE U	VALOR DE P
	NIÑOS CON DESNUTRICION SEVERA n=10	NIÑOS RECUPERADOS DE DESNUTRICION n=10		
<b>METODO A</b>				
$D_c$ (mg/kg)	29.73 (11.26-71.76)	41.31 (19.85-50.-62)	30	>0.05 ns
$D_m$ (mg/kg)	18.67 (9.37-39.93)	29.43 (24.22-31.78)	32	>0.05 ns
$\tau$ (h)	15.12 (8.72-75.90)	11.70 (6.63-29.71)	23	= 0.025 s
<b>METODO B</b>				
$D_c$ (mg/kg)	12.65 (1.69-54.85)	23.82 (4.98-48.90)	40	>0.05 ns
$D_m$ (mg/kg)	5.49 (0.36-23.71)	15.51 (1.73-30.08)	27	=0.05 s
<b>METODO C</b>				
$D_c$ (mg/kg)	8.41 (2.65-47.45)	12.67 (9.15-37.43)	30	>0.05 ns
$D_m$ (mg/kg)	4.20 (1.32-23.75)	6.28 (4.57-18.71)	31	>0.05 ns
$\tau$ (h)	10.25 (4.87-22.90)	5.52 (2.62-17.23)	20	<0.025 s

$D_c$ =Dosis de carga (en mg/kg de peso)

$D_m$ =Dosis de mantenimiento (en mg/kg de peso)

$\tau$  =Intervalo de administración (horas)

los niños recuperados de desnutrición. Aunque hubo una considerable--variabilidad de los parámetros farmacocinéticos entre los sujetos de ambos grupos, se encontraron diferencias altamente significativas en la capacidad de biotransformación del metronidazol (tabla 20) ya que la constante de velocidad de eliminación,  $k_{el}$ , es más lenta, la vida media de eliminación,  $t_{1/2}$ , es más prolongada, y la depuración corporal total,  $Cl_t$ , es más baja en los pacientes que cursaron con desnutrición severa. Estas alteraciones reflejan fundamentalmente trastornos en los mecanismos de detoxificación de fase I (oxidación) y fase II (procesos de conjugación), mediados por oxidasas de función mixta localizadas en el reticuloendoplásmico del sistema microsomal del hígado, riñones, pulmones, tracto gastrointestinal, placenta, piel, y células sanguíneas (85-86). Estos sistemas determinan de alguna manera la velocidad del metabolismo y la eficacia terapéutica o toxicidad de fármacos que se eliminan por estas vías, como ya ha sido demostrado por Stambaugh, Feo y Manthei (45), para el caso del metronidazol.

Los trastornos en el metabolismo oxidativo (fase I), - que involucran oxidasas de función mixta, han sido evaluadas por el uso de fármacos prototipo y específicos como es el caso de la antipirina reportado por Krishnaswamy en individuos adultos (87), así como en niños con desnutrición severa en el trabajo realizado en México por Lares y colaboradores (88). Estos estudios mostraron que la depuración de éste fármaco fué mas retardada en los sujetos con desnutrición grave.

Los estudios en niños desnutridos empleando cloranfenicol, los cuales fueron realizados en la India por Metha (89), y en México por Lares y colaboradores (90), señalan que las reacciones de conjugación se encuentran disminuidas en sujetos que cursaron con desnutrición severa.

Loft y colaboradores (91), en su trabajo sobre la inhibición e inducción del metabolismo del metronidazol y la antipirina, demostraron que la (s) isoenzima (s) del citocromo P-450 para la hidroxilación de metronidazol, al igual que aquellas responsables para la N-demetilación e hidroxilación de la antipirina, es o son inducibles por fenobarbital y antipirina. Sin embargo, a diferencia de aquellas responsables para la oxidación de la antipirina, la (s) isoenzima (s)-

hidroxilantes del metronidazol, no parecen ser inhibidos por la cimetidina. A diferencia de la antipirina, el metronidazol no induce su propio metabolismo, o del de otros fármacos oxidados microsomalmente (92-93). El análisis de regresión múltiple de los datos excluyó a la depuración parcial de la antipirina con la de los 3 principales metabolitos como predictores significativos de la hidroxilación del metronidazol. De acuerdo con lo anterior parece ser que la antipirina y el metronidazol son metabolizados por diferentes isoenzimas del citocromo P-450, las cuales no son al menos inmediatamente, inhibidas por cimetidina, sin embargo, son altamente inducibles por fenobarbital y antipirina como ya se había mencionado.

En conformidad con lo señalado anteriormente, y de acuerdo a los resultados obtenidos en la presente investigación, en la cual se demuestra que la farmacocinética del metronidazol se encuentra alterada en los niños con desnutrición severa, nos permiten señalar que la desnutrición grave altera diferentes isoenzimas del citocromo P-450, y que en el caso particular de éste trabajo, se hace evidente la alteración específica para la isoenzima del citocromo P-450 que participa en la biotransformación del metronidazol.

La farmacocinética del metronidazol ha sido descrita - tanto por un modelo abierto de un compartimiento, MAUC como por un modelo abierto de dos compartimientos, MAUC (93), lo cual no difiere del comportamiento farmacocinético encontrado en los niños con desnutrición severa, de los cuales 7 se ajustaron a un MAUC, y 3 casos a un MADC. - Cabe señalar que la vida media de eliminación fué mucho más prolongada en los 3 niños cuyo comportamiento cinético correspondió a un MADC, con valores de las medianas que correspondieron a 12.86, 21.33 y 22.94 horas, además de que la depuración corporal total,  $CL_T$ , fué más lenta - con respecto a los valores observados para los niños con desnutrición - cuyos parámetros se obtuvieron a partir de un MAUC. Por lo tanto los niños cuyo comportamiento farmacocinético fué explicado por un MADC, - manifestaron una biotransformación más lenta.

Los estudios farmacocinéticos del metronidazol (37) realizados en pacientes en edad pediátrica (lactantes y escolares) sin desnutrición, reportan tiempos de vida media de eliminación con variaciones de 3.4 a 15.2 h, con un valor  $\bar{x}$  = 7.7 horas. El mismo estudio-

reporta volúmenes de distribución que correspondieron a un valor  $\bar{X}$  de 0.94 L/kg, con valores mínimo y máximo de 0.4 a 1.2 L/kg. Las diferencias con respecto a los valores obtenidos en éste estudio son evidentes, ya que las vidas medias de eliminación en los niños desnutridos fueron mas prolongados, con una mediana de 10.21 h (con variaciones de 4.89 a 22.93 h), lo cual refleja los efectos de la desnutrición sobre la farmacocinética del metronidazol. Con respecto a la  $V_d$  media de eliminación de los niños recuperados, cuyos valores fueron de 5.09 h (2.61 a 8.75 h) presentan variaciones inclusive un poco inferiores a los reportados por Ross (37). Así mismo, parece no haber diferencias en los volúmenes de distribución, ya que en el caso de los niños desnutridos sus valores oscilaron de 0.602 a 3.1170 L/kg, con una mediana de 1.204 L/kg y en los recuperados de 0.791 a 3.415 L/kg, cuyo valor para la mediana fué de 1.287 L/kg. La discreta tendencia a presentar  $V_d$  más elevados en nuestros pacientes, puede estar determinado por los cambios en la composición corporal de los niños desnutridos, así como de los niños recuperados de desnutrición severa, con respecto a la composición corporal de niños sin desnutrición, ya que como es sabido una de las características universales de la desnutrición, es la dilución, con un aumento tanto en el agua corporal total, así como en el espacio extracelular.

Consideramos que tanto en los niños con desnutrición severa, así como en los recuperados de desnutrición, existe una absorción más lenta del metronidazol a pesar de haberse administrado en suspensión por la vía oral, en virtud de que las concentraciones plasmáticas máximas,  $C_p^{MAX}$  (concentraciones pico) se alcanzaron a un tiempo máximo,  $T_{MAX}$ , mucho más prolongado tanto en los niños desnutridos, como en los niños recuperados, con valores para la mediana que correspondieron a 3 y 4 horas respectivamente, mientras que los datos en la literatura señalan que la concentración pico se alcanza aproximadamente en 1.0 hora (94), con una biodisponibilidad para el metronidazol que corresponde al 100 %. Aunque parece haber discretas diferencias en el tiempo máximo al cual se alcanzó la concentración pico, con valores que correspondieron a una mediana de 2.9 (con variaciones de 1.5 a 8.0 h) para los niños desnutridos, y 4.2 h (de 2.0 a 6.8 h) para los niños recuperados, no alcanzaron a dar diferencias estadísticamente significativas. Tampoco se encontraron diferencias en las concentraciones plasmáticas máximas ya que los valores son muy semejantes, casi de 10 ug/mL en ambos grupos, con valores mínimo y máximo de 6.8 a 19.9 en los niños desnutridos, y de 5.5 a 16.8 ug/mL-

recuperados de la desnutrición. Existen estudios en la literatura (95) que mostraron que la desnutrición disminuye y retarda la absorción de antibióticos, lo cual apoya nuestros resultados con respecto al retardo en la absorción del metronidazol.

Con respecto al régimen de dosificación del metronidazol recomendable tanto a los niños con desnutrición severa, así como a los niños recuperados de desnutrición, es conveniente individualizar las dosis en virtud de la variabilidad interindividual en el comportamiento farmacocinético, lo cual permitiría reducir a un mínimo el fracaso terapéutico, que para el caso particular de los pacientes estudiados, en las tablas 15 y 19 se ilustran tanto las dosis por kilogramo de peso, así como los intervalos de dosificación recomendables para cada paciente, con el fin de alcanzar niveles terapéuticos en forma sostenida. Sin embargo, en virtud de que no siempre se estará en posibilidades de realizar un estudio farmacocinético del metronidazol, de acuerdo a los resultados obtenidos en éste trabajo es recomendable reducir tanto la dosis de carga así como la dosis de mantenimiento en los niños con desnutrición severa, con respecto a las dosis recomendadas para los pacientes recuperados de desnutrición grave, o con respecto a las dosis empleadas en sujetos sin desnutrición, ya que dichas dosis variaron de acuerdo al método elegido.

Si empleamos el método A, en éste caso el intervalo de dosificación,  $\tau$  y la  $C_{EE}^{MAX}$  son variables; mientras que la dosis por kg para el paciente y la  $C_{EE}^{MIN}$  se mantienen fijos. En éste caso la dosis de carga así como la de mantenimiento se dan igual ( $D_C = 30$  mg/kg y la  $D_M = 15$  mg/kg/dosis) solamente que la dosis de mantenimiento deberá administrarse a intervalos más prolongados; en lugar de administrar las dosis c/8 horas se administrará cada 16 h (15 mg/kg/16 h).

En el caso que nos interese mantener el intervalo de administración cada 8 horas (método B) como habitualmente se hace, tanto las dosis de carga como la dosis de mantenimiento deberán reducirse. Con respecto a la primera dosis, en el caso de los niños desnutridos se debe calcular la mitad de la dosis requerida, (15 mg/kg/dosis), y la dosis de mantenimiento deberá reducirse a 1/3 parte de dicha dosis (5 mg/kg cada 8 horas). Por ejemplo, en éste caso se calcularía una dosis de carga de 15 mg/kg de peso, y posteriormente se calcularían la dosis de mantenimiento a 5 mg/kg/cada 8 h., o sea a 15 mg/kg/día. En éste método B, tanto el intervalo de dosificación  $t = 8.0$  h así como la  $C_{EE}^{MIN}$  se mantienen fijos, mientras que la dosis y la  $C_{EE}^{MAX}$  son variables.

## CONCLUSIONES

Las diferencias encontradas en la farmacocinética del metronidazol, entre los niños desnutridos y los recuperados de desnutrición, hacen evidente lo siguiente:

1. Tanto los niños con desnutrición severa así como los niños recuperados de desnutrición, mostraron un retardo en los tiempos en los cuales se alcanzó la concentración plasmática máxima,  $C_p^{MAX}$ , (3 y 4, horas respectivamente), con respecto a los datos reportados en la literatura (1.0 hora en sujetos no desnutridos).

2. La disminución en la depuración corporal total,  $CL_r$ , y los tiempos de vida media de eliminación más prolongados en los niños con desnutrición severa, con respecto a los valores obtenidos en los niños recuperados de desnutrición, o con respecto a los valores obtenidos en niños sin desnutrición reportados por otros autores, reflejan la importante disminución en la capacidad de biotransformación del metronidazol, por efecto de la desnutrición.

3. Estas alteraciones en la capacidad de biotransformación del metronidazol manifiestan la existencia de trastornos en los mecanismos de detoxificación de Fase I (oxidación), en la cual participan oxidasas de función mixta, y también trastornos de fase II (procesos de conjugación).

4. Lo anterior permite señalar que la desnutrición severa altera las isoenzimas del citocromo P-450 que participan en la biotransformación del metronidazol.

5. La farmacocinética del metronidazol fué explicada por un MAUC en todos los pacientes recuperados de desnutrición y en 7 niños con desnutrición severa, mientras que en 3 niños la farmacocinética se describió por un MADC. Cabe señalar que éstos niños presentaron la menor capacidad de biotransformación del metronidazol.

6. En virtud de la variabilidad interindividual de la farmacocinética del metronidazol tanto en los niños con desnutrición-severa, como en los recuperados de desnutrición, es recomendable individualizar el régimen de tratamiento en función de los parámetros farmacocinéticos de cada individuo.

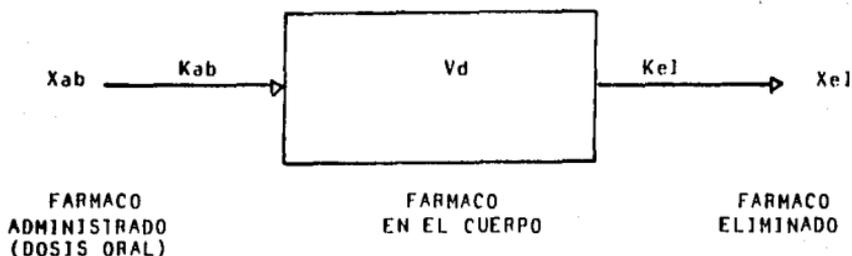
7. Cuando no se puede realizar el estudio farmacocinético para individualizar la dosis de metronidazol, se puede hacer lo siguiente:

a) Si se desea mantener fija la dosis y la  $C_{EE}^{Min}$ , en el caso de los niños con desnutrición severa se deberá alargar el intervalo de dosificación, ya que en lugar de administrar la dosis de 10 mg/kg de peso cada 8 horas, deberá administrarse cada 16 horas, ya que en éste caso se varía el intervalo de administración.

b) Si se desea mantener el intervalo de dosificación-constante, cada 8 horas, la dosis de carga calculada a 30 mg/kg se reduce a la mitad (15 mg/kg), y la dosis de mantenimiento a una tercera parte de la dosis de carga, 5 mg/kg/dosis cada 8 h.

## APENDICE 1

## REPRESENTACION ESQUEMATICA DEL MODELO ABIERTO DE UN COMPARTIMENTO, CON ABSORCION DE PRIMER ORDEN



- $X_{ab}$  = Cantidad de fármaco en el sitio de absorción  
 $K_{ab}$  = Constante de velocidad de absorción de primer orden  
 $V_d$  = Volúmen aparente de distribución  
 $K_{el}$  = Constante de velocidad de eliminación de primer orden  
 $X_{el}$  = Cantidad de fármaco eliminado

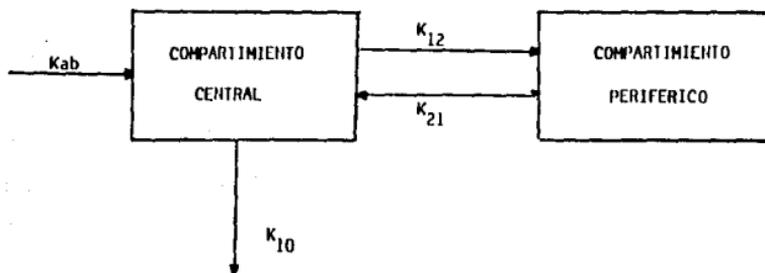
En el caso de un medicamento que penetra en el organismo de acuerdo con un proceso de absorción de primer orden aparente, se elimina también por un proceso de primer orden y se distribuye en el organismo según un modelo monocompartimental, se aplica la siguiente ecuación diferencial:

$$\frac{dx}{dt} = K_{ab} X_{ab} - K_{el} X_{el}$$

en la que  $K_{ab} X_{ab}$  es la velocidad de absorción del medicamento en el organismo, y  $K_{el} X_{el}$  es la velocidad de pérdida del medicamento por el organismo. Con la ayuda de las transformadas de Laplace se obtiene la siguiente relación entre la concentración del medicamento en el organismo y el tiempo.

$$C_p = \frac{K_{ab} FD}{V_d (K_{ab} - K_{el})} e^{-K_{el} \cdot t} - K_{ab} \cdot t$$

REPRESENTACION ESQUEMATICA DEL MODELO ABIERTO DE DOS  
COMPARTIMIENTOS, CON ABSORCION DE PRIMER ORDEN



- $K_{ab}$  = Constante de velocidad de absorción de primer orden aparente  
 $K_{12}$  = Constante de velocidad de primer orden de la transferencia del fármaco desde el compartimiento central al periférico.  
 $K_{21}$  = Constante de velocidad de primer orden de la transferencia del fármaco desde el compartimiento periférico al central.  
 $K_{10}$  = Constante de velocidad de eliminación de primer orden aparente del compartimiento central.

Para un medicamento que penetra al organismo mediante un proceso de absorción de primer orden aparente, y se distribuye en el organismo de acuerdo con un modelo bicompartimental, la función de disposición del compartimiento central ( $d_{s,c}$ ), es idéntica a la que se presenta tras una inyección intravenosa rápida, es decir

$$d_{s,c} = \frac{S + \Gamma_p}{(s + E_c)(s + E_p) - K_{12}K_{21}}$$

siendo  $E_c = K_{10} + K_{12}$ ,  $E_p = K_{21}$  y s.

Para describir la absorción de primer orden, se utiliza la siguiente función de entrada  $in_s$ :

$$in_s = \frac{K_{ab} F X_0}{s + K_{ab}}$$

en la que  $K_{ab}$  es la constante de velocidad de absorción de primer orden aparente y  $F$  es la fracción de la dosis administrada  $X_0$  absorbida tras la administración oral o intramuscular.

La transformada de Laplace de la cantidad de medicamento en el compartimiento central ( $Q_5, c$ ), es igual el producto de las funciones de disposición y de entrada de primer orden (es decir  $ds, c$  e  $in_s$ ), expresadas por las ecuaciones anteriores, por lo tanto:

$$a_s'c = \frac{K_a F X_0 (s + E_p)}{(s + K_{ab})(s + \alpha)(s + \beta)}$$

que al obtener la antitransformada de Laplace, en términos de concentración resulta la ecuación.

$$C_p = \frac{K_{ab} F X_0 (k_{21} - K_{ab})}{V_c (\alpha - K_{ab})(\beta - K_{ab})} e^{-K_{ab} \cdot \tau} + \frac{K_{ab} F X_0 (K_{21} - \alpha)}{V_c (K_{ab} - \alpha)(\beta - \alpha)} e^{-\alpha \cdot \tau} + \frac{K_{ab} F X_0 (K_{21} - \beta)}{V_c (K_{ab} - \beta)(\alpha - \beta)} e^{-\beta \cdot \tau}$$

puesto que, por definición  $\alpha$  es mayor que  $\beta$ , algún tiempo después de la administración, los términos  $e^{-K_{ab} \cdot \tau}$  y  $e^{-\alpha \cdot \tau}$  se aproximarán a cero, y la ecuación anterior se reducirá a:

$$C_p = \frac{K_a F X_0 (K_{21} - \beta)}{V_c (K_{ab} - \beta)(\alpha - \beta)} e^{-\beta \cdot \tau}$$

por consiguiente, la representación gráfica del logaritmo de la concentración plasmática en función del tiempo tras una entrada de primer orden en un modelo bicompartimental, será una curva triexponencial, cu ya parte final es rectilínea.

### APENDICE 3

#### CRITERIO DE INFORMACION DE AKIKE

En el análisis farmacocinético del curso temporal de la concentración plasmática de un fármaco es importante determinar el número de parámetros en el modelo farmacocinético.

El curso temporal de la concentración plasmática,  $C_p$  está dado como una suma de funciones exponenciales:

$$C_p = \sum_{i=1}^n a_i e^{-b_i t}$$

donde  $a_i$  y  $b_i$  son los coeficientes híbridos y los términos exponenciales en la ecuación lineal ( $b_i$  es mayor que cero),  $t$  es el tiempo y  $n$  es el número de términos exponenciales. Aquí el problema es cómo determinar el número de términos exponenciales en la ecuación anterior.

Akaike propuso un criterio de información (CIA) para expresar numéricamente la cantidad de información y para determinar estadísticamente el número de parámetros en una ecuación que representa un grupo de datos experimentales (41).

El criterio de información de Akaike está definido por la ecuación

$$CIA = N \ln Re + 2p$$

donde  $N$  es el número de datos experimentales,  $p$  es el número de parámetros en un modelo estimado y  $Re$  es la suma residual de cuadrados definida por

$$Re = \sum_{i=1}^N W_i (\hat{C}_i - C_i)^2$$

donde  $C_i$  es la concentración observada,  $\hat{C}_i$  es la concentración teórica y  $W_i$  es el factor de ponderación de la  $i$ ésima observación. Cuando la suma residual de cuadrados es casi igual para dos modelos diferentes se elige el modelo con el menor número de parámetros siguiendo el principio de parsimonia.

Si la exactitud de los datos es mayor a concentraciones plasmáticas elevadas que a concentraciones bajas, es adecuado suponer  $W_i=1$ .

APENDICE 4

MÉTODOS EMPLEADOS PARA EL CÁLCULO DE RÉGIMENES DE DOSIFICACIÓN, UTILIZANDO LOS PARÁMETROS FARMACOCINÉTICOS

MÉTODO A:

$\tau$  y  $C_{EE}^{MAX}$  variables, dosis fija y  $C_{EE}^{Min}$  fija.

$$\tau = 3.32 \, t_{1/2_{el}} \log \left( 1 + \frac{C_o^{Min}}{C_{EE}^{Min}} \right)$$

$$\frac{D_c}{D_m} = \frac{1}{1 - 10^{-0.3 \cdot \tau / t_{1/2_{el}}}}$$

MÉTODO B:

$\tau = 8 \, h$ ,  $C_{EE}^{Min}$  fijos. Dosis y  $C_{EE}^{MAX}$  fijos. Dosis y  $C_{EE}^{MAX}$  variables

$$\log \left( 1 + \frac{C_o^2}{C_{EE}^{Min}} \right) = \tau / 3.32 \, t_{1/2_{el}}$$

$$\frac{C_o^2}{C_o} = \frac{D_2}{D}$$

$$\frac{D_c}{D_m} = \frac{1}{1 - 10^{-0.3 \cdot \tau / t_{1/2_{el}}}}$$

MÉTODO C:

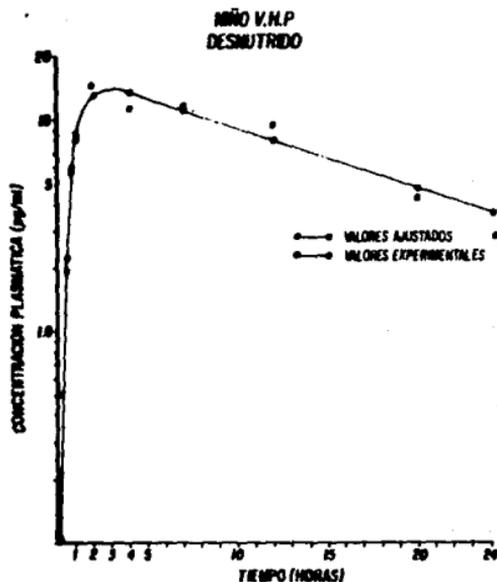
$\tau = t_{1/2_{el}}$ ,  $C_{EE}^{Min}$  fija

$$\frac{C_{min}}{C_o} = \frac{D_m}{D_c}$$

$$D_c = 2D_m$$

APENDICE 5

(PERFIL FARMACOCINETICO DEL METRONIDAZOL QUE COMPRENDE  
LOS VALORES EXPERIMENTALES Y LOS VALORES AJUSTADOS  
CON EL PROGRAMA NON-LINE, OBTENIDOS EN CADA  
NIÑOS DESNUTRIDO Y RECUPERADO DE LA  
DESNUTRICION SEVERA).



**RESUMEN DE LA ESTIMACION NO-LINEAL**

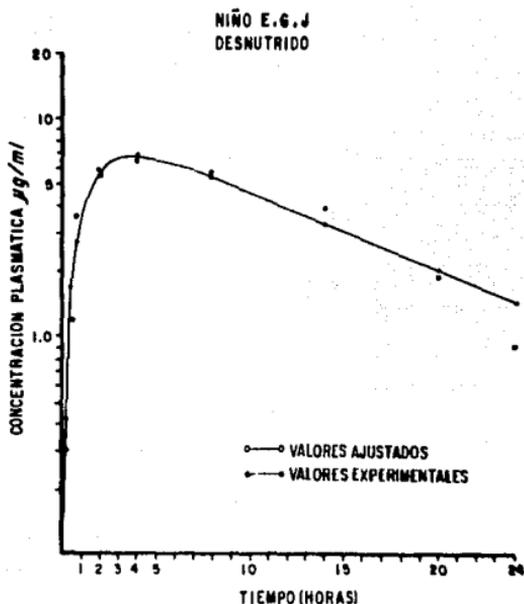
TIEMPO (h)	CONCENTRACION OBSERVADA (ug/ml)	CONCENTRACION CALCULADA (ug/ml)
0.25	0.50	0.00
0.50	2.20	1.97
0.75	5.75	5.83
1.00	8.00	8.54
2.00	14.12	13.12
4.00	11.75	13.21
7.00	11.39	11.04
12.00	9.60	8.04
20.00	4.40	4.84
24.00	2.89	3.75

SSQ Residuales = 7.22  
 SSQ Residuales Ponderados = 7.22

Suma corregida de observaciones al cuadrado = 190.75

$r = 0.98$

Suma corregida de las observaciones ponderadas al cuadrado = 190.75



## RESUMEN DE LA ESTIMACION NO-LINEAL

TIEMPO (h)	CONCENTRACION OBSERVADA (ug/ml)	CONCENTRACION CALCULADA (ug/ml)
0.25	0.30	0.42
0.50	1.20	1.69
0.75	3.63	2.74
2.00	5.56	5.81
4.00	6.65	6.84
8.00	5.58	5.49
14.00	3.89	3.34
20.00	1.89	2.00
24.00	0.90	1.42

SSQ Residuales = 1.73

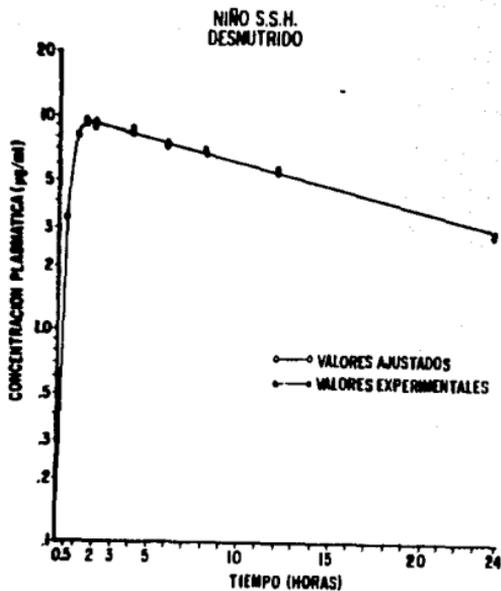
SSQ Residuales

Ponderados = 1.73

 $r = 0.98$ 

Suma corregida de las observaciones al cuadrado = 43.14

Suma corregida de las observaciones ponderadas al cuadrado = 43.14



## RESUMEN DE LA ESTIMACION NO-LINEAL

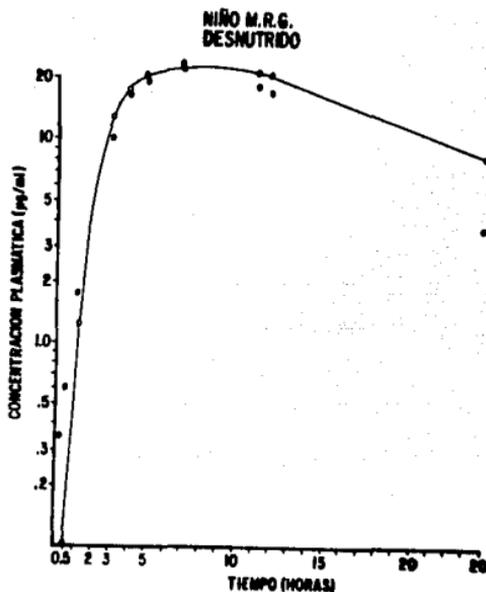
TIEMPO (h)	CONCENTRACION OBSERVADA (ug/ml)	CONCENTRACION CALCULADA (ug/ml)
0.50	3.43	3.43
1.00	8.12	8.12
1.50	9.31	9.18
2.00	9.00	9.28
4.00	8.87	8.46
6.00	7.25	7.61
8.00	6.85	6.84
12.00	5.75	5.53
24.00	2.80	2.92

SSQ Residuales = 0.45  
 SSQ Residuales Ponderados = 0.45

Suma corregida de las observaciones  
 al cuadrado = 45.85

$r = 0.99$

Suma corregida de las observaciones  
 ponderadas al cuadrado = 45.85



## RESUMEN DE LA ESTIMACION NO-LINEAL

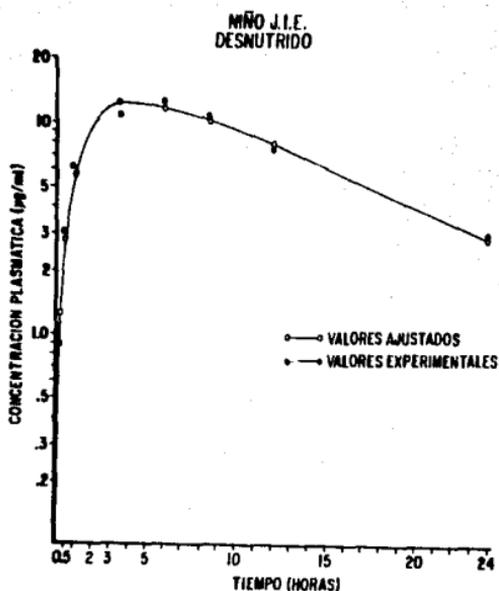
TIEMPO (h)	CONCENTRACION OBSERVADA (ug/ml)	CONCENTRACION CALCULADA (ug/ml)
0.25	0.35	0.00
0.50	0.60	0.00
1.25	1.80	1.22
3.00	10.40	13.14
4.00	17.00	17.45
5.00	19.50	20.38
7.00	23.60	23.24
11.25	18.30	21.89
12.00	17.10	21.14
24.00	3.40	8.09

SSQ Residuales = 60.70  
 SSQ Residuales Ponderados = 60.70

$r = 0.97$

Suma corregida de las observaciones al cuadrado = 721.43

Suma corregida de las observaciones ponderadas al cuadrado = 721.43



## RESUMEN DE LA ESTIMACION NO-LINEAL

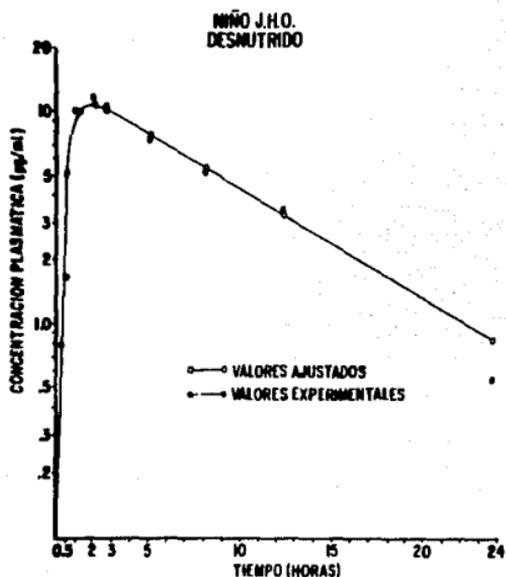
TIEMPO (h)	CONCENTRACION OBSERVADA (ug/ml)	CONCENTRACION CALCULADA (ug/ml)
0.25	0.90	1.26
0.50	3.00	2.88
1.00	6.12	5.56
3.50	10.80	11.55
6.00	12.32	11.78
8.50	10.50	10.34
12.00	7.60	7.94
24.00	2.90	2.80

SSQ Residuales = 1.45

SSQ Residuales

Ponderados = 1.45

 $r = 0.99$ Suma corregida de las observaciones al  
cuadrado = 125.71Suma corregida de las observaciones pon  
deradas al cuadrado = 125.71



## RESUMEN DE LA ESTIMACION NO-LINEAL

TIEMPO (h)	CONCENTRACION OBSERVADA (ug/ml)	CONCENTRACION CALCULADA (ug/ml)
0.00	0.00	0.00
3.00	9.94	9.93
5.00	7.92	7.94
8.00	5.50	5.57
12.00	3.70	3.46
24.00	0.56	0.83

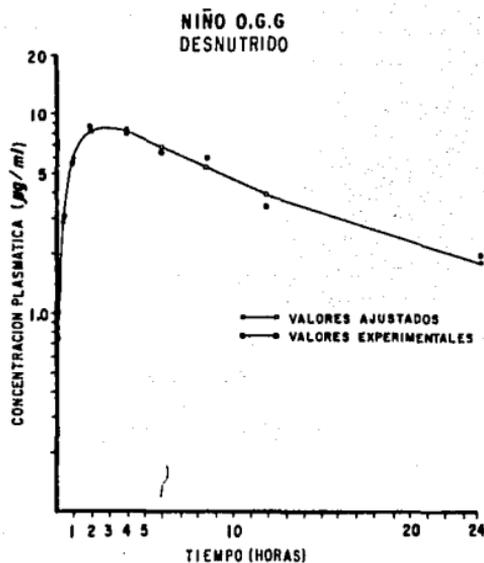
SSQ Residuales = 0.135

SSQ Residuales Ponderados = 0.135

r = 0.99

Suma corregida de las observaciones al cuadrado = 78.63

Suma corregida de las observaciones ponderadas al cuadrado = 78.63



## RESUMEN DE LA ESTIMACION NO-LINEAL

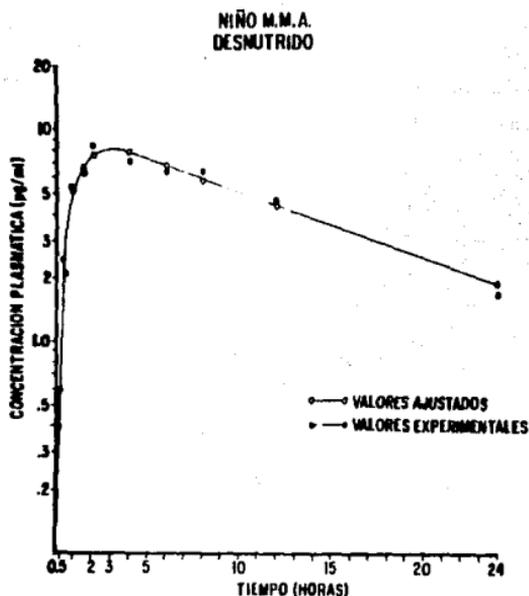
TIEMPO (h)	CONCENTRACION OBSERVADA (ug/ml)	CONCENTRACION CALCULADA (ug/ml)
0.25	1.00	0.74
0.50	3.00	2.94
1.00	5.80	5.83
2.00	8.45	8.13
4.00	8.03	8.05
6.00	6.52	6.88
8.50	6.15	5.55
12.00	3.40	4.17
24.00	1.90	1.78

SSQ Residuales = 1.26

SSQ Residuales

Ponderados = 1.26

 $r = 0.98$ Suma corregida de las observaciones al  
cuadrado = 57.46Suma corregida de las observaciones pon-  
deradas al cuadrado = 57.46



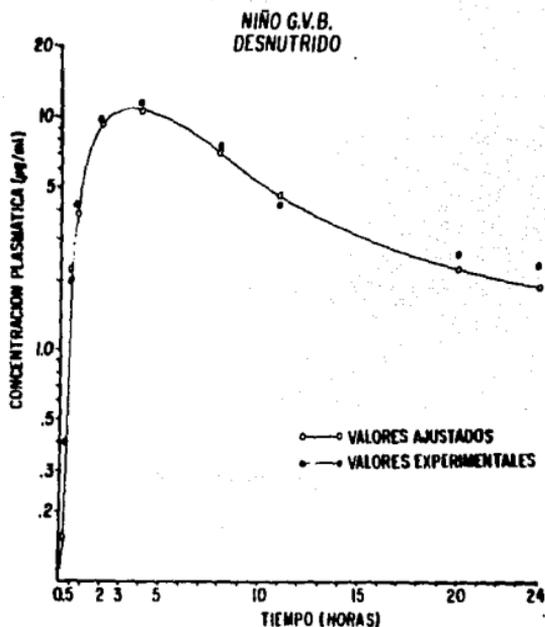
TIEMPO (h)	CONCENTRACION OBSERVADA (ug/ml)	CONCENTRACION CALCULADA (ug/ml)
0.25	0.58	0.39
0.50	2.20	2.49
1.00	5.38	5.26
1.50	6.40	6.78
2.00	8.22	7.56
4.00	7.32	7.77
6.00	6.68	6.88
8.00	6.46	5.97
12.00	4.50	4.47
24.00	1.70	1.88

SSQ Residuales = 1.22  
 SSQ Residuales Ponderados = 1.22

$r = 0.99$

Suma corregida de las observaciones al cuadrado = 61.29

Suma corregida de las observaciones pon deradas al cuadrado = 61.29



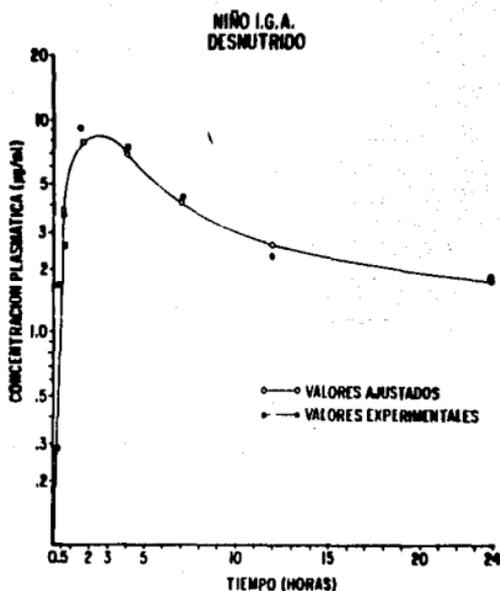
TIEMPO (h)	CONCENTRACION OBSERVADA (ug/ml)	CONCENTRACION CALCULADA (ug/ml)
0.25	0.45	0.11
0.50	2.00	2.20
0.75	4.24	3.96
2.00	9.66	9.15
4.00	11.47	10.56
8.00	7.40	7.09
11.00	4.30	4.83
20.00	2.60	2.23
24.00	2.31	1.84

SSQ Residuales = 2.03  
 SSQ Residuales Ponderadas = 2.03

$r = 0.99$

Suma corregida de las observaciones al cuadrado = 113.06

Suma corregida de las observaciones pon\_  
 deradas al cuadrado = 113.06



## RESUMEN DE LA ESTIMACION NO-LINEAL

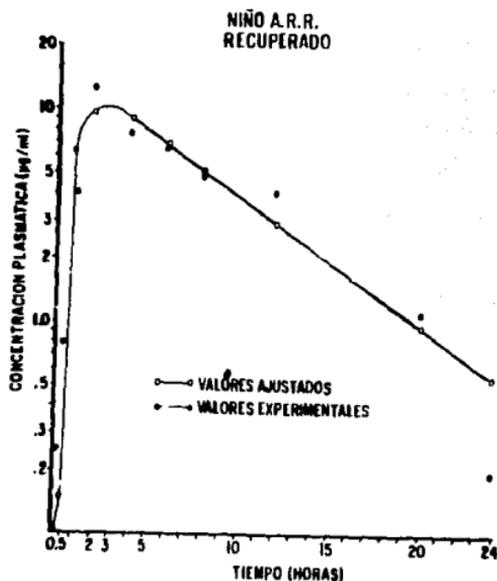
TIEMPO (h)	CONCENTRACION OBSERVADA (ug/ml)	CONCENTRACION CALCULADA (ug/ml)
0.33	1.74	0.28
0.66	2.64	3.79
1.50	9.15	8.03
4.00	7.56	7.05
7.00	4.38	4.15
12.00	2.30	2.66
24.00	1.80	1.77

SSQ Residuales = 5.21  
 SSQ Residuales Ponderados = 5.21

$r = 0.95$

Suma corregida de las observaciones al cuadrado = 53.97

Suma corregida de las observaciones ponderadas al cuadrado = 53.97



## RESUMEN DE LA ESTIMACION NO-LINEAL

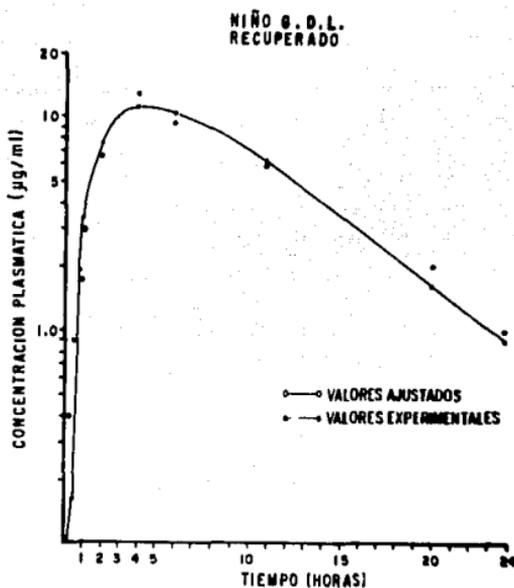
TIEMPO (h)	CONCENTRACION OBSERVADA (ug/ml)	CONCENTRACION CALCULADA (ug/ml)
0.25	0.30	0.00
0.50	0.80	0.15
1.00	4.20	6.05
2.00	12.37	9.95
4.00	7.73	9.11
6.00	6.69	7.03
8.00	5.10	5.33
12.00	4.18	3.06
20.00	1.10	1.00
24.00	0.20	0.57

SSQ Residuales = 13.27

SSQ Residuales

Ponderados = 13.27

 $r = 0.95$ Suma corregida de las observaciones al  
cuadrado = 138.55Suma corregida de las observaciones pon  
deradas al cuadrado = 138.55



## RESUMEN DE LA ESTIMACION NO-LINEAL

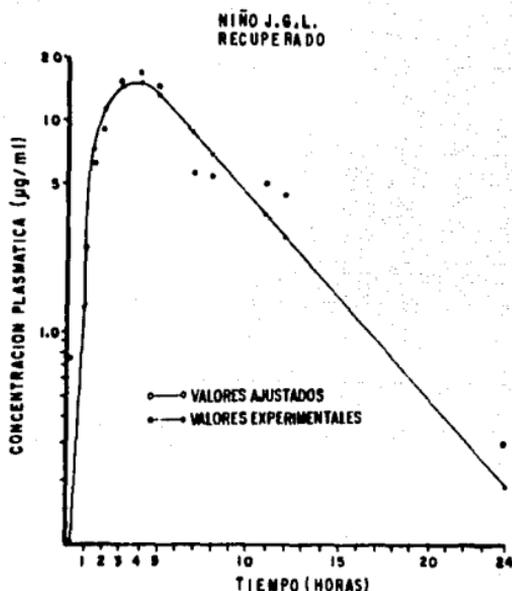
TIEMPO (h)	CONCENTRACION OBSERVADA (ug/ml)	CONCENTRACION CALCULADA (ug/ml)
0.25	0.40	0.00
0.50	0.90	0.16
0.75	1.71	1.92
1.00	3.00	3.46
2.00	6.89	7.84
4.00	13.02	11.04
6.00	9.52	10.65
11.00	6.16	6.33
20.00	2.00	1.68
24.00	1.06	0.90

SSQ Residuales = 7.23

SSQ Residuales

Ponderados = 7.23

 $r = 0.97$ Suma corregida de las observaciones al  
cuadrado = 164.13Suma corregida de las observaciones pon-  
deradas al cuadrado = 164.13



## RESUMEN DE LA ESTIMACION NO-LINEAL

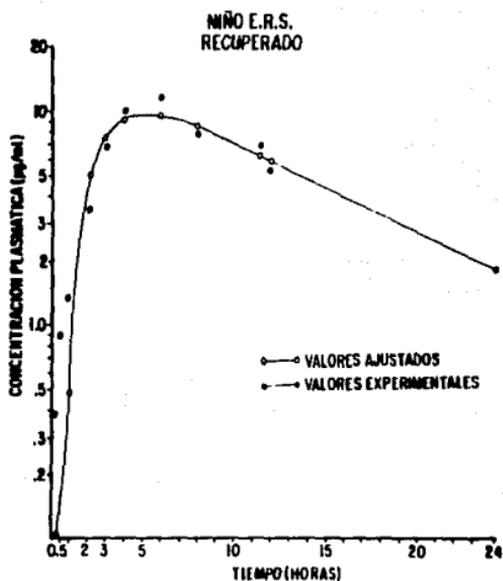
TIEMPO (h)	CONCENTRACION OBSERVADA (ug/ml)	CONCENTRACION CALCULADA (ug/ml)
0.25	0.77	0.00
1.00	2.50	1.33
1.50	6.40	7.30
2.00	9.00	11.04
3.00	15.00	14.22
4.00	16.60	14.20
5.00	14.00	12.79
7.00	5.60	8.97
8.00	5.40	7.24
11.00	5.10	3.54
12.00	4.50	2.75
24.00	2.60	0.11

SSQ Residuales = 41.17  
 SSQ Residuales Ponderados = 41.17

$r = 0.93$

Suma corregida de las observaciones al cuadrado = 301.31

Suma corregida de las observaciones ponderadas al cuadrado = 301.31



## RESUMEN DE LA ESTIMACION NO-LINEAL

TIEMPO (h)	CONCENTRACION OBSERVADA (ug/ml)	CONCENTRACION CALCULADA (ug/ml)
0.25	0.38	0.00
0.50	0.90	0.00
1.00	1.35	0.49
2.00	3.50	5.02
3.00	7.00	7.66
4.00	10.00	9.05
6.00	11.50	9.68
8.00	8.20	8.93
11.50	6.20	6.79
12.00	5.65	6.49
24.00	3.10	1.87

SSQ Residuales = 11.74

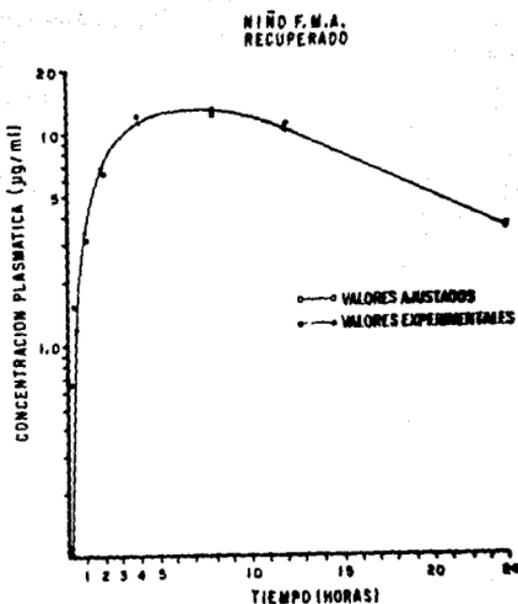
SSQ Residuales

Ponderados = 11.74

r = 0.96

Suma corregida de las observaciones al cuadrado = 139.98

Suma corregida de las observaciones ponderadas al cuadrado = 139.98



## RESUMEN DE LA ESTIMACION NO-LINEAL

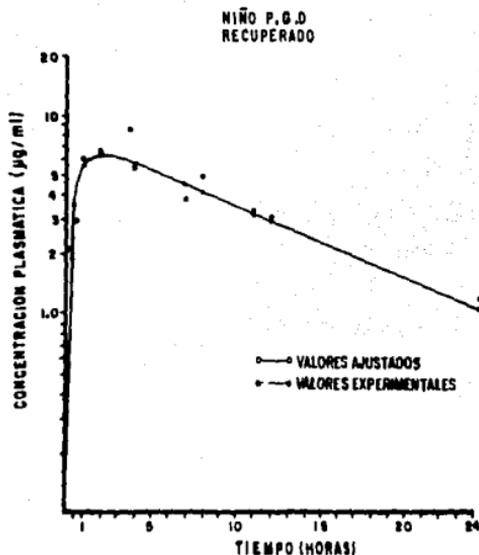
TIEMPO (h)	CONCENTRACION OBSERVADA (ug/ml)	CONCENTRACION CALCULADA (ug/ml)
0.25	0.66	0.00
0.50	1.50	1.20
1.00	3.20	3.45
2.00	6.60	6.97
4.00	11.60	11.05
8.00	12.10	12.44
12.00	10.40	10.28
24.00	3.40	3.40

SSQ Residuales = 1.15  
 SSQ Residuales Ponderados = 1.15

$r = 0.99$

Suma corregida de las observaciones al cuadrado = 151.38

Suma corregida de las observaciones ponderadas al cuadrado = 151.38



## RESUMEN DE LA ESTIMACION NO-LINEAL

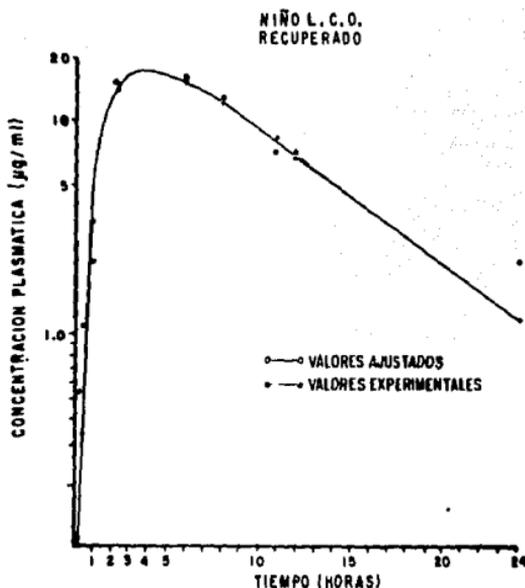
TIEMPO (h)	CONCENTRACION OBSERVADA (ug/ml)	CONCENTRACION CALCULADA (ug/ml)
0.25	2.20	1.90
0.50	3.00	3.66
1.00	6.00	5.51
2.00	6.38	6.36
4.00	5.60	5.72
7.00	3.81	4.52
8.00	4.90	4.17
11.00	3.32	3.29
12.00	3.00	3.00
24.00	1.80	1.50

SSQ Residuales = 1.81  
 SSQ Residuales  
 Ponderados = 1.81

$r = 0.97$

Suma corregida de las observaciones al  
 cuadrado = 34.45

Suma corregida de las observaciones pon  
 deradas al cuadrado = 34.45



## RESUMEN DE LA ESTIMACION NO-LINEAL

TIEMPO (h)	CONCENTRACION OBSERVADA (ug/ml)	CONCENTRACION CALCULADA (ug/ml)
0.25	0.54	0.00
0.50	1.20	0.34
0.75	2.40	3.49
2.25	14.40	14.19
6.00	15.40	15.09
8.00	12.20	12.12
11.00	7.20	8.07
12.00	7.10	6.98
24.00	2.20	1.12

SSQ Residuales = 4.31

SSQ Residuales

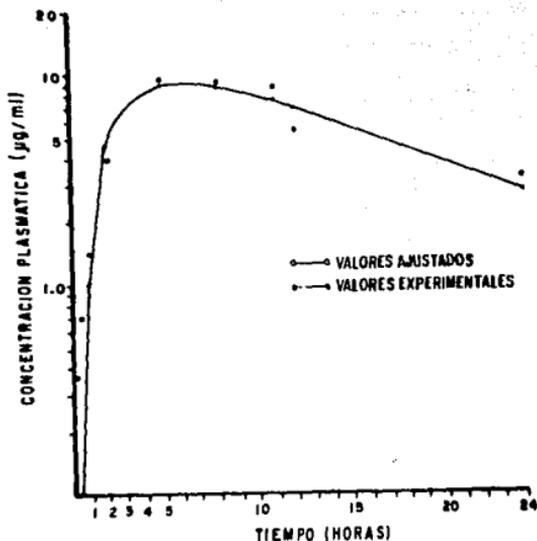
Ponderados = 4.31

 $r = 0.99$ 

Suma corregida de las observaciones al cuadrado = 271.96

Suma corregida de las observaciones ponderadas al cuadrado = 271.96

NIÑO I. F.S.  
RECUPERADO



RESUMEN DE LA ESTIMACION NO-LINEAL

TIEMPO (h)	CONCENTRACION OBSERVADA (ug/ml)	CONCENTRACION CALCULADA (ug/ml)
0.25	0.36	0.00
0.50	0.70	0.00
1.00	1.40	1.01
2.00	4.00	4.78
5.00	9.60	9.04
8.00	9.00	8.91
11.00	8.70	7.60
12.00	5.40	7.10
24.00	3.20	2.75

SSQ Residuales = 5.96

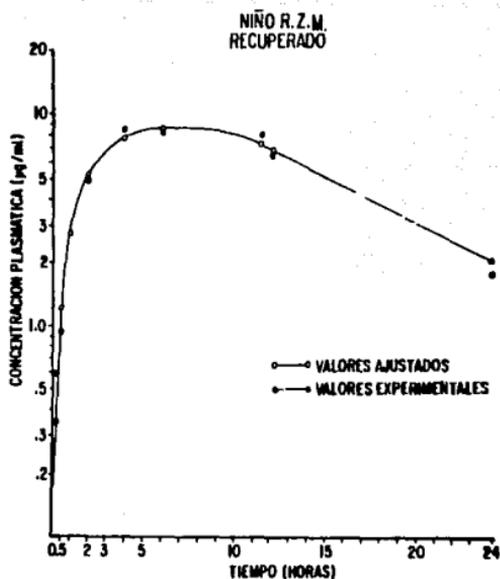
SSQ Residuales

Ponderados = 5.96

$r = 0.97$

Suma corregida de las observaciones al cuadrado = 107.45

Suma corregida de las observaciones ponderadas al cuadrado = 107.45



## RESUMEN DE LA ESTIMACION NO-LINEAL

TIEMPO (h)	CONCENTRACION OBSERVADA (ug/ml)	CONCENTRACION CALCULADA (ug/ml)
0.25	0.60	0.35
0.50	0.96	1.23
1.00	2.88	2.79
2.00	4.98	5.21
4.00	8.85	7.92
6.00	8.40	8.77
7.00	8.25	8.77
11.50	7.80	7.13
12.00	6.50	6.88
24.00	1.74	2.08

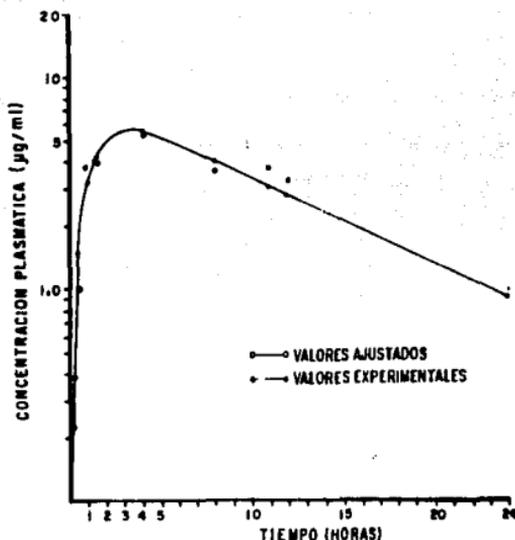
SSQ Residuales = 2.18  
 SSQ Residuales Ponderados = 2.18

$r = 0.98$

Suma corregida de las observaciones al al cuadrado = 97.74

Suma corregida de las observaciones pon deradas al cuadrado = 97.74

NIÑO N. G. H.  
RECUPERADO



RESUMEN DE LA ESTIMACION NO-LINEAL

TIEMPO (h)	CONCENTRACION OBSERVADA (ug/ml)	CONCENTRACION CALCULADA (ug/ml)
0.25	0.39	0.22
0.50	1.00	1.45
1.00	3.80	3.23
1.50	4.10	4.34
4.00	5.40	5.48
8.00	3.60	4.07
11.00	3.70	3.09
12.00	3.20	2.82
24.00	0.20	0.92

SSQ Residuales = 1.87

SSQ Residuales

Ponderados = 1.87

$r = 0.96$

Suma corregida de las observaciones al cuadrado = 26.86

Suma corregida de las observaciones ponderadas al cuadrado = 26.86

REFERENCIAS

1. Jolles G E: Origin and antiinfective activities of metronidazole, in: Metronidazole. Proceedings of the International Metronidazole Conference. Montreal, Quebec, Canada, May 26-28, 1976. Excerpta Medica 1977, pp 3-11.
2. Cosar C, Crisan C, Horclois R, Jacob R, Robert J, Tchelitcheff S and Vaupre R: "Nitroimidazoles. Preparation et activité chimiothérapeutique". *Arzneim Forsch* 1966; 16: 23-29.
3. Powell S J, Macleod I, Wilmont A J and Elsdon Dew R: Metronidazole in amoebic dysentery and amoebic liver abscess. *Lancet* 1966; 2: 1329-1331.
4. Schneider J: Treatment of giardiasis (lambliasis) with metronidazole. *Bulletin de la Société de Pathologie Exotique* 1961; 54: 84-95.
5. Khambatta R B: Metronidazole in giardiasis. *Ann Trop Med Parasitol* 1971; 65: 487-489.
6. Shin D L: Vincent's Disease and Its Treatment, in: Metronidazole. Proceeding of the International Metronidazole Conference. Montreal, Quebec, Canada. May 26-28, 1976. Excerpta Medica 1977, pp 334-340.
7. Davies A H, McFadzean J A and Squires S: Treatment of Vincent's stomatitis with metronidazole. *Brit Med J* 1974; 1: 1149-1150.
8. Freeman W A, McFadzean J A and Whelan J P F: Activity of metronidazole against experimental tetans and gangrene. *J Appl Bacteriol* 1968; 31: 443-447.
9. Tally F P, Sutter V L and Finegold S M: Metronidazole versus anaerobes. In vitro data and initial clinical observations. *Calif Med* 1972; 117: 22-26.

10. Ingham J R, Rich G E, Selkon J B, Hale J H, Roxby C M, Betty M J, Johnson R W G and Uldall P R: Treatment with metronidazole of three patients with serious infections due of bacteroides fragilis. J Antimicrob Chemother 1975; 1: 235-242.
11. Feldman W E: Bacteroides fragilis ventriculitis and meningitis. Am J Dis Child 1976; 130: 880-883.
12. Ingham H R, Selkon J B and Roxby C M: Bacteriological study of otogenic cerebral abscesses: chemotherapeutic role of metronidazole. Br Med J 1977; 2: 991-993.
13. Willis A T, Ferguson I R, Jones P H, Phillips K D, Tearle P V, Berry R B, Fiddian R V, Graham D F, Harland D M C, Mee W M, Rothwell R L, Sutch I, Kilbey C, Edwards D: Metronidazole in prevention and treatment of bacteroides infections after appendicectomy. Br Med J 1976; 1: 318-321.
14. Willis A T, Ferguson I R, Jones P H, Phillips K D, Tearle P V, Graham D F, Harland D H C, Hughes D F R, Knight D, Mee W M, Pashby N, Rothwell - Jackson R L, Sachdeva A K, Sutch I, Kilbey C, Edwards D: Metronidazole in prevention and treatment of bacteroides infections in elective colonic surgery. Br Med J 1977; 1: 607-610.
15. Galgiani J N, Busch D F, Brass C, Rumans L W, Mangels J I, Stevens D A: Bacteroides fragilis endocarditis, bacteremia and other infections treated with oral or intravenous metronidazole. Am J Med 1978; 65: 284-289.
16. The United States Pharmacopeia, Twentieth Revision. 12601 Twinbrook Parkway, Rockville, Md. 20852. 1980, pp 530-531, Metronidazole.
17. British Pharmacopeia 1980, Volume 1. London Her Majesty's Stationery office 1980. p 294, Metronidazole.
18. The Merck index, 9th ed. Merck and Co., Inc Rahway, N J., U.S.A. 1976, p 279, Metronidazole.

19. Sutter V L and Finegold S M: In vitro studies with metronidazole against anaerobic bacteria, in: Metronidazole. Proceedings of the International Metronidazole Conference. Montreal, Quebec Canada. May 26-28, 1976. Excerpta Medica 1977, pp 279-285.
20. Ralph E D and Kirby W M M: Unique bactericidal action of metronidazole against Bacteroides fragilis and Clostridium perfringens Antimicrob Agents Chemother 1975; 8: 409-420.
21. Müller M: Mode of action of metronidazole on anaerobic bacteria and protozoa. Surgery 1983; 93: 165-171.
22. Goodman A y Gilman A: Las bases farmacológicas de la terapéutica. 6a. Edición (traducción al español) Ed. Médica Panamericana. Argentina 1981, pp 1057-1059.
23. Roe F J C: Toxicologic evaluation of metronidazole with particular reference to carcinogenic, mutagenic, and teratogenic potential. Surgery 1983; 93: 158-164.
24. Cella P L: Experimental studies on the teratology of metronidazol. Rev Patolog Clin 1969; 24: 529-537.
25. Hartley-Asp B: Metronidazole: Absence of mammalian cytogenicity. Scand J Infect Dis (supp) 1981; 26: 72-74.
26. Lambert B, Lindblad A, Rinborg U: Absence of genotoxic effects of metronidazole and two of its urinary metabolites on human Lymphocytes in vitro. Mutat Res 1979; 67: 281-287.
27. Prosser J S, Hesketh L C: Hypoxic cell sensitizers and sister chromatid exchanges. Br J Radiol 1980; 53: 376-377.
28. Mitelman F, Strömbeck B, Ursing B: No cytogenetic effect of Metronidazole. Lancet 1980; 1: 1249-1250.
29. Rustia M, Shubik P: Induction of Lung tumors and malignant lymphomas in mice by metronidazole. J Natl Cancer Inst 1972; 48: 721-729.

30. Beard C M, Kenneth R N, Noller K L, O'Fallon W M, Kurland L T, Dockerty M B: Lack of evidence for cancer due to use of metronidazole. *N Engl J Med* 1979; 301: 519-522.
31. Friedman G D, Ury H K: Initial screening for carcinogenicity of commonly used drugs. *J Natl Cancer Inst* 1980; 65: 723-733.
32. Houghton G W, Thorne P S, Smith J, Templeton R and Collier J: Comparison of the pharmacokinetics of metronidazole in healthy female volunteers following either a single oral or intravenous dose. *Br J Clin Pharmacol* 1979; 8: 337-341.
33. Rabin H R, Urtasun R C, Partington J, Koziol D, Sharon M and Walker K: High-Dose Metronidazole: Pharmacokinetics and bioavailability using an IV preparation and application of its use as a radiosensitizer. *Cancer Treatment Reports* 1980; 64: 1087-1095.
34. Jager-Roman E, Doyle P E, Baird-Lambert J, Cvejic M and Buchanan N: Pharmacokinetics and tissue distribution of metronidazole in the newborn infant. *J Pediatr* 1982; 100: 651-654.
35. Hall P, Kaye C M, McIntosh N and Steele J: Intravenous metronidazole in the newborn. *Arch Dis Child* 1983; 58: 529-531.
36. Upadhyaya Z P, Bhatnagar V, and Basu N: Pharmacokinetics of intravenous metronidazole in neonates. *J Pediatr Surgery* 1988; 23: 263-265.
37. Roos R, Höpner F, Marget W, Von Hattinberg H M, Belohradsky B H, Kaye C M and Parsons R L: Pharmacokinetics of Metronidazole in infants and children. *European Metronidazole Symposium* 1981; 23-28.
38. Ludwig E, Csiba A, Magyar T, Szöcs G and Graber H: Age-associated pharmacokinetic changes of metronidazole. *Int J Clin Pharmacol* 1983; 2: 87-91,
39. Farrell G, Baird-Lambert J, Cvejic M and Buchanan N: Disposition and metabolism of metronidazole in patients with liver failure. *Hepatology* 1984; 4: 722-726.

40. Somogy A, Kong C B, Curr F W, Sabto J, Spicer W J and McLean A J: Metronidazole pharmacokinetics in patients with acute renal failure. *J Antimicrob Chemother* 1984; 13: 183-189.
41. Turgeon P L, Dufresne L R, Ogilvie R I and Kreeft J H: Biologic activity of metronidazole in plasma and urine of volunteers with normal or impaired renal function. *Surgery* 1983; 93: 154-157.
42. Kreeft J H, Ogilvie R I and Dufresne L R: Metronidazole kinetics in dialysis patients. *Surgery* 1983; 93: 149-153.
43. Stambaugh J E, Feo L G and Manthei R W: The isolation and identification of the urinary oxidative metabolites of metronidazole in man. *J Pharmacol Exp Ther* 1968; 161: 373-381.
44. Ralph E D, Clarke J T, Libke R D, Luthy R D, and Kirby W M M: Pharmacokinetics of metronidazole as determined by bioassay. *Antimicrob Agents Chemother* 1974; 6: 691-696.
45. Levison M E: Microbiological agar diffusion assay for metronidazole concentrations in serum. *Antimicrob Agents Chemother* 1974; 5: 466-468.
46. Ingham H R, Rich G E, Selkon J B, Hale J H, Roxby C M, Betty M J, Johnson R W G and Uldall P R: Treatment with metronidazole of three patients with serious infections due to Bacteroides fragilis. *J Antimicrob Chemother* 1975; 1: 235-242.
47. Ings R M J, McFadzean J A and Ormerod W E: The fate of metronidazole and its implications in Chemotherapy. *Xenobiotica* 1975; 5: 223-235.
48. De Silva J A F, Munno N, Strojny N: Absorptiometric, polarographic and gas chromatography assay for the determination of N-1-substituted nitroimidazoles in blood and urine. *J Pharm Sci* 1970; 59: 201-210.

49. Lau E P K, Yao C, Lewis M, Senkowski B Z: Colorimetric determination of some N-1-sustituted nitroimidazoles in blood and urine. *J Pharm Sci* 1969; 58: 55-57.
50. Amon I, Amon K and Huller H: Pharmacokinetics and therapeutic efficacy of metronidazole at different dosages. *Int J Clin Pharmacol Biopharm* 1978; 16: 384-386.
51. Midha K K, McGilveray I J and Cooper J K: Determination of therapeutic levels of metronidazole in plasma by gas-liquid chromatography. *J Chromatogr* 1973; 87: 491-497.
52. Marques R A, Stafford B, Flynn N and Sadée W: Determination of metronidazole and misonidazole and their metabolites in plasma and urine by high-performance liquid chromatography. *J Chromogr* 1978; 146: 163-166.
53. Wheeler L A, De Meo M, Halula M, George L, and Heseltine P: Use of high-pressure liquid chromatography to determine plasma levels of metronidazole and metabolites after intravenous administration. *Antimicrob Agents Chemother* 1978; 13: 205-209.
54. Jensen J CH and Gugler R: Sensitive high-performance liquid chromatographic method for the determination of metronidazole and metabolites. *J Chromatogr* 1983; 277: 381-384.
55. Bengoa J M: The problem of malnutrition. *W. H. O. Chronicle*. 1974; 28: 3.
56. Béhar M, Ascoli W and Scrimshaw N S: An investigation into the causes of death in children in four rural communities in Guatemala. *Bull W. H. O.* 1958; 19: 1093-1102.
57. Cravioto J, Arrieta R, y Ortega R: Desnutrición en la infancia (primera parte). *Rev Mex Ped* 1988; 55: 245-260.

58. Frenk S: El estado de nutrición del niño mexicano. Lineamientos para el desarrollo de un plan nacional de alimentación y nutrición. Secretaría de la Presidencia. CONACYT, México; 1976; pp 63-66.
59. Cravioto J: Consideraciones epidemiológicas y bases para la formulación de un programa de prevención de la desnutrición. Bol Med Hosp Infant (Méx) 1958; 15: 925-938.
60. Shin, D L S: Metronidazole in Acute Ulcerative Gingivitis. (Letter to the editor). Lancet 1962; 1: 1191.
61. Brogden R N, Heel R C, Speight I M, Avery G S: Metronidazole in anaerobic infections: A review of the activity, Pharmacokinetics and Therapeutic USC. Drugs 16: 387-417, 1978.
62. Powell S J, MacLeod I, Wilmot A J, Elsdon-Dew R: Metronidazole - in amoebic dysentery and amoebic Liver abscess. Lancet 1966; 2: 1329-1331.
63. Berman B W, King F H, Rubenstein D S, and Long S S: Bacteroides fragilis meningitis in neonate successfully treated with metronidazole. J Pediatr 1976; 93: 793-795.
64. Stambaugh J E, Feo L G, and Manthei R W: The isolation and identification of the urinary oxidative metabolites of metronidazole in man. J Pharmacol and Exp Ther 1968; 161: 373-381.
65. Jager-Roman E, Doyle P E, Baird-Lambert J, Cvejic M, and Buchanan N: Pharmacokinetics and tissue distribution of metronidazole in the newborn infant. J Pediatr 1982; 100: 651-654.
66. Neims A H, Warner M, Loughnan P M, and Aranda J V: Developmental aspects of the hepatic cytochrome p-450 monooxygenase system. Ann Rev Pharmacol Toxicol 1976; 16: 427-445.
67. Lanbeck K and Lindström B: Determination of metronidazole and tinidazole in plasma and feces by high-performance liquid chromatography. J Chromatogr 1979; 162: 117-121.

68. Gómez F: Desnutrición. Bol Med Hosp Infant (Méx) 1946; 3: 543-551.
69. Arrieta R y Cravioto J: Desnutrición Protéico calórica en el niño. En: Nueva guía para el diagnóstico y tratamiento del paciente pediátrico. Ed. Rodríguez, R. Hospital del Niño DIF, México, D.F., 1977: Capítulo 14; 149-182.
70. Gómez F, Ramos Galván R y Cravioto J; Nutritional recovery syndrome. Pediatrics 1952; 10: 513-526.
71. Human Experimentation: Declaration of Helsinki. Ann Int Med 1966; 65: 367-368.
72. Castilla-Serna L, Jurado-García E, Lares-Asseff I, Ruiz-Maldonado R, y Cravioto-Muñoz J: Propuesta de un instrumento guía para la estimación del riesgo ético en los protocolos de investigación en la que participan seres humanos. Gac Méd Méx 1986; 122: 93-103.
73. Brown R D and Manno J E: Estrip, a Basic Computer Program for Obtaining Initial Polixponential Parameter Estimates. J Pharm Sci 1978; 67: 1687-1691.
74. Boxenbaum H G, Riegelman S, Elashoff R M: Statistical Estimations in Pharmacokinetics. J Pharmacokin Biopharm 1974; 2: 123-148.
75. Dixon W J, Brown H B: Derivative-free Nonlinear Regression, in: BMDP-79 (Biomedical Computer Program-P-Series). Ed. by University of California Press, 1979: 484-498.
76. Gibaldi M and Perrier D: Pharmacokinetics. Vol I Marcel Dekker, Inc., New York: 1975; Volume 1: pp 1-43.
77. Gibaldi M and Perrier D: Pharmacokinetics. Vol I Marcel Dekker, Inc., New York: 1975; Volume 1: pp 45-96.

78. Yamaoka K, Nakagawa T, and Uno T: Application of Akaike's information criterion (AIC) in the evaluation of linear pharmacokinetic equations. *J Pharmacokin Biopharm* 1978; 6: 165-175.
79. Dixon W J y Massey F J: Regresión y correlación, capítulo 11, en: *Introducción al análisis estadístico*. McGraw-Hill, México. 1977, pp 185-204.
80. Dixon W J y Massey F J: Análisis de la covarianza, capítulo 12 en: *Introducción al análisis estadístico*. McGraw-Hill, México. 1977, pp 205-216.
81. Schumacher G E and Griener J C: *Sourcebook on Clinical Pharmacy*, 2nd edition. Vol. 29, 1972, pp 235-245.
82. Siegel S.: *Estadística no paramétrica*. 4a. reimpresión en español México, D.F.: Editorial Trillas, 1978, pp 143-155.
83. Fonseca Gonzalez L: *Farmacocinética Clínica del Metronidazol*. Tesis de Maestría en Farmacia. Facultad de Química. División de Estudios de Posgrado, UNAM. México, D.F. 1985.
84. Rodríguez J M: *Determinación de Metronidazol en Fluidos Biológicos para Cromatografía gas-líquido*. Tesis Profesional, Facultad de Química, UNAM. 1979.
85. Woolf T F and Jordan R A: Basic concepts in drug metabolism: Part I. *J Clin Pharmacol* 1987; 27: 15-17.
86. Jordan R A and Woolf T F: Basic concepts in drug metabolism: Part II. *J Clin Pharmacol* 1987; 27: 87-90.
87. Krishnaswamy K: *Nutrition and drug metabolism*. National Institute of Nutrition. Indian Council of Medical Research. Hyderabad, India. Annual Report, 1977; pp 148-153.

88. Lares-Asseff I, Santiago Porras P, Pérez Ortiz B y Cravioto J: Farmacocinética de la antipirina en niños desnutridos de tercer grado durante la etapa aguda y en su recuperación. Bol Med Hosp Infant Méx 1988; 45: 298-306.
89. Metha S, Kalsi H K, Jayaraman S, Mathur V S: Chloramphenicol metabolism in children with protein-calorie malnutrition. Am J Clin Nutr 1975; 28: 977-981.
90. Lares-Asseff I, Morlán M, Pérez Ortiz B, y Cravioto J: Farmacocinética del cloranfenicol y Estudios de Simulación de Regímenes de Dosis múltiple en Niños Desnutridos de tercer grado en la Etapa Aguda y en su Recuperación. Memorias de la LXI Reunión Reglamentaria de la Asociación de Investigación Pediátrica (AIP). Valle de Bravo, Estado de México. 6 y 7 de diciembre de 1985. pp 154-173.
91. Loft S, Sonne J, Poulsen H E, Petersen K T, Jorgensen B G, and Dossing M: Inhibition and Induction of metronidazole and antipyrine metabolism. Eur J Clin Pharmacol 1987; 32: 35-41.
92. Jensen J CH, Gugler R: Single and multiple-dose metronidazole kinetics. Clin Pharmacol Ther 1983; 34: 481-487.
93. Jensen J CH, Gugler R: Interaction between metronidazole and drugs eliminated by oxidative metabolism. Clin Pharmacol Ther 1985; 37: 407-410.
94. Ralph E D: Clinical pharmacokinetic of metronidazole. Clin Pharmacokinetic 1983; 8: 43-62.
95. Raghuram T C and Krishnaswamy K: Tetracycline absorption in malnutrition. Drug Nutr Interact 1981; 1: 23-29.